

Universität Bielefeld
Fakultät für Gesundheitswissenschaften

Dissertation

**Untersuchungen zur Infektionsepidemiologie, Qualität von
labordiagnostischen Testsystemen und Disease-Management der
Helicobacter pylori-Infektion –
Untersuchungen in einer betrieblichen Population und bei
niedergelassenen Ärzten.**

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Petra Ina Pfefferle

aus Wolfenbüttel

Gutachter: Professor Dr. Alexander Krämer
Zweitgutachterin: Professorin Dr. Claudia Hornberg

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 2005

Meinem Bruder Gunnar
Offb 15, 2-4

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XIV
KAPITEL I - EINLEITUNG	1
1.1 Betrachtungen zur Co-Evolution von Mensch und <i>Helicobacter pylori</i>	1
1.2 Zielsetzung der Studie	6
KAPITEL II – WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	9
2.1 Entdeckung des Bakteriums <i>Helicobacter pylori</i>	9
2.2 Charakteristika des Bakteriums <i>Helicobacter pylori</i>	11
2.2.1 Taxonomische Einordnung	11
2.2.2 Morphologie, Habitat und mikrobiologische Kultur	11
2.2.3 Pathogenität und Virulenzfaktoren	14
2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren	23
2.3.1 Prävalenz der Infektion	23
2.3.2 <i>Helicobacter pylori</i> und Risikofaktoren des Wirts	26
2.3.3 Zeitpunkt und Art der Übertragung	32
2.4 Medizinische Aspekte der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	33
2.4.1 <i>Helicobacter pylori</i> und die Gastritis	34
2.4.2 <i>Helicobacter pylori</i> und das Ulkusleiden	42
2.4.3 <i>Helicobacter pylori</i> und das Magenkarzinom	46
2.4.4 <i>Helicobacter pylori</i> und das MALT-Lymphom	49
2.4.5 <i>Helicobacter pylori</i> und die Dyspepsie	51
2.4.6 Das pathogene Geschehen um die <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion im Überblick	53

2.5	Diagnostik der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	54
2.5.1	Gastroskopie, mikroskopisch- histologischer Nachweis und Kultur	54
2.5.2	Serologie	55
2.5.3	<i>Helicobacter pylori</i> -Antigen-Nachweis aus Stuhlproben	58
2.5.4	<i>Helicobacter pylori</i> -Urease-Nachweis aus Speichelproben	58
2.5.5	Nachweis der <i>Helicobacter. pylori</i> -Infektion durch den ¹³ C-Atemtest	59
2.5.6	PCR-basierte Testverfahren	60
2.6	<i>Disease-Management</i> und gesundheitsökonomische Aspekte der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	60
2.6.1	Evidenzbasierte Leitlinienentwicklung für das Disease-Management	60
2.6.2	Leitlinienentwicklung als Qualitätssichernder Prozess	62
2.6.3	Maasricht-Konsensus 1-1996 - Leitlinien für die Behandlung der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	66
2.6.4	Revision des Maastricht-Konsensus – Der Konsensus 2000	68
2.6.4.1	Management und Qualitätssicherung in der <i>Helicobacter pylori</i> -Diagnostik	69
2.6.4.2	Management der Therapie-Indikation	70
2.6.4.3	Therapie-Management in der ambulanten und stationären Versorgung	73
2.6.4.4	Der Konsensus zu Fragen mit gesundheitswissenschaftlicher Relevanz	75
2.6.5	<i>Helicobacter pylori</i> - <i>Disease-Management</i> in der ärztlichen Praxis	77
2.6.6	Gesundheitsökonomische Aspekte der <i>H. pylori</i> -Infektion	81
2.6.6.1	Gesundheitsökonomische Aspekte der <i>Helicobacter pylori</i> -Diagnostik	82
2.6.6.2	Gesundheitsökonomische Aspekte der <i>Helicobacter pylori</i> -Therapie	83

KAPITEL III - STUDIENDESIGN UND METHODEN	87
3.1 Studientypen und methodische Instrumente	87
3.2 Studiendesign des <i>Surveys</i> in zwei betrieblichen Populationen	88
3.2.1 Studienaufbau	89
3.2.2 Detaillierte Beschreibung der Arbeitsaufgaben	92
3.2.3 Daten und Probenfluss	97
3.2.4 Sicherung der Studienqualität	98
3.3 Nachfrage – <i>Follow-up</i> bei im Risikoprofil erfassten Teilnehmern	99
3.4 Befragung von Allgemeinmedizinern in Ostwestfalen-Lippe	99
3.5 Testevaluation neuer diagnostischer Verfahren	99
3.6 Statistische Auswertung	100
KAPITEL IV - ERGEBNISSE DES <i>SURVEYS</i>	101
4.1 Beschreibung der Firmenpopulationen und Charakterisierung der Studienkollektive	102
4.1.1 Beschreibung der Firmenpopulation ASTA	102
4.1.2 Beschreibung der Firmenpopulation TIS-Population	105
4.1.3 Vergleich der Charakteristika der beiden Teilkollektive	107
4.2 Studienteilnehmerzahl und Fragebogenrücklauf	108
4.3 Labordiagnostische Untersuchungen und Bestimmung des <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus und der Anti-CagA-Prävalenz	108
4.3.1 Serologische Untersuchungen	108
4.3.2 Gastroskopische Untersuchungen	109
4.3.3 <i>Helicobacter pylori</i> -Status	109
4.3.4 Anti-CagA-Prävalenz	112
4.4 Quantitative Analyse der Fragebögen- und Labordaten für die Zielvariable „ <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus“	112
4.4.1 <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus in den Subpopulationen	112

4.4.2	<i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus und soziodemographische Determinanten	114
4.4.3	<i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus und Faktoren in der Kindheit	123
4.4.4	<i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus und Oberbauchbeschwerden	132
4.4.5	<i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus und „Eigene sowie die Familienanamnese“	134
4.4.6	Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „ <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus“	138
4.5	Quantitative Analyse der Fragebögen und Labordaten für die Zielvariable „Gastroduodenale Erkrankungen“	139
4.5.1	Häufigkeit gastroduodenaler Erkrankungen in den Teilkollektiven	140
4.5.2	Häufigkeit gastroduodenaler Erkrankungen bei Eltern und Geschwistern	140
4.5.3	Häufigkeit von Oberbauchbeschwerden	141
4.6	Quantitative Analyse der Fragebögen und Labordaten für die Zielvariable „Gastritis“	142
4.6.1	Gastritis und <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus	142
4.6.2	Gastritis und Alter	143
4.6.3	Gastritis und gastroduodenale Beschwerden	143
4.6.4	Gastritis und Lebensstilfaktoren	144
4.6.5	Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „Gastritis“	146
4.6.6	Korrelation zwischen Gastritis und Dyspepsie	146
4.7	Quantitative Analyse der Fragebogen und Labordaten für die Zielvariable „Ulkerkrankung“	147
4.7.1	Ulkerkrankung und „ <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionsstatus“	147
4.7.2	Ulkerkrankung und „Alter“ und „Geschlecht“	148
4.7.3	Ulkerkrankung und „Gastroduodenale Beschwerden“	148
4.7.4	Ulkerkrankung und „Eigene sowie Familienanamnese“	149
4.7.5	Ulkerkrankung und „Lebensstilfaktoren“	150
4.7.6	Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „Ulkerkrankung“ in der Gesamtpopulation	151
4.7.7	Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „Ulkerkrankung“ in der deutschen Subpopulation	152

4.8	Weiterbehandlung durch den Hausarzt oder Gastroenterologen - Klinische Befunde	152
4.8.1	<i>Helicobacter pylori</i> –Infektionsstatus nach HUT®- oder CLO®-Test und Färbung der Biopsieproben	153
4.8.2	Grad der Gastritis nach der Sydney-Klassifikation	153
4.8.3	Lymphfollikelbildung	154
4.8.4	Ulkusbildung und Frühstadien	154
4.8.5	Andere histologische Veränderungen und Erkrankungen des Magens	154
4.8.6	Veränderungen des oberen Magenbereiches und des Ösophagus	155
4.8.7	Arztberichte der <i>Helicobacter pylori</i> -negativen an den Hausarzt verwiesenen Patienten	155
4.8.8	Behandlung der Patienten	155
4.9	Kultur-Isolate aus Biopsien zur genetischen Charakterisierung	156
KAPITEL V - ERGEBNISSE DER NACHFRAGE UND DER ÄRZTEBEFRAGUNG IN OSTWESTFALEN-LIPPE ZUR HELICOBACTER PYLORI-INFESTION		157
5.1	Nachfrage – <i>Follow-up</i> bei den im Risikoprofil erfassten Teilnehmern	157
5.1.1	<i>Helicobacter pylori</i> -Status der Befragten	157
5.1.2	Arztwahl, Beratung und Behandlung	158
5.1.3	Patientenzufriedenheit	162
5.1.4	Abgleich der Angaben der Nachfrage mit den gastrokopisch-histologischen Befunden	163
5.2	Ärztebefragung in Ostwestfalen-Lippe zur <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	163
5.2.1	Fragebogenrücklauf	163
5.2.2	Informationsquellen zur Infektion	164
5.2.3	Kausaler Zusammenhang zwischen der <i>Helicobacter pylori</i> - Infektion und gastroduodenalen Erkrankungen	164
5.2.4	Nachweismöglichkeiten der Infektion durch den Arzt	164
5.2.5	Genutzte Diagnosemethoden zur Bestimmung einer <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	165

5.2.6	Ausschlaggebenden Kriterien für eine Gastroskopie	166
5.2.7	Therapiekriterien und Maastrichtkonsensus	166
KAPITEL VI – ERGEBNISSE DER TESTEVALUATIONEN		167
6.1	Charakterisierung des <i>recomwell</i> IgG-EIA, Mikrogen	167
6.2	Testevaluation des polyvalenten IgA/IgG-EIA, Mikrogen	170
6.3	Spezifische Bandenauswertung des IgG-Immunoblots, Mikrogen	171
6.4	Testevaluation des Femtolab HspA-Stuhltests der Firma Connex, Martinsried	172
6.5	Fehlerkontrollierte Testevaluation des Speicheltests Nobiview <i>H. pylori</i> -Urease der Firma Nobis Diagnostics, Endingen	174
6.6	Kombination von Femtolab- <i>H. pylori</i> -Stuhltest und Nobiview Urease- <i>H. pylori</i> -Speicheltest	179
KAPITEL VII - DISKUSSION		
7.1	Diskussion des <i>Survey</i> -Studiendesigns	181
7.2	Diskussion der <i>Survey</i> -Ergebnisse	186
7.3	Diskussion der ärztlichen Befunde	202
7.4	Diskussion der Nachfrage und der Ärztebefragung	206
7.5	Diskussion der Testevaluation	216
KAPITEL VIII – SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK		222
KAPITEL IX – ZUSAMMENFASSUNG		229
Literaturverzeichnis		233
Anhang		255
	Fragebogen <i>Survey</i>	256
	Fragebogen der Nachfrage	272
	Fragebogen Ärzte	277
	Einverständniserklärungen	280
	Ergebnisinformation für den Teilnehmer, Risikoprofil und Hausarztbrief	282

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALP	<i>adherence-associated proteine</i>
<i>alp</i>	<i>adherence-associated proteine gene</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
ATPase	Adenosintriphosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften
Bab	<i>bacterial blood-group antigen binding</i>
<i>Bab</i>	<i>bacterial blood-group antigen binding gene</i>
BASF	Badische Anilin- und Soda Fabrik
BKK	Betriebskrankenkasse
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
Cag	<i>cytotoxin-associated genproduct</i>
<i>Cag</i>	<i>cytotoxin-associated genproduct gene</i>
CHRO	<i>Campylobacter and Helicobacter Reseach Organisation</i>
CLO	<i>Campylobacter-like organisms</i>
COX2	<i>Cyclooxygenase 2</i>
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
d. h.	das heißt
DIHK	Deutsche Industrie- und Handelskammer
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EHPSG	<i>European Helicobacter Study Group</i>
EIA	<i>Enzyme-Immuno-Assay</i>
EPEC	Enteropathogene <i>Escherichia coli</i>
et al.	und andere
EU	Europäische Union
FA-FE	Futtermittel-Additive Forschung und Entwicklung
FACS	<i>Fluorescence Activated Cell Sorter</i>
FAN	Firma für Angewandte Nukleartechnik
Fla	Flagellin
GC-Verhältnis	Guanin-Cytosin-Verhältnis
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Holl.	Holländisch
Hop	<i>Homologous outer membrane proteine</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
Hp, HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HUT	<i>Helicobacter-UreaseTest</i>
Ig	Immunglobulin
IHK	Industrie- und Handelskammer
IL	Interleukin
INF	Interleukin-Nekrose-Faktor
IS	Insertionselemente
kB	kiloBasen
kDa	kiloDalton
KI	Konfidenzintervall
LPS	Lipopolysaccharid
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
mg	Milligramm
neg	negativ
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NSAR	nicht-steroidale anti-Rheumatika

NSAID	<i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
NUD	nicht ulzeröse Dyspepsie
Obb	Oberbauchbeschwerden
OD	optische Dichte/Extinktion
OP	operativer Eingriff
OR	<i>Odds-Ratio</i>
PMN	Polymorphkernige Neutrophile
pos	positiv
PAI	Pathogenitätsinsel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pH	<i>pondus hydrogenii</i>
PPI	Protonenpumpenhemmer
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
Resi-Net	Reisten-Netzwerk
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	relatives Risiko
schweiz.	Schweizerisch
Std	Stunde
Stdh	Stunden
Tab.	Tabelle
TH	T-Helferzellen
TETRA	<i>„Test and Teat“Research Association</i>
TIGR	<i>Texas Institute of genome research</i>
TIS	Torrington-Ingerson-Sand
TNF	Tumor-Neurose-Faktor
u. a.	unter anderem
UpM	Umdrehungen pro Minute
Ure	<i>urease-subunit</i>
<i>ure</i>	<i>urease-subunit gene</i>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Vac	<i>vacuolating cytotoxin</i>
<i>vac</i>	<i>vacuolating cytotoxin gene</i>
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1:	Wanderbewegungen menschlicher Bevölkerungsgruppen auf der Erde: Die Pfeile zeigen die Migrationen einzelner <i>Helicobacter-pylori</i> -Populationen mit ihren menschlichen Trägern Quelle: Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie	2
Abb. 1.2:	Allgemeiner Verlauf einer sich chronifizierenden Infektion mit Folgeerkrankungen	6
Abb. 2.1:	Elektronenmikroskopische Aufnahme von <i>Helicobacter pylori</i> Quelle: C. Josenhans, Institut für Mikrobiologie Medizinische Hochschule Hannover	12
Abb. 2.2:	<i>Helicobacter pylori</i> im Mukus nach Genta-Färbung Quelle: Genta et al., 1994	12
Abb. 2.3.:	Histologischer Schnitt durch die Duodenummukosa bei gastraler Metaplasie Quelle: Institut für Pathologie Basel / Dr. med. Katharina Glatz-Krieger & URZ / Dr. Dieter Glatz	13
Abb. 2.4:	Schnittmenge von Gastroduodenal-Erkrankungen und <i>H. pylori</i> -Infektion in der deutschen Bevölkerung Quelle: Eine Reise durch Magen und Darm, WDR, 1996	14
Abb. 2.5:	Mosaic-Struktur des <i>vacA</i> -Gens (nach Atherton et al., 1997)	17
Abb. 2.6:	Genetische Variabilität des CagA-Proteins durch repetitive Sequenzen (nach Covacci et al., 1993)	18
Abb. 2.7:	Genetische Varianz der <i>cag</i> -PAI durch Insertion von IS-Elementen (nach Cesini et al., 1996)	19
Abb. 2.8:	Translokation, IL8-Induktion und Invasion von Immunzellen ausgelöst durch <i>H. pylori</i>	21
Abb. 2.9:	Weltweite Verbreitung der <i>Helicobacter pylori</i> - Infektion Quelle: <i>European Helicobacter pylori Study Group</i> (EHPSG)	23
Abb. 2.10:	Unterschiede in der Seroprävalenz der <i>H. pylori</i> -Infektion in Industrie- und Entwicklungsländern (nach Malaty et al., 1994)	23
Abb. 2.11:	Wirkungsdreieck des pathogenen Geschehens um <i>H. pylori</i> im Gastroduodenaltrakt	31
Abb. 2.12:	Übersicht über die direkten und indirekten Wirkungswege ausgehend von der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion (nach Brandenburg, 2000)	33
Abb. 2.13:	Anatomischer Aufbau des Magens Quelle: Qualimedica AG, Köln	35

Abb. 2.14:	Endoskopisches Bild des Magens: links: Normalbefund; rechts: Mukosa mit mittelgradiger Gastritis Quelle: Inst. f. Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg	36
Abb. 2.15:	Unspezifische und spezifische Barrieren für <i>Helicobacter pylori</i> im Magen	37
Abb. 2.16:	Urease-Aktivität von <i>H. pylori</i> am Mukus	37
Abb. 2.17:	Durchdringen des Mukus durch Flagellenaktivität von <i>H. pylori</i>	38
Abb. 2.18:	Bildung von Virulenzfaktoren: Urease-Aktivität zur Stabilisierung, Adhäsine zur Anheftung, CagA zur Translokation	38
Abb. 2.19:	Wirkungsweise von VacA, Phospholipasen und Proteasen am Epithel der Mukosa	39
Abb. 2.20:	IL-8 -Induktion durch Translokation von CagA, Anlocken von Fresszellen und Phagozytose	40
Abb. 2.21:	„Oxidativer <i>Burst</i> “ an Fresszellen	40
Abb. 2.22:	Unterlaufen der Phagozytose durch Mimikry	41
Abb. 2.23:	Mimikry an Immunzellen durch Anpassung der bakteriellen LPS an die Oberflächendeterminanten der Wirtszelle	41
Abb.2.24:	Endoskopisches Bild des Magens: links: Zwölffingerdarmgeschwür; rechts: Magengeschwür Quelle: Inst. f. Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg	43
Abb. 2.25:	Bedingungsmodell der Pathogenese des Ulkus ventrikuli (nach Wotherspoon et al., 1993; modifiziert nach Malfertheiner et al., 1996)	44
Abb. 2.26:	Schematische Darstellung der Pathogenese des Ulkus duodeni (nach Wotherspoon et al., 1993; modifiziert nach Malfertheiner et al., 1996)	45
Abb. 2.27:	Gleichgewichtsreaktion zwischen <i>H. pylori</i> und dem Wirt (nach Peek & Balser, 2002)	48
Abb. 2.28:	Karzinogenese auf dem Boden einer <i>H. pylori</i> -Gastritis (nach Peek & Blaser, 2002)	49
Abb. 2.29	<i>Helicobacter pylori</i> in der Pathogenese primärer Magenlymphome vom MALT-Typ (nach Fischbach, 1998 und Fischbach und Daum, 2003)	50
Abb. 2.30:	<i>H. pylori</i> -assoziierte Pathogenese im Gastroduodenaltrakt	53

Abb. 2.31:	Gastroskopie und anschließende Nachweisverfahren	55
Abb. 2.32:	Testprinzip des <i>H. pylori</i> -EIA Quelle: Mikrogen, Martinsried	56
Abb. 2.33:	IgG-Immunoblot-Teststreifen nach Reaktion mit <i>H. pylori</i> -positiven Serum. Charakterisierung der für <i>H. pylori</i> spezifischen Banden. Quelle: Mikrogen, Martinsried	57
Abb. 2.34:	Testdurchführung des Urease-Speicheltest auf <i>H. pylori</i> Quelle: Nobis-Diagnostics, Endingen	59
Abb. 2.35:	Prinzip des ¹³ C-markierten Atemtests. Quelle: FAN-Diagnostik, Dresden	59
Abb. 2.36:	Unterschiedlicher Gehalt an ¹³ CO ₂ in der Atemluft von <i>H. pylori</i> -Infizierten und von nicht Infizierten	60
Abb. 2.37:	Metronidazol- und Clarithromycin-resistente <i>H. pylori</i> -Stämme in Europa Quelle: Glupczynski et al., 2001	74
Abb. 2.38	Kostenvergleich der Eradikationstherapie zur PPI-Behandlung nach mehreren Rezidiven	85
Abb. 3.1:	Organigramm der epidemiologischen Studie	90
Abb. 3.2:	Daten- und Probenfluss der Gesamtstudie	97
Abb. 4.1:	Schema der postulierten Kausalitätskette und die sich daraus ergebenden Zielvariablen-	101
Abb. 4.2:	Ergebnis des <i>recomwell</i> -IgG EIA, Mikrogen	110
Abb. 4.3:	Ergebnis des <i>recomwell</i> -IgG-Immunoblots, Mikrogen	110
Abb. 4.4:	<i>H. pylori</i> -Prävalenzen in den Subkollektiven	113
Abb. 4.5:	Vergleich von Prävalenzen nach Altersgruppen in der gesamtdeutschen Population und der der alten BRD	113
Abb. 4.6:	Kohorteneffekt – <i>H. pylori</i> -positive Teilnehmer in den vier Altersgruppen	114
Abb. 4.7:	Der Kohorteneffekt unter Berücksichtigung von Spezifität und Sensitivität des Testsystems	115
Abb. 4.8:	Ergebnis des <i>recomwell</i> -IgG EIA, Mikrogen in Bezug auf die Geschlechtsverteilung	116
Abb. 4.9:	Darstellung der Verteilung von <i>H. pylori</i> -positiven/ negativen Teilnehmern nach „Eigene Schulbildung“	121

Abb. 4.10:	Verteilung der <i>H. pylori</i> -positiven bzw. negativen Teilnehmer nach „Hygienischen Verhältnisse in der Kindheit“	126
Abb. 4.11:	Verteilung der <i>H. pylori</i> -positiven und <i>H. pylori</i> -negativen Teilnehmer nach „Wohnraumsituation in der Kindheit“	127
Abb. 4.12 :	Komponentendiagramm im rotierenden Raum für die Variablen Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit und KMO- und Bartlett-Test	130
Abb. 4.13:	Verteilung von Oberbauchbeschwerden rekurrent vor der Befragung bei <i>H. pylori</i> -positiven- und negativen Teilnehmern	132
Abb. 4.14:	Verteilung der von <i>H. pylori</i> - positiven und <i>H. pylori</i> -negativen Teilnehmern bezogen auf die „Arztdiagnose Gastritis“	137
Abb. 4.15:	Häufigkeit der ärztlichen Diagnose „Gastroduodenale Erkrankungen“ in der selbst berichteten Krankengeschichte der Teilnehmer	139
Abb. 4.16:	Gastroduodenale Erkrankungen in der selbst berichteten Krankengeschichte der Teilnehmer in den Teilkollektiven	140
Abb. 4.17:	Verteilung der gastroduodenalen Erkrankungen bei Teilnehmern, Eltern und Geschwistern	142
Abb. 4.18:	Häufigkeit Oberbauchbeschwerden in der selbst berichteten Krankengeschichte der Teilnehmer	142
Abb. 5.1:	Arztkonsultation	158
Abb. 5.2:	Beratung und Behandlung durch den Arzt	158
Abb. 5.3:	Behandlung der <i>H. pylori</i> -Infektion durch den Arzt	159
Abb. 5.4:	Eradikationskontrolle	160
Abb. 5.5:	Beschwerdebild nach der Behandlung	161
Abb. 5.6:	Patientenzufriedenheit mit der Beratung und Behandlung	162
Abb. 5.7:	Nachweismöglichkeiten der Infektion durch den Arzt	165
Abb. 5.8:	Genutzte Diagnosemethoden zur Bestimmung einer <i>H. pylori</i> -Infektion	165
Abb. 5.9:	Die ausschlaggebenden Kriterien für den Arzt, eine Gastroskopie einzuleiten	166

Abb. 6.1:	ROC-Kurve <i>recomwell</i> IgG-EIA, basierend auf der Extinktion OD (optische Dichte) des Tests und des <i>H. pylori</i> - Status	167
Abb. 6.2:	Streudiagramm Extinktion OD des <i>recomwell</i> -IgG EIA, Mikroorganismen und gastroduodenalen Erkrankungen	168
Abb. 6.3:	Verteilung gastroduodenale Erkrankungen in Bezug auf den Mittelwert der OD Extinktion	169
Abb. 6.4:	ROC-Kurve OD Poly-EIA gegen <i>H. pylori</i> -Status	170
Abb. 6.5:	IgG-Immunoblot-Teststreifen nach Reaktion <i>H. pylori</i> - positiven Serum. Quelle: Mikroorganismen, Martinsried	171
Abb. 6.6:	Häufigkeit der anti-Virulenzfaktorbanden in den ausgewerteten Immunoblots	171
Abb. 6.7:	Vierfeldertafel Femtolab HspA-Stuhltest und <i>H. pylori</i> (HP)-Status, klinisches Vergleichskollektiv Connex	173
Abb. 6.8:	Vierfeldertafel Femtolab HspA-Stuhltest und <i>H. pylori</i> (HP)-Status, Studiendaten	173
Abb. 6.9:	ROC-Kurve des Femtolab HspA-Stuhltests	174
Abb. 6.10:	Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview <i>H. pylori</i> - Urease und <i>H. pylori</i> (HP)Status (Rohdaten)	174
Abb. 6.11:	ROC-Kurve des Speicheltests Nobiview <i>H. pylori</i> -Urease (Rohdaten)	175
Abb. 6.12:	Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview <i>H. pylori</i> -Urease und <i>H. pylori</i> (HP)-Status (nach Korrektur der „Testdauer“)	175
Abb. 6.13:	ROC-Kurve des Speicheltests Nobiview <i>H. pylori</i> Urease (nach Korrektur „Testdauer“)	176
Abb. 6.14:	Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview <i>H. pylori</i> -Urease und <i>H. pylori</i> (HP)-Status (nach Korrektur „Testverdünnung“)	176
Abb. 6.15:	ROC-Kurve des Speicheltests Nobiview <i>H. pylori</i> Urease (nach Korrektur „Testverdünnung“)	177
Abb. 6.16:	Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview <i>H. pylori</i> -Urease und <i>H. pylori</i> (HP)-Status (nach Korrektur „nüchtern“)	178
Abb. 6.17:	ROC-Kurve der Speicheltests Nobiview <i>H. pylori</i> -Urease und <i>H. pylori</i> (HP)-Status (nach Korrektur „nüchtern“)	178

Abb. 6.18:	Vierfeldertafel Kombination:Femtolab <i>H. pylori</i> -Stuhltest/ Nobiview Urease- <i>H. pylori</i> Speicheltest/Femtolab HspA- Stuhltest und <i>H. pylori</i> (HP)-Status	179
Abb. 6.19:	ROC-Kurve des kombinierten Testsystems Speichel/Stuhltests	179
Abb. 7.1:	Flussdiagramm der Diagnose- und Behandlungsszenarien der <i>H. pylori</i> -Infektion und ihrer assoziierten Erkrankungen nach Erweiterung der Maastricht-Leitlinien	211

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1:	Aufstellung und Zuordnung der Immunoblotbanden zu Virulenzfaktoren/ Untereinheiten	57
Tab.2.2:	Bewertungskategorien der Evidenz in Leitlinien-Empfehlungen Quelle: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1979	64
Tab. 2.3:	AWMF- Leitlinien: Methodische Empfehlungen Quelle: http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF	64
Tab. 2.4:	Strenge Indikation für eine Eradikationstherapie bei nachgewiesener Präsenz von <i>H. pylori</i> (nach Malfertheiner, 2002)	71
Tab. 2.5:	Empfehlenswerte Indikation und ergänzende Erläuterungen für eine Eradikationstherapie bei nachgewiesener Präsenz von <i>H. pylori</i> (nach Malfertheiner, 2002)	72
Tab. 2.6:	Therapieschemata der Eradikation von <i>H. pylori</i>	74
Tab. 2.7:	Charakteristika der diagnostischen Testverfahren zur Bestimmung des <i>H. pylori</i> -Status	82
Tab. 2.7:	Kosten der verschiedenen Diagnoseverfahren der <i>H. pylori</i> -Infektion	83
Tab. 4.1:	Charakterisierung der ASTA-Population	103
Tab. 4.2:	Vergleich der ASTA-Population mit dem ASTA-Kollektiv	104
Tab. 4.3:	Charakterisierung der TIS-Population	106
Tab. 4.4:	Vergleich der TIS-Population mit dem TIS-Kollektiv	107
Tab. 4.5:	Charakterisierung des Gesamtkollektivs und der Teilkollektive	108
Tab. 4.6:	Testdurchführungen im Rahmen der Evaluation diagnostischer Tests	109
Tab. 4.7:	Ergebnis des <i>recomwell</i> -IgG EIA, Mikrogen	110

Tab. 4.8:	<i>H. pylori</i> -Status in den Subkollektiven und Untergruppen und in der Gesamtpopulation	111
Tab. 4.9:	anti-CagA-Prävalenz im Gesamtkollektiv und den Subkollektiven	112
Tab. 4.10:	Teilnehmer mit positiven <i>H. pylori</i> - Status. Besetzung der Altersgruppen	114
Tab. 4.11:	Assoziative Maße <i>H. pylori</i> -Status und „Geschlecht“ im Gesamtkollektiv	116
Tab. 4.12:	Assoziative Maße <i>H. pylori</i> -Status und „Geschlecht in den Teilkollektiven“	116
Tab. 4.13:	Stratifizierung der Altergruppen nach „Geschlecht“	117
Tab. 4.14a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Staatsangehörigkeit deutsch/nicht deutsch“	118
Tab. 4.14b:	Assoziative Maße für Variable „Staatsangehörigkeit nicht deutsch“	118
Tab. 4.15a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> - Status und „Staatsangehörigkeit der Eltern“	119
Tab. 4.15b:	Assoziative Maße <i>H. pylori</i> -Status und „Staatsangehörigkeit der Eltern“	119
Tab.4.16:	Assoziative Maße für Variable „Staatsangehörigkeit nicht deutsch“ in den Teilkollektiven	119
Tab. 4.17:	Assoziationen zwischen dem <i>H. pylori</i> -Status und dem „Beschäftigungsbereich der Teilnehmer“	120
Tab. 4.18a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Eigene Schulbildung“	120
Tab. 4.18b:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Eigene Schulbildung“	121
Tab. 4.19a:	Kreuztabelle <i>H.pylori</i> -Status und “Niedriger Schulbildungsgrad”	122
Tab. 4.19b:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und “Niedriger Schulbildungsgrad”	122
Tab. 4.20:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und “Niedriger Schulbildungsgrad” in den Teilkollektiven	122
Tab. 4.21a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Schulbildungsgrad des Vaters“	123

Tab. 4.21b:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Schulbildungsgrad des Vaters (Trend)“	124
Tab. 4.21c:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Niedriger Schulbildungsgrad des Vaters“	124
Tab. 4.22a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Finanzielle Situation in der Kindheit“	125
Tab. 4.22b:	Assoziationsmaße (Trend) für <i>H. pylori</i> -Status und „Finanzielle Situation in der Kindheit“	125
Tab. 4.22c:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Finanzielle Situation in der Kindheit“	125
Tab. 4.23a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“	125
Tab.4.23b:	Assoziationsmaße (Trend) für <i>H. pylori</i> -Status und „Schlechte Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“	126
Tab. 4.23c:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Schlechte hygienische Verhältnisse in der Kindheit“	126
Tab. 4.24a:	Assoziationsmaße (Trend) für <i>H. pylori</i> -Status und „Anzahl der Geschwister“	127
Tab. 4.24b:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und Anzahl der Geschwister	127
Tab. 4.25:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Beengte Wohnsituation in der Kindheit“ (Trend)	128
Tab. 4.26a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Schlafen im Bett der Eltern“	128
Tab. 4.26b:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Schlafen im Bett der Eltern“	128
Tab. 4.27:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit“	139
Tab. 4.28:	Assoziationen zwischen Faktoren in der Kindheit und <i>H. pylori</i> -Status	131
Tab. 4.29:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und Score „Schlechtere und in gute Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit“	131
Tab. 4.30a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Oberbauchbeschwerden (Obb) rekurrent vor der Befragung „	133

Tab. 4.30b:	Assoziationsmaße für <i>H. pylori</i> -Status und „Oberbauchbeschwerden (Obb) rekurrent vor der Befragung“	133
Tab. 4.31a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“	133
Tab.4.31b:	Assoziationsmaße (Trend) <i>H. pylori</i> -Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“	133
Tab. 4.31c:	Assoziationsmaße (Trend) <i>H. pylori</i> -Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“ in den Teilkollektiven	133
Tab. 4.32a:	Kreuztabellen <i>H. pylori</i> -Status und „Ulkus ventrikuli/ Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert“	134
Tab. 4.32b:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Ulkus ventrikuli/ Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert“	134
Tab. 4.33:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Ulkus ventrikuli/ Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert“ in den Teilkollektive	135
Tab. 4.34a:	Kreuztabellen <i>H. pylori</i> -Status und „Elterndiagnose Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni“	135
Tab. 4.34b:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Elterndiagnose Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni“	136
Tab. 4.34c:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Elterndiagnose Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni“ in den Teilkollektiven	136
Tab. 4.35a:	Kreuztabelle <i>H. pylori</i> -Status und „Arztdiagnose Gastritis“	137
Tab. 4.35b:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Arztdiagnose Gastritis“	137
Tab. 4.35c:	Assoziationsmaße <i>H. pylori</i> -Status und „Arztdiagnose Gastritis“ in den Teilkollektiven	138
Tab. 4.36:	Logistisches Regressionsmodell Zielvariable „ <i>H. pylori</i> -Status“	138
Tab. 4.37:	Assoziative Maße Gastritis und „Alter“	143
Tab. 4.38:	Assoziative Maße Gastritis und „Oberbauchbeschwerden rekurrent“	144
Tab. 4.39:	Assoziative Maße Gastritis und „Rauchen“	145
Tab. 4.40:	Assoziative Maße Gastritis und „Stresslevel“	145
Tab. 4.41:	Assoziative Maße Gastritis und „Hektisches Essen“	145

Tab. 4.42:	Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „Gastritis“	146
Tab. 4.43:	Korrelationstabelle Gastritis und „Dyspepsie“	146
Tab. 4.44:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „ <i>H. pylori</i> -Status“	147
Tab. 4.45:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Nationalität der Eltern deutsch/nicht deutsch“	147
Tab. 4.46:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung, „ <i>H. pylori</i> -Status“ und „Staatangehörigkeit der Eltern“	148
Tab. 4.47:	Assoziative Maße für Ulkuserkrankung und „Alter“ und „Geschlecht“	148
Tab. 4.48:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Gastroduodenale Beschwerden“	149
Tab. 4.49:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Diagnose Gastritis „	149
Tab. 4.50:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Elterndiagnose Ulkuserkrankung“	149
Tab. 4.51:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Rauchen“	150
Tab. 4.52:	Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Stress“	150
Tab. 4.53:	Assoziationen Ulkus und „NSAR/ASS-Einnahme“	151
Tab. 4.54:	Korrelation zwischen NSAR-Einnahme und „ <i>H. pylori</i> -Status„	151
Tab. 4.55:	Logistische Regression zur Zielvariablen „Ulkuserkrankung“	151
Tab. 4.56:	Logistische Regression zur Zielvariablen „Ulkuserkrankung“ in der deutschen Population“	152
Tab. 5.1:	Oberbauchbeschwerden und Behandlung durch den Arzt	160
Tab. 5.2:	<i>H. pylori</i> - Status nach Angaben in den vorliegenden Befunden und in der Nachfrage	163
Tab. 6.1:	<i>recomwell</i> IgG-EIA, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	167
Tab. 6.2:	Assoziationsmaße für Extinktion oberes Quartil: Ulzera und Gastritis im Trend	169
Tab. 6.3:	Polyvalenter IgA/IgG-EIA, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	170
Tab. 6.4:	Charakterisierung der für <i>H. pylori</i> -spezifischen IgG-Banden	171

Tab. 6.5:	Assoziationen von spezifischen anti-Virulenzfaktor-Banden zu Folgeerkrankungen der <i>H. pylori</i> -Infektion	172
Tab. 6.6:	Femtolab HspA-Stuhltest, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	174
Tab. 6.7:	Nobiview-Speicheltest (Rohdaten), Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	175
Tab. 6.8:	Nobiview Speicheltest, Korrektur „Testdauer“, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	176
Tab. 6.9:	Nobiview Speicheltest, „Testverdünnung“, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	177
Tab. 6.10 :	Testergebnis in Abhängigkeit von der zuvor verzehrten Nahrung	177
Tab. 6.11:	Nobiview Speicheltest, „nüchtern“, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	178
Tab.6.12:	Kombinierter Speichel/Stuhltest, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral	179
Tab. 6.13:	Prädiktive Werte des kombinierten Speichel- und Stuhltest	180
Tab. 7.1:	Vergleich der in den Studien von Kliebsch et al. (1998), Seher et al. (2000) und der in der vorliegenden Studie bestimmten Prävalenzen nach Altersgruppen in einer deutschen Population	187
Tab.: 7.2:	Befunde und Diagnosen nach Gastroskopie der Teilnehmer	204

*„Ein J. R. Ewing bekommt keine Magengeschwüre,
er verursacht welche!“*

J. R. Ewing alias Larry Hagman in der TV-Serie „Dallas“

Kapitel I - Einleitung

1.1 Betrachtungen zur Co-Evolution von Mensch und *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori gilt einer als einer der ältesten Begleiter des Menschen. Die außerordentliche Wirtsspezifität, der hohe Grad der Anpassung an sein Habitat, die frühe ontogenetische Besiedlung in der Kindheitsphase und nicht zuletzt sein weltweites Vorkommen sprechen dafür, dass das Bakterium eine lange Co-Evolution mit dem Menschen hat. Vermutlich schon die frühen anatomisch modernen Menschen der Spezies *Homo sapiens sapiens*, die nach der „Out of Africa“-Theorie von Stringer vor 30 000 Jahren Afrika, ihren Heimatkontinent, verließen und in den folgenden Jahrtausenden alle Kontinente besiedelten, beherbergten schon Stämme des Bakteriums in Magen. Dies postuliert ein multizentrisches Netzwerk um Mark Achtman und Sebastian Suerbaum (Achtman et al., 1999), die mit ihrer Untersuchung an 370 Stämmen von *H. pylori* nachweisen konnten, dass es einen co-evolutionären Stammbaum von *H. pylori* auf populationsgenetischer Ebene gibt, der sich derzeit über 10 000 Jahre zurückverfolgen lässt (Falush et al., 2003). Dieser ist in seiner Verzweigung eng an ethnische Gruppen und Regionen gebunden. Ihre populationsgenetische Analyse der Sequenzdiversität bei *H. pylori*-Haushaltsgenen, die für die Grundversorgung des Zell- und Betriebsstoffwechsels kodieren und als evolutionär konservativ gelten, spiegelten in den Gen-Clustern die heutigen sieben menschlichen Populationen und ihren Subpopulationen wider. Mittels der von ihnen entwickelten Homogenitäts-Matrix-Methode konnte die Gruppe um Suerbaum und Achtman die auf Regionen und Ethnizitäten bezogenen Befunde auch in einen chronologischen Kontext setzen und so von den modernen Stämmen auf deren gemeinsame Vorfahren schließen. Die Untersuchungen von Achtman und Suerbaum deuteten auf einen gemeinsamen Vorfahren des sich heute genetisch divers präsentierenden Bakteriums hin, der aus Afrika stammte und nahe Verwandtschaft mit Stämmen des nahen und mittleren Ostens aufwies. Durch den Abgleich der genetischen Muster in den gesammelten Stämmen konnte ein Stammbaum des Bakteriums angefertigt werden, der die chronologische Dimension veranschaulichte. Der Stammbaum verdeutlichte ebenso die weltweite Verbreitung von *H. pylori*-Stämmen bedingt durch die Migration des Menschen in den letzten Jahrtausenden. Diese Ergebnisse wurden in einer anderen multizentrischen Studie gleicher Thematik von Kersulyte et al., (2000) bestätigt.

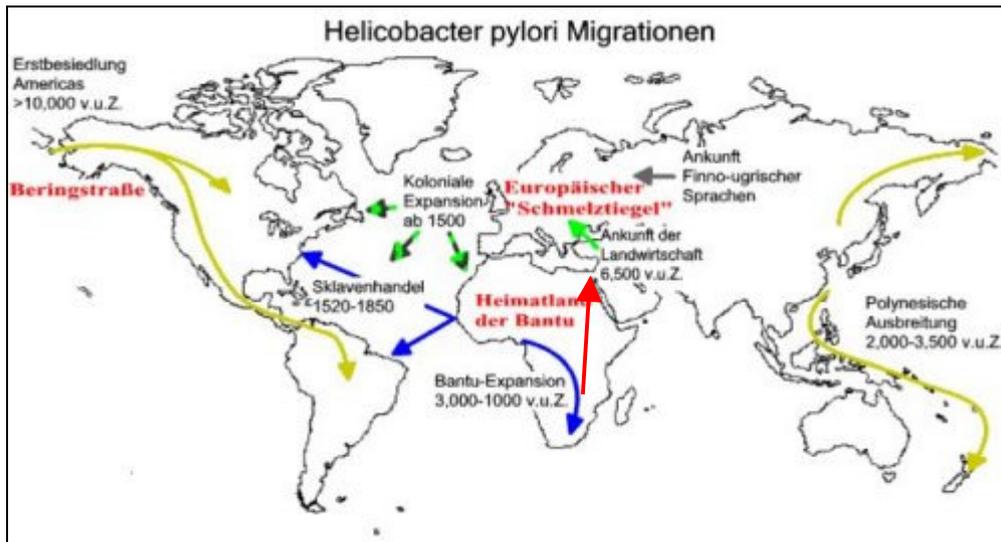


Abb.1.1: Wanderbewegungen menschlicher Bevölkerungsgruppen auf der Erde:

Die Pfeile zeigen die Migrationen einzelner *Helicobacter pylori*-Populationen mit ihren menschlichen Trägern. Quelle: Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

Eine so enge und lange Co-Evolution zwischen Mensch und Bakterium ist die Grundlage für das breite Spektrum der Wechselwirkungen.

Die Entwicklung des modernen Menschen vom Savannen- und Küstenbewohner zum Siedler in allen terrestrischen Lebensräumen ging mit grundlegenden Veränderungen in der Lebensweise einher. Mit der Besiedlung neuer Lebensräume wandelte sich der Mensch vom migrierenden Jäger und Sammler zum sesshaften Ackerbauern, der in der Folge Viehzucht betrieb. Durch die Nutzung des Feuers zur Nahrungszubereitung, durch Konservierung der erjagten und gezüchteten Produkte konnte sich der Mensch nicht nur neue Nahrungsquellen erschließen, sondern diese für sich auch physiologisch effektiver nutzen. Den sich immer wieder wandelnden Bedingungen musste sich das Bakterium in seiner ökologischen Nische auf der Magenschleimhaut ebenfalls anpassen, um nicht aus diesem Lebensraum verdrängt zu werden.

Zwei Faktoren spielten dabei eine entscheidende Rolle:

1. Die Fähigkeit von *Helicobacter pylori*, fremdes bakterielles Genmaterial durch Transformation aufzunehmen und zu rekombinieren.
2. Die hohe Plastizität, d.h. Variabilität des Erbsatzes.

Dafür spricht das sich deutlich absetzende GC -Verhältnis der Genomzonen, die auf Fremd-DNA schließen lassen und als Metabolismusinseln bezeichnet werden (Go et al., 1995; Suerbaum & Achtman, 1999; Suerbaum et al., 1998).

Die Studie von Falush et al., (2003), belegte die co-evolutorische Anpassungsfähigkeit des Bakteriums: Durch die oben genannten Eigenschaften von *H. pylori* ist es zu erklären, dass in heutigen europäischen Populationen mosaikartig gemischte Genome wieder zu finden sind, die mit den Migrationswellen des Menschen nach Europa gelangten. Heutige und frühere Populationen von *H. pylori* haben sich vermutlich durch die unterschiedliche Ernährungsweise des Menschen und die sich damit wandelnde Oberflächenpräsentation der seiner Epithelzellen verändert, wie Untersuchungen von genetischen Markern zeigten (Hellmig et al., 2003).

Durch die weltweite Migration des Menschen und seinem sich dabei erweiternden Ernährungs- und Mikrofloraspektrum gelangte eine Vielzahl von neuen Nährstoffen in den menschlichen Magen und damit in das physiologische Milieu des Bakteriums. Die physiologische Nutzung dieser neuen Quellen brachte einen deutlichen Selektionsvorteil für *Helicobacter pylori*. Eine Voraussetzung, dieses quantitativ und qualitativ veränderte Nahrungsspektrum zu verwerten, war ein effektives Aufnahmesystem für Nährstoffe. Montecucco vermutet, dass *Helicobacter pylori* diese Transportsysteme aufgrund seiner hohen Transformations- und Transfektionsfähigkeit aus anderen in den Nahrungstrakt gelangten Bakterien in sein Genom inserieren und physiologisch nutzen konnte. So könnte das zur Vakuolisierung von Magenmukosazellen führende VacA-Toxin-System dem Bakterium zur verbesserten Aufnahme von Pyruvat aus dem Magenlumen dienen (Montecucco, 1998; Tombola et al., 1999).

Die enge co-evolutorische Entwicklung von Mensch und Bakterium machen auch die eng aufeinander abgestimmten Wechselwirkungen der weiteren Virulenzfaktoren zwischen Bakterien- und Wirtszelle deutlich, die im folgenden noch eingehender beschrieben werden.

Wenn nicht nur der Ursprung des *Homo sapiens sapiens* in Afrika liegt, wie die *out of Africa*-These besagt (Stringer, 2000 & 2003, Ingmann et al., 2000) sondern auch die gemeinsame Geschichte von Mensch und *H. pylori* dort begann, dann könnte das sogenannte „*African Enigma*“ eine neue Erklärungsmöglichkeit erhalten. Diese s besagt, dass in bestimmten Regionen des afrikanischen Kontinents die Besiedlung

des Menschen durch *Helicobacter pylori* bei fast 100% liegt, assoziierte Folgeerkrankungen wie Magenkrebs aber wesentlich seltener als in anderen Populationen und Regionen auftreten (Holcombe, 1992). Die derzeit am häufigsten genannte Erklärung hierfür ist die starke Durchseuchung der afrikanischen Bevölkerung mit bestimmten Nematoden, die aufgrund der provozierten IgE-Reaktion mit niedrigem IgG1/IgG2-Verhältnis einen Drift in die TH-1-Antwort zur Folge hat (Fox et al., 2000). Dadurch wird die Bildung und Infiltration von Lymphozyten ins Magenepithel gehemmt, die immunologische Auseinandersetzung zwischen Wirtszellen und Bakterium läuft kontrolliert ab (Ally et al., 2000).

Andere Arbeitsgruppen (Kidd et al., 1999 & 2001; Louw et al., 2001) führen das „Afrikanische Enigma“ auf eine genetische Heterogenität der *cagPAI* und des *vacA* zurück. In Untersuchungen im südafrikanischen Soweto, einem *Township*, das viele unterschiedliche Volksstämme der Sub-Sahara-Zone beherbergt, konnten Kidd et al., (1999), belegen, dass die geringere Häufigkeit von Magenkrebs und peptischen Ulzera mit der Selektion von *Helicobacter pylori*-Stämmen einherging, die seltener aktives VacA-Toxin bildeten (*VacA*⁻-Stämme) und inkomplette *cagPAIs* bei kompletter CagA-Expression aufwiesen (Letley et al., 1999). Dies traf besonders auf originäre afrikanische Populationen zu. Diese Ergebnisse wurden von Bravo et al., (2002), bestätigt. Die Arbeitsgruppe von Stephan Miehlke untersuchte zusammen mit nigerianischen Kollegen die Virulenzgenotypenmuster und deren Expression bei Isolaten aus Angehörigen nigerianischer Stämme. Der überwiegende Teil der Proben wies die deutlich weniger virulenten Varianten des *vacA*-Gens auf. Nur Personen mit peptischen Ulzera, die auch in Westafrika selten sind, wiesen Varianten auf, die mit einer höheren Virulenz assoziiert waren (Smith et al., 2002).

Hatten also die originären afrikanischen *Helicobacter*-Stämme aufgrund der längeren Evolution mit dem Menschen eine bessere, d.h. eine die Pathogenität verringernde Anpassung an den Menschen erfahren? Diese Frage lässt sich derzeit nicht beantworten. Nach den Darwinschen Postulaten zur Evolution könnte sich das Bakterium infolge von Mutation und Selektion auf dem Weg vom pathogenen Parasiten zum kommensalischen oder gar symbiontischen Besiedler des Menschen befinden (Ani, 2003). Untersuchungen von Labenz et al., (1997) und Fallone et al., (2000) belegen einen derzeit zu beobachtenden Benefit für Infizierte. Für *H. pylori*-negative Personen ergab sich ein signifikant höheres Risiko gegenüber *H. pylori*-

Positiven an einer Refluxerkrankung zu leiden oder im distalen Bereich des Magens Neoplasien zu entwickeln (Koike et al., 2001).

Ein Resümee zog Martin Blaser, einer der Pioniere der *Helicobacter*-Forschung anlässlich des Workshops 1999 der *European Helicobacter pylori Study Group* (EHPSG) in Helsinki (Blaser, 1998):

„Unsere Vermutungen scheinen sich zu bestätigen, die Lebensgemeinschaft Mensch-Helicobacter hat eine lange evolutorische Geschichte und, aus Sicht des Bakteriums, eine sehr erfolgreiche: Helicobacter pylori wurde mit den Wanderungen des Menschen über die ganze Erde verteilt. Was Jahrtausende währte wird nun jäh und unspektakulär abgebrochen. In Europa und Nordamerika waren keine Massenimpfungen und keine groß angelegten Eradikationen durch Gesundheitsorganisationen notwendig, um Helicobacter in seiner Häufigkeit schlagartig zu reduzieren. Unsere westliche Lebensweise mit ihren zivilisatorischen Errungenschaften wie Kühlschränke, Wegwerfwindeln, Körperpflegemittel und Fertigprodukten der täglichen Ernährung hat die Prävalenz in jungen Populationen minimiert und könnten dem Bakterium in den nächsten Jahrzehnten den Garaus machen.

Doch bis dahin heißt es:

- *Wir müssen mehr über diese einzigartige Beziehung zwischen Helicobacter und Mensch erfahren,*
- *pathologischen Zusammenhänge im Gastrointestinaltrakt in ihrer Komplexität besser verstehen,*
- *dieses Wissen in sichere und kostengünstige Testverfahren, die böse von guten Besiedlern unterscheiden können, umsetzen,*
- *um ein qualitativ besseres Management der Infektion und deren assoziierten Krankheiten für alle Infizierten zu gewährleisten.“*

Die vorliegende Dissertation möchte einen kleinen Beitrag dazu leisten.

1.2 Zielsetzung der Studie

Die im Folgenden vorgestellte Studie möchte einen Beitrag zur gesundheitswissenschaftlichen Betrachtung der *H. pylori*-Infektion und ihrer Folgeerkrankungen auf Populationsebene liefern.

Entsprechend dem unten aufgezeigten allgemeinen Verlauf einer chronischen Infektion mit Folgeerkrankungen sollte der Spannungsbogen zwischen Infektionsübertragung und klinischen Endpunkt in Hinsicht auf die Identifikation von Risikofaktoren, neuen Möglichkeiten der Infektionsdiagnostik und ihrer Anwendung zur verbesserten Prädiktion und Prävention im ambulanten Versorgungssystem beschrieben und analysiert werden.

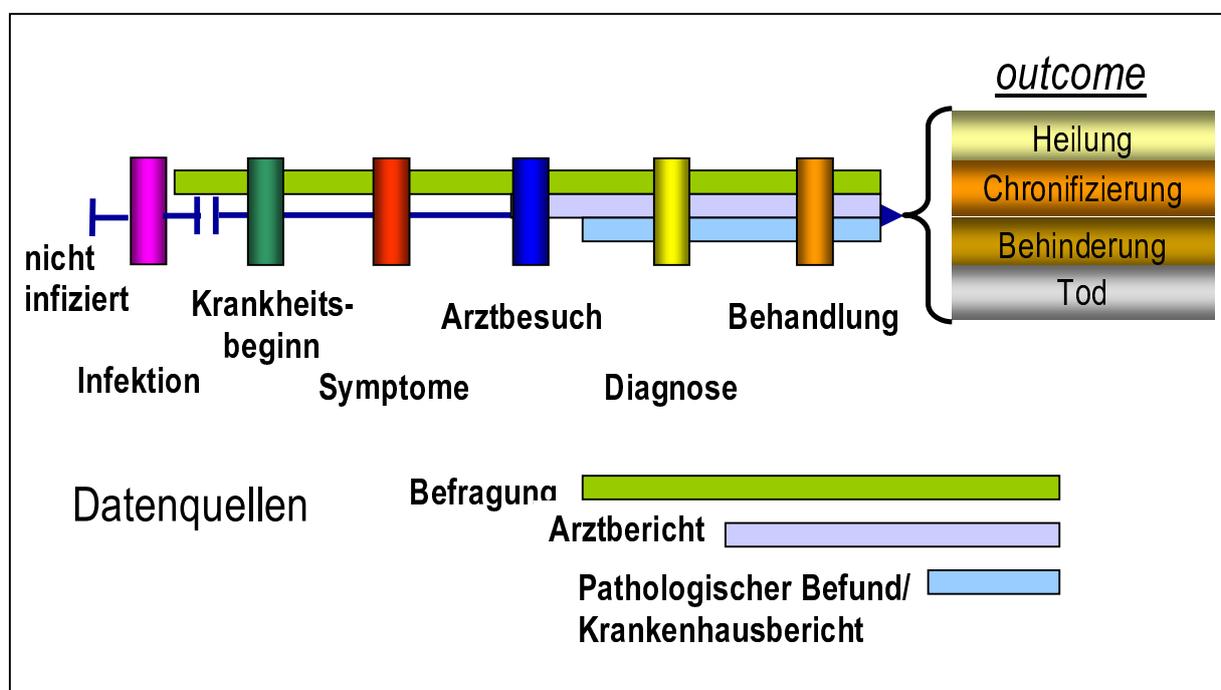


Abb.1.2: Allgemeiner Verlauf einer sich chronifizierenden Infektion mit Folgeerkrankungen

Drei Aspekte standen dabei im Vordergrund:

1. Die Identifizierung von Risikofaktoren für die Infektion und deren Folgeerkrankungen auf Populationsebene. Anhand einer betrieblichen Population sollten Risikofaktoren bevölkerungsbasiert identifiziert und in ihrer Assoziation zum Krankheitsgeschehen beschrieben werden. Dabei stand die Frage nach der Identifikation und Charakterisierung von

Risikogruppen einerseits in bezug auf den Infektionsstatus, andererseits in bezug auf mögliche Folgeerkrankungen im Vordergrund. Anhand der empirischen Daten sollten Aussagen über mögliche sekundär -präventive Maßnahmen in diesen Gruppen in Hinsicht auf Chronifizierungsfolgen der Infektion formuliert werden.

Durch diese populationsbasierten Untersuchungen können die bis her im klinischen und Laborbereich gewonnenen Erkenntnisse über die Infektion, die durch ein genetisch extrem diverses Bakterium hervorgerufen wird und sich vermutlich in jedem infizierten Individuum mit einem neuen Genotyp des Bakteriums präsentiert, erweitert werden.

Die Untersuchung betrieblicher Kollektive sollte die Abbildung eines großen Altersspektrums ermöglichen, so dass der chronische Verlauf und seine möglichen Folgen in seinen unterschiedlichen Stadien in einer diesbezüglich relevanten Gruppe betrachtet werden konnte. Betriebliche Populationen sollten außerdem eine Stratifizierung nach verschiedenen Gesichtspunkten wie sozioökonomischen und Lebensstil bedingten Aspekten ermöglichen. Zudem sollte diese Populationen Daten einer ökonomisch relevanten Gruppe liefern. Bedingt durch die Altersstruktur, die gesicherten sozioökonomischen Verhältnisse und den häufig anzutreffenden *Healthy Worker Effect*, war zu erwarten, dass in der Studienpopulation im Durchschnitt leichte bis mittelschwere *Outcomes* zu finden waren, wie von Seher et al., (2000), beschrieben wurden.

2. Im Weiteren sollten neue Schnelltestverfahren in Hinblick auf ihre Aussagefähigkeit im alltäglichen ärztlichen Gebrauch und als Instrumente der sekundären Prävention evaluiert werden. Die Test -Evaluation sollte Kriterien der Qualitätssicherung berücksichtigen.
3. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Deskription und Analyse der Herangehensweise niedergelassener Ärzte an die Infektion und ihrer Folgeerkrankungen. Anhand einer Teilpopulation von Risikopatienten sollte die Diagnostik und Kuration im niedergelassenen Bereich verfolgt und analysiert werden. Ziel dieser Untersuchung war es, Informationen darüber zu erhalten, ob und wie diagnostische Ergebnisse zum *H. pylori*- Infektionsstatus in die Anamnese, Beratung und Behandlung von Patienten

mit Oberbaucherkrankungen durch niedergelassene Ärzte einfließen, und auf welche weiteren Diagnoseverfahren Ärzte im Krankheitskomplex „Oberbauch“ zurückgreifen. Die Daten sollten durch eine Befragung von niedergelassenen Ärzten zum Wissenstand über die Infektion und deren Relevanz in der Behandlung von Oberbaucherkrankungen erhoben werden. Dieser Teil der Studie sollte auch darüber Auskunft geben, welche Behandlungsstrategien von Niedergelassenen verfolgt werden, und ob die Inhalte des Maastricht-Konsensus, der EU-weit geltenden Leitlinie zur *H. pylori*-Infektion, im niedergelassenen Bereich bekannt sind.

Folgende Fragen sollen in der Studie konkretisiert werden:

1. Wie häufig treten in einer betrieblichen Population Beschwerden im oberen Verdauungstrakt auf, die mit einer *H. pylori*-Infektion einhergehen?
2. Lassen sich, bei bestehender *H. pylori*-Infektion und Beschwerden im oberen Verdauungstrakt, morphologisch -histologisch diagnostizierbare Krankheitsbilder zuordnen?
3. Können aus bevölkerungsbasierten Studien Aussagen über den Einfluss von Lebensstilfaktoren auf *H. pylori*-assoziierte Beschwerden und Erkrankungen abgeleitet werden?
4. Können neue und Testverfahren die Infektion sicher nachweisen und Beiträge zur gezielten sekundären Prävention leisten, indem sie Prädiktoren für höhere Erkrankungsrisiken erkennen?
5. Wie hoch ist der Wissenstand niedergelassener Ärzte über die Infektion und ihre möglichen gesundheitlichen Folgen und wenden sie ihr Wissen leitlinienorientiert an?
6. Eröffnen sich auf der Basis der empirischen Ergebnisse neue Strategien im *Disease-Management* von *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes und welche Rolle können betriebsärztliche Zentren spielen?

Kapitel II - Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori*

In seinem Artikel „Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut.“ berichtete der italienische Pathologe Guilio Bizzozero über Untersuchungen histologischer Art an Mägen von Hunden und Katzen. Dabei erwähnte er auch, spiralförmige Bakterien entdeckt zu haben, die nach seiner Vermutung „*dort wohl heimisch*“ sind. Drei Jahre später, im Jahre 1896, bestätigte Arthur Salomon die Beobachtungen seines Kollegen an Hand von menschlichen Magenpräparaten (Bizzozero, 1893; Salomon, 1896).

Krienitz beschrieb 1906 Spirochäten, die er in Präparaten von Magenkarzinompatienten beobachtet hatte, stellte aber keinen Zusammenhang zwischen der Präsenz der Bakterien und der Erkrankung her.

Luger & Neuberger berichteten 1921, dass sie Spirochäten im Magen von Magenkarzinompatienten nachweisen konnten, nicht aber bei gesunden und Ulkuspatienten. Beide Pathologen schlossen aus ihren Beobachtungen, dass der einsetzende Eiweißzerfall eine Milieuveränderung im Magen von Krebspatienten auslöst, welcher das Wachstum von verschluckten „Saprophyten“ fördert.

Doenges führte in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts erste systematische Untersuchungen an Autopsiemägen durch. 1939 berichtete er, dass 43% der untersuchten Mägen Spirochäten in der Nähe der Magendrüsen aufwiesen, die sich nicht kultivieren ließen. Einen Bezug zu Erkrankungen des Magens stellte auch er nicht her (Doenges, 1939).

Freedberg & Barron, (1940), fanden ebenfalls Spirochäten in Magenproben, diesmal im Material von Ulkuserkrankten, die Autoren sprachen diesen Bakterien aber jegliche Pathogenität ab.

Mit den Untersuchungen von Palmer aus dem Jahre 1954 endete vorläufig die Debatte um die Besiedlung des menschlichen Magens mit Bakterien. Palmer untersuchte in einer Fall-Kontrollstudie über 1000 Patienten mit Magenleiden und Kontrollpatienten mit anderen Erkrankungen. Er konnte weder in der einen noch in der anderen Gruppe Spirochäten im Magen nachweisen und schloss daraus, dass

die Bakterien, die Doenges fand, *post mortem* in den Magen gelangt sein mussten (Palmer 1954).

Die Diskussion verstummte, denn die Vorstellung, dass Bakterien unter so extremen Bedingungen leben können, wie sie im Milieu des Magens herrschen, wurde als unwahrscheinlich angenommen.

Schon 1924 entdeckten Luck & Seth das Vorkommen von Urease, einem Harnstoff spaltenden Enzym, im Mageninhalt, schrieben dieses Vorkommen aber den Magendrüsen selbst zu. Erst die Untersuchungen von Delluva et al., 1968, brachten den Beweis, dass es sich nicht um gastrisch produziertes Enzym handeln konnte. In sterilen Tierföten konnten sie keine Urease nachweisen. Sie nahmen folgerichtig an, dass das Enzym ein Produkt von bakteriellen Stoffwechselfvorgängen sein musste.

Der damit verbundene lokale pH-Anstieg, der durch das Spaltprodukt Ammoniak hervorgerufen wird, ließ eine bakterielle Besiedlung des Magens nun wieder als möglich erscheinen.

Die Arbeiten von Marshall und Warren, die sie 1983 und 1984 gemeinsam veröffentlichten, leiteten einen Prozess des Umdenkens in der Gastroenterologie ein. Die australischen Mediziner beschreiben nicht nur die Wiederentdeckung des Keims, sondern auch die erfolgreiche Kultivierung des spiralförmigen Stäbchens (Warren & Marshall, 1983; Marshall & Warren, 1984). Beide glaubten schon zu Beginn ihrer Untersuchungen an einen kausalen Zusammenhang zwischen Bakterium und Oberbaucherkrankung. In einem Selbstversuch wollte Marshall klären, ob das Bakterium der Verursacher einer Gastritis sein konnte oder ob es sich auf gastritisch veränderten Oberflächen ausbreitete. Mit einem Inokulum von 10^9 x bakteriellen Einheiten, welches er nach Alkalisierung des Magensaftes oral zu sich nahm, entwickelte er eine Gastritis mit heftigem Verlauf, die in der Folge mit einer Kombinationstherapie von Antibiotika und Wismut-Salzen ausgeheilt werden konnte. Zuvor wurden die Magenbiopsien von Marshall untersucht, und das Bakterium konnte aus ihnen wieder isoliert werden. Marshall erfüllte mit seinem Selbstversuch die Kochschen Postulate, wonach ein Erreger als Verursacher einer Erkrankung identifiziert ist, wenn dieser nach Isolierung aus infiziertem Material angezüchtet werden kann und im Reinfektionsversuch die mit der Erkrankung verbundenen Symptome auslöst (Marshall et al., 1984 & 1985).

2.2 Charakteristika des Bakteriums *Helicobacter pylori*

2.2.1 Taxonomische Einordnung

Marshall und seine Mitarbeiter ordneten das Bakterium nach Bestimmung des GC-Gehaltes, seiner phänotypischen Ausprägungen und der Kulturanforderungen den *Campylobacter*-artigen *Pseudomonales* zu. Er benannte es *Campylobacter pyloridis* (Marshall et al., 1984), später in der korrekten Deklination *Campylobacter pylori* (Marshall & Goodwin, 1987).

Nach taxonomischen Untersuchungen zum Fettsäuremuster, zur Menaquinonvariation, zur Zellultrastruktur und zur Enzymausstattung wurde das Bakterium in die Nähe von *Wollinella succinogenes*, einem Bewohner des Kuhpansens, gerückt, bis schließlich 1989 durch Goodwin et al. die neue Gattung *Helicobacter* geschaffen wurde.

Mittlerweile sind über 60 weitere Spezies dieser Gattung beschrieben worden, die sich hauptsächlich bei Räubern der Säugertierklasse in unterschiedlichen Organen wieder finden lassen.

Beim Menschen sind vier weitere Spezies beschrieben worden: *Helicobacter heilmannii*, der ebenfalls im oberen Gastrointestinaltrakt zu finden ist und dort Gastritiden mit mildem Verlauf auslöst (Heilmann & Borchard, 1991).

H. cinneadi und *H. fennelliae* wurden im Grenzbereich zwischen dem enterohepatischen System und dem Intestinaltrakt nachgewiesen und können zu chronisch-entzündlichen Erkrankungen mit Durchfällen führen. Beide Mikroorganismen sind bisher aber nur in vereinzelt Biopsien nachgewiesen worden (Quinn et al., 1984)

2.2.2 Morphologie, Habitat und mikrobiologische Kultur

H. pylori ist ein gramnegatives, Urease-positives, bewegliches und gebogenes oder spiralförmiges Bakterium mit einer Länge von etwa 2,5-5 µm und einen Durchmesser von etwa 0,5 µm. Es weist 3-6 Windungen auf und ist unipolar mit 4-6 Geißeln besetzt. Diese Flagellen sind mit Scheiden aus säurebeständigem Material ummantelt. Die verdickten Fundamente enthalten große Mengen von Protonenpumpen in ihrer Membran, um genügend Energie für die Bewegung im viskösen Mukus bereitzustellen (Megraud et al., 1985; Vandamme et al., 1991).

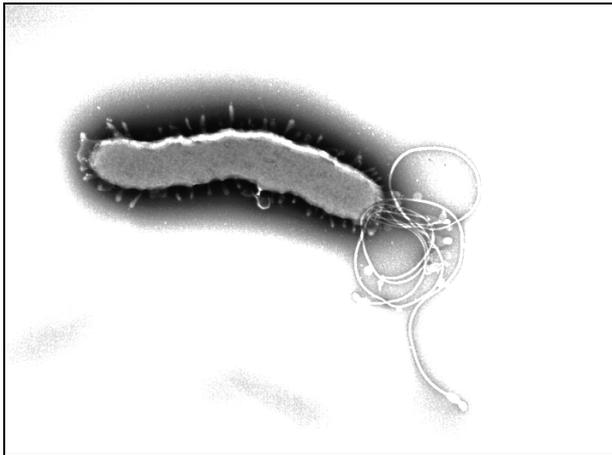


Abb. 2.1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von *Helicobacter pylori*

Quelle: C. Josenhans, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Hochschule Hannover

H. pylori bevorzugt eine mikroaerophile mit 10% CO₂-angereicherten Atmosphäre, deren Sauerstoffgehalt auf 5% reduziert wurde. Das Bakterium wächst bei 37°C auf 10% Pferdebluthaltigen Vollmedien wie Columbia-Agar (Dent et al., 1988).

Nach 5-7 Tagen wachsen glatt-glänzende, nicht pigmentierte, konvexe und weiß-graue Kolonien mit einem typischen unangenehmen Geruch (Goodwin et al., 1985).

Das natürliche Habitat von *Helicobacter pylori* ist die Pylorus- und Antrumregion, der untere Teil des Magens und der obere Abschnitt des Duodenums. Dabei ist das Bakterium an der Mukosa-Oberfläche und in den Magenkrypten zu finden. Es dringt aber niemals in die Zellen ein, sondern lebt im interzellulären und superfazialen Raum (Marschall, 1986).

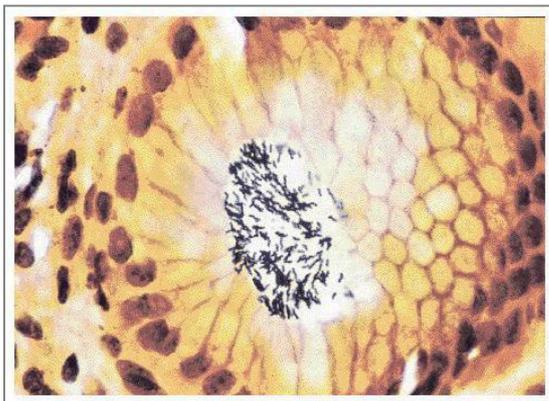


Abb.2.2: *Helicobacter pylori* am Mukosaepithel nach Genta-Färbung

Quelle: Genta et al., 1994

Durch Bildung von gastrischen Zellen im Duodenum können sich dort im oberen Abschnitt des Darmbereiches Einzelschichten von Magenepithel bilden, auf denen *H. pylori* wachsen kann. Wie die diese als „Gastrale Metaplasie“ bezeichnete Epithelveränderung initiiert wird und ob *H. pylori* in diesen Prozess involviert ist, ist derzeit noch nicht vollkommen geklärt (Voutilainen et al., 2003). Sicher ist aber, dass im Antrum eine erhöhte Säurekonzentration vorliegen muss, die im Duodenum nicht

kompensiert werden kann. Das ungeschützte Duodenumepithel wird durch die Säure geschädigt. Die Ausschwämmung von *H. pylori* über den Pylorus ins Duodenum kann dort den fortschreitenden Zerfall der duodenalen Epithelzellen durch Einwirken der Virulenzfaktoren fördern. Dieser Effekt fördert die gastrale Metaplasie, die Substitution der Dünndarmzelltypen mit Becherzellen durch Magenepithel. Dieses wiederum ermöglicht *H. pylori* das Wachstum im Duodenum und fördert das Fortschreiten der inflammatorischen Prozesse. Dieser Zyklus geht einher mit der wachsenden Unfähigkeit, die mit dem Chymus im Duodenum ankommende Magensäure zu neutralisieren. Der Weg in ulzeröse Prozesse im Zwölffingerdarm ist damit geebnet (Dore & Graham, 2000). Van de Bovenkamp et al., (2003) beobachteten eine Veränderung der Muzinzusammensetzung im gastral veränderten Duodenum, die in ihrer Zusammensetzung dem des gastralen Mukus ähnlich ist und für *H. pylori* keine Barriere auf dem Weg zu den Epithelzellen darstellt.

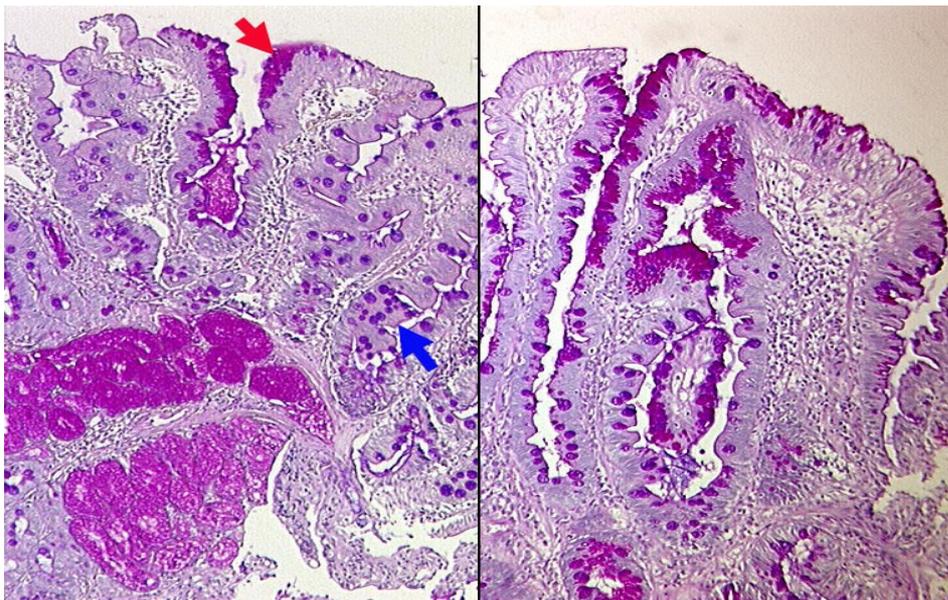


Abb.2.3: Histologischer Schnitt durch die Duodenummukosa bei gastraler

Metaplasie Quelle: Institut für Pathologie Basel / Dr. med. Katharina Glatz-Krieger & URZ /

Dr. Dieter Glatz

Diagnose und Beschreibung Gastrale Metaplasie bei *Helicobacter* Gastritis. Duodenum erkennbar an Brunner'schen Drüsen in der Submukosa. Das Oberflächenepithel entspricht teils  Magenepithel, teils  Dünndarmepithel mit Becherzellen. Färbung: Alcianblau-PAS

2.2.3 Pathogenität und Virulenzfaktoren

In den über 20 Jahren seit der ersten wissenschaftlichen Beschreibung von *Helicobacter pylori* durch Warren & Marshall (1983) haben zahlreiche Untersuchungen die fundamentale Rolle von *H. pylori* im gastroduodenalen Krankheitsgeschehen des Menschen unterstrichen. Während die Besiedlung des Magens durch das Bakterium bei den meisten Infizierten eine milde, symptomlose chronische Gastritis hervorruft, entwickeln etwa 30% der Betroffenen schwerwiegende Folgeerkrankungen wie Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Die einzelnen Episoden konnten zwar in der Regel zur Abheilung gebracht werden, bis zur Entdeckung von *H. pylori*, mit der Möglichkeit der Eradikation dieses Keims, waren Rezidive aber unvermeidlich (Hunt, 1996). Die kausale Beziehung von *H. pylori* zur Gastritis und die enge Assoziation zu den peptischen Ulzera wird mittlerweile nicht mehr angezweifelt (Dixon & Sobala, 1992; *NIH-Consensus Conference*, 1994). Auch die kausale Beziehung zwischen dem Bakterium und der Krebsentstehung im Magen kann als gesichert angesehen werden. Das Adenokarzinom des Magens sowie das MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*)-B-Zell-Lymphom, Krebsarten, die im Magen entstehen können, werden über mehrere Ereigniskaskaden unter Beteiligung von *H. pylori* ausgelöst (Eidt et al., 1994; Kuipers, 1995; Eck et al., 1997; Wundisch et al. 2003).

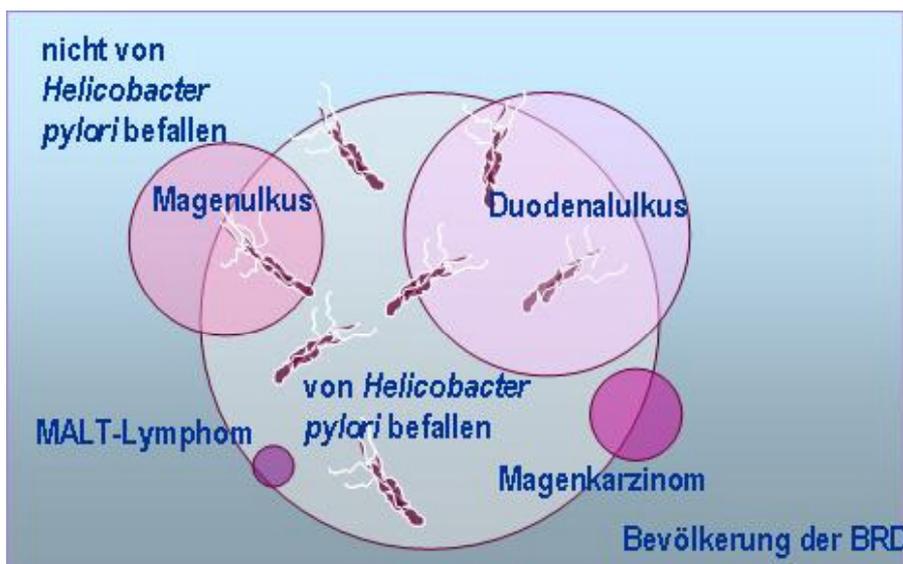


Abb. 2.4: Schnittmenge von Gastroduodenal-Erkrankungen und *H. pylori*-Infektion in der deutschen Bevölkerung.

Quelle: Eine Reise durch Magen und Darm, WDR, 1996

Untersuchungen zur Riesenfaltengastritis zeigten, dass auch bei diesem Erkrankungsbild *H. pylori* involviert sein kann (Stolte et al., 1995). Obwohl *H. pylori* in

Ausnahmefällen auch den unteren Ösophagus besiedeln kann, scheint dieser Keim jedoch kein ätiologisches Agens für die Reflux-Ösophagitis oder Barrett's Ösophagus zu sein (Newton et al., 1997, Peek, 2004).

Entscheidend für den Grad der Pathogenität von *H. pylori*-Stämmen und deren Anteil am Krankheitsgeschehen sind **Virulenzfaktoren**, von denen bis heute eine große Zahl beschrieben wurde. Sie erfüllen unterschiedlichste Funktionen im Laufe der Besiedlung und Persistenz. Dabei können sie aktiv in einen Krankheitsprozess eingreifen, diesen verstärken oder sogar kausal für verschiedene Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes verantwortlich sein. Aufgrund der lebenslangen pathologischen Wechselwirkung zwischen Mensch und Bakterium und der Bandbreite der von *H. pylori* exprimierten Virulenzfaktoren ist der Infektionsverlauf bislang einzigartig im Bereich der humanpathogenen Bakterien (Figura, 1996).

Studien zur ätiologischen Bedeutung von *H. pylori* für gastroduodenale Erkrankungen haben den Wissensstand zu unterschiedlichsten medizinischen Fragestellungen beträchtlich erweitert. Daneben gaben mikrobiologische, physiologische und nicht zuletzt genetische Untersuchungen von *H. pylori*-Stämmen weiteren Aufschluss über die Rolle von *H. pylori* im gastroduodenalen Krankheitsgeschehen und boten neue Ansatzpunkte zur differenzierten Diagnose von pathogenen Formen. Mit Hilfe molekular- und mikrobiologisch-physiologischer Methoden konnten infektionsrelevante Faktoren auf Genom- und Proteomebene charakterisiert werden, die zur erhöhten Virulenz von klinischen Isolaten beitragen (Dorrell & Waren, 1998).

Aufgrund der oben beschriebenen medizinischen Relevanz von *H. pylori* wurde das Genom von unterschiedlichen Stämmen totalsequenziert (Tomb et al., 1997; Alm et al., 1999).

Die **Molekulargenetik** hat mit den Untersuchungen zum Genom von *H. pylori* in fast allen Fragestellungen, die Bezug auf die Pathogenität des Bakteriums nehmen, entscheidende Fortschritte gebracht. Erst mittels neuer Mutations-, Amplifizierungs- und Analysemethoden war es möglich, pathogene Eigenschaften und Faktoren zu identifizieren und zu charakterisieren (Akopyanz et al., 1992a).

Die genetische Diversität ist ein Kennzeichen von *H. pylori* und wird als Schlüssel für den unterschiedlichen Grad der Virulenz des Bakteriums angesehen (Go et al., 1995; Logan & Berg; 1996; Jenks et al., 1998).

Die genetische Variabilität des Genoms ist in den letzten Jahren immer stärker in den Brennpunkt von pathobiologischen Untersuchungen gerückt (Strobel et al., 1998). Erste Untersuchungen wurden von Akopyanz et al. (1992a und 1992b) durchgeführt und zeigten, dass die genetische Diversität ein Charakteristikum des Bakteriums ist. Die Arbeitsgruppe um Rudi konnte zeigen, dass damit auch unterschiedliche Pathogenitätsgrade und *Outcomes* verbunden sind. Dies ist bei pathogenen Bakterien selten zu beobachten, da sich bei anderen pathogenen Bakterien wie z. B. bei β -hämolisierenden Streptokokken, eine Dominanz besonders virulenter Klone auf Populationsebene entwickelt (Rudi et al., 1998). Nedenskov-Sorensen et al., (1990), und Suerbaum & Achtman (1999), zeigten, dass *H. pylori* die Fähigkeit besitzt, durch genetische Transformation DNA, z. B. aus abgestorbenen Zellen, aufzunehmen und in das eigene Genom zu integrieren. Hofreuter et al., (1998), konnten dies durch die Identifizierung der dafür kodierenden Genloci untermauern. Das Vorkommen von springenden Insertionselementen IS605 und IS606 in klinischen Isolaten erklärte darüber hinaus die Plastizität des *Helicobacter pylori*-Genoms (Kersolyte et al., 1998).

Das **vakuolisierende Cytotoxin A (VacA)** ist ein grundlegender Auslöser für die Inflammation, Epithelzelldegeneration und Ulzeration (Phadnis et al., 1994; de Bernard, 2004). Dieses bisher nur für die Gattung *Helicobacter* beschriebene Toxin konnte *in vitro* als Verursacher von ulzerösen Läsionen in HeLa-Zellen und im Magenepithel identifiziert werden (Figura, 1996). Physiologische Untersuchungen zur Wirkungsweise zeigten, dass VacA die Bildung von sauren Vakuolen in Epithelzellen auslöst. Die erfolgreiche Hemmung dieses vakuolisierenden Prozesses durch Bafilomycin A₁, deutet darauf hin, dass VacA späte endosomale ATPasen vom v-Typ stimuliert, die den Influx von Protonen durch kompartmentierende Membranen steuern. Durch den Protonen-Influx in die Zellvakuolen bildet sich dort ein saures Milieu, das beim Platzen der Zellen zur Gewebszerstörung führt (Papini et al., 1994; Papini et al., 1996). deBernard schrieb 2004 dem Toxin Eigenschaften eines Ionenkanals zu, der lokalen Hydrogeniumionen das Eindringen in die Epithelzelle ermöglicht. Die strukturelle Organisation des Gens weist Ähnlichkeiten zu einem Gen auf, das in pathogenen *Neisseria*- und *Haemophilus*-Species gefunden wurde und für Exoproteine vom IgA-Protease Typ kodiert (Schmitt & Haas, 1994). Mit der Sequenzierung und der Aufklärung der Mosaikmusterstruktur des *vacA*-Gens

konnten viele Fragen zur Ulkusbildung beantwortet werden (Cover et al., 1994; Atherton et al., 1995). Mit Hilfe von Amplifizierungs- und Sequenzierungsmethoden gelang es, die Allele zu beschreiben, die mit einer erhöhten Ulzerationsrate verknüpft sind. Atherton et al., (1997), beschrieben den Aufbau des *vacA*-Gens, dessen Transkriptionsprodukt nach einem *processing* und der anschließenden Aggregation der dabei entstandenen Monomere eine starke cytotoxische Wirkung hat, als mosaikartig. Das Gen wird in allen bisher isolierten Stämmen exprimiert. Im Signalbereich *s* sowie im mittleren Teil *m* der Gensequenz finden sich Nukleotidabfolgen, die sich zu homologen Gruppen zusammenfassen lassen. Stämme, die die *s*₁-Gruppe mit den Untergruppen *s*_{1a+1b} sowie dem *m*₁ Mittelstück exprimieren, zeigten im Tier- und Zellkulturexperiment eine hohe Vakuolisierungsaktivität (*tox*⁺). Hingegen sind Stämme mit einer *s*₂, *m*₂-Kombination im *vacA*-Gen nicht oder nur gering cytotoxisch aktiv (*tox*⁻) (Forsyth et al., 1998). Strobel et al., (1998), fanden eine signifikante Assoziation zwischen *s*₁-Stämmen und der peptischen Ulzeration in einem deutschen Klinikkollektiv. Die Typisierung der *m*-Region deutete auf das Vorhandensein eines weiteren für diese Population typischen *m*₁-Subtyps hin.

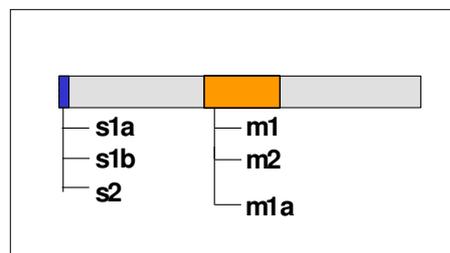


Abb. 2.5: Mosaik-Struktur des *vacA*-Gens (nach Atherton et al., 1997)

In der Einleitung wurde die umstrittene Rolle des vakuolisierenden Toxins VacA in der Pathogenese schon beschrieben. Nach dem heutigen Wissensstand trägt es zur lokalen Säurebildung an und in den Epithelzellen bei und fördert die Zelldegeneration und die Apoptose. Gebert et al., (2003), beschreiben eine weitere mögliche Funktion des Toxins in der Pathogenese um *H. pylori*: An isolierten Epithelzellen konnten sie nachweisen, dass das Toxin den Teilungszyklus in der G1/S-Phase stoppt. Dies führt dazu, dass der Interleukin-2-Rezeptor in den T-Helferzellen unterdrückt wird, was wiederum eine lokale Immunsuppression zur Folge hat.

Im karzinogenen Prozess bewirkt das Toxin durch Vakuolenbildung eine vergrößerte Permeabilität der *GapJunctions*. Dadurch können bakterielle Toxine und karzinogen wirkende Substanzen in die tieferen Schichten der Mukosa eindringen. Dies könnte

sowohl die Chronizität als auch die Malignität der Infektion erklären (Fischer et al., 2004).

Ein weiterer Virulenzfaktorkomplex ist das **CagA und die *cag*-Pathogenitätsinsel**. In fast allen klinischen Isolaten von *H. pylori* wird ein Faktor, das Protein CagA (cytotoxin-assoziiertes Genprodukt) exprimiert, der mit dem pathogenetischen Geschehen in Verbindung steht. CagA besitzt eine starke immunogene Wirkung. Das Protein CagA wird in den Populationen besonders häufig exprimiert, in denen die *H. pylori* Infektion hochprävalent ist (Lage et al., 1995).

Obwohl CagA für die Expression von VacA nicht benötigt wird, zeigten immunochemische und epidemiologische Untersuchungen, dass es fast immer mit VacA co-exprimiert wird (Tummuru et al., 1994). Das Molekulargewicht des Proteins schwankt zwischen 140 und 128 kDa, bedingt durch repetitive Sequenzen eines 102 bp-Fragments im Gen (Covacci et al., 1993).

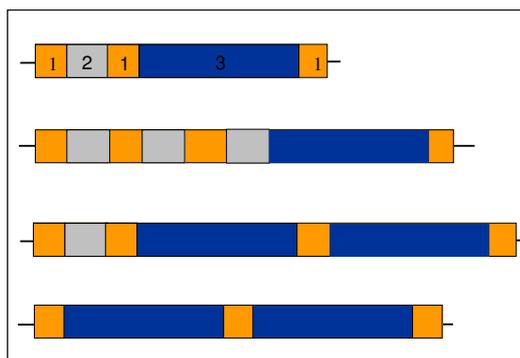


Abb. 2.6: Genetische Variabilität des CagA-Proteins durch repetitive Sequenzen (nach Covacci et al., 1993)

Vergleichstudien an klinischen Isolaten aus zwei Regionen, Nordamerika und Südostasien, zeigten, dass sich diese cytotoxisch aktiven Isolate in ihrer *cagA*-Gensequenz, bedingt durch repetitive Sequenzen, signifikant unterscheiden (Miehlke et al., 1996). Inzwischen konnte die Rolle des Toxins in der *H. pylori*-Pathogenese weitestgehend aufgeklärt werden. CagA-positive Stämme stimulieren Zellen des gastralen Epithels zur Bildung von Immunoadhäsionsrezeptoren wie ELAM-1 (Terrés et al., 1995). Dies wird als Initiation des inflammatorischen Prozesses gesehen, der über die Interleukin-8 Ausschüttung in die Invasion von B-Lymphozyten mündet, die sich letztendlich im histologischen Bild der *H. pylori*-Gastritis als lymphofollikuläre Hyperplasie äußert. Bei virulenten klinischen Isolaten vom CagA-positiven Typ (auch als Typ I bezeichnet im Gegensatz zu dem weniger virulenten Typ II) konnte diese Stimulation von Interleukin-8 Ausschüttung durch gastrische Epithelzellen beobachtet

werden. Diese zytokine Wirkung führt zum Anlocken der sonst in der Mukosa nicht anzutreffenden Immunzellen (Crabtree et al. 1995).

Die **Struktur und Funktion der *cag*-Pathogenitätsinsel** wurde in den letzten acht Jahren aufgeklärt. Censini et al. (1996) beschrieben eine Pathogenitätsinsel (PAI), die sich mit 40 kb an das 5´Ende des *cagA* Locus anschließt und die als ganzer Komplex in das Glutamatracesegmen inseriert. Nahe dem *cagA*-Gen konnte ein Genlokus annotiert werden, der als *picB* bezeichnet wurde und für ein Protein kodiert, das Homologien mit einem Gen *Bordetella pertussis* aufweist. Dieses Protein ist bei *Bordetella* essentieller Teil eines sekretorischen Apparates vom Typ IV, der für die Ausschleusung des *Bordetella*-Toxins, einem wichtigen Pathogenitätsfaktor dieser Spezies, verantwortlich ist (Tummuru, et al. 1995). Aus der Homologie beider Genfolgen wurde abgeleitet, dass es sich der Pathogenitätsinsel aus *H. pylori* ebenfalls um ein Sekretionssystem vom Typ IV handeln musste, welches analog dem *Bordetella*-System, CagA direkt in die Epithelzelle des Wirts injiziert und in der Folge eine inflammatorische Kaskade in Gang setzt (Fischer et al., 2002). Wie auch CagA selbst variiert die Nukleotidsequenz der *cag*-PAI deutlich. Die gesamte Pathogenitätsinsel besteht aus zwei Bereichen, die als *cagI* und *cagII* bezeichnet werden. Zwischen diesen beiden Elementen können die Insertionselemente IS605 und IS606 springen. Diese führen zu einer mosaikartigen Struktur oder zu Deletionen und, daraus folgend, zu inkompletten Pathogenitätsinseln (Cesini et al., 1996; Akopyants et al., 1998):

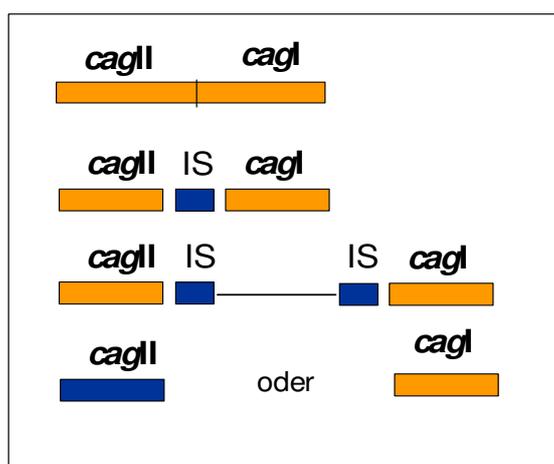


Abb. 2.7: Genetische Varianz der *cag*-PAI durch Insertion von IS-Elementen (nach Cesini et al., 1996)

Die gleichen Autoren sehen in der Insertion von IS605 und IS606 in verschiedene Bereiche der *cag*-PAI eine Ursache für die unterschiedliche Virulenz klinischer Isolate. Dagegen sprechen die Ergebnisse von Jenks et al., (1998). Sie untersuchten

Isolate aus Patienten, die an einem Zwölffingerdarmgeschwür litten. Zwar war das Vorhandensein der *cag*-PAI im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mit der Erkrankung verbunden, doch konnte die Insertion des IS-Elements nur in 15% der Isolate nachgewiesen werden. Ebenfalls unklar ist die Bedeutung der beiden Regionen *cagI* und *cagII* für die Pathogenese. In der oben genannten Studie wurden Patienten mit Magengeschwüren auf das Vorhandensein beider Regionen untersucht, wobei die Autoren sowohl komplette wie inkomplette *cag*-PAIs fanden. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Backert et al., (2004) in einem in bezug auf die klinischen Endpunkte gemischten klinischen Kollektiv. Eine schwedische Untersuchung eines ähnlichen doch deutlich größeren klinischen Kollektivs erbrachte wiederum Hinweise darauf, dass maligne Veränderungen und schwere Ulzera signifikant häufiger mit *H. pylori*-Stämmen assoziiert sind, die eine komplette Pathogenitätsinsel besitzen (Nilsson et al., 2003).

Die genetische Varianz des CagA-Proteins scheint aber zum derzeitigen Stand der Forschung im Vergleich zur Varianz der *cag*-PAI von größerer Relevanz für die Virulenz zu sein. Auch inkomplette *cag*-PAIs können einen sekretorischen Apparat aufbauen, der das Protein transloziert. Die Varianz in der Nukleotidsequenz des *cagA*-Gens bestimmt den Gehalt an Tyrosin und damit den Phosphorylierungsgrad und nimmt so indirekten Einfluss auf den Inflammationsgrad (Higashi et al., 2002).

Die **Funktion von CagA in der Kolonisation und Transduktion** konnte weitestgehend aufgeklärt werden.

Ein entscheidender Schritt in der Kolonisation des Magens durch *H. pylori* ist die Bindung des Bakteriums an die Magenepithelzelle. Färbungs- und fluoreszenzmarkierte Schnitte von infizierten Magenepithelien zeigten, dass sich ein Teil der Bakterien in der Mukusschicht festsetzt, der andere Teil auf den Zelloberflächen zu finden ist. Durch diese Anheftung wird ein komplettes Auswaschen des Bakteriums verhindert. Die Adhäsion stellt somit eine wichtige Phase in der Etablierung und Persistenz der Infektion und der Aufrechterhaltung des Keimzahlequilibrium dar. Die Adhäsion ist auch der initiierende Schritt der inflammatorischen Kaskade. Wie auch schon für die enteropathogenen *E.coli* (EPEC) beschrieben, wird durch die Adhärenz eine Kondensation von Aktin an der Bindungsstelle beobachtet, gefolgt von einer Tyrosinphosphorylierung, einer Reaktion, die am Anfang der Signalinduktion steht, und zur Bildung von „*Adherence*

„Pedestrals“ führt. Diese Zellfortsätze bilden den direkten Zell-zu-Zell-Kontakt (Segal et al., 1996). Segal et al. (1999) und anschließend Odenbreit et al., (2000), konnten dem CagA-Protein und der *cag*-PAI eine zentrale Funktion bei den darauf folgenden Wirts- und Bakterienzellwechselwirkungen zuweisen. Beide Arbeitsgruppen wiesen unabhängig voneinander nach, dass CagA der Faktor ist, der in die Epithelzelle über den sekretorischen Apparat eingeschleust wird und dort durch Phosphorylierung seiner Tyrosinreste eine zellvermittelte immunologische Kettenreaktion auslöst.

In der Epithelzelle löst das phosphorylierte CagA die Bildung von Abwehrfaktoren des Wirts aus, die IL-8-vermittelt sind, und an deren Ende die Infiltration von Lymphozyten und von PMN (polymorphkernigen Neutrophilen) in die Magenmukosa steht. Dieses abwehr- aber auch adhäsionsinitiierende Prinzip der Tyrosinphosphorylierung, Sekretion, Translokation und anschließender Induktion der Interleukin 8-Ausschüttung konnte bei *Helicobacter pylori* in den letzten Jahren nach und nach verifiziert werden (Blaser & Atherton, 2004).

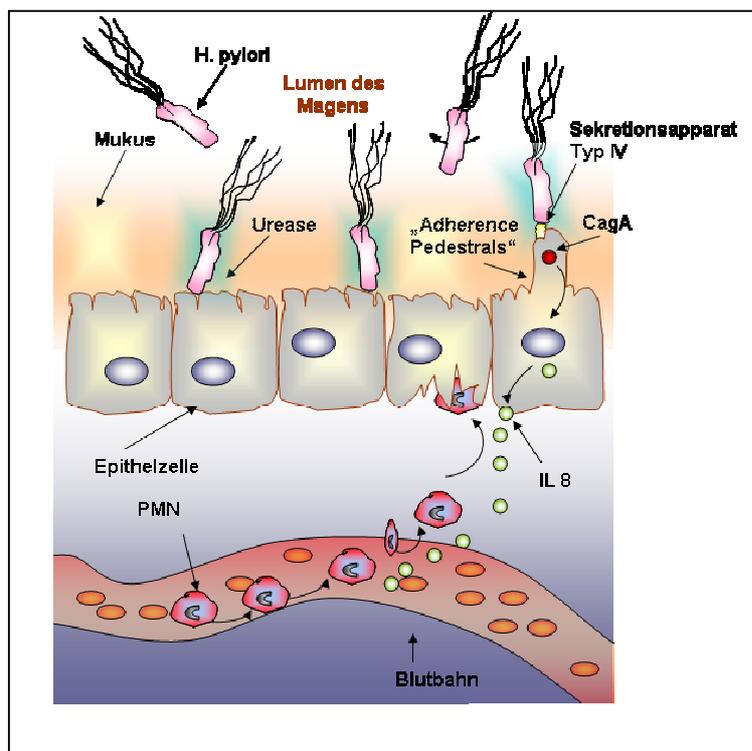


Abb. 2.8: Translokation, IL8-Induktion und Invasion von Immunzellen, ausgelöst durch *H. pylori*

Die **Adhäsion** spielt im Laufe der Kolonisierung eine zentrale Rolle. Mittels einer neuen Mutagenesetechnik konnten durch die Arbeitsgruppe von Rainer Haas zwei mutmaßliche adhäsinkodierende Gene *alpA* und *alpB* identifiziert werden (Odenbreit, 1995; Odenbreit et al., 1996). Das Genprodukt AlpA/B (*adherence-associated lipoprotein*) hat Lipoproteincharakter und die Struktur des Proteins lässt auf eine

Integration in die äußere Membran des Bakteriums schließen. Mittels FACS-Analyse konnte Odenbreit, (1995), belegen, dass *alpA*⁻-Mutanten an Zellen der gastralen Kato III-Zelllinie deutlich weniger Adhäsion zeigten als der Wildtyp, was für den Adhäsionscharakter sprach. Die Genprodukte von *alpA* und *alpB* scheinen zu einem Adhäsionskomplex der Hop-Porin-Familie mit vermutlich weiteren „Outer-Membrane“ Proteinen zu gehören, die in den Adhäsionsprozess involviert sind (Odenbreit et al., 1999b). Der zelluläre Rezeptor von AlpAB ist bislang unbekannt. Eine Beteiligung des potentiellen Adhäsins AlpA/B an der Auslösung von Transduktionsreaktionen ist aber wahrscheinlich (Odenbreit et al., 1999a). Ebenso ist zu vermuten, dass das AlpA/B-Protein auch in die Provokation des „Oxidativen *Burst*“ und in den Phagozytosevorgang involviert ist. Die Phagozytose von Bakterien durch kompetente Makrophagen und polymorphkernige neutrophile Leukozyten (PMN) stellt eine wichtige immunologische Abwehrbarriere dar, die einen Einfluss auf die Eliminierung von Erregern hat. PMNs reagieren auf opsonierte Bakterien mit dem „Oxidativen *Burst*“, der Bildung von toxischen Sauerstoffpartikeln unterschiedlichster Art. Kist et al., (1998), konnten zeigen, dass eine *H. pylori-alpA*-Mutanten keine Radikalfreisetzung durch PMNs provozierten, während der Wildtyp eine zeitabhängige Zunahme der Sauerstoffradikale auslöste, die typisch für den „Oxidativen *burst*“ ist.

Eine Adhäsion von AlpA/B an Epitope des Lewis-Gruppenbindungs-Komplexes kann aufgrund der Studien von Odenbreit et al., (2002), an AlpA/B-Mutanten ausgeschlossen werden.

Aufgrund der oben beschriebenen Befunde könnte AlpAB und eventuell weitere bisher nicht bekannte „Outer-Membrane“-Proteine, die am Adhäsionsprozess beteiligt sind, sowohl auf individueller als auch auf Populationsebene größere Bedeutung zukommen als dem von Borén und Mitarbeitern beschriebenen BabA2 (Borén et al., 1993). Zur genetischen Diversität von *alpA* und *alpB* ist bisher wenig bekannt. Vergleiche der *alpA/alpB*-Gensequenz des von TIGR sequenzierten Stamms 26695, und des von Astra sequenzierten Stamms J99 mit dem von Odenbreit, (1995), für die Sequenzierung verwendeten Stamm P1 weisen in beiden Genen auf variable Bereiche hin, die sich für eine Varianzanalyse in unterschiedlichen Isolaten eignen könnten¹.

¹ (pers. Mitteilung: PD Dr. S. Odenbreit).

2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

2.3.1. Prävalenz der Infektion

Helicobacter pylori ist auf der ganzen Welt in allen menschlichen Populationen zu finden. Diese weltweite Verbreitung geht mit unterschiedlichen Prävalenzen in den verschiedenen Regionen einher. So schwankt die Prävalenz von 20% auf dem australischen Kontinent bis nahezu 100% in Westafrika und im Amazonasbecken (Mitchell & Megraud, 2002). Mai schätzte die Zahl der weltweit Infizierten um die Jahrtausendwende auf über eine Milliarde (Mai, 1988).

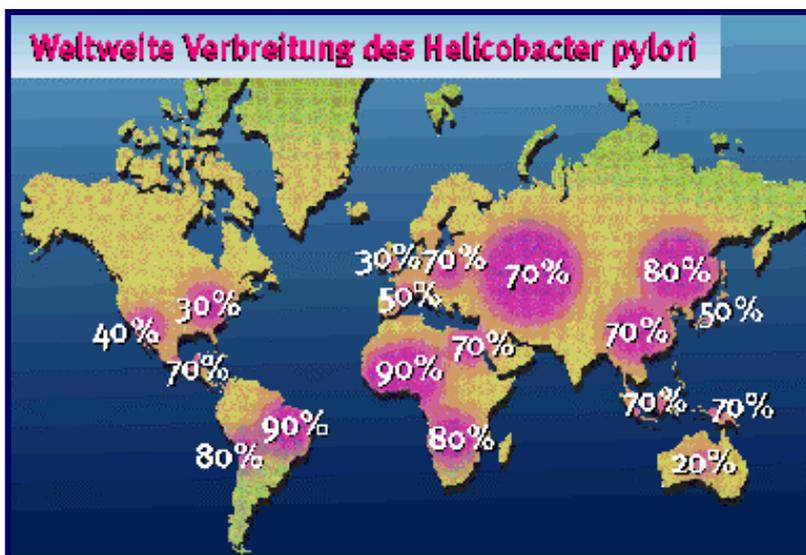


Abb. 2.9: Weltweite Verbreitung der *Helicobacter pylori*-Infektion

Quelle: European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG)

Während in den Industrieländern entlang einem Nord-Südgefälle 2-40% der Kinder unter zehn Jahren infiziert sind, sind es in den Entwicklungsländern durchschnittlich über 80% (Malaty et al., 1994; Tindberg et al., 2001).

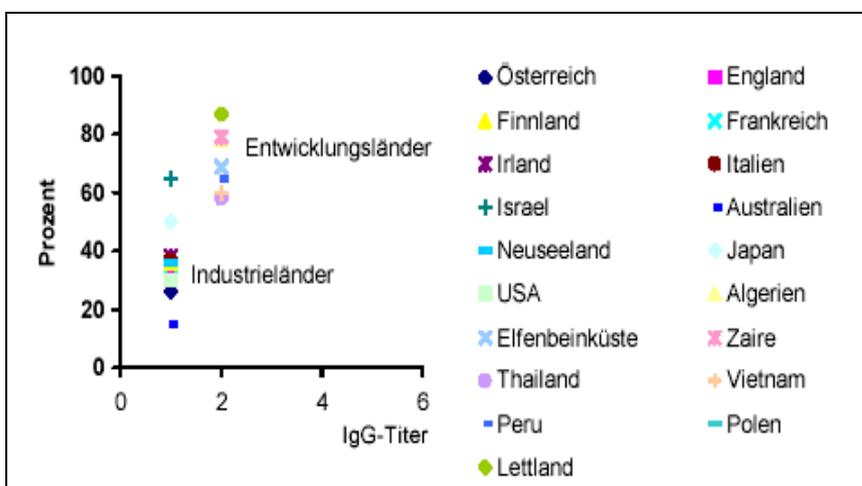


Abb.2.10: Unterschiede in der Seroprävalenz der *H. pylori*-Infektion in Industrie- und Entwicklungsländern (nach Malaty et al., 1994)

Charakteristisch für Mittel- und Nordeuropa ist der so genannte Kohorteneffekt, der einen altersabhängigen Prävalenzanstieg beschreibt. Dieser resultiert nicht etwa aus einem steigenden Infektionsrisiko in höherem Alter, sondern erklärt sich dadurch, dass ältere Geburtsjahrgänge in der Kindheit einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt waren als junge Altersgruppen in der Gegenwart (Roosendal et al., 1997).

Die Infektion wird in der Regel schon in der Kindheit erworben. In einer von McCallion et al., (1996), vorgelegten Studie an einer irischen Population wurden als Risikofaktoren „Schlechte hygienische Verhältnisse“, „Geringer sozioökonomischer Status“ sowie „Kinderreichtum“ und „Beengte Wohnverhältnisse“ identifiziert. Mit dem steigenden Lebensstandard, den hohen Hygieneansprüchen und der Tendenz zur Kleinfamilie, die der ökonomische Wohlstand im Nachkriegsdeutschland mit sich brachte, sank die Häufigkeit der Infektion von etwa 60% bei den heute 50-70-jährigen auf durchschnittlich 10% bei den unter 10-20-jährigen (Seher et al. 2000).

Populationsbezogene Untersuchungen können Aussagen zur weiteren Infektionsentwicklung und Ansätze zu neuen Präventions- und Interventionsstrategien liefern. Vor dem Hintergrund, dass ca. 50% der Weltbevölkerung mit *H. pylori* infiziert sind, und dass im mitteleuropäischen Raum jeder zwanzigste Krebstodesfall in Verbindung zu *H. pylori* gebracht werden kann, ist die Infektion aus gesundheitswissenschaftlicher Sicht hoher Relevanz (Pisani et al., 1997).

Prävalenzschätzungen auf regionaler Populationsebene wurden durch die *EUROGAST Study Group*, (1993) und in der San Marino-Studie durch Gasbarrini et al., (1995) vorgelegt. Etwa 35% der europäischen Bevölkerung leiden unter einer *H. pylori* verursachten B-Gastritis, wobei starke regionale Schwankungen beobachtet werden (EUROGAST Study Group, 1993).

Aktuelle Prävalenzschätzungen zur Infektion in Deutschland, die in einer Studie in Zusammenarbeit mit Niedergelassenen ermittelt wurden, wurden von Rothenbacher et al., (1998a) vorgelegt. Die durchschnittliche Prävalenz der Infektion lag in diesem Kollektiv bei 33%, wobei sich durch den Kohorteneffekt niedrigere Raten bei jüngeren Altersgruppen und höhere Raten bei älteren Altersgruppen zeigten. In Untersuchungen von Seher et al., (2000), die im Rahmen des Gesundheitssurveys für Deutschland 1998 durchgeführt wurden, fanden die Autoren mit durchschnittlich 48,5% deutlich höhere Prävalenzen bei Personen aus den neuen Bundesländern als bei Personen, die in der alten BRD aufwuchsen (Ø 32,9%). Krumbiegel et al., (2000),

und Herbarth et al., (2001), beschrieben die Folgen des Kohorteneffekts in Deutschland. Bei Grundschulkindern in Leipzig wurde die Prävalenz mit 7,2% deutlich niedriger bestimmt als bei ihren Eltern mit durchschnittlich 39%.

Bevölkerungsbezogene Studien zur Epidemiologie der Infektion in Deutschland befassen sich im wesentlichen mit Determinanten der Übertragung, betrachten also das frühe Stadium im chronologischen Verlauf der Infektion. Da die Übertragung bereits im frühen Kindesalter stattfindet, beschränken sich diese Untersuchungen auf Populationen im Kindesalter. Hierzu wurden von den Arbeitsgruppen Brenner (Rothenbacher et al., 2002) und Krumbiegel, (Herbarth et al., 2001) eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die den Zeitpunkt der Übertragung und die Risikofaktoren für eine Infektion genauer charakterisieren. So konnten Rothenbacher et al., (1998b) zeigen, dass Infektionen in Familien signifikant häufiger auftreten, in denen Eltern oder Großeltern an Ulzera litten und bei Kindern, deren Mütter infiziert sind. Als Risikofaktoren konnten eine „Hohe Zahl an Geschwistern“, das „Stillen“ sowie ein „Niedriger sozioökonomischer Status“ identifiziert werden, während hingegen „Rauchen der Mutter“ einen protektiven Effekt zeigte (Brenner et al., 2000). Epidemiologische Familienstudien und molekularbiologische Untersuchungen an Stämmen isoliert aus Eltern und ihren Kindern deuten darauf hin, dass das Bakterium in der Familie übertragen wird (Dominici et al., 1999; Kivi et al., 2003; Wang et al., 1993)

Populationsbezogene Untersuchungen zur *H. pylori*-Infektion in betrieblichen Kollektiven sind rar (Zober et al., 1998 und 2002). Eine erste große deutsche Untersuchung zur Häufigkeit von *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen des Magens und des Duodenums in einem betrieblichen Kollektiv wurde von Zober et al., 1998 und 2002 mit der BASF-Studie vorgelegt. Erstmals wurden auch asymptomatische Studienteilnehmer auf ihren *H. pylori*-Status untersucht und nach möglichen Risikofaktoren für Folgeerkrankungen befragt. Des Weiteren wurden unter Risiko stehende *H. pylori*-positive Teilnehmer gastroscopisch untersucht und auf mögliche bislang unerkannte Erkrankungen untersucht. In dieser Studie konnte belegt werden, dass sich auf dem Boden der *H. pylori*-Gastritis auch bei den *H. pylori*-positiven Teilnehmern Folgeerkrankungen einstellen können, die sich nicht durch Symptome bemerkbar gemacht haben und erst in der Progression Beschwerden ausgelöst hätten.

Madisch et al. untersuchten im Jahre 2002 ebenfalls eine betriebliche Population, die eines großen Industriebetriebes in Norddeutschland. Die Zielgruppe waren Betriebangehörige, die an dyspeptischen Symptomen litten, die nicht zu den Alarmsymptomen einer Ulkuskrankheit gerechnet werden, und die bis dato noch nicht von einem Arzt behandelt wurden. Ziel der Studie war es, festzustellen, ob sich bei *H. pylori*-positiven Teilnehmern nach Eradikationstherapie eine deutliche Besserung der Symptomatik einstellte. Die Therapie ging mit einer signifikanten Verbesserung des Beschwerdebildes einher. Ebenso konnte eine Reduktion der Fehlzeiten, der Hausarztbesuche wegen dyspeptischen Symptomen und der Konsum von Antazida, H₂-Blockern und Protonenpumpenhemmern (PPI) verzeichnet werden (Madisch et al., 2002).

In der Bielefelder *Helicobacter pylori*-Studie, einer Vorstudie zu der hier vorgelegten Untersuchung, die an einer überwiegend asymptomatischen universitären Population vorgenommen wurde, konnte gezeigt werden, dass auch in dieser Population bisher unerkannte schwerwiegende Oberbaucherkrankungen, entstanden auf dem Boden der *H. pylori*-Infektion, vorliegen können. An Hand von zwei Populationen, einem deutschen und einem ausländischen Kollektiv, wurden vergleichende Untersuchungen zu Determinanten der Infektion und der Folgeerkrankungen durchgeführt. Aufgrund der Serostatus-Bestimmung ergab sich eine Prävalenz für die Altersgruppe der 18-27-jährigen von 11,4%, ein Wert, der die in Deutschland zu beobachtende Infektionsdynamik mit fallenden Prävalenzen bestätigte. Die gastroscopisch-histologische Untersuchung einer kleinen Stichprobe von n=27 unter Risiko stehenden *H. pylori*-Positiven erbrachte eine Fallserie von n=13, die sich durch den Schweregrad der B-Gastritis auszeichnete und u. a. drei Fälle von primären MALT-Lymphomen beinhaltete. Die hohe Zahl an histologisch gesicherten MALT-Lymphom-Fällen in dieser kleinen Stichprobe könnte auf höhere Inzidenz deuten, als die, die sich in der aktuellen Schätzung von 0,7 auf 100 000 Personen widerspiegelt (Kist & Glockner, 2003).

2.3.2 *Helicobacter pylori* und Risikofaktoren des Wirts

Die Infektion mit *H. pylori* kann nicht losgelöst von der Auseinandersetzung mit dem Wirt gesehen werden. Wirtsfaktoren, die genetisch determiniert sind, und die auf der immunologischen Ebene des Krankheitsgeschehens im Gastroduodenaltrakt eine große Rolle spielen, müssen bei fast allen Fragestellungen berücksichtigt werden,

um ein möglichst getreues Bild der Pathogenese wiedergeben zu können (Go, 1997). Risikofaktoren, die im Lebensstil des Erkrankten begründet sind, wie der Umgang mit Genussmitteln, mit Stress oder der Ernährungsweise, können einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheiten haben, die mit *H. pylori* assoziiert sind (Brenner et al., 1997, Rothenbacher et al., 1998c).

Die *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen entstehen nicht allein durch die bloße Anwesenheit des Bakteriums im Magen, sondern entwickeln sich aus Prädispositionen des Wirts, seinen geno- und phänotypischen Merkmalen und Umwelteinflüssen vielfältiger Art und Weise.

Die folgende Übersicht benennt die Faktoren, die derzeit als gesicherte genetisch prädisponierende Einflussfaktoren auf Seiten des Wirts angesehen werden können (Hamajima, 2003):

- Blutgruppen ABO-System
- Lewisblutgruppenderminanten Le_a, Le_b
(Sekretoren/Non-Sekretoren)
- HLA-Determinanten
- T-Zell-Defekte

Ob **Lewisblutgruppenderminanten und das Blutgruppensystem ABO als Adhäsionsrezeptoren** fungieren, wird derzeit heftig diskutiert. Um die Adhäsion der Bakterien an die Magenepithelzelle zu ermöglichen, müssen sowohl auf Seiten des Wirts als auch auf Seiten des Bakteriums Rezeptoren für eine Bindung vorhanden sein. Dieser spezifische Topismus beruht auf einer selektiven Einschränkung der Vielfalt von Wirten und Geweben, die durch das Bakterium befallen werden können. Die Bindung ist spezifisch, und da sowohl die Spezies Mensch als auch die Spezies *H. pylori* eine große genetische Vielfalt aufweist, gestaltet sich die Suche nach den Adhäsionsfaktoren- und Rezeptoren schwierig. Schon vor der Wiederentdeckung von *H. pylori* zeigten epidemiologische Studien, dass Ulkus duodeni-Patienten signifikant häufig die Blutgruppe 0 besaßen oder zu den Non-Sekretoren (Lewis^a-Blutgruppe) zu zählen waren (Charge et al., 1956).

Die Lewis^a- und Lewis^b-Antigene sind biochemisch eng mit dem ABO-Blutgruppensystem verwandt. Beide Oberflächenantigenengruppen werden nicht nur auf den Erythrozyten exprimiert, sondern finden sich auf Globulinen in

Körperflüssigkeiten wie z. B. Speichel, werden von sekretorischen Zellen gebildet und sind u. a. auch auf gastralen Epithelzellen zu finden. Charakterisiert sind die Oberflächendeterminanten durch terminale Oligosaccharidprecursorketten, auf die Fukose durch Gykosyltransferasen spezifisch übertragen wird. Die Antigenprofile des Lewis-Blutgruppensystems auf den epithelialen Oberflächen resultieren aus einer Interaktion zwischen den Genen des blutgruppenbildenden Systems. Die Lewisblutgruppenbestimmung ermöglicht die Erkennung des Lewis-Antigenstatus und des Sekretorstatus. Lewis^b wird von Sekretoren auf der Magenmukosa und den Erythrozyten exprimiert, Non-Sekretoren bilden Lewis^a auf den Epithelzellen der Mukosa (Heneghan et al., 1998, Green, 1989).

Epidemiologische Studien, die unter Berücksichtigung des *H. pylori*-Status in Hinblick auf die mögliche Assoziation zwischen dem Blutgruppen/Sekretor-Status und der Prävalenz von Folgeerkrankungen durchgeführt wurden, ergaben kein eindeutiges Bild. Während einige Untersuchungen die Bedeutung von Lewis^b-Antigen als möglichen Adhäsion-Rezeptor unterstreichen (Klamaas et al., 1997), fanden andere Studien keinen Zusammenhang (Mentis et al., 1991). Oberhuber et al., (1997), konnten einen Bezug zu Folgeerkrankungen wie dem MALT-Lymphom herstellen. Da fast alle Untersuchungen im klinischen Bereich durchgeführt wurden, waren die Stichproben häufig so klein, dass nicht alle *Strata* ausreichend besetzt werden konnten. Die statistische Auswertung war somit mit einer großen Unsicherheit behaftet. Eine Ausnahme machte hier die „Copenhagen Male Study“. In dieser Studie wurden 3387 Männer auf eine Assoziation zwischen ABO-bzw. Lewis-Blutgruppen-determinanten und dem Vorkommen von Ulzera untersucht (Suadicani et al., 1999). Die Untersuchung bestätigte die schon 1965 von Langman & Doll gemachten Beobachtungen, dass Menschen mit der Blutgruppe 0 und dem Non-Sekretor-Status ein höheres Risiko haben, an einem Magengeschwür zu erkranken. Eine Beziehung zum *H. pylori*-Status wurde aber nicht beschrieben. Dieser Zusammenhang konnte erst durch Keller et al. im Jahre 2002 nachgewiesen werden. Borén et al., (1993), konnten in Zellkulturversuchen zeigen, dass die Lewis^b-Blutgruppensystemdeterminante an der Anheftung von *H. pylori* an gastrale Epithelzellen beteiligt ist. Lösliche Lewis^b-tragende Glykoproteine hemmen die Adhärenz. Ilver et al., (1998) beschreiben bei *H. pylori* erstmals ein Adhäsion, BabA2, das an fukosylierte Blutgruppen-Determinanten bindet. Gleichzeitig beschrieben die Autoren in 95 Isolaten eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von CagA und der Bindung

an Lewis^b-Determinanten, konstatierten aber gleichzeitig, dass diese Assoziation nicht mechanistisch ist. Da aber viele epidemiologische Untersuchungen den Zusammenhang zwischen der Infektion mit *H. pylori* und dem Blutgruppenstatus 0 bzw. Lewis^b-Determinanten nicht erhärten konnten, könnte dies auf das Vorhandensein von mindestens noch einem weiteren Adhäsion deuten, dass an einen anderen Rezeptor als Lewis^b bindet (Linden et al., 2002; Madhavi et al., 2003).

Neben der genetischen Prädisposition des Wirts und der Virulenz des Bakteriums spielen wahrscheinlich auch **Lebensstilfaktoren** eine Rolle **in der Pathogenese von Folgeerkrankungen**. Denn Risikofaktoren, die sich aus der Lebensweise und den Lebensbedingungen des Infizierten ableiten lassen, könnten die Diskrepanz zwischen der hohen Zahl an Infizierten und den tatsächlich Erkrankten beeinflussen und damit teilweise erklären. Besonders bei den folgeschweren Krebserkrankungen ist die Infektion mit *H. pylori* nur ein Glied in einer ganzen Kette von ineinander greifenden Faktoren, zu denen auch die langfristige Ernährungsweise des Menschen zu zählen ist. Folgende Lebensstil-bedingte Faktoren könnten einen Einfluss auf die pathogenetische Entwicklungen in Magen und Duodenum haben (Herrera, 2004; Desai et al., 1991, Knopf et al., 1999):

- Ernährung (z. B.):
 - oxidative oder reduktive Kost (z. B. Vitamin C,)
 - Nitrit Salzkonsum
 - Fettkonsum
 - Phosphorsäure enthaltende Nahrungsmittel
- Genussmittel
 - Tabak
 - Alkohol
 - Kaffee
- Stress, Entspannung und Schlaf
- Zahn/Mundpflege- und Gesundheit

Ernährungsepidemiologische Daten sind retrospektiv mit einem hohen Erinnerungsbias behaftet, so dass sich quantitative Aussagen auf diesem Wege nur bedingt machen lassen. Wertvoll sind trotzdem Angaben zu globalen Verhaltensweisen, wie Regelmäßigkeit der Nahrungsaufnahme und Ausgewogenheit

zwischen oxidativer und reduktiver Kost. Becker & Korfmann (1998) schreiben einer guten Versorgung mit Vitamin C durch den ausreichenden Verzehr von Obst und Gemüse einen protektiven also schützenden Effekt in bezug auf die Karzinogenese im Magen zu. Dem steht ein erhöhtes Risiko bei regelmäßigem Verzehr von nitrosaminhaltiger Nahrung gegenüber.

Während die Ursachen für das Ulcusleiden bis zur Entdeckung von *H. pylori* im wesentlichen im psychosomatischen Bereich angesiedelt wurden, hat sich dieses Bild in den letzten 15 Jahren grundlegend verändert. Die unumstrittene Bedeutung der *H. pylori*-Infektion in der Entstehung eines peptischen Ulcusleidens entkräftet aber nicht den **Einfluss psychosomatischer Faktoren** wie Stress, Angst-Syndrom und Depression. Chronischer Stress spielt als aktiver Faktor eine wichtige Rolle bei der Rezidivbildung von Ulzera und kann den Erfolg einer Eradikation negativ beeinflussen (Levenstein et al., 1996). Eine Studie von Goodwin et al., (2002) verdeutlichte, dass eine monokausale Betrachtungsweise dem wohl eher komplexen Geschehen eines Ulcusleidens nicht gerecht wird. Die Aussagen der Studie basierten auf einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung von 8.098 Personen und besagten, dass generalisierte Angst mit einem deutlich erhöhten Risiko einhergeht, ein peptisches Magen-Darm-Geschwür zu entwickeln (*Odds Ratio*: 2,8, $p < 0,001$). Dabei besteht zwischen der Summe der Angst-Symptome und dem berichteten Ulcusleiden eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung. Der Einfluss von psychischen Faktoren auf die Ausprägung und Stärke von gastroduodenalen Störungen wurde in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht, die in eine populationsbasierte Untersuchung eingebettet wurde. Patienten mit psychischen Beschwerden wiesen signifikant häufiger gastrointestinale Störungen als die Kontrollgruppe (Locke et al., 2004) auf.

Biologisch lässt sich der ätiologische Effekt von Stress u. a. auf die Wirkung eines erhöhten Cortisol-Levels zurückführen, was eine vermehrte Ausschüttung von Magensäure und die Bildung inflammationsvermittelnder Zytokine zur Folge hat (Arakawa et al., 1998, Levenstein, 2002). Ähnliches wird auch für den vermehrten Konsum von Nikotin- und Koffein enthaltenden Genussmitteln angenommen (Levenstein et al., 1996). Hingegen scheint ein mäßiger Alkoholkonsum einen protektiven Effekt zu haben. Dieser ist auf die Freisetzung von mukosenschützenden Prostaglandinen zurückzuführen. Alkoholabusus erhöht hingegen das Risiko für eine Ulkuserkrankung (Tursi et al. 1998). Dies bestätigten auch Untersuchungen von

Biena et al. (2002), die die These unterstützen, dass längere Alkoholabhängigkeit mit einer Zerstörung der Magenmukosa eingehen kann. Demnach wiesen Langzeitabhängige signifikant niedrigere Säuresekretionswerte auf als die Kontrollgruppe von Personen, die Alkohol nur in Maßen trank.

Laine, (2002) schätzt die Zahl der Ulkuserkrankungen, die durch **Langzeittherapie mit NSAR/ASS** ausgelöst werden, je nach Region, auf 15-30%. Lax & Thomas, (2002) beschrieben die inhibierende Wirkung nicht-steroidaler von NSAR und ASS auf das COX2-Enzym (Cyclooxylase2) als Faktor für die Krebsentstehung im Magen. COX2 schützt die Magenmukosa vor entzündlichen Prozessen und unterstützt im regenerierenden Prozess nach einer Akutschädigung der Mukosa die Bildung von Aktinfilamenten und die Ausbildung Pseudopodien bei nicht geschädigten Zellen. Diese können dann in die geschädigten Bereiche einwandern und die Neubildung von Zellen fördern. Als Cofaktoren im inflammatorischen Prozess einer *H. pylori*-Gastritis können sie als *Enhancer* wirken und den fortschreitenden erosiven Prozess beschleunigen (Pai et al., 2001).

Die Virulenz des infizierenden Bakterienstammes, die genetische Konstitution des Wirts und seine Lebensweise stehen in einem immer währenden Wechselspiel und beeinflussen die Entstehung von gastroduodenalen Erkrankungen. Die pathologischen Veränderungen im Gastroduodenaltrakt sind, wie viele andere komplexe Pathogenesen, als multifaktoriell anzusehen. In vereinfachter Weise lässt sich der *H. pylori*-assoziierte Krankheitsverlauf in Magen und Duodenum auf ein Wirkungsdreieck reduzieren, welches die drei Akteure Bakterium, Wirt und Umwelt als Einflussfaktoren sieht.

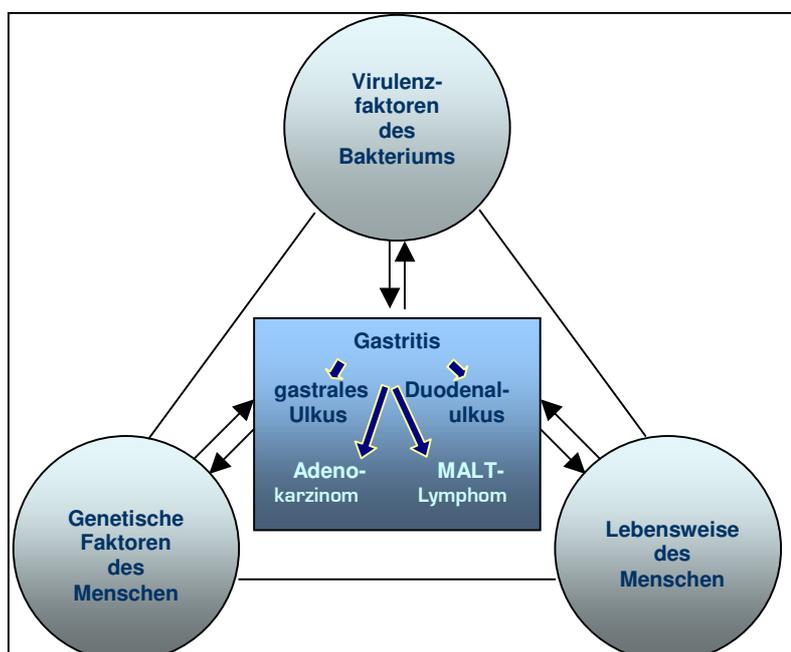


Abb.2.11:
Wirkungsdreieck des pathogenen Geschehens um *H. pylori* im Gastroduodenal-Trakt

2.3.3 Zeitpunkt und Art der Übertragung

Das Bakterium wird in der frühen Kindheit übertragen und persistiert bis zum Lebensende, falls keine Eradikation durchgeführt wird (Stone, 1999; Rowland, 2000). In den westlichen Industrieländern wird die Infektion in Abhängigkeit von der sozialen Schicht gesehen. Rowland konnte 2000 nachweisen, dass die Häufigkeit der Infektion reziprok zur sozialen Stellung ist und die Transmission entscheidend durch die Lebens- und Hygienebedingungen in der Kindheit beeinflusst wird (Rowland, 2000). Die Transmissionswege sind bisher nicht aufgeklärt worden. Zwar konnte *H. pylori* mittels PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) in Wasserproben aus Industrie- und Entwicklungsländern nachgewiesen werden, doch eine Transmissionskette kann aus diesen Untersuchungen nicht abgeleitet werden (Klein et al., 1991; Schauer et al., 1995; Westblom et al., 1993; Oderda, 1999).

Für den fäkal-oralen Weg spricht die Tatsache, dass das Bakterium die Darmassage überlebt, da es aus Stuhlproben angezüchtet werden konnte (Thomas et al., 1992). Grübel et al., (1997) berichteten, dass sie das Bakterium bei Fliegen im Darmtrakt und auf dem Chitinpanzer nachweisen konnten. Vergleichende Untersuchungen mit anderen fäkal-oral übertragenen Infektionskrankheiten wie Hepatitis A belegten eine hohe Korrelation zwischen beiden Infektionen, was auf gleiche Übertragungswege schließen lässt (Luzza et al., 2000).

Für die oral-orale Infektion spricht, dass sowohl im Speichel, als auch im Zahnstein von Patienten, die mit *H. pylori* infiziert waren, der Keim nachgewiesen wurde (Ferguson et al., 1993; Desai et al., 1991).

Die Route über den gastrisch-oralen Weg ist bisher wenig untersucht worden. Untersuchungen an Tieren, die von Lee et al., 1991 beschrieben wurden, belegten, dass Mäuse zwar mit Magenschleim infiziert werden konnten, nicht aber mit Kot. Die Autoren berichteten weiter, dass in Hunderudeln mit infizierten und nicht infizierten Tieren erst die anderen infizieren konnten was bei gleicher Konstellation in Gruppen von Nagern nicht geschah. Nager können im Gegensatz zu Säugern nicht erbrechen.

Überlegungen zur Zoonose wurden immer wieder vorgetragen, eine derartige Übertragung konnten aber bislang nicht nachgewiesen werden. Untersuchungen mittels PCR in Familien mit Haustieren, die eine familiäre Häufung der Infektion aufwiesen, legten nahe, dass eine Übertragung von Mensch zu Mensch

stattgefunden hatte, während eine Zoonose ausgeschlossen werden konnte (Malfertheiner, 1996).

2.4 Medizinische Aspekte der *Helicobacter pylori* – Infektion

Die *H. pylori* assoziierte Pathogenese im Magen und Duodenum ist durch die direkt schädigende Wirkung der Virulenzfaktoren des Bakteriums auf der einen Seite und der indirekten Wirkung aufgrund von Immunreaktionen und Immunmediatoren auf der anderen Seite zu sehen.

Beide Prozesse führen in der Folge zu den mit der Infektion assoziierten Erkrankungen.

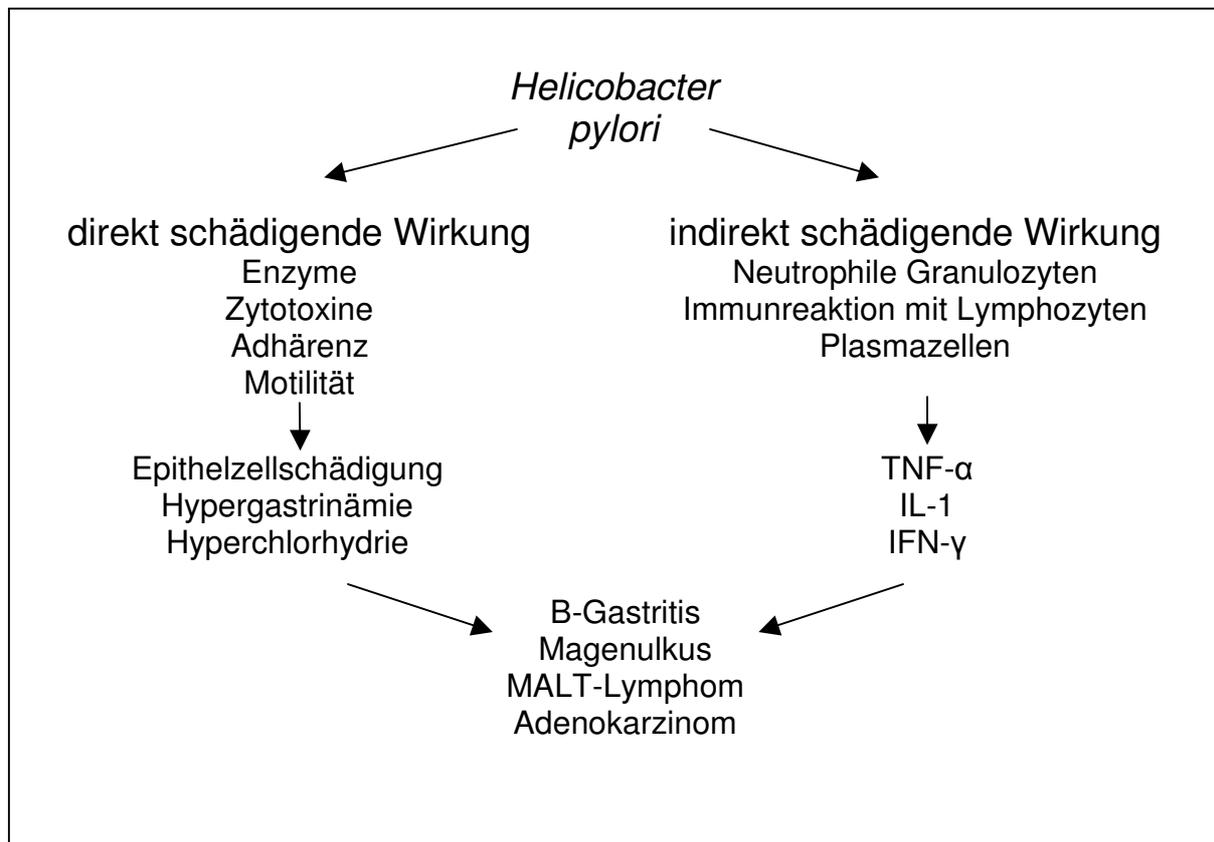


Abb.2.12: Übersicht über die direkten und indirekten Wirkungswege ausgehend von der *Helicobacter pylori*-Infektion (nach Brandenburg, 2000)

2.4.1 *Helicobacter pylori* und die Gastritis

Die Gastritis ist eine im Allgemeinen akute oder chronische Entzündung der Magenschleimhaut. Da beiden Formen unterschiedliche Ursachen und Verläufe zugrunde liegen, spricht man von zwei eigenständigen Krankheitsbildern.

Während die akute Gastritis eine Folge einer anderen schweren Grunderkrankung ist, wird die chronische Gastritis durch eine *H. pylori*-Infektion, eine Autoimmunreaktion oder die massive Einnahme von nicht steroidalen anti-rheumatischen Medikamenten (NSAR) und Schmerzmitteln wie Acetylsalicylsäure (ASS) hervorgerufen. Die Medikamenten-induzierte Form kann auch akut auftreten.

Die Wiederentdeckung des Bakteriums machte es möglich, die bis dahin unterschiedlichen Klassifikationen für Gastritiden in der **Klassifizierung nach Wyatt & Dixon** (1988), dem so genannten **Sydney-System** zusammenzuführen:

Die Einteilung in drei Hauptgruppen, der Genese folgend, geht auf Wyatt & Dixon (1988) zurück, wurde von Heilmann et al., 1989 für den deutschsprachigen Versorgungsbereich angepasst, und 1994 mit der Houston-Konferenz weltweit gültig aktualisiert (Dixon et al., 1996):

- A-Gastritis = Autoimmungastritis
- B-Gastritis = Bakteriell-infektiöse Gastritis
- C-Gastritis = Chemisch induzierte Gastritis
- Sonstige Sonderformen der Gastritis

Der Anteil der so genannten B-Gastritis, die durch das Bakterium *H. pylori* hervorgerufen wird, beträgt rund 90% an allen Gastritiden (Kist, 1989, Mégraud et al., 1989).

Ausgehend von dieser einfachen Einteilung wurde das „Sydney-System“ weiterentwickelt, eine histologisch begründete Klassifikation, die Topographie, Morphologie und Ätiologie der Gastritis berücksichtigt (Price, 1991).

- Topographie
 - Antrum/Corpus/Cardia/Pangastritis

- Morphologie
 - Grad der chronischen Entzündung: Dichte der Infiltration der *Tunica propria* der Magenschleimhaut mit Lymphozyten und Plasmazellen,
 - Aktivität der Entzündung: Dichte der Infiltration der Magenschleimhaut mit neutrophilen Granulozyten,
 - Atrophie des Drüsenkörpers,
 - intestinale Metaplasie und
 - Dichte der *H. pylori* - Besiedlung
- Ätiologie
 - autoimmun, bakteriell, chemisch, radiogen, lymphozytär, granulomatös, eosinophil

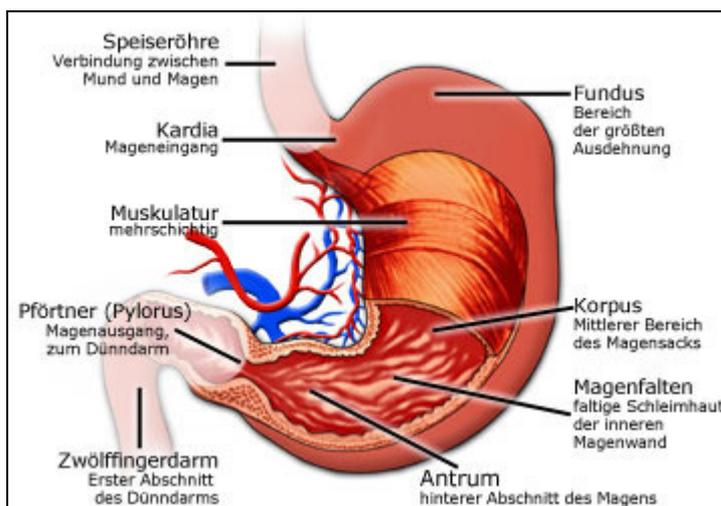


Abb.2.13: Anatomischer Aufbau des Magens

Quelle: Qualimedica AG, Köln

Die dazu benötigten Parameter werden mit endoskopischen und histologischen Techniken bestimmt. Die Klassifikation soll eine Vereinheitlichung der Terminologie und eine größere Reproduzierbarkeit garantieren.

Die Vierer-Graduierung nach Stolte, (1996) entsprechend der Houston-Überarbeitung bezeichnet die sich aus der Klassifikation ergebenden Grade als:

- normal,
- gering gradig,
- mittel gradig und
- hoch gradig



Abb.2.14: Endoskopisches Bild des Magen; links: Normalbefund; rechts: Mukosa mit mittelgradiger Gastritis

Quelle: Inst. f. Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg

Der **pathogenetische Verlauf einer *H. pylori*-Gastritis** wird durch den Grad und die Art der *H. pylori*-Kolonisierung entscheidend geprägt.

Alle *H. pylori*-Infektionen rufen eine chronisch aktive Gastritis hervor. In der Regel verläuft die *H. pylori*-Gastritis antrumbetont und weitet sich nicht auf Angulus, Korpus und Fundus aus.

Der anfänglich akute Status, in welchem sich das Bakterium etabliert, an die Magenmukosa andockt und Granulozyteninvasion in die Magenmukosa auslöst, wechselt in ein chronisches durch Einwanderung von Lymphozyten und Plasmazellen charakterisiertes Stadium. In der Chronologie der Infektion lassen sich drei Phasen charakterisieren:

- *die Kolonisierung,*
die Besiedlung des Habitats durch *Helicobacter pylori*, hier der interstitielle und superfaziale Raum des unteren Magens (Antrum)
- *die Stabilisierung,*
die Entfaltung der vollen Stoffwechselaktivitäten und die erste Kontaktaufnahme mit den Epithelzellen
- *die Persistenz,*
die Aufrechterhaltung der Infektion und das Unterlaufen der Immunreaktion durch Bildung von speziellen Virulenzfaktoren

Im Verlauf der Chronifizierung muss das Bakterium Abwehrbarrieren des Wirts überwinden, um sich an den Epithelzellen der Magenmukosa persistent zu etablieren zu können. Diese Barrieren sind chemischer, physikalischer und biologischer Natur. Durch die Selbstversuche von Marshall et al., 1985, konnte man wichtige Details zum Prozess der Überwindung dieser Abwehrmechanismen des Wirts charakterisieren. Weitere Arbeiten wiesen darauf hin, dass die Mehrzahl der Virulenzfaktoren, die vom Bakterium gebildet werden, hier ihre pathologische Wirkung entfalten.

Die chemische Barriere ist der saure Mageninhalt, eine physikalische Barriere bietet der zähe, netzartig aufgebaute Mukus, die dritte Barriere stellt die immunologische Abwehr durch Lympho- und Granulozyten dar.

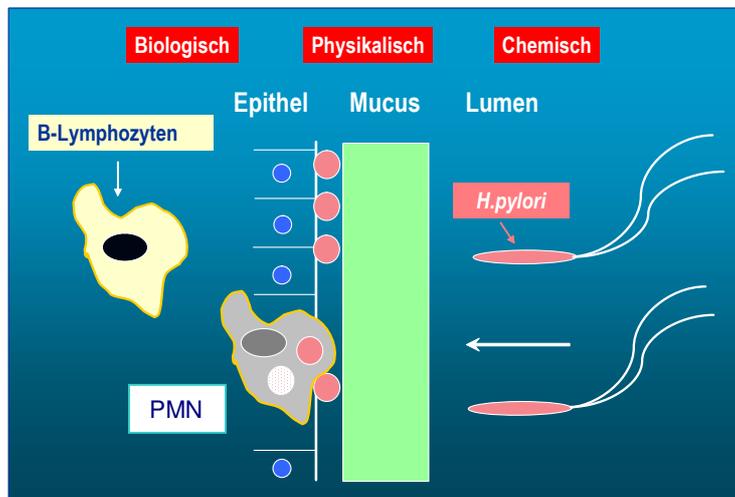


Abb. 2.15²: Unspezifische und spezifische Barrieren für *H. pylori* im Magen

Um im stark sauren Milieu des Magenlumens überleben zu können, exprimiert *H. pylori* ein harnstoffspaltendes Enzym, die Urease. Die Spaltung von Harnstoff, der im Chymus in großen Mengen als Folge der Proteinverdauung vorhanden ist, liefert neben CO_2 auch NH_3 , welcher als Base die *H. pylori* umgebende Säure neutralisiert. Spezielle pH-regulierende Harnstoffkanäle in der Zellwand sorgen dafür, dass sich in der Umgebung des Bakteriums ein neutraler pH-Wert einstellt (Weeks et al., 2004).

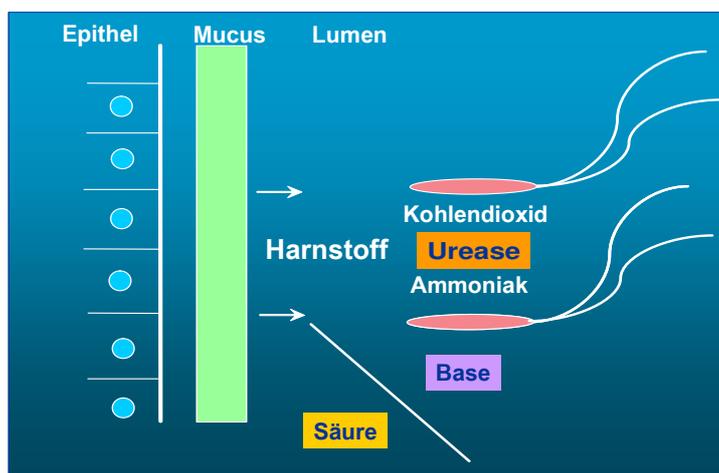


Abb.2.16: Urease-Aktivität von *H. pylori* am Mucus

Das Durchdringen des viskösen und netzartigen Mucus wird durch die schraubenförmige Form und die polaren, peitschenförmigen Flagellen ermöglicht. Letztere sind durch eine säureresistente Scheide geschützt. Die Flagellen sind aus Flagellin, einem besonders elastischen Protein, aufgebaut (Ottemann & Löwenthal, 2002). Die *fla*-Gene, die für die Bildung der Flagellen kodieren, können je nach

² Abbildungen 2.14-2.22: Quelle: Pfefferle/Bereswill

Umweltbedingung an- und abgeschaltet werden. Dieser Vorgang, „*Slipped Strand Mismatching*“ genannt, beruht auf einer zeitweilig ungenauen DNA-Verdopplung, und ermöglicht *H. pylori* im Falle der Flagellensynthese diese zu stoppen, wenn das Bakterium den Mukus durchdrungen hat (Josenhans et al., 2000, Josenhans & Suerbaum, 2002).

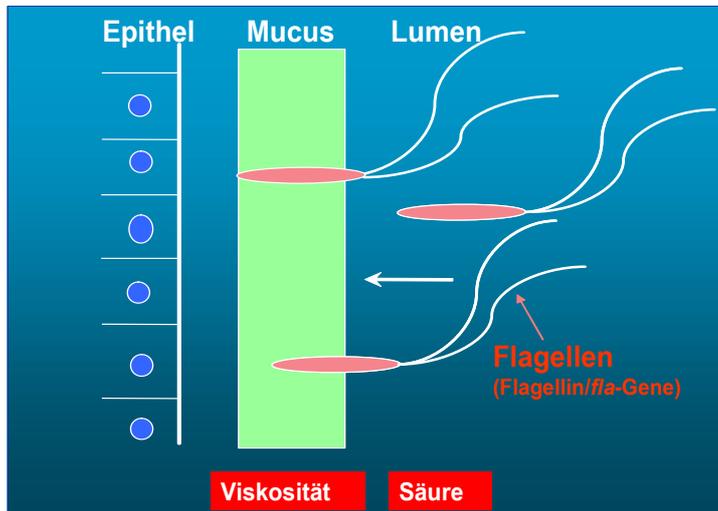


Abb.2.17: Durchdringen des Mukus durch Flagellenaktivität von *H. pylori*

Durch die Adhäsion, das Anlagern an das Oberflächenepithel der Magenmuskosa, erfolgt die Fixierung des Bakteriums, die ein erneutes Abspülen durch freigesetzten Magensaft verhindert. Zwar findet dieses Ablösen immer wieder statt, doch geschieht dies in einem dynamischen Gleichgewicht, welches charakteristisch für jede Kolonie ist. Die Adhäsion wird durch Adhäsine der Bab- und der Alp-Gruppe gewährleistet, die einen selektiven Kontakt zu den Oberflächenantigenen der Epithelzellen herstellen. Die Anpassung an die Oberflächendeterminanten des Wirts erfolgt ebenfalls über „*Slipped Strand Mismatching*“ (Wang et al., 2000).

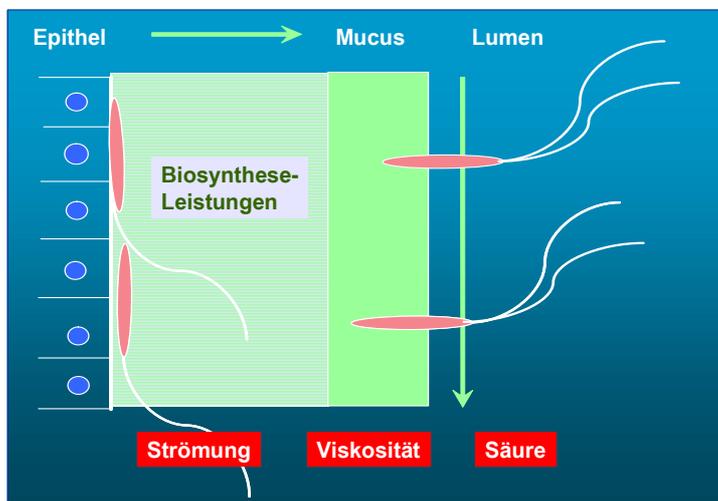


Abb.2.18: Bildung von Virulenzfaktoren: Ureaseaktivität zur Stabilisierung, Adhäsine zur Anheftung, CagA zur Translokation

Mit dem Andocken an die Epithelzelle werden Wechselwirkungsschritte unterschiedlicher Art in Gang gesetzt. Diese sind im wesentlichen zytotoxischer Natur und eng aufeinander abgestimmt. Sie führen, ebenso wie die parallel ablaufende Immunkaskade zur Degeneration der Epithelzelle, zur Apoptose. Der von der Urease produzierte Ammoniak verhindert den Säureabtransport. Die Hydrogeniumionen werden mittels VacA in die Epithelzelle transportiert und führen zu Zellschädigungen. Phospholipasen und Proteasen beschleunigen den Ioneneinstrom in die Epithelzellen.

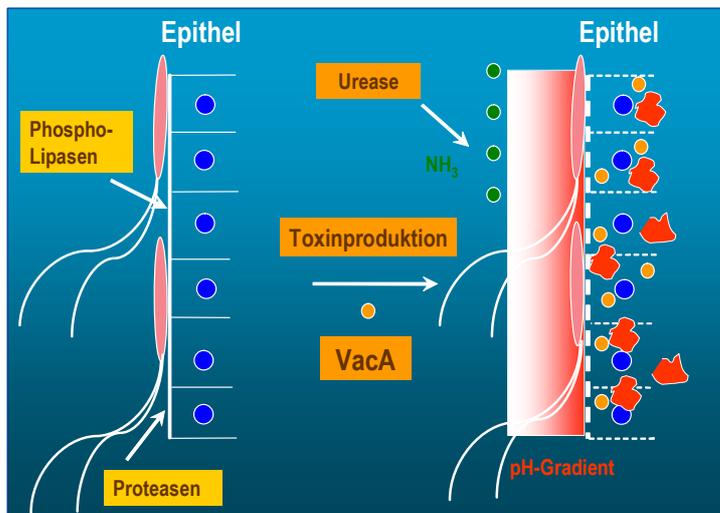


Abb. 2.19: Wirkungsweise von VacA, Phospholipasen und Proteasen am Epithel der Mukosa

In einer unspezifischen Immunreaktion kommt es zuerst zu einer vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten bestehenden Zellinfiltration der *Tunica propria*. Erst im weiteren chronischen Verlauf der Infektion kommen Plasmazellen und Lymphozyten dazu und führen damit zum histologischen Bild der chronisch aktiven Gastritis (Heilmann et al., 1989).

Mit der Bindung an die Epithelzelle wird in diese das Protein CagA (cytotoxin-assoziiertes Genprodukt) mittels eines Sekretionsapparates vom Typ IV injiziert, der durch die *cag*-Pathogenitätsinsel kodiert wird. Bakterieller CagA gelangt so durch Translokation in die Wirtszelle und wird dort an Tyrosinresten durch Phosphorylierung aktiviert (Fischer et al., 2002). Diese Aktivierung versetzt CagA in die Lage eine weitere Aktivierungskaskade in Gang zu setzen, in deren Folge die Epithelzelle IL-8 in großen Mengen ausschüttet (Odenbreit et al., 2000).

Das Interleukin-8 lockt Lymphozyten an, die sich mit dem Bakterium durch Freisetzung von Zytotoxinen auseinandersetzen. Die B-Lymphozyten sezernieren

Interleukine 1 β , -2, -6 und TNF α . Dadurch werden Plasmazellen und Makrophagen/ polymorphkernige Neutrophile (PMN) angezogen, die das Bakterium phagozytieren.

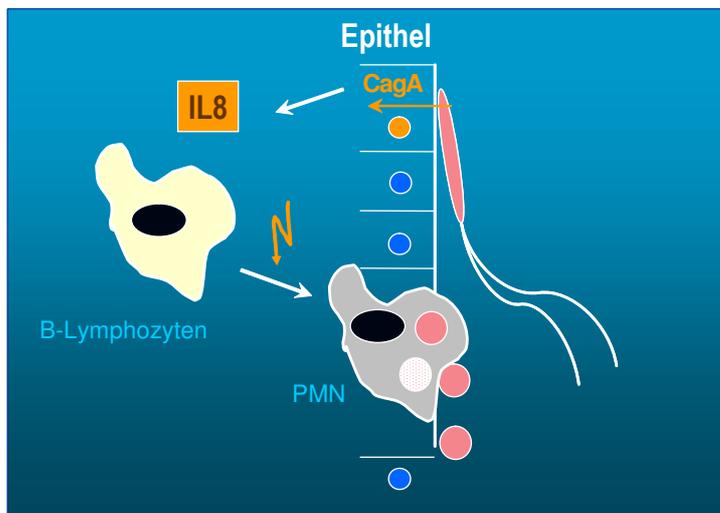


Abb. 2.20: Il-8 -Induktion durch Translokation von CagA, Anlocken von Fresszellen und Phagozytose

In der Folge wird ein so genannter „Oxidativer *Burst*“ ausgelöst, radikalfreisetzende Enzyme des Bakteriums werden bei dieser Auseinandersetzung durch *Quencher*-freisetzende Enzyme der Immunzelle abgefangen (Blaser & Atherton, 2004).

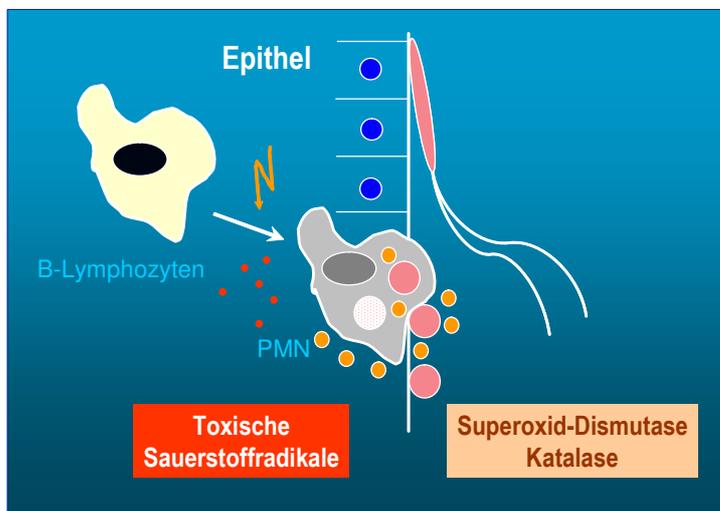


Abb. 2.21: „Oxidativer *Burst*“ an Fresszellen

Die an der Immunantwort beteiligten T-Helferzellen können nun in zwei Richtungen differenzieren: Die TH1-Zellen entwickeln sich vermehrt im Rahmen einer Abwehr von intrazellulären Erregern, wohingegen TH2-Zellen ihre entsprechenden B-Lymphozyten auf die Abwehr von extrazellulären Erregern richten. *H. pylori* lebt im interzellulären Raum und wandert nicht in die Epithelzellen ein. Daher wäre eine TH2-Antwort zu erwarten, die keinen entzündlichen Prozess nach sich zieht. Vermutlich aufgrund der erhöhten Interleukin-1 β Ausschüttung, verbunden mit der

hohen Aktivität der Makrophagen/PMN und dem „oxidative burst“, wird die Differenzierung der T-Helferzellen in Richtung der TH1-Antwort verschoben, deren Zytokine Interleukin-2 und Interferon- γ den entzündlichen Prozess provozieren (Blaser & Atherton, 2004).

Die Persistenz wird im wesentlichen durch die Fähigkeit von *Helicobacter pylori* zum Mimikry gewährleistet. Die Bakterienzelle passt ihre Oberflächendeterminanten denen der Epithelzelle des Wirts an. Damit unterläuft die Bakterienzelle die Wirtsabwehr, da sie nicht als fremd identifiziert wird (Wang et al., 2000).

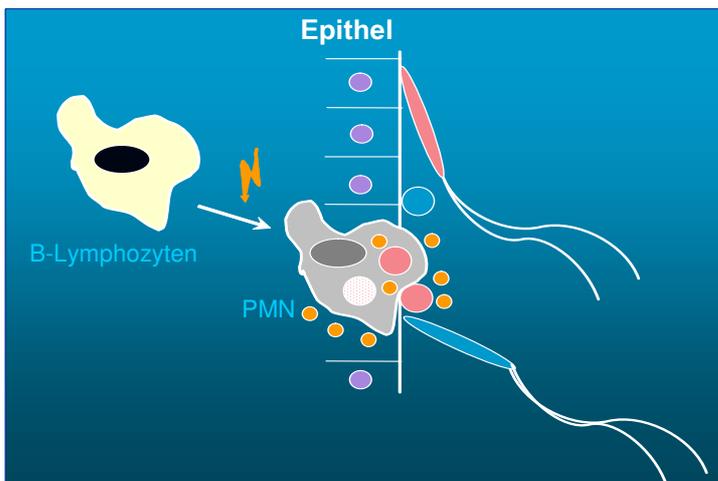


Abb. 2.22: Unterlaufen der Phagozytose durch Mimikry

Hierbei spielen die Lewis-Determinanten als Epitope des Wirts eine zentrale Rolle. Durch eine große Varianz in der Expression von Lipopolysacchariden (LPS), in der das „Slipped Strand Mismatching“ eine Rolle spielt, können eine Reihe von humanen Lewis-Determinanten nachgebaut werden. Bei Kontakt mit einer Immunzelle könnte dies zu Autoimmunreaktionen führen (Monteiro, 2001).

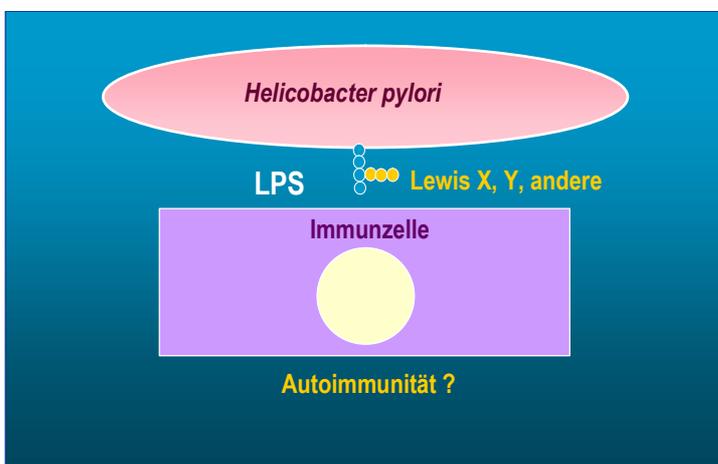


Abb. 2.23: Mimikry an Immunzellen durch Anpassung der bakteriellen LPS an die Oberflächendeterminanten der Wirtszelle

Der Grad der Infiltration von Granulo- und Lymphozyten in die ansonsten von Immunzellen freie Magenmukosa hat letztendlich wichtige Effekte für den Wirt zur Folge:

1. Es etabliert sich eine anfangs akute, dann chronische Entzündung in der Magenmukosa, die ulzeröse und maligne Entwicklungen nach sich ziehen kann.
2. Der bis dahin immun-inkompetente Magen, dessen Schutz vor Erregern nur durch das extrem saure Milieu des Magenlumens gewährleistet wird, wird sekundär durch Anlockung von Lymphozyten immunkompetent.
3. Bleibt die Infiltration der Immunzellen im nicht pathologisch wirksamen Equilibrium, die TH1-Antwort schwach und die Gastritis somit niedrig graduiert, so die Chancen groß, dass sich keine pathologische Folgeerkrankung auf dem Boden der Gastritis entwickelt.
4. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für Infizierte, an einer Folgeerkrankung zu erkranken, da der inflammatorische Prozess mit Dauer Infektion stärker in die TH1-Antwort abdriften kann. Beeinflusst wird dies vermutlich nicht nur durch die Virulenz des Bakteriums und die genetische Konstitution des Wirts, sondern in dieser Phase der Infektion auch durch die Lebensgewohnheiten des Wirts.

2.4.2 *Helicobacter pylori* und das Ulkusleiden

Bis zur Entdeckung des Bakteriums und seiner Assoziation zur chronischen Gastritis und den Ulzera galt chronischer und akuter Stress als häufigster Verursacher dieser Volkskrankheiten. Die Behandlungsmöglichkeiten beschränkten sich bis dahin auf schmerzlindernde und rezidivverzögernde- und heilende Therapien durch Rollkuren, Einsatz von Antazida, Schonkost und Stressvermeidung.

Die fundamentale Bedeutung von *H. pylori* für die Entstehung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs ist eine heute unumstrittene Erkenntnis in der Ulkusforschung.

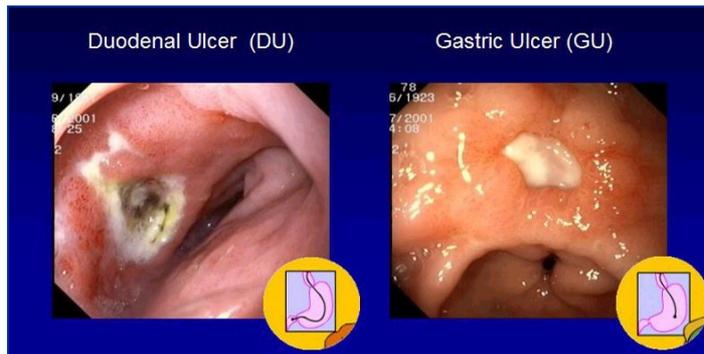


Abb.2.24: Endoskopisches Bild des Magens:

links: Zwölffingerdarmgeschwür;
rechts: Magengeschwür

Quelle: Inst. f. Mikrobiologie und Hygiene,
Universität Freiburg

Die Assoziation zwischen *Helicobacter pylori* und dem **Ulkus ventrikuli** ist nicht so stark wie des Ulkus duodeni.

Epidemiologische Studien zeigten, dass das Risiko für Mitteleuropäer, an einem Magengeschwür zu erkranken, um das 4-7 fache erhöht ist, wenn eine *H. pylori*-Infektion vorliegt (Sipponen 1992; Seher et al., 2000).

70-80% der Magengeschwüre lassen sich auf eine *H.-pylori*-Infektion zurückführen und heilen ohne Rezidiv ab, wenn eine Eradikation des Keims erfolgt

Da Magengeschwüre nicht nur im Antrum, sondern auch im Corpus und im Angulusbereich auftreten, muss sich *H. pylori* über das Antrum hinaus ausbreiten, um die zellzerstörende Wirkung auch in diesen Bereichen des Magens auslösen und so ein Magengeschwür initiieren zu können. Dies ist vermutlich der Grund weshalb Magengeschwürpatienten deutlich älter sind als und Duodenalulkuspatienten. Die Infektion bedarf eines längeren Prozesses, um sich auf Angulus-, Corpusregion ausbreiten zu können (Furuta et al., 1998).

Die Wechselwirkung zwischen der Infektion und der Magensäuresekretion ist durch zwei Faktoren gekennzeichnet: *H. pylori*-Stämme, welche besonders häufig mit der Ulkuskrankheit assoziiert werden, lösen eine starke Entzündungsreaktion und eine vermehrte Expression unterschiedlicher Zytokine aus. Zytokine können mittels verschiedener Mechanismen, wie der Stimulation der Gastrin- und Pepsinogen-Freisetzung, der Hemmung der Somatostatin-Synthese oder der Aktivierung von Entzündungszellen zur Ulkusetstehung beitragen (Malfertheiner & Blum 1998; Lehmann et al., 2000). Die Ausbreitung der Infektion geht auch mit einer Hemmung der Belegzellproduktion einher, was letztlich in einer Achlorhydrie mündet. Bleibt die Infektion antrumbetont, so wird durch die Stimulation der Gastrinsekretion eher eine Hypersekretion ausgelöst (Malfertheiner & Nilius, 1996).

Virulenzfaktoren, wie die oben beschriebene Urease und der von diesem Enzym gebildete Ammoniak, entfalten eine direkte zytopathogene Wirkung und verändern die Permeabilität der Mukosa (Xu et al., 1990; Matysiak-Budnik et al., 1998; Figura et al., 1996; Tombola et al., 2001). Die Ammoniakkonzentration zerstört den pH-Gradienten im Mukus und damit die Netzstruktur des Schleims. Dies hat zur Folge, dass die in den Belegzellen produzierte Säure nicht mehr durch den Mukus ins Lumen diffundieren kann. Dieser Effekt begünstigt ebenfalls die Ulkuserkrankung (Hazell & Lee, 1986).

VacA, das vakuolisierende Toxin ist aus epidemiologischer Sicht streng mit dem gastralen Ulkus assoziiert. Die Wirkungsweise *in vitro* ist weitgehend aufgeklärt (s. o.), *in vivo* hingegen ist die Bedeutung im gastritischen und ulzerösen Geschehen noch unklar. Es bleibt die Frage zu beantworten, ob VacA selbst zur Zelldegeneration und Apoptose führt oder als Ionenkanal für die lokal konzentrierten Hydrogeniumionen dient, die dadurch in die Epithelzellen gelangen und sie zum Absterben bringen (Papini et al., 2001).

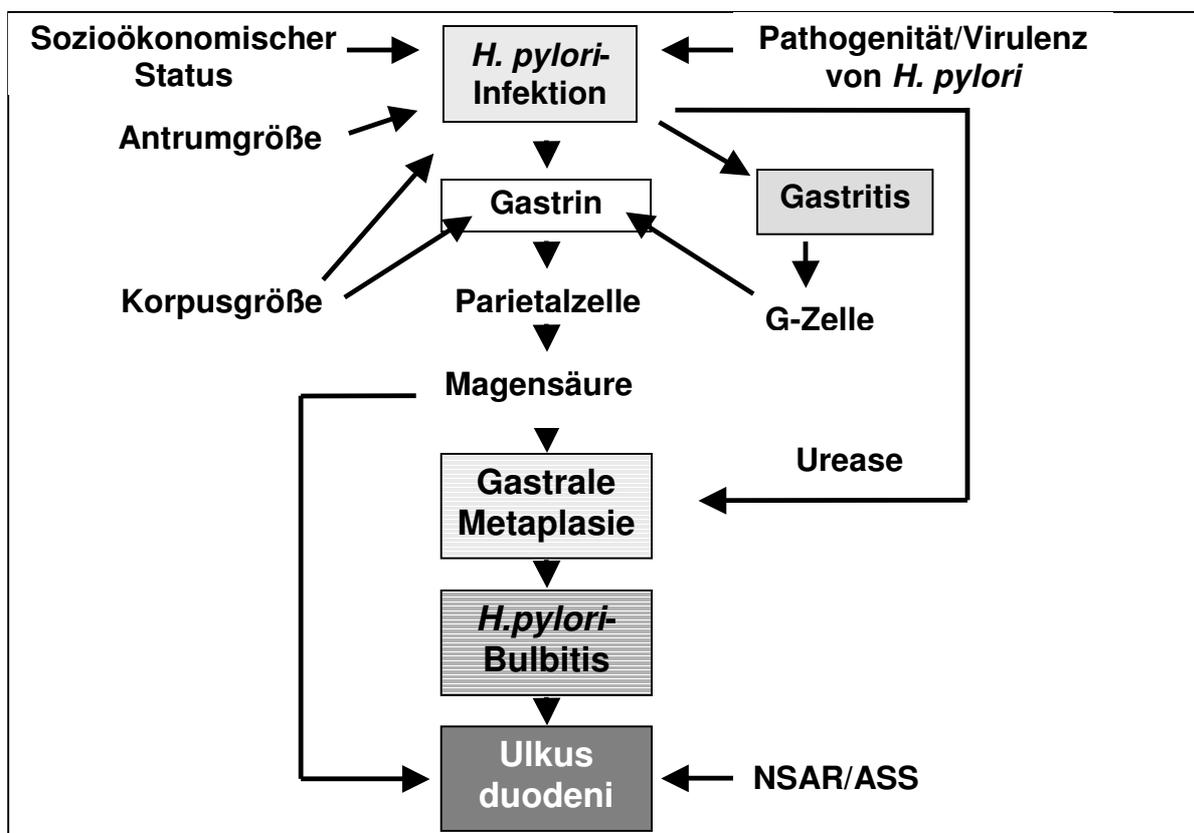


Abb. 2.25: Bedingungsmodell der Pathogenese des Ulkus ventrikuli (nach Wotherspoon et al., 1993; modifiziert nach Malfertheiner, 1996)

Epidemiologische Studien belegen die hohe Assoziation zwischen *Helicobacter pylori* und dem **Ulkus duodeni**. Das Zwölffingerdarmgeschwür und die diesem Ulkus vorweg gehende Duodenitis sind stärker mit der Infektion durch *H. pylori* assoziiert als das Magengeschwür (Malfertheiner, 1996).

Vorraussetzung für die Etablierung einer *H. pylori*-Infektion im Duodenum ist die gastrale Metaplasie (siehe auch 2.3). Diese ist in ihrer Bildung abhängig von den genetischen Faktoren des Wirts und denen des Bakteriums. Die antrumbetonte Gastritis mit starker aktiver Komponente und damit einer hohen Dichte von neutrophilen Granulozyten in der Antrumukosa, begünstigt die gastrale Metaplasie. Neutrophile sind an der Verminderung der im Antrum zu findenden D-Zellen, die Somatostatin produzieren, beteiligt. Unter dem Einfluss der Infektion kommt es somit zur Dysregulation mit verminderter Somatostatinausschüttung, aber auch zu einer erhöhten Gastrin- und Säureproduktion. Die Säure kann im Duodenum nicht mehr neutralisiert werden, was in der Folge zum Umbau der duodenalen Mukosa führt, die dann wiederum leicht von hoch adhäsiven *H. pylori*-Stämmen besiedelt werden kann. Die Schädigungen durch den Keim entsprechen denen, die für das Magengeschwür beschrieben wurden (Malfertheiner, 1996). Duodenale Ulzera entarten nicht, da die zellschädigenden Wirkungen selten bis in die Submukosa vordringen.

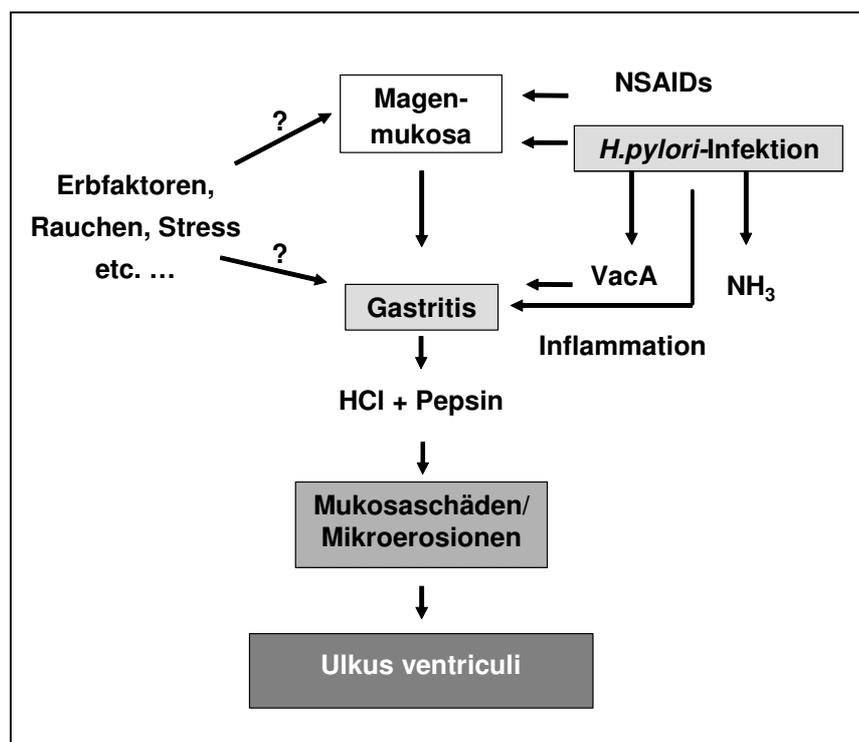


Abb. 2.26: Schematische Darstellung der Pathogenese des Ulkus duodeni (nach Wotherspoon et al., 1993; modifiziert nach Malfertheiner, 1996)

2.4.3 *Helicobacter pylori* und das Magenkarzinom

Magenkrebs ist trotz fallender Inzidenzen noch immer einer der häufigsten Krebsarten in Deutschland. Malfertheiner (1996) gibt für Deutschland folgende Eckdaten für den Magenkrebs an:

- Es ist derzeit in jedem Jahr mit 15 000 neuen Fällen zu rechnen.
- Das Adenokarzinom des Magens ist die fünf häufigste maligne Erkrankung.
- Männer sind häufiger betroffen als Frauen.
- Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren für Männer und 74 Jahren bei Frauen.
- Die Anzahl der früh entdeckten Karzinome liegt bei 13%.
- Die mittlere Fünfjahresüberlebensrate liegt bei 28%.

Studien, die zu Beginn der neunziger Jahre durchgeführt wurden, belegten, dass die *H. pylori*-Infektion mit malignen Magenerkrankungen assoziiert ist (Correa et al., 1990; Correa, 1991; Nomura et al., 1991; EUROGAST Study Group, 1993; Hansson et al., 1993). Gastrale Adenokarzinome und MALT-Lymphome des Magens entstehen signifikant häufiger auf dem Boden einer chronifizierten *H. pylori*-Gastritis (Parsonnet et al. 1991). Aus diesen und anderen Untersuchungen von ging hervor, dass bei Magenkarzinompatienten eine signifikante Häufung von *H. pylori*-Infektionen vorliegt, dass aber nur ein kleiner Teil von *H. pylori*-Infizierten ein Magenkarzinom entwickelt (Meining et al., 1998; Correa, 2004).

Epidemiologische Untersuchungen belegen darüber hinaus eine deutliche Assoziation von *H. pylori* und dem Vorhandensein von intestinaler Metaplasie und früher Atrophie, zwei pathologischen Stadien, die als präkanzeröser Zustand angesehen werden (Axon, 2002). Studien zur Häufigkeit der Infektion bei Karzinompatienten mittels serologischen und histologischen Nachweisverfahren erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. Während die Serologie in fast allen Fällen auf eine Infektion hindeutete, konnte das Bakterium in Magenpräparaten nicht nachgewiesen werden. Malfertheiner und Kollegen konnten nachweisen, dass mit zunehmender Atrophierung der Magenmukosa und intestinaler Metaplasiebildung *H. pylori* ausgehungert wird und bei Vorliegen eines *Carcinoma in situ* häufig nicht mehr nachgewiesen werden kann. Die Antikörper persistieren aber im Blut über die akute

Infektion hinaus und sind auch dann noch nachweisbar, wenn die akute Infektion schon erloschen ist (Malfertheiner et al., 1996).

Prospektive Studien zeigten, dass *H. pylori*-Infizierte im Vergleich zu nicht-infizierten Personen ein 2-6 fach erhöhtes Risiko in bezug auf die Entstehung eines Magenkarzinoms vom Adenotyp tragen (Forman et al., 1991; Nomura et al., 1991; Parsonnet et al., 1991). Diese Untersuchungen trugen dazu bei, dass die WHO das Bakterium im Jahre 1994 zu einem Karzinogen erster Ordnung erklärte. Huang et al. (1998) schätzten im Rahmen einer Metaanalyse die *Odds Ratio* zum Zusammenhang zwischen *H. pylori* und der Entstehung des Magenkarzinoms auf 1,92 (95% Konfidenzintervall: 1,32-2,78). In einer Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen CagA-Status und Magenkrebs schätzten Huang et al. (2003a) das relative Risiko auf 2,87 (95%-Konfidenzintervall 2,23 – 3,21).

Die Bedeutung der CagA-Translokation für Genese des Magenkarzinoms beschrieben Peek & Blaser, (2002). Durch die Translokation von CagA werden im Laufe der inflammatorischen Zytokinkaskade IL-1 β und TNF- α freigesetzt, die in der Parietalzelle die Säureproduktion hemmen und auf der Epitheloberfläche Hypochlorhydrie erzeugen. Dadurch wird das Risiko für die Entwicklung zur atrophischen Gastritis, einem prämaligen Zustand, erhöht. Diese Kaskade wird von Cag-negativen Stämmen nicht ausgelöst. Die kolonisierende Bakterienpopulation bildet ein Gleichgewicht zwischen CagA-negativen und positiven Stämmen aus, das von Wirtsfaktoren entscheidend mitgeprägt wird. Besitzt der Wirt Abwehrzelltypen, die eine Mutation in bestimmten Allelen der IL-1 β und der TNF- α kodierenden Gene aufweisen, so kommt es zu einer deutlich erhöhten Ausschüttung des Zytokins und Tumor-Nekrose-Faktors. Der pH-Wert wird stärker erhöht, was zu einer Herunterregulierung der *cagA*-Transkription führt. Nach dem Massenwirkungsgesetz führt dies zu einem Selektionsdruck auf CagA-negative Stämme. Personen, die mit CagA-positiven Stämmen besiedelt sind und diese Mutationen in den IL-1 β und THF- α Genen besitzen, neigen stärker dazu, eine atrophische Gastritis mit ausgeprägter Hypochlorhydrie zu entwickeln. Dieser Effekt erhöht das Risiko, ein Magenkarzinom auch im distalen Bereich zu entwickeln, wenn sich die atrophische Gastritis über das Antrum hinaus auf die anderen Organbereiche ausgebreitet hat (Peek & Blaser, 2002).

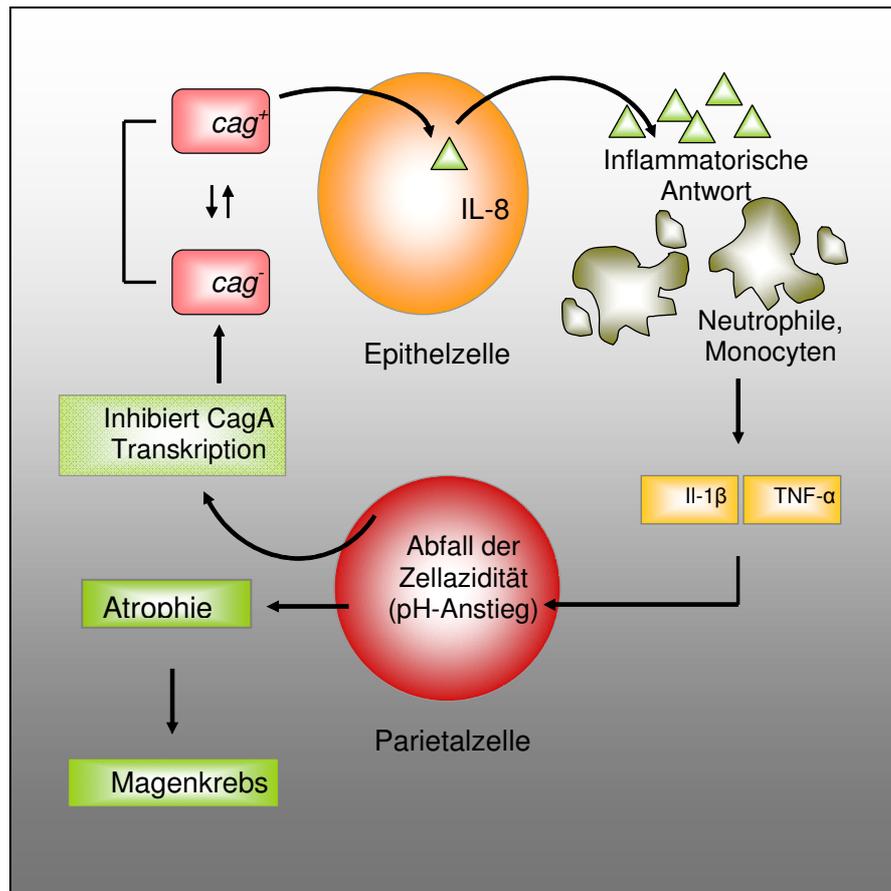


Abb. 2.27: Gleichgewichtsreaktion zwischen *H. pylori* und dem Wirt
(nach Peek & Blaser, 2002)

Andere physiologische Modelle zur Entstehung des Magenkarzinoms weisen ebenfalls auf eine Beteiligung von *H. pylori* hin. Die Anwesenheit von *H. pylori* im Magen geht mit einer Konzentrationsminderung von Ascorbinsäure einher und dies begünstigt die Bildung von kanzerogenen Nitrosaminen aus der aufgenommenen Nahrung (Farinati et al., 1996). Insgesamt fördert die Anwesenheit des Bakteriums im Magen die Debalancierung der freien Radikalbildung und somit den „Free Radical Overload“. Versuche zur Apoptose, dem programmierten Zelltod, zeigten, dass sich die Proliferationsrate der Magenepithelzellen und die Zahl von apoptotischen Zellen bei Anwesenheit von *H. pylori* deutlich erhöht (Jones et al., 1997). Dieser Effekt wird durch die Wechselwirkungen zwischen *H. pylori* und den polymorphkernigen Granulozyten, die zu einer Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen („Oxidativer burst“) führen, verstärkt. Die damit einhergehende höhere Mutationsrate könnte eine Voraussetzung für die Krebsentstehung sein (Hagman et al., 1997; Correa, 2004).

Die frühzeitige Eradikation von *H. pylori* und das damit verbundene Ausheilen der Gastritis könnte möglicherweise einen Beitrag zur primären Prävention des Magenkarzinoms leisten (Kuipers, 1995).

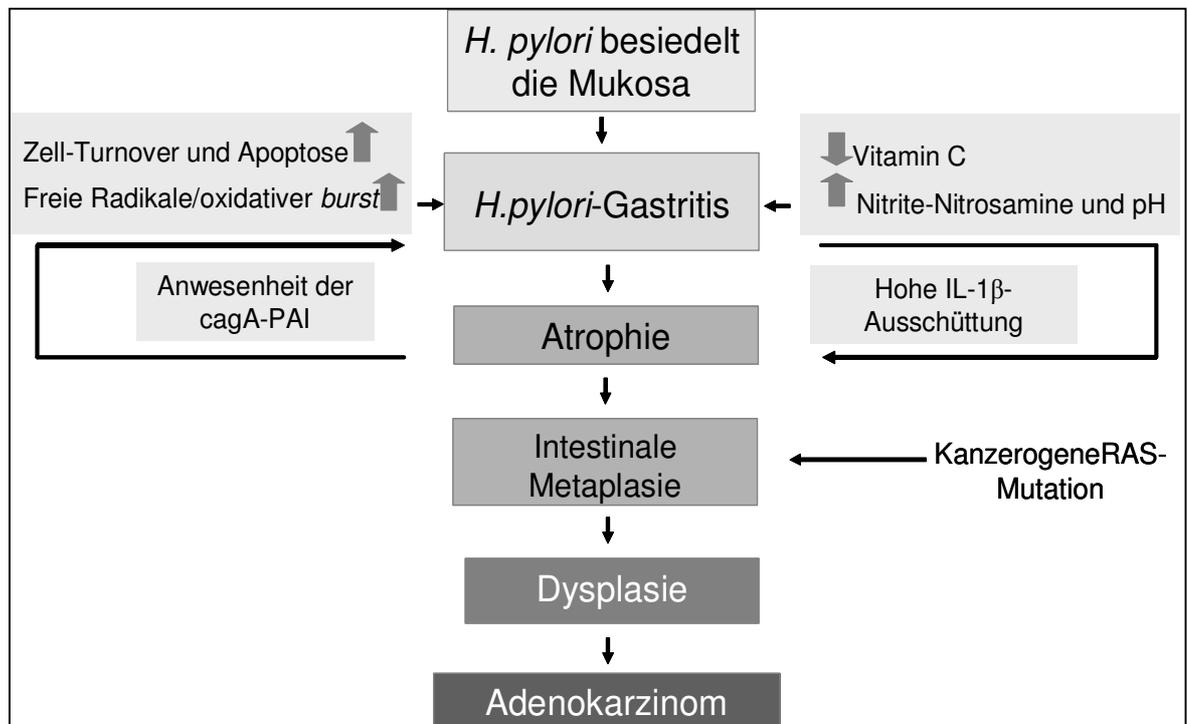


Abb. 2.28: Karzinogenese auf dem Boden einer *H. pylori*-Gastritis, (nach Peek & Blaser, 2002)

2.4.4 *Helicobacter pylori* und das MALT-Lymphom

Für das MALT-Lymphom ist die Assoziation zur *H. pylori*-Infektion noch enger zu ziehen, wie die schon erwähnten Eradkationsstudien zeigten. Es wurde beobachtet, dass niedrigmaligne Lymphome des MALT-Typs fast ausnahmslos auf dem Boden einer chronischen *H. pylori*-Gastritis zu finden sind und mit der Anwesenheit von *CagA*⁺-*H. pylori* Stämmen einhergehen (Eck et al., 1998). Des Weiteren führte die Eradikation bei betroffenen Patienten in einem hohen Prozentanteil der Fälle zu einer kompletten Regression der Lymphome, was für einen kausalen Zusammenhang mit der Infektion spricht (Stolte, 1992; Wotherspoon et al., 1993; Bayerdörffer et al., 1995). Initialisierendes Ereignis für das MALT-Lymphom ist die progressive Chronifizierung der Gastritis zum fortgeschrittenen Stadium Sydney III, welches durch die massive Invasion von B-Lymphozyten in das ansonsten von Immunzellen freie Mukosaepithel gekennzeichnet ist, Bedingt durch diese Rundzellinfiltrate, wird

die Bildung von Lymphfollikeln und der lymphofollikulärer Hyperplasie beobachtet. Die Anlockung der Lymphozyten erfolgt durch den Stimulus der CagA-Translokation (Odenbreit et al., 2000), der, durch Interleukin-8 vermittelt, von *H. pylori*-Zellen ausgeht, die an die Mukosa binden. Haben sich Aggregate aus den follikulären Hyperplasiestrukturen gebildet, bezeichnet man die Gesamtheit als MALT-Organ. Ausgehend vom MALT-Organ verläuft der pathogenetische Prozess zum MALT-Lymphom anfänglich als Antigen-abhängige Proliferation (Fischbach 1998a und b). In diesem Zeitfenster entwickeln sich, unter Einwirkung von *H. pylori* und vermutlich genetisch bedingten veränderten T-Zellen, abnormale B-Zell-Clone zu einem niedrig gradigem MALT-Lymphom. Die dabei stattfindende 11;14 und 11;18-Transformation zu neoplastischen Material ist in diesem Zeitfenster noch reversibel. Gleichzeitig setzt aber ein autonomer Transformationsprozess ein, der sich nicht mehr durch Eradikation des Keims umkehren lässt. Histologisch lässt sich die Entstehung einer lymphofollikulären Hyperplasie gut verfolgen und dient als ein Kriterium zur Einstufung des Schweregrades einer Gastritis. Dieser Prozess verläuft für den Betroffenen häufig völlig symptomlos ab und kann über Jahre unbemerkt in einen irreversiblen Zustand übergehen. Durch immunohistochemische Untersuchungen und PCR-Analyse lässt sich das MALT-Lymphom vom MALT-Organ differenzieren.

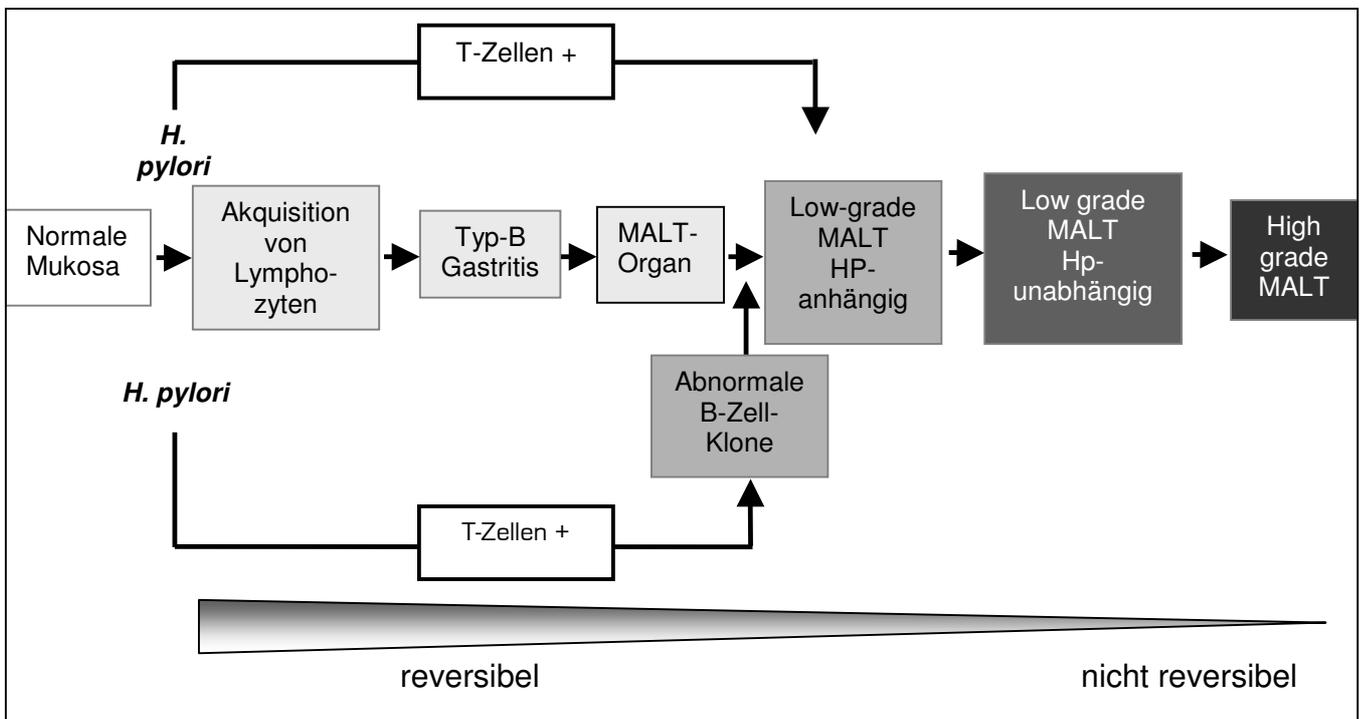


Abb. 2.29: *Helicobacter pylori* in der Pathogenese primärer Magenlymphome vom MALT-Typ (nach Fischbach, 1998a, und Fischbach und Daum, 2003)

Schätzungen zur Inzidenz des MALT-Lymphoms sind rar. Bayerdörffer und Neubauer gaben 1996 auf Basis der diagnostizierten Fälle für Deutschland eine Inzidenz von 1 auf 100 000 Personen pro Jahr an, Kist und Glockner schätzen die Inzidenz zu 0,7 auf 100 000 Personen, (Bayerdörffer & Neubauer, 1996; Kist & Glockner, 2003). Vermutlich liegt die Rate aber deutlich höher, da der häufig latente und symptomlose Verlauf eine Diagnose via Gastroskopie nicht indiziert oder die immunohistochemische Gewebsanalyse durch die Referenzzentren häufig nicht eingeleitet wird.

Eine Langzeitstudie von Fischbach et al., 2004, belegte gute Heilungschancen für Patienten mit niedrig gradigem gastrischen MALT-Lymphom durch Eradikation von *Helicobacter pylori*. Fischbach et al. konnten im Jahre 2000 in einer groß angelegten deutsch-österreichischen multizentrischen Studie belegen, dass auch MALT-Lymphome des mittleren Grades zu 80% abheilen, wenn der Patient mit einer Eradikationstherapie behandelt wird (Fischbach et al., 2000 & 2004).

Wie die pathogenetischen Wirkmechanismen aussehen, die von der *H. pylori*-Infektion nach der lymphofollikulären Stufe in der MALT-Lymphomgenese ausgehen, ist noch nicht geklärt. Somit ist auch der reversible Mechanismus der B-Klonzellentartung in bezug auf *H. pylori* noch nicht vollständig geklärt worden. Vermutet wird, dass auch hier die Struktur und die Kombination der Virulenzfaktoren des Bakteriums eine Rolle spielten (Lehours et al., 2004).

2.4.5 *Helicobacter pylori* und die Dyspepsie

Unter der Diagnose „(funktionelle) oder nicht-ulzeröse Dyspepsie bzw. Reizmagen“ versteht man Symptome, die sich in den Oberbauch projizieren und in den retrosternalen sowie den infragastrischen Bereich ausstrahlen können. Sofort mit der Entdeckung von *H. pylori* wurde eine Diskussion über eine kausale Bedeutung des Keimes für dieses Syndrom entfacht. Trotz zahlreicher Studien konnte bisher allerdings noch kein überzeugender Konsens gefunden werden (Blomberg et al., 1988; Pettross et al., 1988; Rauws et al., 1988; Bernersen et al., 1992; Fiocca et al. 1993; Kemmer et al., 1994; McCarthy et al., 1995; Pereira-Lima et al., 1995; Gisbert et al.; 2004). Dabei wurde immer wieder auch der Zusammenhang zwischen dem CagA-Status und den dyspeptischen Beschwerden diskutiert (Nelson et al., 2000; Treiber et al., 2004), aber auch diese Frage lässt sich derzeit nicht beantworten.

Die Vielfalt der Symptome, die im Beschwerdenkreis der Dyspepsie zusammengefasst werden, reicht vom Sodbrennen und sauren Aufstoßen über häufiges Erbrechen und Übelkeit bis zu schmerzhaften Episoden, die krampfartig oder stechend auftreten können. Die Symptome betreffen somit nicht nur den Magen und das Duodenum, sondern schließen den Ösophagus häufig als betroffenes Organ ein, und machen deshalb eine klare Abgrenzung zur Refluxkrankheit schwer.

Die Diskriminierung der dyspeptischen Symptome von denen der Gastritiden, der Ulzera, der Bulbitis und der Refluxkrankheit ist in der Praxis oft schwierig. Viele Ärzte schreiben deshalb die dyspeptischen Beschwerden anderen Oberbauch-Erkrankungen zu, ohne die Diagnose durch eine Gastroskopie zu verifizieren. Die Verordnung einer Eradikation von *H. pylori* erfolgt häufig dann auf der Basis eines Infektionsnachweises ohne Gastroskopie. Der Erfolg dieser als „*Test and Treat*“ bezeichnete Vorgehensweise wurde in einer Vielzahl epidemiologischer und therapeutischer Studien untersucht, u. a. auch mit dem Ziel, Hinweise darauf zu bekommen, ob *H. pylori* bei Patienten mit Dyspepsie eine pathogenetische Bedeutung haben könnte (Malfertheiner et al., 1991; Trespi et al., 1994; McCarthy et al., 1995; Blum et al., 1995). Die letzte große Studie zum „*Test and Treat*“-Ansatz, die spanische TETRA-Studie, gibt dieser Vorgehensweise in bezug auf die Beschwerdenverbesserung Recht, da diese bei behandelten Patienten signifikant größer war als bei symptomatisch Behandelten. Eine gastroscopische Untersuchung bei einer kleinen Stichprobe wies auf keine der typischen *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen hin (Gisbert et al., 2004). Jaakkimainen et al., 1999, konnten in einer Metaanalyse ein RR von 1,6 für die Dyspepsie bei bestehender *H. pylori*-Positivität angeben.

Moayyedi & Mason, (2004), wiesen darauf hin, dass die „*Test and Treat*“-Vorgehensweise derzeit nicht nur die kostengünstigste Vorgehensweise bei Personen unter 45 Jahren mit rekurrenten Oberbauchbeschwerden ist, sondern auch den größten Benefit bringt. Die Autoren begründen dies damit, dass eine signifikante Prävalenzzunahme der schweren beobachtungsbedürftigen, *H. pylori* assoziierten Erkrankungen erst jenseits von 45 Jahren zu beobachten ist und leichtere Gastritiden mittherapiert werden und sich so nicht weiter verstärken können.

2.5 Diagnostik der *Helicobacter pylori*-Infektion

Prinzipiell unterscheidet man in der *H. pylori*-Diagnostik Testverfahren, die auf einen invasiven Vorgang oder einen nicht nicht-invasiven Vorgang zur Entnahme von Probenmaterial am Patienten zurückgehen.

2.5.1 Gastroskopie und anschließender mikroskopisch-histologischer Nachweis und Kultur

Die erste Methode, mit der man das Bakterium direkt nachweisen konnte, war der mikroskopisch-histologische Nachweis durch Anfärbung. Dadurch wird das Bakterium im fixierten Zustand in einem Schnittpräparat durch Anfärben mit spezifischen Reagenzien aufgrund seiner Morphologie an der Magenmukosa nachgewiesen (siehe Abb. 2.2). Die spezifische Genta-Färbemethode schließt andere mögliche Besiedler aus. Zuvor muss das Magenmaterial mittels einer Endoskopie entnommen werden (Genta et al., 1994).

Zwei indirekte Nachweise auf die Präsenz des Bakteriums stehen dem Gastroskopiker zur Verfügung. Bei beiden Testverfahren wird die Urease-Aktivität des Bakteriums genutzt, um es in Biopsiematerial nachzuweisen zu können. Sowohl der CLO (*Campylobacter-Like Organisms*)-Test® und der HUT (*Helicobacter-Urease-Test*)® enthalten einen pH-Indikator, der farblich umschlägt, wenn das Testmaterial alkalischen Ammoniak durch *H. pylori*-Urease-Aktivität freisetzt.

Wird das Biopsiematerial nicht mit Formalin fixiert, kann es zur Kultur des Bakteriums genutzt werden. Dazu werden Nativpräparate auf Voll-Agar aufgebracht und 5-7 Tage bebrütet. Zur Identifizierung können sich mikroskopische, biochemische und genetische Nachweisverfahren anschließen.

Da das Bakterium das Antrum nicht flächendeckend besiedelt und im Korpus nur bei fortgeschrittener Gastritis zu finden ist, kann eine negative Histologie nicht zweifelsfrei einen negativen Infektionsstatus belegen. Trotzdem gilt die Gastroskopie mit anschließender mikroskopisch-histologischer Kontrolle nach wie vor als der Goldstandard, an dem sich andere Nachweisverfahren messen lassen müssen.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die mit der Gastroskopie verbundenen Nachweisverfahren von *H. pylori*.

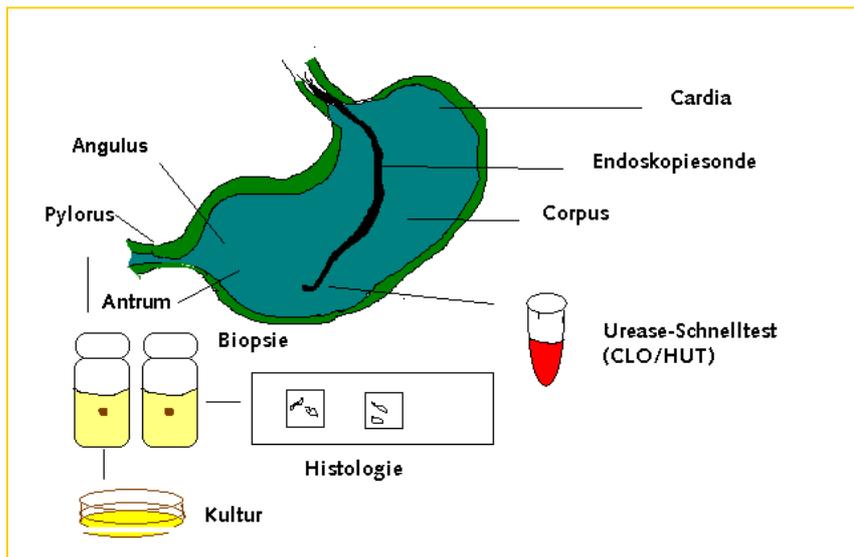


Abb. 2.31: Gastroskopie von *H. pylori* und anschließende Nachweisverfahren

2.5.2 Serologie

Der klassische nicht-invasive Nachweis geht auf die starke immunogene Wirkung des Bakteriums zurück. Eine Vielzahl von *H. pylori*-Antigenen ruft eine nachweisbare Immunantwort in der Klasse der Immunglobuline G (IgG) und A (IgA) hervor. Diese Antikörper stabilisieren sich nach der beginnenden Persistenz des Bakteriums im Magen, und persistieren selbst auf den entsprechenden Oberflächen und Körperflüssigkeiten. Die Persistenz der Antikörper wird nicht nur bei lebenslanger Infektion aufrechterhalten, sondern kann auch dann noch über Jahre nachgewiesen werden, wenn die Infektion durch Eradikation des Bakteriums schon lange erloschen ist (Kist et al., 1999).

Seit über fünfzehn Jahren sind serologische Tests, basierend auf der *Enzyme-Immuno-Assay* (EIA)-Methode, auf dem Markt. Die ersten Tests reagierten auf anti-IgG und anti-IgA-Oberflächenantigene von *H. pylori*. Die Rate an Kreuzreaktionen mit Oberflächenantigenen war hoch, so dass EIAs entwickelt wurden, die angereicherte Gemische von *H. pylori*-Virulenzfaktoren beinhalten, bei denen nicht nur mit einer starken, sondern auch spezifischen Immunreaktion zu rechnen war. Mittlerweile arbeiten die EIAs der dritten Generation auf der Basis rekombinanter Antigene, was die Güte der Tests deutlich erhöht hat.

Das Testprinzip entspricht dem des klassischen EIA, der nach dem indirekten Sandwich-Test-Prinzip arbeitet: Das an die Wand des Reaktionsgefäßes gebundene *H. pylori*-Antigen reagiert spezifisch mit dem Serumantikörper der Probe. Nicht gebundenes Immunglobulin wird durch Waschen entfernt. Im zweiten Schritt bindet an den Immunkomplex ein Antikörper auf humanes IgG, an den eine Peroxidase konjugiert wurde. Nach erneutem Waschen wird nun der Gesamtkomplex über die Peroxidaseaktivität in einer Farbreaktion nach Festlegung eines *cut-off*-Wertes nachgewiesen.

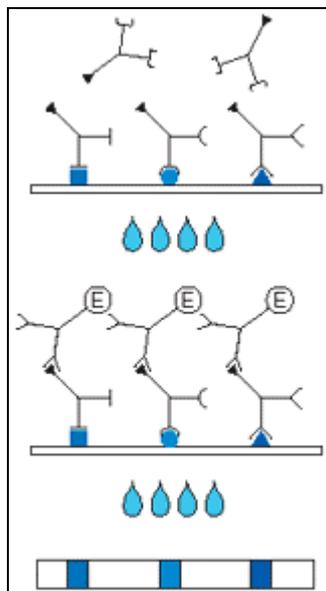


Abb. 2.32: Testprinzip des *H. pylori*-EIA

Quelle: Mikrogen, Martinsried

Spezifität und Sensitivität dieser EIAs liegen durchschnittlich bei 95-98%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die IgG-Serologie der Infektion nicht die eigentliche Prävalenz der akuten Infektion misst, sondern einen Testwert für die kumulative Inzidenz liefert. Dies erklärt die leichte Überschätzung und schlechtere Sensitivität der serologischen Tests.

Dies gilt auch für die IgG-Immunoblots, die nach demselben Reaktionsprinzip arbeiten. Hier werden die einzelnen Antigene vor der Testreaktion auf Nitrozellulose elektrophoretisch getrennt. Eine Zuweisung erfolgt über das Molekulargewicht in kDa (KiloDalton) und die entsprechende Bandenplazierung. Aufgrund des Bandenmusters ist es möglich, die einzelnen Antigene nachzuweisen, allerdings sind Kreuzreaktionen und Überlagerungen mit anderen Antikörpern möglich, da man bisher noch keine rekombinanten Fraktionen auftragen und elektrophoretisch trennen kann. Erste rekombinante Immunoblots zum Nachweis von *H. pylori* sollen im Herbst

2004 auf den Markt kommen.* Testsysteme mit rekombinanten CagA wurden bereits evaluiert (Donati et al., 2000) Die Bestimmung des Serostatus erfolgt, nach Bestimmung *des cut-off-Wertes*, über das Auszählen bekannter Banden.

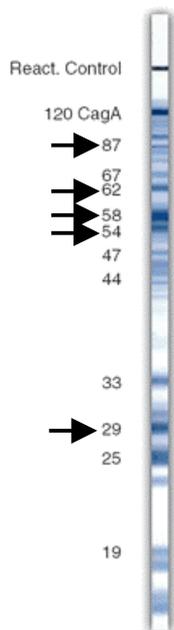


Abb. 2.33: IgG-Immunoblot-Teststreifen nach Reaktion mit *H. pylori*-positiven Serum. Charakterisierung der für *H. pylori* spezifischen Banden

Quelle. Mikrogen, Martinsried

Fünf der dreizehn für *H. pylori* charakteristischen Banden konnten Virulenzfaktoren bzw. Untereinheiten dieser Faktoren zugeordnet werden, dabei auch die CagA-Bande (Park et al., 2002).

Protein/Antigen Molekulargewicht in kDa	Name	Funktion
120/87	CagA/VacA	Zytotoxin-assoziiertes Protein/Vakuolisierendes Zytotoxin
62	UreB	Untereinheit B der Urease
58	HspA,HspB	Hitzeschockproteine
54	FlaA	Flagellin
29	UreA	Untereinheit A der Urease

Tab. 2.1: Aufstellung und Zuordnung der Immunoblotbanden zu Virulenzfaktoren/Untereinheiten

*persönliche Mitteilung: Heike Orth, Mikrogen, Martinsried

Die Sensitivität und Spezifität von IgG-Immunoblot liegt in etwa im Bereich der rekombinanten EIAs.

Gestufte Tests, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurden, erhöhen die beiden Testkennzahlen auf über 98%. Dabei werden die Tests, die positiv oder im *Cut-off*-Bereich lagen, erneut im Immunoblot überprüft.

2.5.3 *Helicobacter pylori*-Antigen-Nachweis aus Stuhlproben

Im umgekehrten Testmodus arbeiten die Systeme, die Bakterienantigene aus Stuhlproben nachweisen. Mit dem Nachweis von *H. pylori* im Stuhl von Infizierten konnten auch verdauungsresistente Antigene von *H. pylori* nachgewiesen werden (Thomas et al., 1992). Die extrem kompakten Hitzeschockproteine, die als Chaperone beim Urease-Aufbau wirken (Suerbaum et al., 1994; Kansau & Labigne, 1996), überstehen die Darmpassage und können mittels monoklonaler Antikörper selektiv nachgewiesen werden. In einem einstufigen *Sandwich*-Assay werden diese Antigene an monoklonale Antikörper zum Komplex gebunden. Durch die Bindung von mit Peroxidase markiertem Enzymkonjugat wird der Sandwichkomplex gebildet, der in einer Farbreaktion nachgewiesen wird.

Die Testspezifität und Sensitivität wurde in Evaluationsstudien zu 98% bzw. 94% bestimmt und liegt somit leicht unter dem Bereich der Serologie. Im Gegensatz zur Serologie wird eine aktive Infektion nachgewiesen (Agha-Amiri et al., 1999). Die Entnahme einer Blutprobe ist nicht von Nöten und somit ist der Test prädestiniert für die Anwendung in Pädiatrie (Finck et al., 2000).

2.5.4 *Helicobacter pylori*-Urease-Nachweis aus Speichelproben

Eine ebenfalls nicht invasive aber direkte Nachweismethode ist der Speicheltest auf *H. pylori*, der als Schnelltest derzeit weltweit erprobt wird. Dieser Test ist nach dem heliSal[®]-Test das zweite Testsystem, das die Infektion aus dem Speichel nachweisen kann (Cockburn et al., 2001). Nachdem *H. pylori* im *Plaque* und an der Mundschleimhaut nachgewiesen werden konnte, lag es nahe das Bakterium aus dem Speichel nachzuweisen. Dieser Nachweis basiert auf einer Immunochromatographie an einem kolloidalen Gold/Silber Komplex. Die liquide Phase besteht aus monoklonalen-Farbstoff-konjugierten Antikörpern in kolloidalem Gold. In der festen Phase sind polyklonale anti-Urease-IgG-Antikörper gebunden, die

die Urease selektiv binden. Der Schnelltest eignet sich nicht nur zum Nachweis aus Speichel, sondern auch als Ersatz von HUT[®]- und CLO[®]-Test zum Nachweis aus Biopsiematerial. Abgeschlossene Testevaluationen sind bisher noch nicht publiziert worden.

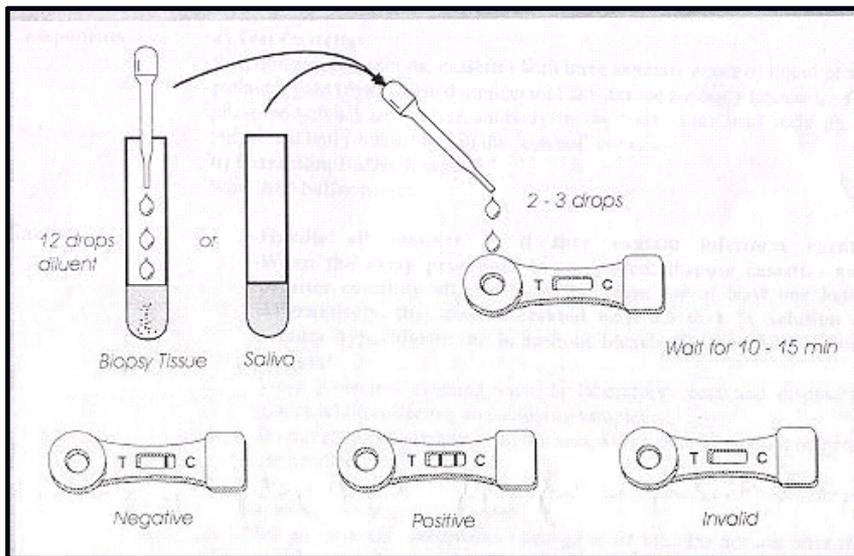


Abb. 2.34: Testdurchführung des Urease-Speicheltest auf *H. pylori*

Quelle: Nobis-Diagnostics, Eendingen

2.5.5 Nachweis der *H. pylori*-Infektion durch den ¹³C-Atemtest

Der ¹³C-Atemtest ist ein bewährtes Testsystem in der Klinik und Praxis und steht in der Testgüte mit fast 99% für beide Größen dem Goldstandard des gastroscopisch-histologischen Nachweises kaum nach (Gomollon et al., 2003). Beim Testprinzip nutzt man die Stoffwechsel-aktivität der *Helicobacter*-Urease, die Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid zerlegt. Letzteres wird mit der Atemluft ausgeatmet. Wird einem Probanden ein Getränk mit Harnstoff, das ¹³C-markierten Kohlenstoff enthält, verabreicht und der Harnstoff verstoffwechselt, wird sich dieses schwerere aber nicht radioaktive Isotop ins Kohlendioxid der ausgeatmeten Luft eingebaut.

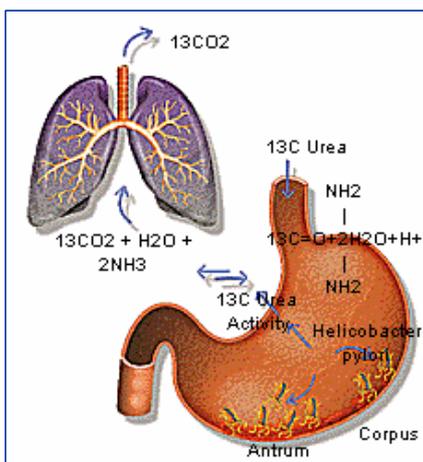


Abb. 2.35: Prinzip des ¹³C-markierten Atemtests

Quelle: FAN-Diagnostik, Dresden

Diese kann im Massenspektrometer nachgewiesen werden, wie in Abb.2.35 gezeigt.

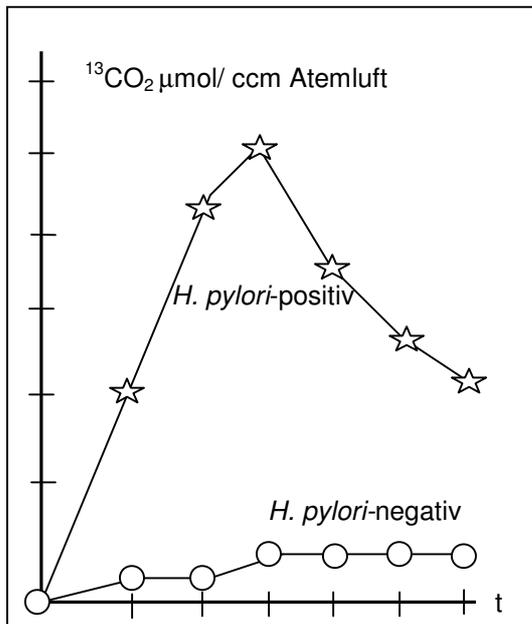


Abb. 2.36: Unterschiedlicher Gehalt an $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft von *H. pylori*-Infizierten und von nicht Infizierten

Quelle: FAN-Diagnostik, Dresden

2.5.6 PCR-basierte Testverfahren

Die im Grundlagenbereich entwickelten molekularbiologischen Genotypisierungsmodelle wie das Bereswill et al., (2000), für eine deutsche Population postulierte Muster, eröffnen der Diagnostik neue Möglichkeiten, da das Risikopotential von unterschiedlichen Genotypen berücksichtigt werden kann. Die PCR-basierte Diagnostik auf *H. pylori*, die derzeit noch zeit- und geldintensiv ist, könnte zukünftig bessere prädiktive Aussagen ermöglichen.

2.6 *Disease-Management* und gesundheitsökonomische Aspekte der *Helicobacter pylori*-Infektion

2.6.1 Evidenzbasierte Leitlinienentwicklung für das *Disease-Management*

Leitlinien sind ein wichtiger Eckpfeiler im Qualitätsmanagement der ärztlichen Versorgung. Auf der Grundlage wissenschaftlich fundierter Handlungsempfehlungen sollen Leitlinien die Spannweite der Qualitätsunterschiede im ärztlichen Behandlungsgeschehen verringern und dem Patienten so eine angemessene Behandlung garantieren (Bundesärztekammer & Kassenärztliche Vereinigung, 1997).

Qualitätsverbesserung resultiert aus einem sich wiederholenden zirkulären Anpassungsprozess, dem nach der Erstellung, Verbreitung, Erprobung, Evaluation und Anpassung ein erneuter Kreislauf folgt. Entscheidend für die Effektivität von Leitlinien ist ihre Verbreitung in weiten Teilen der niedergelassenen Ärzteschaft und die Umsetzbarkeit der Inhalte bezogen auf die zur Verfügung stehenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Hinzu kommt die Akzeptanz, die die Effektivität von Leitlinien entscheidend beeinflusst.

Die intensive Beforschung der *Helicobacter pylori*-Infektion erbrachte eine Fülle unterschiedlicher klinischer Therapiestudien zur Eradikation und Heilung von Ulzera. Sie führte zur Ausweitung der Therapieindikationen auf schwere Formen der Gastritis, oder der nicht-ulzerösen Dyspepsie (NUD) und ermöglichte die Prävention des Magenkarzinoms sowie anderer *H. pylori*-assoziierte Erkrankungen. Aufgrund der hohen Zahl sich teilweise widersprechender Studien entstand Mitte der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts gleichzeitig aber auch eine große therapeutische und diagnostische Unsicherheit bei Niedergelassenen.

Ausgehend von der NIH (*National Institute of Health*)-Konsensus-Konferenz 1994, die erstmals Leitlinien zur Behandlung peptischer Ulzera auf der Basis des erweiterten Wissens zur *Helicobacter pylori*-Infektion festlegte, entwickelte im gleichen Jahr die *Maastricht-Consensus Conference*, in der namhafte Wissenschaftler und Praktiker aus ganz Europa vertreten waren, Leitlinien für die ärztliche Praxis, die spezifisch auf die *Helicobacter pylori*-Infektion in Europa zugeschnitten waren (NIH, 1994; Zoorob, 1996). Diese beinhalteten nicht nur Empfehlungen zur Diagnostik, sondern bezogen sich auch auf therapeutische Schemata. Ziel des Maastricht-Konsensus war es, Ergebnisse klinischer *H. pylori*-Studien in die tägliche Praxis der Behandlung von Magenleiden einfließen zu lassen. Parallel entwickelte die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine Leitlinie, die, ausgehend von den spezifischen Erkrankungen des oberen Verdauungstrakts, die Infektion als ein ätiologisches Agens berücksichtigt.

Zwanzig Jahre *Helicobacter*-Forschung haben einen enormen Wissenszuwachs über die Infektion und die Folgerkrankungen erbracht. Sicherlich auch unter dem Einfluss des Maastricht-Konsensus konnten in der Folge Behandlungsschemata, z. B. für die Ulkuskrankheit, entscheidend verändert werden, mit dem Effekt, dass die

Behandlungskosten durch nachhaltige Behandlungsstrategien erheblich gesenkt werden konnten (Rohde 2002).

2.6.2 Leitlinienentwicklung als qualitätssichernder Prozess

Qualitätssichernde Maßnahmen haben als integraler Bestandteil des ärztlichen Handelns eine lange Tradition. Die klinische Obduktion als erstes systematisches Instrument der Qualitätssicherung und hat eine weit mehr als 500 jährige Tradition. Das Gebot der Fort- und Weiterbildung soll einen hohen Wissensstand in der Ärzteschaft sichern.

Vor dem Hintergrund von Budgetierung und Kostendruck im Gesundheitswesen einerseits, und dem stetig wachsenden Wissen über Ursachen und den daraus resultierenden neuen Möglichkeiten in der Diagnose und Therapie von Krankheiten andererseits, machen Ansätze Sinn, die dem Niedergelassenen neben Fortbildungsmaßnahmen weitere Hilfestellungen bieten, nicht nur effektiv, sondern auch effizient in der täglichen Praxis zu arbeiten. Mit Empfehlungen, Richtlinien und Leitlinien sollen niedergelassen Ärzten praktische, umsetzbare, auf der Evidenz der klinischen Forschung beruhende Empfehlungen für die häufigsten Erkrankungen an die Hand gegeben werden.

Sowohl Ärzte als auch Patienten haben Interesse an der Entwicklung von Leitlinien. Das Anrufen von Schlichtungsstellen und Gutachtern bezeugt das Interesse auf beiden Seiten neben der ärztlichen Erfahrung auch auf eine systematische Entscheidungshilfe zurückgreifen zu können. Die steigende Zahl der Konsensuskonferenzen ist ein weiterer Gradmesser für dieses Bedürfnis. Die Dachorganisation der medizinischen Fachgesellschaften, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF), sammelt Konsensus-Konferenz-Ergebnisse und Leitlinien der Mitgliedsfachgesellschaften und macht sie Ärzten und Patienten im Internet zugänglich.

Derzeit gibt es drei gestufte Entscheidungsleitfäden für die ärztliche Praxis:

Empfehlungen zeigen Möglichkeiten des Handelns oder des Nicht-Handelns auf. Sie stehen am Anfang einer Entwicklung zum geleiteten Prozess. Obwohl sie noch nicht als normativ angesehen werden können, basieren sie doch auf Evidenzen aus der klinischen Forschung.

Systematische, Evidenz basierte Empfehlungen zu spezifischen Gesundheitsproblemen werden als **Leitlinien** bezeichnet. Sie werden in der Regel durch Experten in einem transparenten, durch Studien belegten Prozess entwickelt. Die Experten kommen im Sinne der multifaktoriellen Kausalität fast aller Krankheitsprozesse aus unterschiedlichen Fachbereichen und repräsentieren den interdisziplinären Prozess in Prävention, Diagnostik, Kuration und Therapie. Auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse sollen im Konsensusprozess handhabbare Handlungswege formuliert werden. Die Leitlinie soll die wichtigsten und häufigsten Effekte im Krankheitsgeschehen berücksichtigen, die gemeinsamen Merkmale der Erkrankten und den typischen Krankheitsverlauf in bezug auf Diagnose und Behandlung repräsentieren. Leitlinien können als ein wichtiger Stützpfeiler im *Disease-Management* angesehen werden. Dieses lässt neben dem Leitlinien-Pfad aber auch fallspezifische Entscheidungen, die nicht leitlinienkonform sind, zu. Wie in jedem qualitätssichernden Prozess müssen Leitlinien in einem zyklischen Prozess regelmäßig auf Aktualität und Gültigkeit überprüft werden und Zuverlässigkeit in der Praxis und Reproduzierbarkeit in den Ergebnissen garantieren (Helou et al., 1998).

Richtlinien werden durch den rechtlichen Rahmen von Leitlinien abgegrenzt. Während die Leitlinie den Status einer evidenzfundierte Empfehlung einnimmt, sind Richtlinien für den Rechtsraum der sie betreffenden Institution verbindliche Regelungen des Handelns oder Unterlassens. Sie liegen immer als veröffentlichtes Regelwerk vor und ziehen bei Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich.

Die **Evidenz biomedizinischer Forschung** dient als **Basis von Leitlinien**. Ein wichtiges Qualitätskriterium ist die Evidenz, die Objektivität und Repräsentativität sicherstellen soll. Evidenz-basierte Leitlinien fließen auf aktuellen Forschungsergebnissen und klinischen Erfahrungen, die ebenfalls diese Kriterien erfüllen sollen. Dabei wird der Begriff „evidenzbasiert“ nicht im engen Sinne begrenzt auf randomisierte kontrollierte klinische Studien, also auf Wirksamkeitsstudien im klinischen Raum, hin definiert, sondern auch auf die Effektebene ausgeweitet (Sackett, 1997a und b). Aus dem Feld der Epidemiologie werden z. B. Metaanalysen als gewichtete Zusammenschau von Studien herangezogen, um Objektivität und Repräsentativität zu gewährleisten.

In der Leitlinie sollte der Grad der Evidenz berücksichtigt und damit die Qualität der eingebrachten wissenschaftlichen Grundlage transparent gemacht werden. Fritz (2000b) beschreibt den Prozess wie folgt:

Ein Instrument der Dokumentation und Graduierung von Evidenz ist das A-E-Modell nach der „Canadian Task Force on the Periodic Health Examination“ von 1979.

Kategorie	Bewertung
A	Gute Evidenz für die entsprechende Empfehlung
B	mäßige Evidenz für die entsprechende Empfehlung
C	ungenügende Evidenz, die Empfehlung beruht auf der Berücksichtigung nicht evidenzbedingter Faktoren
D	mäßige Evidenz gegen die Empfehlung
E	gute Evidenz gegen die Empfehlung

Tab.2.2: Bewertungskategorien der Evidenz in Leitlinien-Empfehlungen

Quelle: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1979

In die Bewertungskategorien fließen nicht nur Kriterien ein, die auf der Evidenz biomedizinischer Forschung beruhen, sondern es werden auch Faktoren berücksichtigt, die ethischer und rechtlicher Natur sind.

Evidenz ist nur in Leitlinien umsetzbar, wenn die Repräsentativität nicht nur für den klinischen Bereich gilt, sondern auch auf den bevölkerungsmedizinischen Bereich übertragen werden kann. Zur Beurteilung der Aussagekraft von Evidenz biomedizinischer Forschung bedarf es ebenfalls Qualitätskriterien, die die wissenschaftliche Basis der Evidenz kategorisieren.

Die AWMF, bietet eine gestufte Beurteilungshilfe zu Evidenzgraduierung an, die der nachgewiesenen Wirksamkeit einer Maßnahme als Ergebnis einer klinischen Studie die oberste Priorität gibt:

Kategorie	Evidenzbasis
I	mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II-1	gut durchgeführte, kontrollierte Studien ohne Randomisierung
II-2	gut durchgeführte Kohorten- oder Fallkontrollstudien aus mehr als einem Zentrum oder einer Forschergruppe
II-3	Fallbeobachtungen mit oder ohne Intervention
III	Meinungen von anerkannten Experten, die auf klinischen Erfahrungen basieren; beschreibende Studien und Fallbeschreibungen oder Berichte eines Expertenkomitees

Tab. 2.3: AWMF- Leitlinien: Methodische Empfehlungen

Quelle: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF>

Sowohl Empfehlungen als auch Leit- und Richtlinien bilden ein gestuftes System, das nicht auf Dauer festgeschrieben wird, sondern einem Anpassungsprozess unterliegt, der sich den sich verändernden wissenschaftlichen Konzepten flexibel anpasst und den sich daraus resultierenden Konsequenzen für die Bevölkerung Gestalt gibt (Riemann 1999). Der Konsensusprozess, der zur Formulierung der Leitlinien führt, kann auf unterschiedlichen Wegen ablaufen:

Der **Informelle Konsensus** ist der am häufigsten gewählte Weg zum Konsensus.

Basis dieser Vorgehensweise ist die offene Diskussion in einem formal nicht festgelegten Verfahren, an dem eingeladene Experten teilnehmen. Der Vorteil dieser Technik liegt in der Kostenminimierung und der schnellen Durchführbarkeit. Die Konsensusentscheidung leidet bei diesem Verfahren aber häufig darunter, dass Lobbyisten aus Politik und Wirtschaft ihre Interessen durchsetzen können, bestimmte angesehene Persönlichkeiten das Meinungsbild über Gebühr prägen und lenken können, und gruppendynamische Prozesse die Entscheidung von Evidenzkriterien unabhängig machen (Woolf, 1992).

Beim **Delphi-Konferenz**-Prozess werden Expertengruppen zu einem Themenkomplex strukturiert und standardisiert befragt. Experten werden beauftragt, Fragen zu formulieren, die wiederum von weiteren Experten, in der Regel schriftlich, beantwortet werden sollen. Die Antworten und Informationen, die so gewonnen werden, dienen als Grundlage für eine weitere Befragungsrunde, um die Aussagen am Ende in einen Konsens münden zu lassen. Dieser ist erreicht, wenn die Meinungen als konvergent angesehen werden. Der Prozess kann sich dadurch langwierig gestalten, als Vorteil der Methode ist die Anonymität zu nennen.

Bei der Vorgehensweise nach der **Glaser-Technik** setzt ein unabhängiger Projektleiter eine Kerngruppe aus Experten ein, die ein erstes Positionspapier erstellt, welches einer weiteren Expertenrunde vorgelegt wird. Die Kerngruppe erstellt auf der Basis dieser Befragung ein neues Positionspapier, welches wiederum in die Revision geht. In der letzten Version wird dann das Ergebnis dieses Prozesses in einem Leitlinienpapier fixiert (Glaser, 1980).

Nach den Vorgaben des *National Health Institute* (NIH) arbeitet das **NIH-Consensus-Conference**-Modell. In Europa wird die nach Selbmann modifizierte Methode eingesetzt, die auch beim Maastricht-Konsensus zur Leitlinienerstellung für

die *H. pylori*-Infektion herangezogen wurde (Selbmann, 1996). Im Rahmen einer schriftlichen Befragung werden Experten mit vorformulierten Fragen, die eine Expertengruppe aufgeworfen hat, konfrontiert. Zur Konferenz werden ein ausgewähltes Auditorium und Sprecher von Fachgesellschaften geladen, um mit einem *Panel* die Fragen zu diskutieren. Die Einladung der Teilnehmer erfolgt nach unterschiedlichen Kriterien, in denen sich die Komplexität des ausgewählten Krankheitsprozesses widerspiegelt. Im Vorfeld werden die Teilnehmer mit Informationen zum Gegenstand des Entscheidungsprozesses versorgt. Die Leitlinie soll während der Konferenz erarbeitet, verabschiedet und schriftlich niedergelegt werden. Abschließend erfolgt die Publikation der Leitlinie.

2.6.3 Maasricht-Konsensus 1-1996 - Leitlinien für die Behandlung der *Helicobacter pylori*-Infektion

Nach der ersten *NIH-Consensus-Conference* wurden in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts auch in europäischen Ländern Leitlinien zur Behandlung der *H. pylori*-Infektion entwickelt. In Deutschland wurde die erste Leitlinie zur *H. pylori*-Infektion, zur Diagnostik, zur Indikation der Therapie, zum Therapieschema und zur Erfolgskontrolle von der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechselkrankheiten) entwickelt (Caspary et al. 1996). Parallel dazu wurde unter Federführung der EHPSG (*European Helicobacter Study Group*), einer Expertengruppe, die sich aus Wissenschaftlern aus ganz Europa zusammensetzt, in Maastricht eine europäische Konsensus-Konferenz einberufen. Die Ergebnisse dieser Konferenz, der Maastricht-Konsensus, gelten seitdem in Europa als Maßstab für nationale Leitlinien, die wiederum nationale Besonderheiten berücksichtigen sollen. In einer zweiten Konsensuskonferenz im Jahr 2000 wurden die Maastrichter Leitlinien dem erweiterten Wissen angepasst.

Lee & O`Morain gaben 1997 einen Überblick über acht europäische Leitlinien, der auch die beiden für Deutschland relevanten Leitlinien, die der DGVS und die der EHPSG, berücksichtigte. Ein Vergleich der beiden Leitlinien zeigte, dass die Leitlinien in weiten Teilen kongruent sind, die Leitlinie der EHPSG aber eine deutliche Erweiterung der DGVS-Leitlinie darstellt:

Als *absolute Indikationen* für eine Eradikation sehen beide Leitlinien:

1. Endoskopisch gesichertes Ulkus duodeni/Ulkus ventrikuli,
2. Ulkusblutung (Notfall),

3. Verdacht auf Riesenfaltengastritis unter kontrollierten Studienbedingungen und
4. Verdacht auf niedrig-malignes MALT-Lymphom unter kontrollierten Studienbedingungen.

Ergänzend sieht die Leitlinie der EHPSG auch die

5. erosive Gastritis
6. und die Resektion eines Magenfrühkarzinoms

als absolute Indikation für eine Eradikation an.

Als relative Indikationen (bedingte Indikation) sehen beide Leitlinien:

1. Die funktionelle Dyspepsie
2. Die positive Familienanamnese bzgl. Magenkarzinom
3. Die PPI- Langzeitbehandlung bei Refluxerkrankung
4. Die geplante oder bereits durchgeführte Therapie mit NSAR
5. Die nachoperative Therapie bei peptischem Ulkus
6. Den Patientenwunsch

Keine Indikation besteht bei asymptomatischen Personen und Erkrankungen außerhalb des Verdauungstrakts.

Während die DGVS in der Prophylaxe des Magenkarzinoms bei entsprechender Familienanamnese keine Indikation sieht, sieht die Leitlinie auch in der Prophylaxe ohne Risikofaktoren eine relative Indikation.

Der Maastricht-Konsensus 1-1996 und die Leitlinie der DGVS gaben auch **Empfehlungen zu Therapieschemata.**

Beide Leitlinien empfahlen aufgrund der guten Wirksamkeit, geringer Nebenwirkung und guter *Compliance* der Patienten in erster Präferenz den italienischen *Triple* in der Kombination PPI (Protonenpumpenhemmer), Clarithromycin und Metronidazol, in zweiter Präferenz den französischen *Triple* mit Ampicillin statt Metronidazol im Schema und als Reservebehandlung den Quadrupel mit Wismutsalzen.

2.6.4 Revision des Maastricht-Konsensus – Der Konsensus 2000

Aufgrund der wachsenden Zahl neuer Publikationen und ihrer für die Inhalte der Leitlinien relevanten Ergebnisse wurde 2000 eine Revision des Maastricht-Konsensus unter dem Namen „*The Maastricht 2-2000 Consensus Report*“ vorgenommen. Im Jahre 2001 passte die DGVS ihre Leitlinien zur Dyspepsie an die des Maastricht-Konsensus 2-2000 an (Malfertheiner et al., 2002).

Folgende Schlüsselbereiche wurden im neuen Konsensus bearbeitet:

- Das Management der Diagnostik und sowie die Qualitätssicherung in der Diagnostik (*Who and how to test?*)
- Das Management der *H. pylori*-Infektion in der medizinischen Grundversorgung (*Who to treat?*)
- Das Management im fachärztlichen Bereich und der Klinik (*How to treat?*)
- Die *H. pylori*-Infektion als *Public-Health*-Szenario

Die Empfehlungen wurden, angelehnt an den ersten Konsens, als dreistufiges Indikationsschema formuliert:

- absolute oder strenge Indikation
- relative oder bedingte oder zweckmäßige Indikation
- nicht sichere Indikation

Die gestuften Empfehlungen stützten sich auf die fünf Ebenen der evidenzbasierten Forschung:

1. Angemessen kontrollierte klinische Studien mit gutem Studiendesign
2. Kohorten- und Fallkontrollstudien oder ähnliche überzeugende Studien mit indirekter Evidenz
3. Fallberichte oder ähnliche überzeugende Studien mit indirekter Evidenz
4. Klinische Erfahrung
5. Unzureichende Evidenz zur Meinungsbildung

2.6.4.1 Management und Qualitätssicherung in der *Helicobacter pylori*- Diagnostik

Im Maastricht-Konsensus 2-2002 wurden neue Entwicklungen in der Diagnostik berücksichtigt, die durch die nicht invasive Technik dieser Testverfahren und der verbesserten Testgüte das Testszenario verändert haben.

Einer diagnostischen Untersuchung sollten Patienten unterzogen werden, die Symptome im Bereich des Oberbauchs über länger als 10 Tage angaben oder wiederkehrende Episoden berichten.

Zur **nicht invasiven Diagnostik** empfiehlt der Konsensus 2-2000 bei Patienten, die aufgrund des Alters von unter 45 Jahren oder wegen nicht vorhandener Alarmsymptome nicht gastroscopiert werden, diese mit dem ¹³C-Atemtest oder dem HspA-Stuhltest zu untersuchen. [Abweichend empfiehlt das NRZ *Helicobacter* in der Primärdiagnostik auch den deutlich günstigeren serologischen Test rekombinanter Art einzusetzen, da dieser in der Spezifität und Sensitivität dem Stuhltest in nichts nachsteht und bei 98% der getesteten der Antikörpernachweis einer aktiven Infektion gleichgesetzt werden kann, wenn abgeklärt wurde, ob eine Eradikation bereits stattgefunden hatte (Kist & Glockner, 2003)].

Hingegen ist die Serologie zur Eradikationskontrolle aufgrund der persistierenden Antikörper nicht einsetzbar. Der Konsensus empfiehlt in jedem Falle eine Eradikationskontrolle, in erster Präferenz mit dem ¹³C-Atemtest, in zweiter mit Hilfe der Endoskopie, besonders dann, wenn sie klinisch indiziert ist. Der Stuhltest ist ersatzweise für den Atemtest einzusetzen.

Das „*Test and Treat*“-Verfahren wird für erwachsene Patienten, die unter 45 Jahren sind und an einer chronischen Dyspepsie leiden, als aussichtsreiche Behandlungsstrategie gesehen. Voraussetzung ist aber, dass diese Patienten keine Anzeichen einer Refluxerkrankung zeigen, nicht aus Magenkrebsrisikofamilien kommen und nicht dauerhaft NSAR einnehmen. Die *H. pylori*-Diagnostik bei Dyspepsie bleibt derzeit auch im Konsensus abhängig von der subjektiven Einstellung des Arztes und der von ihm daraus abgeleiteten möglichen therapeutischen Konsequenz, da der Zusammenhang zwischen der Infektion und der Erkrankung noch nicht sicher belegt ist.

Die Gastroskopie, eine **invasive Diagnostik**, wird für dyspeptische Personen über 45 Jahren angeraten, da in der fünften Lebensdekade das Risiko für Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion steigt.

Ebenso ist eine endoskopische Abklärung unabhängig vom Alter bei den sogenannten Alarmsymptomen für schwerwiegende Folgeerkrankungen angezeigt:

- Hämatemesis
- Melanaea/ pos. Hämokulttest
- Eisenmangelanämie/makrozytäre Anämie
- Dysphagie
- Nicht-koronar bedingte Schmerzen in der Brust
- Anorexie
- Erbrechen
- Gewichtsverlust
- Heftige epigastrische Beschwerden

Für den pädiatrischen Bereich empfiehlt der Konsensus als diagnostisches Werkzeug den Stuhltest. Kleine Patienten mit einer symptomatischen *H.pylori*-Infektion sollten vom pädiatrischen und gastroenterologischen Spezialisten betreut werden, da frühe Symptome das Risiko für gravierende Verläufe erhöht und der Zeitpunkt für die Therapie nur von Fachärzten festgesetzt werden kann.

2.6.4.2 Management der Therapie-Indikation

Der Maastrichtkonsens gibt hier eine klare Handlungsempfehlung für die gesicherten Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion, die dem Arzt aber dennoch den für den individuellen Fall nötigen Spielraum lässt.

Unstrittige oder strenge Indikationen für eine Behandlung gelten für diagnostisch oder anamnetisch gesicherte Befunde unter Einschluss des Infektionsstatus.

Indikation (<i>H. pylori</i> positiv)	Wissenschaftliche Evidenz
Peptische Ulkuserkrankung (aktiv und nicht aktiv)	1
MALT-Lymphom	2
Atrophische Gastritis	2
Nach Magenkrebsresektion	3
Patienten in Verwandtschaft 1. Grades zu Magenkrebspatienten	3
Wunsch des Patienten nach Beratung durch den Hausarzt	4

Tab. 2.4: Strenge Indikation für eine Eradikationstherapie bei nachgewiesener Präsenz von *H. pylori* (nach Malfertheiner, 2002)

Der Konsensus unterteilt die empfehlenswerten Indikationen einschließlich der ergänzenden Erläuterungen nach Stärke der Empfehlung und dem Grad der wissenschaftlichen Evidenz.

Die Erläuterungen sind als zusammenfassende *Statements* der Konsensuskonferenz zu bewerten, die die Empfehlungen für den Praktiker transparent machen sollen.

Die empfohlenen Indikationen betreffen Erkrankungen, bei denen die Kausalität der Infektion entweder noch nicht erwiesen wurde oder, wie bei längerer NSAR/ASS-Einnahme, nur indirekter Art ist.

Der angegebene Evidenzgrad bezieht sich auf die jeweilige Erläuterung.

Die folgende Tabelle fasst die empfohlenen Indikationen und Erläuterungen zusammen.

Indikation (<i>H. pylori</i> -positiv)	Stärke der Empfehlung	Wissenschaftliche Evidenz
Dyspepsie <ul style="list-style-type: none"> Die <i>H. pylori</i> Eradikation ist eine angemessene Handlungsweise Die Eradikation führt zu einer Langzeitverbesserung der Symptomatik bei einem Teil der Patienten 	eindeutig ratsam	2 2
Gastroösophagale Refluxerkrankung Die <i>H. pylori</i> Eradikation <ul style="list-style-type: none"> ist in den meisten Fällen nicht mit der Entstehung der Refluxerkrankung assoziiert. Verschlimmert eine bestehende Refluxerkrankung nicht <i>H. pylori</i> sollte eradiziert werden, auch wenn Patienten eine Langzeittherapie zur Säuresuppression benötigen 	eindeutig ratsam ratsam	3 3 3
NSAR-Medikation Die <i>H. pylori</i> Eradikation: <ul style="list-style-type: none"> vor Therapiebeginn mit NSAR/ASS reduziert die Inzidenz von Ulzera ist als alleinige Prophylaxe von Blutungen bei NSAR Hochrisikopatienten unzureichend beschleunigt nicht das Abheilen von Ulzera bei Patienten, die sich in NSAR und PPI-Therapie befinden <i>H. pylori</i> und NSAR/ASS sind unabhängige Risikofaktoren für peptische Ulzera 	ratsam eindeutig eindeutig ratsam	2 2 (1) 1 2

Tab. 2.5: Empfehlenswerte Indikation und ergänzende Erläuterungen für eine Eradikationstherapie bei nachgewiesener Präsenz von *H. pylori* (nach Malfertheiner et al., 2002)

Keine Indikation besteht bei asymptomatischen Personen und Erkrankungen außerhalb des Verdauungstrakts.

2.6.4.3 Therapie-Management in der ambulanten und stationären Versorgung

Die Therapie der *H. pylori*-Infektion durch Eradikation des Keims ist bislang die einzige erfolgsversprechende Interventionsstrategie, da die Entwicklung einer therapeutischen sowie einer prophylaktischen Vakzine noch nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte (Suerbaum & Josenhans, 1999). Langzeitstudien in verschiedenen Populationen zeigten, dass die Eradikationsmethode nachhaltig ist und Reinfektionen nicht zu erwarten sind (Sipponen et al., 1996; Van der Hulst et al., 1997). Neben der Mitarbeit des Patienten, der *Compliance*, ist der Therapieerfolg in hohem Maße auch davon abhängig, ob eine Resistenz des infizierenden Stammes gegen eines der eingesetzten Therapeutika vorliegt (Schaufelberger et al., 1993).

In der Therapie der Infektion haben sich zwei Schemata durchgesetzt, die in einer Kombination von Protonenpumpenhemmern und Antibiotika eingesetzt werden, wobei eine vollkommene Entfernung des Bakteriums, eine Eradikation, erzielt werden muss. Die als *Triple* bekannt gewordenen Therapieschemata haben das erste Schema, das auf der Wirkung eines Antibiotikums und Wismut-II-Salzen beruhte und das für den Patienten viele Nebenwirkungen mit sich brachte, abgelöst.

In der Praxis unterscheidet man den italienischen und den in Deutschland häufiger eingesetzten französischen *Triple*. Beide Kombinationsbehandlungen greifen neben den Antibiotika auf Protonenpumpenhemmer zurück. Der Protonenpumpenhemmer unterdrückt durch die Blockade der H^+/K^+ -ATPase in der Belegzelle die Salzsäuresekretion im Magen, so dass die Säure die bereits angegriffene Magen- und Dünndarmschleimhaut nicht weiter attackieren kann. Er bessert deshalb bereits nach kurzer Zeit die Säure bedingten Magenbeschwerden und schafft über eine effiziente pH-Anhebung die Voraussetzung dafür, dass die beiden Antibiotika optimal wirken können (Malfertheiner et al., 2003a).

Im französischen *Triple* wird gleichzeitig eine Kombination des makrozyklischen Antibiotikums Clarithromycin und des Pencillinabkömmlings Amoxicillin verabreicht. Im italienischen *Triple* wird letzteres durch Metronidazol ausgetauscht, das eine geringe MIC (*Minimal Inhibition Concentration*) gegen *H. pylori* im E-Test zeigte. Resistenzstudien im Rahmen des EU-weiten Resi-Net zeigten, dass die Resistenzlage für Metronidazol angespannt ist. Weel et al. konnten 1996 schon nachweisen, dass dies besonders für CagA-positive Stämme bei Ulkuspatienten gilt. Der antibiotische Wirkstoff wurde in den achtziger und neunziger Jahren besonders

häufig mit einer zu niedrigen *Compliance*-Rate in der Frauenheilkunde eingesetzt und trug so zur Resistenzbildung bei (Malfertheiner et al., 2003a).

Die drei Behandlungsregime wurden im Maastricht-Konsensus von 1996 erstmals zusammenfasst und in der Zusammensetzung übernommen.

<p>REGIME I: PPI: Omeprazol 1 x 20 mg 7d oder Lansoprazol 1 x 30 mg 7d oder Pantoprazol 1 x 40 mg 7d AB: Clarithromycin 2 x 250 mg 7d und Ampicillin 2 x 500 mg 7d</p>	<p>REGIME II: PPI: Omeprazol 1 x 20 mg 7d oder Lansoprazol 1 x 30 mg 7d oder Pantoprazol 1 x 40 mg 7d AB: Clarithromycin 2 x 500 mg 7d und Metronidazol 2 x 1000 mg 7d</p>
<p>REGIME III: Ranitidin Wismutcitrat 2 x 400mg 7d Clarithromycin 2 x 250 mg 7d Metronizadol 2 x 500 mg 7d</p>	

Tab. 2.6: Therapieschemata der Eradikation von *H. pylori*

Untersuchungen an Klinikpatienten zeigten, dass die Rate der Therapieversager in der Eradikation von *H. pylori* neben der *Compliance* auch von anderen Faktoren wie dem Rauchen, abhängig ist (Witteman et al. 1993). Wichtigster Faktor, der zum Therapieversagen führt, bleibt die Resistenzbildung mit etwa 60% das Auftreten gegen eines der Therapeutika.

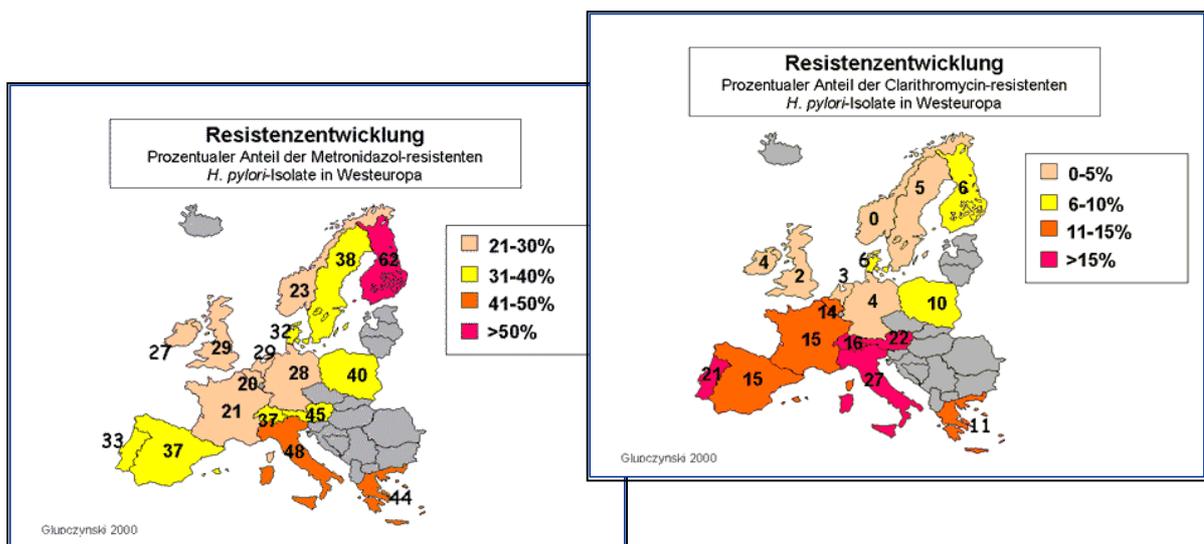


Abb. 2.37: Metronidazol- und Clarithromycin-resistente *H. pylori*-Stämme in Europa Quelle: Gluczynski et al., 2001)

Nach Schätzungen des multizentrischen Resi-Net liegt die Resistenz gegen Metronidazol in der EU bei durchschnittlich bei 27%, die gegen Clarithromycin bei 9%. Die Spannweite wird durch regionale Cluster erklärt, in denen besonders hohe Resistenzraten vorliegen (Glupczynski et al., 2001).

Die neuen Empfehlungen des Maastrichtkonsensus 2-2000 den Therapieschemata beruhen im wesentlichen auf den Ergebnissen des Resi-Net-Sentinels sowie auf Verträglichkeits- und *Compliance*-Studien. Der Maastricht-Konsensus gibt dem französischen *Triple* aufgrund der Resistenzbildung Vorrang in der Primärtherapie mit einer Kombination von PPI, Clarithromycin und Amoxicillin vor dem italienischen *Triple* mit Metronidazol im Schema.

Im Falle eines Therapieversagens soll sich eine Sekundärtherapie anschließen, bei der neben dem PPI Wismutsubzitat, Metronidazol und Tetrazyklin eingesetzt werden. Im Falle eines fortgesetzten Therapieversagens ist ein resistenzgerechtes individuelles Management anzusetzen, dass auf einem Antibiogramm basiert und vom Spezialisten beurteilt werden sollte (Malfertheiner et al., 2002). Grundsätzlich, so stellt der Konsensus fest, sollte die Therapie in den Händen von gastroenterologisch geschulten Medizinern liegen.

2.6.4.4 Der Konsensus und Fragen mit gesundheitswissenschaftlicher Relevanz

Der Konsensus macht vier zentrale Aussagen von gesundheitswissenschaftlicher Relevanz (Malfertheiner et al., 2002):

1. Die Resistenzentwicklung

Die Entwicklung von Resistenz-Überwachungsprogrammen ist notwendig, da die Resistenzentwicklung bei Clarithromycin die Wirkung der Ersttherapie auf Populationsebene sichtbar schwächt.

2. *H. pylori* und das Magenkrebsrisiko

H. pylori ist ein etablierter ätiologischer Faktor in der Genese des nicht-Cardia lokalisierten Magenkarzinoms, aber nicht jeder Infizierte entwickelt ein Magenkarzinom. Dies ist ein wichtiger Ausgangspunkt für die weitere Krebsforschung. Ziel der Forschung soll es sein, zukünftig durch Bestimmung

von Virulenz- und Risikofaktoren Patienten zu identifizieren, die besonders karzinomgefährdet sind.

3. Die Vorgehensweise in der asymptomatische Population

Zum jetzigen Zeitpunkt muss in der asymptomatischen Population kein *Screening* auf die Infektion durchgeführt werden.

4. Qualitätsstandards in der Diagnostik und Therapie der *H. pylori*-Infektion

Qualitätsstandards in der Diagnostik und Therapie der *H. pylori*-Infektion sind Vorgaben und im weiteren Sinne auch Empfehlungen zur Testgüte, zu Auswahlkriterien und zur Durchführung.

Die Anforderungen an die Qualitätssicherung soll die Dimensionen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in der Versorgung von Patienten mit einer *H. pylori*-Infektion erfüllen, denn dies garantiert einen kontinuierlich qualitativ hohen Stand in der ärztlichen Praxis.

In der Schwerpunktweiterbildung zum Gastroenterologen müssen ausreichende Kenntnisse in bezug auf Qualitätsstandards in der Diagnostik vermittelt werden. Dies betrifft nicht nur die Bereiche der gastroduodenalen Endoskopie einschließlich der Entnahme von Biopsien und Makropartikeln, sondern auch die Beurteilung von patho-histologischen, mikrobiologischen und serologischen Befunden, und die sichere Beurteilung von Urease-Schnell-Tests und nicht invasiven Infektionsnachweisen. Fortführend gilt für den Gastroenterologen wie für den Pathologen, dass der abschließende gastroenterologische Untersuchungsbericht den endoskopischen, histopathologischen Befund, das Ergebnis des *H. pylori*-Schnelltests und die differenzierte Therapie- und Verlaufsempfehlung für den weiterbehandelnden Arzt enthalten muss.

Zur Sicherung der Qualität im *H. pylori-Disease-Management* sollte der Hausarzt nur bei unzweifelhafter Indikation und einem entsprechenden pathologischen Befund die Therapie selbst durchführen, nachdem der Patient über die Therapiedurchführung ausführlich informiert wurde. Eine Überprüfung des Therapieerfolges ist im qualitätssichernden Sinne dann sinnvoll, wenn die Beschwerden nach der Therapie anhalten.

In unklaren Fällen entscheiden Hausarzt und Gastroenterologe über eine therapeutische Maßnahme. Patient und behandelnder Arzt tragen Sorge dafür, dass eine Erfolgskontrolle nach entsprechender Zeit durchgeführt wird, die eine Befragung des Patienten nach Lebensqualität und Patientenzufriedenheit einschließt.

2.6.5. *Helicobacter pylori*-Disease-Management in der ärztlichen Praxis

Die Wiederentdeckung von *H. pylori* und das Wissen um seine pathogenen Wirkungen lösten einen Boom von Publikationen aus, der die umfangreichen Forschungstätigkeiten zur Infektion widerspiegelte. Der Forschungsbereich avancierte schnell zu einem der meist beforschten biomedizinischen Gebiete. Der Transfer von Forschungserkenntnissen in die ärztliche Praxis gestaltete sich schwer, da das Gebiet aufgrund der vielfältigen klinischen Endpunkte im und außerhalb des Gastroduodenaltraktes und wegen des schnellen *Wissenturnovers* für den niedergelassenen Praktiker kaum zu überschauen war.

Die ärztliche Fort- und Weiterbildung war und ist eine wichtige Informationsquelle für Niedergelassene und sollte das regelmäßige Studium der Literatur einschließen. Die Ergebnisse der Forschung zur Bedeutung der Infektion im Gastroduodenaltrakt wurden in den Fachblättern in letzten Jahren kontrovers diskutiert. Besonders in der niedergelassenen Ärzteschaft gab es deshalb lange Zeit Zweifel über zentrale Bedeutung der Infektion in der Pathogenese von Erkrankungen im oberen Verdauungstrakt. Die widersprüchlichen Ergebnisse von Studien z. B. zur kausalen Beziehung der Infektion zur Dyspepsie und zur Karzinogenese förderten die Zweifel der Praktiker. Der Maastricht Konsensus sollte eine Hilfestellung im *H. pylori*-*Disease-Management* für Hausärzte und niedergelassene Gastroenterologen darstellen, die durch regelmäßige Aktualisierung der Leitlinie die praktische Umsetzung von Forschungserkenntnissen in Diagnostik und Therapie entsprechend dem „*State of the Art*“ garantiert

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien veröffentlicht, die sich mit der Frage befassen, ob den Leitlinien zur *H. pylori*-Infektion von niedergelassenen Ärzten bei der Diagnose und Behandlung gefolgt wird. Breuer et al., (1998a), befragten 1995 praktische Ärzte und Gastroenterologen in Deutschland nach ihrer Vorgehensweise bei Patienten mit *H. pylori*-assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen. 50% der praktischen Ärzte behandelten Patienten unter Ulkusverdacht (Ersterkrankung)

konservativ ohne Nutzung diagnostischer Testverfahren. 25% der praktischen Ärzte und 18% der Gastroenterologen behandeln eine bekannte *H. pylori*-Infektion bei Duodenalulkusdiagnose (Ersterkrankung) nicht. 22% der praktischen Ärzte und 5% der Gastroenterologen therapieren die Infektion bei peptischem Ulkus (Ersterkrankung) mittels Eradikation. Die Autoren bewerteten das Wissen über die *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen bei praktischen Ärzten als nicht ausreichend, um Patienten adäquat und effektiv zu behandeln zu können. Die effektiven Behandlungsregime im niedergelassenen Bereich waren zur Mitte der neunziger Jahre in Deutschland noch zu wenig bekannt (Breuer et al., 1998a).

Ein Jahr später, zwei Jahre nach *NIH-Consensus-Conference*, führte Breuer mit amerikanischen Kollegen die Befragung mit gleichem Studiendesign bei Klinikern den USA durch. Mehr als 95% der antwortenden Ärzte gaben an, dass sie bei dyspeptischen Oberbauchsymptomen die klassische Säuresuppression der *H. pylori*-Eradikation vorzogen. Im 43-66% der Ärzte gaben je nach Fachgebiet an, *H. pylori*-positiven Dyspepsiepatienten mittels Eradikationstherapie zu behandeln. Bei nachgewiesenen peptischen Ulzera gaben 88%-100% der Ärzte an, die Infektion zu behandeln. Des Weiteren sagte das Gros der Ärzte, dass 80% der auf diese Weise von ihnen behandelten Patienten als geheilt angesehen werden konnten. Nur 5-18% der Ärzte nannten Behandlungswege, die einer Eradikationstherapie entsprachen. Die Autoren schlossen daraus, dass das Wissen über die Infektion und die Folgeerkrankungen bei den befragten Ärzten groß war, dass aber das Wissen über effektive Therapieschemata als noch nicht ausreichend angesehen werden musste (Breuer et al., 1998b).

Befragungen mit ähnlichen Zielsetzungen wurden in den folgenden Jahren in vielen Ländern durchgeführt. 2001 veröffentlichten Weijnen et al. Ergebnisse einer Untersuchung in den Niederlanden, in der Allgemeinmediziner zum *Disease-Management* der *H. pylori*-Infektion befragt wurden. 80% der Ärzte gaben an, dass sie in den letzten zwölf Monaten bei Dyspepsiepatienten auf eine bestehende *H. pylori*-Infektion getestet haben. 70% der Ärzte setzten dabei die Endoskopie und 54% die Serologie ein. Der Atemtest wurde nicht eingesetzt. Die Mehrzahl der befragten Ärzte testete auch Patienten mit Erstulcus, rezidiven Ulkus und Patienten unter Säuresuppression regelmäßig auf die Infektion. Aus den Statistiken der niederländischen Krankenversicherer ging hervor, dass eine durchschnittliche Praxis jährlich 150 neue Dyspepsiefälle aufnahm, aber nur 1-5 *H. pylori*-Tests pro Jahr

abgerechnete. Die niederländischen Ärzte setzten somit die Leitlinien in ihrer täglichen Praxis in bezug auf die „test and treat“-Methode nicht genügend um und überschätzen den Einsatz dieser Vorgehensweise, nutzten die Diagnose mittels Atemtest nicht und griffen zu häufig auf die Gastroskopie als Diagnoseverfahren zurück.

Sharma & Howden befragten Allgemeinmediziner in den USA nach ihrer diagnostischen Vorgehensweise und der Behandlung der *H. pylori*-Infektion. Nur 3% der antwortenden Ärzte hatten nie einen Atem- oder Stuhltest zur *H. pylori*-Diagnostik eingesetzt. 90% der Ärzte führten eine diagnostische Untersuchung auf die Infektion bei Akut-Ulkuspatienten durch. Bei Patienten mit Ulkuserkrankungsgeschichte aber ohne Akutsymptome sank die Testrate auf 64% und die Behandlungsrate auf 59%. Etwa 50% der Patienten, die mit Symptomen einer Refluxerkrankung den Arzt konsultierten oder von ihm mit Antazida behandelt wurden, wurden auf die Infektion getestet. Die Ärzte setzten in der Mehrzahl der Fälle ein dem NIH-Konsensus entsprechendes Therapieschema ein, wussten aber wenig über mögliche Resistenzen, ihre Bestimmung und das weitere Management (Sharma & Howden, 2004).

In Deutschland wurden zwei Untersuchungen zum Management der *H. pylori*-Infektion durchgeführt. Fritz et al., (2000a), legten eine Untersuchung vor, in der sie Untersuchungsberichte von Patienten, die von Allgemeinmedizinern zur Gastroskopie in gastrokopierende Praxen und Abteilungen überwiesen wurden, bezüglich der verordneten Therapie analysierten. Außerdem wurden Allgemeinmediziner und Patienten zur Diagnose und Therapie befragt. Aus den Arztberichten war zu entnehmen, dass alle Gastroenterologen Ulzera mit der Eradikationstherapie behandelten, aber nur 29% der Dyspepsien in gleicher Weise therapierten. Die befragten Allgemeinmediziner gaben an, 94% der Ulzera zu behandeln. Um die Kenntnisse über den Maastricht-Konsensus zu kontrollieren, fragten die Autoren nach dem Grad der Indikation bei Vorliegen einer Dyspepsie. Mehr als die Hälfte der befragten Allgemeinmediziner beantworteten diese Frage in Sinne der Leitlinie richtig als relative Indikation.

Die Hälfte der befragten Patienten gab an, mittels Eradikationstherapie behandelt worden zu sein, 22% von ihnen litten an einem peptischen Ulkus.

Zur Eradikationskontrolle gaben 75% der Allgemeinmediziner an, dass sie diese als notwendig erachteten. Nur 22% der befragten Patienten hingegen wurden zur

Eradikationskontrolle geladen. Bei 91% der Patienten wurde die Kontrolle in Form einer Gastroskopie vorgenommen. Die Studiengruppe wertete die Ergebnisse dahingehend, dass sowohl Allgemeinmedizinern aber insbesondere Gastroenterologen die Empfehlungen des Maastrichtkonsensus weitestgehend bekannt sind, dass aber eine Diskrepanz zwischen den Angaben der Ärzte und denen der Patienten bezüglich der Eradikationskontrolle festzustellen war.

Perez et al. nutzen 2002 die Datenbank *mediplus*, in der Daten von 1000 Praxen und über 75 Millionen Verschreibungen gespeichert waren und verglichen sie mit Angaben von Ärzten, deren Praxis in der Datenbank erfasst wurde. Danach überschätzten die behandelnden Ärzte die Zahl der von ihnen durchgeführten Eradikationen. Die Daten belegten zwar einen von den Ärzten geschilderten Therapiewechsel von der Langzeit-Säuretherapie zum Eradikations-*Triple*, verdeutlichten aber auch die große Diskrepanz zwischen Allgemeinmedizinern und Gastroenterologen. Perez et al. konstatierten, dass nur eine kleine Gruppe von Ärzten die Eradikation der Infektion als therapeutisches Mittel einsetzt, dass noch immer eine große Lücke zwischen dem „*State of the Art*“, repräsentiert in den Leitlinien und der täglichen Praxis klafft. In der konsequenten Anwendung der im Maastricht-Konsensus empfohlenen Vorgehensweisen sahen Perez et al. einen Bereich für Einsparungen in Diagnose- und Behandlungskosten.

In einer weltweiten Studie wurden 470 Allgemeinmediziner in 29 Ländern in Europa, Südafrika, Nordamerika und Südostasien befragt. Diese Studie von Huang et al. (2003b) zeigte, dass es nicht nur Unterschiede im Wissen und Management zur *H. pylori*-Infektion bei Allgemein- und Fachärzten gibt, sondern dass sich auch die Strategien bezüglich der Infektion weltweit unterscheiden. Aufgrund des afrikanischen Enigmas spielte die *H. pylori*-Diagnostik in den Subsahara-Ländern nicht die Rolle, die sie in den anderen Regionen spielte (63% vs 93%). Die kausale Beziehung der Infektion zu peptischen Ulzera und Magenkrebs wurde mit 85% in Nordamerika, mit 81% in Europa und 61% in den Subsaharaländern akzeptiert. Während die Europäer mit 61% die Histologie als diagnostische Methode bevorzugten, setzten die Nordamerikaner diese Technik nur zu 3% und die Südafrikaner gar nicht ein. 89% aller Befragten behandelten ihre Ulkuspatienten mit der einer PPI-*Triple*-Therapie. Die Risikobewertung der Resistenzbildung wurde in Europa und Nordamerika als relevant angesehen, nicht so in Südafrika und Südostasien. 61% der Befragten sahen in der Dyspepsie eine *H. pylori* relevante

Erkrankung, aber nur 13% der Befragten gaben an, in diesem Falle nach der „*Test and Treat*“ Methode vorzugehen. In Europa wurde mit 91% die größte Zustimmung zur leitliniengerechten Behandlung verzeichnet. Die Autoren entnehmen den Daten eine weltweite Akzeptanz von Leitlinien zur *H. pylori*-Infektion, die nach der Epidemiologie, dem Gesundheitssystem und sozio-ökonomischen Faktoren in den einzelnen Regionen ausgerichtet werden müsse.

O'Connor legte 2002 eine Zusammenschau von Artikeln zum Verhalten von Niedergelassenen in bezug auf die Infektion vor.

Er konstatierte:

- eine breite Akzeptanz der kausalen Beziehung zwischen dem Bakterium und den peptischen Ulzera und dem Magenkrebs,
- Gastroenterologen übernehmen den Einsatz der Eradikationstherapie in der Ulkusbehandlung schneller als Allgemeinmediziner.
- Obwohl noch große Zweifel an der Kausalität der Infektion bezüglich der Dyspepsie bei Niedergelassenen bestehen, wird die Eradikationstherapie bei beiden Erkrankungen weltweit, wenn auch noch zu wenig, eingesetzt.
- Die PPI-Triple-Therapie zur Eradikation des Keims hat sich weltweit durchgesetzt.
- Die Therapie wird noch zu wenig bei Dyspepsien aber ausgeweitet bei Ulzera eingesetzt.
- Trotz des häufigen Einsatzes der Eradikationstherapie steigt die Anwendung von PPIs.
- Das Wissen zu konkreten Inhalten von Leitlinien ist noch nicht weit genug verbreitet.
- Kosten-Nutzen-Berechnungen müssen aktualisiert und verbreitet werden.

2.6.6 Gesundheitsökonomische Aspekte der *H. pylori*-Infektion

H.pylori-assoziierte Erkrankungen verursachen in Deutschland jährlich Kosten in Milliardenhöhe. Die Infektion mit *H. pylori* stellt somit einen erheblichen ökonomischen Faktor dar. Fehl- und Krankheitszeiten im Arbeitsleben spielen in der heutigen Diskussion um die wirtschaftliche Entwicklung Deutschlands eine große

Rolle. An dritter Stelle der von Arbeitnehmern angegebenen Gründe für Arbeitsunfähigkeiten stehen Beschwerden des oberen Verdauungstraktes. Daraus resultieren erhebliche Kosten für Betriebe und für das Gesundheitssystem, an denen die Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion einen nicht unerheblichen Anteil haben (Rösch 1996). Zu den direkten aus Fehlzeiten resultierenden Kosten für Betriebe, kommen indirekte Kosten durch Verlust der Produktivität und frühzeitigen Ruhestand. In der gezielten Diagnostik und Therapie der Infektion und ihrer Folgeerkrankungen liegen somit große Einsparpotentiale.

2.6.6.1 Gesundheitsökonomische Aspekte der *Helicobacter pylori*-Diagnostik

Mittlerweile stehen sechs unterschiedliche Nachweisverfahren der *H. pylori*-Infektion zur Verfügung, die sich in der Akzeptanz des Patienten durch den Grad der Invasivität unterscheiden. Auch in der Verfügbarkeit, der praktischen Durchführbarkeit und in den Kosten unterscheiden sich die Verfahren. Bis auf die Serologie können alle Verfahren eine aktive Infektion nachweisen, wobei der Prozentsatz der nicht akuten Infektionen, die durch eine serologische Untersuchung mit bestimmt werden, kleiner als 2% ist.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über gesundheitsökonomisch relevante Charakteristika der Testverfahren:

	Invasiv	Verfügbarkeit	Praktikabilität	Kosten	Nachweis einer aktiven Infektion
Urease-Schnelltest	ja	überall	einfach	niedrig	ja
¹³ C-Atemtest	nein	begrenzt	einfach	teuer	ja
Serologie	nein	(begrenzt)	einfach	niedrig	nein
Histologie	ja	überall	einfach	teuer	ja
Kultur	ja	begrenzt	aufwendig	teuer	ja
Stuhltest	nein	begrenzt	einfach	mittel	ja

Tab. 2.7: Charakteristika der diagnostischen Testverfahren zur Bestimmung des *H. pylori*-Status

Aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten stellt die nicht invasive Diagnostik bei vergleichbarer Qualität als eine kostengünstige Alternative zur invasiven Gastroskopie dar, wie die Gegenüberstellung von Malfertheiner und Leodolter (2002) verdeutlicht.

Invasive Verfahren (ohne Gastroskopiekosten)	Kosten in €
Kultur	20-35
Histologie	35-60
Urease-Schnelltest	3-10
Nicht-invasive Verfahren (Ohne Kosten für Blutentnahme und Implementierung des Atemtests)	Kosten in €
Antikörpernachweis im Blut/Urin	11 - 17
¹³ C-Harnstoff-Atemtest	Summe im Durchschnitt 60
Apothekenpreis	47
Direktbezugspreis für Krankenhausapotheken	25
Massenspektrometrische Analyse	10 - 15
Stuhl-Antigentest	22

Tab. 2.8: Kosten der verschiedenen Diagnoseverfahren der *H. pylori*-Infektion

Zu den Kosten der invasiven Verfahren kommen jeweils die Kosten für Gastroskopie mit Probenentnahme von 65-100 € hinzu, je nach Umfang der endoskopischen Inspektion.

Bei den nicht invasiven Verfahren kommen zusätzlich Kosten für ärztliche Leistungen wie für die Blutabnahme oder die Implementierung des Harnstoffatemtests von 3-7 € hinzu.

Nicht invasive Techniken werden im wesentlichen zur „*Test and Treat*“-Methode bei Dyspeptikern unter 45 Jahren eingesetzt. Bei diesen Patienten ist eine gastroscopische Kontrolle des Gastroduodenaltraktes nicht angezeigt, da das Risiko einer neoplastischen Veränderung vor der sechsten Lebensdekade unter 1% liegt.

2.6.6.2 Gesundheitsökonomische Aspekte der *Helicobacter pylori*-Therapie

Nach vorhergehender Statusbestimmung gibt der Maastrichtkonsens eine Hilfestellung für den Arzt in der Frage, wen und wie er therapieren soll. Die einmalige Gabe einer Triple-Kombination macht in der Regel eine langfristige und wiederkehrende Behandlung mit PPI überflüssig und verbessert die Lebensqualität

nachhaltig. Die Lebensqualität von *H. pylori*-positiven Dyspeptikern und Ulkuspatienten kann durch die gezielte Diagnose und Eradikation des Keims zu erheblichen Kosteneinsparungen beitragen.

Kosten-Nutzenanalysen für verschiedene Behandlungsszenarien aus den neunziger Jahren, in denen verschiedene Szenarien der Ulkusbehandlung unter Einschluss der *H. pylori*-Infektion berechnet wurden, belegen diese Aussage. Die Kosten-Nutzen-Analysen von Sonnenberg & Inadomi (1999) und (Moayyedi & Axon 1998) belegten die Effizienz des leitliniengestützten *H. pylori*-Disease-Managements. Verfolgt man Behandlungsszenarien über 15 Jahre so betragen die Kosten einer einmaligen Eradikationstherapie nur einen Bruchteil der Kosten, die für eine Schubtherapie und eine anschließende medikamentöse Langzeittherapie aufgebracht werden müssten.

Für das deutsche Gesundheitssystem haben Oberender & Rösch 1997 eine ökonomische Modellrechnung der nicht NSAR-bedingte Ulkuserkrankung vorgelegt. Danach betragen die Gesamtkosten für eine Ulkusbehandlung durch Eradikation von *H. pylori* etwa 260 €, alle Diagnose, Neben-, und Behandlungskosten eingeschlossen.

Bei der Eradikationstherapie nach dem französischen *Triple*-Schema kann bei 95% der Patienten davon ausgegangen werden, dass es bei der einmaligen Behandlung bleibt und keine Rezidive auftreten. Vergleicht man die Kosten der Erstbehandlung eines Ulkusgeschwürs durch den *Triple* mit den Kosten der PPI-Therapie, die das Ulkus ebenfalls zu Abheilung bringt, ist die aufwendige *Triple*-Therapie deutlich teurer. Die Nachhaltigkeit der Eradikationstherapie, die auf der Eliminierung des auslösenden Agens beruht, verändert die Gewichtung. Während bei der *Triple*-Therapie nur noch 1-5% der Patienten Rezidive erleiden, erscheinen nach PPI-Behandlung 20-80% der Patienten erneut mit Rezidiven in den Praxen. Nach Oberender und Rösch stellt sich der *break-even-point* für die *Triple*-Therapie nach zwei Ulkusschüben ein. Geht man davon aus, dass mit etwa zwei Schüben pro Jahr zu rechnen ist, ist der *break-even-point* schon nach vier Quartalen erreicht. Bezieht man in die Vergleichsrechnung noch die Kosten der Langzeit-Säuretherapie bei Rekurrenz ein, so wird der *break-even-point* noch früher erreicht. Unberücksichtigt sind in dieser Rechnung noch die Kosten, die durch Arbeits- und damit Produktionsausfall entstehen sowie die Verluste an Lebensqualität, die sich nicht

monitär ausdrücken lassen, die aber bei der Abwägung von Effekten durchaus berücksichtigt werden müssen.

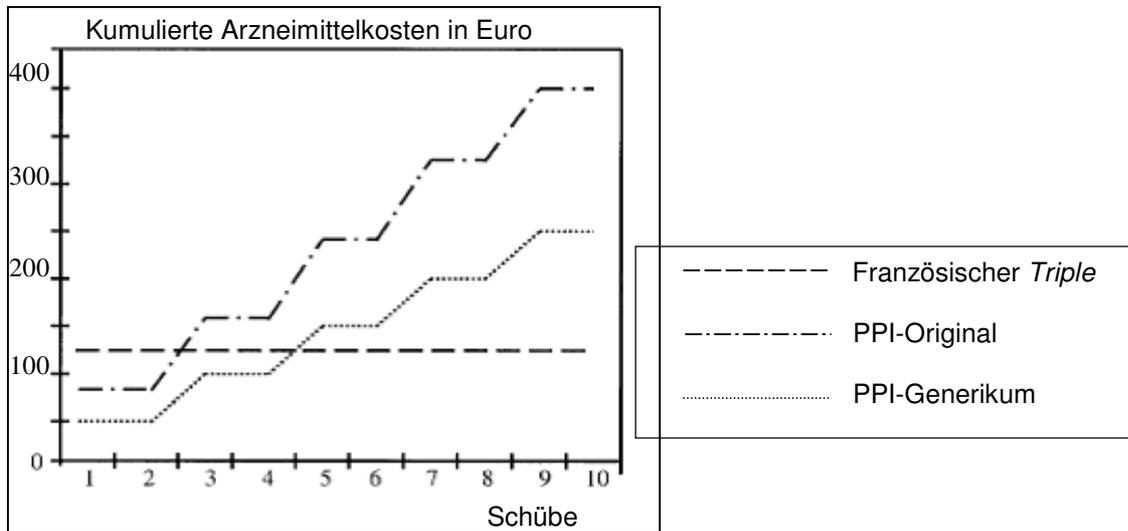


Abb. 2.38: Kostenvergleich der Eradikationstherapie zur PPI-Behandlung nach mehreren Rezidiven Quelle: Obereender & Heissel, 2001

Nach Oberender & Heissel (2001) könnten 3,6 Millionen Patienten jährlich von der Eradikationstherapie profitieren. Somit könnten durch die Eradikationstherapie Kosten einspart und Lebensqualität gewonnen werden, wenn die *H. pylori*-assoziierte Ulkuserkrankung rechtzeitig diagnostiziert und mittels Eradikation behandelt werden würde. Die Autoren erweiterten das Modell dahingehend, dass sie gegen die direkten Kosten des derzeitigen Behandlungsschemas von 1,4 Milliarden Euro die Gesamtkosten der Eradikation mit knapp einer Milliarde Euro setzten, so dass mit etwa 0,4 Milliarden Euro an Einsparungen zu rechnen wäre, wenn alle Ulkuspatienten mit einer Eradikationstherapie behandelt werden würden. Bezieht man die indirekten Kosten, die durch Lohnfortzahlung im Krankheitsfall, Produktionsausfall und evtl. Frühverrentung entstehen, so lassen sich etwa sechs Milliarden Euro einsparen. Sonnenberg & Inadomi (1999) schätzten, dass die Zahl der peptischen Ulkuserkrankungen bei flächendeckender Eradikationsbehandlung um 95% innerhalb von fünf Jahren zurückginge, noch bevor der allgemeine Trend der fallenden Inzidenzzahlen der Infektion und des peptischen Ulkus zu sinkenden Kosten im Bereich der gastroduodenalen Krankheiten führen könnte.

Da immer mehr Ärzte den Leitlinien zur Behandlung der *H. pylori*-Folgeerkrankungen folgen, könnte damit zu rechnen sein, dass die peptische Ulkuskrankheit in Mitteleuropa eine eher seltene Erkrankung wird.

Kapitel III - Studiendesign und Methoden

Das neu entwickelte Studiendesign und die Methoden, die in dieser Arbeit eingesetzt wurden, um die Fragestellungen zur Epidemiologie, Diagnostik und leitliniengesteuerten Behandlung der *H. pylori*-Infektion und ihrer Folgeerkrankungen beantworten zu können, werden im Folgenden vorgestellt.

3.1. Studientypen und methodische Instrumente

Die gesamte Studie besteht aus drei Abschnitten, in denen die oben genannten Bereiche mittels folgender methodischer Werkzeuge bearbeitet wurden:

1. Einer Querschnittsstudie mit Beobachtungsstatus in betrieblichen Populationen, der nach einem Jahr eine *Follow-up*-Befragung bei *H. pylori*-Positiven folgte.
2. Einer schriftlichen Befragung bei niedergelassenen Ärzten in Ostwestfalen zum Wissen über die Infektion und zur Behandlung der Infektion und der Folgeerkrankungen.
3. Einer Evaluation von neuen labordiagnostischen Testverfahren zur Bestimmung des *H. pylori*-Status

Dabei wurden folgende Studieninstrumente eingesetzt:

1. Immunologische Bestimmung des *H. pylori*-Status durch Serumantikörper gegen *H. pylori* mittels IgG-Enzym-Immunoassay und IgG-Immunoblot. Nachweis von HspA im Stuhl durch Antikörpertest. Weitere Stratifizierung durch serologische Bestimmung des CagA-Antikörperstatus.
 - a. Standardisierter Fragebogen zum sozioökonomischen Status, zu Beschwerden im oberen Verdauungstrakt, zur Familienanamnese, zu möglichen Übertragungswegen sowie Risikofaktoren, begründet im Lebensstil, zur Bestimmung möglicher Prädiktoren für eine Folgeerkrankung.

- b. Standardisierter Fragebogen zur Befragung der im Risikoprofil erfassten Teilnehmer zur Konsultation eines niedergelassenen Arztes, der Beratung und Behandlung.
 - c. Standardisierter Fragebogen zur Befragung von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen zum Wissenstand über die Infektion und zum Krankheitsmanagement der Infektion sowie ihrer Folgeerkrankungen.
2. Gastroskopisch-makroskopische und histologische Untersuchung der Teilnehmer, die aufgrund des Immunstatus und der Fragebogenergebnisse (Beschwerden und /oder positive Familienanamnese) unter Risiko standen.
 3. Mikrobiologische Kultur von nativen Magenbiopsaten, die dem NRZ *Helicobacter*, Freiburg, Leitung: Prof. Dr. M. Kist, zur weiteren genetischen Untersuchung der Virulenzgene und zur Charakterisierung der Resistenzgene im Rahmen des Resi-Net-EU-Programms im NRZ *Helicobacter* zur Verfügung gestellt wurden.

3.2 Studiendesign des *Surveys* in zwei betrieblichen Populationen

In Rahmen der Studie wurden betriebliche **Studienpopulationen** an zwei Industriestandorten der Region in Halle/Westfalen untersucht. Am Standort ASTA wurden die Belegschaften der Betriebe ASTA Medica AG, Frankfurt, Standort Halle-Künsebeck, jetzt Baxter AG, München, Girindus GmbH, Bergisch-Gladbach, Standort Halle-Künsebeck, und der Degussa AG, Düsseldorf, Abt. FA-FE, Standort Halle-Künsebeck, untersucht. Am Standort Torrington wurden ausschließlich Mitarbeiter der Firma Torrington-Ingerson-Sand/Timken, Canton, Ohio, USA, Standort Halle-Künsebeck in die Studie eingezogen.

Die Untersuchung dieser überwiegend asymptomatischen Population sollte der Erweiterung des Spektrums der bisher im klinischen Bereich gewonnen Erkenntnisse über die Infektion dienen, da diese Gruppe von Personen in einem Patientenkollektiv in der Regel nicht erfasst werden. Als asymptomatisch wurden die Personen angesehen, die keine wiederkehrenden Oberbauchbeschwerden, die über eine

längere Zeitspanne auftraten, in der Befragung angaben oder bei denen die Beschwerden so selten auftraten und nicht zur Konsultation eines Arztes führten.

Mit der Untersuchung betrieblicher Kollektive konnte ein großes Altersspektrum von 18-65 Jahren abgebildet werden, so dass der chronische Verlauf der *H. pylori*-Gastritis und möglicher Folgeerkrankungen in seinen unterschiedlichen Stadien beobachtet und analysiert werden konnte. Die Zusammensetzung der Belegschaften sowie der Studienpopulationen wurden im Ergebnisteil unter Punkt 4.1 beschrieben.

Ausgehend von einer Prävalenz der Infektion von etwa 40% (Seher et al., 2000) sollte die **Stichprobengröße** bei etwa 500 Teilnehmern liegen, um die einzelnen *Strata* ausreichend besetzen zu können. Bei einer geschätzten Prävalenz von etwa 40% konnte so mit etwa 200 *H. pylori*-positiven Teilnehmern gerechnet werden. Nach den Erfahrungen aus Vorstudien (Wille, 2001) konnte damit gerechnet werden, dass ca. 75% der *H. pylori*-positiven Teilnehmer, etwa 150 Personen, nach Erstellung des Risikoprofils wiederum an einen Niedergelassenen zur Weiterbehandlung empfohlen werden. Bei einer anzunehmenden *Compliance*-Rate beim Patienten und Arzt von etwa 35% konnte mit etwa 50 Arztberichten zu rechnen sein. Geht man von der Prävalenz von Folgeerkrankungen für Gastritiden von 100% und Ulzera von 35% bei *H. pylori*-positiven Patienten aus, konnte mit einer Mehrzahl von Krankheitsfällen unterschiedlicher Art gerechnet werden.

Die Kalkulation der Stichprobengröße wurde mit dem *Sample-Size*-Programm des Auswertungspaketes EpiInfo 2000, *Centre for Disease Control*, Atlanta, USA, kontrolliert.

Als **Kontrollgruppe** zur Auswertung der in der Befragung aufgeworfenen Fragen dienten *H. pylori*-negative Personen. Auf eine gastrokopisch-histologische Verifizierung des serologisch etablierten negativen *H. pylori*-Status in der Kontrollgruppe musste aus ethischen Gründen verzichtet werden.

3.2.1 Studienaufbau

Das Organisationsprinzip stützte sich auf die zentrale Funktion der betriebsärztlichen Zentren als Bindeglied zwischen der Studienleitung im Gesundheitslabor, den Teilnehmern der Studie und der ärztlichen Versorgungskette.

Das Studienorganigramm gibt die Struktur des Studiendesigns im Überblick wieder.

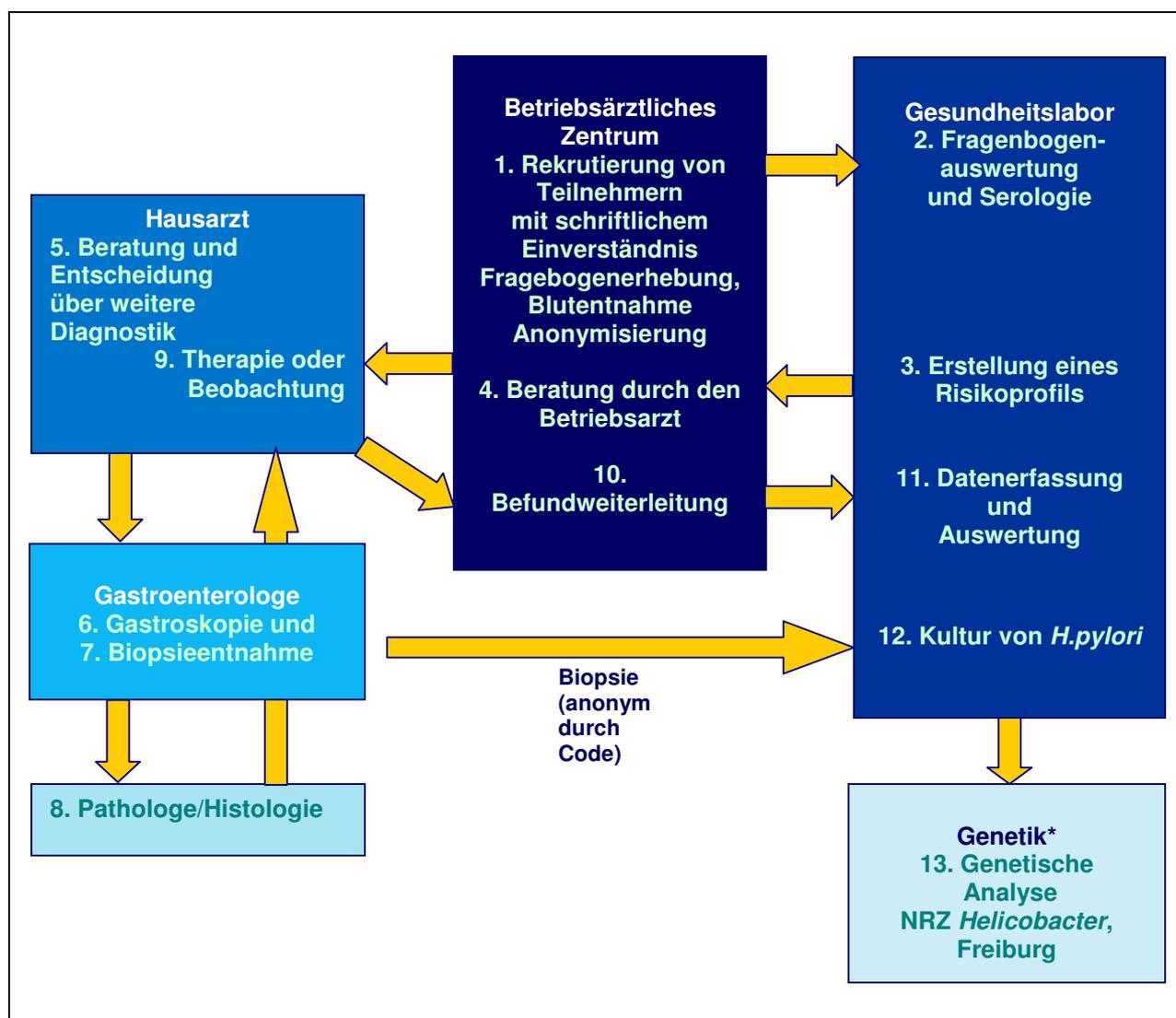


Abb. 3.1: Organigramm der epidemiologischen Studie

(*Folgestudie im NRZ *Helicobacter*, Freiburg)

Im **betriebsärztlichen Zentrum** erfolgte die Rekrutierung der Teilnehmer, ihre Erstberatung und Betreuung durch den Betriebsarzt, die Befragung und Probenahme. Die Beratung zur Weiterverweisung an die Hausärzte fand ebenfalls hier statt. Der Betriebsarzt und seine Mitarbeiter waren für die Anonymisierung der Teilnehmerdaten und deren Weiterleitung an behandelnde Ärzte und die Studienleitung verantwortlich. Das betriebsärztliche Zentrum diente als Rücklaufstelle für Berichte und Befunde der niedergelassenen Ärzte und hatte eine zentrale Verteilerfunktion in der Weitergabe von im Gesundheitslabor erhobenen Testergebnissen an die Teilnehmer.

Die Studie wurde in beiden Betrieben bei den Firmenleitungen nach detaillierter Offenlegung von Zielen, Methoden und Zeitumfang durch den Betriebsarzt beantragt. Die Zustimmung der Firmen war an einen Abschlußbericht und der Publikation der Ergebnisse in den Firmenzeitschriften gebunden.

Die Daten und Proben der Teilnehmer wurden durch die Studienleitung im **Gesundheitslabor der Universität Bielefeld** erfasst, gesammelt und ausgewertet. Hier erfolgte die Erstellung eines Risikoprofils mit Empfehlung zur Weiterleitung an einen niedergelassenen Mediziner. Ebenfalls hier erfolgte die Sammlung nativer Biopsate, die Kultur von *H. pylori* und der Aufbau einer Stammsammlung zur weiteren Bestimmung von Virulenz- und Resistenzgenen im NRZ *Helicobacter*, Freiburg.

Die Beratung und Weiterbehandlung von Teilnehmern mit entsprechendem Risikoprofil lag in Händen des **Hausarztes oder eines niedergelassenen Gastroenterologen**. Die weitere Vorgehensweise in bezug auf die Diagnostik und Therapie lag allein in der Entscheidung von Patient und Arzt. Der diagnostizierende Arzt erstellte die makroskopisch-gastroskopischen Befunde, das Ergebnis des Urease-Schnelltests oder die Befunde eines ¹³C-Atemtests.

Der **Pathologe** lieferte den histologischen Befund, der über den behandelnden Arzt und den Betriebsarzt an die Studienleitung zur Datenauswertung weitergeleitet wurde. Zur Sicherung der Beurteilungsqualität wurden die Präparate allein durch den leitenden Pathologen beurteilt.

Die aus den nativen Biopsien gewonnenen *H. pylori*-Stämme wurden an das **NRZ Helicobacter in Freiburg** weitergeleitet.

Nach Rücksprache mit den **Betriebskrankenkassen BKK Post (Torrington) und BKK Degussa-Hüls**, die nach Angaben der Kassenvertreter 90% der Beschäftigten dieser Betriebe versicherten, übernahmen die beiden Kassen eventuell zusätzlich entstehende Kosten der Beratung und Behandlung der Studienteilnehmer.

3.2.2 Detaillierte Beschreibung der Arbeitsaufgaben

Der Aufbau einer Studienpopulation erfolgte durch die freiwillige Teilnahme von Beschäftigten der Gewerbe- und Industriebetriebsstandorte.

In Zusammenarbeit mit den jeweiligen betriebsärztlichen Zentren wurden die Teilnehmer für die Studie gewonnen und auch weiterhin betreut.

Die Studie wurde über Aushänge und Flugblätter, die der Lohnabrechnung beigelegt wurden, sowie durch Werkszeitungen oder Intranets bekannt gemacht. Dabei wurde die Studie als ein Angebot des betriebsärztlichen Dienstes zur betrieblichen Gesundheitsförderung angekündigt, das sich nicht nur an Personen mit Beschwerden im oberen Verdauungstrakt wendete, sondern auch explizit asymptomatische Personen einschloss, um den Selektionsbias möglichst niedrig zu halten.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nach schriftlicher Aufklärung über Ziele und Inhalte der Studie. Von allen Studienteilnehmern wurde vor Aufnahme in das Studienkollektiv eine schriftliche Einverständniserklärung zur Mitwirkung an der Studie eingeholt, die beim Werksarzt zur Dokumentation verblieb. Ebenso wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des Teilnehmers für die Weitergabe von Biopsien und medizinischen Daten in anonymisierter Form an die Studienleitung eingeholt, die ebenfalls beim Betriebsarzt zur Dokumentation verblieb. (alle Einverständniserklärungen: siehe Anhang).

Das Einvernehmen der Ärztekammer Westfalen-Lippe wurde via Dr. med. C. Kramer eingeholt.

Die **Befragung der Studienteilnehmer** und Probenahme wurde sowohl am ASTA- wie am Torrington-Standort in zwei Zeitintervallen zu je zwei Wochen im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung angeboten.

Interessenten wurden über die Infektion mit *Helicobacter pylori*, über die Studie, ihre Ziele, ihre Durchführung und Methodik mittels eines Informationsblatts informiert. Zusätzlich standen Informationsbroschüren über die Infektion und ihre Folgeerkrankungen im betriebsärztlichen Zentrum zur Verfügung. Mit Ankündigung des Angebots gab es für Interessierte die Möglichkeit der Beratung durch den

Betriebsarzt. Daneben wurde eine anonyme Telephonberatung durch die Studienleitung angeboten.

Der **Aufbau des Befragungsinstruments** lag in Händen der Studienleitung. Hierbei wurde eine erweiterte und optimierte Version des Fragebogens eingesetzt, der im Rahmen der „Bielefelder *Helicobacter* Studie“ erarbeitet und auf Reliabilität getestet wurde (Pfefferle et al., 1998; Wille, 2001).

Mittels des Fragebogens wurde jeder Studienteilnehmer gebeten, Angaben zur Soziodemographie, zu Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheitsphase, zur personenbezogenen Anamnese, zur Familienanamnese und zu Oberbauchbeschwerden zu machen. Das Instrument berücksichtigte darüber hinaus Fragen zu Lebensstil-Risikofaktoren wie den Umgang mit Genussmitteln und die Wahrnehmung von chronischem Stress sowie zu Charakteristika der Ernährungsweise. Des Weiteren wurden mögliche *Confounder* oder potentielle Effekt-Modifikatoren, wie die Einnahme von NSAR (nicht steroidale antiinflammatorisch/antirheumatisch wirksame Substanzen) und ASS(Acetylsalicylsäure) bei der Befragung berücksichtigt. Bei der Entwicklung des Fragebogens wurde teilweise auf schon vorhandene Instrumente das *Perceived Stress Instrument* nach Cohen et al., 1983) und den „Bielefelder Gesundheits-Survey für Studierende“ (Krämer et al., 1997) zurückgegriffen. Der Fragebogen nach McCallion et al., (1996), der auf Lebensbedingungen in der Kindheit in Hinblick auf die *H. pylori*-Infektion in Nordirland ausgelegt war, diente als Grundlage für den Fragenkomplex zur Kindheitsphase der Teilnehmer. Die einzelnen Items wurden an die hiesigen Verhältnisse angepasst und durch weitere Fragen ergänzt.

Der Fragebogen stand in deutsch und türkisch in Papierform zur Verfügung und wurde mittels des Laborcodes anonymisiert. Neben der Papierform konnte der Teilnehmer den Fragebogen an einem *Computerterminal* des betriebsärztlichen Zentrums über eine Eingabemaske ausfüllen. Das Ausfüllen des Fragebogens sollte eigenhändig durchgeführt werden, bei Verständnisproblemen inhaltlicher oder sprachlicher Art standen Mitarbeiter des betriebsärztlichen Zentrums für Nachfragen zur Verfügung (Fragebogen siehe Anhang).

Die **Blutentnahme**, die Sammlung von Stuhl- und Speichelproben erfolgte im betriebsärztlichen Zentrum des jeweiligen Betriebes durch Mitarbeiter des betriebsärztlichen Dienstes.

Zur immunologischen Untersuchung wurde Serum aus der Blutprobe mittels Zentrifugation bei 3000 UpM gewonnen.

Die Bestimmung des Serostatus wurde mittels des *recomwell* IgG-EIA (Enzyme Immuno Assay), Mikrogen, Martinsried auf *H. pylori*-Antikörper durchgeführt.

Bei den positiv getesteten Probanden wurde außerdem der CagA-Status mittels des IgG-Immunoblots der Firma Mikrogen, Martinsried, bestimmt. Der IgG-Immunoblot diente daneben als Kontrolltest für die im EIA positiv getesteten oder im *Cut-off*-Bereich liegenden Personen. Somit konnte ein kombiniertes Testsystem zur Bestimmung des Serostatus eingesetzt werden. Die Seren wurden zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen bei -21°C gekühlt aufbewahrt.

Konnte der Infektionsstatus mit dem kombinierten Testsystem nicht eindeutig bestimmt werden, wurde die Stuhlprobe zur weiteren Diagnostik herangezogen. Der Nachweis der Infektion erfolgte durch den Nachweis des Hitzeschockproteins HspA mit dem Femtolab-HspA-Stuhltestsystem (Connex, Martinsried).

Die Ausführung der immunologischen Tests erfolgte nach Vorgabe des Herstellers im Gesundheitslabor der Universität Bielefeld unter Verwendung der dort vorhandenen Geräte. Bei divergierenden Testergebnissen wurde ein ¹³C-Atemtest zur *H. pylori*-Statusbestimmung herangezogen.

Die Anonymisierung aller im Rahmen der Studie gesammelten Daten erfolgte immer durch den Betriebsarzt. Jeder Teilnehmer erhielt einen Code, unter dem er anonymisiert in der Studie geführt wurde. Der Code setzte sich aus dem ersten und dem letzten Buchstaben des eigenen Vornamens, des Vornamens der Mutter und dem eigenen Geburtsmonat in zweistelligen Zahlen zusammen.

Die **Information der Teilnehmer** über den in der Studie ermittelten Infektionsstatus und die Inhalte des Risikoprofils erfolgte schriftlich nach Auswertung der Daten durch die Studienleitung. Hinzu kam eine Beratung durch den Betriebsarzt, in der die Teilnehmer zu den Laborergebnissen und zu den übrigen Angaben im Risikoprofil beraten wurden.

Aus den Fragebogenangaben und den immunologischen Testergebnissen wurde für jeden Teilnehmer ein Risikoprofil erstellt, das folgende Punkte berücksichtigte.

- Den positiven Serostatus,
- Den positiven CagA-Status,

- Eine hohe OD Extinktion im *recomwell* IgG-EIA > 0,95,
- Einschlägige familiäre und persönliche Vorgeschichte
- Selbst berichtete Beschwerden und/oder schon erstellte ärztliche Diagnosen

Als unter Risiko für eine Folgeerkrankung stehend wurden die Teilnehmer eingestuft, die bei vorhandener CagA-Bande einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Ebenso wurden Personen mit akuten Beschwerden als unter Risiko stehend eingeschätzt.

Ergab sich aus diesem Profil, dass eine weitere ärztliche Abklärung empfehlenswert erschien, wurde der Teilnehmer in einem Beratungsgespräch mit dem Betriebsarzt darüber informiert und gebeten, sich mit seinem Hausarzt oder einem Gastroenterologen in Verbindung zu setzen.

Die Ergebnisse des Risikoprofils sowie ein Informationsschreiben über die Ziele und die Vorgehensweise der Studie wurden dem Teilnehmer in Form eines Arztbriefes an den Hausarzt mitgegeben.

Bei **Konsultation eines Arztes** (Hausarzt oder Gastroenterologe) durch den Teilnehmer lag die Entscheidung über das weitere Vorgehen ausschließlich bei Arzt und Patient. Der Arzt wurde mittels eines informellen Arztbriefes über die Studie, ihre Ziele, die Durchführung und die Erstellungskriterien des im Arztbrief enthaltenen individuellen Risikoprofils informiert. Im Anschreiben wurden die Ärzte darauf hingewiesen, dass die weitere Beratung und Behandlung ausschließlich im Ermessen des Arztes lag und in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen sollte.

Um den weiteren Behandlungsverlauf des Patienten im Rahmen der Studie weiterverfolgen zu können, wurde ein Arztbrief vom behandelnden Arzt an den Betriebsarzt über den weiteren Beratungs- und Behandlungsverlauf erbeten. Alle Daten, die über die Teilnehmer durch die weiterbehandelnden Mediziner erhoben wurden, gingen somit immer erst zu Händen des Betriebsarztes, der diese zur weiteren wissenschaftlichen Auswertung unter Verwendung des Studiencodes anonymisierte und an die Studienleitung weiterleitete. Ärztliche Mitteilungen wurden somit nur in Form eines Arztbriefes zwischen dem behandelnden Arzt und dem betrieblichen Mediziner ausgetauscht. Anhand der so zur Verfügung gestellten Daten konnte keine individuelle Personenidentifizierung durch die Studienleitung erfolgen.

Entschieden Arzt und Patient, dass eine **gastroskopische Untersuchung** vorgenommen werden sollte, wurde der durchführende Arzt um Weiterleitung der Befunde an den Betriebsarzt gebeten. Der Arzt entnahm dabei Biopsien, die sowohl

der histopathologischen als auch der mikrobiologisch-genetischen Analyse dienen konnten.

Die **Histologie** sollte dabei den Kontrollnachweis des Vorhandenseins von *H. pylori* mittels HUT/CLO-Test und/oder Genta-Färbung beinhalten. Die histologischen Veränderungen, die mit der *H. pylori*-Gastritis einhergingen, wurden nach dem Sydney-System klassifiziert, wobei der Grad der lymphozytären Infiltration besonders berücksichtigt werden sollte. Bei Verdacht auf maligne Veränderungen, eine interstinale Metaplasie oder eine manifeste atrophische Corpusgastritis wurden weitere immunohistochemische Untersuchungen in den Referenzlaboratorien angefordert.

Die histologischen Befunde wurden über den Hausarzt als Arztbrief an den Betriebsarzt und in anonymisierter Form, unter Verwendung des Laborcodes, vom Betriebsarzt an die Studienleitung weitergeleitet. Für dieses Vorgehen wurde die schriftliche Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Die **mikrobiologische Kultur** erfolgte im Gesundheitslabor der Universität Bielefeld. Zur genetischen Typisierung des Isolats im NRZ *Helicobacter*, Freiburg, wurde eine native Biopsie aus Antrum und Corpus benötigt. Diese wurde nach schriftlicher Einwilligung des Teilnehmers der Studienleitung zur mikrobiologischen Kultur überlassen und vom gastrokopierenden Arzt an das Gesundheitslabor, mit dem Laborcode versehen, überstellt. Der Transport erfolgte in Portagerm *pylori*-Transportagar, bio-Merieux, Nürtingen, innerhalb von 24 Stunden auf dem Postweg.

Zur Anzucht und Kolonienbildung wurden die Biopsie-Partikel auf einem sterilen Objektträger zerdrückt, mit einem sterilen Wattestäbchen auf Dent-Agar mit 10% Pferdeblut supplementiert, ausgestrichen und bei 37°C unter *Campylobacter*-Atmosphäre 3-5 Tage kultiviert. Die dabei gewonnenen Kolonien wurden, mit einem sterilen Wattestäbchen aufgenommen und zur Konservierung in Microbank-Kryogefäße, Mast-Diagnostika überführt. Diese wurden bei -60 ° C gelagert. Dies entspricht der *Standard Operation Procedure* des NRZ *Helicobacter*, Freiburg (Bereswill et al., 2000).

Die weitere Bearbeitung der Stämme erfolgte am NRZ *Helicobacter*, Freiburg, nach der mit der Arbeitsgruppe Kist erarbeiteten Analyse zur Identifizierung der Typisierungsmuster (Bereswill et al., 2000). Die Stamm-Inokula wurden dem NRZ

außerdem zur Bestimmung der Resistenzgene im Rahmen der Resi-Net-Studie überlassen.

Ergab sich aus der Gastroskopie ein **weiterer Beobachtungs- oder Behandlungsbedarf** für den Teilnehmer, sollten die dabei erhaltenen Daten ebenfalls in die Studie einfließen. Dies galt nicht nur für eine möglicherweise eingesetzte Eradikationstherapie und ihre Erfolgskontrolle, einen chirurgischen Eingriff, sondern auch für beobachtungsbedürftige Befunde. Zur weiteren Verwertung der Daten musste eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen des Gesundheitslabors sowie Ergebnisse aus der Fragebogenauswertung des Teilnehmers, die im Rahmen der Studie für jeden Teilnehmer erhalten wurden, konnten von den behandelnden Ärzten als Entscheidungshilfe über den Betriebsarzt angefordert werden.

3.2.3 Daten und Probenfluss

Der Daten – und Probenfluss sind der folgenden Abbildung zu entnehmen.

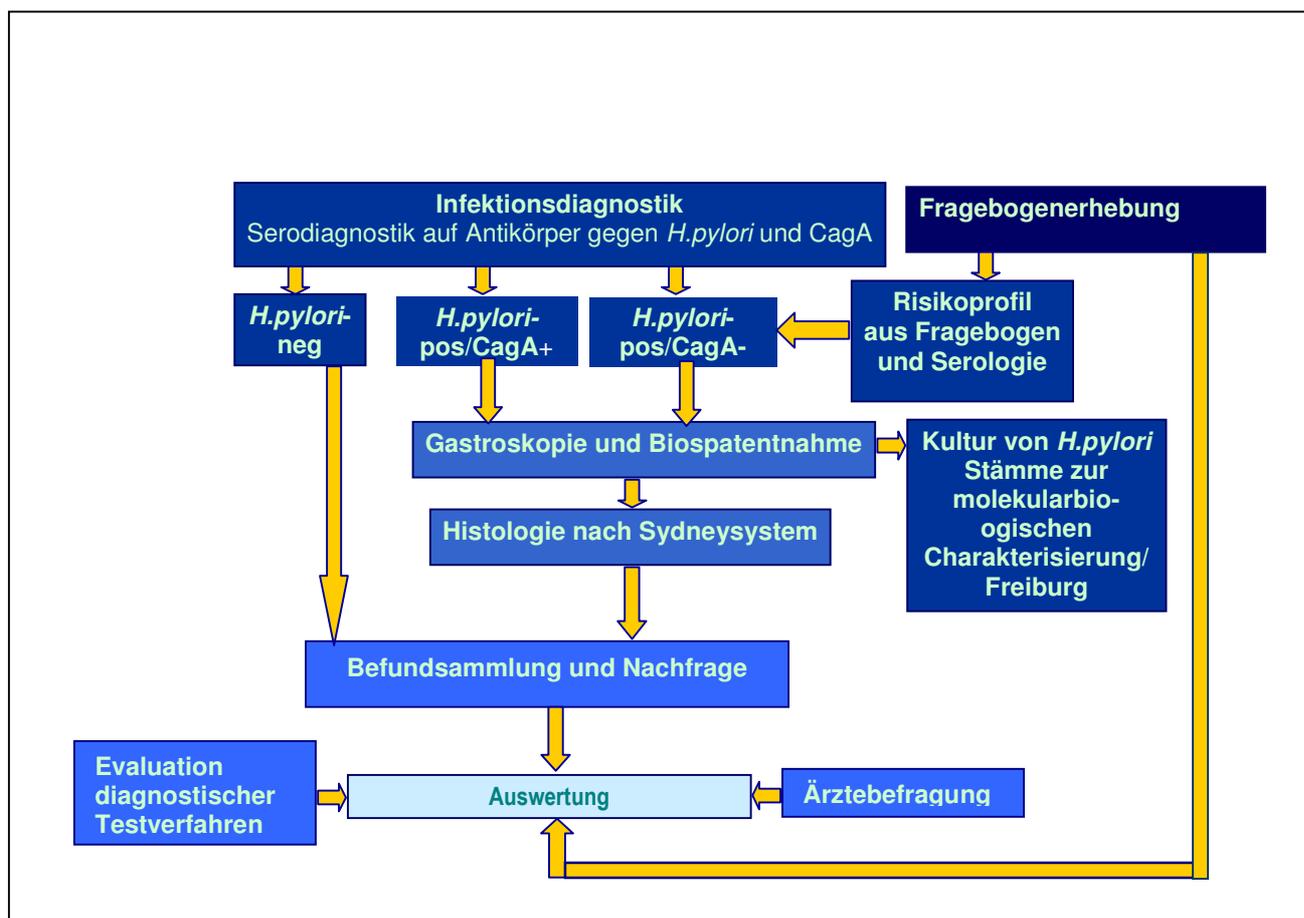


Abb. 3.2: Daten – und Probenfluss der Gesamtstudie

3.2.4 Sicherung der Studienqualität

Vor Beginn der Studie wurden Maßnahmen festgelegt und Absprachen mit den beteiligten Kooperationspartnern über das gemeinsame Vorgehen getroffen, die der Sicherung der Studienqualität dienen sollten.

Zur Sicherung der **Strukturqualität** der Studie wurden die Kenndaten der zu untersuchenden Belegschaften und die Angaben zu Firmen- und Standortmerkmalen zur wissenschaftlichen Nutzung durch die Standortleitung zur Verfügung gestellt.

Zur Sicherung der **Planungsqualität** wurden im Vorfeld der Studie Zielvereinbarungsgespräche mit den Standortleitungen und dem Betriebsarzt zur Festlegung der Rahmenbedingungen bezüglich der Leistungen geführt, die von Seiten des betriebärztlichen Zentrums und die von Seiten der Studienleitung erbracht werden sollten. In diesen Gesprächen wurden Nutzungszeiten des betriebärztlichen Zentrums und der *Input* der Firmen in Form von Mitarbeiterzeiten und Sachmaterial festgelegt. Außerdem wurde vereinbart, dass nach Abschluss der Studie in den jeweiligen Betrieben Abschlussberichte durch die Studienleitung erstellt werden, die in den jeweiligen überregionalen Firmenzeitschriften veröffentlicht werden sollten. Eine weitere Verbreitung der Studienziele- und Ergebnisse sollte durch gemeinsame Presseberichte mit der örtlichen Presse erfolgen.

In diesen Kooperationsgesprächen wurde das von der Studienleitung vorgelegte Studienkonzept an die jeweiligen Firmengegebenheiten angepasst.

Zur Sicherung der **Prozessqualität** wurden im Laufe der Studie regelmäßige Evaluationsgespräche mit dem Betriebsarzt und seinem Team über den Fortgang der Studie von der Ankündigung über die Aufnahme von Teilnehmern, den Erhebungs- und Probenahmeprozess, die Risikoprofilerstellung sowie die Weitergabe des Testergebnisses bis hin zur Kommunikation des Betriebsarztes mit den Niedergelassenen geführt. Diese Gespräche beinhalteten auch die Planung von Beratungsangeboten für die Teilnehmer.

Die Sicherung der **Ergebnisqualität** erfolgte nicht nur durch die wissenschaftliche Analyse der Daten und Weitergabe an die Teilnehmer über den Betriebsarzt, sondern auch über ein abschließendes Gespräch mit den Firmenverantwortlichen.

3.3 Nachfrage – *Follow-up* bei im Risikoprofil erfassten Teilnehmern

Ein Jahr nach der Durchführung des *Surveys* wurden die Teilnehmer, die mittels des Risikoprofils erfasst wurden, erneut befragt. Im Fragebogen wurden die Teilnehmer danach gefragt, ob sie aufgrund der Risikoberatung im betriebsärztlichen Zentrum den Hausarzt oder einen niedergelassenen Gastroenterologen aufgesucht hatten. Außerdem wurden die Teilnehmer befragt, ob sie ausschließlich beraten oder ob sie aufgrund des Risikoprofils weiter untersucht wurden. Die Nachfrage beinhaltete Informationen über die Bestätigung des Studentesterggebnisses, die weiteren Diagnosen des Arztes, mögliche kurative Maßnahmen und deren Erfolgskontrolle. Ein weiterer Fragenkomplex betraf die Patientenzufriedenheit.

3.4 Befragung von Allgemeinmedizinern in Ostwestfalen-Lippe

In der Fragebogenerhebung wurden niedergelassene Ärzte zu ihrem Wissen über die *H. pylori*-Infektion die Quellen ihres Wissens, die Anwendung diagnostischer Verfahren, die Auswahlkriterien für eine Gastroskopie und zu Kenntnissen über den Maastricht-Konsensus befragt. In die Erhebung wurden niedergelassene Allgemeinmediziner und Internisten aus der Region Ost-Westfalen-Lippe einbezogen, die durch die Telephonbücher der Region ermittelt wurden. Insgesamt wurden 221 Praxen erfasst. Den mit der Post versendeten Fragebögen war ein Anschreiben mit Erläuterungen zur Erhebung und ein freigemachter und adressierter Antwortumschlag beigelegt. Die Fragebögen konnten so anonym zurückgesendet werden.

3.5 Testevaluation neuer diagnostischer Verfahren

Der *Helicobacter recomwell* IgG-EIA, Mikrogen, Martinsried, der *Helicobacter* IgG-Immunoblot, Mikrogen, Martinsried, der polyvalente *Helicobacter recomwell* IgG/IgA-EIA, Mikrogen, Martinsried sowie der Femtolab HspA-Stuhltest *Helicobacter*, Connex, Martinsried wurden nach der den Tests beigelegten Versuchsanweisung durchgeführt. Die Auswertung der Tests erfolgte nach Vorgabe der Versuchsanweisung.

Als Probenmaterial dienten Proben der Teilnehmer des *Surveys*. Das Einverständnis für den Einsatz der Proben im Rahmen der Testevaluation, wurde schriftlich bei den Teilnehmern eingeholt.

Der Nobiview-Urease- Speichel-Schnelltest der Firma Nobis-Diagnostics, Endingen, wurde nach der vorläufigen Testanweisung durchgeführt. Die veränderten Vorgehensweisen in der Testoptimierung sind unter Kapitel VI beschrieben.

3.6 Statistische Auswertung

Die aus den Untersuchungen gewonnenen Daten wurden mit dem Statistik Software-Paket SPSS Release 10.1. und dem epidemiologischen Auswertungsprogramm Epi-Info 2000 (*Centre for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA*) ausgewertet. Die statistische Analyse der Daten wurde bivariat mittels zweiseitigem χ^2 -Test bzw. mit zweiseitigem Fisher's exaktem Test durchgeführt, wobei signifikante Unterschiede bei $p < 0,05$ angenommen wurden. *Odds-Ratios* und relative Risiken sowie deren Cornfield-Konfidenzintervalle wurden mittels *statcalc* von Epi-Info 2000 errechnet. Multivariate Analysen der Risikofaktoren für kategorielle Zielvariablen erfolgten durch das logistische Regressionsmodell in der Vorgehensweise nach Kleinbaum, (1984). Die Bestimmung von bivariaten Korrelationskoeffizienten nach Pearson erfolgte ebenso die Faktorenanalyse mit der SPSS-Software.

Kapitel IV – Ergebnisse des *Suveys*

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Erstbefragung, der Laboruntersuchungen und der ärztlichen Befunde vorgestellt. Nicht alle im Erstfragebogen analysierten *Items* können im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt werden. Die Häufigkeitsberechnungen sowie die bivariaten Analysen, die sich aus den *Items*, die für die in den Zielsetzungen erläuterten Fragestellungen relevant waren, werden zusammen aufgeführt.

Aus dem Schema der Kausalitätskette, die von den Bedingungen, die zur *H. pylori*-Infektion führen, ausgeht und bis zum klinischen Endpunkt führt, wurden die Zielvariablen abgeleitet, die bei der Analyse der Daten fokussiert wurden.

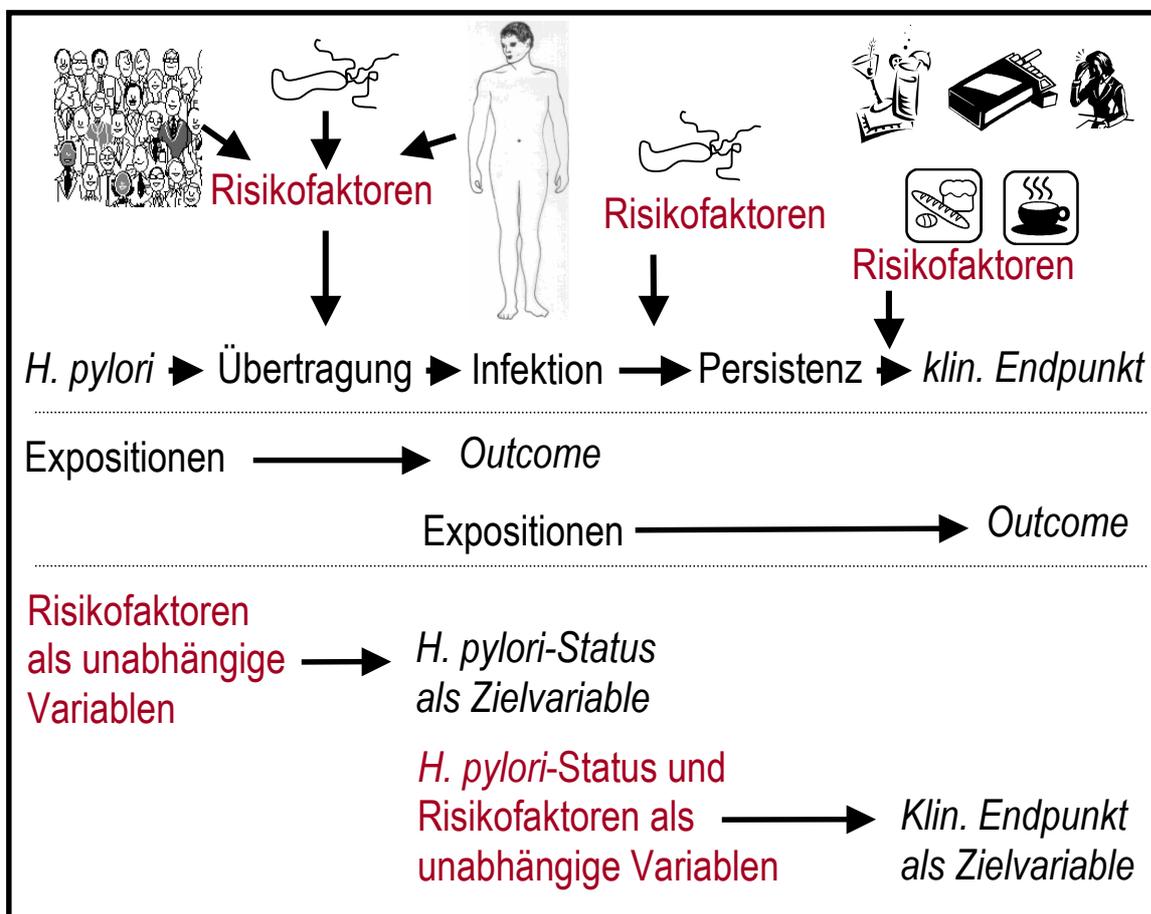


Abb. 4.1: Schema der postulierten Kausalitätskette und die sich daraus ergebenden Zielvariablen

In Kapitel IV werden die Ergebnisse der deskriptiven und analytischen Berechnung der Fragebogendaten vorgestellt. Die Datenanalyse bezieht sich dabei auf Risikofaktoren und Prädiktoren der *H. pylori*-Infektion, der Gastritis und den

Ulkerkrankungen. Die entsprechenden Daten wurden unter Berücksichtigung der Laborergebnisse zuerst bivariat ausgewertet und abschließend in einem multivariaten Modell für die jeweils drei Zielvariablen analysiert. Außerdem werden die Befunde der ärztlichen Untersuchung von unter Risiko stehenden Teilnehmern vorgestellt.

Im Kapitel V werden die Ergebnisse der Nachfrage, der ärztlichen Untersuchung bei den als *H. pylori*-positiv getesteten Personen sowie die Ärztebefragung zur Diagnostik und Therapie der Infektion in bezug auf ein leitliniengesteuertes Vorgehen vorgestellt.

In Kapitel VI werden die Ergebnisse der Testevaluation der beiden neu entwickelten diagnostischen Testsysteme vorgestellt.

4.1 Beschreibung der Firmenpopulationen und Charakterisierung der Studienkollektive

4.1.1. Beschreibung der Firmenpopulation ASTA

Die im Folgenden als Firmenpopulation ASTA bezeichnete Grundpopulation setzte sich zum Zeitpunkt der Studie aus Beschäftigten dreier Unternehmen zusammen.

Bei der Firma A (ASTA Medica AG, Frankfurt), die zahlenmäßig den größten Anteil an Studienteilnehmern in die Studie einbrachte, handelte es sich um einen Produktionsstandort einer größeren Firmengruppe, die im wesentlichen dem pharmazeutischen Segment zuzuordnen ist. Der Betrieb, dessen Stammsitz 1992 von Bielefeld in das benachbarte Umland verlegt wurde, gehörte zum Zeitpunkt der Studie als Tochterunternehmen zu einem weltweit operierenden Chemiekonzern mit Stammsitz in Hessen.

Zum Zeitpunkt der Studie stand die Firma A allerdings bereits zum Verkauf. Dies hatte für den Standort eine Umstrukturierung zum Industriepark zur Folge. Ein Produktionsbereich wurde an ein mittelständisches Unternehmen, Firma G (Girindus GmbH, Bergisch-Gladbach), verkauft, was aber zur Zeit der Studie noch keine Auswirkungen auf die Größe der Belegschaft dieses Produktionsbereiches hatte.

Des Weiteren befand sich auf dem Industrieparkgelände ein Forschungs- und Entwicklungsbereich des ehemaligen Mutterkonzerns Firma D (Degussa AG, Düsseldorf), der biotechnologische Produktionswege entwickelt.

Betrachtet man die Gesamtpopulation des Standorts in bezug auf Charakteristika der Teilpopulationen, so findet man Unterschiede in den Teilpopulationen in bezug auf ihre Alters- und Geschlechtsverteilung und den Anteil der Beschäftigten mit höherer Schulbildung.

Der Anteil von ungelernten und angelernten Mitarbeitern in der Gesamtpopulation ASTA war mit einem Prozentsatz unter 5% deutlich niedriger als in vergleichbaren Betrieben der pharmazeutischen Industrie. Eine genaue Angabe konnten nicht gemacht werden, da der Wachdienst, der *Cateringservice* und der Reinigungsdienst durch Fremdfirmen gestellt wurde, die in der Regel einen hohen Anteil an ungelernten und angelernten Mitarbeitern hatten (persönliche Mitteilung Dr. Fleischer, Standortleiter).

	Gesamt- population des ASTA- Standorts	Firma A	Firma G	Firma D
Gesamt	650	442 (68,0%)	149 (22,9%)	59 (9,1%)
Altersdurchschnitt in Jahren	42,8	42,8	45,3	37,7
Weibliche Beschäftigte (%)	44,2	43,9	39,5	49,6
Anteil der Beschäftigten mit höherer Schulbildung* (%)	28,2	29,4	16,0	45,3
„sog. Graukittel“ Produktions- /Technikbereich** (%)	61,6	56,2	89,1	21,0
Anteil Deutscher Beschäftigter (%)	90,1	92,2	81,2	96,5
Anteil Beschäftigter aus der ehemaligen DDR (%)	6,8	7,1	4,1	10,3
Aussiedler aus Osteuropa (%)	6,7	6,7	15,0	5,2
Anteil ausländischer Beschäftigter (%)	9,9	7,8	17,8	3,5
*Hoch(Fachhoch-)schulreife, ** Produktion, Service, Werkstätten, Wachpersonal und Reinigung				

Tab. 4.1: Charakterisierung der ASTA-Population

Während Firma G ein Produktionsstandort für Feinchemikalien mit einem hohen Anteil an Facharbeitern ist, handelt es sich bei Firma A um das Zentralwerk mit

Verwaltung, Produktion, Qualitätskontrolle und Versand. Die Abteilung der Firma D hatte Forschungs- und Entwicklungsaufgaben.

Der überdurchschnittlich hohe Anteil ehemaliger DDR-Bürger in Firma A und D lässt sich durch den Kauf des größten feinpharmazeutischen Werkes der ehemaligen DDR, der Arzneimittelwerke Dresden (AWD) in Radebeul, im Jahre 1994 durch den Konzern D erklären. Viele der dort Beschäftigten nutzen Stellenangebote innerhalb des Konzerns, um an einen Standort in den alten Bundesländern zu wechseln.

Die **Charakterisierung des untersuchten ASTA-Kollektivs (Stichprobe)** und der **Vergleich mit der Firmengesamtpopulation** ergab folgendes Bild:

Die Gesamtzahl der ASTA-Population betrug zum Zeitpunkt der Studie 650 Personen. Davon wurden 234 Personen (36,7 %) im Rahmen der Studie untersucht und befragt. Die Stichprobenszusammensetzung bildet die ASTA-Gesamtpopulation in ihren Charakteristika weitgehend ab:

		ASTA- Population	ASTA- Kollektiv
Beschäftigte		650	
Studienteilnehmer	n (%)		234 (46,8)*
Alter (Mittelwert)	in Jahren	42,5	39,1
Geschlecht weiblich	n (%)	287 (44,2)	115 (49,8)**
Anteil der Beschäftigten mit höherer Schulbildung*	n (%)	183 (28,2)	74 (31,5)**
„sog. Graukittel“ Produktions- /Technikbereich	n (%)	400 (61,6)	131 (56,3)**
Deutsche Teilnehmer	n (%)	586 (90,1)	224 (95,7)**
ehemalige DDR	n (%)	44 (6,8)	14 (6,2)***
Aussiedler aus Osteuropa	n (%)	43 (6,7)	15 (6,6)***
Ausländische Teilnehmer	n (%)	64 (9,9)	10 (4,3)**
* bezogen auf die ASTA-Gesamtpopulation, ** bezogen auf das ASTA-Kollektiv *** bezogen auf die deutsche ASTA-Kollektiv			

Tab. 4.2: Vergleich der ASTA-Population mit dem ASTA-Kollektiv

Der Altersdurchschnitt der Stichprobe lag bei 39,1 Jahren und somit leicht unterhalb des Altersdurchschnitts der Gesamtpopulation. Der Anteil der weiblichen Teilnehmer lag prozentual höher als der in der ASTA-Gesamtpopulation. Ebenso verhielt es sich bei den Personen mit höherer Schulbildung. Dementsprechend kamen auch prozentual gesehen weniger Personen aus der Gruppe der sogenannten „Graukittel“ zu den Untersuchungen und Befragungen als im Durchschnitt in der ASTA-Population vertreten waren. Vergleicht man die Stichprobe in bezug auf die Teilnahme ausländischer Beschäftigter mit ihrem Anteil an der ASTA-Gesamtpopulation, nahm sich deutlich geringerer Anteil an der Studie teil.

4.1.2 Beschreibung der Firmenpopulation TIS-Population

Neben der ASTA-Population wurde eine zweite Werkspopulation (hier TIS-Population), die eines metallverarbeitenden Betriebes in Halle/Westfalen, der Torrington-Ingerson-Sand AG, jetzt Timken, Canton, Ohio, USA, in die Studie eingebunden.

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gehörte das Werk mit 1300 Beschäftigten zu einer amerikanischen Konzerngruppe. Auch hier zeichnete sich während des Studienzeitraumes ein Verkauf einhergehend mit der Reduktion des Beschäftigtenstandes ab, von dem die Studie aber nur in der „Nachfrage“ betroffen war.

Der Betrieb stellte zur Zeit der Studie Prototypen für Maschinenteile her, daneben gab es Versuchshallen zum Testen der Produkte und ein großes Ingenieurbüro zur Produktverbesserung. Ergänzt wurde der Standort durch eine Produktion von Spezialprodukten für den Maschinenmarkt.

Durch dieses Produkt- und Herstellungsspektrum wies die TIS-Population einen hohen Anteil an Facharbeitern auf. In der Produktion waren aber auch nicht- oder angelernte Kräfte und eine hoher Anteil an ausländischen Frauen beschäftigt.

		TIS-Population
Beschäftigte	n	1300
Altersdurchschnitt	in Jahren	44,3
Weibliche Beschäftigte	n (%)	417 (32,1)
Anteil der Beschäftigten mit höherer Schulbildung*	n (%)	61 (4,7)
„sog. Graukittel“ Produktions-/Technikbereich**	n (%)	1032 (79,4)
Anteil Deutscher Beschäftigter gebürtig aus der ehemaligen DDR	n (%)	1057 (81,3)
Aussiedler aus Osteuropa	n (%)	25 (1,9)
Anteil ausländischer Beschäftigter	n (%)	186 (14,3)
*Hoch(Fachhoch-)schulreife		243 (18,7)
** Produktion, Service, Werkstätten, Wachpersonal und Reinigung		

Tab. 4.3: Charakterisierung der TIS-Population

Die Beschäftigtenstruktur spiegelt die Einordnung des Werkes als Industriebetrieb wieder. Der Anteil ungelernter oder angelernter Arbeiter lag mit 11,4 % deutlich höher als in der ASTA-Population. In dieser Beschäftigten-Gruppe fanden sich besonders viele Frauen wieder (Anteil über 80%), die in der Produktion arbeiteten. Genauere Aussagen konnten auch hier nicht gemacht werden, da auch im TIS-Werk bestimmte Tätigkeitsbereiche ausgegliedert waren.

Die **Charakterisierung des TIS-Kollektivs** und der **Vergleich mit der Firmengesamtpopulation** ergab folgendes Bild:

Die Studienstichprobe umfasste 266 Teilnehmer entsprechend 20,5% der Beschäftigten. Die Studienstichprobe der Firma TIS wird im Folgenden als TIS-Kollektiv bezeichnet.

		TIS-Population	TIS-Kollektiv
Mitarbeiter	n	1300	
Studienteilnehmer	n (%)		266 (20,5)*
Alter (Mittelwert) in Jahren		44,3	42,6
Geschlecht weiblich	n (%)	417 (32,1)	81 (30,8)**
Anteil der Beschäftigten mit höherer Schulbildung ⁺	n (%)	191 (14,7)	41 (15,6)**
„sog. Graukittel“ Produktions-/ Technikbereich ⁺⁺	n (%)	1032 (79,4)	
Deutsche Teilnehmer	n (%)	1057 (81,3)	222 (83,5)**
Mitarbeiter/Teilnehmer gebürtig aus der ehemaligen DDR	n(%)	25 (1,9)	3 (1,3)***
Aussiedler aus Osteuropa	n (%)	186 (14,3)	27 (12,1)***
Ausländische Mitarbeiter/Teilnehmer	n (%)	243 (18,7)	44 (16,7)**
⁺ Hoch(Fachhoch)schulreife		⁺⁺ Produktion, Service, Werkstätten, Wachpersonal und Reinigung	
* bezogen auf die TIS-Gesamtpopulation,		** bezogen auf das TIS-Kollektiv,	
*** bezogen auf die deutsche TIS-Kollektiv			

Tab. 4.4: Vergleich der TIS-Population mit dem TIS-Kollektiv

Auch die TIS-Population wird durch die Stichprobe gut abgebildet, auch wenn sich mehr Frauen und jüngere Beschäftigte durch die Studie angesprochen fühlten.

4.1.3 Vergleich der Charakteristika der beiden Teilkollektive

Stellt man die beiden Teilkollektive nebeneinander, so zeichneten sich die strukturellen Unterschiede in den beiden Kollektiven deutlich ab. Das Gesamtkollektiv spiegelt aber einen guten Durchschnitt der Struktur ostwestfälischer Industriebetriebe in der Größe 500-2000 Mitarbeiter wieder (IHK Ostwestfalen-Lippe zu Bielefeld, DIHK-Bericht 2000).

		Gesamt	ASTA-Kollektiv	TIS-Kollektiv
Mitarbeiter	n	1950	650	1300
Studienteilnehmer	n (%)	500 (25,6)	234 (46,8)*	266 (53,2)*
Alter (Mittelwert) in Jahren		40,7	39,1	42,6
Geschlecht weiblich	n (%)	199 (39,6)*	115 (49,8)**	81 (30,8)**
Deutsche Teilnehmer	n (%)	446 (89,2)*	224 (95,7)**	222 (83,5)**
Teilnehmer gebürtig aus der ehemaligen DDR	n (%)	18 (4,0)***	14 (6,2)***	3 (1,3)***
Aussiedler aus Osteuropa	n (%)	42 (9,4)***	15 (6,6)***	27 (12,1)***
Ausländische Teilnehmer	n (%)	54 (10,8)*	10 (4,3)**	44 (16,7)**
* bezogen auf das Gesamtkollektiv, ** bezogen auf das Teilkollektiv *** bezogen auf deutsche Teilnehmer im Teilkollektiv				

Tab. 4.5: Charakterisierung des Gesamtkollektives und der Teilkollektive

4.2 Studienteilnehmerzahl und Fragebogenrücklauf

Insgesamt nahmen 500 Beschäftigte aus beiden Standorten an der Studie teil. Alle Teilnehmer füllten den Fragebogen aus und leiteten diesen an die Studienleitung weiter, so dass die Rücklaufquote bei 100 % lag.

Zwölf Teilnehmer machten im ersten Fragebogenteil zu „Lebensbedingungen in der Kindheit“ keine Angaben. Zehn Teilnehmer nahmen am *Test-Retest* zur Reliabilitätsprüfung teil, die einen Korrelationskoeffizienten von 0,867 ergab.

4.3 Labordiagnostische Untersuchungen und Bestimmung des *H. pylori*-Status und der Anti-CagA-Prävalenz

4.3.1 Serologische Untersuchungen

Alle Teilnehmer gaben eine Blutprobe ab, die auf Antikörper gegen *H. pylori* mittels *recomwell*-IgG-EIA, Mikrogen, untersucht wurden. Gleiches galt für die Durchführung des polyvalenten Mikrogen IgG/IgA-EIA, Mikrogen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Testdurchführungen:

Testtyp	Probenzahl	Durchgeführte Tests	Auswertbare Tests
recomwell IgG-EIA, Mikrogen	500	500	500
polyvalenter IgG/IgA-EIA, Mikrogen	500	500	500
Ig-Immunoblot, Mikrogen	274	274	274
Femtolab- HspA-Stuhltest	100	93*	93
C ¹³ -Atemtest	9	9	9
Nobiview- <i>H. pylori</i> -Speichelschnelltest	123	500	123**
*bei 7 Proben lag zu wenig Probenmaterial vor **Testwiederholung zur Testoptimierung			

Tab. 4.6: Testdurchführungen im Rahmen der Evaluation diagnostischer Tests

4.3.2 Gastroskopische Untersuchungen

Von 52 Teilnehmern lagen die Ergebnisse der gastrokopischen Untersuchungen mit makroskopischer und histologischer Untersuchung sowie CLO[®]- bzw. HUT[®]-Tests vor.

4.3.3 *Helicobacter pylori*-Status

Die Bestimmung des *H. pylori*-Status erfolgte nach der in Kapitel III „Studiendesign und Methoden“ beschriebenen Vorgehensweise. Da in die Bestimmung auch direkte Nachweisverfahren auf das Bakterium eingehen, wird im Folgenden von *H. pylori*-Status gesprochen.

Im ersten Schritt der ***H. pylori*-Statusbestimmung** erfolgte eine EIA-Bestimmung mittels **recomwell-IgG-EIA, Mikrogen** auf *H. pylori*- Antikörper aus dem Serum bei allen Teilnehmern wie in Kapitel III beschrieben.

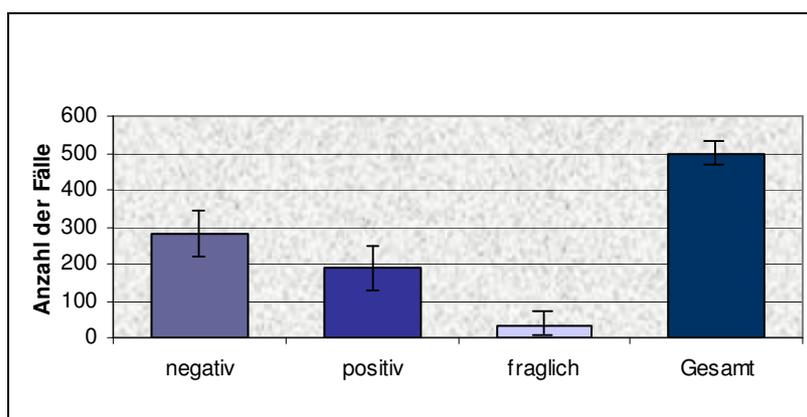


Abb. 4.2: Ergebnis des *recomwell*-IgG EIA, Mikrogen

<i>H. pylori</i> -Serostatus	%
negativ	56
positiv	38
fraglich	6

Tab. 4.7: Ergebnis des *recomwell*-IgG EIA, Mikrogen

Von den weiteren Tests zur Bestimmung des *H. pylori*-Status wurden die Personen ausgeschlossen (n=12), die im Fragebogen angaben, dass sie eine erfolgreiche Eradikationstherapie des Bakteriums hinter sich hatten. Acht der zwölf Personen wiesen nach mehr als drei Jahren noch Antikörper gegen das Bakterium auf.

Mit dem **IgG-Immunoblot, Mikrogen** wurden nur die Fälle weiter untersucht, die positiv waren (zur Bestätigung) oder die in der Grauzone um den *Cutt-off*-Bereich lagen (n=274).

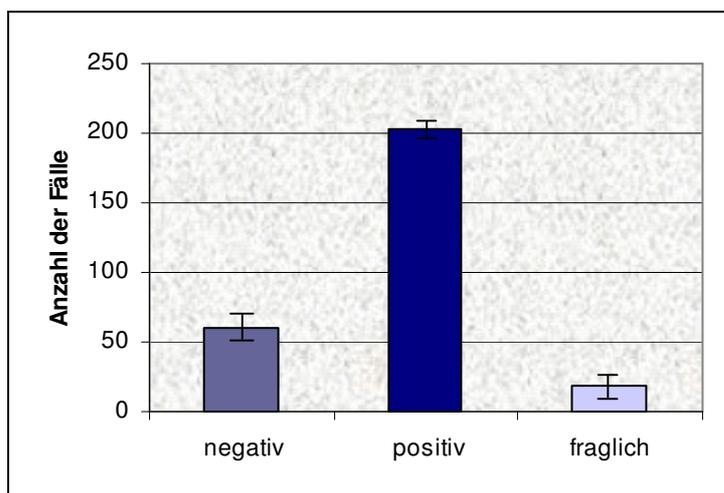


Abb. 4.3: Ergebnis des *recomwell*-IgG-Immunoblots, Mikrogen

Nach Durchführung des Immunoblots konnte bei 18 Personen (3,6% der Gesamtpopulation) der Serostatus nicht eindeutig bestimmt werden. Der Anteil an *H. pylori*-positiven Personen im Gesamtkollektiv lag nach Auswertung des Immunoblots bei 40,6 % (n=203).

Die weitere **Bestimmung des *H. pylori*-Status bei den fraglichen Fällen** erfolgte **mittels ¹³C-Atemtest**.

Neun der 18 Personen erklärten sich bereit, einen Atemtest durchführen zu lassen. Bei zwei Personen war der Atemtest positiv, bei sieben Personen fiel der Test negativ aus. Damit erhöhte sich die *H. pylori*-Prävalenz auf 41% (n=205).

Die **abschließende Bestimmung des *H. pylori*-Status bei den fraglichen Fällen** erfolgte **mittels Fentolab HspA-Stuhltest**.

Vier der neun Testproben erwiesen sich als HspA-positiv, somit lag die *H. pylori*-Prävalenz bei 41,8% (n=209).

Der **CLO[®]-Test und Färbungsnachweis nach Gastroskopie** wurde zum Nachweis der Bakterien in Biopsien eingesetzt. 52 Personen unterzogen sich im Laufe der Studie einer Gastroskopie. Der dabei durchgeführte CLO[®]-Test und die Färbung zeigten, dass bei zwei der als seropositiv eingestuft Fälle keine Infektion im Magen nachzuweisen war.

Somit wurde der ***H. pylori*-Status im Gesamtkollektiv** mit 207 Personen zu 41,5 % bestimmt.

Für das Gesamtkollektiv und die Teilkollektive ergaben sich folgende Daten:

	Gesamtkollektiv	ASTA-Kollektiv	TIS-Kollektiv
<i>H. pylori</i> -Status positiv* n (%)	207 (41,5)	71 (30,5)	137 (51,2)
Deutsche Teilnehmer** n (%)	169 (38,0)	68 (30,5)	102 (45,7)
Teilnehmer aus der ehemaligen DDR*** n (%)	10 (55,5)	8 (57,1)	2 (66,6)
Aussiedler aus Osteuropa** n (%)	30 (71,4)	12 (80,0)	18 (66,6)
Ausländische Teilnehmer** n (%)	38 (70,3)	3 (30,0)	35 (79,5)
* bezogen auf das Gesamtkollektiv ** bezogen auf das Teilkollektiv *** bezogen auf deutsche Teilnehmer im Teilkollektiv			

Tab. 4.8: *H. pylori*-Status in den Subkollektiven und Untergruppen und in der Gesamtpopulation

4.3.4 Anti-CagA-Prävalenz

Nach Analyse der Immunoblots ergab sich folgende Prävalenz für das anti-CagA-Antigen (120/80 kDa-Bande):

	Gesamtkollektiv	ASTA-Kollektiv	TIS-Kollektiv
anti-CagA-Prävalenz (%)	79,4	76,9	81,6

Tab. 4.9: anti-CagA-Prävalenz im Gesamtkollektiv und den Subkollektiven

4.4 Quantitative Analyse der Fragebögen und Labordaten für die Zielvariable „*Helicobacter pylori*-Infektionsstatus“

Die Infektion wird im europäischen und mediterranen Raum in der Kindheit übertragen (Brenner et al. 1998, Gasbarini et al. 1997). Deshalb wurden die Teilnehmer zu Risikofaktoren sozioökonomischer, hygienischer und familiärer Art in der Kindheit retrospektiv befragt. Zwölf Teilnehmer hatten diesen Fragebogenteil nicht ausgefüllt. Die zwölf Teilnehmer, bei denen eine Eradikation durchgeführt worden war, wurden in die Analyse einbezogen. Somit wurde die Analyse der Daten basierend auf n=488 durchgeführt.

4.4.1 *Helicobacter pylori*-Infektionsstatus in den Subpopulationen

In der Darstellung der Subpopulationen in bezug auf den *H. pylori*-Status wird die unterschiedliche Situation in den beiden Subpopulationen deutlich.

Während die jüngste Altersgruppe der 18-29jährigen in der ASTA-Population, entsprechend der in Deutschland niedrigen Prävalenzen der Infektion in jungen Kohorten, mit 11% ein deutlich niedrigeren Schätzer als den des Durchschnittswerts von 41,9% zeigt, liegt der Schätzer in der TIS-Population mit 32% sehr hoch.

In der TIS-Altersgruppe der 18-29jährigen ist der Anteil der ausländischen Mitarbeiter mit 34% ($p=0,019$) und die der ungelerten und angelernten Arbeiter mit 19% signifikant höher ($p=0,031$) als in den anderen Altersgruppen.

In der Altersgruppe der 30-39jährigen findet sich im TIS-Kollektiv die große Gruppe der Ingenieure mit Hochschulabschluss wieder.

Insgesamt lässt sich für das TIS-Kollektiv in allen Altersgruppen ein deutlich höheres Prävalenzniveau konstatieren.

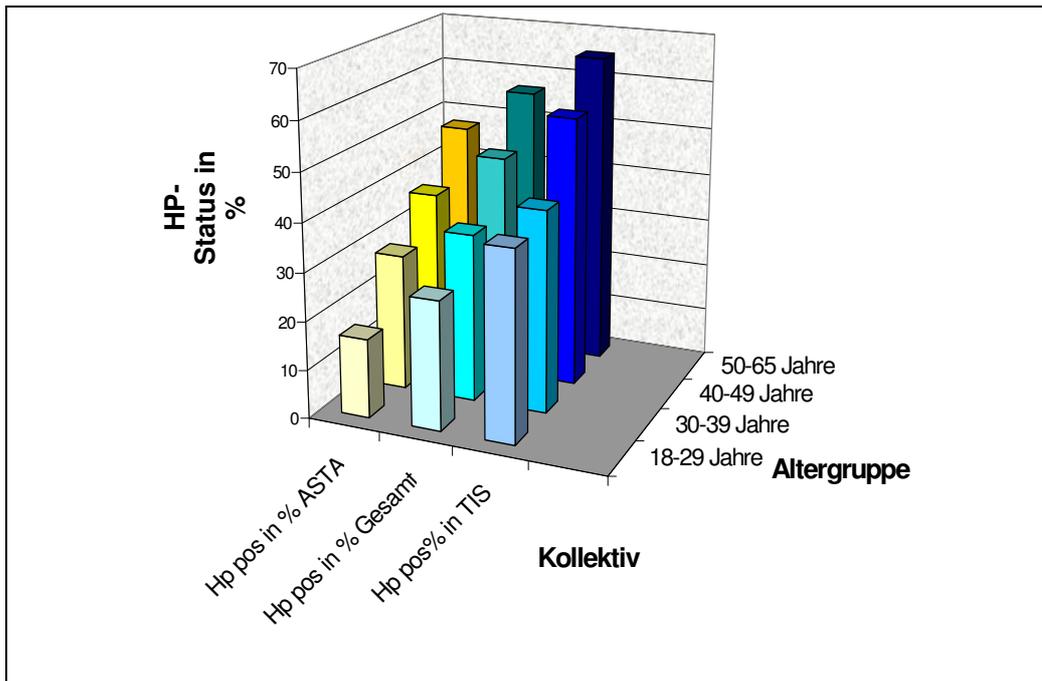


Abb. 4.4: *H. pylori*-Prävalenzen in den Subkollektiven¹

Seher et al., (2000), berichteten im Rahmen des Gesundheitssurveys von 1998 von niedrigeren Prävalenzen in der alten BRD im Vergleich zu den Daten aus den neuen Bundesländern. Dies deutete sich auch in dieser Untersuchung an, denn die gesamte Subpopulation der deutschen Teilnehmer wies höhere Prävalenzen in den einzelnen Altersgruppen auf als die Subpopulation der deutschen Teilnehmer, die aus den alten Bundesländern stammen.

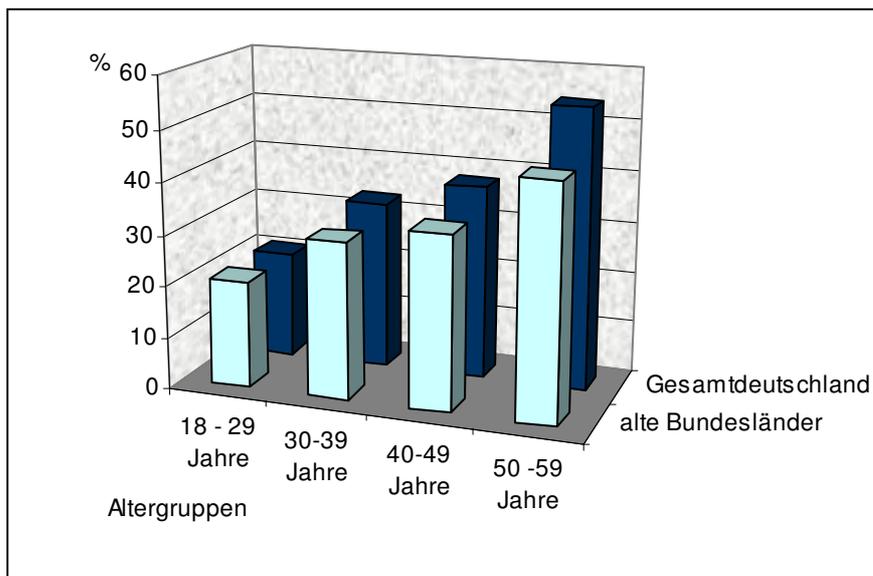


Abb. 4.5: Vergleich von Prävalenzen nach Altersgruppen in der gesamtdeutschen Population und der der alten BRD

¹ Bei perspektivischen Darstellungen ist die Wiedergabe von Konfidenzintervallen nicht möglich

4.4.2 *Helicobacter pylori*-Infektionsstatus und soziodemographische Determinanten

Im Folgenden werden die Auswertungen für die Variablen „Alter“, Geschlecht, Staatsangehörigkeit und Schulbildung vorgestellt.

Zur Analyse einer möglichen Assoziation zwischen **Alter und *H. pylori*-Status** wurden vier Altersgruppen gebildet, die die Dekaden vom Arbeitseintrittsalter von 18 Jahren bis zur Verrentung mit 65 Jahren beinhalteten.

Die Altergruppen waren wie folgt besetzt:

	Anzahl n	%
Altersgruppe 1, 18-29 Jahre	64	12,8
Altersgruppe 2, 30-39 Jahre	204	40,8
Altersgruppe 3, 40-49 Jahre	108	21,6
Altersgruppe 4, 50-65 Jahre	124	24,8

Tab. 4.10: Besetzung der Altersgruppen.

Die ***H. pylori*-Prävalenz** nach Altersgruppe aufgeschlüsselt, zeigte den zu erwartenden Kohorteneffekt. Da die Infektion in der Regel nur im Kindesalter übertragen wird, spiegelte der Kohorteneffekt die höhere Infektionsrate in den früheren Jahrzehnten wieder.

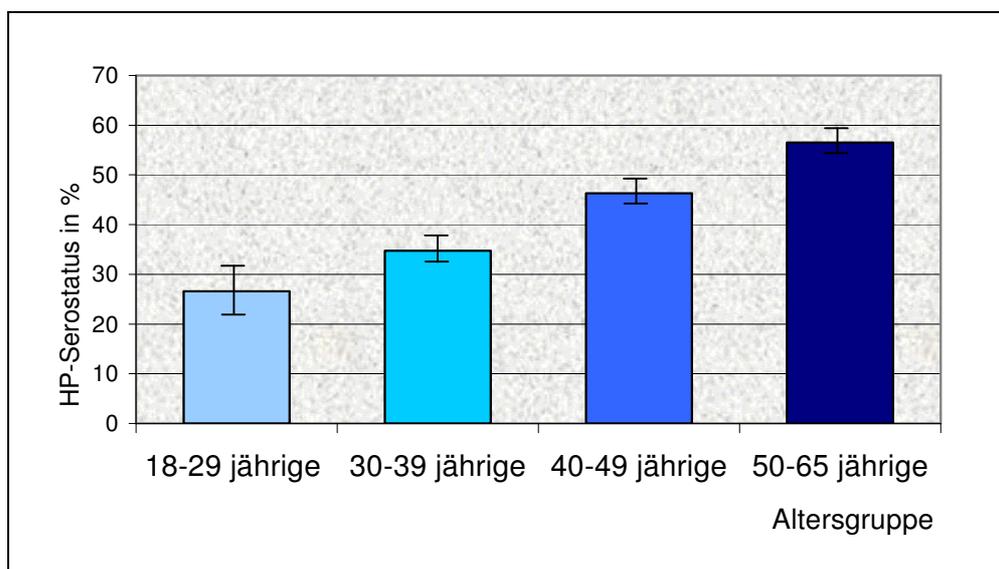


Abb. 4.6: Kohorteneffekt – *H. pylori*-positive Teilnehmer in den vier Altersgruppen

Da die Prävalenz in die Testgüte eingeht (Cowling & Gardner, 1998; Cockburn & Cox, 1997), ergibt sich nach Korrektur durch diesen Faktor folgendes Bild:

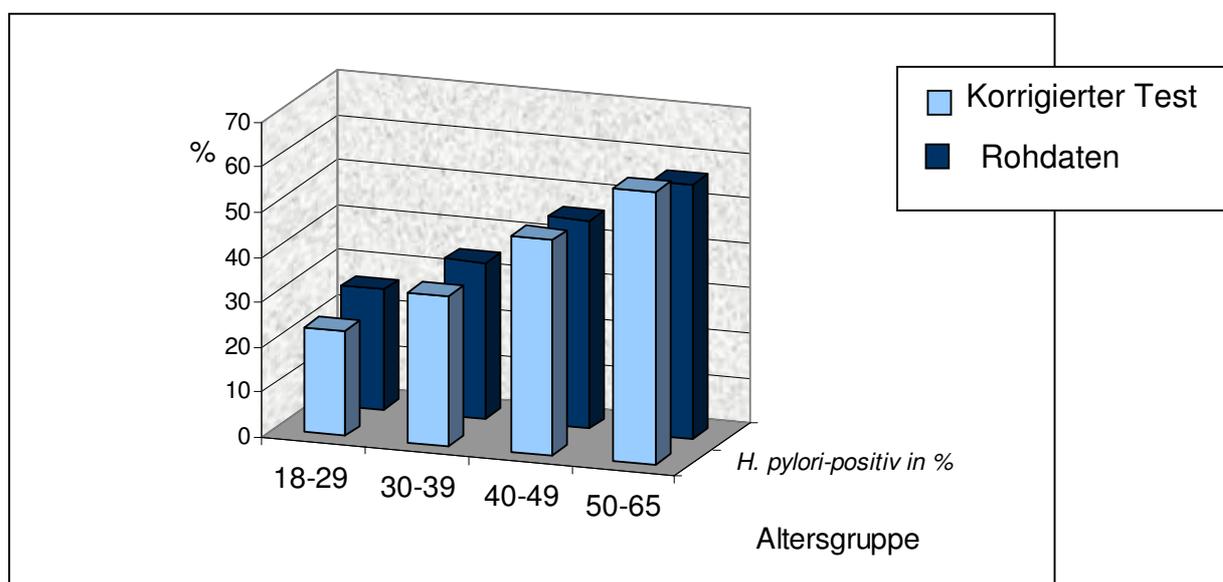


Abb. 4.7: Der Kohorteneffekt unter Berücksichtigung von Spezifität und Sensitivität des Testsystems

Unter Berücksichtigung der Gesamtprävalenz verstärkt sich der Kohorteneffekt mit niedrigen Häufigkeiten in den unteren Altersgruppen und höhere Werte bei den Älteren.

Als nächste Auswertung erfolgte die nach ***H. pylori*-Status und Geschlecht**.

Einige Infektionen zeigen signifikant unterschiedliche Verteilungen in den Geschlechtern, so die *Hepatitis B*-Infektion, die häufiger bei Männern auftritt. (Hoffmann, 1999). Die europaweite Prävalenzuntersuchung der *EUPOGAST STUDY GROUP*, 1993, wurde ein höheres Infektionsrisiko für Männer gefunden.

Die graphische Darstellung der Analyse zeigt eine leicht höhere Besetzung der weiblichen Teilnehmer in der Gruppe der *H. pylori*-positiven Personen.

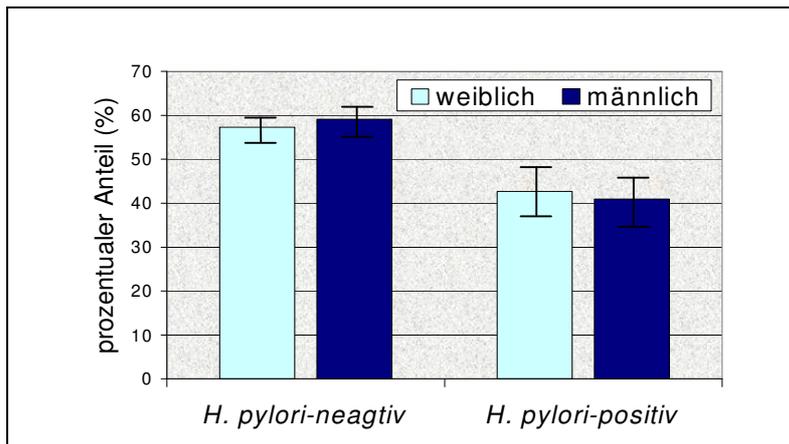


Abb. 4.8. Ergebnis des *recomwell*-IgG EIA, Mikrogen, in bezug auf die Geschlechtsverteilung

Die bivariate Analyse und Berechnung der *Odds-Ratio* zeigte, dass es keine signifikante Assoziation zwischen dem *H. pylori*-Status und dem Geschlecht gab. Der altersadjustierte Wert der *Odds-Ratio* zeigte ebenfalls keine signifikante Assoziation an, wie dem KI und dem p-Wert zu entnehmen ist.

	OR/RR	95% Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
OR (Rohdaten)	1,08	0,75-1,55	0,68
OR altersadjustiert	1,22	0,87-1,72	0,34
RR (Rohdaten)	1,03	0,89-1,20	0,29
RR altersadjustiert	1,08	0,93-1,26	0,34

Tab. 4.11: Assoziative Maße *H. pylori*-Status und „Geschlecht“ im Gesamtkollektiv

Auch in den Teilkollektiven konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und Geschlecht festgestellt werden.

ASTA-Kollektiv	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR _{Geschlecht}	1,23	0,67 – 2,25	0,32
RR _{Geschlecht}	1,15	0,78 – 1,70	
TIS-Kollektiv			
OR _{Geschlecht}	1,30	0,75 – 2,25	0,48
RR _{Geschlecht}	1.13	0,89 – 1,44	

Tab. 4.12: Assoziative Maße *H. pylori*-Status und „Geschlecht“ in den Teilkollektiven

Die Analyse der Beziehung „*H. pylori*-Status und Geschlecht in den vier Altersgruppen“ in bezug auf die Verteilung von *H. pylori*-positiven/negativen, männlichen und weiblichen Teilnehmern zeigte, dass in den Altersgruppen 1, 2 und 4 keine signifikante Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und Geschlecht zu erkennen war. In der Gruppe der 40-49jährigen wurde allerdings eine signifikant erhöhte *Odds-Ratio* (OR) für Frauen festgestellt.

Die Analyse der Altersgruppen nach Nationalität zeigte, dass diese Altersgruppe mit 38,3% den höchsten Anteil an ausländischen Frauen (zu 25% in der Altersgruppe 1, 30% in der Altersgruppe 2 und 16,7% in der Altersgruppe 4) aufwies.

	<i>H. pylori</i> -negativ	<i>H. pylori</i> -positiv	<i>Odds-Ratio</i>	95% KI
Altersgruppe 1				
18-29 Jahre				
männlich n(%)	18 (66,7)	9 (33,3)		
weiblich n(%)	29 (78,4)	8 (21,6)		
			0,55	0,18 - 1,69
Altersgruppe 2				
30-39 Jahre				
männlich n(%)	82 (61,4)	46 (35,9)		
weiblich n(%)	51 (67,1)	25 (32,9)		
			0,87	0,48 - 1,59
Altersgruppe 3				
40-49 Jahre				
männlich n(%)	36 (64,3)	20 (35,7)		
weiblich n(%)	22 (42,3)	30 (57,7)		
			2,45	1,13 - 5,33
Altersgruppe 4				
50-65 Jahre				
männlich n(%)	42 (46,7)	48 (43,3)		
weiblich n(%)	12 (35,3)	22 (64,7)		
			1,60	0,71 - 3,63

Tab. 4.13: Stratifizierung der Altersgruppen nach „Geschlecht“

Die Analyse der Beziehung „*H. pylori*-Status und Staatsangehörigkeit“ sollte Auskunft darüber geben, ob sich Unterschiede bezüglich der Infektionsprävalenz bei Deutschen und Ausländern ergeben.

Die „Bielefelder *Helicobacter*-Studie“ zeigte, dass in der Gruppe der in Deutschland lebenden Ausländer deutlich höhere Prävalenzen für *H. pylori* zu beobachten sind als bei Deutschen (Wille, 2001). Dies galt auch für Kinder von Familien, die bereits in der dritten Generation in Deutschland leben, und die die deutsche Staatsangehörigkeit angenommen hatten. Die alleinige Abfrage der Staatsangehörigkeit gibt daher keine sichere Auskunft über die Herkunft der Befragten. Die Frage nach dem Herkunftsland der Eltern sollte diese Frage klären.

Die Auswertung der Kreuztabellen und die bivariate Analyse belegten, dass Personen aus Südeuropa und von anderen Kontinenten eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, infiziert zu sein.

Anzahl n		Staatsangehörigkeit		Gesamt
		nicht deutsch	deutsch	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	16	270	286
	positiv	38	169	207
Gesamt		54	439	493

Tab. 4.14a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Staatsangehörigkeit deutsch/nicht deutsch“

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Staatsangehörigkeit nicht deutsch	3,79	1,98 – 7,35	>0,001
RR Staatsangehörigkeit nicht deutsch	1,83	1,48 – 2,25	

Tab. 4.14b: Assoziative Maße für Variable „Staatsangehörigkeit nicht deutsch“

Die Assoziation zwischen „*H. pylori*-Status und Herkunftsland“ wurde bestätigt, wenn man nach der Herkunft der Eltern fragte.

Anzahl		Staatsangehörigkeit der Eltern nicht deutsch		
		nein	ja	Gesamt
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	24	262	286
	positiv	48	157	206
Gesamt		72	419	492

Tab. 4.15a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Staatsangehörigkeit der Eltern nicht deutsch“

	OR	95% KI	p-Wert
OR Staatsangehörigkeit der Eltern nicht deutsch	3,34	1,91 – 5,86	>0,001
RR Staatsangehörigkeit der Eltern nicht deutsch	1,78	1,45 -2,18	

Tab. 4.15b: Assoziative Maße *H. pylori*-Status und „Staatsangehörigkeit der Eltern nicht deutsch“

In den beiden Teilkollektiven war der Anteil der ausländischen Mitarbeiter mit 4,3% im ASTA-Kollektiv und mit 16,7% im TIS-Kollektiv sehr unterschiedlich. Fünf der 10 ausländischen Arbeitnehmer des ASTA-Kollektivs kamen aus Ländern mit niedrigen *H. pylori*-Prävalenzen (Dänemark, USA, Niederlande, Schweiz, Österreich) und wurde als *H. pylori*-negativ getestet. Hingegen war im TIS-Kollektiv der Anteil der Ausländer aus Südosteuropa und der Türkei, Ländern mit einer hohen *H. pylori*-Prävalenz, mit 78,9% sehr hoch. Dies spiegelte auch die Analyse der Teilkollektive in Hinblick auf den *H. pylori*-Status wieder, wie die OR/RR-Tabelle zeigt:

ASTA-Kollektiv	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Staatsangehörigkeit nicht deutsch	1,06	0,24 – 5,34	0,93
RR Staatsangehörigkeit nicht deutsch	1,04	0,39 – 2,37	
TIS-Kollektiv			
OR Staatsangehörigkeit nicht deutsch	4,57	1,99 – 10,76	>0,001
RR Staatsangehörigkeit nicht deutsch	1,73	1,41 – 2,13	

Tab.4.16: Assoziative Maße für Variable „Staatsangehörigkeit nicht deutsch“ in den Teilkollektiven

Während im ASTA-Teilkollektiv keine signifikante Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und Staatsangehörigkeit festzustellen war, wurde diese im TIS-Kollektiv als hochsignifikant errechnet. Dies bestätigte auch die Analyse der Angaben zur Staatsangehörigkeit der Eltern bezüglich des *H. pylori*-Status des Teilnehmers.

Zur Bestimmung der Schicht wird nach Seher et al., (2000), das Einkommen, die eigene Schulbildung und der Beruf herangezogen. Einkommen und Beruf konnten nach Rückfrage bei den beiden Firmenleitungen nicht abgefragt werden. Für letzteres wurde ersatzweise der Beschäftigungsbereich der Teilnehmer eingesetzt. In der folgenden Tabelle werden die Assoziationen für die einzelnen Kategorien angegeben, die im zweiten Teil zu den Bereichen „Weißkittel“ und „Graukittel“ zusammengefasst werden.

	OR	KI 95%	p-Wert
OR Büro	0,65	0,42-0,99	0,03
OR Labor	0,47	0,25-0,90	0,01
OR Technischer Bereich	2,86	1,08-8,76	0,03
OR Produktion	1,49	1,03-2,17	0,03
OR Lager	2,84	1,01-6,78	0,05
OR Weisskittel	0,51	0,37-0,91	0,02
OR Graukittel	1,89	1,04-5,43	0,04

Tab. 4.17: Assoziationen zwischen dem *H. pylori*-Status und dem „Beschäftigungsbereich der Teilnehmer“ (Der Übersicht halber wurde auf die Angabe der RR verzichtet)

Als weiterer Parameter für die Schicht wurde die unabhängige Variable die „**Eigene Schulbildung**“ untersucht.

		Schulbildung					Gesamt
Anzahl n		1 Ohne abgeschlossene Schulbildung	2 Abschluss Volksschule/ Hauptschule	3 Abschluss Real-, Handels- Fachschule	4 Fachhochschul-, Hochschulreife	5 Abgeschlossenes (Fach)- Hochschulstudium	
<i>H. pylori</i> -Status	neg	2	114	78	48	40	282
	pos	10	97	65	19	15	206
Gesamt		12	211	143	67	55	488

Tab. 4.18a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Eigene Schulbildung“

Die graphische Darstellung verdeutlicht das unterschiedliche Verteilungsmuster der Infektion in den jeweiligen Kategorien unterschiedlicher Bildungsgrade.

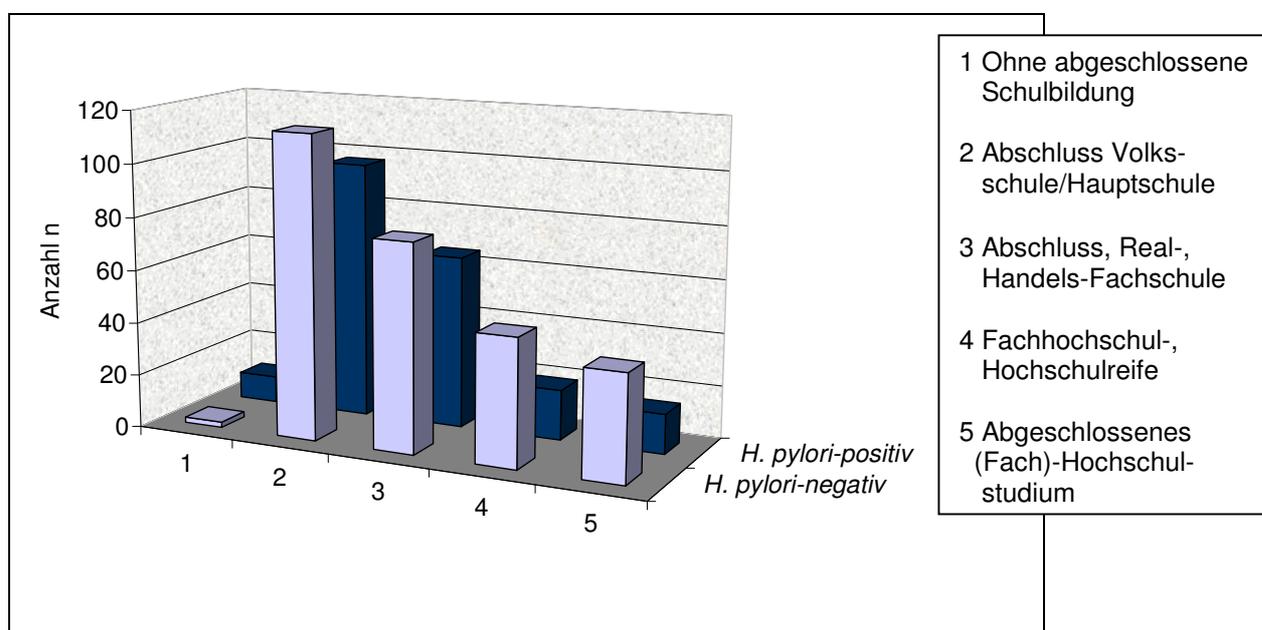


Abb. 4.9: Darstellung der Verteilung von *H. pylori*-positiven/negativen Teilnehmern nach „Eigene Schulbildung“

Die bivariate Analyse für den Trend zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, infiziert zu sein, mit höherer Schulbildung abnimmt.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR niedriger Schulbildungsgrad, Trend	1,37	1,04 - 1,89	0,047
RR niedriger Schulbildungsgrad, Trend	1,20	1,01 – 1,43	

Tab. 4.18b: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Eigene Schulbildung“

Deutlicher wird diese Assoziation, wenn die Kategorien 1 und 2 zur Variablen „Niedriger Schulbildungsgrad“ zusammengefasst werden und dem „höheren Schulbildungsgrad“, einer Variablen aus den Kategorien 3, 4 und 5 gebildet, gegenübergestellt werden.

Anzahl n		Niedriger Schulbildungsgrad		Gesamt
		0	1	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	192	88	280
	positiv	162	34	196
Gesamt		354	122	476

Tab. 4.19a: Kreuztabelle *H.pylori*-Status und “Niedriger Schulbildungsgrad”

Die bivariate Analyse zeigte eine deutlich stärkere Assoziation nach Einteilung in zwei Kategorien.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Niedriger Schulbildungsgrad	2,18	1,36 - 3,50	>0,001
RR Niedriger Schulbildungsgrad	1,64	1,21 – 2,23	

Tab. 4.19b: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und “Niedriger Schulbildungsgrad”

In den Teilkollektiven war der Effekt nicht so deutlich zu beobachten, wie die Tabelle der OR/RR zeigt:

ASTA-Kollektiv	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Niedriger Schulbildungsgrad	1,29	0,98 – 1,48	0,057
RR Niedriger Schulbildungsgrad	1,05	0,89 – 1,27	
TIS-Kollektiv			
OR Niedriger Schulbildungsgrad	1,41	1,28 – 1,68	0,013
RR Niedriger Schulbildungsgrad	1,27	1,09 – 1,44	

Tab. 4.20: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und “Niedriger Schulbildungsgrad” in den Teilkollektiven

4.4.3 *Helicobacter pylori*-Infektionsstatus und „Faktoren in der Kindheit“

Untersuchungen an Populationen aus Deutschland, durchgeführt von Brenner et al., (1998), zeigten, dass die Übertragung von *H. pylori* in den ersten Jahren der Kindheit stattfindet. Dominici et al., (1999), stellten weiterhin fest, dass es sich bei der Übertragung des Bakteriums im wesentlichen um ein intra-familiäres Ereignis handelt. Genetische Analysen der *H.pylori*-Stämme, belegten eine nahe Verwandtschaft zwischen *H. pylori*-Stämmen der Mutter und dem Kind (Wang et al. 1993).

Der in den letzten fünfzig Jahren zu beobachtende Kohorteneffekt und der parallel zu beobachtende Anstieg des Wohlstands und des Lebensstandards im Nachkriegsdeutschland legten nahe, dass es mit der Verbesserung der Lebensbedingungen und der hygienischen Standards zu einer Unterbindung der *H. pylori*-Übertragung kam.

Im Fragebogen wurden die sozio-ökonomischen Faktoren retrospektiv erfragt und mit Blick auf die Phase der frühen Kindheit analysiert, um den Einfluss auf den *H. pylori*-Status zu ermitteln.

Ein wichtiger Indikator für den sozialen Status der Familie, in welcher der Teilnehmer aufwuchs, ist der „**Bildungsgrad des Vaters**“. Die Kreuztabelle ergab für dieses *Item* folgendes Bild:

Anzahl n		Schulbildungsgrad des Vaters					Gesamt
		1 Ohne Schulab- schluss	2 Haupt/ Volks- schulab- schluss	3 Real-, Handels-, Fachschul- abschluss	4 (Fach)- Hoch- schulreife	5 Abgeschl. (Fach)-Hoch- schulstud	
<i>H. pylori</i> - Status	neg	9	178	49	10	12	258
	pos	34	158	29	6	7	234
Gesamt		43	336	78	16	19	492

Tab. 4.21a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Schulbildungsgrad des Vaters“

Die bivariate Analyse des Trends ergab folgende Ergebnisse:

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Schulbildung des Vaters, Trend	1,74	1,10-2,73	0,011
RR Schulbildung des Vaters, Trend	1,36	1,05 – 1,77	

Tab. 4.21b: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Schulbildungsgrad des Vaters“, (Trend)

Durch Zusammenfassen der Kategorien 1 und 2 sowie 3, 4 und 5 verdeutlichte sich die Assoziation.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR niedriger Schulbildungsgrad des Vaters	1,86	1,27-2,77	0,001
RR niedriger Schulbildungsgrad des Vaters	1,37	1,15 – 1,64	

Tab. 4.21c: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Niedriger Schulbildungsgrad des Vaters“

Als weiterer Indikator für den sozioökonomischen Hintergrund in der Kindheit wurde die „**Finanzielle Situation in der Kindheitsphase**“ bestimmt.

Anzahl n		Finanzielle Situation Kindheit			Gesamt
		unzu- reichend	aus- reichend	eher gut	
<i>H. pylori</i> - Status	negativ	26	197	59	282
	positive	33	142	31	206
Gesamt		59	339	90	488

Tab. 4.22a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Finanzielle Situation in der Kindheit“

Aus dieser Kreuztabelle ergibt sich für den Trend eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit bei schlechter finanzieller Situation im Elternhaus infiziert zu sein.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Unzureichende finanzielle Situation in der Kindheit, Trend	1,53	1,04 - 2,25	0,03
RR Unzureichende finanzielle Situation in der Kindheit, Trend	1,27	1,04 - 1,56	

Tab. 4.22b: Assoziationsmaße (Trend) für *H. pylori*-Status und „Finanzielle Situation in der Kindheit“

Nach Umkodieren in „Unzureichende“ und ausreichende finanzielle Situation in der Kindheit“ bestätigte sich der signifikante Zusammenhang zwischen den beiden Variablen.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Unzureichende finanzielle Situation in der Kindheit	1,89	1,06 – 3,40	0,02
RR Unzureichende finanzielle Situation in der Kindheit	1,39	1,08 – 1,80	

Tab. 4.23c: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Finanzielle Situation in der Kindheit“

Geht man davon aus, dass *H. pylori* im wesentlichen durch oral-fäkale Transmission übertragen wird, sollte die „**Hygienische Situation in der Kindheit**“ eine Assoziation zur *H. pylori*-Infektion zeigen.

Die Kreuztabelle zeigt die Verteilung der *H. pylori*-negativen und *H. pylori*-positiven Personen bezüglich dieser Variablen.

Anzahl n		Hygienischen Verhältnisse Elternhaus				Gesamt
		extrem sauber	sauber	eher einfach	durchschnittlich	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	16	51	114	101	282
	positiv	20	57	87	42	206
	Gesamt	36	108	201	143	488

Tab. 4.23a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“

Die bivariate Analyse zeigt die erwartete Assoziation zwischen einem niedrigen hygienischen Standard und der *H. pylori*-Infektion.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Schlechte Hygienische Verhältnisse in der Kindheit, Trend	1,55	1,14 – 2,12	>0,001
RR Schlechte hygienische Verhältnisse in der Kindheit, Trend	1,28	1,08 - 1,51	

Tab.4.34b: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und “Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“ (Trend)

Die Gegenüberstellung in den Variablen „Schlechte bzw. gute hygienische Verhältnisse in der Kindheit“ verdeutlicht die Assoziation der *H. pylori*-Infektion zur ersten Kategorien.

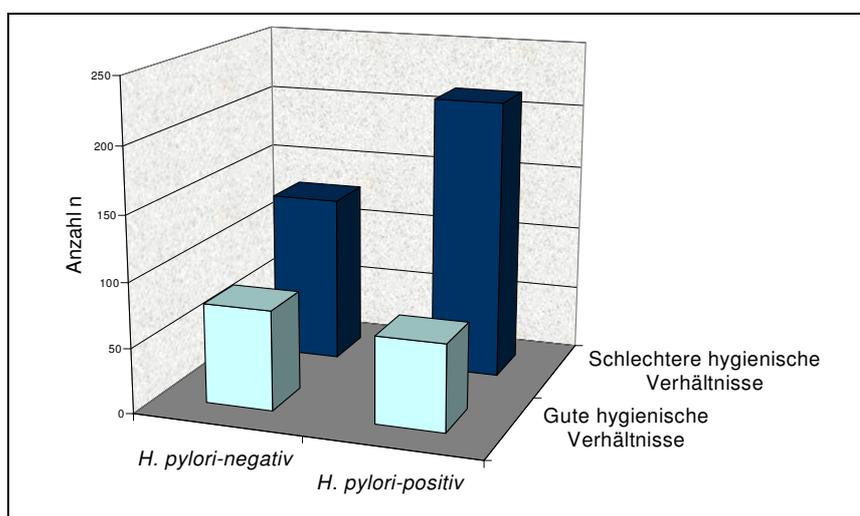


Abb. 4.10: Verteilung der *H. pylori*-positiven - bzw. negativen Teilnehmer nach „Hygienischen Verhältnisse in der Kindheit“

Die bivariate Analyse zeigte eine hochsignifikante Assoziation zwischen einem positiven *H. pylori*-Status und schlechten hygienische Verhältnissen in der Kindheit.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Schlechte hygienische Verhältnisse in der Kindheit	1,92	1,27 – 2,89	>0,001
RR Schlechte hygienische Verhältnisse in der Kindheit	1,43	1,16 - 1,75	

Tab. 4.23c: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“

Die „**Anzahl der Kinder in einer Familie**“ gelten laut dem Gesundheitssurvey 1998 als sozio-ökonomischer Indikator, denn kinderreiche Familien rangieren deutlich häufiger als Kleinfamilien am Ende der Einkommenskala (RKI, 1998).

Bei der Analyse dieser Variablen zeigte sich eine hochsignifikante Assoziation zwischen positiven *H. pylori*-Status und hoher Geschwisterzahl. Im Kollektiv lag die Spannweite der Geschwisterzahl zwischen 0 und 12 Geschwistern.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Anzahl der Geschwister, Trend	3,34	1,95 – 5,77	>0,001
RR Anzahl der Geschwister, Trend	1,21	1,11 – 1,75	

Tab. 4.24a: Assoziationsmaße (Trend) für *H. pylori*-Status und Anzahl der Geschwister

Nach Umkodieren in „Mehr als zwei Geschwister“ zeichnete sich der Effekt noch deutlicher ab.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Mehr als zwei Geschwister	3,80	2,59 – 5,60	>0,001
RR Mehr als zwei Geschwister	1,41	1,21 – 1,55	

Tab. 4.24b: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Mehr als zwei Geschwister“

Eine „**Beengte Wohnsituation**“ könnte die Übertragung des Bakteriums begünstigen. Die Analyse der Daten bestätigt diese Vermutung, denn sie zeigt eine hohe Assoziation zwischen positiven *H. pylori*-Status und beengten Wohnverhältnissen in der Kindheit.

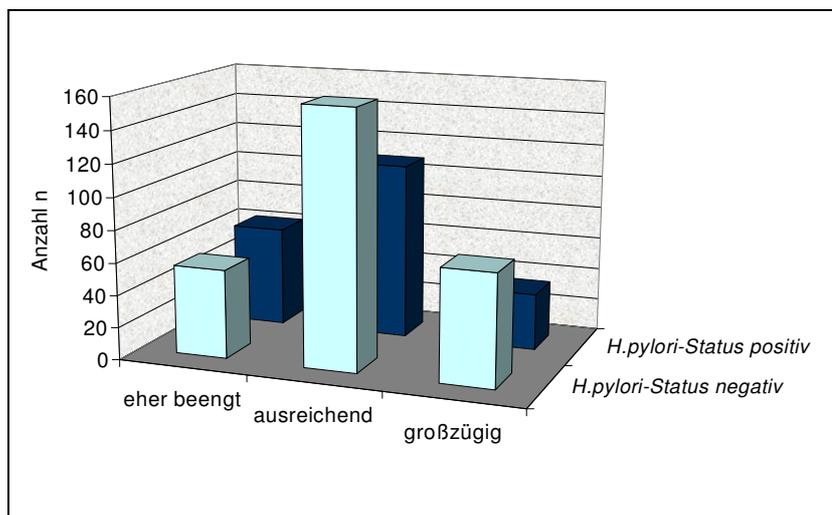


Abb. 4.11: Verteilung der *H. pylori*-positiven und *H. pylori*-negativen Teilnehmer nach „Wohnraumsituation in der Kindheit“

Die bivariate Analyse zeigte im Trend eine signifikante Assoziation zwischen beengtem Wohnraum und einem positiven *H. pylori*-Status.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR _{Beengter Wohnraumsituation in der Kindheit, Trend}	1,50	1,07 – 2,10	0,012
RR _{Beengter Wohnraumsituation in der Kindheit, Trend}	1,37	1,05 - 1,51	

Tab. 4.25: Assoziationsmaße (Trend) für *H. pylori*-Status und „Beengte Wohnsituation in der Kindheit“

Enger Körperkontakt zu den Eltern, wie er beim „**Schlafen im Bett der Eltern**“ gegeben ist, könnte die Übertragung des Bakteriums von Eltern zu Kind begünstigen.

Anzahl n		Schlafen im Bett der Eltern		Gesamt
		nein	ja	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	245	37	282
	positiv	157	49	206
Gesamt		402	86	488

Tab. 4.26a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Schlafen im Bett der Eltern“

Die bivariate Analyse der Variablen *H. pylori*-Status und „Schlafen im Bett der Eltern“ zeigte eine signifikante Assoziation der Variablen zum *H. pylori*-Status.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR _{Schlafen im Bett der Eltern}	2,07	1,26 – 3,40	0,002
RR _{Schlafen im Bett der Eltern}	1,46	1,17 - 1,82	

Tab. 4.26b: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Schlafen im Bett der Eltern“

Abschließend erfolgte eine Analyse der Assoziation des ***H. pylori*-Status** und „**Lebensbedingungen in der Kindheit**“ in den Firmenkollektiven.

Wie oben beschrieben, unterschieden sich die beiden Firmenkollektive, in ihrer Produktpalette, den Produktionswegen und dem Anteil an Forschung und Entwicklung deutlich. Dies hatte Auswirkungen auf die Arbeitnehmerstrukturmerkmale, wie den Anteil an ausländischen Mitarbeitern und ihrer Herkunft, den Ausbildungsgrad der Beschäftigten, dem Arbeitsbereich und die Einkommensverhältnisse der Mitarbeiter.

Die Analyse der *Items*, die im retrospektiven Teil des Fragebogens zu den Lebensbedingungen während der Kindheit befragten, spiegelte dies wieder. Während die Kategorien dieser *Items*, die auf einen niedrigen sozio-ökonomischen Status hindeuten, in der TIS-Population häufig besetzt wurden, waren sie in der ASTA-Population deutlich seltener besetzt. Dies schlug sich in der statistischen Auswertung nieder und beeinflusste die Aussagestärke der bivariaten Analyse dieser *Items* in bezug auf den *H. pylori*-Status.

	OR*	95% KI	p-Wert
ASTA-Kollektiv			
OR Niedriger Schulbildungsgrad des Vaters	1,71	0,94 – 3,11	0,06
OR Unzureichende finanzielle Situation in der Kindheit	1,90	0,77 – 7,02	0,26
OR Schlechte hygienische Verhältnisse in der Kindheit	1,06	0,43 – 2,67	0,88
OR Anzahl der Geschwister	1,67	1,02 – 2,87	0,049
OR Beengter Wohnraumsituation in der Kindheit	1,31	1,03 – 1,65	0,037
OR Schlafen im Bett der Eltern	1,33	0,88 – 2,17	0,08
TIS-Kollektiv			
OR Niedriger Schulbildungsgrad des Vaters	1,89	1,02 – 3,64	0,01
OR Unzureichende finanzielle Situation in der Kindheit	3,44	1,52 – 7,95	>0,001
OR Schlechte hygienische Verhältnisse in der Kindheit	1,76	1,04 – 2,98	0,02
OR Anzahl der Geschwister	2,69	1,27 – 5,72	0,004
OR Beengter Wohnraumsituation in der Kindheit	1,81	1,11 – 3,25	0,02
OR Schlafen im Bett der Eltern	2,35	1,22 – 4,35	0,005

Tab. 4.27: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit“ (Der Übersicht halber wurde auf die Angabe der RR verzichtet)

Die in der Gesamtpopulation gefundenen Assoziationen des *H. pylori*-Status zu Parametern der Lebensbedingungen in der Kindheit konnte in ähnlicher Weise im TIS-Kollektiv nachgewiesen werden. Im ASTA-Kollektiv wurden diese Assoziationen deutlich seltener beobachtet.

Eine Faktorenanalyse sollte zeigen wie groß die Korrelation der einzelnen *Items* dieses Fragenkomplexes untereinander ist. Danach ließen sich die Dimensionen auf drei reduzieren: „Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“, „Wohnraumsituation“ und „Finanzielle Situation“ sowie „Schulbildung des Vaters“ und „Anzahl der Geschwister“ sowie „Schlafen im Bett der Eltern“.

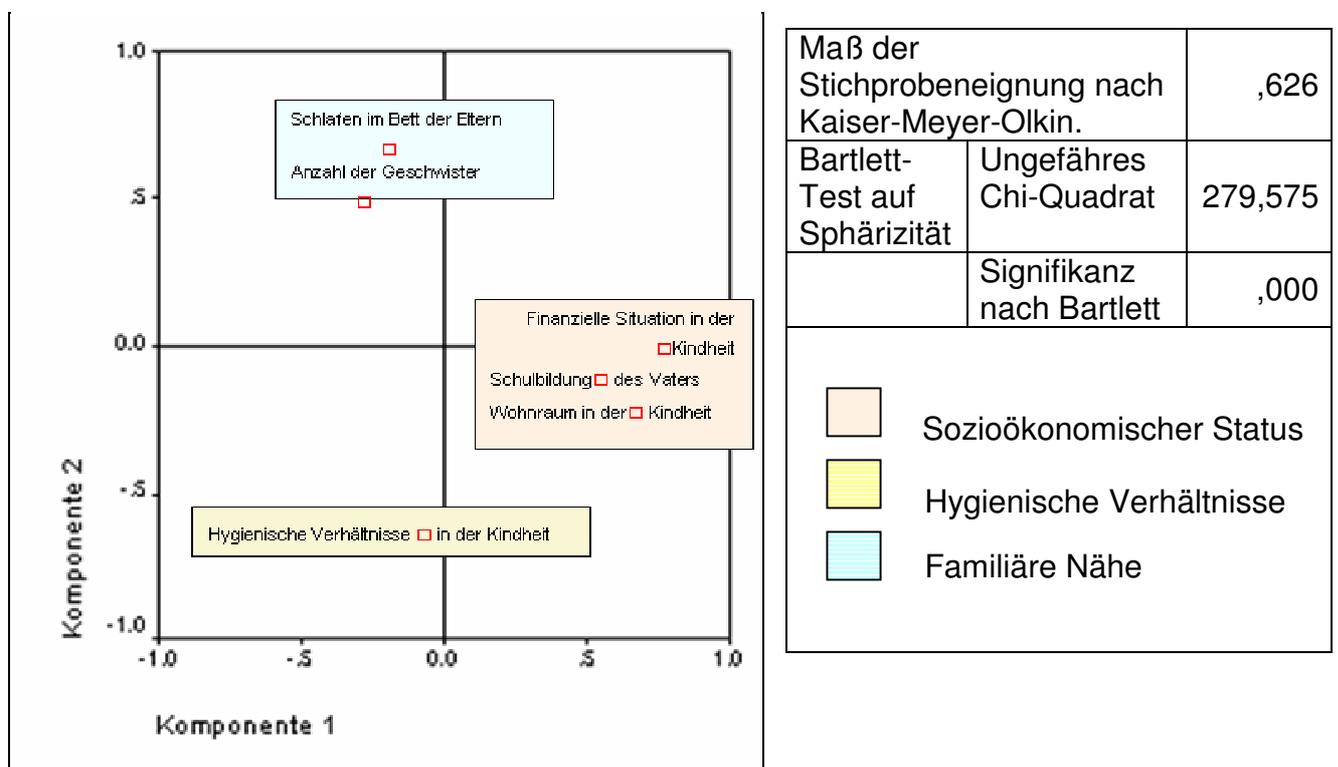


Abb. 4.12: Komponentendiagramm im rotierenden Raum für die Variablen Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit und KMO- und Bartlett-Test

Aus der Analyse wurden drei Faktoren extrahiert, die als „Sozioökonomischer Status in der Kindheit“, „Hygienische Verhältnisse“ und „Familiäre Nähe“ bezeichnet wurden. Die Analyse dieser neuen Parameter erbrachte ebenfalls eine signifikante Assoziation zum *H. pylori*-Status:

	OR	95% KI	p-Wert
OR _{Sozioökonomischer Status in der Kindheit}	3,03	1,07 – 4,16	0,037
RR _{Sozioökonomischer Status in der Kindheit}	1,68	1,02 – 2,81	
OR _{Hygienische Bedingungen}	2,32	1,36 – 3,97	>0,001
RR _{Hygienische Bedingungen}	1,50	1,17 – 1,91	
OR _{Familiäre Nähe}	2,06	1,32 – 3,22	>0,001
RR _{Familiäre Nähe}	1,56	1,18 – 2,07	

Tab. 428: Assoziationen zwischen Faktoren in der Kindheit und *H. pylori*-Status

Zum Vergleich wurde ein *Score* gebildet, der die einzelnen *Items* als „Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit“ zusammengefasst. In diesen *Score* gingen die *Items* ein:

- „Schulbildungsgrad des Vaters“,
- „Finanzielle Situation in der Kindheit“,
- „Hygienische Verhältnisse in der Kindheit“,
- „Anzahl der Geschwister“,
- „Beengte Wohnsituation in der Kindheit“ und
- „Schlafen im Bett der Eltern“.

Die Variablen wurden dazu in ein Summensystem umkodiert. Der Acht-Punkte-Score wurde in „Schlechtere und in gute Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit“ unterteilt ausgewertet.

Die folgende Tabelle zeigt die OR für die Teil- und das Gesamtkollektiv:

OR _{Schlechte Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit}	OR	95% KI	p-Wert
OR _{ASTA}	2,02	1,07 – 4,16	0,037
RR _{ASTA}	1,68	1,02 – 2,81	
OR _{TIS}	2,32	1,36 – 3,97	>0,001
RR _{TIS}	1,50	1,17 – 1,91	
OR _{Gesamt}	2,06	1,32 – 3,22	>0,001
RR _{Gesamt}	1,56	1,18 – 2,07	

Tab. 4.29: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und Score „Schlechtere Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit“

4.4.4 *Helicobacter pylori*-Infektionsstatus und „Oberbauchbeschwerden“

In der Literatur wird diskutiert, ob Oberbauchbeschwerden auf eine Infektion mit *H. pylori* hindeuten. Deshalb wurde ein *Score* aller im Fragebogen abgefragten Oberbauchbeschwerden (Obb) gebildet, die vor der Befragung rekurrent auftraten.

Anzahl n		Obb rekurrent vor der Befragung		Gesamt
		nein	ja	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	177	109	286
	positiv	139	68	207
Gesamt		316	177	493

Tab. 4.30a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Oberbauchbeschwerden (Obb) rekurrent vor der Befragung“

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse zeigten sich keine signifikante Assoziation zwischen positiven *H. pylori*-Status und „Oberbauchbeschwerden rekurrent“.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Oberbauchbeschwerden rekurrent	1,26	0,85 – 1,87	0,229
RR Oberbauchbeschwerden rekurrent	1,14	0,91 - 1,43	

Tab. 4.30b: Assoziationsmaße für *H. pylori*-Status und „Oberbauchbeschwerden rekurrent vor der Befragung“

Die Graphik verdeutlicht die Gleichverteilung.

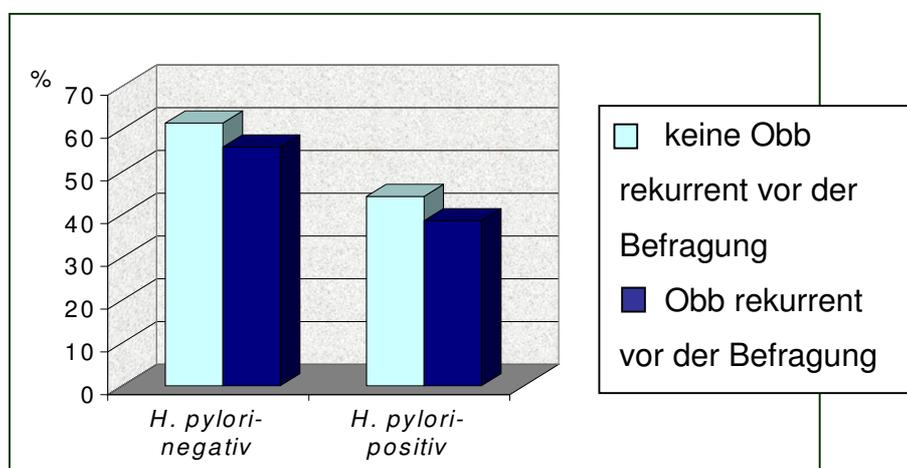


Abb. 4.13: Verteilung von Oberbauchbeschwerden rekurrent vor der Befragung bei *H. pylori*-positiven- und negativen Teilnehmern

Auch in den Teilkollektiven konnte keine signifikante Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und „Oberbauchbeschwerden rekurrent vor der Befragung“ festgestellt werden.

Betrachtet man die einzelnen den Oberbauchbeschwerdenkomplex bildenden Symptome, so war nur die „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“ mit der *H. pylori*-Infektion signifikant assoziiert.

Anzahl n		Unverträglichkeit von bestimmten Speisen			Gesamt
		nie oder selten	gelegentlich	häufig/oft	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	138	27	7	172
	positiv	101	46	11	158
	Gesamt	239	73	18	330

Tab. 4.31a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“

Die sich daraus errechneten Assoziationsmaße für den Trend wiesen auf eine starke Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und dem Symptom „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“ hin.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Unverträglichkeit von bestimmten Speisen, Trend	2,29	1,36 – 3,88	>0,001
RR Unverträglichkeit von bestimmten Speisen, Trend	1,48	1,19 - 1,84	

Tab.4.31b: Assoziationsmaße (Trend) *H. pylori*-Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“

In beiden Teilkollektiven waren *H. pylori*-Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“ signifikant assoziiert.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR ASTA-Kollektiv	1,80	1,08 – 3,20	0,031
OR TIS-Kollektiv	2,30	1,30 – 4,12	0,002

Tab. 4.31c: Assoziationsmaße (Trend) *H. pylori*-Status und „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“ in den Teilkollektiven

4.4.5 *Helicobacter pylori*-Infektionsstatus und die „Eigene sowie Familienanamnese“

Die Analyse der Angaben zur „**Vom Arzt diagnostizierten eigenen Ulkuserkrankung**“ in bezug auf den *H. pylori*-Status zeigte, dass eine zurückliegende oder akute Ulkuserkrankung ein guter Prädiktor für die *H. pylori*-Infektion ist. Die Assoziation zwischen Ulkus ventrikuli und einem positiven *H. pylori*-Status war jedoch nicht so stark wie des positiven *H. pylori*-Status zum Ulkus duodeni, wie die *Odds-Ratios*, relativen Risiken und die p-Werte belegen.

Anzahl n		Ulkus ventrikuli vom Arzt diagnostiziert			Gesamt
		nein	ja	weiß nicht	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	266	14	6	286
	positiv	170	27	10	207
Gesamt		436	41	16	493

Anzahl n		Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert			Gesamt
		nein	ja	weiß nicht	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	277	5	4	286
	positiv	181	14	12	207
Gesamt		458	19	16	493

Tab. 4.32a: Kreuztabellen *H. pylori*-Status und „Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert“

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Ulkus ventrikuli vom Arzt diagnostiziert	3,02	1,547– 6,25	>0,001
RR Ulkus ventrikuli vom Arzt diagnostiziert	1,79	1,16 – 2,75	
OR Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert	4,29	1,41 – 13,87	>0,001
RR Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert	1,86	1,39 – 2,50	

Tab. 4.32b: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Ulkus ventrikuli/ Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert“

In den Teilkollektiven bestätigte sich der Zusammenhang zwischen Ulkuserkrankung und *H. pylori*-Status:

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Ulkus ventrikuli vom Arzt diagnostiziert ASTA	3,86	1,39 – 17,15	0,003
OR Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert ASTA	4,81	1,03 – 9,50	0,008
OR Ulkus ventrikuli vom Arzt diagnostiziert TIS	1,64	1,28 – 2,09	0,01
OR Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert TIS	1,89	1,04 – 2,1	0,03

Tab. 4.33: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni vom Arzt diagnostiziert“ in den Teilkollektiven

Eine „Ulkuserkrankung bei einem Elternteil“ könnte auf eine *H. pylori*-Infektion beim Teilnehmer hindeuten. Die Analyse der Daten zeigte, dass diese Erkrankungen bei den Eltern signifikant mit einer *H. pylori*-Infektion beim Teilnehmer assoziiert ist.

Anzahl n		Elterndiagnose		Gesamt
		Ulkus ventrikuli		
		nein	ja	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	207	41	248
	positiv	114	49	163
Gesamt		321	90	411

Anzahl n		Elterndiagnose		Gesamt
		Ulkus duodeni		
		nein	ja	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	212	13	225
	positiv	130	21	151
Gesamt		342	34	366

Tab. 4.34a: Kreuztabellen *H. pylori*-Status und „Elterndiagnose Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni“

Die bivariate Analyse beider Assoziationen zeigte signifikante Zusammenhänge.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus ventrikuli“	2,17	1,32 – 3,58	>0,001
RR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus ventrikuli“	1,53	1,21 – 1,95	
OR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus duodeni“	2,63	1,17 – 5,79	0,007
RR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus duodeni“	1,62	1,21 – 2,20	

Tab. 4.34b: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Elterndiagnose
Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni

In den Teilkollektiven bestätigte sich die Assoziation

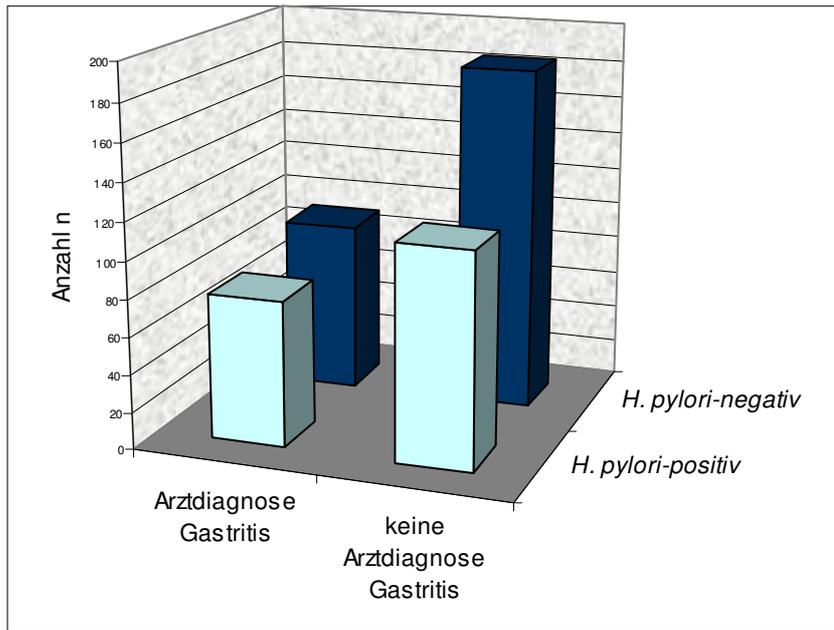
	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus ventrikuli“, ASTA	2,90	1,17 – 7,34	>0,001
OR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus ventrikuli“, ASTA	1,68	1,22 – 2,33	
OR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus duodeni“, TIS	2,17	1,32 – 3,58	0,007
OR Diagnose bei einem Elternteil „Ulcus duodeni“, TIS	1,53	1,21 – 1,95	

Tab. 4.34c: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Elterndiagnose
Ulkus ventrikuli/Ulkus duodeni“ in den Teilkollektiven

Die nächste Auswertung erfolgte für die Beziehung „***H. pylori*-Status und vom Arzt diagnostizierte Gastritis**“.

Als erste Folgeerkrankung der *H. pylori*-Infektion etabliert sich eine B-Gastritis. Die Gastritis sollte somit signifikant mit einem positiven *H. pylori*-Status assoziiert sein.

Die graphische Darstellung verdeutlicht die Verteilung der Gastritis bei *H. pylori*-positiven und *H. pylori*-negativen Teilnehmern.



4

Abb. 4.14: Verteilung der von *H. pylori*- positiven und *H. pylori*-negativen Teilnehmern bezogen auf die „Arztdiagnose Gastritis“

Anzahl n		Arztdiagnose Gastritis			Gesamt
		nein	ja	weiß nicht	
<i>H. pylori</i> -Status	negativ	184	91	11	286
	positiv	114	78	15	207
Gesamt		298	169	26	493

Tab. 4.35a: Kreuztabelle *H. pylori*-Status und „Arztdiagnose Gastritis“

Die bivariate Analyse der Daten der Gesamtpopulation zeigte aber keine signifikante Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und Arztdiagnose Gastritis, wie die assoziativen Maße und der p-Wert zeigte.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Arztdiagnose Gastritis	1,38	0,93 – 2,06	0,09
RR Arztdiagnose Gastritis	1,48	0,97 - 1,50	

Tab. 4.35b: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und „Arztdiagnose Gastritis“

Im Teilkollektiv TIS aber war der Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und „Gastritis“ signifikant, im ASTA-Kollektiv nicht.

	OR/RR	95% KI	p-Wert
OR Arzt diagnose Gastritis ASTA	1,17	0,62 – 2,29	0,99
OR Arzt diagnose Gastritis TIS	1,71	1,01 – 3,02	0,049

Tab. 4.35c: Assoziationsmaße *H. pylori*-Status und “Arzt diagnose Gastritis“ in den Teilkollektiven.

4.4.6 Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „*Helicobacter pylori*-Infektionsstatus“

Im multivariaten Modell zeigten sich die Variablen als signifikant assoziiert mit dem positiven *H. pylori*-Status, die die soziale Herkunft und die damit verbundenen hygienischen und wohnraumbedingten Faktoren der Kindheit, das Alter und die Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion widerspiegeln.

Gleiches galt für die Staatsangehörigkeit, denn die Subpopulation der ausländischen Teilnehmer wurde überwiegend aus Personen des mediterranen Raums, Osteuropa und der Türkei gebildet (95%).

Variablen	OR	KI 95%
Andere Staatsangehörigkeit als deutsch	3,88	2,02 - 7,52
Schulbildung	2,41	1,55 - 3,78
Älter als 39	2,19	1,50 - 3,20
Eigene Ulkuserkrankung	4,25	1,40 - 13,75
Hygienische Verhältnisse in der Kindheit	1,82	1,57 - 2,07
Eltern Ulkuserkrankung	4,18	1,39 - 9,45
Sozioökonomischer Status in der Kindheit	1,88	1,05 - 3,37
Familiäre Nähe	2,07	1,36 - 3,40

Tab. 4.36: Logistisches Regressionsmodell Zielvariable „*H. pylori*-Status“

4.5 Quantitative Analyse der Fragebögen und Labordaten für die Zielvariable „Gastroduodenale Erkrankungen“¹

Die Häufigkeit von Erkrankungen des oberen Magendarmtraktes im Studienkollektiv wurde wie folgt bestimmt.

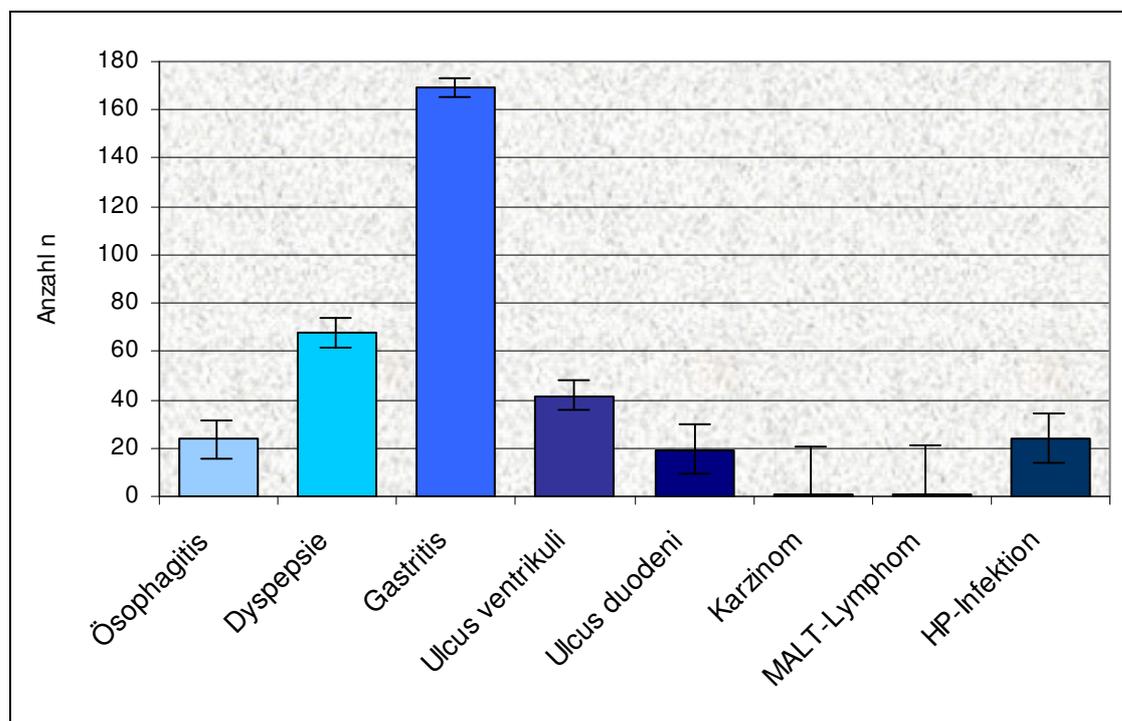


Abb. 4.15: Häufigkeit der ärztlichen Diagnose „Gastroduodenale Erkrankungen“ in der selbst berichteten Krankengeschichte der Teilnehmer

Die Gastritis, ärztlich diagnostiziert, war die häufigste Erkrankung, an der 34,3% der Teilnehmer litten. Sie wurde im Vergleich zu den von Seher et al. (2000) berichteten Prävalenzen um 8% höher angegeben.

Die Dyspepsie oder der Reizmagen, ein Syndrom funktioneller Störungen des Magens idiopathischer Ursache, wurde von 13,4 % der Teilnehmer genannt.

Die Ulkus ventrikuli- und Ulkus duodeni-Prävalenzen lagen mit 8% bzw. 3,8% niedriger als die Vergleichszahlen des Gesundheitssurveys von 1998 (Seher et al., 2000).

Karzinome des Magens einschließlich des MALT-Lymphoms wurden nicht berichtet.

¹ Alle in die Auswertung eingehenden Erkrankungen und Symptome sind selbst berichtet

4.5.1 Häufigkeit gastroduodener Erkrankungen in den Teilkollektiven

Schlüsselt man das Ergebnis der Befragung nach den beiden Teilkollektiven auf, so wird deutlich, dass die Prävalenz der Ulkuserkrankungen im ASTA-Kollektiv, das deutlich weniger *H. pylori*-positive Teilnehmer zählte als das TIS-Kollektiv, deutlich höher lag als im TIS-Kollektiv. Hingegen wurden Gastritis und Dyspepsie annähernd gleich oft genannt.

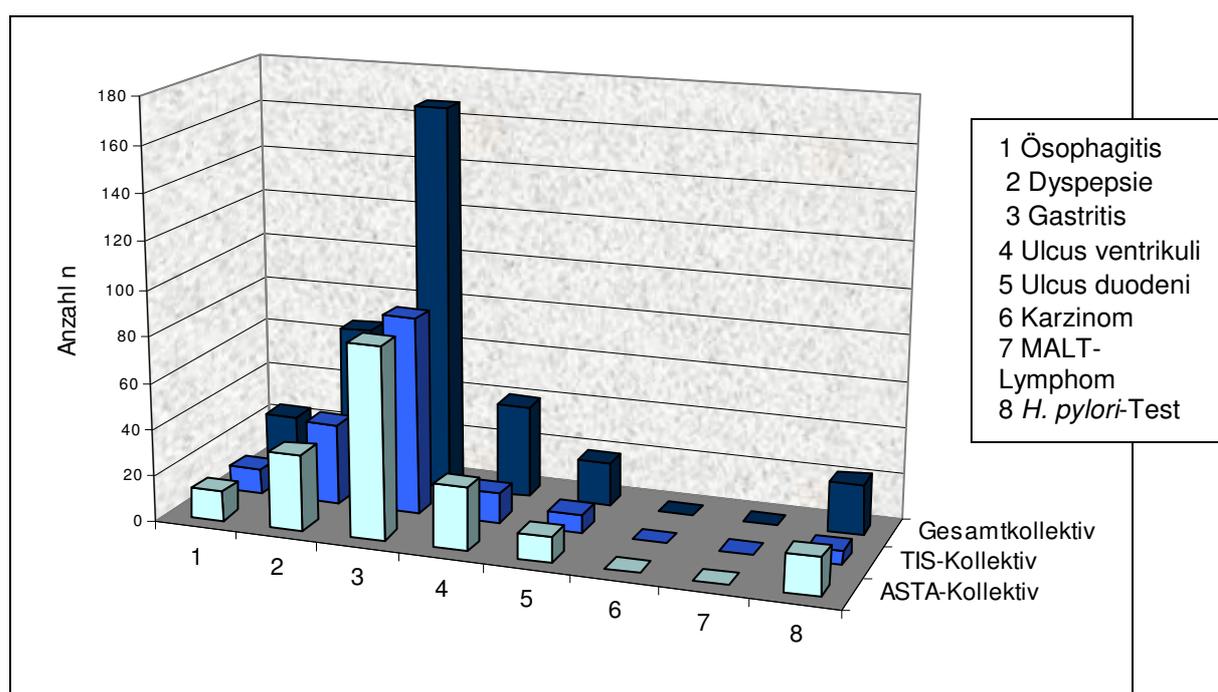


Abb. 4.16: Gastroduodenale Erkrankungen in der selbst berichteten Krankengeschichte der Teilnehmer in den Teilkollektiven

Im ASTA-Kollektiv lag auch die Rate der Personen, die sich bereits einem *H. pylori*-Test unterzogen hatten, deutlich höher.

4.5.2 Häufigkeit gastroduodener Erkrankungen bei Eltern und Geschwistern

Als Prädiktor für eine *H. pylori*-Infektion hat sich die Diagnose einer gastroduodenalen Folgeerkrankung bei Eltern und/oder Geschwistern erwiesen. Die Häufigkeit gastroduodener Erkrankungen sollte in allen drei Untergruppen eine annähernd gleiche Verteilung zeigen.

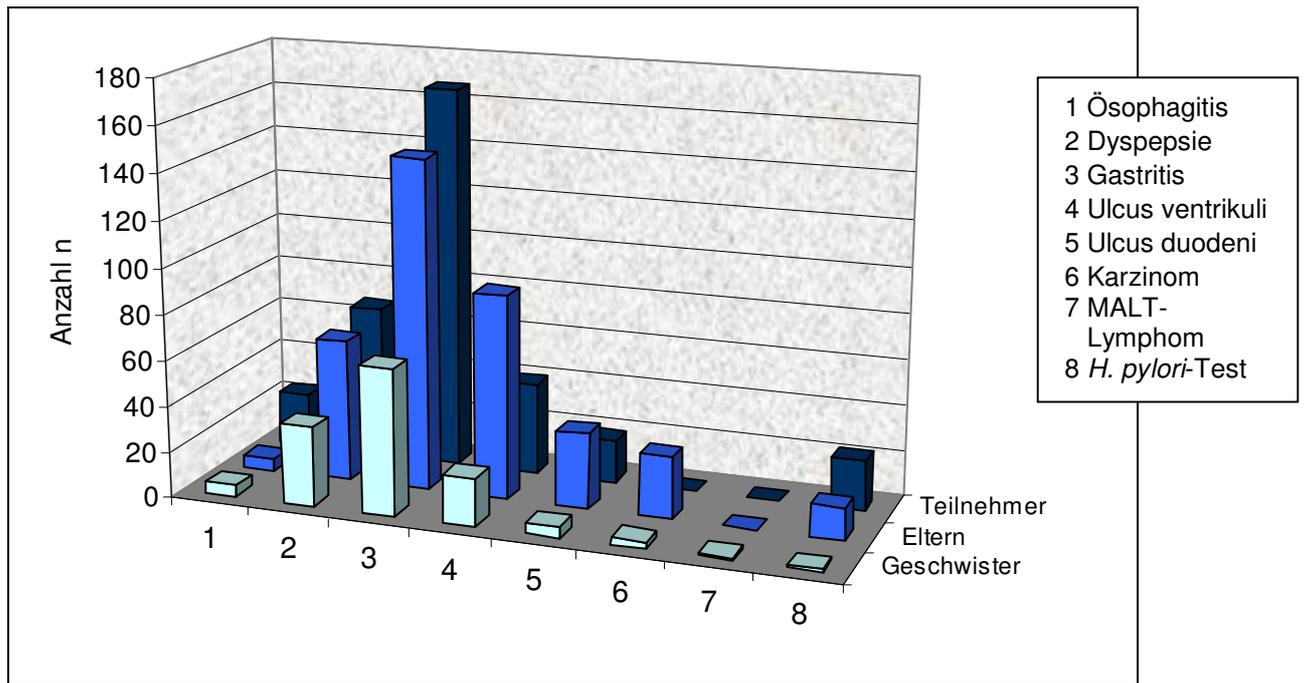


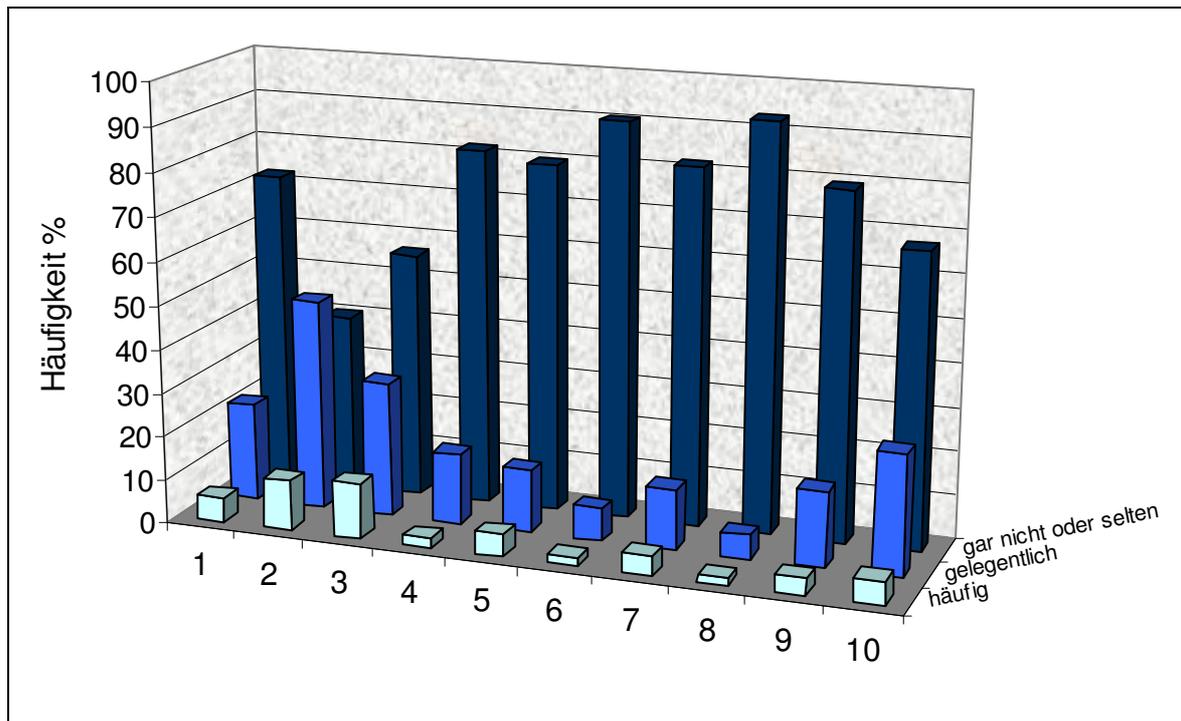
Abb.4.17: Verteilung der gastroduodenalen Erkrankungen bei Teilnehmern, Eltern und Geschwistern

4.5.3 Häufigkeit von Oberbauchbeschwerden

Im Fragebogen wurde ein Kanon von Oberbauchbeschwerden abgefragt. Die abgefragten Einzelsymptome treten nicht nur beim dyspeptischen Syndrom, sondern auch bei akuter und chronischer Gastritis, einer beginnenden Ulkuserkrankung sowie der Refluxkrankheit auf. Dem Arzt dienen sie als Hinweis auf Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes und werden in der Anamnese zur Diskriminierung der einzelnen Erkrankungen herangezogen. Die typischen Alarmsymptome der Ulkuserkrankung oder einer malignen Entwicklung im Oberbauch wurden nicht abgefragt.

Die Häufigkeitsanalyse von Oberbauchbeschwerden und gastroduodenalen Erkrankungen dient als Ausgangspunkt für weitere analytisch-statistische Untersuchungen in bezug auf *H. pylori*-Status und Lebensstilfaktoren.

Die Analyse der Oberbauchbeschwerden zeigte, dass die Unverträglichkeit bestimmter Speisen, das Völlegefühl, das Sodbrennen und Unterbauchbeschwerden/Durchfall besonders häufig genannt wurden. Da nach länger andauernden Beschwerden gefragt wurde, konnte von einer Chronifizierung ausgegangen werden.



1 Unverträglichkeit bestimmter Speisen, 2 Völlegefühl,
 3 Sodbrennen, 4 Appetitlosigkeit, 5 Übelkeit/Erbrechen,
 6 Obb vor der Mahlzeit, 7 Obb nach der Mahlzeit,
 8 Obb nach der Alkoholgenuss, 9 sporadische Obb,
 10 Unterbauchbeschwerden/Durchfall

Abb. 4.18: Häufigkeit der Oberbauchbeschwerden in der selbst berichteten Krankengeschichte der Teilnehmer

4.5 Quantitative Analyse der Fragebogen und Labordaten für die Zielvariable „Gastritis“

Um Prädiktoren für eine Gastritis zu identifizieren, wurden bivariate Analysen zum Beschwerdenkomplex im Oberbauch, Lebensstilfaktoren wie Umgang mit Alkohol, Tabak, Ernährungsgewohnheiten und Stress sowie so wie zum Alter durchgeführt. Aufgrund der großen Datenmenge werden hier nur die bivariaten Analysen vorgestellt, die sich als signifikant herausstellten. Der Übersichtlichkeit wegen wird bei den Kreuztabellen auf die Prozentangabe verzichtet.

4.6.1 Gastritis und „*Helicobacter pylori*-Status“

Die Assoziation zwischen Gastritis und *H. pylori*-Status wurde unter Punkt 4.4.5 bereits als nicht signifikant beschrieben.

4.6.2 Gastritis und „Alter“

Zur bivariaten Analyse der Beziehung Gastritis und Alter wurden die Altergruppen 1 und 2 sowie die Altersgruppen 3 und 4 zusammengezogen und gegenübergestellt. Die Analyse zeigte eine signifikante Beziehung zwischen Gastritis und Alter.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Älter als 39 Jahre	2,76	1,04 – 4,23	0,034
RR Älter als 39 Jahre	1,74	1,06 – 2,85	

Tab. 4.37: Assoziative Maße Gastritis und „Alter“

4.6.3 Gastritis und „Gastroduodenale Beschwerden“

Die im Fragebogen in drei Kategorien vorgegebenen Antworten zu den Oberbauchbeschwerden wurden dahingehend umkodiert, dass eine ja/nein-Auswertung möglich war.

Im Beschwerdenkanon des Oberbauchs konnten in der bivariaten Analyse folgende Symptome signifikant zur Gastritis assoziiert werden:

- Sporadisch auftretende Schmerzende im Oberbauchbereich,
- Oberbauchbeschwerden vor einer Mahlzeit
- Oberbauchbeschwerden nach einer Mahlzeit
- Völlegefühl
- Unverträglichkeit von bestimmten Speisen
- Sodbrennen
- Übelkeit
- Unterbauchbeschwerden/Durchfall

Während für die Zielvariable „*H. pylori*-Status“ nur das Symptom „Unverträglichkeit von bestimmten Speisen“ als assoziierte Variabale identifiziert werden konnte, erwies

sich für die Variable „Gastritis“ ein ganzer Kanon von Symptomen in der bivariaten Analyse als assoziiert.

Die assoziativen Maße sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Sporadisch auftretende schmerzende Oberbauchbeschwerden	3,50	1,90 – 6,50	>0,001
RR Sporadisch auftretende schmerzende Oberbauchbeschwerden	2,03	1,52 – 2,72	
OR Oberbauchbeschwerden vor einer Mahlzeit	5,65	3,01 – 10,67	>0,001
RR Oberbauchbeschwerden vor einer Mahlzeit	2,65	2,00 – 3,51	
OR Oberbauchbeschwerden nach einer Mahlzeit	5,02	2,13 – 12,08	>0,001
RR Oberbauchbeschwerden nach einer Mahlzeit	2,34	1,72 – 3,20	
OR Völlegefühl	2,62	1,52 – 4,34	>0,001
RR Völlegefühl	1,97	1,34 – 4,54	>0,001
OR Unverträglichkeit von bestimmten Speisen	2,98	1,74 – 5,12	
RR Unverträglichkeit von bestimmten Speisen	1,99	1,47 – 2,69	
OR Sodbrennen	2,27	1,37 3,75	>0,001
RR Sodbrennen	1,74	1,26 – 2,39	
OR Übelkeit	2,69	1,18 – 6,13	0,008
RR Übelkeit	1,79	1,23 2,61	
OR Unterbauchbeschwerden/Durchfall	2,12	1,27 – 3,54	0,002
RR Unterbauchbeschwerden/Durchfall	1,63	1,20 2,22	

Tab. 4.38: Assoziative Maße Gastritis und „Oberbauchbeschwerden rekurrent“

Für die Zielvariable „Diagnose Dyspepsie/Reizmagen“ wurden signifikante Assoziationen für dieselben Variablen mit Ausnahme der „Oberbauchbeschwerden vor der Mahlzeit“ gefunden.

4.6.4 Gastritis und „Lebensstilfaktoren“

Im Folgenden werden Auswertungen zur Assoziation zwischen der Zielvariablen „Gastritis“ und den unabhängigen Variablen „Rauchen“, „Stress“ und „Hektische Nahrungsaufnahme“ beschrieben.

Zur bivariaten Analyse der Assoziation zwischen „**Raucherstatus**“ und „Gastritis“ wurden Exraucher und Gelegenheitsraucher (n = 43) von der Berechnung der OR

und der RR ausgeschlossen. Rauchen war in der bivariaten Analyse signifikant mit der Gastritis assoziiert.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR _{Raucher}	3,10	1,21 – 842	0,009
RR _{Raucher}	2,34	1,11 – 4,94	

Tab. 4.39: Assoziative Maße Gastritis und „Rauchen“

Als Messinstrument für „**Andauernden wahrgenommenen Stress**“ diente das Stressinstrument nach Cohen et al., 1983.

Die Cohenskala für wahrgenommenen Stress wurde entsprechend der von Cohen beschriebenen Weise ausgewertet. Die assoziative Gegenüberstellung von hohem und niedrigem Stresslevel ergab eine signifikante Beziehung.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR _{Stresslevel hoch}	2,76	1,04 – 4,23	0,034
RR _{Stresslevel hoch}	1,74	1,06 – 2,85	

Tab. 4.40: Assoziative Maße „Gastritis“ und „Stresslevel“

Im Fragebogen wurden die Teilnehmer in einem Fragenblock zu den allgemeinen Ernährungsgewohnheiten befragt. Dabei wurde nach Nahrungsmittelvorlieben und nach Charakteristika der Nahrungsaufnahme gefragt.

Als signifikant erwies sich die Assoziation zwischen „Gastritis“ und „**Hektischer Nahrungsaufnahme**“.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR _{Hektische Nahrungsaufnahme}	1,60	1,08 – 2,38	0,014
RR _{Hektische Nahrungsaufnahme}	1,36	1,06 – 1,74	

Tab.4.41: Assoziative Maße Gastritis und „Hektische Nahrungsaufnahme“

4.6.5 Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „Gastritis“

Im logistischen Regressionsmodell, welches eine Adjustierung auf die Variablen „Diagnose Dyspepsie“, „Hektische Nahrungsaufnahme“ und „Raucher“ beinhaltet, ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen positiven *H. pylori*-Status und Gastritis.

		Sig.	OR	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
1	Diagnose Dyspepsie	,000	6,446	3,388	12,262
2	Hektische Nahrungsaufnahme	,022	1,719	1,081	2,733
3	Alter >39 Jahren	,002	1,468	1,287	2,962
4	Raucher	,000	2,940	1,773	4,875
5	<i>H. pylori</i> -positiv	,031	1,668	1,048	2,653

Tab. 4.42: Logistisches Regressionsmodell für die Zielvariable „Gastritis“

4.6.6 Korrelation zwischen Gastritis und „Dyspepsie“

Ein entscheidender Einflussfaktor im Modell ist die „Diagnose Dyspepsie“, die hochsignifikante Korrelation nach Pearson zur „Diagnose Gastritis“ aufweist.

		Diagnose Dyspepsie	Diagnose Gastritis
Diagnose Dyspepsie	Korrelation nach Pearson	1	,522(**)
	Signifikanz (2-seitig)	.	,000
	N	493	493
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab. 4.43: Korrelationstabelle Gastritis und „Dyspepsie“

4.7 Quantitative Analyse der Fragebogen- und Labordaten für die Zielvariable „Ulkkuserkrankung“

Im Folgenden werden beide Ulkkuserkrankungen, das Zwölffingerdarm- und das Magengeschwür nach der Methode von Seher et al., (2000), für die Auswertung zur variablen „Ulkkuserkrankung“ zusammengefasst.

4.7.1 Ulkkuserkrankung und „*Helicobacter pylori*-Status“

Die bivariate Analyse ergab eine signifikante Assoziation zwischen einer Ulkkuserkrankung und dem positiven *H. pylori*-Status.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Positiver <i>H. pylori</i> -Status	3,23	1,55 – 6,82	>0,001
RR Positiver <i>H. pylori</i> -Status	2,92	1,55 – 5,52	

Tab. 4.44: Assoziative Maße Ulkkuserkrankung und „*H. pylori*-Status“

In der **deutschen Subpopulation**, in der ausschließlich Teilnehmer mit Eltern deutscher Staatsangehörigkeit vertreten waren, war die Beziehung signifikant mit dem *H. pylori*-Status assoziiert, bei der Population, deren Teilnehmer mit Eltern nicht deutscher Staatsangehörigkeit vertreten waren, war dies nicht der Fall.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Ulkkuserkrankung bei positivem <i>H. pylori</i> -Status Eltern deutsch	3,03	1,27 – 7,33	0,001
RR Ulkkuserkrankung bei positivem <i>H. pylori</i> -Status Eltern deutsch	1,75	1,28 – 2,41	
OR Ulkkuserkrankung bei positivem <i>H. pylori</i> -Status Eltern nicht deutsch	1,91	0,40 - 3,45	0,365
RR Ulkkuserkrankung bei positivem <i>H. pylori</i> -Status Eltern nicht deutsch	1,23	0,83– 1,81	

Tab. 4.45: Assoziative Maße Ulkkuserkrankung bei positivem „*H. pylori*-Status“ und „Nationalität der Eltern deutsch/nicht deutsch“

Die Ulkkuserkrankung war bei den Teilnehmern mit „**Eltern-Staatsangehörigkeit deutsch**“ signifikant mit dem *H. pylori*-Status assoziiert, was hingegen bei den Teilnehmern, deren Eltern eine andere Staatsangehörigkeit besitzen/besäßen nicht zu beobachten war.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR <i>H. pylori</i> -positiv, deutsche Population	3,11	1,39 – 6,86	>0,001
RR <i>H. pylori</i> -positiv, deutsche Population	2,73	1,46 – 5,11	

Tab 4.46: Assoziative Maße Ulkuserkrankung, „*H. pylori*-Status“ und „Staatangehörigkeit der Eltern“

4.7.2 Ulkuserkrankung und „Alter“ und „Geschlecht“

Zwischen Ulkuserkrankung dem Alter gab es eine signifikante Assoziation, die sich zwischen der Ulkuserkrankung und dem Geschlecht nicht darstellte.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Alter höher 39	2,65	1,34 – 5,29	0,02
RR Alter höher 39	2,42	1,34 – 4,25	
OR Geschlecht weiblich	1,30	0,67 – 2,58	0,41
RR Geschlecht weiblich	1,27	0,72 – 2,26	

Tab. 4.47: Assoziative Maße für Ulkuserkrankung und „Alter“ und „Geschlecht“

4.7.3 Ulkuserkrankung und „Gastroduodenale Beschwerden“

Neben den Alarmsymptomen, die vorrangig auf ein hämorrhagisches Ulkus hindeuten, werden für das Frühstadium eines Ulkus Symptome beschreiben, die eine deutliche Schmerzempfindung beschreiben, die sich langsam ankündigt, dann aber doch in schneller Heftigkeit auftritt. In abgeschwächter Form erleben auch Patienten mit prä-ulzerösen Veränderungen wie Mikroerosionen diese Symptome.

Da in der Studienpopulation mit prä-ulzerösen Veränderungen zu rechnen war, wurde auch auf diese Symptome kontrolliert, die mit der Ulkuserkrankung einhergehen und von denen folgende gastroduodenale Symptome signifikant mit der Ulkuserkrankung assoziiert waren:

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Oberbauchbeschwerden vor der Mahlzeit	2,96	1,12 – 7,68	>0,025
RR Oberbauchbeschwerden vor der Mahlzeit	2,55	1,13 – 5,76	
OR Oberbauchbeschwerden nach der Mahlzeit	2,49	1,09 – 5,92	0,022
RR Oberbauchbeschwerden nach der Mahlzeit	2,25	1,12 – 4,54	
OR sporadisch auftretende Oberbauchbeschwerden	2,40	1,07 – 5,85	0,032
RR sporadisch auftretende Oberbauchbeschwerden	2,17	1,08 – 4,44	
OR Unverträglichkeit von bestimmten Speisen	3,99	1,71 – 9,33	>0,001
RR Unverträglichkeit von bestimmten Speisen	3,41	1,71 – 6,78	

Tab. 4.48: Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Gastroduodenale Beschwerden“

4.7.4 Ulkuserkrankung und „Eigene sowie Familienanamnese“

Die enge Beziehung zwischen „**Gastritis**“ und „**Ulkuserkrankung**“ wurde in der bivariaten Analyse deutlich. Die Assoziation war hochsignifikant.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Gastritis	7,68	3,28 – 11,57	>0,001
RR Gastritis	6,49	3,06 – 10,77	

Tab. 4.49: Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Diagnose Gastritis“

Die Analyse der Assoziation zwischen der „**Ulkuserkrankung bei einem Elternteil**“ und der eigenen Ulkuserkrankung ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Elterndiagnose Ulkuserkrankung	3,63	1,54 – 8,51	>0,001
RR Elterndiagnose Ulkuserkrankung	3,22	1,59 – 6,49	

Tab. 4.50: Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Elterndiagnose Ulkuserkrankung“

4.7.5 Ulkuserkrankung und „Lebensstilfaktoren“

Im Folgenden werden Auswertungen zur Assoziation zwischen der Zielvariablen Ulkuserkrankung und den unabhängigen Variablen „Rauchen“ und „Stress“ beschrieben.

„**Rauchen**“ und die Ulkuserkrankung waren signifikant miteinander assoziiert

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR _{Raucher}	2,05	1,04 – 4,29	0,038
RR _{Raucher}	1,92	1,05 – 3,60	

Tab. 4.51: Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Rauchen“

Wahrnehmbarer Stress, ermittelt mit dem Cohen-Stress-Instrument (Cohen et al., 1983) und Ulkuserkrankung waren in der bivariaten Analyse signifikant miteinander assoziiert.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR _{Stress}	1,72	1,02 – 2,92	0,030
RR _{Stress}	1,64	1,04 – 2,58	

Tab. 4.52: Assoziative Maße Ulkuserkrankung und „Stress“

Eine kausale Beziehung besteht zwischen dem gastrischen Ulkus und der regelmäßigen Einnahme von nicht-steroidalen anti-rheumatischen Wirkstoffen und Antirheumatika (Laine, 2002).

In der **nicht-deutschen Population** war die Rate derjenigen Teilnehmer, die über längere Zeit NSAR einnahmen (9,9%), signifikant höher als in die in der deutschen Population 1,1% ($p=0,02$).

Der signifikante Zusammenhang zwischen der Einnahme von Schmerzmitteln und Antirheumatika und der Ulkuserkrankung konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden.

	OR/RR	KI 95%	p-Wert
OR Magenulkus	2,83	1,16 – 6,75	0,008
RR Magenulkus	1,13	1,04 – 1,30	
OR Duodenalulkus	1,04	1,0 – 8,45	0,40
RR Duodenalulkus	1,03	1,0 – 1,20	
OR Ulkuserkrankung	1,56	1,09 – 4,88	0,001
RR Ulkuserkrankung	1,21	1,03-1,78	

Tab. 4.53: Assoziationen Ulkus und „NSAR/ASS-Einnahme“

Die Korrelation zwischen den ulkusauslösenden NSAR und *H. pylori* war schwach.

		Schmerzmittel	<i>H. pylori</i> -Status
Schmerzmittel	Korrelation nach Pearson	1	,066
	Signifikanz (2-seitig)	.	,146
	N	488	488

Tab. 4.54: Korrelation zwischen NSAR/ASS-Einnahme und *H. pylori*-Status

4.7.6 Logistisches Regressionsmodell mit Zielvariabler „Ulkuserkrankung“ in der Gesamtpopulation

Das multivariate Modell ergab eine Odds-Ratio für den *H. pylori*-Status von 5,6. Im Modell waren „Alter“ und „Oberbauchbeschwerden nach der Mahlzeit“ nicht mit der Ulkuserkrankung assoziiert.

		Sig.	OR	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
1	Raucher	0,038	3,039	1,065	8,675
2	Positiver <i>H. pylori</i> -Status	>,001	5,625	1,729	18,300
3	Stress	0,045	3,323	1,027	10,747
4	Elterndiagnose Ulkuserkrankung	0,022	3,342	1,193	9,359
5	Alter höher als 39 Jahre	0,069	2,706	0,926	7,912
6	Oberbauchbeschwerden nach der Mahlzeit	0,123	1,564	0,899	3,224
7	NSAR/ASS	0,028	4,833	1,354	12,349

Tab.4.55: Logistische Regression zur Zielvariablen „Ulkuserkrankung“

4.7.7 Logistisches Regressionsmodell mit Zielvariabler „Ulkkuserkrankung“ in der deutschen Population

Im Modell für die deutsche Population wurde die Assoziation noch deutlicher. Gleiches konnte bei den Variablen „Stress“, „Raucher“ und „Elterndiagnose Ulkkuserkrankung“ beobachtet werden. In der deutschen Population war die Beziehung zwischen „Oberbauchbeschwerden nach der Mahlzeit“ und der Ulkkuserkrankung im Modell signifikant.

		Sig.	OR	95% Konfidenzintervall	
				unterer Wert	oberer Wert
1	Alter höher als 39 Jahre	0,116	3,169	,753	13,342
2	Positiver <i>H. pylori</i> -Status	<0,001	7,858	1,740	35,476
3	Elterndiagnose Ulkkuserkrankung	0,009	6,304	1,582	25,117
4	Oberbauchbeschwerden nach der Mahlzeit	0,019	3,137	1,204	8,174
5	Stress	0,041	5,397	1,068	27,268
6	Raucher	0,008	6,380	1,613	25,224
7	NSAR/ASS	0,981	1,091	0,987	7,452

Tab. 4.56: Logistische Regression zur Zielvariablen „Ulkkuserkrankung“ in der deutschen Population

4.8 Weiterbehandlung durch den Hausarzt oder Gastroenterologen- Klinische Befunde

Nach Erstellung des Risikoprofils wurde 174 *H. pylori*-positiven Personen empfohlen, sich zur Weiterberatung und/oder Weiterbehandlung an den Hausarzt oder Gastroenterologen zu wenden. 87 (50,5%) Personen dieser Auswahl klagten über Oberbauchbeschwerden, die vor der Befragung rekurrent auftraten, bei 78% dieser Personengruppe hatten die Beschwerden aber nicht zu einem Arztbesuch geführt.

19 *H. pylori*-negativen Personen, die angaben, an rekurrenten Oberbauchschmerzen zu leiden, wurde empfohlen, den Hausarzt aufzusuchen, um die Symptomatik abklären zu lassen. 12 Personen litten regelmäßig unter heftigem Sodbrennen, sieben Personen unter anderen dyspeptischen Beschwerden.

4.8.1 Gastroskopisch-histologische Befunde - *H. pylori*-Status nach HUT[®]- oder CLO[®]-Test und Färbung der Biopsieproben

Von 52 Teilnehmern (30% der im Risikoprofil erfassten Teilnehmer) wurden durch die behandelnden Ärzte Befundberichte an den Betriebsarzt geschickt, die von dort in anonymisierter Form zur Auswertung an die Studienleitung weitergeleitet wurden. Proben von 48 Teilnehmern waren im HUT[®]- oder CLO[®]-Test und in der Färbung positiv, bei zwei Teilnehmern konnte das Bakterium nur in der Färbung des Probematerials nachgewiesen werden. Die Wiederfindungsrate lag somit bei 96%. 37% der untersuchten Patienten klagten über rezurrenente Oberbauchbeschwerden in den letzten zwölf Monaten, 24% der Untersuchten auch im Zeitraum davor, 50,7% der Untersuchten waren beschwerdefrei. Das Gros der nach eigenen Angaben symptomatischen Patienten (86,4%) sah in den Beschwerden keinen Grund, einen Arzt aufzusuchen. 26 Teilnehmer (50%) waren männlich, der Alterdurchschnitt lag bei 40,9 Jahren.

4.8.2 Grad der Gastritis nach der Sydney-Klassifikation

Bei allen untersuchten Patienten, auch bei den im HUT[®]/CLO[®]-Test oder in der Färbung negativen Probanden, wurde eine Gastritis diagnostiziert.

Bei 4 Personen (7,7% der untersuchten *H. pylori*-positiven Personen) wurde eine superfaziale Antrumgastritis festgestellt, die dem 1. Grad nach der Sydney-Klassifikation in Chronizität und Aktivität entspricht.

39 Personen (75,0% der untersuchten *H. pylori*-positiven Personen) wiesen eine fortgeschrittene Antrumgastritis auf, die dem 2. Grad nach der Sydney-Klassifikation in Chronizität und Aktivität entspricht. Bei diesen Patienten konnte teilweise schon Lymphfollikelbildung in den tieferen Schichten der Magenmukosa festgestellt.

Bei 9 Personen wurde eine Antrumgastritis diagnostiziert, die dem 3. Grad nach der Sydney-Klassifikation in Chronizität und Aktivität entspricht. Alle Personen wiesen Lymphfollikel in den tieferen Schichten der Magenmukosa von Korpus und Antrum auf, die in ihrer Gesamtheit dem MALT-Organ entsprachen. Bis auf einen Fall, bei dem die Gastritis 2. Grades in Antrum und Korpus als gleich gradiert wurde, in allen anderen Fällen war der Grad der Korpusgastritis niedriger als der der Antrumgastritis.

4.8.3 Lymphfollikelbildung

18 Personen (43,2% der untersuchten *H. pylori*-positiven Personen) wiesen neben der Gastritis eine lymphozytäre Hyperplasie, eine Lymphfollikelbildung ersten Grades, auf.

Neun Personen (17,3% der untersuchten *H. pylori*-positiven Personen) wiesen neben der Gastritis, die bei allen Personen als Gastritis 3. Grades beschrieben wurde, eine lymphofollikuläre Hyperplasie auf.

Nur 23% der Personen, bei denen lymphozytäre oder lymphofollikuläre Prozesse im Antrum beschrieben wurden, klagten über Oberbauchbeschwerden.

4.8.4 Ulkusbildung und Frühstadien

Bei elf Personen mit Gastritis Grad 2 und 3 (19,2 % der untersuchten *H. pylori*-positiven Personen) wurden prä-ulzeröse Prozesse beobachtet.

Bei sechs Patienten (11,5 % der untersuchten *H. pylori*-positiven Personen) wurden Mikroerosionen im Antrum beschrieben, die in Häufigkeit und Graduierung variierten.

Bei drei Patienten wurde ein manifestes Ulkus ventrikuli diagnostiziert, bei einem Patienten wurde eine hochgradige Bulbitis und ein Ulkus duodeni festgestellt.

Bei einem Patienten wurde eine gastrale Metaplasie im Duodenum beschrieben, die aber noch nicht zur Bulbitis oder zu einem Ulkus duodeni geführt hatte. In der Biopsie aus dem Duodenum konnten *Helicobacter*-artige Bakterien nachgewiesen werden.

Während nur vier der Patienten mit Mikroerosionen Oberbauchsymptome beschrieben, war keiner der drei Ulkuspatienten beschwerdefrei.

Sieben der elf Patienten waren männlich, der Altersdurchschnitt lag bei 47,2 Jahren.

4.8.5 Andere histologische Veränderungen und Erkrankungen des Magens

Bei drei Patienten wurde eine intestinale Metaplasie diagnostiziert, wobei die Histologie einer Person den Übergang zwischen intestinaler Metaplasie und Atrophie andeutete.

Bei zwei Patienten wurden fibrinöse Prozesse im Antrum nachgewiesen.

Drei der fünf Patienten waren männlich, der Altersdurchschnitt lag bei 48,5 Jahren.

Bei einer 23-jährigen beschwerdefreien weiblichen Patientin wurde ein primäres MALT-Lymphom diagnostiziert, das Antrum-bezogen war.

Bei einem beschwerdefreien 54 Jahre alten Mann wurde ein Adenokarzinom *in situ* festgestellt, welches umgehend durch einen operativen Eingriff entfernt wurde. Der Patient wurde mit Bestrahlung onkologisch nachbehandelt.

4.8.6 Veränderungen des oberen Magenbereiches und des Ösophagus

Bei zehn Personen der *H. pylori*-positiven Teilnehmer, von denen Befunde vorlagen, wurde eine Ösophagitis diagnostiziert. In fünf Fällen wurde diese dem 1. Grad, in vier Fällen dem 2. Grad und in einem Fall dem 3. Grad der Ösophagitis-Graduierung zugeordnet.

Bei einem Patienten ergab die histologische Untersuchung ein Barrett-Syndrom und eine Tendenz zur Bildung von Riesenfalten in der Magenmukosa.

Sechs der zehn Patienten waren männlich, der Altersdurchschnitt lag bei 39,7 Jahren. Alle Patienten klagten über heftiges und häufiges Sodbrennen.

4.8.7 Arztberichte der *H. pylori*-negativen an den Hausarzt verwiesenen Patienten

Von sechs der 19 Patienten (31,5% der untersuchten *H. pylori*-negativen Personen) die unter heftigen und wiederkehrenden Oberbauchbeschwerden litten, lagen Arztberichte vor.

Nur einer dieser Patienten wurde gastroscopisch untersucht. Bei diesem unter häufigem Sodbrennen leidenden 63 Jahre alten Mann wurde vom Arzt ein Ösophaguskarzinom im fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Der Studienteilnehmer verstarb kurz nach der Diagnose.

4.8.8 Behandlung der Patienten

Bei sieben der 52 untersuchten *H. pylori*-positiven Patienten (13,5%) wurde keine Behandlung durchgeführt. Alle Patienten wiesen eine Oberflächengastritis und keine weiteren Veränderungen der Magenmukosa auf. Der Altersdurchschnitt lag bei 45,6 Jahren.

Bei 31 Personen (59,6%) wurde eine Eradikationstherapie durchgeführt. In dieser Gruppe befanden sich ausnahmslos Patienten mit höher gradiger Gastritis und Folgeerkrankungen.

25 dieser Patienten (48,1% der untersuchten *H. pylori*-Positiven) wurden mit dem französischen *Tripel*-Schema behandelt, sechs Personen (11,5% der untersuchten *H. pylori*-Positiven) nach dem italienischen Schema.

Die Eradikationskontrolle zeigte, dass die Behandlung bei 29 Personen (93,5% der untersuchten *H. pylori*-Negativen) erfolgreich war.

Bei 20 Personen (64% der untersuchten *H. pylori*-Negativen) konnte das Bakterium im Atemtest nicht mehr nachgewiesen werden. Zwei Patienten hingegen weisen einen erhöhten $^{13}\text{CO}_2$ -Wert auf.

Neun Personen, ausnahmslos Patienten mit prä-ulzerösen und ulzerösen Veränderungen, unterzogen sich einer zweiten Gastroskopie, die belegte, dass die ulzerösen Veränderungen remissiv waren. Remission konnte auch bei der Patientin mit primärem MALT-Lymphom nachgewiesen werden. Die neun gastroskopierten Patienten zeigten nach Eradikation keine Hinweise auf eine Infektion mit *Helicobacter pylori*.

Zwei der der untersuchten *H. pylori*-negativen Personen (3,8%), wurden mit Protonenpumpenhemmern behandelt. Beide Patienten klagten über Oberbauchbeschwerden, die sich nach Behandlung abschwächten.

4.9 Kultur-Isolate aus Biopsien zur genetischen Charakterisierung

Bei den 49 durchgeführten Gastroskopen konnten 39 native Biopsien jeweils aus Korpus und Antrum zur Kultur von *Helicobacter pylori* gewonnen werden. In 34 Fällen war die Anzucht erfolgreich. Das Stammmaterial wurde zur weiteren molekularbiologischen Genotypisierung an das Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg weitergeleitet. Die Charakterisierung erfolgt derzeit im Rahmen zweier Dissertationen.

In Zusammenarbeit mit Manfred Kist und Stefan Bereswill, Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg, wurde ein Genotypisierungsmodell exemplarisch an einer Stammsammlung klinischer Isolate entwickelt. Die Arbeiten und Ergebnisse dieser Studie, die Grundlage für die weitere Charakterisierung sind, wurden bereits anderweitig beschrieben, so dass unter Berücksichtigung des Umfangs dieser Arbeit hier nur auf die gemeinsame Publikation verwiesen werden kann (Bereswill et al., 2000). Als mitteleuropäischer Referenztyp für virulente *H. pylori*-Stämme wurde folgendes Modell postuliert:

vacA s1a/m1a-ribA1-vacAP3-cagIR3

Kapitel V - Ergebnisse der Nachfrage und der Ärztebefragung in Ostwestfalen-Lippe zur *Helicobacter pylori*-Infektion

Die Nachfrage bei den im Risikoprofil erfassten Teilnehmern sollte Auskunft über das weitere Vorgehen der Niedergelassenen geben, um Einblicke darüber zu gewinnen, ob Hausärzte und Gastroenterologen leitlinienorientiert diagnostizieren und behandeln.

Da bei der Nachfrage eine Vorselektionierung in Hinsicht auf den positiven Serostatus stattgefunden hatte, konnten diagnostische Maßnahmen der Niedergelassenen nicht beobachtet werden. Um Aussagen darüber machen zu können, schloss sich eine Befragung von Niedergelassenen der Region in Hinsicht auf das Spektrum des Wissens über die Infektion und den Maastrichtkonsensus sowie die Diagnose- und Behandlungsindikationen an.

5.1 Nachfrage – *Follow-up* bei den im Risikoprofil erfassten Teilnehmern

Die Personen, die nach Erstellung eines Risikoprofils gebeten wurden, einen Arzt zu konsultieren, wurden nach einem Jahr mit einem weiteren Fragebogen über eine Weiterberatung oder Weiterbehandlung durch den Hausarzt oder Gastroenterologen befragt.

Da es in der Zeit zwischen der Erstbefragung und Nachfrage in beiden Firmenstandorten durch Verkauf von Firmenbereichen und durch Auflösung einiger Abteilungen zu Veränderungen in den Betriebspopulationen gekommen war, konnten von den 193 im Risikoprofil ausgewählten Teilnehmern nur 143 Personen angeschrieben werden.

Von den 143 Teilnehmern sandten 81 den Fragebogen ausgefüllt zurück. Dies entsprach einem Rücklauf von 56,6 %.

5.1.1 *H. pylori*-Status der Befragten

96,3 % der Befragten (n = 78) waren als *H. pylori*-positiv eingestuft worden, 3,7% der Befragten (n=3) waren *H. pylori*-negativ und wurden wegen eines auffälligen Beschwerdebildes zum Hausarzt oder Gastroenterologen weiter verwiesen. Bei dieser Gruppe wurden ausschließlich Beratungen und keine weiteren diagnostischen Schritte durch den betreuenden Arzt durchgeführt.

Im Folgenden wurden nur die Personen weiter betrachtet, die als *H. pylori*-positiv eingestuft worden.

Die Auswertung der einzelnen *Items* erfolgte deskriptiv nach Häufigkeiten:

5.1.2 Arztwahl, Beratung und Behandlung

Der Großteil der Befragten gab an, sich an den Hausarzt gewandt zu haben.

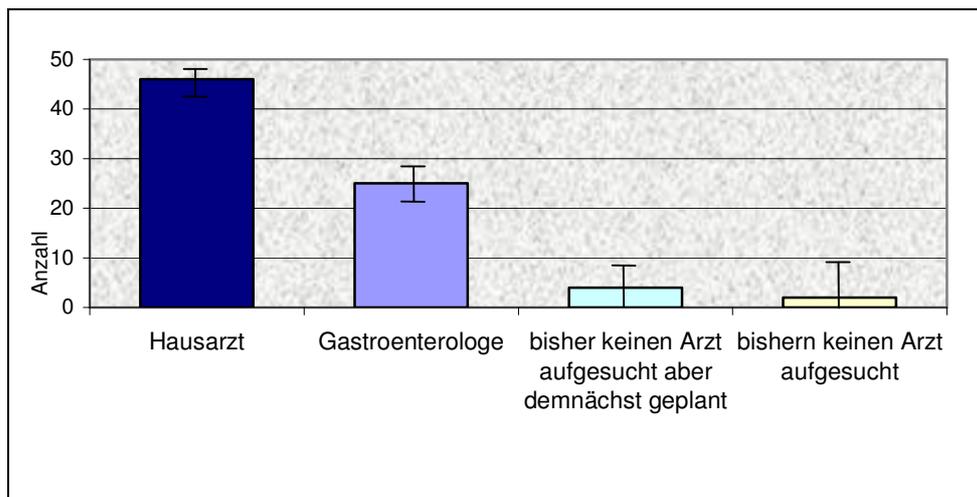


Abb. 5.1: Arztkonsultation

62,8 %, die überwiegende Zahl der Teilnehmer, wurden beraten und gastroskopiert.

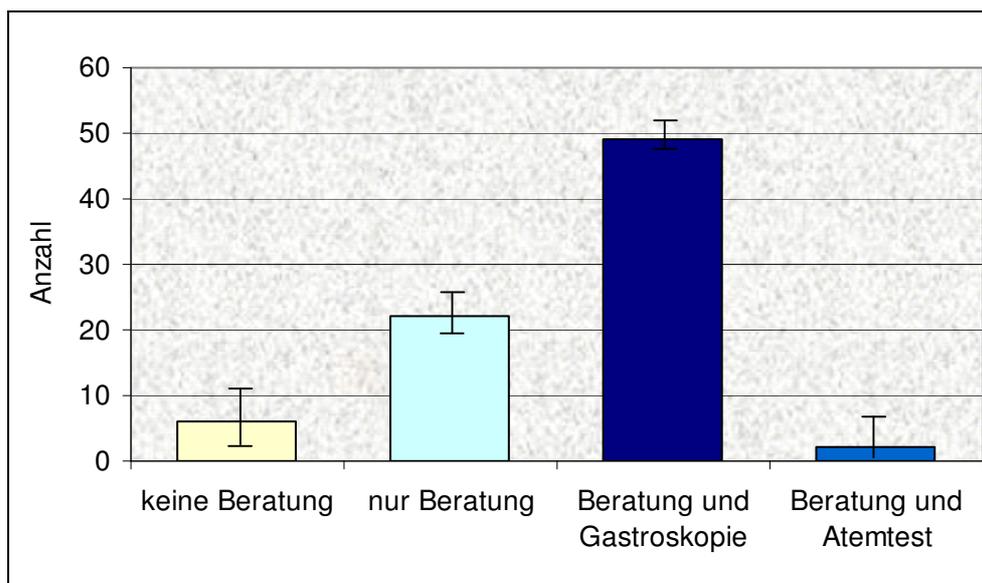


Abb. 5.2: Beratung und Behandlung durch den Arzt

Allen 52 Teilnehmern, bei denen eine Gastroskopie oder ein Atemtest durchgeführt wurde, wurde das Ergebnis der Untersuchung durch den behandelnden Arzt mitgeteilt.

Die Gastroskopie bzw. der Atemtest bestätigte bei 93,8 % (n = 48) der untersuchten Teilnehmer das Studentestergebnis, bei drei Teilnehmern konnte die Infektion nicht nachgewiesen werden. Diese wurden ausschließlich mittels Gastroskopie untersucht.

28,8% der gastroskopierten Teilnehmer wurden nicht weiterbehandelt, darunter die drei Personen, bei denen sich der positive *H. pylori*-Status im gastroscopischen Befund nicht bestätigte.

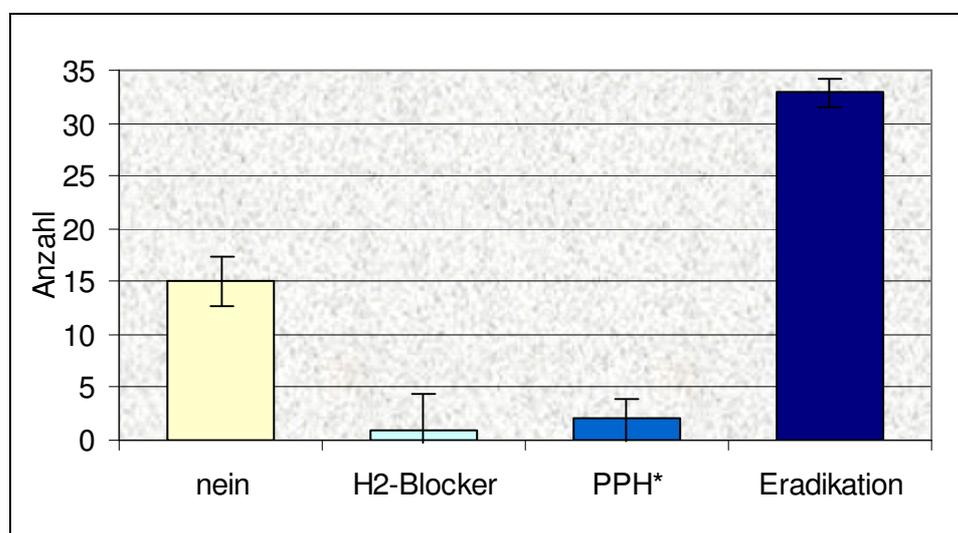


Abb. 5.3:
Behandlung
der *H. pylori*-
Infektion durch
den Arzt

Beim Großteil der mittels Gastroskopie untersuchten Teilnehmer (63,8%) wurde eine Eradikationstherapie durchgeführt.

Bei vier Personen, die nach der Beratung nicht weiter diagnostisch untersucht wurden, wurde ebenfalls eine Eradikationstherapie nach dem „*Test and Treat*“ - Prinzip eingeleitet, so dass insgesamt 47,4% der in der Nachfrage erfassten *H. pylori*-positiven Personen, mit einer Eradikationstherapie behandelt wurden.

76,3 % der Patienten (n=29) wurden anschließend vom Arzt darauf hingewiesen, dass, zur erfolgreichen Beendigung der Therapie, der Eradikationserfolg im Anschluss kontrolliert werden muss.

Bei diesen 29 Personen wurde eine Eradikationskontrolle durchgeführt, wobei der Atemtest oder eine erneute Gastroskopie eingesetzt wurden, wie Abb. 5.4 zeigt:

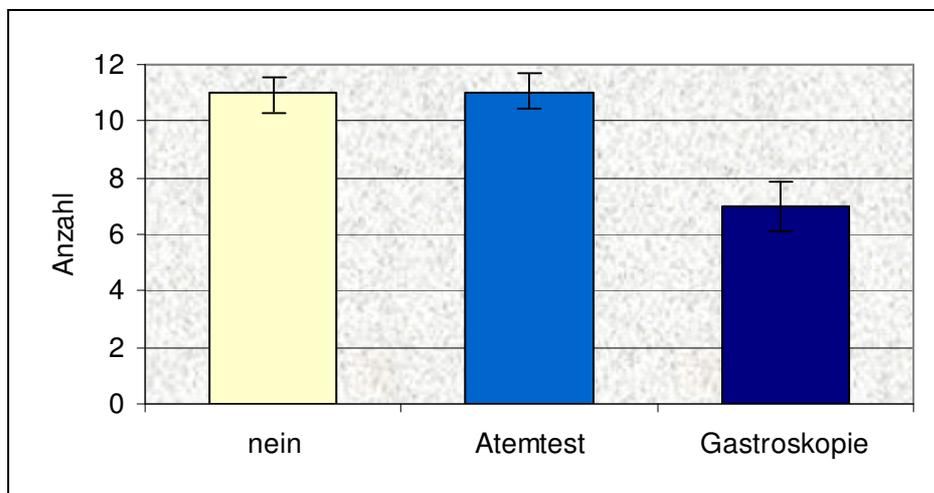


Abb. 5.4:
Eradikationskontrolle

Bei 14 der kontrollierten Patienten konnte kein *Helicobacter pylori* mehr nachgewiesen werden, in vier Fällen zeigte der gastroscopische Befund eine deutliche Reduktion der Bakterien.

47 Personen (58,8%) gaben an, vor dem Besuch des Arztes an Oberbauchbeschwerden gelitten zu haben.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit Oberbauchbeschwerden und ohne diese Beschwerden konnte in bezug auf die Häufigkeit einer durchgeführten Gastroskopie im Weiteren nicht beobachtet werden.

		Gastroskopie durchgeführt		Gesamt
		nein	ja	
früher Oberbauchbeschwerden	nein	13	19	32
	ja	15	30	45
Gesamt		28	49	77

Tab. 5.1: Oberbauchbeschwerden und Behandlung durch den Arzt

59,6% der mittels der Eradikationstherapie behandelten Patienten (n=31) gaben an, vor der Eradikation an Oberbauchbeschwerden gelitten zu haben.

Bei 17,3% der Behandelten stellte sich keine Beschwerdeverbesserung ein. 44,2% der Behandelten gaben an, eine Verbesserung des Beschwerdebildes festgestellt zu haben.

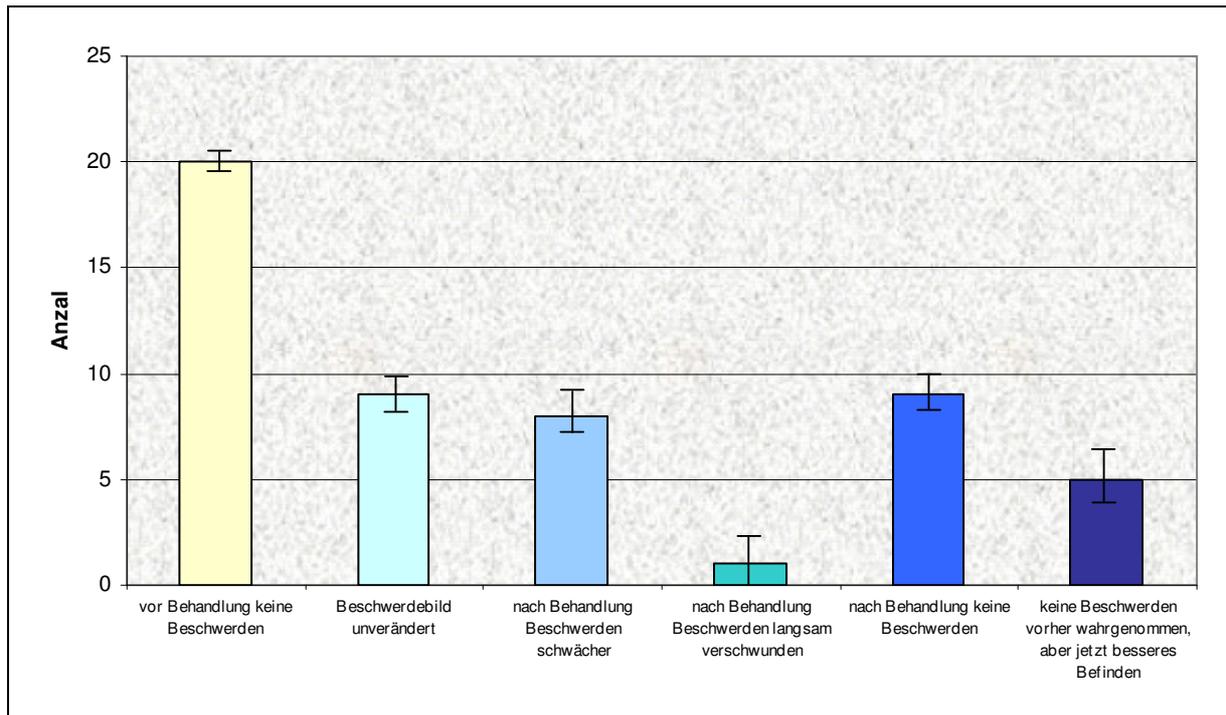


Abb. 5.5: Beschwerdebild nach der Behandlung

5.1.3 Patientenzufriedenheit

Zur Analyse der Patientenzufriedenheit wurden alle 81 Fragebögen einbezogen. 93% der Befragten waren mit der Beratung und/oder der Behandlung durch den Arzt zufrieden.

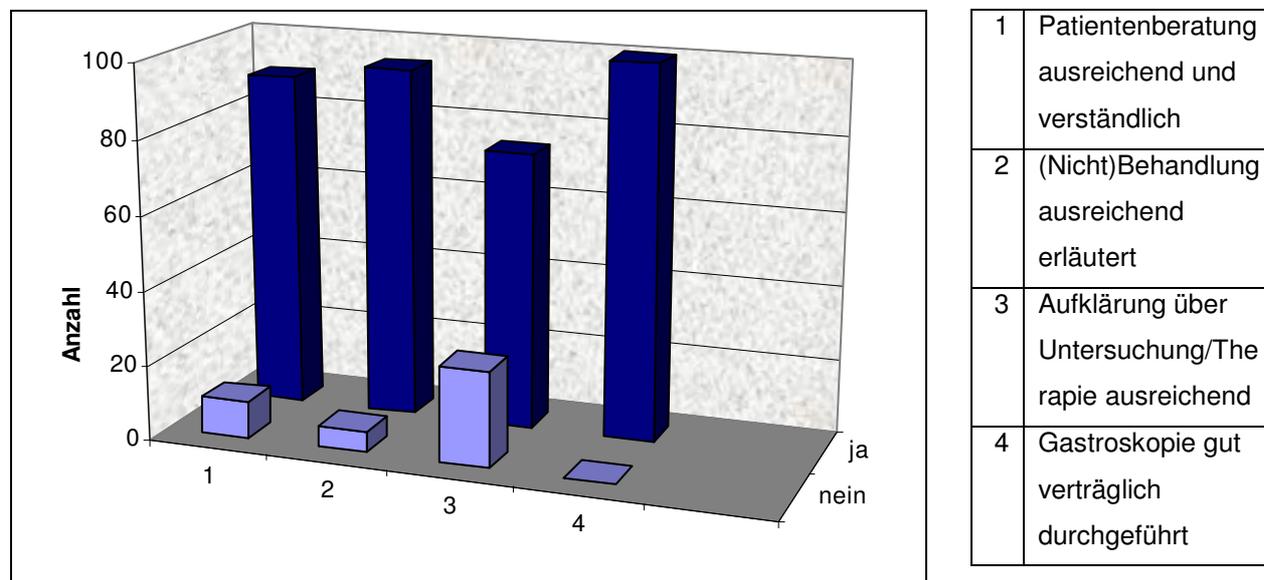


Abb. 5.6: Patientenzufriedenheit mit der Beratung und Behandlung

60 der 81 befragten Personen machten Angaben zu diesem Punkt, wobei 58 Personen (97%) mit der **Beratung durch den Arzt** zufrieden waren.

Alle 38 behandelten Personen äußerten sich über die **Qualität der Erläuterung und Begründung der weiteren Behandlung**. 36 Personen (97,5%) gaben an, ausreichend über die Therapie aufgeklärt worden zu sein

27 Personen (50,5%) von 51 diagnostisch untersuchten Personen machten Angaben zu **Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung und/oder der Therapie**. 20 Personen (39%) äußerten sich dahingehend, dass die Untersuchung und/oder die Therapie in ihren Risiken und Nebenwirkungen durch den Arzt ausreichend erklärt wurde.

Alle 33 Personen, die sich zu dieser Frage äußerten, waren mit der **Durchführung der Gastroskopie** zufrieden.

5.1.4 Abgleich der Angaben in der Nachfrage mit den durch Befunden

Durch Vergleich der Teilnehmercodes konnten die Personen identifiziert werden, die an der Nachfrage teilnahmen und von denen gastroscopische Befunde vorlagen. Darüber hinaus konnten auch ärztliche Diagnosen bei Personen ergänzt werden, von denen keine Befunde vorlagen.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über Verteilung:

	n	<i>H. pylori</i> -Status nicht bestätigt
Teilnehmer der Nachfrage gesamt	n = 81	3
Teilnehmer der Nachfrage, von denen Befunde vorliegen	n = 34	2
Teilnehmer der Nachfrage, von denen keine Befunde vorliegen	n = 33	1

Tab. 5.2: *H. pylori*- Status nach Angaben in den vorliegenden Befunden und in der Nachfrage

5.2. Ärztebefragung in Ostwestfalen-Lippe zur *Helicobacter pylori*-Infektion

Parallel zur Untersuchung in den betrieblichen Populationen wurde eine Erhebung zum Wissen über die Infektion, den Zusammenhang mit den Folgeerkrankungen und ihrer Behandlung bei niedergelassenen Allgemeinmedizinern in Ostwestfalen durchgeführt.

5.2.1 Fragebogenrücklauf

Von den 221 Ärzten beantworteten 78 Ärzte den Fragebogen, was einer Rücklaufquote von 30,5% entspricht.

5.2.2. Informationsquellen zur Infektion

Auf die Frage, wann die Ärzte zum ersten Mal von der Infektion gehört hatten, gaben 53,8% der Befragten an, vor mehr als fünf Jahren, 37,2% vor mehr als zehn Jahren und 9% vor mehr als zwei Jahren von der *Helicobacter pylori*-Infektion gehört zu haben.

Als am häufigsten genutzte Informationsquelle gaben die Ärzte mit 66,7% ein medizinisches Fachblatt an. 58,1% der Ärzte gaben an, sich über Originalartikel über neue Erkenntnisse zur *Helicobacter pylori*-Infektion zu informieren. 37% der Befragten gaben an, sich über Informationsmaterial von Pharmareferenten zu informieren, 23,7% über Ärztezeitschriften, 21,7% durch kollegiale Fortbildung und 5,3% durch Tages- und Wochenzeitungen.

71,8% der Befragten haben eine Fortbildung zum Thema "*Helicobacter pylori* - Infektion" absolviert, bei 28,2% lag die Fortbildung länger als zwei Jahre zurück. 42,3% besuchten in den letzten zwei Jahren eine Fortbildung zum Thema, 26,9% der Befragten gaben an, keine Fortbildung gemacht zu haben.

5.2.3 Kausaler Zusammenhang zwischen der *Helicobacter pylori*-Infektion und gastroduodenalen Erkrankungen

87,5% der Befragten gaben an, einen kausalen Zusammenhang zwischen der *H. pylori*-Infektion und dem Ulkusleiden zu sehen, 34,1% sahen diesen Zusammenhang auch zwischen der Infektion und dem Magenkrebs und 11,8% zwischen der Infektion und der Dyspepsie. 56% nannten die Gastritis als Folge der Infektion.

5.2.4 Nachweismöglichkeiten der Infektion durch den Arzt

62,8% der Mediziner gaben an, dass eine Nachweismöglichkeit der Infektion in der Praxis vorhanden oder angegliedert war. Auf die Frage, welche Diagnosemethoden zur Verfügung stehen, antworteten die Mediziner wie folgt Mehrfachnennungen waren bei dieser Frage möglich:

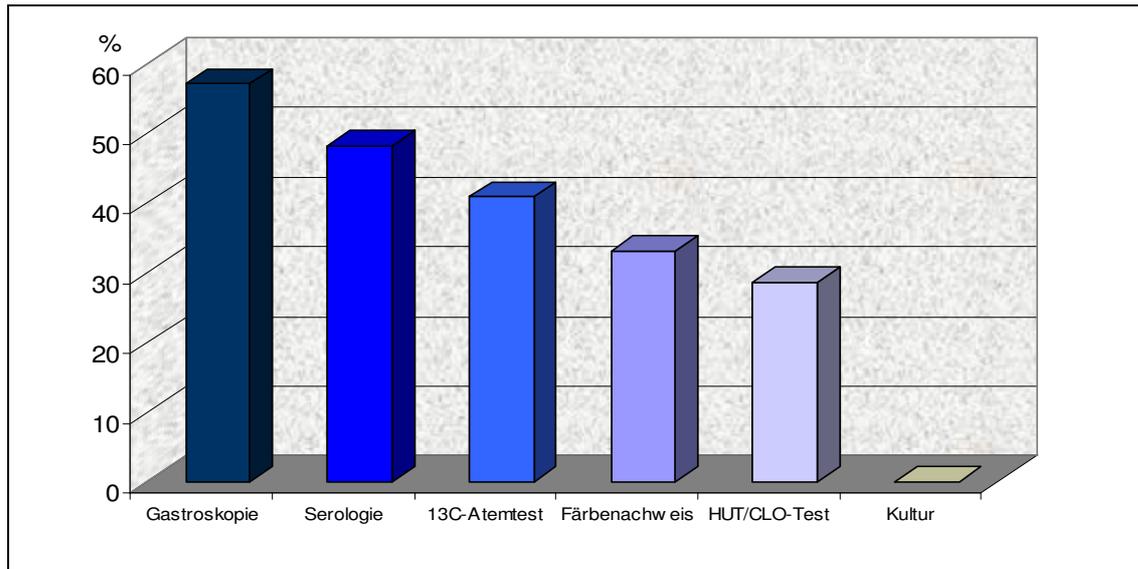


Abb. 5.7: Nachweismöglichkeiten der Infektion durch den Arzt
(Mehrfachnennungen waren möglich)

5.2.5 Genutzte Diagnosemethoden zur Bestimmung einer *H. pylori*-Infektion

Welche Diagnosemethoden tatsächlich genutzt wurden, zeigt die folgende Abbildung:

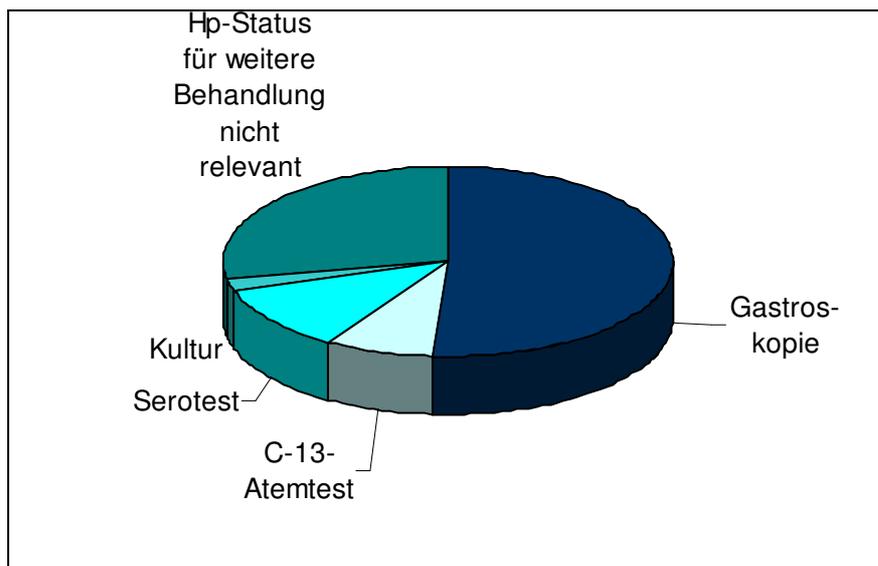


Abb. 5.8:
Genutzte Diagnosemethoden zur Bestimmung einer *H. pylori*-Infektion

5.2.6 Ausschlaggebenden Kriterien für den Arzt, eine Gastroskopie einzuleiten

Die Analyse der ausschlaggebenden Kriterien, eine Gastroskopie einzuleiten, ergab folgendes Bild:

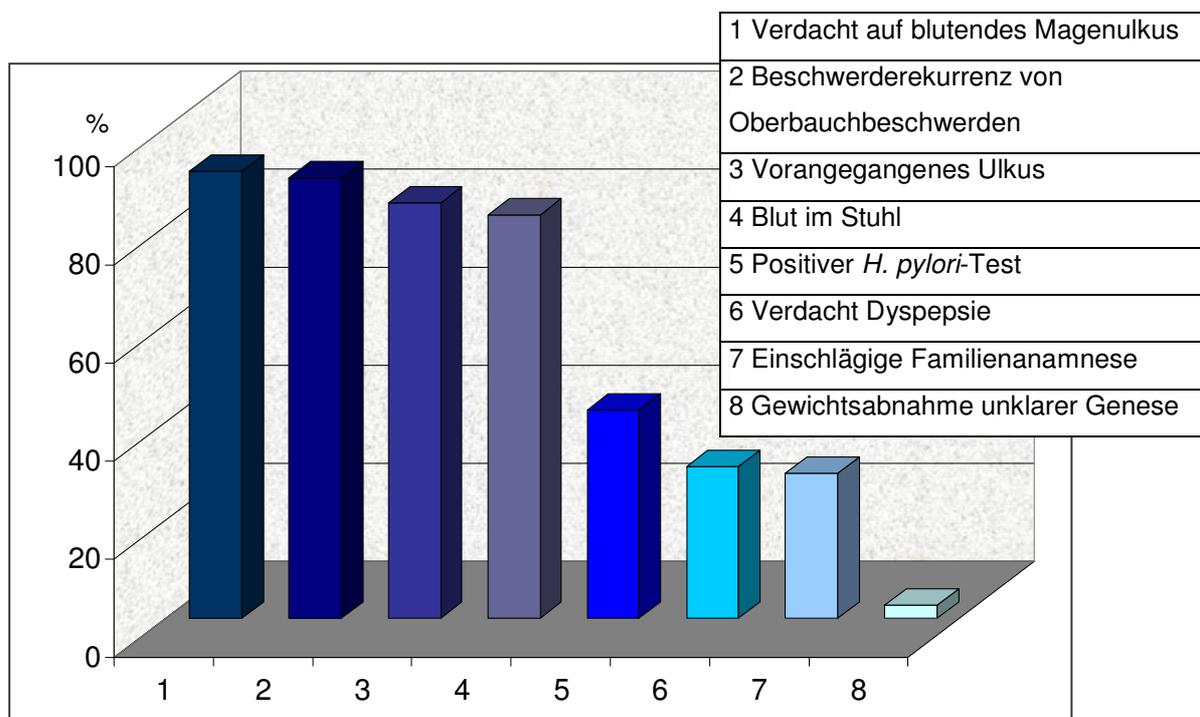


Abb. 5.9: Die ausschlaggebenden Kriterien für den Arzt, eine Gastroskopie einzuleiten

5.2.7 Therapie und Maastrichtkonsensus

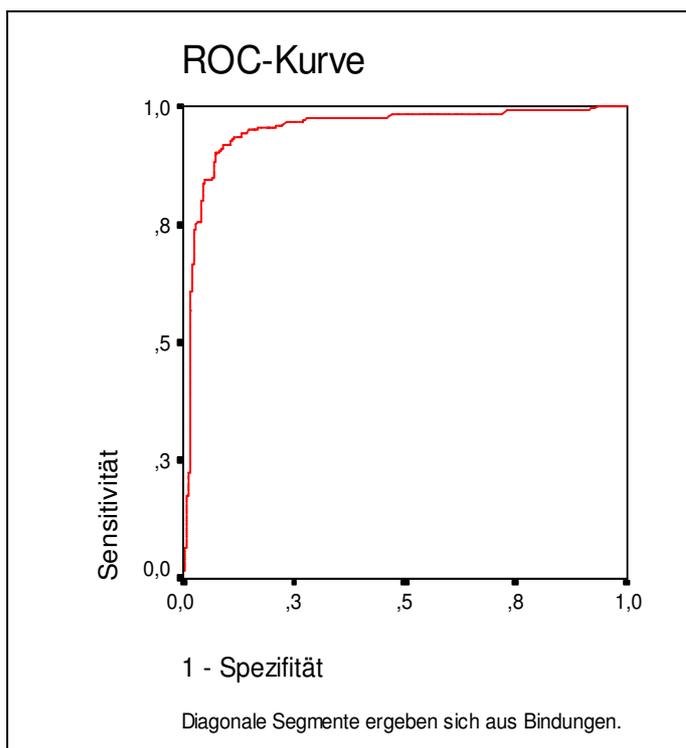
98,7% der Ärzte gaben an, schon einmal einen Patienten mit einer Eradikationstherapie behandelt zu haben, 34% nannten das Ulkusleiden als Indikation für eine Therapie und 48,7% der Befragten gaben an, den Maastrichtkonsensus zu kennen.

Kapitel VI – Ergebnisse der Testevaluationen

Im letzten Teil der Ergebnisse der Studie werden die Testevaluationen vorgestellt, die der Verbesserung der Diagnostik von unter Risiko stehenden Personen dienen sollen.

6.1 Charakterisierung des *recomwell* IgG-EIA, Mikrogen

Basis des serologischen Nachweises von *Helicobacter pylori*-Antikörpern im Serum war der *recomwell*-IgG-EIA der Firma Mikrogen, Martinsried. Dieser Test bildete die Grundlage des zweistufigen Testsystems, in dem der EIA durch den IgG-Immunoblot, Mikrogen, Martinsried ergänzt wurde. Beide Tests zeichneten sich in einer Testreihe an einem klinischen Kollektiv durch ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität aus (*recomwell* IgG: 97/97; Immunoblot IgG: 93/95). Die ROC-Kurve bestätigt die Testgüte, wenn auch mit geringerer Sensitivität¹.



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,953
0,940	0,096	

Tab. 6.1: *recomwell* IgG-EIA Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

Abb. 6.1: ROC-Kurve *recomwell* IgG-EIA, basierend auf der Extinktion OD (optische Dichte) des Tests und des *H. pylori*- Status

¹ Persönliche Mitteilung Dr. Bernd Krämer, Mikrogen, München

Die Antigenkomponenten wurden mit einem deutlichen Gewicht auf die Virulenzfaktoren CagA und VacA sowie die hoch immunogenen Antigene der Urease-Untereinheiten A/C und dem Hitzschockprotein HspA ausgewählt².

Der Test könnte somit auch als quantitativer Prädiktor für Folgeerkrankungen bei bestehender *H.pylori*-Infektion dienen, die Extinktion als indirektes Maß für die Stärke der immunologischen Antwort könnte somit als Parameter für ein erhöhtes Krankheitsrisiko stehen.

Zur Untersuchung dieser Frage wurden die gemessenen Extinktionswerte der einzelnen Proben gegen die selbst berichteten Folgeerkrankungen in einem Streudiagramm unter Angabe des *Cut-off*-Bereiches aufgetragen.

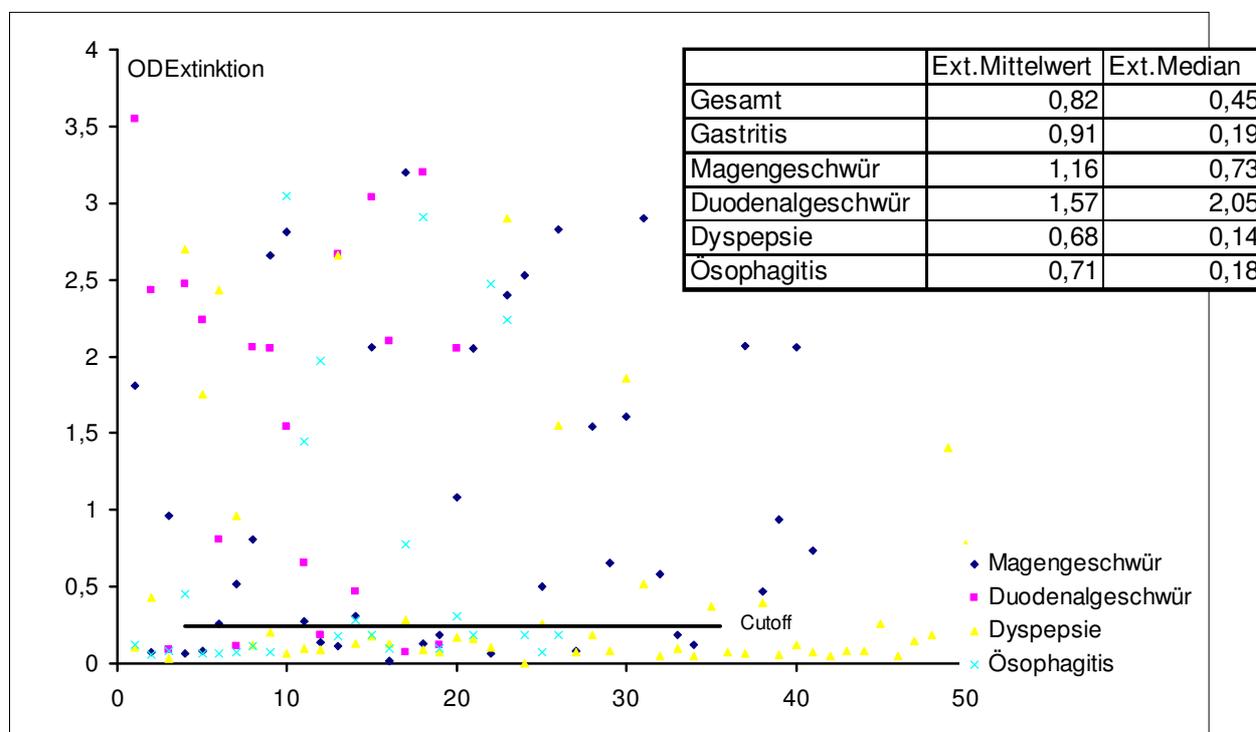


Abb. 6.2: Streudiagramm Extinktion OD des *recomwell*-IgG EIA, Mikrogen und gastroduodenalen Erkrankungen

Die Bestimmung des Mittelwerts/Medians verdeutlicht die unterschiedliche Verteilung der Folgeerkrankungen in Abhängigkeit von der Testextinktion.

²

Die prozentuale Verteilungsanalyse bezogen auf den Extinktionsmittelwert verdeutlicht noch einmal die unterschiedliche Verteilung zwischen *H. pylori*-assoziierten und nicht *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen.

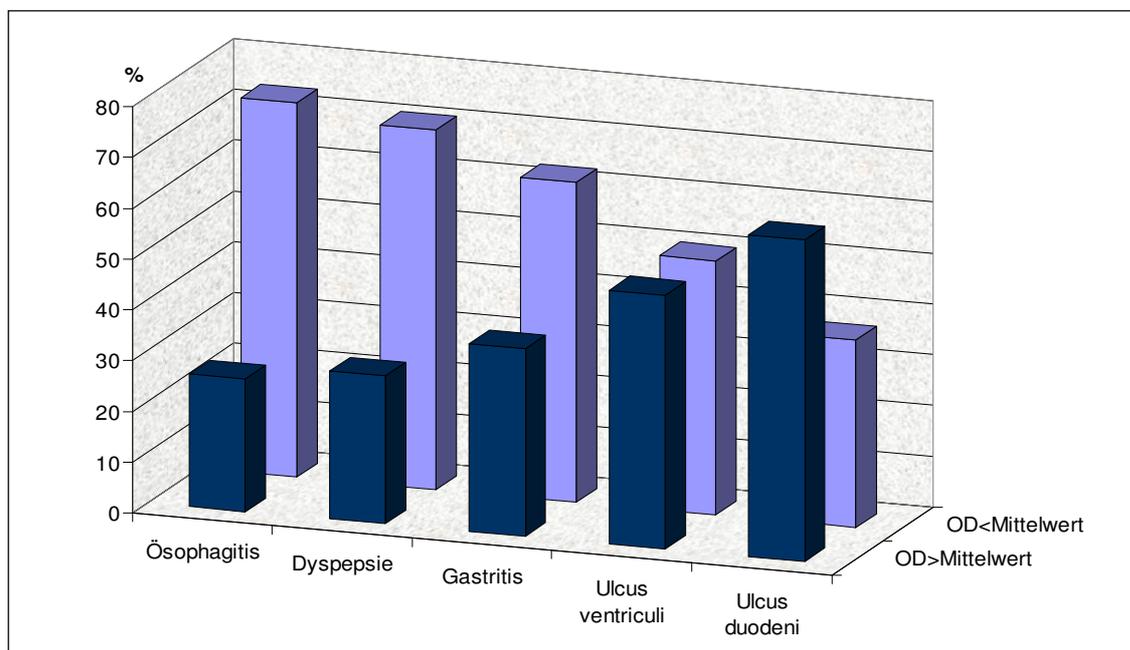


Abb. 6.3: Verteilung gastroduodenale Erkrankungen in bezug auf den Mittelwert der OD Extinktion

Die bivariate Analyse zeigt eine signifikante Assoziation zwischen OD und *H. pylori*-assoziierter Erkrankung:

Die Vergleichsanalyse der Extinktionswerte nach abgefragten Erkrankungen ergab, dass Personen, bei denen ein Arzt schon einmal ein Ulkus ventriculi oder Ulkus duodeni (ohne Eradikationstherapie) diagnostiziert hatte, signifikant höhere Extinktionen im EIA zeigten als Personen, bei denen eine Gastritis, Ösophagitis oder eine Dyspepsie festgestellt wurde.

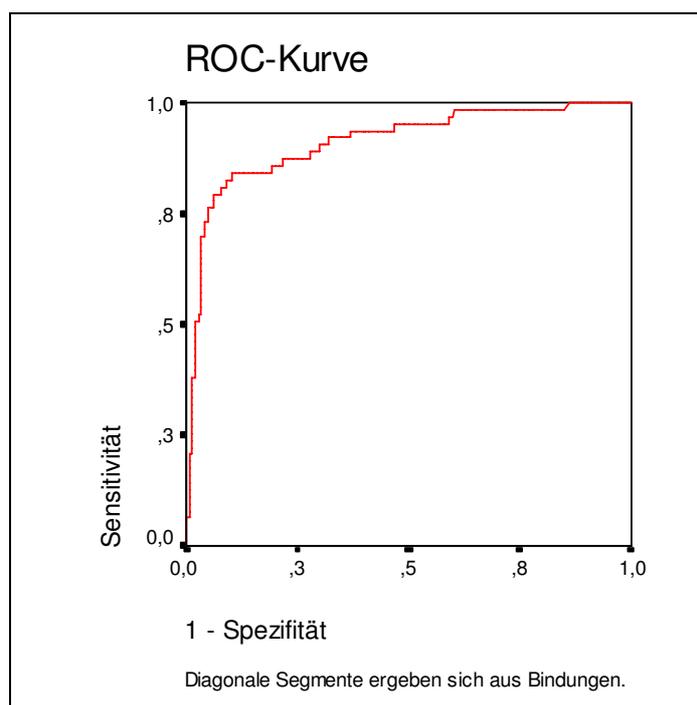
Die Quartilanalyse bestätigte dies für Ulzera im Trend:

	OR	KI 95%	p-Wert
OR _{OD>Mittelwert} Ulcus duodeni	3,56	1,29 – 6,89	0,001
OR _{OD>Mittelwert} Ulcus ventriculi	2,37	1,17 – 4,80	0,004
OR _{OD>Mittelwert} Gastritis	1,55	1,04 – 2,36	0,01

Tab. 6.2: Assoziationsmaße für Extinktion oberes Quartil: Ulzera und Gastritis im Trend

6.2. Testevaluation des polyvalenten IgA/IgG- EIA, Mikrogen

Zusammen mit der Firma Mikrogen wurde ein polyvalenter EIA entwickelt, der den gleichzeitigen Nachweis von IgG- und IgA-Antikörpern ermöglicht. Hiermit sollten IgG-Nonresponder identifiziert werden. Versuche mit IgA-EIA im Testlabor der Firma Mikrogen ergaben, dass 2% der mit beiden Tests untersuchten Stammseren keine IgG-Antwort, aber eine IgA-Antwort lieferten.



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,912
0,943	0,062	

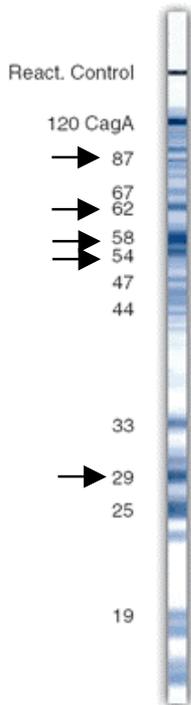
Tab. 6.3: Polyvalenter IgA/IgG-EIA
Sensitivität, 1-Spezifität und
Flächenintegral

Abb. 6.4: ROC-Kurve OD Poly-EIA gegen *H. pylori*-Status

Die ROC-Kurve zeigt schlechtere Werte für den Flächenwert und die Spezifität. Bei Respondern erhöht sich die Extinktion und verschiebt den *Cutoff*. Das Testprinzip wurde nicht weiterverfolgt, da die Antwort der möglichen Nonresponder durch den starken Hintergrund nicht einwandfrei identifiziert werden konnte.

6.3 Spezifische Bandenauswertung des IgG-Immunoblots, Mikrogen

Die im Immunoblot positiv getesteten Proben wurden IgG-Banden untersucht, die den bisher identifizierten Antikörpern gegen spezifische Virulenzfaktoren zuzuordnen waren.



Bande (kDa)	IgG-Antikörper gegen Virulenzfaktor
120/87	CagA/VacA
62	UreB – Urease-Untereinheit B
58	HspA/B – Hitzeschockproteine A/B
54	FlaA – Flagellin-Untereinheit A
29	Urea – Urease-Untereinheit A

Tab. 6.4: Charakterisierung der für *H. pylori* spezifischen IgG-Banden

Abb. 6.5: IgG-Immunoblot-Teststreifen nach Reaktion mit *H. pylori*- positivem Serum. Quelle. Mikrogen, Martinsried

Die Anti-Virulenzfaktorbanden kommen mit unterschiedlicher Häufigkeit bei seropositiven Personen vor, wie die folgende Abbildung zeigt.

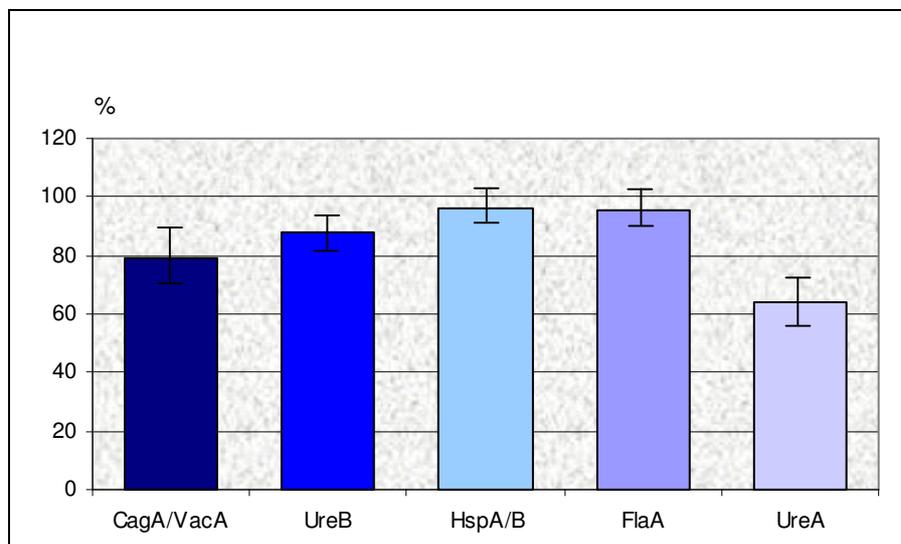


Abb. 6.6: Häufigkeit der anti-Virulenzfaktorbanden in den ausgewerteten Immunoblots

Die **bivariaten Untersuchung** sollte zeigen, ob das Vorhandensein der spezifischen Banden signifikant mit bestimmten Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion assoziiert ist.

	OR _{Gastritis}	KI 95%	p-Wert	OR _{Ulkus}	KI 95%	p-Wert
Blotgesamtpunktzahl über 15	1,89	1,08-3,34	0,039	2,90	1,23 - 6,34	0,004
Anti-CagA/VacA 129/87 kDa	1,21	1,01-2,83	0,047	1,91	1,21-6,56	0,001
Anti-HspA/B 58 kDa	1,34	1,09-5,78	0,028	1,26	1,10-3,45	0,01

Tab. 6.5: Assoziationen von spezifischen anti-Virulenzfaktor-Banden zu Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion.

Die 62 kDa- Bande des anti-Urease-Untereinheit B-IgG, die 54 kDa Bande der anti-Flagellin A-Untereinheit-IgG und die 29 kDa Bande des anti-Urease-Untereinheit A-IgG waren nicht signifikant mit einer der Folgeerkrankungen der *H. pylori*-Infektion assoziiert. Hingegen konnte für die anti-CagA/VacA-Banden und die Gesamtheit der Banden eine signifikante Beziehung zur Gastritis beobachtet werden.

6.4 Testevaluation des Femtolab HspA-Stuhltests der Firma Connex, Martinsried

150 Tests standen zur Evaluation zur Verfügung, so dass 138 Stuhlproben untersucht und 12 Nachweise auf Eradikationserfolg durchgeführt werden konnten.

Im *H.pylori*-Status wurden die Ergebnisse der gastroscopischen Untersuchung und die in der Nachfrage berichteten Befunde berücksichtigt.

Die Firma Connex testete parallel den Test an einem klinischen Kollektiv³:

³ Daten: Dr. Hubert Ammer, Connex, jetzt Mikrogen, Martinsried

		HP-Status		
		neg	pos	
Femtolabtest	neg	202	7	209
	pos	6	141	147
		208	148	357
Sensitivität:		95,3%		
Spezifität:		97,1%		

Abb. 6.7: Vierfeldertafel Femtolab HspA-Stuhltest und *H. pylori* (HP)-Status, klinisches Vergleichskollektiv Connex

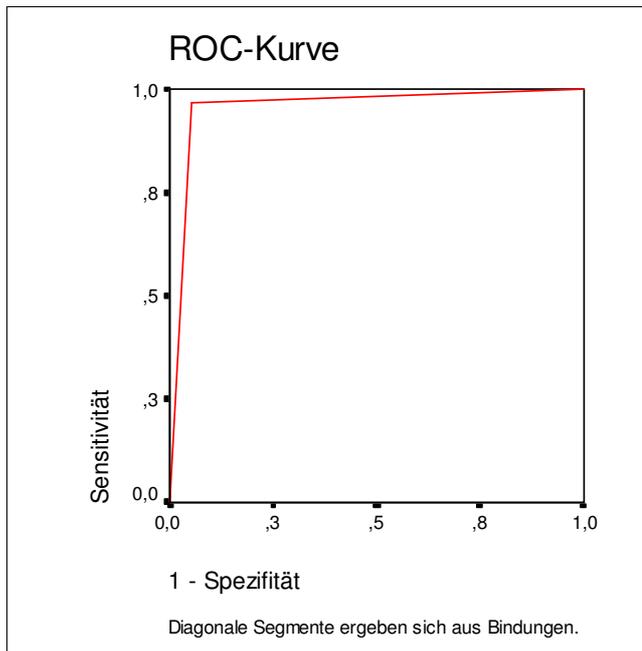
Die Vier-Felder-Tafel zur Bestimmung der Spezifität und Sensitivität am populationsbasierten Studienkollektiv erbrachte folgendes Ergebnis:

		HP-Status		
		neg	pos	
Femtolabtest	neg	76	2	78
	pos	4	56	60
		80	58	138
Sensitivität:		94,8%		
Spezifität:		96,5 %		

Abb. 6.8: Vierfeldertafel Femtolab HspA-Stuhltest und *H. pylori* (HP)-Status, Studiendaten

Die Sensitivität und Spezifität des Tests ist im populationsbasierten Studienkollektiv dieser Studie geringfügig niedriger.

Die ROC-Kurve verdeutlicht die Testgüte:



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,958
0,967	0,051	

Tab. 6.6: Femtolab HspA-Stuhltest, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

Abb. 6.9: ROC-Kurve des Femtolab HspA-Stuhltests

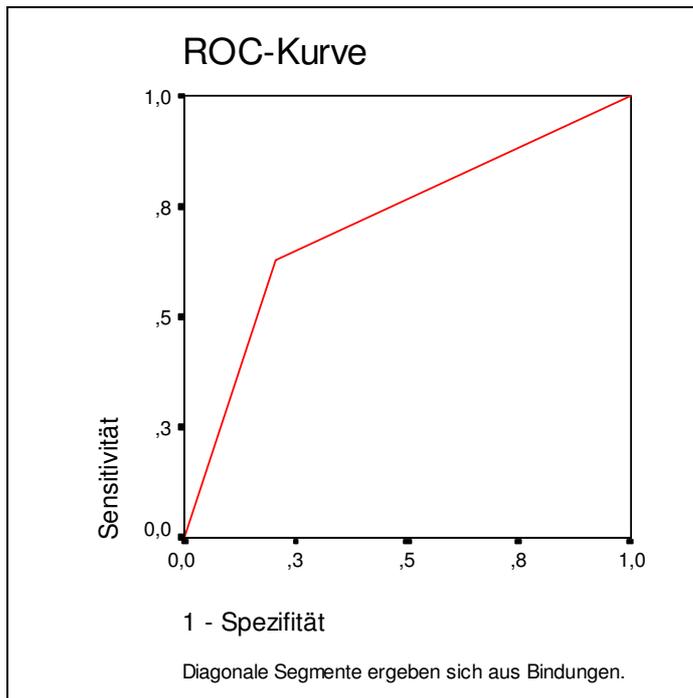
6.5 Fehlerkontrollierte Testevaluation des Speicheltests Nobiview *H. pylori*-Urease der Firma Nobis Diagnostics, Endingen

Vom Speicheltest standen 500 Testeinheiten zur Verfügung. Vergleichswerte aus klinischen Kollektiven lagen nicht vor. 123 auswertbare Tests lagen nach Testdurchführung vor. Im *H.pylori*-Status wurden die Ergebnisse der gastrokopischen Untersuchung und die in der Nachfrage berichteten Befunde berücksichtigt. Die Ersttestung ergab folgendes Ergebnis:

		HP-Status		
		neg	pos	
Speicheltest	neg	51	22	73
	pos	13	37	50
		64	59	123
Sensitivität:		79,7%		
Spezifität:		62,7%		

Abb. 6.10: Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview *H. pylori*-Urease und *H. pylori*-(HP)Status (Rohdaten)

Die ROC-Kurve zeigt die Beziehung von Spezifität und Sensitivität:



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,00	1,00	0,726
0,627	0,203	

Tab. 6.7: Nobiview Speicheltest (Rohdaten), Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

Abb. 6.11: ROC-Kurve des Speicheltests Nobiview *H. pylori*-Urease (Rohdaten)

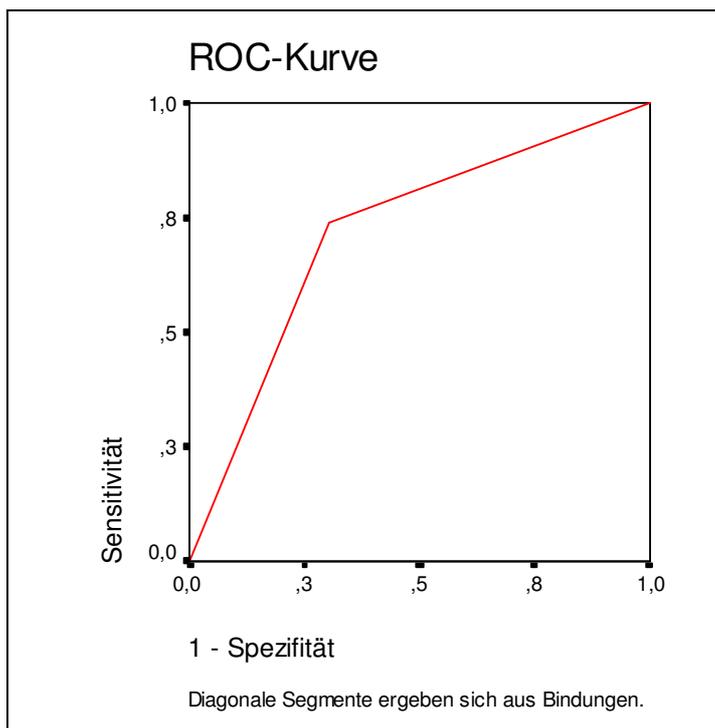
Bei Durchführung des Tests überschritten 30% der Proben die vom Hersteller angegebene Laufdauer des Tests, da der gesammelte Speichel zu viskös war. Das Alter der Testperson hat einen hochsignifikanten Einfluss auf die Testdauer ($p < 0,001$) - je älter die Testperson desto häufiger liegt die Testdauer außerhalb des Zeitlimits.

Die Teilnehmer wurden gebeten, vor Testdurchführung genügend zu trinken. Die Wiederholung des Tests unter diesen Bedingungen ergab folgende Werte:

		HP-Status		
		neg	pos	
Speicheltest	neg	62	5	67
	pos	13	40	53
		75	45	120
Sensitivität:		82,7%		
Spezifität:		88,9%		

Abb. 6.12: Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview. *H. pylori*-Urease und *H. pylori*-(HP)-Status (nach Korrektur der „Testdauer“)

Nach dieser Korrektur verbesserten sich die Werte für Sensitivität und Spezifität deutlich, wie die ROC-Kurve zeigt:



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,884
0,830	0,112	

Tab. 6.8: Nobiview Speicheltest, „Testdauer“, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

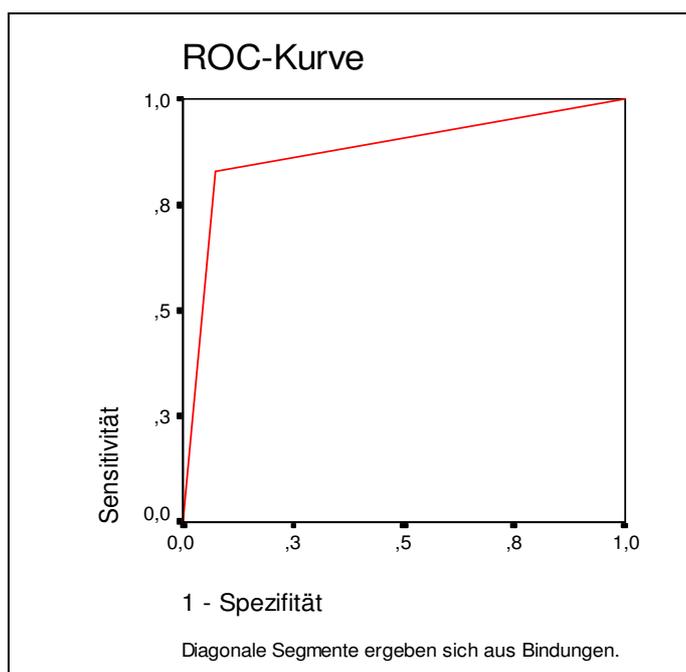
Abb. 6.13: ROC-Kurve des Speicheltests Nobiview *H. pylori* Urease (nach Korrektur „Testdauer“)

Im nächsten Schritt wurde der Test dahingehend optimiert, dass eine Verdünnung des Speichels mit zwei Tropfen des im *Testkit* beiliegenden Puffers vorgenommen wurde.

		HP-Serostatus		
		neg	pos	
Urease	neg	62	5	67
Nobiview	pos	8	45	53
		70	50	120
Sensitivität:		88,5%		
Spezifität:		90,0%		

Abb. 6.14: Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview *H. pylori*-Urease und *H. pylori* (HP)-Status (nach Korrektur „Testverdünnung“)

Die Testverbesserung wird in der ROC-Kurve deutlich.



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,901
0,885	0,102	

Tab. 6.9: Nobiview Speicheltest, „Testverdünnung“, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

Abb. 6.15: ROC-Kurve des Speicheltests Nobiview *H. pylori* Urease (nach Korrektur „Testverdünnung“)

Im letzten Schritt zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität wurden die Teilnehmer gebeten, den Test nüchtern durchzuführen, denn die Aufnahme von Urease-haltigen Milchprodukten stört den Test noch 2-3 Stunden nach Nahrungsaufnahme und konnte zu falsch-positiven Ergebnissen führen, wie die folgende Testreihe zeigt:

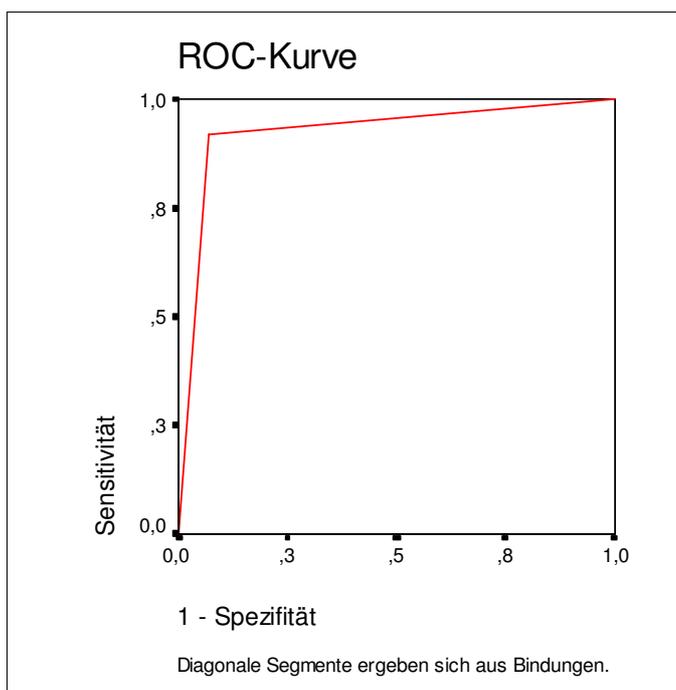
Testperson	Milchprodukt	nach 1 Std	nach 2 Stdn	nach 3 Stdn
A	Milch	pos	neg	neg
B	holl. Käse	pos	pos	pos (schwach)
C	Dickmilch	pos	pos (schwach)	neg
D	Frischkäse	neg	neg	neg
E	Yoghurt	pos	pos	neg
F	Kefir	pos	pos	pos (schwach)
G	schweiz. Käse	pos	pos	pos (schwach)
H	Hüttenkäse	neg	neg	Neg
J	Milchkaffee	neg	neg	Neg

Tab. 6.10 : Testergebnis in Abhängigkeit von der zuvor verzehrten Nahrung. (Alle Testpersonen waren nach Serologie und Gastroskopie und Stuhltest *H. pylori*-negativ.)

Im letzten Schritt konnte die Sensitivität und Spezifität deutlich verbessert werden, in dem der Test an nüchternen Probanden durchgeführt wurde.

		HP-Status		
		neg	pos	
Speicheltest	neg	66	5	67
	pos	4	45	49
		70	50	120
Sensitivität:		94,3%		
Spezifität:		90,0%		

Abb. 6.16: Vierfeldertafel Studiendaten Nobiview *H. pylori*-Urease und *H. pylori* (HP)-Status (nach Korrektur „nüchtern“)



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,921
0,938	0,099	

Tab. 6.11: Nobiview Speicheltest, „nüchtern“, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

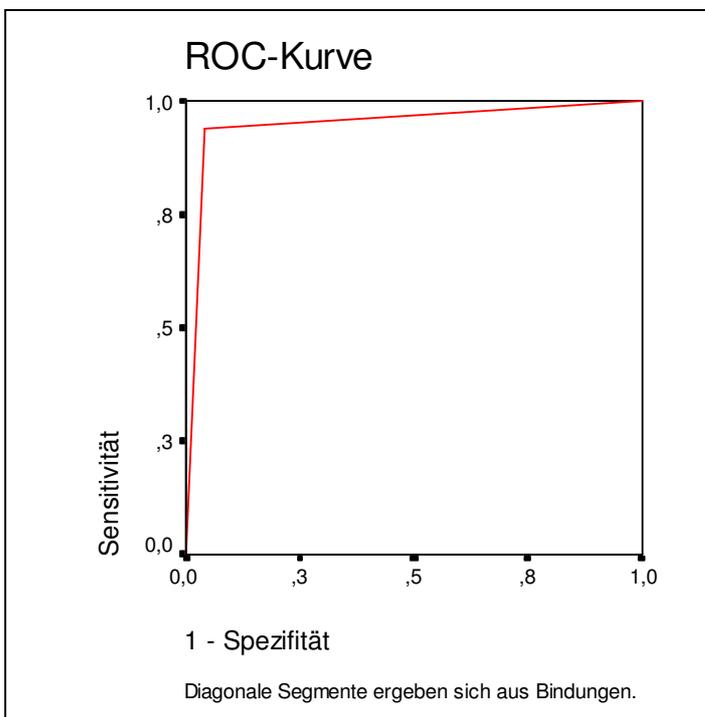
Abb. 6.17: ROC-Kurve der Speicheltests Nobiview *H. pylori*-Urease und *H. pylori* (HP)-Status (nach Korrektur „nüchtern“)

6.6 Kombination von Fentolab-*H. pylori*-Stuhltest und Nobiview Urease-*H. pylori*-Speicheltest

Auf der Basis der Schnittmenge von n=98 wurden für das kombinierte Testsystem wurden Sensitivität und Spezifität wie folgt bestimmt:

		HP-Status		
		neg	pos	
Speicheltest	neg	48	2	50
	pos	3	45	48
		51	47	98
Sensitivität:		94,2%		
Spezifität:		95,7%		

Abb. 6.18: Vierfeldertafel Kombination:Femtolab *H. pylori*-Stuhltest/Nobiview Urease- *H. pylori* Speicheltest/Femtolab HspA-Stuhltest und *H. pylori* (HP)-Status



Sensitivität	1 - Spezifität	Fläche unter der Kurve
1,000	1,000	0,934
0,938	0,040	

Tab.6.12: Kombiniertes Speichel/Stuhltest, Sensitivität, 1-Spezifität und Flächenintegral

Abb. 6.19: ROC-Kurve des kombinierten Testsystems Speichel/Stuhltests

Die prädiktiven Werte wurden wie folgt bestimmt:

Positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV)	
PPV _{Stuhltest} = 0,95	PPV _{Speicheltest} = 0,90
NPV _{Stuhltest} = 0,96	NPV _{Speicheltest} = 0,94
PPV _{gesamt} = 0,94	NPV _{gesamt} = 0,93

Tab. 6.13: Prädiktive Werte des kombinierten Speichel- und Stuhltest

Kapitel VII - Diskussion

7.1 Diskussion des *Survey*-Studiendesigns

Mit der im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Querschnittsstudie war die Zielsetzung verbunden, eine überwiegend auf Oberbauchbeschwerden bezogene asymptomatische Population zu beschreiben und zu analysieren. Die Querschnittsstudie bot eine gute Möglichkeit, in einem kleinen Zeitfenster das Zustandsbild einer Population in Hinblick auf die Verbreitung der *Helicobacter pylori*-Infektion zu zeichnen. Aufgrund des persistierenden Charakters der Infektion und der starken Immunantwort in der IgG-Klasse, die durch lange Halbwertszeiten gekennzeichnet ist, erfüllte die Infektion das Kriterium der starken und serologisch nachweisbaren Immunantwort, welches Motulsky (1995) als Voraussetzung für verlässliche Schätzungen in Seroprävalenzuntersuchungen im Rahmen von *Surveys* nennt.

Assoziative Maße sind in einer Querschnittsstudie nicht sicher zu bestimmen. In einem Design, das zu einem bestimmten Messpunkt Expositionen und *Outcomes* gleichzeitig aufnimmt und diese nicht, wie im Längsschnitt, in ihrer zeitlichen Abfolge dokumentiert, lässt sich zum Messzeitpunkt nicht sagen, ob die möglichen Risikofaktoren tatsächlich der Zielvariablen zeitlich vorausgegangen sind. Dies gilt ebenso für die Infektion mit *H. pylori*, auch wenn die Übertragung nach den derzeit vorliegenden Studien nur in der Kindheitsphase bis zur Pubertät stattfindet. Will man im Rahmen eines *Surveys* Aussagen über mögliche Assoziation zwischen potentiellen Risikofaktoren und der Zielvariablen „*H. pylori*-Status“ machen, muss man das Studiendesign zeitlich retrospektiv öffnen. Die Fragebogenerhebung trug dem Rechnung und befragte die Teilnehmer retrospektiv nach möglichen Risikofaktoren für eine Infektionsübertragung. Die Teilnehmer wurden gebeten, sich an ihre Kindheitsphase zu erinnern. Dies stellt eine schwierige Aufgabe dar, denn aufgrund der ontogenetischen Entwicklung des Gehirns hat der Mensch an die ersten drei Lebensjahre keine eigene Erinnerungsfähigkeit und bezieht Informationen über diesen Lebensabschnitt über indirekte Berichte von Verwandten. Gerade die frühe Kindheitsphase und die mit ihr verbundenen Risikofaktoren einer *H.pylori*-Infektion sind bei der Fragestellung nach der Transmission von großer Bedeutung. Damit einhergehend spielt der bei fast jeder retrospektiven Befragung auftretende Erinnerungsbias eine wichtige Rolle. Die Schiefelage, die aus Fall-Kontrollstudien

bekannt ist und die sich durch das unterschiedliche Erinnerungsvermögen bei Fällen und Kontrollen ergibt, kann Ergebnisse von Studien nachhaltig verzerren. Dieser Faktor ist in der hier durchgeführten Befragung allerdings zu vernachlässigen, da den Teilnehmern zum Zeitpunkt der Befragung der Infektionsstatus nicht bekannt war, eine Wahrnehmung als „Fall“ und die damit verbundene spezifische Sensitivität gegenüber bestimmten Expositionen bei den Teilnehmern ausgeschlossen werden konnte. Zwölf Teilnehmer machten keine Angaben zu Fragen über ihre Kindheitsphase. Es lässt sich aber nicht sagen, warum diese Fragen von den Teilnehmern nicht beantwortet wurden. Möglicherweise bestanden Erinnerungslücken, oder diese Fragen wurden als zu intim oder unangenehm empfunden, wie ein Teilnehmer im Fragebogen anmerkte.

Das Befragungsinstrument war so angelegt, dass die Infektion als Expositionsvariable für *H. pylori*-assoziierten Folgeerkrankungen untersucht werden konnte. Dadurch wurde die Analyse von Assoziationen zwischen der Exposition „*H. pylori*-Status“ und Oberbauchbeschwerden oder zurückliegenden sowie prävalenten Gastroduodenal-Erkrankungen ermöglicht. Da in diesem Falle die Exposition „*H. pylori*-Status“ immer der Erkrankung zeitlich vorausgeht, konnten Aussagen über mögliche Assoziationen gemacht werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich bei den Fragebogendaten um selbst berichtete Angaben handelte, die zwar im Laufe der Studie bei einer kleinen Fallgruppe durch eine ärztliche Untersuchung kontrolliert wurden, für das Gros der Teilnehmer aber unkontrolliert blieben.

Die Zielpopulation sollte einer überwiegend asymptomatischen Population entsprechen und die arbeitende Bevölkerung in der Region Ostwestfalen-Lippe in den sozio-demographischen Daten annähernd abbilden. Um den ersten Punkt zu erfüllen, wurde der Aufruf zur Teilnahme an der Studie so formuliert, dass sich nicht nur Personen mit Oberbauchbeschwerden angesprochen fühlten, sondern auch Personen, die keine Beschwerdewahrnehmungen in diesem Bereich hatten, teilnahmen. In der Einladung zur Studienteilnahme wurde betont, dass es sich beim Studienangebot um ein präventives Angebot für alle Beschäftigten handelte und wissenschaftlichen Zwecken diene also kein Angebot zur Behandlung von Oberbauchbeschwerden darstellte. Die etwa gleiche Verteilung von Personen mit und ohne Oberbauchbeschwerden deutet an, dass dieser Selektionsbias in der vorliegenden Studie nicht vorlag.

Ein Vergleich der Daten der teilnehmenden Betriebe mit Kenndaten von mittelgroßen-großen Betrieben (500-1500 Mitarbeiter) in Ostwestfalen-Lippe an Hand von IHK-Angaben zeigte, dass die Beschäftigten in bezug auf den Altersdurchschnitt, die Geschlechtsverteilung, den Ausbildungsstand und die Einkommensgruppen nur unwesentlich vom Durchschnitt der Betriebe der Region abwichen. Lediglich im Anteil der ausländischen Mitarbeiter und im Ausbildungsstand lag die ASTA-Population über dem Durchschnitt. Dieser Effekt wurde durch die TIS-Population nahezu ausgeglichen. Die Aussagen, die in dieser Studie gemacht wurden, können somit auf die Beschäftigten der Region übertragen werden.

Ein Studienaufbau wie der, der dieser Studie zugrunde lag, verlangt eine enge Kooperation der Studienleitung mit den beteiligten betriebsärztlichen Zentren. Dabei ist mit einem hohen zeitlichen Aufwand für den Betriebsarzt und sein Team zu rechnen. Zusätzlich verlangt der Datenschutz eine strikte Trennung der Daten- und Probeaufnahme und der Beratung und Betreuung von Teilnehmern durch das betriebsärztliche Zentrum auf der eine Seite und der Auswertung der Daten durch die Studienleitung auf der anderen Seite. Ein über einen längeren Zeitraum bestehendes Angebot der Studienteilnahme, wie es in der BASF-Studie durch Zober et al. (1998 und 2002) beschrieben wurde, kann aufgrund der zeitlichen Belastung nur mit einem großen betriebsärztlichen Team realisiert werden. Die zeitliche Reduktion des Angebots der Studienteilnahme auf jeweils zwei feste Termine à zwei Wochen bündelte diese Anforderungen an das Team. Eine ähnliche Vorgehensweise wählten Madisch et al. (2002). In ihrer Untersuchung betrieblicher Kollektive wurden ebenfalls feste Termine zur Studienbeteiligung angeboten. Der wachsende Beratungsbedarf, der mit dem Fortschreiten der Studie und dem Vorliegen der Ergebnisse beobachtet wurde, konnte zwar in bezug auf Fragen zu den Labortests über eine anonyme Telephonberatung durch die Studienleitung aufgefangen werden, diese konnte aber die fallbezogene Beratung durch die involvierten Mediziner nicht ersetzen. Die zeitliche Bündelung der *Survey*durchführung und der Datenerfassung hatte einen positiven Effekt auf den Rücklauf und die Probenabgabe mit wie ein Vergleich mit den Daten der Studie von Zober et al. (1998) zeigte. Diese kamen mit 66% auf geringere Rücklaufwerte, da bei vielen Teilnehmern, besonders bei Schichtarbeitern die *Compliance* über einen längeren Zeitraum abnahm. Die beiden in der vorliegenden Studie angesetzten Studienwochen trugen diesem Punkt Rechnung, da sie einen Schichtwechsel berücksichtigten, so dass die unterschiedlichen Schichten

jeweils tagsüber arbeiteten und am Programm teilnehmen konnten. Ein über einen längeren Zeitraum angebotenes Programm verlangt eine deutlich aktivere Teilnahme des Probanden, da Studiendaten aufgrund der Zeitlimitierung durch andere Tätigkeiten von den ärztlichen Mitarbeiter nicht aktiv an die Teilnehmer weitergeleitet werden können, sondern durch die Teilnehmer erfragt werden müssen. Das betriebsärztliche Team kann sich hingegen bei festgesetzten Studienzeiträumen durch Freistellung für die Studie zum Großteil mit den *Survey*-aufgaben befassen und die Teilnehmer in einem zeitlichen angemessenen Rahmen und in individueller Weise betreuen. Dies garantiert Zufriedenheit und gute *Compliance* auf beiden Seiten, die sich in einem guten Rücklauf der Fragebögen und der zuverlässigen Probenabgabe der Teilnehmer sowie in der sorgfältigen Datenaufnahme durch das betriebsärztliche Zentrum zum Ausdruck bringt.

Der Kernfragebogen, der im Pre-Test in der „Bielefelder *Helicobacter pylori*-Studie“ auf interne Konsistenz untersucht und mit Teilnehmern erprobt und optimiert wurde (Pfefferle et al., 1998), bewährte sich als Befragungsinstrument. Die Fragen erwiesen sich als gut verstehbar, denn nach Auskunft der betriebsärztlichen Zentren konnte der überwiegende Teil der Teilnehmer den Fragebogen ohne Hilfe des betriebsärztlichen Personals ausfüllen. Der „*Test-Re-Test*“ zur Überprüfung der Reliabilität erwies sich als gutes Werkzeug in der Kontrolle der Fragebogengüte, denn trotz der hohen Anforderungen an das Erinnerungsvermögen der Teilnehmer war der Reliabilitätskoeffizient mit 0,71 hoch.

Betrachtet man den Rücklauf der Fragebögen und die Anzahl der gezogenen Proben, so sichert eine engmaschige Betreuung durch das betriebsärztliche Zentrum den Datenrückfluss. Dies lässt sich auch in Hinsicht auf den Datenfluss zwischen den niedergelassenen Mediziner und dem Betriebsarzt konstatieren. Die Bereitschaft, auf Seiten der Niedergelassenen, Befunde als Arztbriefe an den Arbeitsmediziner weiterzuleiten, lässt sich allerdings nur grob schätzen, da sich Angaben über die Zahl derjenigen, die sich aufgrund des Risikoprofils an einen niedergelassenen Arzt gewandt haben, nicht machen lassen. Basierend auf den Angaben aus der Nachfrage ist zu vermuten, dass etwa die Hälfte der Personen, denen in der Beratung durch den Betriebsarzt empfohlen wurde, einen Arzt zu konsultieren, diesem Rat nachkamen. Da von 52 Personen Arztbriefe vorlagen, kann von einer

Beteiligungsquote der Niedergelassenen von mehr als 35% ausgegangen werden. Diese entspricht den Erwartungen, die der Stichprobenberechnung zugrunde lagen. Um Konflikte ethischer Art zu vermeiden, wurden *H. pylori*-negative Teilnehmer nur dann an einen Arzt weiter verwiesen, wenn sie bisher nicht behandelte Beschwerden angaben. Dadurch konnte keine Kontrollgruppe *H. pylori*-negativer Personen zu den Befundfällen ausgebaut werden. Kreuztabellen und aus ihnen berechnete assoziative Maße ließen sich für die so diagnostizierten Erkrankungen und den *H. pylori*-Status somit nicht erstellen. Dennoch liefern die im Rahmen der Weiterbehandlung durch Niedergelassene erhaltenen gastrokopisch-histologischen Befunde ein gutes Bild von der Bandbreite der bis *dato* bei den Betroffenen nicht erkannten Erkrankungen.

Das Studiendesign erlaubt eine konsekutive Beobachtung von Teilnehmergruppen ausgehend von der Erfassung möglicher Risikofaktoren, der Bestimmung des Infektionsstatus, der Weiterbehandlung durch Niedergelassene bis hin zur Befunderstellung und Behandlung des Patienten. Durch die Möglichkeit der gezielten Probenahme kann Material für unterschiedliche Testwege und wissenschaftliche Fragestellungen bereitgestellt werden.

Gleichzeitig bietet das Studiendesign Betrieben die Möglichkeit, eines präventiven Angebots, das über den klassischen Katalog von gesundheitsfördernden und präventiven Maßnahmen wie Rückengymnastik und Stressabbau hinausgeht, und das dazu beitragen kann, die Fehlzeiten aufgrund von Magenproblemen zu verringern.

Diese Effekte stellen sich aber nur ein, wenn der Daten- und Probenfluss gewährleistet ist, die Betreuung der Teilnehmer durch das betriebsärztliche Zentrum Fall-orientiert abläuft und die *Compliance* der Teilnehmer und der konsultierten Ärzte bis zur möglichen Therapiekontrolle hoch bleibt. Der Erfolg des Vorgehens nach dem vorliegenden Studiendesign hängt somit stark von der engagierten Mitarbeit im Prozess agierenden Personen und Institutionen ab. Für den einzelnen Teilnehmer steht das frühzeitige und sichere Erkennen von Risiken und Erkrankungen als motivierender Faktor im Vordergrund. Um dieses zu gewährleisten, muss das Studienprojekt im Sinne der Qualitätssicherung auf allen Ebenen evaluiert werden. Neben den im Vorfeld der Studie geplanten qualitätssichernden Maßnahmen, wie sie unter 3.2.4 beschrieben wurden, lassen sich nach Abschluss der Studie folgende Punkte als qualitätssichernd identifizieren:

- Sorgfältige Information von Teilnehmern und konsultierten Ärzten über die Studienziele.
- Frühzeitige Auswertung der Fragebögen und Bearbeitung der Proben.
- Persönliche Beratung durch den Betriebsarzt und ergänzend durch die Studienleitung in anonymer Form.
- Regelmäßige Koordinationsgespräche mit den betriebsärztlichen Zentren.
- Beurteilung des histologischen Materials ausschließlich durch ein- und denselben Pathologen.
- Die Nachfrage als ergänzende Quelle für Informationen über die Beratung, die Diagnoseschritte, die Therapie und deren Erfolgskontrolle sowie über die Patientenzufriedenheit.

7.2 Diskussion der *Survey*-Ergebnisse

Die Prävalenzbestimmung mittels eines gestuften Testsystems bestätigt nicht nur die erwartete durchschnittliche Prävalenz von 41,5 % bei einem Altersdurchschnitt von 40,7 Jahren, sondern auch den Kohorteneffekt, der in allen hoch industrialisierten Ländern beobachtet werden kann. Der von Wille (2001) vorgelegte systematische *Review* gibt einen umfassenden Überblick über die Studien zur Prävalenz in Deutschland. Wille wies darauf hin, dass die von ihm untersuchten Studien erhebliche Unterschiede in den Prävalenzangaben für die untersuchten Altersgruppen aufwiesen. Er führte die von ihm beobachtete Diskrepanz unter anderem auf die unterschiedliche Testgüte der verwendeten Testsysteme und der unterlassenen Adjustierung der Schätzer auf dieses Kriterium zurück. Außerdem spielte die Repräsentativität der Bevölkerungsstichprobe eine wesentliche Rolle. Die beiden repräsentativen Studien von Kliebisch et al. (1998) und Seher et al. (2000) berücksichtigten sich allerdings nur auf deutsche Teilnehmer. Vergleicht man die in den beiden Studien nach Altersgruppen bestimmten Prävalenzen für die in den alten Bundesländern, so sieht man, dass die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie im Bereich der beiden Vergleichsstudien liegen.

	Anti-IgG- <i>Helicobacter pylori</i> -Prävalenz %			
	Altersgruppe 18 -29 Jahre	Altersgruppe 30 – 39 Jahre	Altersgruppe 40 – 49 Jahre	Altersgruppe 50 – 59 Jahre
Kliebsch et al. (1998)	20,3	26,8	44,3	55,7
Seher et al. (2000)	20,8	27,5	36,9	43,0
Vorliegende Studie	20,8	30,4	33,8	45,5

Tab. 7.1: Vergleich der in den Studien von Kliebsch et al. (1998), Seher et al. (2000) und der vorliegenden Studie bestimmten Prävalenzen nach Altersgruppen in deutschen Populationen aus den alten Bundesländern

Vergleicht man das ASTA- mit dem TIS-Kollektiv bezüglich der anti-*H. pylori*-Prävalenzen, so spiegeln sich hier die Unterschiede in der Belegschafts-Zusammensetzung wider. In der TIS-Population wie auch im Studienkollektiv dieses Betriebes ist der Anteil der ausländischen Mitarbeiter im überwiegenden Teil aus der Türkei und dem mediterranen Raum stammend, sowie der Anteil von Beschäftigten osteuropäischer Herkunft deutlich höher. In diesen Ländern ist die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion deutlich höher als in Nord- und Mitteleuropa, wie die EUROGAST-Studie schon 1993 belegte. Auffallend ist der Sprung in der Prävalenz von der zweiten zur dritten Altergruppe. Hier könnte sich ein Effekt bemerkbar machen, der darauf beruht, dass die jüngeren ausländischen aber bereits in Deutschland geborenen Mitarbeiter der dritten Generation ausländischen Familien angehören, deren Eltern sich zum Großteil an die kulturellen und gesellschaftlichen Bedingungen in Deutschland angepasst haben. Da der Anteil derjenigen, die der Gruppe angehörten, die die deutsche Staatsangehörigkeit angenommen haben, sehr klein war, gab die Überprüfung über die Variable „Staatsangehörigkeit der Eltern“ keine Hinweise auf diesen Effekt.

Des Weiteren könnte die höhere Prävalenz in allen Altersgruppen des TIS-Kollektivs auf dem höheren Anteil an Mitarbeitern zurückzuführen sein, die aufgrund ihrer Ausbildung und ihres Einkommens der eher sozial schlechter gestellten Schicht angehören. Hinweise darauf, dass der Anteil der sozial schlechter gestellten Mitarbeiter in der TIS-Population größer ist als der in der ASTA-Population, lassen sich aus dem Vergleich der Populationen in Tabelle 4.4 ableiten.

Vergleicht man die gesamtdeutsche Population mit der aus den alten Bundesländern, so erkennt man, dass der Anteil der Teilnehmer, die aus den neuen Bundesländern stammen oder Spätaussiedler aus Osteuropa sind, die Prävalenz erhöht. Dies entspricht den Untersuchungsergebnissen von Seher et al. (2000), die im Rahmen des Gesundheitssurveys für Deutschland Prävalenzen für die alten und für die neuen Bundesländer bestimmten. In letzteren lag die Prävalenz der Infektion in allen Altersgruppen deutlich höher als in vergleichbaren Gruppen in den alten Bundesländern.

Neben der anti-*H. pylori*-IgG-Prävalenz wurde auch die **anti-CagA-Prävalenz**, die Immunantwort einen prominenten Virulenzfaktor des Bakteriums bestimmt. Mit 79,4% Prävalenz des Faktors bei *H. pylori*-Positiven liegt der Wert im Bereich, der von Malfertheiner (1996) angegeben wird. Auch hier ist zu beobachten, dass die Prävalenz in der deutschen Population niedriger ist als in der ausländischen Population.

Die anti-CagA-Immunantwort kann keine Auskunft darüber geben, ob es sich bei dem hier indirekt nachgewiesenen Protein um ein hochaktives Translokationsprotein mit vielen phosphorylierbaren Tyrosinresten handelt und damit vermutlich für eine höhere Virulenz steht (Covacci et al., 1993). Zwar liegen die Banden dieser etwas größeren Proteine (~140 kDa zu 128 kDa) höher als die der einfachen nicht repetitiven Proteine, doch sind diese Unterschiede auf den *Immunoblots* in der Regel nicht zu erkennen, da Mischformen vorkommen können.

Anders als bei der signifikant unterschiedlichen Verteilung der Prävalenz in den Altersgruppen, konnte eine signifikant unterschiedliche Verteilung in den Geschlechtern nicht beobachtet werden. Die Stratifizierung nach Altersgruppen und Berechnung der OR zeigte zwar eine Assoziation von „Geschlecht weiblich“ und *H. pylori*-Status, dieser beruhte aber auf dem *Confounding* der starken Fraktion der ausländischen Mitarbeiterinnen in der Altersgruppe 3.

Die eigene Schulbildung ist ein Parameter für die soziale Schicht. Die Assoziation von „Niedriger Schulbildung“ und dem positiven *H. pylori*-Status war signifikant. Dies kann als erster Hinweis darauf gewertet werden, dass ein positiver *H. pylori*-Status als „Indikator der sozialen Herkunft“ gesehen werden kann.

Um diese These zu fundieren, wurde nach Faktoren gefragt, die für die soziale Herkunft stehen und die **Lebens-, Wohn- und Hygienebedingungen in der Kindheit** beschreiben.

Der Fragenkomplex orientierte sich am Befragungsinstrument von McCallion et al., (1997), der Parameter der Lebens- und Wohnverhältnisse von gastroduodenal symptomatischen Kindern in Nordirland berücksichtigte. Die Untersuchung von McCallion und Kollegen erbrachte sehr konsistente Ergebnisse, so dass er einen Score bildete, der verdeutlichte, dass die Lebens- und Wohnbedingungen von Kindern, die finanzielle Situation der Familien und die hygienischen Bedingungen im Haushalt wichtige Faktoren in der Transmission des Bakteriums darstellen. Der soziale Status von Kindern beeinflusst die Wahrscheinlichkeit, sich im Laufe der Kindheit mit dem Bakterium zu infizieren. Die Analyse der *Items* dieses Fragenkomplexes in der vorliegenden Untersuchung bestätigte diesen Zusammenhang. In der bivariaten Analyse waren alle Fragestellungen signifikant mit dem *H. pylori*-Status assoziiert. Es lag daher nahe, über eine Faktorenanalyse zu klären, ob die einzelnen Fragen soweit miteinander korrelieren, dass eine Dimensionsreduktion zu neuen übergeordneten Faktoren sinnvoll war. Zwar lag der KMO- und Bartlett-Test bei Signifikanz und einem Korrelationskoeffizienten von 0,626 nur im mittleren Bereich, doch zeigte das Komponentendiagramm im rotierenden Raum distinkte Besetzungen, die nach den jeweils gemeinsamen Inhalten zusammenzufassen waren. Die nach den Daten der vorliegenden Studie als Risikofaktor zu wertenden Dimensionen „Familiäre Nähe“, „Sozioökonomischer Status“ und „Hygienische Bedingungen“ definierten die Lebenssituation in der Kindheit, die die Übertragung des Bakteriums begünstigt. Diese Faktoren beschreiben im wesentlichen ein intra-familiäres Szenario. Umweltfaktoren in der Kindheitsphase wie „Kontakt zu Haus- und Nutztieren“, „Hygienische Verhältnisse in der Schule und im Kindergarten“ oder die „Städtische oder ländliche Umgebung“ spielten als mögliche Risikofaktoren keine Rolle, da keine Signifikanz in bezug auf die *H. pylori*-Infektion festzustellen war. Diese Ergebnisse bestätigen epidemiologische Untersuchungen wie die von Dominici et al. 1999 und genetische Analysen von klinischen *H. pylori*-Isolaten (Wang et al., 1993) in ihrer Annahme, dass *H. pylori* einen Familienkeim darstellt, der von den Eltern auf die Kinder übertragen wird. Tindberg leitete 2002 aus einem Vergleich schwedischer Studien und mitteleuropäischer und amerikanischer Studien ab, dass diese Beziehungen auch für die Kriegsgeneration gelten. Sowohl in den Ländern, die nur indirekt in das Kriegsgeschehen des zweiten Weltkriegs involviert waren, wie auch in denen, in denen sich die Lebensbedingungen durch direkte Kriegseinwirkung, Vertreibung,

Flucht, Hunger und der Zerstörung der Infrastruktur deutlich schlechter darstellten, lagen die Prävalenzen der entsprechenden Alterskohorten im gleichen prozentualen Bereich. Auch dies deutet darauf hin, dass die Übertragung des Bakteriums im wesentlichen von innerfamiliären Faktoren abhängig ist. Einige Autoren deuten dies auch als Hinweis darauf, dass das Bakterium über die oral-orale Route übertragen wird. Die in dieser Untersuchung gefundene signifikante Beziehung zwischen dem Infektionsstatus und den „Hygienischen Verhältnissen in der Kindheit“ lässt aber auch den Weg über die Schmierinfektion also oral-fäkal als möglich erscheinen. Die drei Dimensionen der häuslichen Lebensverhältnisse in der Kindheit sprechen zusammen für eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch, ohne dass Umweltmedien oder Vektoren in der Infektionskette eine Rolle spielen.

Die bis hierher diskutierten Daten wurden retrospektiv erhoben und beschreiben Risikofaktoren, die die Übertragung in der Kindheitsphase begünstigen. Für den praktischen Arzt im niedergelassenen Bereich ist es aber ebenso interessant, Faktoren zu kennen, die sich aus akuten und wiederkehrenden Beschwerden und Erkrankungen ableiten lassen, denn diese spielen in der Entscheidung für eine Infektionsdiagnostik eine wichtige Rolle.

Eine zentrale Frage in der *H. pylori*-Forschung war und ist die nach einer signifikanten **Beziehung zwischen Oberbauchbeschwerden und der Infektion**. In der hier untersuchten zum größten Teil asymptomatischen Population war diese Beziehung nicht festzustellen. In der von Wille (2001) beschriebenen Vorstudie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Oberbauchbeschwerden und positiven *H. pylori*-Status konstatiert. Dieser ist vermutlich auf den Selektionsbias in der Studienpopulation zurückzuführen, der durch eine Überrepräsentierung von Teilnehmern mit Beschwerden zurückzuführen war. Dieser Effekt war im hier beobachteten Studienkollektiv nicht zu verzeichnen. Das Ergebnis der hier vorgelegten Studie deutet darauf hin, dass die mit der Infektion immer einhergehende Gastritis überwiegend symptomlos bleibt und von Oberbauchbeschwerden nicht zwangsweise auf das Vorliegen der Infektion geschlossen werden kann.

Im Fragebogen wurde nach einzelnen Symptomen gefragt, die sich in dyspeptischen, in akut gastritischen Zuständen und bei Frühstadien einer Ulzeration manifestieren. Wie schon in der Vorstudie zeigte sich auch hier eine signifikante Assoziation zur Infektion und dem Symptom „Unverträglichkeit bestimmter Speisen“. Im Fragebogen

wurde konkret nach scharfen, sauren und stark gewürzten Speisen gefragt. Stark säurehaltige Nahrungsmittel aktivieren das Bakterium zur erhöhten Urease-Aktivität, ein Effekt, den man sich auch beim Nachweis der *H. pylori*-Urease-Aktivität durch den ^{13}C -Atemtest zunutze macht, um einen höheres $^{13}\text{CO}_2$ -Level zu erreichen. Durch die erhöhte Urease-Aktivität kommt es kurzfristig zur Zerstörung des pH-Gradienten im Mukus und einer damit verbundenen Anreicherung von Säure an und in den Belegzellen. Ebenso setzt die erhöhte Urease-Aktivität eine verstärkte Infiltration von Neutrophilen in Gang. Beide entzündungsfördernden Effekte könnten bei einer gastritischen Vorschädigung mit einer Schmerzwahrnehmung verbunden sein.

Das Sodbrennen als klassischer Risikofaktor für eine Reflux-Erkrankung war nicht signifikant mit dem positiven *H. pylori*-Status assoziiert. Auch der Nüchternschmerz, der häufig von Patienten mit prä-ulzerösen Erosionen beschrieben wird, zeigte keine signifikante Beziehung zur Infektion. Die Daten deuten darauf hin, dass diese häufig von Ärzten als Hinweis auf eine Gastritis hindeutenden Symptome nicht als anamnetischer Hinweis für diese Erkrankung angesehen werden können. Allerdings klagten alle der in den ärztlichen Befunden erfassten Refluxpatienten über häufiges Sodbrennen und auch die Personen, bei denen der Histologe Mikroerosionen im Mukosaepithel nachweisen konnte, klagten allesamt über Nüchternschmerz. Diese Angaben konnten aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings nicht quantitativ untersucht werden, um daraus assoziative Schlüsse ziehen zu können.

Ein wichtiger Hinweis auf eine bestehende *H. pylori*-Infektion stellt eine Ulkuserkrankung im Magen oder im Duodenum dar. Die enge kausale Beziehung zwischen dem Ulkus duodeni/Ulkus ventriculi und der Infektion begründet diesen Verdacht. Auch in dieser Studie war die Assoziation zwischen dem *H. pylori*-Status und den beiden Ulkuserkrankungen signifikant. Die Assoziation der *H. pylori*-Infektion zum Ulkus im Duodenum ist deutlicher als die zum Magenulkus. Dieser Effekt ist in anderen Studien ebenfalls beobachtet worden (Malfertheiner & Blum, 1998). Das Duodenalulkus entsteht in etwa 90% der Fälle auf dem Boden einer *H. pylori*-Infektion. Im Kapitel II wurde der pathogene Prozess der gastralen Metaplasie beschrieben, der der Ulkusbildung im Duodenum vorausgeht. Das Ulkus ventriculi wird im wesentlichen mit zwei Risikofaktoren, der *H.pylori*-Infektion und der Langzeitmedikation mit NSAR und Acetylsalicylsäure in Kausalzusammenhang gebracht. Die starke Assoziation in dieser Studie von selbst berichteten Magengeschwüren und beiden Risikofaktoren stehen in Einklang mit den

Ergebnissen, wie die im Rahmen des Gesundheitssurveys von Seher et al., (2000) ermittelt wurden.

Neben der eigenen Anamnese von Erkrankungen im Oberbauchbereich wurden auch berichtete Oberbaucherkrankungen bei den Eltern auf Assoziation zum *H.pylori*-Status des Teilnehmers untersucht. Bei der bivariaten Analyse bestätigte sich die Vermutung, dass Ulkuserkrankungen in der Familiengeschichte auf eine *H. pylori*-Infektion beim Teilnehmer hindeuten, denn die Assoziation dieser Variablen war signifikant. Auch diese Assoziation deutet auf eine inner-familiäre Infektionsgeschichte hin. Da in der Regel eine NSAR-Medikation sowohl bei den Eltern als auch bei Teilnehmern als unwahrscheinlich anzusehen ist, ist die ulkuspositive Familiengeschichte ein starker Hinweis auf eine *H.pylori*-Infektion beim Teilnehmer und sollte bei der ärztlichen Anamnese des Teilnehmers unbedingt abgefragt werden. 20% der Teilnehmer gaben bei der Frage nach Ulkuserkrankungen bei den Eltern an, dass sie über diese Erkrankungen keine Aussagen machen konnten. Hier liegt ein Unsicherheitsfaktor in der Schätzung, der einerseits durch Erinnerungslücken und Nichtwissen des Teilnehmers zu erklären ist, andererseits durch die nicht vorhandenen Diagnosemöglichkeiten zu Zeiten der Elterngeneration bedingt sein könnte. Dennoch konnte die Assoziation auch in anderen Studien nachgewiesen werden, so auch in der Vorstudie zur hier vorgestellten Untersuchung.

Mit jeder *H. pylori*-Infektion geht eine Gastritis einher. Diese **kausale Beziehung der Infektion zur *Helicobacter*-Gastritis** sollte sich auch in dieser Studie statistisch belegen lassen. Umso erstaunlicher war es, dass diese Assoziation im Gesamtkollektiv nicht signifikant war. Zwar konnte Signifikanz bei der Analyse der Teilkollektive im TIS-Kollektiv, nicht aber im ASTA-Kollektiv nachgewiesen werden.

Eine Erklärungsmöglichkeit ist sicherlich die Tatsache, dass es bei der untersuchten Population um eine asymptomatische handelt, in der die meisten Gastritiden bislang noch nicht von einem Arzt diagnostiziert worden sind.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit in bezug auf die diagnostizierten Gastritiden könnte darin zu finden sein, dass besonders Allgemeinmediziner bei der Diagnostik von Ursachen für Magenbeschwerden nicht auf invasive Technik zurückgreifen und so eine Gastritis allein aufgrund des Beschwerdebildes diagnostizieren, obwohl es sich bei der Erkrankung auch um eine nicht in Betracht gezogene Dyspepsie handeln könnte. Diese Vorgehensweise beschreibt die DGVS in der Begründung ihrer

Leitlinien zum Management von Oberbaucherkrankungen und der *H. pylori*-Infektion. Niedergelassene, so die DGVS, neigen dazu, zum besseren Verständnis gegenüber dem Patienten das dyspeptische Syndrom als Magenschleimhautentzündung zu diagnostizieren, da diese beim Patienten besser bekannt und leichter einzuordnen ist als die Dyspepsie (Leitlinienreport der Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie zirkel, 2003). Diese Annahme wird in der quantitativen Analyse für die Zielvariable „Gastritis“ noch berücksichtigt werden.

Die logistische Regression für die Zielvariable „*H. pylori*-Status“ sollte zeigen, ob die Assoziationen, die bivariat gefunden wurden, auch unter gegenseitiger Adjustierung bestehen bleiben. Im Modell, in das die drei Faktoren der Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit, die Familienanamnese und die soziodemographischen Faktoren eingingen, bestätigten sich die bivariat gefundenen Beziehungen. Aus dem Modell ist die Empfehlung für die ärztliche Praxis abzuleiten, Patienten mit Beschwerden nach Ulkuserkrankungen in der Familie und nach eigenen vorangegangenen Ulkusepisoden zu fragen. Beide Faktoren sprechen dann für eine *H. pylori*-Diagnostik, sei es nun durch eine gastroscopische Untersuchung oder durch einen nicht-invasiven Test auf die *H. pylori*-Infektion.

Die vorliegende Untersuchung bestätigte die retrospektiv erhobenen familiären Lebens- und Wohnbedingungen in der Kindheit als Risikofaktoren für die Übertragung der Infektion. Die Assoziationen waren hier nicht so stark wie die Beziehungen, die auf eine beim Teilnehmer akut vorliegende Infektion hindeuten. Dies könnte durch Unsicherheiten, die mit einer rückblickenden Befragung einhergehen zu erklären sein. Retrospektive Befragungen sind eng mit der Erinnerungsfähigkeit des jeweiligen Teilnehmers verbunden und kategoriale Variablen, wie sie hier eingesetzt wurden, bergen immer auch das Risiko von Bewertungen auf der Basis unterschiedlicher Wertmaßstäbe der einzelnen Teilnehmer. Der derzeit zu beobachtende Kohorteneffekt, in dem sich die veränderten Lebens- und Wohnbedingungen im familiären Umfeld des letzten Jahrhunderts widerspiegeln, lässt sich aber nur durch retrospektive Befragung der noch lebenden Geburtskohorten zwischen 1920 und 1960 analysieren. Wenn man mehr über die Faktoren wissen möchte, die dazu geführt haben, dass die Infektion von der zweithäufigsten Infektion in Europa in der Mitte der fünfziger Jahre zu einer seltenen Infektion bei Vorschulkindern um die Jahrtausendwende geworden ist, muss in beiden Populationen nach den familiären und sozioökonomischen Faktoren

gefragt werden. Eine Parallele lässt sich hier zur Entwicklung der Lungenkrebsrate bei Nichtrauchern im gleichen Zeitraum ziehen. Diese ist in Nord- und Mitteleuropa, bedingt durch den vermehrten Einsatz von emissionsarmen Kraftwerken und Heizungen, seit Kriegsende rückläufig (Hellmeier, 1998). In ähnlicher Weise hat sich der für jeden erschwingliche Fortschritt in der infrastrukturellen Ausstattung von Lebens- und Wohnräumen auf die *H. pylori*-Infektion ausgewirkt. Die Verbesserung der allgemeinhygienischen Bedingungen von der sanitären Ausstattung bis hin zur Körperpflege speziell bei Kleinkindern hat zur Unterbrechung in der Infektionskette beigetragen. Aber auch die Veränderungen in den sozialen Strukturen der Familie, die in den letzten Jahrzehnten zu beobachten waren, trugen zu fallenden Inzidenzraten bei. Der Trend zur Kleinfamilie mit höchstens zwei Kindern, der dem einzelnen Familienmitglied mehr Lebens- und Wohnraum gestattete, lässt sich als Faktor für die veränderte Infektionsdynamik anführen. Das Bedürfnis nach Individualisierung und Wahrung der Intimsphäre, wurde erst durch die veränderten Wohnbedingungen möglich. So ist es nicht verwunderlich, dass die Teilnehmer der höheren Altersgruppen signifikant häufiger angeben, als Kind im Bett der Eltern geschlafen zu haben als dies Teilnehmer der jüngeren Altersgruppen taten. Längsschnittstudien bei Kindern im Vorschulalter, wie die von Tindberg et al., (2001) und Granström et al., (1997), bestätigen dieses Szenario, verdeutlichen aber gleichzeitig, dass es auch andere Effekte zu berücksichtigen gilt, wenn man nach der Zukunft der Infektion in Nord- und Mitteleuropa fragt. Besonders in den skandinavischen Ländern, in denen jeder 10. Einwohner Nichtskandinavier ist, ist eine Tendenz zur multikulturellen und multiethnischen Gesellschaft zu beobachten (Tindberg et al., 2001). Migranten aus *H. pylori*-Hochprävalenzländern heben die Prävalenz nicht nur in der Gruppe der Erwachsenen, sondern auch bei Vorschulkindern an. Welche weiteren Effekte die Migration auf die *H. pylori*-Infektion zukünftig haben wird, lässt sich derzeit noch nicht abschätzen.

Die Zielvariable „Gastroduodenale Erkrankungen“ wurde rein deskriptiv untersucht.

Die Häufigkeit der ärztlichen Diagnosen, die von den Teilnehmern berichtet wurden, gibt in der Gesamtheit den großen Stellenwert dieser Erkrankungen in der ärztlichen Praxis wieder. Insgesamt wurden diese Erkrankungen im Gesamtkollektiv von 500 Personen insgesamt 319 Mal diagnostiziert. Da bei der Diagnose einer

Ulkerkrankung in der Regel gleichzeitig die Gastritis diagnostiziert wird, kann von 260 Diagnosen im Gesamtkollektiv ausgegangen werden. Die Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen entsprechen mit leichten Abweichungen denen der großen Prävalenzstudie für Deutschland im Rahmen des Gesundheitssurveys von 1998 berichtet durch Seher et al., (2000). Maligne Erkrankungen wurden von den Teilnehmern der vorliegenden Studie nicht angegeben. Dieses war bei einer Inzidenz in Deutschland von 62 auf 100 000 Personen für das Magenkarzinom in der Altersgruppe der 55 -66jährigen Männer (Miehlke et al., 2001) und 0,7 auf 100 000 Personen beim MALT-Lymphom in der Gesamtbevölkerung (Kist & Glockner, 2003) nicht zu erwarten. Zwar deutet die PRISMA-Studie, eine derzeit laufende deutsch-tschechisch-österreichische Interventionsstudie zu malignen gastralen Veränderungen, an, dass das *H. pylori*-assoziierte Adenokarzinom des Magens häufiger auftritt als bisher erwartet, doch sollten dabei noch immer Inzidenzen vorliegen, die in diesem Kollektiv keinen retrospektiven oder akuten Fall erwarten lassen. Die Häufigkeitsanalyse in den Teilkollektiven zeigte, dass die prozentuale Zahl der gastroduodenalen Erkrankungen deutlich im ASTA-Kollektiv niedriger war, als die im TIS-Kollektiv.¹

Die Häufigkeitsanalyse der Diagnose „**Gastroduodenale Erkrankung bei Eltern und Geschwistern**“ zeigte deutliche Unterschiede in den Prävalenzen der einzelnen Krankheiten in den Generationen. Grundsätzlich muss bei diesen Daten, wie schon für die Beziehung „Elterndiagnose Ulkerkrankung“ und „*H. pylori*-Status“ diskutiert, das Nichtwissen des Teilnehmers oder seine mangelnde Erinnerungsfähigkeit berücksichtigt werden. Aus diesen Gründen kann von einer Unterschätzung der Prävalenzen ausgegangen werden.

Die Ösophagitis wurde bei den Teilnehmern deutlich häufiger diagnostiziert als bei den Eltern. Hier könnte das eben erwähnte Erinnerungs- -oder Wissensdefizit eine Rolle spielen, andererseits ist die Refluxerkrankung mit folgender Ösophagitis eine Erkrankung mit steigenden Inzidenzen wie Hollenz et al., (2002) berichteten.

Auffällig ist die hohe Zahl der für die Eltern berichteten Ulkerkrankungen gegenüber denen der Teilnehmer. Dies steht in Einklang mit den von Malfertheiner (1996) berichteten fallenden Ulkus-Inzidenzen in den letzten Jahrzehnten, die auf die abnehmende Prävalenz in jüngeren Altersgruppen zurückzuführen ist, denn auch für

¹ Die unterschiedlichen Ulkusszenarien in den Teilkollektiven werden später noch eingehender diskutiert.

das Ulkus kann entsprechend der *H. pylori*-Infektion ein Kohorteneffekt angenommen werden. Andererseits liegt das Durchschnittsalter von Ulkuspatienten bei 51.7 Jahren (Malfertheiner, 1996), ein Alter, das das Gros der Teilnehmer nicht erreicht hatte, Ähnliches gilt auch für das Karzinom, das in der Elterngeneration berichtet wurde, nicht aber bei den Teilnehmern selbst. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass die überwiegende Zahl der Magenkrebsfälle erst in der sechsten bis siebten Lebensdekade diagnostiziert wird (Miehlke et al., 2001) und somit in der untersuchten Population mit großer Wahrscheinlichkeit noch nicht zu erwarten ist.

Oberbauchbeschwerden traten über längere Zeit im Studienkollektiv im wesentlichen gar nicht oder selten auf. Die Einzelanalyse der Symptome belegte, dass es sich bei den untersuchten Teilnehmern um eine überwiegend asymptomatische Population handelt. Die Symptome, die gelegentlich oder gar häufig auftreten wie Völlegefühl und Sodbrennen, lassen sich eher auf eine unausgewogene und reichhaltige Kost zurückführen und stehen nicht in Zusammenhang mit der *H. pylori*-Infektion. Einzig die Unverträglichkeit saurer, stark gewürzter oder scharfer Speisen wurde signifikant häufig genannt und steht, wie schon oben diskutiert wurde, in Zusammenhang mit der Infektion. Inwieweit Abdominalbeschwerden wie Meteorismus oder Durchfall in Zusammenhang zur Infektion mit *H. pylori* zu sehen sind, ist bisher noch wenig untersucht worden. Im Rahmen der „Bielefelder *Helicobacter* Studie“ wurde diese Symptomatik aber immer wieder bei *H. pylori*-Positiven berichtet. Das Bakterium kann die Darmassage überleben (Thomas et al., 1992) und könnte so, auch wenn es das intestinale Epithel nicht besiedeln kann, die Verdauung und Resorption im Intestinaltrakt stören.

Die vom Arzt diagnostizierte Gastritis war in der bivariaten Analyse mit einer Vielzahl von Oberbauchbeschwerden signifikant assoziiert. Die berechneten *Odds-Ratios* waren erstaunlich hoch, so dass anzunehmen ist, dass diese die Manifestation der Gastritis besonders gut charakterisieren. Allerdings sind hierzu einige einschränkende Anmerkungen zu machen:

- Bei der Frage nach der ärztlich diagnostizierten Gastritis wurde nicht nach akuter und chronischer Magenschleimhautentzündung unterschieden. Die Diagnose des Arztes könnte sich also auch auf eine akut entzündliche Reaktion im Magen beziehen.

- Einige der genannten Symptome deuten auf eine dyspeptische, andere auf eine Refluxerkrankung hin und ließen sich nicht ausschließlich der Gastritis zuordnen.
- In den Leitliniensitzungen der DGVS wurde konstatiert, dass in der Praxis die klare Trennung der „Dyspepsie“, nach IDC-10 als K29 klassifiziert, von der Gastritis,“ nach ICD-10 als K30 klassifiziert, nicht erfolgt und die beiden unterschiedlichen Erkrankungen miteinander gleichgesetzt werden, was zu Missklassifikationen führt (Leitlinienreport der Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie, 2003).

Die Vielzahl der in den bivariaten Analysen als signifikant gefundenen Assoziationen von Oberbauchbeschwerden zur Gastritis, die eher dem Symptomkreis der Dyspepsie oder des Reizmagens zuzuordnen sind, stützt die oben diskutierte These, dass Niedergelassene die diagnostischen Begriffe der „Gastritis“ und der „Dyspepsie“ gegenüber dem Patienten ungenau gebrauchen. Dabei wird die Magenschleimhautentzündung als die dem Patienten geläufigere Erkrankung eher als Erklärung für Oberbauchbeschwerden herangezogen. Häufig, so die DGVS im Vorwort zur Leitlinie, werden auch beide Diagnosen dem Patienten gleichzeitig und gleichwertig mitgeteilt. Dies bestätigte sich in der vorliegenden Studie nach Korrelationsanalyse der beiden Variablen.

Bei der folgenden Diskussion der bivariaten Analysen sollten diese Überschneidungen von „Dyspepsie oder Reizmagen“ und der „Gastritis“ bedacht werden, ebenso wie die Tatsache, dass es hierbei um selbst berichtete Daten handelt. Bei der Dyspepsie/Reizmagen spielen Lebensstil-abhängige Faktoren eine wesentlich größere Rolle und sind epidemiologisch besser belegt (Locke et al., 2004; Moayyedi et al., 2000).

- Die im Querschnitt ermittelten Daten können nicht in ihrer konsekutiven Abfolge festgelegt werden. Die Exposition, hier die Lebensstilfaktoren, muss aber dem *Outcome*, hier der „Diagnose Gastritis“, vorausgehen. Dies ist bei Lebensstilfaktoren in bezug auf die Gastritis anzunehmen, kann aber nicht als gesichert angesehen werden.

Bezieht man die Variable „Alter“ und die zunehmende Häufigkeit der Diagnose mit steigenden Alter ein, so spricht jedoch vieles dafür, dass die Lebensstilfaktoren als Risikofaktoren für eine diagnostizierte Gastritis

angesehen werden können, da diese Diagnose erst mit zunehmenden Alter der Patienten gestellt wird.

Wie in Kapitel II dargelegt wurde, können negative wirkende Lebensstilfaktoren einen fördernden Einfluss auf die gastroduodenalen Erkrankungen haben.

Auch wenn die *H. pylori*-Gastritis auf dem Boden der Infektion entsteht, so wird ihr chronischer Verlauf doch ebenso von anderen Faktoren wie der Genetik des Wirts aber auch von seiner Lebensweise beeinflusst. Dies gilt besonders für die Wahrnehmung gastritischer Beschwerden, die bevorzugt bei den Personen auftreten, die den Magen und die Allgemeingesundheit durch Risikofaktoren belasten. Trotz der kausalen Evidenz der Beziehung zwischen der *H. pylori*-Infektion und der Gastritis, die sich in den Jahren seit der Wiederentdeckung des Bakteriums deutlich herauskristallisierte, stellt sich weiterhin die Frage nach dem Einfluss von Stress auf die Entstehung und den Grad der Gastritis. Stress als kausaler Faktor galt lange als die klassische Erklärung für entzündliche Prozesse im Magen und war ein unumstößliches Dogma in der Gastrologie. Der „Magen als Erfolgsorgan“, welches auf länger anhaltenden *Distress* mit Reizungen und Entzündungen reagiert, wurde durch die *H. pylori*-Forschung nun nach ganz neuen Gesichtspunkten beurteilt, die diese These in Frage stellten. Dennoch gilt, dass bei akuten schwerwiegenden Stresssituationen mit somatischen Veränderungen, wie z. B. bei postoperativem Stress, vermehrt entzündliche Prozesse und Ulzera im Magen zu beobachten sind. Diese häufig hämorrhagischen Veränderungen der Magenschleimhaut sprechen gut auf die klassischen Behandlungsmethoden an, sind nicht rekurrent oder neigen auch nicht zur Chronifizierung (Schreiber et al, 1984).

Isowa et al. (2004) untersuchten den Einfluss von *Distress* auf T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen. Sie stellten fest, dass sich bei anhaltend hohem Stressniveau die Leukozytenpopulation dahingehend verändert, dass die Zahl und die Aktivität der Granulozyten, Neutrophilen und NK-Zellen bei akuten und passiven Stress zunehmen. Wenisch et al., (1996) beschrieben die *in vitro*-Wirkung von erhöhten Dosen an Katecholamine auf Neutrophile. Die Untersuchungen belegten eine Suppression der Phagozytoseaktivität von PMN gegenüber Bakterien. Physiologische Modelle der Psychoneuroimmunologie deuten damit auf einen Einfluss von Stressperioden und Stresserleben im oberen Verdauungstrakt hin. Andauernd erhöhte Adrenalinwerte können zu Veränderungen im immunologischen

Gleichgewicht führen und vermutlich auch auf Gewebesebene inflammatorische Prozesse fördern.

Die bivariate Analyse zeigte eine signifikante Beziehung zwischen dem nach Cohen et al., (1983) gemessenen wahrnehmbaren Stress und der Diagnose „Gastritis“. Daraus ist allerdings noch nicht abzuleiten, dass Stress als kausaler Faktor für die Gastritis anzusehen ist, denn hier ist die zeitliche Dimension und der konsekutiven Abfolge der Variablen nicht sicher zu bestimmen. Gleiches gilt auch für die Variable „Hektische Nahrungsaufnahme“, welche eine weit verbreitete Form der Essensaufnahme beschreibt, die die Motilität des Magens beeinflussen kann. Auch dieser Faktor war signifikant mit den „Diagnose Gastritis“ assoziiert.

Das Rauchen ist in vielen multifaktoriellen Erkrankungen ein Cofaktor in der Pathogenese. Auch in dieser Untersuchung wurde bivariat eine deutliche Assoziation zwischen „Rauchen“ und „Diagnose Gastritis“ gefunden. Dabei spielen einerseits die in der Mundschleimhaut gelösten und verschluckten Inhaltsstoffe des Rauches mit toxischer Wirkung eine Rolle, andererseits ist bekannt, dass Raucher erhöhte Leukozytenzahlen im Blut aufweisen und dass bei ihnen Entzündungsmediatoren in stärkerem Maße freigesetzt werden.

Im **logistischen Regressionsmodell für die Zielvariable „Gastritis“** wird die Exposition „*H. pylori*-Status positiv“ signifikant, wenn auf die „Diagnose Dyspepsie“ adjustiert wird. Dies bestätigt die Vermutung, dass die Diagnose „Dyspepsie“ als Störfaktor auftritt.

Die peptische Ulkuserkrankung gilt als die klassische Folgeerkrankung der *H. pylori*- Infektion mit heftigen und rekurrenten Episoden. Diese Rezidive kündigen sich durch die typischen Alarmsymptome an, die auch auf ein blutendes Ulkus hinweisen können.

Zwei Risikofaktoren stehen im Fokus der Forschung, da sie zusammen über 95% der peptischen Ulzera auslösen: die *Helicobacter pylori*-Infektion und die Langzeitapplikation von nicht-steroidalen anti-Rheumatika (NSAR) und Schmerzmittel wie Acetylsalicylsäure (ASS). Beide Faktoren können ulzeröse Läsionen auslösen, wobei *H. pylori* epidemiologisch von größerer Bedeutung ist.

Auch im hier untersuchten Gesamtkollektiv wurde eine hochsignifikante Beziehung des Langzeitgebrauchs von NSAR/ASS zu der selbst berichteten ärztlichen Diagnose „Ulkuserkrankung“ festgestellt.

Die Teilkollektivanalysen zeigten durchaus unterschiedliche Szenarien. Zwar war die Beziehung sowohl in der deutschen Population wie auch in der ausländischen Population signifikant, doch unterschieden sich beide Beziehungen deutlich in den *Odds-Ratios*. Wählt man nun in beiden Populationen nur *H. pylori*-positive Fälle aus, so wird deutlich, dass die Assoziation in der deutschen Subpopulation signifikant bei hoher *Odds-Ratio* erhalten bleibt, hingegen in der ausländischen Population vollständig verloren geht. Letzteres ist auf den ersten Blick erstaunlich, denn wenn auch hier die Zahl der selbst berichteten Ulkuserkrankungen niedriger ist als die in der deutschen Subpopulation, so liegt doch die Häufigkeit noch bei über 5%. Dieses Ergebnis wird verständlich, wenn man den zweiten wichtigen Risikofaktor für eine Ulkuserkrankung, die NSAR- und ASS-Medikation über längere Zeit, berücksichtigt. Dieser Faktor war in der ausländischen Population signifikant häufiger genannt worden als in der deutschen Population. Ein großer Anteil an ausländischen Frauen, die im Lager und Versand arbeiten, gab an, diese Substanzen über längere Zeit einzunehmen. So konnte neben dem signifikanten Zusammenhang zwischen der *H. pylori*-Infektion und der Ulkuserkrankung auch eine signifikante Assoziation zwischen der NSAR/ASS-Einnahme und der Ulkuserkrankung ermittelt werden.

Der Effekt der geringeren Häufigkeit von Ulzera bei signifikant höherer Infektionsrate in überwiegend mediterranen Ethnizitäten könnte durch eine schwächere Virulenz der Bakterienstämme in menschlichen Populationen dieser Region bedingt sein. Einen interessanten Vergleich bietet eine Studie aus Israel. Gdalevich et al. (2000) schilderten eine ähnliche Verteilung in jungen Israeli, die auf der einen Seite den Ashkenazi, den europäischen Juden, und auf der anderen Seite den Serphadim, den orientalischen Juden, zuzuordnen waren. Während die jungen Israeli, die aus Ashkenazi-Familien kamen, deutlich seltener mit *H. pylori* infiziert waren, wurden bei ihnen signifikant häufiger Ulkuserkrankungen und Vorstadien diagnostiziert als bei den sephardischen Juden, die aber signifikant häufiger *H. pylori*-infiziert waren. Die Assoziationen bestätigen sich auch nach Adjustierung auf den Faktor NSAR/ASS. Die israelische Gesellschaft, die sich aus zwei unterschiedlichen Populationen zusammensetzt, stellt eine Parallele zur Situation in den Industrieländern mit einem hohen Anteil an Mitbürgern aus anderen Kulturbereichen dar. Die populationsgenetischen Untersuchungen von Falush et al., (2003) an *H. pylori*-Isolaten aus unterschiedlichen menschlichen Populationen unterstützen die These von der Co-Evolution des Bakteriums in den entsprechenden menschlichen

Subpopulationen. Die Untersuchungen wurden allerdings nicht an Genen der Virulenzfaktoren durchgeführt und sind deshalb nicht hundertprozentig zu übertragen. Die Frage nach der co-evolutorisch bedingten geringeren Virulenz kann erst durch den gezielten Vergleich von Virulenzfaktormustern in unterschiedlichen Populationen beantwortet werden. Auffällig bleibt aber, dass in phylogenetisch älteren Populationen seltener schwerere Folgeerkrankungen auftreten als in den jüngeren Populationen.

Wie bei der Gastritis gaben ältere Teilnehmer signifikant häufiger an, schon einmal an einem Ulkus erkrankt gewesen zu sein. Dies bestätigt auch die von Seher et al. (2000) im Rahmen des Gesundheitssurveys von 1998 berichteten Ergebnisse. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für *H. pylori*-Infizierte an einem Ulkus zu erkranken, da der andauernde chronische Prozess zu tiefer gehenden Gewebszerstörungen führt, die dann in Zusammenarbeit mit der Magensäure ulzeröse Veränderungen induzieren können. Das spontane Ereignis der Ulzeration entsteht dabei auf dem Boden der chronischen Gastritis. Dies bestätigt auch die vorliegende hochsignifikante Assoziation zwischen der Gastritis und Ulkuserkrankung.

Neben dem positiven *H. pylori*-Status, der damit einhergehenden chronischen Gastritis oder einer Langzeitmedikation mit NSAR/ASS ist die Elterndiagnose „Ulkuserkrankung“ ein guter Prädiktor für ein Ulkus beim Patienten. Dies spiegelt sich in der Assoziation der Elterndiagnose „Ulkuserkrankung“ und der Infektion beim Teilnehmer wieder. Wie die Analyse der Elterndiagnose „Ulkuserkrankung“ in bezug auf eine beim Teilnehmer vorliegende *H. pylori*-Infektion zeigte, können die gastroduodenalen Erkrankungen bei den Eltern als Prädiktoren für gastroduodenale Erkrankungen bei Kindern angesehen werden. Wang et al. (1993) konnten durch Untersuchungen mittels der *DNA-Fingerprinting*-Methode nachweisen, dass bei *H.pylori*-positiven Ulkuspatienten, die aus einer Familie stammten, ähnliche Virulenzfaktormuster vorlagen. Diese die Krankheit begünstigenden Muster beinhalteten neben der kompletten *cag*-PAI auch gleiche ulkusfördernde *vacA*-Muster, wie Untersuchungen an Stämmen, die aus Eltern und Kindern isoliert wurden, belegten. Diese und epidemiologische Untersuchungen wie die von Dominici et al., (1999), stützen die These der innerfamiliären Weitergabe des Bakteriums.

Bleiben letztendlich die Lebensstilfaktoren Rauchen und Stress und ihre Rolle in der Entstehung der Ulkuserkrankung. Beide Faktoren waren signifikant mit der Erkrankung verbunden und haben sicherlich in der Chronizität und der Rezidivauslösung einen großen Einfluss, der in seinen Ursachen schon weiter oben diskutiert wurde

Die mit der Erkrankung signifikant verknüpften Beschwerden unterscheiden sich deutlich von denen des Dyspepsie/Reizmagen/Gastritiskomplex. Die im Vorfeld einer Ulzeration zu beobachtenden Symptome sind durch Schmerzwahrnehmungen gekennzeichnet, wie die Analyse der Variablen der Oberbauchbeschwerden verdeutlichte.

Die bivariat bestimmten Assoziationen wurden durch das **multivariate Modell**, insbesondere für die deutsche Population, bestätigt. Die beiden Modelle, das für die Gesamtpopulation und das für die deutsche Subpopulation, machen auch noch einmal den effektmodulierenden Einfluss der Einnahme von NSAR/ASS in bezug auf die Zielvariable „Ulkus“ deutlich, der in dieser Studie zu einem großen Anteil durch die nicht-deutsche Population eingebracht wird. Das Modell konvergiert mit dem von Konturek et al. (2003), die in einer tschechischen Studienpopulation neben der *H. pylori*-Infektion, die Einnahme von NSAR/ASS und das Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung eines Ulkus fanden. Raiha et al, (1999) beschrieben in ihrem Modell Lebensstilfaktoren und Stress als Risikofaktoren für ein peptisches Ulkus. Für den behandelnden Arzt ergibt sich somit ein Risikoprofil, das den Patienten als einen Ulkusgefährdeten durch den Nachweis der *H.pylori*-Infektion, durch die entsprechende Familienanamnese, durch Stress und Rauchen und letztendlich im Akutstadium durch eine typische Schmerzsymptomatik charakterisiert.

Die im Modell für die deutsche Population bestimmte *Odds-Ratio* für den *H. pylori*-Status ist mit 7, 8 etwas höher als der von Seher angegebene Wert von 6,6 (Seher et al., 2000). Das in der vorliegenden Studie vorgestellte Studienkollektiv war allerdings für eine genaue Schätzung zu klein, was sich auch aus dem großen Konfidenzintervall ablesen lässt.

7.3 Diskussion der ärztlichen Befunde

Mit dem Risikoprofil stand dem Arzt eine Informations- und Entscheidungshilfe für die weitere Beratung und Behandlung des Teilnehmers zur Verfügung. Patient und Arzt

konnten somit selbst entscheiden, ob die im Profil zusammengestellten Faktoren ausreichten, um eine weitere Diagnostik oder Behandlung durchzuführen.

Die Weiterbehandlung durch den Arzt lieferte nicht nur Einblicke in das ärztliche *Disease-Management*, welches später diskutiert werden soll, sondern gab einen Überblick über Häufigkeiten von gastroduodenalen Erkrankungen und pathologischen Entwicklungen im oberen Verdauungstrakt der Probanden einer kleinen Stichprobe. Die Zahl der erwarteten Befundberichte, die von den behandelnden Ärzten an den Betriebsarzt weitergeleitet wurden, entsprach den Erwartungen.

Die Qualität der Durchführung der **gastroskopischen Untersuchung** und die der ärztlichen Beratung konnte allerdings nicht zweifelsfrei festgestellt werden. Da die Teilnehmer die freie Arztwahl hatten, und da keine Informationen über die Qualität von Gastroskopien in der Region oder Inhalte und Kriterien der ärztlichen Beratung vorliegen, können auch keine Aussagen über die Qualität der durchgeführten Beratungen, Gastroskopien und Behandlungen aus den vorliegenden Befunden gemacht werden. Hinweise auf die Qualität aus Sichtweise der Patienten lieferte die „Nachfrage“, die im Folgenden noch eingehend diskutiert werden wird.

Entscheidender Parameter für die Vergleichbarkeit der Reportinhalte ist die Qualität der histopathologischen Beurteilung. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Schnitte in einer Reihe von histologischer Befunde wird entscheidend durch „Die Zahl der Augen“, die das Präparat begutachten, bestimmt (Leitliniengruppe Hessen-Hausärztliche Pharmakotherapie zirkel, 2003). Die Einschätzung des unterschiedlichen Materials durch ein und denselben Pathologen verringert die Fehlerbreite. Da es in der Region nur zwei große pathologische Institute gibt, von denen das von der Studienleitung ausgewählte Institut im wesentlichen mit Niedergelassenen kooperiert, während die andere Einrichtung die stationären Einrichtungen versorgt, wurden 92% der histologischen Befunde durch das ausgewählte pathologische Institut erstellt. Die Qualität der histologischen Beurteilung des Biopsiematerials konnte somit als gesichert angesehen werden.

Von 52 untersuchten Studienteilnehmern lagen gastrokopisch-histologische Befunde vor. Diese bestätigten, unter der Prämisse, dass der gastrokopisch-histologische Nachweis der derzeitige Goldstandard ist, die hohe **Testqualität der in der Studie eingesetzten Testverfahren**, denn nur in zwei Fällen konnte keine Infektion nachgewiesen werden. Interessanterweise gab es gastrokopisch-

histologische Befunde, in denen nur der Färbenachweis oder der CLO[®]/HUT[®]-Test positiv ausfiel, in beiden Befunden aber Gastritiden nachgewiesen werden konnte. Dies deutet darauf hin, dass das Bakterium das Antrum nicht flächendeckend besiedelt. Nimmt man an, dass bei allen Patienten die beobachtete antrumzentrierte Gastritis auf eine Infektion mit *H. pylori* zurückzuführen ist, so kann auch der als Goldstandard definierte Test aus CLO[®]/HUT[®]- und Färbenachweis falschnegativ ausfallen, wenn die Biopsie aus einem nicht befallenen Bereich gezogen wurde. Tabelle 7.2 fasst nochmals die gastroscopisch-histologischen Befunde zusammen:

Diagnose/Befund	n	% der Stichprobe
Anzahl der Gastroskopie-Befunde	52	100,0
<i>H. pylori</i> -positiv gesamt	50	96,0
<i>H. pylori</i> -positiv nach CLO oder HUT	48	92,3
<i>H. pylori</i> -positiv nach Färbung	2	3,8
Gastritis	52	100
1. Grades (Ø jünger als 40 Jahre)	4	7,7
2. Grades (Ø jünger als 45 Jahre)	39	75
3. Grades (Ø älter als 45 Jahre)	9	17,3
lymphozytäre Hyperplasie	18	34,6
Lymphfollikelbildung (MALT-Organ)	9	17,3
Korpusgastritis=Antrumgastritis*	1	1,9
Riesenfalten-Gastritis	1	1,9
Gastrale Metaplasie	1	1,9
Bulbitis, Duodenitis*	1	1,9
Ulzeröse Veränderungen	11	21,2
Prä-ulzeröse Mikroerosionen (Ø älter als 40 Jahre)	6	11,5
Ulkus ventrikuli (Ø älter als 45 Jahre)	3	5,8
Ulkus duodeni (40 Jahre)	1	1,9
Prä-karzeröse Veränderungen	3	5,8
Intestinale Metaplasie (Ø älter als 45 Jahre)	3	5,8
Atrophie (Ø älter als 45 Jahre)	1	1,9
Adenokarzinom (<i>in situ</i>) (55 Jahre)	1	1,9
MALT-Lymphom (27 Jahre)	1	1,9
Fibrinöse Veränderungen (Ø älter als 45 Jahre)	2	3,8
Ösophagitis ((Ø 45 Jahre)	10	11,9
1. Grades (Ø jünger als 45 Jahre)	5	9,6
2. Grades (Ø älter als 45 Jahre)	4	7,7
3. Grades (Ø älter als 45 Jahre)	1	1,9
Barrett-Syndrom (55 Jahre)	1	1,9
Oberbauchbeschwerden	31	59,3
Beschwerden in den letzten 12 Monaten	19	37,3
Beschwerden länger als 12 Monate	13	24,2
*Befunde derselben Person		

Tab.: 7.2: Befunde und Diagnosen nach Gastroskopie der Teilnehmer

Durch die Beratung des Betriebsarztes fühlten sich prozentual mehr Teilnehmer mit Oberbauchbeschwerden angesprochen als in der Risikoprofilauswahl vertreten waren (59,3% vs. 50,0%). Die Beschwerden führten aber beim Gros der Teilnehmer vor der Studie nicht zu einem Arztbesuch. Dies deutet darauf hin, dass die Beschwerden in der Regel nicht so gravierend waren und so regelmäßig auftraten, dass ein Arztbesuch unvermeidlich wurde.

Die **Aufstellung der Befunde** zeigt eine große Bandbreite der diagnostizierten Veränderungen. Erstaunlich war es, dass in der kleinen Stichprobe von $n = 52$ sowohl ein MALT-Lymphom als auch ein Adenokarzinom des Magens gefunden wurde. Zwar war die Stichprobe bezüglich des *H. pylori*-Status vorselektioniert, doch war bei geschätzten 43 Adenokarzinomen und 0,7 MALT-Lymphomen auf 100 000 Einwohner bezogen auf die deutsche Population mit derartigen Diagnosen nicht zu rechnen. Eine ähnliche Situation wurde in der „Bielefelder *Helicobacter*-Studie“ bei asymptomatischen Studierenden bezüglich des MALT-Lymphoms konstatiert, wo in einer Population von $n = 320$ drei MALT-Lymphome diagnostiziert wurden. Beide Studienbefunde könnten darauf hindeuten, dass die Neoplasie des Magens bezüglich der Bevölkerung häufiger auftritt als bisher geschätzt wurde. Gleiches gilt für das noch nicht maligne Vorstadium des MALT-Lymphoms, das MALT-Organ, das bei 17,3% der hier untersuchten Patienten diagnostiziert wurde. Zwar verändern sich nur bei einem Bruchteil der MALT-Organ-Patienten die in den Lymphfollikeln konzentrierten B-Zellklone in maligner Art, doch ist eine auf Korpus und Antrum ausgedehnte lymphofollikuläre Hyperplasie unbedingt behandlungs- und beobachtungsbedürftig, da mit der Ausbreitung der Gastritis das Krebsrisiko steigt. Gleiches gilt für die Vorläuferstadien des Adenokarzinoms, die intestinale Metaplasie und die atrophische Gastritis. Beide pathologischen Zustände der Magenmukosa wurden in der Stichprobe beobachtet.

Peptische Ulzera und die prä-ulzerösen Formen mikroerosiver Art wurden ebenfalls beobachtet. Fasst man alle ulzerösen Zustände zusammen, so lagen bei 21% der Stichprobe diese Veränderungen vor. Dies entspricht den derzeitigen Schätzungen, nach denen 20-30% der *H.pylori*-Infizierten ein Ulkus entwickeln.

Malfertheiner (2003b) postuliert einen Wechsel der Szenarios in der gastroenterologischen Praxis. Durch die fallenden Prävalenzen der *H. pylori*-Infektion und die steigenden Zahlen von Erkrankungen im ösophagalen Bereich wird sich der Fokus

der medizinischen Forschung und der ärztlichen Praxis vom Magen auf die Speiseröhre verlagern.

Im Risikoprofil wurde dem Rechnung getragen, in dem es auch die Teilnehmer einschloss, die über häufiges und rezidivierendes Sodbrennen klagten. Die damit bei vielen Patienten einhergehende Ösophagitis wurde bei zehn der 52 Patienten diagnostiziert, darunter auch Fälle mit dem Entzündungsgrad III. Unterstrichen wird die Bedeutung der ösophagalen Erkrankungen im Kollektiv durch das Versterben eines Studienteilnehmers aufgrund eines fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms, welches nach Beendigung der Studie diagnostiziert wurde. Auch hier war auf der Basis der Inzidenzschätzungen von 10 auf 100 000 Einwohner (Pera, 2003) kein Fall zu erwarten. Noch zu Beginn der letzten Dekade galt diese Krebserkrankung als eine der seltenen Neoplasien, sie nimmt aber besonders bei Männern kontinuierlich zu (Malfertheiner, 2003a).

Inwieweit die Infektion mit *Helicobacter pylori* einen protektiven Effekt im ösophagalen Raum entfaltet, konnte, wie in Kapitel II schon diskutiert, bisher noch nicht geklärt werden. In der hier vorliegenden allerdings sehr kleinen Stichprobe der Gastroskopierte waren alle Ösophagitis-Patienten *H. pylori*-infiziert, was gegen einen protektiven Effekt sprechen könnte.

Abschließend muss festgestellt werden, dass die Stichprobe der gastroskopierte Patienten mit $n = 52$ noch deutlich zu klein ist, um weitergehende Analysen durchführen zu können.

7.4 Diskussion der Nachfrage und der Ärztebefragung

Sowohl die Weiterbehandlung, die Nachfrage wie auch die Ärztebefragung sollten Einblicke in die ärztliche Praxis der gastroduodenalen Erkrankungen geben. Inwieweit Niedergelassene dabei nach den Leitlinien des Maastricht-Konsensus vorgehen, soll im Folgenden diskutiert werden. Da die Befunde und die Nachfrage Angaben über Diagnosen und Behandlungen von Teilnehmern lieferten, ist es sinnvoll die Ergebnisse beider Datenquellen gemeinsam zu diskutieren. Obwohl die Angaben über die hier diskutierten Dateninhalte aus zwei verschiedenen Quellen, von Teilnehmern und den behandelten Ärzten, kamen, können die Daten gemeinsam betrachtet werden. Beide Quellen sind als valide zu beurteilen sind und die Angaben wurden zu den gleichen Sachverhalten und der gleichen Population gemacht.

Bestätigt wurde dieses durch den Abgleich der Teilnehmerdaten mittels des Laborcodes.

Der Großteil der Patienten, die in der **Nachfrage** erfasst wurden und den Hausarzt oder den Gastroenterologen konsultierten waren in bezug auf den *H. pylori*-Status vorselektioniert. Der konsultierte Arzt konnte somit bereits auf die Infektionsdiagnose zurückgreifen. Die Patientenbefragung und die Analyse der Befunde können somit keine Aussagen über den Umgang und die Wahl von infektionsdiagnostischen Tests machen.

Die Diagnose und die Behandlung machten zusammen thematisch einen großen Teil der Befragung aus. Interessant ist die Vorgehensweise der Niedergelassenen bei der Behandlung von jüngeren Personen. Der Maastricht-Konsensus empfiehlt für jüngere symptomatische Patienten das „*Test and Treat*“ Vorgehen und keine gastroscopische Untersuchung. In nur vier Fällen handelten die konsultierten Ärzte strikt nach dem für jüngere symptomatische Patienten empfohlenen „*Test and Treat*“ Schema. Dabei vertrauten sie allerdings in zwei Fällen dem Studentestergesult nicht und forderten bei den unter 45 Jahre alten symptomatischen Patienten zusätzlich einen Atemtest an, obwohl der Infektionsstatus im Risikoprofil angegeben wurde.

Die in dieser Studie durch Niedergelassene gastroscopierten Patienten waren zum großen Teil unter 45 Jahren. Für die symptomatischen Patienten der Gastroscopierten wäre die der Leitlinie adäquate Verfahrensweise ebenfalls das „*Test and Treat*“-Verfahren gewesen. Die konsultierten Ärzte entschieden sich aber überwiegend für die invasive Gastroscopie.

Bei den meisten der gastroscopierten Patienten reichte dem Arzt der positive CLO[®]-Test und ein Gastritisbefund nach Sydney-Grad 1 aus, um eine Eradikationstherapie einzuleiten. Dass der Großteil der Patienten beschwerdefrei war, wurde dabei nicht berücksichtigt. Der Maastricht-Konsensus schließt aber die Behandlung von asymptomatischen Personen explizit aus. Ausschlaggebend für die Entscheidung zur Therapie könnte hier der Erwartungsdruck durch den Patienten sein, der nach Aufklärung über die Risiken, die von der Infektion ausgehen können, eine Eradikationstherapie wünschte. Möglich ist auch, dass der behandelnde Arzt sich allein durch die Tatsache, jetzt Teil einer Studie zu sein, genötigt sah, nicht nur die Diagnose von Folgeerkrankungen via Gastroscopie durchzuführen, sondern auch bei niedrig gradiger Gastritis eine Behandlung einzuleiten. Durch die Vorgabe des Infektionsstatus und des Risikoprofils konnte somit ein Bias entstanden sein, der sich

in einer von der Leitlinie abweichenden Strategie äußerte. Unter genauer Betrachtung der einzelnen Fälle traf diese Möglichkeit aber nur für einen kleinen Teil der Fälle zu. Die Ergebnisse der Nachfrage und der Arztbefunde deuten auf eine überwiegend nicht leitliniengerechte Behandlung hin, denn bei den jungen Dyspeptikern wird zu wenig von der „*Test-and Treat*-Methode Gebrauch gemacht und zu schnell auf die kostenintensivere und mit größeren Risiken versehene invasive Gastroskopie zurückgegriffen. Folgt man dem Konsensus wären diese Teilnehmer der Studie bei bekannten Infektionsstatus mit der Gastroskopie „überdiagnostiziert wurden“, da in dieser Gruppe von Infizierten maligne oder ulzeröse Prozesse nicht zu erwarten sind und durch frühe Behandlung verhindert werden können (Malfertheiner et al., 2002).

Gleiches gilt auch für die Behandlung von niedrig gradigen Gastritiden bei asymptomatischen Patienten. Entscheidendes Kriterium ist nach den Richtlinien hier die Beschwerdefreiheit, denn die niedrig gradige Gastritis ist der basale Befund bei *H. pylori*-Positiven. Mit Blick auf die zunehmende Resistenzproblematik empfiehlt der Maastricht-Konsensus für dieses Patientengut keine Eradikation der Infektion.

Die Daten der hier untersuchten Patienten, die über 45 Jahre alt waren und keine Beschwerden aufwiesen, empfehlen eine andere Strategie als sie der Konsensus vorsieht. Diese sollten behandelt werden, da mit zunehmendem Alter schwerere Verläufe und maligne Entwicklungen häufiger werden. Dies belegt die vorliegende Studie wie auch die Untersuchungen von Zober et al., (1998 und 2002), und Madisch et al., (2000). Die gefundenen Gastritiden nahmen in den höheren Altersgruppen in der Sydney-Gradierung zu, prä-ulzeröse Veränderungen und prä-maligne Entwicklungen wurden dokumentiert, ohne dass Beschwerden auftraten. In den höheren Altersgruppen ist die Asymptomatik daher kein Garant für milde Verläufe der Infektion.

Bei den Patienten, die höher gradige Gastritiden entwickelt haben und über Beschwerden klagen, sprechen die Empfehlungen des Maastricht-Konsensus für eine Behandlung. Gleiches gilt für Ulkus- und prä-ulzerösen Patienten. Die Teilnehmer der Studie, die diesen Kriterien entsprachen, wurden ausnahmslos mit der Eradikationstherapie behandelt. Dies deutet darauf hin, dass die enge kausale Beziehung zwischen der *H. pylori*-Infektion und der Ulkuserkrankung zum festen Wissen bei Niedergelassenen gehört und dieses in der Behandlung dieser Patienten durch die Verschreibung einer Eradikationstherapie umgesetzt wird.

Aus der Analyse der Nachfrage und der Arztbefunde kann abgeleitet werden, dass die behandelnden Ärzte:

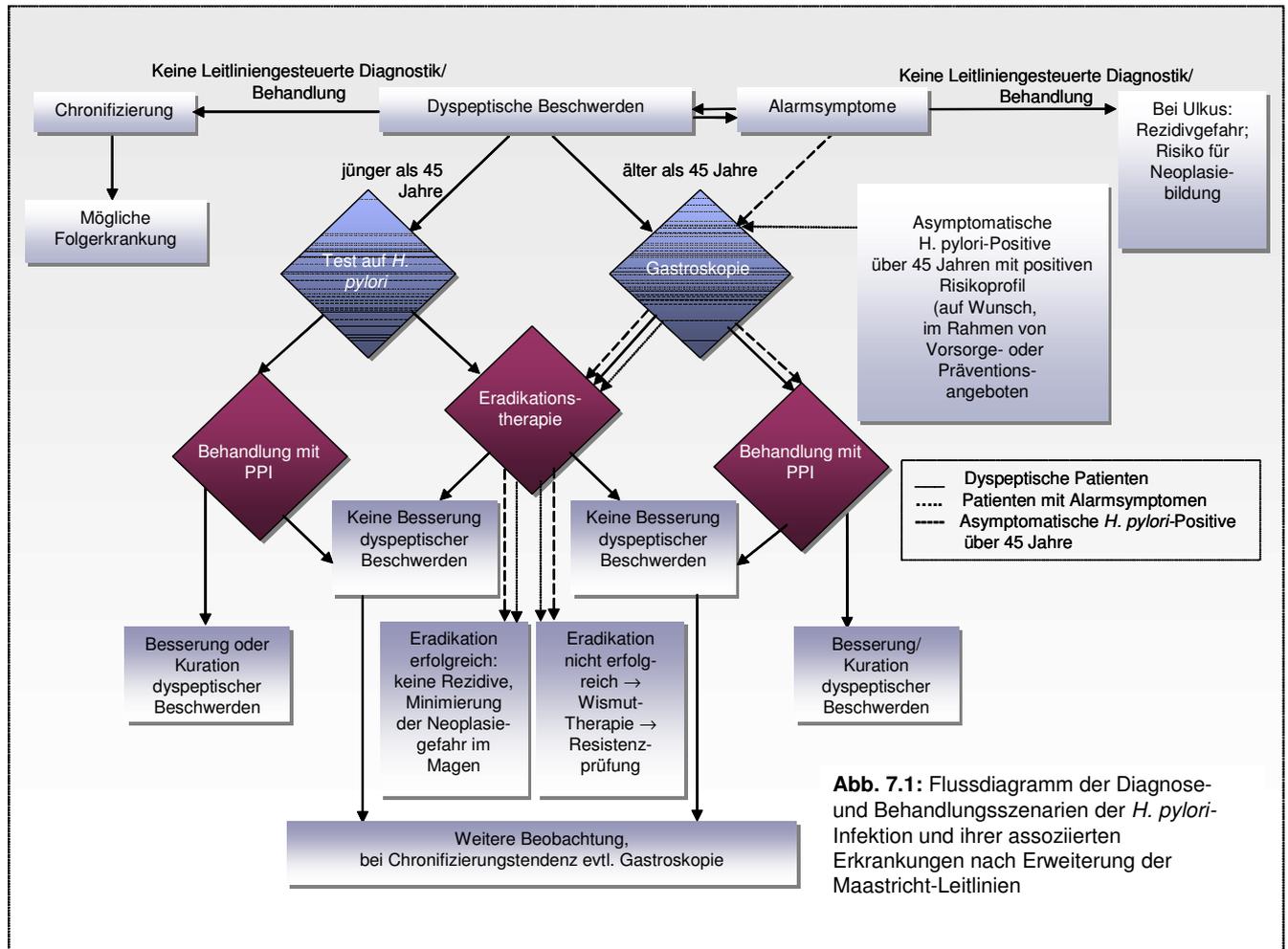
- die Gastroskopie noch viel zu häufig als diagnostisches Werkzeug einsetzen
- das „*Test and Treat*“-Verfahren bei symptomatischen jungen Patienten zu selten anwenden.
- in der Behandlung der ulkusgefährdeten und Ulkuspatienten leitliniengerecht vorgehen
- und somit dem Maastricht-Konsensus in der Praxis nur bedingt folgen.

Da in der Regel asymptomatische junge Patienten mit positivem *H. pylori*-Status in der Praxis nicht vorstellig werden, sind die Aussagen über diese in der Studie gewonnenen Daten in der Praxis von keiner hohen Relevanz. Dies könnte sich aber dann entscheidend ändern, wenn auch auf den deutschen Markt Testsysteme drängen, mit denen der Patient selbst zuhause, ähnlich dem Schwangerschaftstest, seinen Immunstatus aus dem Urin oder Speichel bestimmen kann. Diese Testmöglichkeit, an der derzeit im Herstellerbereich gearbeitet wird, steht für andere Infektionen wie der HIV-Testung in den USA schon zur Verfügung und ist dort in Apotheken bereits frei verkäuflich. Eines dieser für die *H. pylori*-Infektion entwickelten Testsysteme wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit evaluiert und wird im Weiteren noch vorgestellt.

Die Studie von Zober et al., (1998 und 2002) an einer asymptomatischen betrieblichen Population, wie auch die hier vorgelegte Untersuchung deuten darauf hin, dass asymptomatische *H. pylori*-Positive über 45 Jahre deutlich mehr pathologische Veränderungen im oberen Verdauungstrakt aufweisen als erwartet wurde. In bezug auf die Weiterentwicklung der Leitlinien könnte dies bedeuten, dass der Kreis derjenigen, die mittels invasiver Technik untersucht werden sollten, um diese Personengruppe erweitert werden sollte. Hilfreich könnte dabei das in dieser Studie entwickelte Risikoprofil in Kombination mit der differenzierten Serodiagnostik sein, wie sie in dieser Studie ausgearbeitet wurde. Die Vielfalt der Erkrankungen, die in pathologischen Befunden dokumentiert wurde, belegt den erfolgreichen Einsatz des Risikoprofils in dieser Studie. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Personen mit erhöhtem Risiko auch ohne Symptomatik ab der Mitte der fünften Lebensdekade gastrokopisch untersucht werden sollten. Diese Untersuchung könnte auf Wunsch des Patienten durchgeführt werden oder als Angebot von präventiven Programmen

in Betrieben gemacht werden. Denkbar wäre auch eine Integration in die GKV-getragenen Vorsorgeuntersuchungen, wie sie derzeit schon für die Koloskopie für Patienten ab 50 Jahren von der DGVS empfohlen wird. Dabei könnte eine neue Technik die Entscheidung über eine invasive Untersuchung vereinfachen. Derzeit wird in einigen Kliniken der Einsatz der VCE (Video-Capsule-Endoscopy)-Technik, einer Minikamera in Form einer kleinen Kapsel, getestet, die oral aufgenommen wird, und bei der Passage des Verdauungstraktes per Video Darstellungen der jeweiligen passierten Abschnitte des Verdauungssystems liefert (Farnbacher et al., 2004). Damit könnten zumindest makroskopisch sichtbare Veränderungen im Magen-Darmtrakt erkannt werden.

Die Daten der populationsbasierten Studien belegen hingegen, dass ein *Screening*, das die gesamte Population einbezieht, in Hinblick auf die Folgeerkrankungen aufgrund des niedrigen Risikos für gastroduodenale Erkrankungen bei Menschen unter 45 Jahren nicht angebracht ist. Asymptomatische Personen ab 45 Jahren sollten nicht mit dem „*Test and Treat*“-Verfahren behandelt werden, da dies den Druck auf die Resistenzlage deutlich vergrößern würde und die Zahl der austherapierten Fälle unnötig erhöhen könnte. Gerade an dieser Altersgruppe verdeutlicht sich das Dilemma der Prävention von gastroduodenalen Erkrankungen. Die Eradikation des Keimes verringert nachhaltig das Risiko für den Einzelnen, erhöht aber das Risiko der Resistenzbildung bei Bakterien, von dem alle Menschen betroffen sind, die Antibiotika zu sich nehmen müssen. Die Gefahr eines Übergebrauchs dieses in der Infektiologie so wichtigen Therapeutikums ist gerade bei der PPI-Triple-Therapie durch den gleichzeitigen Einsatz zweier sehr gebräuchlicher Antibiotika gegeben. Die Zahlen zur Resistenzlage bei Metronidazol und Clarithromycin belegen dies eindrücklich (Glupczynski et al., 2001). Eine Zusammenfassung der hier beschriebenen die Maastricht-Leitlinien erweiternden Vorgehensweise fasst Abb. 7.1. zusammen.



Aus den Daten der Befunde und der Nachfrage lassen sich die Motivationen der Ärzte für weitere Diagnoseschritte oder die Einleitung einer Therapie beim Patienten ableiten. Die dort berichteten und dokumentierten ärztlichen Maßnahmen können zwar mit den Empfehlungen der Leitlinien zum *Disease-Management* verglichen werden, doch sind fallbezogene Indikationen und Kontraindikationen, die den Arzt zum Abweichen von der Leitlinie bewegen, den Daten nicht zu entnehmen. Vorausgesetzt, der Arzt ist mit den Leitlinien vertraut, steht er in seinem ärztlichen Entscheidungsprozess immer im Spannungsfeld zwischen den in den Leitlinien empfohlenen Behandlungsstrategien und den fallspezifischen Gegebenheiten wie das Vorhandensein von co-morbiden Faktoren und Ängsten oder Wünschen der Patienten, die in bezug auf die Diagnostik und den Therapieerfolg geäußert werden. Inwieweit auch Kosten einer weiteren Diagnosestellung oder Behandlung eine Rolle im Entscheidungsprozess spielen, kann man anhand der vorliegenden Daten nur vermuten.

Die „**Test and Treat**“-Vorgehensweise ist nach der bloßen Beratung die kostengünstigste Behandlungsmethode (Makris et al., 2003a und b). Geht man davon aus, dass diese in der Regel bei gleichwertiger Behandlungsqualität vom Arzt gewählt wird, so ist das Kostenargument als Entscheidungsgrundlage nicht anzunehmen. Studien zu Behandlungsstrategie der Dyspepsie bei *H. pylori*-positiven Patienten zeigten, dass das Wissen über die Erfolgschancen der “Test and Treat“-Vorgehensweise bei Niedergelassenen noch gering ist und große Skepsis im ambulanten Bereich über den Sinn dieser Vorgehensweise besteht (Fritz et al., 2000a).

Aus den ärztlichen Befunden ging nur teilweise hervor, ob der Erfolg der Eradikationsbehandlung nach entsprechender Zeit kontrolliert wurde. Hierzu lagen aber Daten aus der Nachfrage vor. Nicht alle mittels Eradikation behandelten Patienten wurden vom Arzt darauf hingewiesen, dass der Erfolg der Eradikation kontrolliert werden sollte. Die informierten Patienten wurden zu 100% entweder mittels Atemtest oder mittels Gastroskopie untersucht. Einige Patienten nutzen auch den in der Studie angebotenen Stuhltest als Eradikationskontrolle. Aus dem Abgleich der Daten über den Studiencode ließ sich ableiten, dass die Gastroskopie als Kontrolle bei den Patienten gewählt wurde, bei denen der Befund auf eine schwerwiegendere Folgeerkrankung hinwies. In der Entscheidung zur Wahl der invasiven Kontrollmethode handelten die Ärzte also überwiegend entsprechend der Leitlinienempfehlungen.

Die Nachfrage erlaubte auch **Aussagen über die Patientenzufriedenheit**. Diese hing nicht nur vom Erfolg der Therapie ab, sondern von der Qualität der Beratung durch den konsultierten Arzt. Die Aufklärung des Patienten über den Befund, den Infektionsstatus, die Risiken der Gastroskopie und der Therapie sind für den Patienten von großer Bedeutung und wurden in der Nachfrage von den Patienten überwiegend positiv bewertet. Trotz voller Wartezimmer und hohem Kostendruck nahmen sich die hier beurteilten Ärzte genug Zeit für die Beratung der Teilnehmer, eine wichtige, nach Axon (2003) sogar eine ethisch erwartete Voraussetzung für eine sinnvolle und erfolgreiche Behandlung des Patienten.

Die **Befragung der niedergelassenen Ärzte** diente als weitere Quelle für Informationen über das *Disease-Management* der Infektion und ihrer Folgeerkrankungen. Eine systematische Befragung zum dem Informationsstand von deutschen Ärzten über die Infektion und die assoziierten Erkrankungen legten Breuer

et al. (1998a) vor, in der sie feststellten, dass fünfzehn Jahre nach der Wiederentdeckung des Bakteriums das Wissen noch fortbildungsbedürftig ist.

In der hier vorgelegten Befragung der ostwestfälischen Niedergelassenen konnten die befragten Ärzte überwiegend auf ein langjähriges **Wissen über die Infektion** zurückblicken. Als wichtigste Quellen zur Aktualisierung dieses Wissens nannten die Ärzte Fachzeitschriften und Originalartikel, also qualitativ hochwertige Quellen. Greift man die von den Ärzten viel gelesenen Ärztezeitschriften heraus und fragt nach der Häufigkeit von Artikeln zum Thema „*Disease-Management* bei *H. pylori*“, so erschienen in den beiden wichtigen und viel gelesenen der „Deutschen Ärztezeitung“ und dem „Deutschen Ärzteblatt“ allein in den letzten zwei Jahren zwölf Artikel, die die Maastricht-Leitlinien vorstellten oder diskutierten.

Für einen hohen Wissenstand spricht auch die Zahl der Fortbildungen zur Thematik, die Zweidrittel der Befragten überwiegend in den letzten Jahren absolviert hatten. Der überwiegende Teil der Fortbildungen zur *H. pylori*-Infektion bezieht sich inhaltlich auf die Kriterien des Maastricht-Konsensus, so die Leitliniengruppe-Hessen.

Entsprechend den Angaben zum **Wissen über die Assoziation der Infektion zu den Ulkuserkrankungen** gab ein kleiner Teil der Niedergelassenen trotz der vielen Informationsmöglichkeiten an, diese Beziehung immer noch in Frage stellen. Noch größer wird die Ablehnung der kausalen Beziehung der Infektion zum Magenkrebs und noch deutlicher wird diese Ablehnung in bezug auf die Dyspepsie. *H. pylori*-orientierte Diagnostik und Therapie kann von Ärzten nur erwartet werden, wenn sie von diesen kausalen Beziehungen überzeugt sind.

Ein weiterer Faktor, der die Wahrnehmung der Ärzte in Hinsicht auf die Infektion beeinflusst, ist die **Möglichkeit zu *H. pylori*-Diagnostik**. Über 60% der Ärzte verfügten über diagnostische Möglichkeiten, zum Nachweis des Bakteriums. Die Bevorzugung der Gastroskopie als Nachweismethode, die in der Nachfrage, in den Befunden und auch in der Ärztebefragung deutlich wurde, lässt sich damit erklären, dass diese den Ärzten am häufigsten zur Verfügung stand. Unter Berücksichtigung, dass bei dieser Frage Mehrfachnennungen möglich waren, kann man also davon ausgehen, dass dem Großteil der Ärzte Diagnosemöglichkeiten zur Verfügung standen. Die für den Patienten relevante Frage ist nun, ob und welche Diagnosemöglichkeiten der Arzt tatsächlich nutzt. Auch hier nannten die befragten Ärzte zu über 50% die Gastroskopie als Methode der Wahl. Die Serologie wird trotz

der großen Verfügbarkeit und der hohen Testgüte der neuen rekombinanten Testverfahren wesentlich seltener eingesetzt.

Die Gründe, die bei Niedergelassenen für eine gastrokopsch-histologische Nachweismethode (hier kurz Gastroskopie) sprechen, sind vielfältig. Wenn das endoskopische Gerät in der Praxis zur Verfügung steht, sollte es aus Amortisierungsgründen ausgelastet werden. Dies gilt primär für die Erstdiagnostik und weniger für die Eradikationskontrolle, die auch in Praxen mit Möglichkeit zur Gastroskopie durch den Atemtest erfolgt. Die Serologie ist aufgrund der Antikörperpersistenz als Nachweismethode hier nicht geeignet. Ein anderer Grund für Niedergelassene, die Gastroskopie als diagnostisches Werkzeug einzusetzen, könnte darin bestehen, dass die Invasivtechnik den derzeitigen Goldstandard in der *H.pylori*-Diagnostik darstellt und Ärzte so sichergehen wollen, dass der Status mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig bestimmt wird. Der Goldstandard bedeutet jedoch nicht die hundertprozentige Sicherheit eines richtigen Testergebnisses. Die der Gastroskopie folgenden *H. pylori*-Nachweisschritte sind häufig widersprüchlich wie die Befunde von zwei Teilnehmern dieser Studie belegten. In der Praxis weist der Gastroskopiker das Bakterium zwar mittels Urease-Schnell-Test nach, der Histologe kann aber in der ihm zur Verfügung stehenden Probe häufig keine Bakterien durch Färbung nachweisen.

Der wichtigste Grund für die Wahl der Gastroskopie in der Erstdiagnose ist vermutlich die Tatsache, dass bei dieser Methode die Infektion und die Folgeerkrankung gleichzeitig erfasst werden können, ohne dass eine weitere Diagnostik angefordert werden muss. Durch die gleichzeitige Diagnose von Infektion und Folgeerkrankung möchte der Arzt sicherstellen, dass er nicht einfach nur die mögliche Ursache erkennt und bekämpft, sondern auch eine möglicherweise pathologische Folge diagnostiziert. Letzteres ist in der Gruppe der symptomatischen Patienten unter 45 Jahren aber nicht von großer Wahrscheinlichkeit, so dass diese Vorgehensweise bei dieser Patientengruppe nicht sinnvoll erscheint.

Der gastrokopsch-histologische Nachweis wird, wie schon angedeutet, bei vielen Ärzten als der kostengünstigste angesehen, da er Ursache und Folge erfasst. Malfertheiner & Leodolter (2002) konnten in ihrer Gegenüberstellung der *H. pylori*-Nachweismethoden belegen, dass dies nicht der Fall ist, da bei der Gastroskopie viele Zusatzkosten entstehen. Bei der Wahl der *H. pylori*-Nachweismethode sollte

sich der behandelnde Arzt nur dann für die Gastroskopie entscheiden, wenn Alarmsymptome vorliegen oder der symptomatische Patient über 45 Jahre alt ist.

Befragt nach einem **Ranking der Gründe, die eine Gastroskopie rechtfertigen**, entsprach die von den befragten Ärzten gewählte Rangfolge der im Fragebogen genannten Indikationen in etwa der Rangfolge, die auch der Maastricht-Konsensus 2-2000 vorschlägt. Allein die Gewichtsabnahme unklarer Genese stufen die befragten Ärzte im Gegensatz zur Leitlinie als nicht hochrangig ein. Dieses ansonsten aber dem Maastrichtkonsensus 2-2000 entsprechende *Ranking* könnte für eine weite Verbreitung und Bekanntheit der Leitlinie bei Allgemeinmedizinern sprechen. Fast 50% der Befragten gaben denn auch an, den Maastricht-Konsensus zu kennen.

Dagegen spricht eindeutig, dass noch immer 26% der befragten Ärzte sagten, dass für sie der *H. pylori*-Status für die weitere Behandlung von gastroduodenal symptomatischen Patienten nicht relevant ist. Überträgt man diese Ergebnisse auf die Angaben der Studienteilnehmer, wird erklärlich, warum viele Teilnehmer berichteten, dass bei ihnen zwar ein Ulkus diagnostiziert wurde, dieses aber nicht mit der Eradikationstherapie weiterbehandelt wurde. Die Tatsache, dass nur 34% der Ärzte auf die Frage nach Indikationen für die Eradikationstherapie die Ulkuserkrankung nannten, spricht eher für ein Nichtkennen der Leitlinie, denn diese Erkrankung ist nach dem Maastricht-Konsensus 2-2000 eine strenge Indikation.

Die hier vorgelegte regional begrenzte Umfrage bestätigte das zwiespältige Bild, das auch in den Untersuchungen von Fritz et al., (2000) und Perez et al., (2000) von der Präsenz des Maastricht-Konsensus in der Entscheidungsfindung von Allgemeinmedizinern rund um die *H. pylori*-Infektion entstand. Zwar haben viele wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bedeutung der Infektion Eingang in die alltägliche ärztliche Praxis gefunden, jedoch nicht in der strukturierten Form und Abstufung wie sie der Maastricht-Konsensus empfiehlt.

Der Niedergelassene steht in seinem täglichen Tun nicht nur im Spannungsfeld zwischen der optimalen Versorgung des Patienten und dem Kostendruck, sondern auch in der Entscheidung, ob er neuen Erkenntnissen zu Erkrankungen trauen kann und sie in seiner täglichen Praxis berücksichtigen soll. Die Leitlinie könnte vielen Ärzten in dieser Entscheidungsfindung helfen, doch auch der Maastrichtkonsensus wird, wie viele andere Leitlinien, nicht in der Form genutzt, wie es ihm zustände.

deWit et al., (2000), empfehlen daher europaweite Implementierungsprogramme und Schulungen zum Maastricht-Konsensus, um den Niedergelassenen diese Entscheidungshilfe näher zubringen.

In der täglichen Praxisarbeit arbeitet der Arzt im Spannungsfeld zwischen *Case-* und *Disease-Management*, zwei manchmal nicht zur Deckung zu bringenden Strategien. Dieses wird von den fallspezifischen Gegebenheiten, der *Compliance* der Patienten und dem Vertrauensverhältnis zwischen beiden Akteuren bestimmt. Vertrauen entsteht auf Seiten der Patienten dann, wenn der Arzt diesen umfassend und offen über Risiken und Chancen aufklärt. Erste Voraussetzung hierfür ist ein fundiertes und aktualisiertes Wissen über die Infektion und die mit ihr in Beziehung stehenden Folgeerkrankungen und wie Axon (2003) betont, eine vorurteilsfreie und ethisch verantwortbare Weitergabe dieses Wissens an den Patienten.

7.5 Diskussion der Testevaluation

Der sichere Nachweis der Infektion ist die Grundlage des leitliniengestützten Managements aller *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen des Oberbauchs.

Neue nicht invasive diagnostische Verfahren mit guter Testgüte können entscheidend dazu beitragen, dass der Infektionsstatus sicher, schnell und kostengünstig erkannt werden kann.

Der **serologische Nachweis mittels eines Enzyme-Immuno-Assays (EIA)** konnte in den letzten Jahren in Hinsicht auf die Testgütekriterien Spezifität und Sensitivität kontinuierlich verbessert werden. Zwei Innovationen trugen dazu bei: Der Einsatz von Virulenzfaktorantigenen, die für *Helicobacter pylori* spezifisch sind und hoch immunogen wirken, sowie deren rekombinante Herstellung, die eine sichere Zuordnung der Immunreaktion ermöglicht. Beide Faktoren wurden bei der Konzeption und Herstellung des hier verwendeten EIA eingesetzt, in dem gentechnologisch hergestellte Antigene eingesetzt werden. Dementsprechend konnte die Testgüte im Vergleich zu anderen EIAs deutlich verbessert werden, da dadurch eine Darreichung ohne kreuzreagierende Proteine gewährleistet werden kann. Während handelsübliche Produkte, die nicht auf rekombinante Komponenten zurückgreifen, im Bereich von 90-94% Sensitivität und Spezifität arbeiten (Wille, 2001), erreicht der in dieser Studie eingesetzte EIA deutlich bessere Werte, wie die ROC-Kurve des Tests bestätigt. Darüber hinaus eignet sich die Komposition des

Antigengemisches mit einem deutlichen Schwerpunkt auf Virulenzfaktorantigene zur Risikoabschätzung einer Folgeerkrankung bei *H. pylori*-Positiven. Die Quartilauswertung der Probenextinktion zeigte deutlich, dass höhere Extinktionswerte signifikant mit den *H. pylori*-Folgeerkrankungen assoziiert waren. Aufgrund dieser Assoziation ist zu vermuten, dass die Höhe der Extinktion nicht nur mit dem Grad der Immunogenität des jeweiligen Antigens verbunden ist, sondern auch Aussagen über die Wirkungsstärke des Virulenzfaktors erlaubt. Der quantitativ ausgewertete EIA bietet somit eine Erweiterungsmöglichkeit des Spektrums der Risikofaktoren, die dem Arzt Hinweise auf eine mögliche Folgeerkrankung geben. Ein hoher Extinktionswert signalisiert dem behandelnden Arzt ein erhöhtes Risiko des Patienten, eine Folgeerkrankung zu entwickeln. Dies bestätigten auch die Fälle, die durch Befunde dokumentiert sind. Patienten mit höher gradigen Gastritiden und prä-ulzerösen Veränderungen im Magen wiesen durchgehend hohe Extinktionswerte im EIA auf.

Die Erwartungen an den **polyvalenten Test**, der mit einem Konjugat arbeitet, das an Immunglobuline der G- und der A-Klasse bindet, erfüllten sich nicht. Statt der erwarteten Identifizierung von IgG-Nonrespondern wurde die Grauzone des *Cut-off*-Bereichs verbreitert. Im unteren Extinktionsbereich machte sich die Extinktionserhöhung durch die zusätzliche Bindung des IgA stärker bemerkbar, so dass negative Proben in den positiven Bereich geschoben wurden. Dadurch wurde die Grauzone um den *Cut-off*-Bereich in höhere Extinktionsbereiche ausgedehnt, wie der Vergleich mit dem monovalenten EIA zeigte.

Eine weitere serologische Möglichkeit der Serostatusbestimmung ist der **Immuno- oder Westernblot**, ein Nachweis von IgG und IgA-Antikörper durch gelelektrophoretisch aufgetrennte Antigene. Die Auftrennung ermöglicht den Einzelnachweis von Antikörpern gegen Virulenzfaktorproteine, mit der Einschränkung, dass die Zuordnung der zahlreichen Banden zu den jeweiligen Faktoren bisher nur für einige Faktoren möglich ist. Die quantitative Analyse in Hinblick auf Assoziationen zwischen der Gastritis bzw. der Ulkuserkrankung und den Virulenzfaktoren, die zuzuordnen sind, belegte die guten prädiktiven Eigenschaften der Faktoren, die auch in anderen Testsystemen eingesetzt werden. Sowohl anti-CagA und anti HspA/B zeigen signifikante Assoziationen zu den *H. pylori*-Folgeerkrankungen und könnten im Entscheidungsprozess des Arztes über eine weitere invasive Diagnostik oder Behandlung unterstützend eingesetzt werden.

Gleiches gilt auch für die Anzahl der ausgezählten Banden. Ein hoher *Score* von reaktiven Banden im Blotmuster zeigte ebenfalls eine Assoziation zu den Folgeerkrankungen. Solange nur wenige Banden spezifischen Proteinen zuzuordnen sind, und die Antigene nicht rekombinant dargestellt werden können, ist die Aussagekraft dieser Assoziationen noch mit einer großen Unsicherheit behaftet. Der Immunoblot hat sich in der Studie dennoch als Kontrolle der positiven und in der Grauzone liegenden Proben bewährt. Das zweistufige Testsystem erreicht eine bessere Testgüte als die Einzeltests. Schließt man die mit der Eradikationstherapie behandelten Personen aus, so kann das in dieser Studie evaluierte System als zuverlässige Bestimmungsmethode für den *H. pylori*-Infektionsstatus eingesetzt werden. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse der Nachfrage und der Befund, die nur in zwei Fällen einen anderen Status bestimmten. Berücksichtigt man, dass in beiden Fällen die dabei eingesetzte Gastroskopie eine antrumbezogene Gastritis nachwies, könnte auch der Urease-Schnelltest bzw. der histologische Nachweis versagt haben.

Der **Nachweis von HspA/B-Antigenen im Stuhl** wurde vor der hier vorliegenden Studie an einem klinischen Kollektiv getestet. Der Einsatz des Tests in einem populationsbasierten Studienkollektiv der vorliegenden Studie sollte die Anwendbarkeit im niedergelassenen Bereich simulieren. In der asymptomatischen Population, die in der Regel in bezug auf die Infektion eine niedrigere Prävalenz aufweist als ein vorselektioniertes und gastroenterologisch auffälliges klinisches Kollektiv sollte sich die Testgüte verschlechtern (Wille, 2001). Erstaunlicherweise war dieser Effekt deutlich geringer als erwartet. Die Sensitivität und Spezifität fielen nur geringfügig ab. Ähnliches berichteten auch Koletzko et al, (2003), aus einem Kollektiv von Kindern unter sechs Jahren, die zur Kontrolle mit dem Atemtest getestet wurden. Kinder sind eine bevorzugte Patientengruppe für diese Diagnostik, da gerade bei Kleinkindern der serologische Nachweis aufgrund der noch nicht stabilen Antikörperbildung häufig versagt und die invasive Technik bei Kindern nur bei Auftreten von Alarmsymptomen eingesetzt werden sollte.

Als weiterer Einsatzbereich für den Stuhltest ist die Eradikationskontrolle zu sehen, da der Test eine aktive Infektion nachweisen kann. Da bei dieser Testmethode nur etwa ein Drittel der Kosten anfallen, die für den Atemtest zu veranschlagen sind, könnte sich der Test in der Eradikationskontrolle etablieren.

Mit dem **Speicheltest** wurde ein Testsystem in die Evaluation aufgenommen, das als Schnelltest für den ambulanten Bereich konzipiert wurde. Der Hersteller dachte auch daran, den Test als Apothekentest einzuführen. Voraussetzung hierfür ist eine einfache und sichere Handhabung. Dies war ein Aspekt der Evaluation. Daneben sollten erste populationsbasierte Testgütedaten erhoben werden. Der Test zeigte in der ersten Testserie, die genau nach Angaben des Herstellers durchgeführt wurde, eine schlechte Testgüte. Viele Einzeltests konnten nicht in der vorgegebenen Testzeit abgeschlossen werden, da der direkt aufgetragene Speichel sehr viskös war und nur zögerlich in den Testträger diffundierte. Die Viskosität des Speichels hatte somit einen großen Einfluss auf den Testverlauf. Drei Faktoren können die Viskosität des Speichels beeinflussen. Besonders bei Personen über 55 Jahren wird eine verringerte Speichelproduktion mit erhöhter Viskosität beobachtet. Ein Grund hierfür ist das veränderte Verhalten der Flüssigkeitszufuhr mit steigendem Alter. Eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr vor der Testdurchführung könnte somit die Viskosität herabsetzen. Die Viskosität verändert sich aber nicht nur in Abhängigkeit vom Alter, sondern wird auch dadurch beeinflusst, wie stark die sympathische Steuerung beim Probanden ausgeprägt ist. Die sympathische Ansteuerung ist in enger Verbindung zur zirkadiären Cortisolkurve zu sehen, die mit dem Speichelfluss korreliert und diesen regelt. Dabei ist zu beobachten, dass der Speichelfluss in den Morgenstunden geringer und die Viskosität höher ist. Dieses spricht gegen eine Probenahme am Morgen besonders bei älteren Personen. Einfluss nimmt auch das akute Stressgeschehen beim Probanden, denn bei dem durch Adrenalin vermittelten akuten Stress verändert sich sowohl der Speichelfluss als auch seine Viskosität. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf die Probe und ihre Entnahme², sondern auch auf die Adhäsionsfähigkeit von *Helicobacter* an den Mundinnenepithelflächen. Bosch et al., (2003), konnten zeigen, dass Bakterien der Mundflora, so auch *H. pylori*, bei Stressbelastung weniger adhäsiv an den Oberflächen reagieren und vermehrt im visköseren Speichel zu finden sind. Eine hohe Viskosität der Probe kann teilweise über die Zugabe von Pufferlösung ausgeglichen werden, wie der nächste Schritt der Evaluation zeigte.

Einen entscheidenden Einfluss hatte aber die Störung des Tests durch Fremdurease. Die Urease von *H. pylori* ist in ihrer Struktur einzigartig (Pinkse et al., 2003). Somit ist die Bildung des Immunkomplexes an dem fixierten Antikörper durch Bindung der *H.*

² Einige Probanden gaben an, dass sie bei der Probenahme vermehrten Stress empfanden

pylori-Urease hochspezifisch. Der kolloidale Träger des Antikörpers ist vermutlich nicht komplett mit den diesen Antikörpern besetzt. Kommt der *Layer* nun mit anti-Urease-haltigem Speichel zusammen, so können die im Speichel befindlichen Antikörper gegen Ureasen anderer Bakterien diese freien Plätze besetzen. Enthält der Speichel nach Nahrungsaufnahme diese Ureasen aus bakterienhaltigen Nahrungsquellen, binden diese an die angedockten Antikörper und führen ebenso zur Bildung eines Immunkomplexes. Der Farbstoff tragende Antikörper, der die Immunkomplexbildung sichtbar macht, bindet sowohl an die *H. pylori*-Urease-Komplex wie auch an den Fremd-Urease-Komplex, da er durch Kopplungsreaktion an der unspezifische Domäne der Urease bindet. Dieser Effekt könnte eine Erklärungsmöglichkeit für die falschpositiven Testergebnisse darstellen, die in dieser Testphase noch besonders häufig auftraten. Diese These wird gestützt durch die Testreihe, in der der Einfluss des Verzehrs verschiedener Nahrungsmittel auf das Testergebnis an einer Auswahl von *H. pylori*-negativen Probanden untersucht wurde. Positive Testergebnisse wurden durch die Nahrungsmittel provoziert, die große Mengen an bakteriell erzeugter Urease enthalten. Die Testgüte konnte durch das Vermeiden dieses Einflusses deutlich verbessert werden, wie die Testwiederholung an nüchternen Probanden zeigte.

Die Testgüte konnte durch die in der Evaluation durchgeführten Schritte deutlich verbessert werden. Dieses kommt aber nur zum Tragen, wenn der Test exakt nach der veränderten Vorgehensanweisung durchgeführt wird. Da dies im häuslichen Bereich nicht gewährleistet ist, sollte der Test nur in ärztlichen Praxen und im Laborbereich eingesetzt werden.

Der Speicheltest sollte in den Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität von Seiten des Herstellers weiter optimiert werden. Hier könnte eine bessere Besetzung des Trägermaterials mit anti-*H. pylori*-Urease-IgG eine deutlich geringere Anfälligkeit gegen Kreuzreaktionen der oben beschriebenen Art bieten. Mit einem in Hinblick auf die Testgüte optimierten Test stände den Niedergelassenen ein kostengünstiger Test zur Verfügung, der direkt in der Praxis durchführbar ist und ein Sofortergebnis liefert. Damit würde die Hemmschwelle der *H. pylori*-Diagnostik herabgesetzt werden, so dass das bei jungen symptomatischen Patienten empfohlene „*Test and Treat*“-Verfahren besser etabliert werden kann.

Mit Hilfe der hier vorgestellten Testverfahren könnte über die Zahl der Gastroskopen deutlich verringert und die dadurch entstehenden Kosten gedämpft werden. Arzt und Patient erhalten so einen sicheren Nachweis des Infektionsstatus. Die Weiterbehandlung kann gezielter durchgeführt und die Lebensqualität des Patienten nachhaltig verbessert werden.

Kapitel VIII - Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* bietet trotz zwanzig Jahren intensiver weltweiter Forschung noch immer ein weites Feld offener Fragen.

Die genetische und die daraus resultierende physiologische Vielfaltigkeit des Bakteriums und die seines Wirtes, des Menschen sowie die Wechselwirkung mit psychischen, sozial- und umweltbedingten Faktoren bieten wissenschaftliche Aspekte, die aus gesundheitswissenschaftlicher Sicht von großer Relevanz sind. Die auf dem Boden der Infektion entstehenden Krankheiten sind aufgrund ihrer hohen Inzidenz sowohl von gesellschaftlicher wie auch von individueller Bedeutung. Für die Infizierten, die in Folge der Infektion an Ulkuserkrankungen oder gar an neoplastischen Veränderungen im Magen leiden, dyspeptische Beschwerdebilder entwickeln, die rekurrent sind oder sich chronifizieren, bedeutet dies eine gravierende Einschränkung der Lebensqualität und damit einen Verlust an subjektiver und objektiver Gesundheit. Die Zahl der Betroffenen ist, trotz fallender Inzidenzen bei peptischen Ulzera und Magenkrebs, mit etwa sechs Millionen Betroffenen in Deutschland hoch, so dass die Bedeutung der Infektion aus bevölkerungsmedizinischer Sicht noch immer groß ist (Kist & Glockner, 2003). Gleiches gilt für die ökonomische Belastung, die sich jährlich aus den Folgen der Infektion ergeben. Chronisch-entzündliche Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms ziehen in der Summe circa eine Million Arbeitsunfähigkeitstage nach sich, die wiederum durch Verluste in der Produktivität und durch die Belastung des Sozialsystems zu Buche schlagen.

Dies war ein Grund für die Bereitschaft der in der hier vorgelegten Studie kooperierenden Betriebe, an der Studie teilzunehmen. Nach sorgfältiger Abwägung der Kosten gegenüber dem Benefit, überwogen die Vorteile, die die Studiendurchführung für die Betriebe mit sich brachte. Neben dem Imagegewinn, den sich die Firmenleitungen von einem gesundheitsfördernden- und präventivem Angebot versprochen, war auch die Hoffnung auf einen die Fehlzeiten reduzierenden Effekt durch das Angebot ein Beweggrund, die Studie durchzuführen.

Studien dieser Art nutzen das betriebsärztliche Zentrum in Personal- wie auch Sachmitteln über einen definierten Zeitraum hinweg in merklichem Umfang. Aber auch die Studienteilnehmer, die niedergelassenen Ärzte und die Hersteller der Diagnostik mussten in hohem Maße ihre *Compliance* und ihr *Commitment* einbringen, damit die Daten aller Teilnehmer von der betriebsärztlichen Betreuung

bis zur ambulanten und in einigen Fällen auch stationären Versorgung, sorgfältig aufgenommen und dokumentiert werden konnte.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, können verlässliche Daten zur Infektion, zu Risikofaktoren, Beschwerden und Erkrankungen in betrieblichen Populationen beschrieben und analysiert werden. Wünschenswert für das letztere Ziel wäre eine größere Zahl von aktuellen ärztlichen Befunden, die die Beziehungen zwischen möglichen Expositionen und den *Outcomes* auf eine aktuelle und nicht nur retrospektiv erfragte Datensammlung herstellen.

Die infektionsepidemiologischen Daten verdeutlichten die Rolle verschiedener Risikofaktoren im Infektionsgeschehen. Diese Faktoren belegen, dass in der heutigen postindustrialisierten Gesellschaft die soziale Herkunft der entscheidende Faktor für den Infektionsstatus bei jüngeren Menschen ist. Gehört die Familie, in der man aufwächst, einer niedrigeren Schicht an, so steigt das Risiko, selbst mit *H. pylori* infiziert zu sein. Im Umkehrschluss könnte daraus abgeleitet werden, dass die Infektion bei jüngeren Menschen ein Indikator der sozialen Herkunft ist.

Dies gilt derzeit nicht für die Folgeerkrankungen. Sie manifestieren sich in der Regel in höheren Altersgruppen und sind neben der Infektion mit dem Lebensstil des Betroffenen und dem virulenten Potenzial des Bakteriums assoziiert. Nicht die bloße Anwesenheit des Keims verursacht schwerwiegende chronisch-entzündlich oder gar maligne Veränderungen im Magen, sondern das Zusammenspiel bakterieller und Wirtsfaktoren führen zu schwerwiegenderen pathologischen Veränderungen im Magen. Dies belegt die Assoziationen von Stress und Rauchverhalten, hektischer Nahrungsaufnahme und der Umgang mit Schmerzmitteln zu den Folgeerkrankungen. Auf diese Faktoren antwortet ein *H. pylori* vorgeschädigter Magen mit einer vermehrten Entzündungs- oder Ulzerationsreaktion.

Die Vorschädigung wird durch die Kette von Virulenzfaktoren beeinflusst, die in ihrer Wirkung ineinander greifen und sich verstärken. Die Ausbildung einer Folgeerkrankung kann auch als Reaktion des Wirts auf die damit einhergehende erhöhte Pathogenität des Bakteriums gesehen werden. Dies belegen die Assoziationen der erhöhten Testwerte in der Serodiagnostik zu den Folgeerkrankungen von *H. pylori*. Das oben beschriebene Wirkungs-dreieck bestätigte sich in seiner Wirkweise, lässt sich aber nicht in den jeweiligen Anteilen quantifizieren, u. a. auch deshalb nicht, weil das Wissen über die genetischen Determinanten des Menschen, die in den pathologischen Prozess involviert sind,

zum großen Teil noch im Dunklen liegt. Auch die Erkenntnisse über die Faktoren des Bakteriums, die bislang aus den molekularbiologischen Studien gewonnen wurden, können derzeit noch nicht zur quantifizierenden Risikodiagnostik herangezogen werden. Zwar sind bereits Genotypen, die auf ein erhöhtes Risiko deuten, identifiziert worden, doch bedarf es zur Gewinnung der dafür nötigen Biopsien noch immer der kostenintensiven, aufwendigen und oft als vom Patienten belastend empfundenen Gastroskopie. Hinzu kommt, dass die dann folgende molekularbiologische Untersuchung noch nicht für den praxisnahen anwendungsorientierten Diagnostikmarkt einsetzbar ist. Die in dieser Untersuchung evaluierten neuen Serotestverfahren können einerseits aufgrund der differenzierten Aussagekraft die Personen besser charakterisieren, die durch die Infektion unter einem höheren Risiko stehen, im Laufe ihres Lebens schwerwiegende und Lebensqualität mindernde Folgeerkrankungen zu entwickeln. Sie stellen somit gute Entscheidungshilfen für das weitere Vorgehen des Arztes in der Beratung, Diagnosestellung und Behandlung dar, wenn sie in ihren Möglichkeiten ausgeschöpft werden.

Die in der Testevaluation untersuchten nicht invasiven Tests können dabei ihre spezifischen Einsatzbereiche finden. So bietet der Stuhltest eine valide und kostengünstige Alternative zum Atemtest in der Erfolgskontrolle nach Eradikation oder im Bereich der Primärdiagnose bei Kindern, denn in dem hier evaluierten populationsbezogenen Anwendungsbereich fiel die Testgüte nur unwesentlich im Vergleich zur hochprävalenten Klinikpopulation ab. Zur Anwendungsreife des Speicheltests bedarf es noch deutlicher Verbesserungen in der Testkomposition, damit dieser seinen Weg in die Praxen von Niedergelassenen finden kann. Der Test sollte aber auch dann nur durch medizindiagnostisch geschultes Praxispersonal unter standardisierten Bedingungen, wie sie in der Evaluation beschreiben wurden, durchgeführt werden. So eingesetzt kann der Test eine Hilfe im weiteren Entscheidungsprozess des behandelnden Arztes sein.

Die Studie belegt, dass sowohl die Infektion als auch ihre Folgeerkrankungen nicht unbedingt mit einer Beschwerdewahrnehmung eingehen müssen. Die Analyse der Fragebogendaten und der Befunde zeigte, dass viele ältere Teilnehmer, die völlig asymptomatisch waren, schwerwiegende pathologische Veränderungen im Magen entwickelten, andere diese zwar schmerzvermittelt wahrnehmen, diese Beschwerden aber als nicht so beeinträchtigend empfinden, dass sie zu einer Arztkonsultation führen. Dieser Personenkreis tritt nicht als Patienten in Erscheinung und wird erst

dann im Versorgungsbereich wahrgenommen, wenn sich massive oder chronische Beschwerden einstellen. Im leitliniengesteuerten *Disease-Management* wird der asymptomatische Personenkreis nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser und anderer Untersuchungen betrieblicher Populationen stellen dieses Faktum in Frage. Ältere asymptomatische Populationen sollten deshalb intensiver auf den *H. pylori*-Status und auf mögliche Folgeerkrankungen untersucht werden, um die Evidenzbasis der bisherigen Empfehlung zu überprüfen. Das leitliniengesteuerte *Disease-Management*-Schema könnte dann um diese Population, wie in Abb. 7.1 gezeigt, erweitert werden. Unter Einsatz des serologisch gestützten Risikoprofils könnten Selektionskriterien zusammengestellt werden, die die Patientengruppe beschreiben, die zusätzlich erfasst werden. Ob dies im EU-weit gültigen Maastricht-Konsensus umzusetzen wäre, ist fraglich. Denn dabei ist zu bedenken, dass der Maastricht-Konsensus einen Kompromiss darstellt, der die regionalen Unterschiede in der Prävalenz der Infektion und der Folgeerkrankungen, die divergierende Resistenzlage und die unterschiedlichen Gesundheits- und Versorgungssysteme nicht differenziert berücksichtigt. Die oben beschriebene Population könnte in anderen EU-Ländern andere Merkmale und Risikofaktoren tragen und somit in der Managementstrategie nicht relevant sein. Sollten die Ergebnisse der populationsbezogenen Untersuchungen in deutschen Populationen evident sein, könnte dies in den nationalen Leitlinien Berücksichtigung finden.

Untersuchungen und Befragungen in EU-Ländern zum Wissen von Niedergelassenen über die Inhalte des Maastricht-Konsensus und deren Umsetzungen in der täglichen Praxis zeichnen immer wieder dasselbe Szenario (Parry et al., 1998; Thomsen et al., 1999; Manes et al., 1999; MacOni et al.1999, Dumitrascu & Popescu, 2001; Niv & Abuksis, 2003; Fritz et al., 2000a), in welches sich auch die hier vorgelegte Befragung einfügt:

- Der überwiegende Teil der Ärzte weiß, dass es eine Leitlinie zum *Helicobacter Disease-Management* gibt, die Inhalte sind aber weniger bekannt.
- Europaweit anerkannt ist die kausale Beziehung zwischen dem Bakterium und der peptischen Ulkuserkrankung. Diese wird bei der Behandlung von Ulkus- und Alarmsymptompatienten in der Diagnostik zum großen Teil berücksichtigt, was sich letztendlich in der Zahl der Eradikationsrate bei diesen Patienten ausdrückt.

- Die „*Test and Treat*“-Vorgehensweise bei dyspeptischen Patienten unter 45 Jahren hat sich noch nicht etabliert. Dieses lässt sich dadurch erklären, dass der überwiegende Teil der Niedergelassenen nicht an eine kausale Beziehung zwischen *H. pylori* und der Dyspepsie glaubt.
- Gleiches gilt für die Beziehung zwischen dem Bakterium und den Krebserkrankungen des Magens, die viele Niedergelassene für nicht wahrscheinlich halten
- Die Rate der Gastroskopien insbesondere bei der Eradikationskontrolle wird noch zu häufig eingesetzt und treibt die Kosten in vielen Fällen unnötig nach oben.
- Die Problematik der Resistenzbildung ist vielen Ärzten bekannt, allerdings sind Daten zur regionalen Resistenzsituation den meisten Ärzten nicht geläufig.

In Großbritannien wurden schwerpunktmäßig Schulungen zu den Management-Strategien der Dyspepsie durchgeführt, die von Interventionsaktionen unterstützt wurden. Ziele war es, die Zahl der Gastroskopien deutlich zu senken. Die begleitende Studie von Bandit et al., 2003, berichtet von fallenden Zahlen bei Gastroskopien in der Dyspepsiediagnose. Die Autoren identifizierten als entscheidenden Faktor bei der Akzeptanz und dem Einsatz von leitliniengesteuerten Managementstrategien die Implementierungsphase von Konsensus-Empfehlungen. Die Verbreitung der Konsensusinhalte und Vermittlung vor Ort bieten derzeit ein Verbesserungspotenzial, das bisher noch nicht genügend ausgeschöpft wurde. Zwar nahmen die Ärzte, die in der hier vorliegenden Studie befragt wurden, an entsprechenden Fortbildungen teil, doch könnten diese noch stärker auf die Frage fokussiert werden, wann und wie gastroscopische Untersuchungen in der *H. pylori*- und Dyspepsiediagnostik eingesetzt werden sollten. Ärzte sollten am praxisnahen Fall das Für und Wider der gastroscopischen Untersuchung diskutieren, um diese Erkenntnisse in ihrem täglichen Entscheidungsprozess angemessen berücksichtigen zu können.

deWit et al. schlugen schon 1998 ein flankierendes Netzwerk auf europäischer Ebene vor, das länderspezifische Implementierungsprogramme entwickeln sollte, die die Dissiminierung, Valorisierung und Umsetzung der Maastrichtkriterien fördern. Dabei sollte auch die Gruppe der Patienten einbezogen werden, die immer stärker eine qualitätsgesicherte, an anerkannten wissenschaftlich begründbaren Kriterien orientierte Behandlung einfordert.

Hungin (2000) schlägt zur Überwindung der Barrieren zwischen Forschung, Klinik und Praxis europaweite *Workshops* mit allen Beteiligten vor, die den Transfer von Wissen aus den Forschungseinrichtungen in die Praxis erleichtern und traditionelle Haltungen zur Thematik durch aktuelle Forschungsergebnisse mit hoher Evidenz in Frage stellen. Ähnliche Angebote wurden mit dem „Infektiologischen Seminar“, welches die Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld jährlich veranstaltet, bereits für den gesamten Bereich der Infektiologie und Infektionsepidemiologie etabliert. Durch die Vorstellung aktueller Forschungsergebnisse soll so ein besserer Wissenstransfer aus der Forschung in die Praxis erreicht werden. Gesprächsworkshops, wie sie an der Fachhochschule Bielefeld seit langem durchgeführt werden, fördern den Dialog zwischen Forschung, Lehre und Praxis und könnten als Implementierungsbeispiel für Workshops zur Verbreitung des Maastricht-Konsensus dienen. Wenn durch verbesserte Dissiminations- und Implementierungsstrategien eine bessere Kenntnis der Konsensus-Inhalte vermittelt werden kann, sollte die Akzeptanz steigen und dieses in einem veränderten Diagnose- und Behandlungsverhalten sichtbar werden.

Bleibt die Frage nach der zukünftigen Entwicklung der Infektion in den Populationen der Industrieländer, denn die Antwort auf diese Frage wird alle weiteren Behandlungsszenarien bestimmen.

Legt man die Prävalenz der Infektion von 2% bei Vorschulkindern in Schweden zugrunde, so könnte die *H. pylori*-Infektion in Nord- und Mitteleuropa eventuell aussterben. Zwei wichtige Faktoren werden auf die weitere Entwicklung Einfluss nehmen (Tindberg et al., 2001): Die europäischen Nationen entwickeln sich unter dem Druck der weltweiten Wirtschaftsmigration immer stärker zu multikulturellen und multiethnischen Gesellschaften. Migranten aus der dritten Welt bringen das Bakterium erneut in unsere Populationen und erhöhen somit die Prävalenzzahlen. Aber mit der Anpassung der Migranten an die abendländische Lebensweise wird sich dieser Effekt über die Generationen wieder ausdünnen. Daneben könnte die weitere Stabilisierung und Entwicklung unseres Lebensstandards in der Zukunft eine Rolle spielen. Unser allgemeiner Wohlstand, die wirtschaftliche Prosperität und der soziale und politische Frieden garantieren Lebensbedingungen, die die Keimprävalenz minimieren. Ob sich die Prävalenz des Keims wieder erhöhen könnte, wenn dieses Leben in Wohlstand und Frieden nicht mehr auf demselben Niveau gewährleistet ist, kann derzeit nicht gesagt werden. Somit könnte das derzeit in den Industrieländern

beobachtete Verschwinden der Infektion ein irreversibler Prozess sein, wie Martin Blaser in der Einleitung zitiert, schon vermutete.

Kapitel IX – Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Studie beschreibt den Spannungsbogen der *Helicobacter pylori*-Infektion anhand einer betrieblichen Population und das Spektrum von der Übertragung bis hin zur Eradikation, der vollständigen Entfernung des Bakteriums. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Faktoren identifiziert und analysiert, die eine Übertragung des Bakteriums in der Kindheit und die die Entstehung von Folgeerkrankungen in den mittleren Altersdekaden begünstigen. Außerdem wurden neue Testverfahren evaluiert, die eine größere Aussagekraft bezüglich des Schweregrades der Infektion zulassen oder diese schneller und für den Patienten verträglicher und kostengünstiger nachweisen. Diese Ergebnisse flossen in ein Risikoprofil zur Identifizierung von unter Risiko stehenden Personen ein, welche nach Weiterverweisung an einen niedergelassenen Arzt in bezug auf die darauf folgenden diagnostischen und kurativen Schritte hin beobachtet wurden. Dabei wurden ärztliche Befunde und Befragungen dieser Studienteilnehmer als Datenquellen über die ambulante Weiterbehandlung genutzt. Diese dienten dazu, die derzeitigen Behandlungsszenarien im niedergelassenen Bereich zu erfassen, um sie Maastrichtkonsensus 2000-2, der qualitätssichernden evidenzbasierten Handlungsempfehlung zu vergleichen. Die im Rahmen des Surveys erhaltenen Ergebnisse wurden in Hinblick auf die Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und in ein erweitertes Behandlungsmodell eingebracht.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Nach der Wiederentdeckung von *Helicobacter pylori* vor mehr als zwanzig Jahren hat sich die Therapie von Gastritiden, Ulzera und Magenkrebskrankungen völlig verändert. Die Ursachenforschung für diese Erkrankungen fokussierte sich immer stärker auf die *H. pylori*-Infektion und ihre Folgen. Schlüsselfunktionen im pathogenen Prozess um *H. pylori* nehmen Virulenzfaktoren des Bakteriums ein, die einzigartig im gesamten Prokaryontenreich sind. Neben der Genetik von *H. pylori* spielen genetische Faktoren des infizierten Individuums sowie äußere Faktoren (z. B. Lebensstil) eine entscheidende Rolle auf dem Weg zu einem peptischen Ulkus oder einem Karzinom des Magens. Im Wirkungsdreieck der drei grundlegenden Faktoren kann eine Reihe von Erkrankungen entstehen, die für das betroffene Individuum schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben können.

Da etwa 50% der Weltbevölkerung mit *H. pylori* infiziert sind, von denen wiederum 30% eine chronische oder rezidivierende Folgeerkrankung entwickeln, ist diese Infektion auch von großer gesundheitswissenschaftlicher Relevanz. Im mitteleuropäischen Raum ist etwa jede zwanzigste Krebserkrankung mit Todesfolge in Zusammenhang mit dieser Infektion zu sehen. Die Folgeerkrankungen sind einerseits durch ihr rezidives Auftreten wie bei den Ulkuserkrankungen andererseits durch ihre malignen Eigenschaften wie beim Adenokarzinom des Magens oder dem MALT-Lymphom charakterisiert. Sie gehen nicht nur mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, sondern auch mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität einher. Letzteres gilt auch für das dyspeptische Syndrom, das in letzten Jahren in immer engerer Beziehung zur Infektion gesehen wird. Obwohl die Behandlung der Infektion durch Eradikation des Erregers bei vielen Betroffenen Heilung bringen oder präventiv die Entstehung von pathogenetischen Prozessen verhindern könnte, findet dieses klinisch gelegte Handlungsschema noch zu wenig Eingang in die alltägliche Behandlungspraxis von Niedergelassenen. Leitliniengesteuerte Vorgehensweisen, wie sie mit dem Maastrichtkonsensus vorliegen, werden in der ambulanten Versorgung von gastroduodenal auffälligen Patienten bisher noch nicht genügend eingesetzt. Dies wäre jedoch vor allem vor dem gesundheitsökonomischen Hintergrund sinnvoll, denn die Infektion und die von ihr ausgehenden Krankheitsbilder verursachen bei nicht erkannter Infektion hohe Kosten, die zu Lasten des gesamten Gesundheitssystems gehen. Im betrieblichen Bereich haben die mit der Infektion in Zusammenhang stehenden Erkrankungen einen hohen Anteil am Krankenstand, denn jede dritte Fehlzeit aus Krankheitsgründen lässt sich auf eine Magenerkrankung zurückführen. Kosten und Krankenstände könnten nachhaltig gesenkt werden, wenn das leitliniengesteuerte Disease-Management im stärkeren Maße in den Praxen eingesetzt werden würde.

Vielfältige klinische Studien zur *H. pylori*-Infektion belegten die kausalen Beziehungen zu gastroduodenalen Pathogenesen. Hingegen gibt es nur wenige bevölkerungsmedizinische Daten oder epidemiologische Untersuchungen, die diese Beziehung fokussieren. Von besonderem Interesse ist dabei die Population der mittleren Lebensdekaden, da sich im mittleren Lebensabschnitt die Folgeerkrankungen manifestieren.

Studiendesign und Fragestellungen

Vor diesem Hintergrund wurde eine epidemiologische Untersuchung in betrieblichen Populationen durchgeführt, die diese Altersgruppen abbildeten. Das Studiendesign wurde dahingehend entwickelt, dass eine primär asymptomatische Population in bezug auf Fragen nach der Art und Häufigkeit von Beschwerden und Erkrankungen im oberen Verdauungstrakt, die mit einer *H. pylori*-Infektion einhergehen, erfasst wurde. Durch Bestimmung des Infektionsstatus der Teilnehmer und der detaillierten, teilweise retrospektiven Befragung der Teilnehmer war es möglich, Faktoren zu identifizieren, die die Übertragung des Keims in der Kindheit begünstigen, und die einen Einfluss auf die Häufigkeit, die Art und die Stärke von möglichen Folgeerkrankungen haben.

Ergebnisse und daraus resultierende Schlussfolgerungen

Die Analyse der *Survey*daten zeigte, dass die soziale Herkunft und die Nähe in der Familie einen entscheidenden Einfluss auf die Übertragung haben, und, neben dem Infektionsstatus, auch Lebensstilfaktoren wie das Rauchen, das Stresserleben oder der Umgang mit Schmerzmitteln bei der Entstehung von Folgekrankheiten eine Rolle spielen.

Mit Hilfe von neuen, auf der genetischen Rekombinationstechnik beruhenden Testverfahren zum Nachweis der Infektion war es möglich, den Einfluss der Infektion und ihrer immunologischen Folgereaktionen semiquantitativ zu erfassen. Die Stärke der Testreaktion als Parameter der immunologischen Wechselbeziehung zwischen Bakterium und Wirt stand in einem signifikanten Zusammenhang zu selbst berichteten Folgeerkrankungen. Die semiquantitative Bestimmung der Testparameter ermöglichte einen Einsatz dieses neuen Testverfahrens zur besseren Identifikation von unter Risiko stehenden Studienteilnehmern und war neben der Familienanamnese, der eigenen Krankengeschichte sowie einschlägigen Beschwerden ein Eckpfeiler des Risikoprofils. Dieses diente als Grundlage für die Identifizierung von Teilnehmern, bei denen eine ärztliche Weiterbetreuung durch einen Niedergelassenen angezeigt war.

Mittels Befunderstellung durch den behandelnden Arzt und Befragung der Teilnehmer über das weitere Vorgehen konnte der ärztliche Behandlungsprozess dokumentiert werden. Dabei wurde der Infektionsstatus in der überwiegenden Zahl der Fälle durch Gastroskopie bestätigt und belegte die Testgüte des kombinierten

Testsystems. Aus der Befragung konnte abgeleitet werden, dass das Gros der Ärzte die kausale Beziehung zwischen der *H. pylori*-Infektion und dem peptischen Ulkus akzeptiert und die Akuterkrankung entsprechend den Maastricht-Leitlinien mittels Eradikation therapiert. Letzteres geschieht aber bei chronischen Ulkuspatienten nicht konsequent. Das „Test- and Treat“-Verfahren, eine im Maastrichtkonsensus empfohlene Vorgehensweise bei jüngeren dyspeptischen Personen, die der Prävention von *H. pylori*-Folgeerkrankungen dienen soll und eine Behandlung nach nicht invasiver Bestimmung des Infektionsstatus vorsieht, wurde nicht konsequent eingesetzt, die kausale Beziehung zwischen Infektion und Erkrankung als nicht evident angesehen.

Auch wenn der in dieser Untersuchung bestätigte Kohorteneffekt darauf hindeutet, dass in den nachwachsenden Generationen die *H. pylori*-Infektion nur noch sehr selten zu finden sein wird, ist die Infektion in der Gegenwart von großer Relevanz und stellt ein häufiges und folgenschweres Gesundheitsproblem der täglichen Praxis dar. Entsprechend lieferte die Untersuchung einer überwiegend asymptomatischen Stichprobe in der weiteren ärztlichen Betreuung ein großes Spektrum von bis dato nicht diagnostizierten Erkrankungen des Oberbauchs, die weitere populationsbasierte Studien rechtfertigen und ein Überdenken der Leitlinien fordern. Mit dem in dieser Studie auf der Basis des Surveys und der Serostatus-Bestimmung entwickelten Risikoprofil können auch asymptomatische ältere infizierte Personen identifiziert und entsprechend behandelt werden, die derzeit in den Leitlinien noch nicht erfasst werden.

Dass die Leitlinien noch stärker im niedergelassenen Bereich etabliert werden müssen, verdeutlichte die Umfrage bei Niedergelassenen. Diese gaben zwar zur Hälfte an, den Konsensus zu kennen, handelten, so die Analyse der ergänzenden Fragen, nicht dementsprechend. Um ein für den Patienten qualitätssicherndes Disease-Management zu garantieren, ist es notwendig, die Leitlinien weiter und detaillierter zu verbreiten, die Akzeptanz der Empfehlungen durch praktische Fortbildung und besseren Wissenstransfer von der Forschung in die Praxis zu erhöhen und die Patienten besser und verständlich über die möglichen Risiken und Behandlungswege zu informieren.

Literaturverzeichnis

Achtman M, Azuma T, Berg D E, Ito Y, Morelli G, Pan Z J, Suerbaum S, Thompson S , van der Ende A, van Doorn L J: Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. Mol Microbiol. 1999;32:459-70.

Agha-Amiri K, Mainz D, Peitz U, Kahl S, Leodolter A, Malfertheiner P: Evaluation of an enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* antigens in human stool samples. Z Gastroenterol 1999;37:1145-9.

Akopyanz N, Bukanov N O, Westblom T U, Berg D E: PCR-based RFLP analysis of DNA sequence diversity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nucleic Acids Res 1992a;20:6221-6225.

Akopyanz N, Bukanov N O, Westblom T U, Kresovich S, Berg D E: DNA diversity among clinical isolates of *Helicobacter pylori* detected by PCR-based RAPD fingerprinting. Nucleic Acids Res 1992b;20:5137-5142.

Akopyants N S, Clifton S W, Kersulyte D, Crabtree J E, Youree B E, Reece C A, Bukanov N O, Drazek E S, Roe B A, Berg D E: Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. Mol Microbiol 1998;28:37-53.

Ally R, Mitchell H M, Segal I: Differences in the immune response to *H. pylori* infection in Sowetan subjects may relate to concurrent parasitic infections. S Afr Med J 2000; 90:642.

Alm R A, Ling LS, Moir D T, King BL, Brown E D, Doig P C, Smith D R, Noonan B, Guild B C, deJonge B L, Carmel G, Tummino P J, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor D E, Vovis G F, Trust T J: Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1999;397:176-80

Ani A E, Malu A O: *Helicobacter pylori*: pathogen and symbiont. Nmed J . 2003;10:121-4

Arakawa T, Higuchi K, Fukuda T, Fujiwara Y, Kobayashi K, Kuroki T: Prostaglandins in the stomach: an update. J Clin Gastroenterol 1998;27 Suppl 1:S1-11.

Arbeitsgemeinschaft medizin-wissenschaftlicher Fachgesellschaften: Internetseite: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF>, letzter Zugriff: 21.06.2004

Atherton J C, Cao P, Peek R M Jr, Tumuru MK, Blaser M J, Cover T L: Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic Ulzeration. J Biol Chem 1995;270:17771-17777.

Atherton J C, Peek R M Jr, Tham K T, Cover T L, Blaser M J: Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1997;112:92-99.

Axon A: Review article: gastric cancer and *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 4:83-8.

Axon A: Ethical issues in the management of *Helicobacter pylori* infection. Can J Gastroenterol. 2003;17 Suppl B:62B-64B

- Backert S, Schwarz T, Miehle S, Kirsch C, Sommer C, Kwok T, Gerhard M, Goebel UB, Lehn N, Koenig W, Meyer T F:** Functional analysis of the cag pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. *Infect Immun*. 2004 Feb;72:1043-56
- Banait G, Sibbald B, Thompson D, Summerton C, Hann M, Talbot S; Salford and Trafford Ulcer Research Network:** Modifying dyspepsia management in primary care: a cluster randomised controlled trial of educational outreach compared with passive guideline dissemination. *Br J Gen Pract*. 2003;53:94-100.
- Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M:** Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
- Bayerdörffer E, Neubauer A:** *Helicobacter pylori* und Magenlymphom. In: *Helicobacter pylori - Von der Grundlage zur Therapie* Hrsg.: Malfertheiner P, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1996
- Becker N, Korfmann A:** Magenkrebs-Neue Erkenntnisse in der Epidemiologie und Ursachenforschung. *Der Onkologe* 1998;4:323-339.
- Bereswill S, Schonenberger R, Thies C, Stahler F, Strobel S, Pfefferle P, Wille L, Kist M:** New approaches for genotyping of *Helicobacter pylori* based on amplification of polymorphisms in intergenic DNA regions and at the insertion site of the cag pathogenicity island. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2000;189:105-13.
- Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, Straume B, Sommer A J, Burhol P G:** Is *Helicobacter pylori* the cause of dyspepsia? *BMJ* 1992;304:1276-1279.
- Bienia A, Sodolski W, Luchowska E:** The effect of chronic alcohol abuse on gastric and duodenal mucosa. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]*. 2002;57:570-82.
- Bizzozero, G:** Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch. Mikr. Anat.* 1893;42:82-152 ()
- Blaser M J:** *Helicobacters* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut*. 1998;43:721-7
- Blaser M J, Atherton J C:** *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*. 2004;113:321-33.
- Blomberg B, Jarnerot G, Kyellander J, Danielsson D, Kraaz W:** Prevalence of *Campylobacter pylori* in an unselected Swedish population of patients referred for gastroscopy. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:358-362.
- Blum A L, Kreis Chr, Armstrong D:** Funktionelle Dyspepsie: Ansätze für eine *Helicobacter pylori*-Eradikationstherapie. *Leber Magen Darm* 1995;25:112-120.
- Borén T, Falk P, Roth K A, Larson G, Normark S:** Attachment of *Helicobacter pylori* epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-95
- Bosch JA, Turkenburg M, Nazmi K, Veerman EC, de Geus EJ, Nieuw Amerongen AV:** Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom Med*. 2003;65:604-12.

Brandenburg U: Zum Vorkommen von *Helicobacter spp.* bei Hauskatzen. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2000.

Bravo L E, van Doorn L J, Realpe J L, Correa P: Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol.* 2002;97):2839-42.

Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G: Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1489-1492.

Brenner H, Bode G, Adler G, Rothenbacher D: Does maternal smoking hinder mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection? *Epidemiology.* 2000;11:71-5.

Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY: How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. *Am J Gastroenterol.* 1998a;93:553-61

Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham DY, Malfertheiner: How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. *Helicobacter.* 1998b;3:1-8..

Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung: Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997, Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. *Deutsches Ärzteblatt* 33 1997 Sonderdruck: A-2154-2155, B-1622-1623, C1754-1755

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The periodic health examination. *Can Med Assoc J.* 1979;121: 1193-1245

Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree J E, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A : Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:14648-14653.

Charge C A, Eduards J W, Haddock D R W, Howel-Evans A W, McConnell R B Sheppard P M: ABO Blood groups and secretors character in duodenal ulcer. *BMJ* 1956;ii:725-731.

Caspary W F, 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 M, Stolte M: Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. *Z Gastroenterol* 1996;34:392-401

Cockburn M, Cox B: The effect of measurement error on the determination of *Helicobacter pylori* prevalence. *Epidemiol* 1997;8:205-209.

Cockburn M, Collett, J, Cox B: Validation of the saliva-based *H. pylori* test, *HeliSAL™*, and its use in prevalence survey. *Epidemiol. Infect.* 2001;126,:191-196.

Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R: A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385-96.

Correa P, Fox J, Fontham E: *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990;66:2569-2574.

- Correa P:** Is gastric carcinoma an infectious disease? *N Engl J Med* 1991;325:1170-1171.
- Correa P:** The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004;157:301-10
- Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N:** Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA.*1993;90:5791-5795.
- Cover TL, Tummuru M K, Cao P, Thompson S A, Blaser M J:** Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J Biol Chem* 1994;269:10566-10573.
- Cowling D, Gardner I:** The effect of measurement error on the determination of *Helicobacter pylori* prevalence. *Epidemiology* 1998;9:222-224.
- Crabtree J E, Covacci A, Farmery S M, Xiang Z, Tompkins D S, Perry S, Lindley I J, Rappuoli R:** *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995;48: 41-45.
- de Bernard M, Cappon A, Del Giudice G, Rappuoli R, Montecucco C:** The multiple cellular activities of the VacA cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol.* 2004;293:589-97.
- Dent J C., McNulty C A M:** Evaluation of a new selective medium for *Campylobacter pylori*. *Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 88:555-568
- Delluva A M, Markley K, Davis R E:** The absence of gastric urease in germ-free animals. *Biochem Biophys Acta* 1968;151:646-650
- Desai, H G, Gill H H, Shankaran Kmehta R. Prabhu S R:** Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*? *Scand. J. Gastroenterol.* 1991;26:1205-1208
- deWit N J, Mendive J, Seifert B, Cardin F, Rubin G:** Guidelines on the management of *H. pylori* in primary care: development of an implementation strategy. *Fam Pract.* 2000;17:27-32
- Dixon M F, Sobala G M:** Gastritis and duodenitis: the histopathological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;6:125-130.
- Dixon M F, Genta R M, Yardley J H, Correa P:** Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1161-81.
- Doenges, J L:** *Spirochaetes* in the gastric glands of *Macacus rhesus* and of man without related disease. *Arch Pathol.*1939;27:46
- Dominici P, Bellentani S, Di Biase A R, Saccoccio G, Le Rose A, Masutti F, Viola L, Balli F, Tiribelli C, Grilli R, Fusillo M, Grossi E:** Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ.*1999;319:537.541
- Donati M, Sambri V, Ranucci L, De Orsi D, Tucci A, Poli L, Cevenini R:** Recombinant CagA enzyme-linked immunosorbent assay and western immunoblot for the detection of serum antibodies to *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6:164-6

- Dore M P, Graham D Y:** Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of the story. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:97-107.
- Dorrell N, Waren B W:** From genes to genome biology: a new era in *Helicobacter pylori* research. *Gut.* 1998;42:451-453.
- Dumitrascu DL, Popescu M:** The attitude of Romanian medical trainees towards the eradication of *H. pylori*. *Rom J Gastroenterol.* 2002;11:291-6
- Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink H K:** MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the Cag protein. *Gastroenterology.* 1997;112:1482-1486.
- Eidt S, Stolte M, Fischer R:** *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol.* 1994;47:436-439.
- EUROGAST Study Group:** An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet.* 1993;341:1359-1362.
- Fallone C, Barkun A, Freidman G:** Is *Helicobacter pylori* infection eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol.* 2000;95:914-920
- Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard J K, Stephens M, Kidd M, Blaser M J, Graham D Y, Vacher S, Perez-Perez G I, Yamaoka Y, Megraud F, Otto K, Reichard U, Katzowitsch E, Wang X, Achtman M, Suerbaum S:** Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science.* 2003;299:1582-5.
- Farinati F, Della Libera G, Cardin R, Molari A, Plebani M, Rugge M, Di Mario F, Naccarato R:** Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22:275-281.
- Farnbacher M J, Reisch A, Lederer R, Schneider T:** Cooperative use of video capsule endoscopy: effective and economic. *Z Gastroenterol.* 2004;42:505-8.
- Ferguson, D A, Li C., Patel N R, Mayberry W R, Chi S. Thomas E:** Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J. Clin. Microbiol.* 1993;31:2802-2804
- Figura N:** *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10Suppl 1:79-96.
- Finck A, Naindl E , Benesch H, Arabi F, Leodolter, A, Malfertheiner P:** A novel enzyme immunoassay for the direct detection of *H. pylori* antigens in stool. *Gut.* 2000;47:Suppl. A 100
- Fiocca R, Luinetti O, Villani L:** High incidence of *Helicobacter pylori* colonisation in early gastric cancer and the possible relationship to carcinogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1993;5Suppl. 2:2-8.
- Fischbach W:** Current aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy of primary MALT stomach lymphomas. *Z Gastroenterol.* 1998a;6:307-12
- Fischbach W:** Gastrale MALT-Lymphome – wohin führt der Weg? *Leber Magen Darm* 1998b;28:170-174
- Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler M E, Ohmann C, Greiner A, Yang Q, Bohm S, Verreet P, Horstmann O, Busch M, Duhmke E, Muller-Hermelink H K, Wilms K, Allinger S, Bauer P, Bauer S, Bender A, Brandstatter G, Chott A, Dittrich C, Erhart K, Eyselt D, Ellersdorfer H, Ferlitsch A, Fridrik M A, Gartner A, Hausmaninger M, Hinterberger W, Hugel K, Ilsinger P, Jonaus K, Judmaier**

- G, Karner J, Kerstan E, Knoflach P, Lenz K, Kandutsch A, Lobmeyer M, Michlmeier H, Mach H, Marosi C, Ohlinger W, Oprean H, Pointer H, Pont J, Salabon H, Samec H J, Ulsperger A, Wimmer A, Wewalka F:** Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*. 2000;119:1191-202
- Fischbach W, Daum S:** Gastrointestinal lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;12;128
- Fischbach W, Goebeler-Kolve M E, Dragosics B, Greiner A, Stolte M:** Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut*. 2004 ;53:34-7
- Fischer W, Haas R, Odenbreit S:** Type IV secretion systems in pathogenic bacteria. *J Med Microbiol*. 2002;292:159-68.
- Fischer W, Gebert B, Haas R:** Novel activities of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: from epithelial cells towards the immune system *Int J Med Microbiol*. 2004;293:539-47
- Forman D, Newell D G, Fullerton F, Yarnell J W G, Stacey A R, Wald N, Sitas F:** Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991;302:1302-1305.
- Forsyth M H, Atherton JC, Blaser M J, Cover TL:** Heterogeneity in levels of vacuolating cytotoxin gene (*vacA*) transcription among *Helicobacter pylori* strains. *Infect Immun*. 1998;66:3088-3094.
- Fox J G, Beck P, Dangler CA, Whary M T, Wang T C, Shi H N, Nagler-Anderson C:** Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. *Nature Med*. 2000;6:536-42.
- Freedberg A S, Barron L E:** The presence of *Spirochaetes* in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis*.1940;7:443-445
- Fritz N, Birkner B, Schusdziarra V, Borlinghaus KP, Burlefinger R, Dettmer A, Heldwein W, Henke M, Hochter W, Janetschek P, Kunze R, Schatke W, Strauch M, Struppler C, Weingart J, Rosch T:** Are guidelines followed in *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy? An inquiry among gastroenterologists, referring physicians and patients in Munich. *Z Gastroenterol*. 2000a;38:349-55
- Fritz N E:** *Helicobacter pylori*-Diagnostik und Therapie in der Routineversorgung; Eine Umfrage unter Ärzten und Patienten zur Evaluierung der nationalen Leitlinie, Dissertation Technische Universität München, 2000b
- Furuta T, Baba, S, Takashima, M, Futami, H, Arai, H, Kajimura, M, Hanai, H, Kaneko, E:** Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric juice pH. *Scand. J. Gastroenterol*. 1998;33:357-363
- Gasbarrini G, Pretolani S, Bonvicini F, Gatto MR, Tonelli E, Megraud F, Mayo K, Ghironzi G, Giulianelli G, Grassi M:** A population based study of *Helicobacter pylori* infection in a European country: the San Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases. *Gut*. 1995;36:838-844.

- Gdalevich M, Cohen D, Ashkenazi I, Mimouni D, Shpilberg O, Kark JD:** *Helicobacter pylori* infection and subsequent peptic duodenal disease among young adults. *Int J Epidemiol.* 2000 Jun;29:592-5.
- Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas:** *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science.* 2003 22;301:1099-102
- Genta R M, Robason G O, and Graham D Y:** Simultaneous visualisation of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Hum Pathol.* 1994;25:221-226
- Gisbert J P, Badia X, Roset M, Pajares J M:** The TETRA study: a prospective evaluation of *Helicobacter pylori* 'test-and-treat' strategy on 736 patients in clinical practice. *Helicobacter.* 2004 ;9:28-38
- Glaser E M:** Using behavioral science strategies for defining the state-of-the art. *J Applied Behav Sci.* 1980;16:79.
- Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP:** European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol. Infect Dis.* 2001;20:820-3.
- Go MF, Chan KY, Versalovic J, Koeuth T, Graham DY, Lupski JR:** Cluster analysis of *Helicobacter pylori* genomic DNA fingerprints suggests gastroduodenal disease-specific associations. *Scand J Gastroenterol.* 1995 ;30:640-6.
- Go MF:** What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori*-associated disease? *Gastroenterology.* 1997;113(Suppl. 6):15-20.
- Gomollon F, Ducons J A, Santolaria S, Lera Omiste I, Guirao R, Ferrero M, Montoro M:** Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2003;3:612-8
- Goodwin C S, Blincow E D, Warrren J B, Waters T E. Sanderson C R, Easton L:** Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol.* 1985;38:1127-1131
- Goodwin C S, Armstrong J A, Chilvers T, Peters M, Collins M D, Sly L, McConnel W, Harper W E S:** 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
- Goodwin R D:** Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. *Psychosomatic Medicine.* 2002;64:862-866
- Granström M, Tindberg Y, Blennow M:** Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol.* 1997;35:468-70.
- Green C:** The ABO, Lewis and related blood group antigens: a review of structure and biosynthesis. *FEMS Microbiol Immunol.* 1989;47:321-330.
- Grübel P, Hoffmann J S, Chong F K, Burstein N A, Mepani C**
- Cave D R:** Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 1997;35:1300-1303
- Hagman M, Loogna P, Danielsson D, Domellof L:** Mutagenicity from neutrophils after challenge with *Helicobacter pylori* and bile. *Eur J Surg.* 1997;163:753-759.

- Hamajima N:** Persistent *Helicobacter pylori* infection and genetic polymorphisms of the host. Nagoya J Med Sci. 2003;66:103-17
- Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Evans DJ, Lindgren A, Bergström R, Andersson B, Athin L, Bendtsen O, Tracz P:** *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology. 1993;105:1098-1103.
- Hazell S L, Lee A:** *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. Lancet 1986;8497:15-17
- Heilmann, K L, Stolte, M, Borchard, M, Heine, M, Löning, Th, Ottenjann, R, Remmede, W, Rühl, G, Schaefer, H E, Schlake, W, Seib, H J, Stamm, B, Steininger, H, Wiebecke, B:** Gastritis- Graduierung und Klassifikation. Pathologe 1989;10: 194-196
- Heilmann KL, Borchard F:** Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. Gut. 1991;32:137-40.
- Hellmeier, W:** Prävalenz von Atopien bei Kindern in Deutschland. – Eine Metaanalyse von Studien aus den Jahren 1987-94. LÖGD, Wissenschaftl. Reihe, Dissertation, Universität Bielefeld, 1998.
- Hellmig S, Hampe J, Schreiber S:** *Helicobacter pylori* infection in Africa and Europe: enigma of host genetics. Gut. 2003;52:1799.
- Helou A, Kostovic-Cilic L, Ollenschläger G:** Nutzermanual zur Checkliste «Methodische Qualität von Leitlinien». Köln:ÄZQ; 1998.
- Heneghan M A, Moran A P, Feeley K M, Egan E L, Goulding J, Connolly C E, McCarthy C F:** Effect of host Lewis and ABO blood group antigen expression on *Helicobacter pylori* colonisation density and the consequent inflammatory response. FEMS Immunol Microbiol. 1998;20:257-266.
- Herbarth O, Krumbiegel P, Fritz G J, Richter M, Schlink U, Muller D M, Richter T:** *Helicobacter pylori* prevalences and risk factors among school beginners in a German urban center and its rural county. Environ Health Perspect. 2001;109:573-7.
- Herrera A G:** *Helicobacter pylori* and Food Products: A Public Health Problem. Methods Mol Biol. 2004;268:297-302.
- Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M:** Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. Proc Natl Acad Sci. U S A. 2002;99:14428-33
- Hoffmann B:** Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Infektionskrankheiten, Diplomarbeit, Universität Bielefeld, 1999
- Hofreuter D, Odenbreit S, Henke G, Haas R:** Natural competence for DNA transformation in *Helicobacter pylori*: Identification and genetic characterization of the comB locus. Mol Microbiol. 1998;28:1027-1038 .
- Holcombe C:** *Helicobacter pylori*: the African enigma. Gut. 1992;33:429-31
- Hollenz M, Stolte M, Labenz J:** Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. Dtsch Med Wochenschr. 2002;127:1007-12.

- Huang J Q, Sridhar S, Chen Y, Hunt R H:** Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998;114:1169-1179.
- Huang J Q, Zheng G F, Sumanac K, Irvine E J, Hunt R H:** Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003a;125:1636-44
- Huang J, Lam S K, Malfertheiner P, Hunt R H:** Has education about *Helicobacter pylori* infection been effective? Worldwide survey of primary care physicians. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003b;18:512-20.
- Hungin A:** The interaction between research and practice: a pan-European approach to managing *H. pylori* infection in primary care. *Fam Pract*. 2000;17 Suppl 2:S33-5.
- Hunt RH:** The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis: the spectrum of clinical Outcomes. *Scand J Gastroenterol. Suppl*. 1996;220:3-9.
- IHK-Industrie - und Handelskammer Lippe zu Detmold,:** DIHK - Industriereport Herbst 2003
- Ilver D, Arnquist A, Orgen J, Frick I M, Kersulyte D, Incecik E T, Berg D E, Covacci A, Engstrand I, Borén T:** *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retragging. *Science*. 1998;279:373-77.
- Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllensten U:** Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature*. 2000;408:708-13.
- Isowa T, Ohira H, Murashima S:** Reactivity of immune, endocrine and cardiovascular parameters to active and passive acute stress. *Biol Psychol*. 2004 ;65:101-20.
- Jaakkimainen R L, Boyle E, Tudiver F:** Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ*. 1999;16;319:1040-4.
- Jenks P J, Mégraud F, Labigne A.:** Clinical outcome after infection with *Helicobacter pylori* does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island. *Gut*. 1998 43:752-758.
- Jones N L, Shannon P T, Cutz E, Yeger H, Sherman P M:** Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Pathol*. 1997;151:1695-1703.
- Josenhans C, Eaton K A, Thevenot T, Suerbaum S:** Switching of flagellar motility in *Helicobacter pylori* by reversible length variation of a short homopolymeric sequence repeat in fliP, a gene encoding a basal body protein. *Infect Immun*. 2000;68:4598-603
- Josenhans C, Suerbaum S :** The role of motility as a virulence factor in bacteria. *Int J Med Microbiol*. 2002;29:605-14.
- Kansau I, Labigne A:** Heat shock proteins of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:Suppl. 1:51-6.
- Keller R, Dinkel KC, Christl SU, Fischbach W:** Interrelation between ABH blood group O, Lewis(B) blood group antigen, *Helicobacter pylori* infection, and occurrence of peptic ulcer. *Z Gastroenterol*. 2002;4:273-6.

Kemmer Th P, Dominguez-Munoz J E, Klingel H, Zemmler Th, Kuhn K, Malfertheiner P: The association between non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1994;6:571-577.

Kersulyte D, Mukhopadhyay A K, Velapatino B, Su W, Pan Z, Garcia C, Hernandez V, Valdez Y, Mistry R S, Gilman R H, Yuan Y, Gao H, Alarcon T, Lopez-Brea M, Balakrish Nair G, Chowdhury A, Datta S, Shirai M, Nakazawa T, Ally R, Segal I, Wong B C, Lam SK, Olfat F O, Boren T, Engstrand L, Torres O, Schneider R, Thomas J E, Czinn S, Berg D E: Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. J Bacteriol. 2000;182:3210-8.

Kersulyte D, Akopyants N S, Clifton S W, Roe B A, Berg D E: Novel sequence organization and insertion specificity of IS605 and IS606: chimaeric transposable elements of *Helicobacter pylori*. Gene. 1998;223:175-86

Kidd M, Lastovica A J, Atherton J C, Louw J A: Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* vacA and cagA genes: association with gastroduodenal disease in South Africa? Gut. 1999;45:499-502.

Kidd M, Lastovica AJ, Atherton JC, Louw JA: Conservation of the cag pathogenicity island is associated with vacA alleles and gastroduodenal disease in South African *Helicobacter pylori* isolates. Gut. 2001 ;49:11-7.

Kist M: Zur Epidemiologie, Prävalenz, Histopathologie und klinischen Symptomatik der *Campylobacter-pylori*-Besiedlung. In: Ottenjann R, Schmitt W (Hrsg.): Aktuelle Gastroenterologie - *Campylobacter pylori* 1988. Springer, Berlin 1989.

Kist M, Vey T, Covacci A, Odenbreit S, Bereswill S: The role of *Helicobacter pylori* virulence factors in the interaction with granulocytes. Gut. 1998;43(Suppl 2):A28.

Kist M, Strobel S, Kirchner T, Dammann H G: Impact of ELISA and immunoblot as diagnostic tools one year after eradication of *Helicobacter pylori* in a multicentre treatment study. EMS Immunol Med Microbiol. 1999;24:239-42

Kist M, Glockner E: *Helicobacter pylori* Infektionen: Resi-Net – eine bundesweite Sentinelstudie zur Resistenzentwicklung. Epi Bull. 2003;47:389-391

Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M, Casswall T H, Befrits R, Hellstrom P M, Bengtsson C, Engstrand L, Granstrom M: Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. J Clin Microbiol. 2003;41:5604-8

Klaamas K, Kurtenov O, Ellamaa M, Waldström T : The *Helicobacter pylori* seroprevalence in blood donors related to Lewis (a, b) histo-blood group phenotype. Eu J. Gastroenterol Hepatol. 1997;9:367-70.

Klein, P D, Graham D.Y, GaillourA, Opekun A R, Smith E O: Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in peruvian children. Lancet. 1991;337:1503-1506

Kleinbaum D C: Logistic Regression – A self-Learning Text. Springer Verlag, New York, 1994

Kliebsch U, Berg G, Lappus N, Jeckel A, Boeing H, Brenner H: Prävalenz der Infektion mit *Helicobacter pylori* in einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe der alten Bundesländer. In: Greiser E & Wischnowsky M (Hrsg.): Methoden der medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der modernen Informationsgesellschaft. 1998 MMW, Medizinverlag, München.

- Knopf H, Ellert U, Melchert H U:** Social class and health. *Gesundheitswesen*. 1999;61:169-77.
- Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T:** *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut*. 2001;49:330-4.
- Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt A, van der Ende A, Kalach N, Raymond J, Russmann H.:** Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut*. 2003;52:804-6.
- Konturek SJ, Bielanski W, Plonka M, Pawlik T, Pepera J, Konturek PC, Czarnecki J, Penar A, Jedrychowski W:** *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:923-30
- Krämer A, Stock C, Allgöwer A:** Gesundheitsförderung an der Universität – Bewegung und sportliche Aktivität bei Studierenden. In Schulte, H.J.; von Troschke, J., Hoffmann, A. (Hrsg.): *Gesundheitssport und Public Health*; Schriftenreihe der deutschen Koordinationsstelle für Gesundheitswissenschaften 1997, 98-109.
- Krienitz, W:** Das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei *Carcinoma ventriculi.*, *DMW* 1906;22: 872
- Krumbiegel P, Herbarth O, Fritz G, Schlink U, Gutsmuths FJ, Kindler A, Richter T:** *Helicobacter pylori* prevalence in Leipzig's 1998 school entries: methodology and first results. *Int J Hyg Environ Health*. 2000;20:11-6.
- Kuipers EJ:** The interrelationship between *H. pylori*, atrophic gastritis and gastric carcinoma. Thesis, Amsterdam 1995.
- Labenz J, Blum A, Bayerdorfer E, Meining A, Stolte M, Borsch G:** Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1442-1447
- Lage AP, Godfroid E, Faucoonier A:** Frequency of *cagA* in *Helicobacter pylori* strains isolated from Belgian and Marocco patients. *Gut* 1995;37(Suppl 1):34.
- Langman MJS, Doll R:** ABO blood groups and secretor status in relation to clinical characteristics of peptic ulcers. *Gut* 1965, 6:270-273.
- Laine L:**The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 ;32(3 Suppl. 1):25-32
- Lax AJ, Thomas:** How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol*. 2002;10:293-9
- Lee A, Fox JG, Otto G, Dick EH, Krakowka S:** Transmission of *Helicobacter spp.* A challenge to the dogma of faecal-oral spread. *Epidemiol Infect*. 1991;107:99-109
- Lee J, O'Morain C:** Who should be treated for *Helicobacter pylori*- Infection? A review of consensus conferences and guidelines. *Gastroenterol*. 1997;113:99-106
- Lehmann F S, Beglinger Ch.:** Bedeutung der Zytokine für die Pathophysiologie und Klinik von *Helicobacter pylori*. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130:240–5.

- Lehours P, Menard A, Dupouy S, Bergey B, Richy F, Zerbib F, Ruskone-Fourmestreaux A, Delchier J C, Megraud F:** Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect Immun.* 2004 ;72:880-8.
- Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie zirkel:** Leitlinienreport der Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie zirkel, 2003
- Letley D P, Lastovica A, Louw J A, Hawkey CJ, Atherton JC:** Allelic diversity of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin gene in South Africa: rarity of the vacA s1a genotype and natural occurrence of an s2/m1 allele. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1203-5.
- Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Arca M, Scribano M L, Spinella S, Berto E:** Long-term symptom Patterns in duodenal ulcer: Psychosocial factors. *J Psycho Res.* 1996,41:465-472.
- Levenstein S:** Psychosocial factors in peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *J Consult Clin Psychol.* 2002;70:739-50.
- Linden S, Nordman H, Hedenbro J, Hurtig M, Boren T, Carlstedt I:** Strain- and blood group-dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric MUC5AC glycoforms. *Gastroenterology.* 2002;123:1923-30.
- Locke G R 3rd, Weaver A L, Melton LJ 3rd, Talley N J:** Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:358-60.
- Logan R P, Berg D E:** Genetic diversity of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1996;348:1462-1463.
- Louw J A, Kidd M S, Kummer A F, Taylor K, Kotze U, Hanslo D:** The relationship between *Helicobacter pylori* infection, the virulence genotypes of the infecting strain and gastric cancer in the African setting. *Helicobacter.* 2001;6:268-73.
- Luck J M, Seth T N:** Gastric Urease. *Biochem J.* 1924; 18:1227-1231
- Luger A, Neuberger H:** Über Spirochätenbefunde im Magensaft und deren diagnostische Bedeutung für das *Carcinoma ventriculi*. *Z Klin Med.* 1921;92:54-75
- Luzza F, Mancuso M, Imeneo M, Contaldo A, Giacotti L, Pensabene L, Doldo P, Liberto MC, Strisciuglio P, Foca A, Guandalini S, Pallone F:** Evidence favouring the gastro-oral route in the transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:623-7.
- Mai U:** Mögliche Keimquellen, Transmissionswege und Bedeutung rundzelliger Persistierformen von *Campylobacter pylori*. München 03.12.1988, 2. *Campylobacter Symposium*, Vortragsmanuskript, S. 1-3
- McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, Dalzell AM, O'Reilly DP, Bamford KB:** *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut.* 1996;39:18-21.
- McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Kreane C, O'Morain C:** Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 1995;40:114-119.
- MacOni G, Tosetti C, Miroglio G, Parente F, Colombo E, Sainaghi M, Bianchi Porro G:** Management of *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1499-504

- Madisch A, Hotz J, Grabowski G, Guth A, Malferttheiner P, Plein K, Schneider B:** Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in uninvestigated chronic dyspeptic staff members of a large factory: a prospective, long-term, follow-up, workplace outcome study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 ;14:61-9.
- Mahdavi J, Boren T, Vandenbroucke-Grauls C, Appelmelk BJ:** Limited role of lipopolysaccharide Lewis antigens in adherence of *Helicobacter pylori* to the human gastric epithelium. *Infect Immun.* 2003 ;71:2876-80.
- Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA:** Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003a;19:446-64
- Makris N, Crott R, Fallone CA, Bardou M, Barkun A:** Cost-effectiveness of routine endoscopic biopsies for *Helicobacter pylori* detection in patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastrointest Endosc.* 2003b;58:14-22
- Malaty, H M, Engstrand, L, Pedersen, N L, Graham, D Y:** *Helicobacter pylori* infection: Genetic and Environmental Influences. *Ann Intern Med.* 1994;120: 982-986
- Malferttheiner, P:** *Helicobacter pylori* in der Ulkuserkrankung. In: *Helicobacter pylori* - Von der Grundlage zur Therapie. Malferttheiner, P, (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2. Auflage, (1996).
- Malferttheiner P:** Guidelines for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection. *MMW Fortschr Med.* 2003a;145:42-5.
- Malferttheiner P:** Changes in trends and fashions in the upper gastrointestinal tract: focus on the esophagus. *Z Gastroenterol.* 2003b;41:1135-6
- Malferttheiner P, Raedsch R, Burkhard U:** Senkung der Rezidivrate der Nicht-ulzerösen Dyspepsie (NUD) nach einer Wismuttherapie – Effekt der *H.pylori* Elimination? *Z Gastroenterol* 1991;29:568
- Malferttheiner, P, Nilius M:** Pathogenese der *Helicobacter-pylori*-Infektion. In: Malferttheiner, P. (Hrsg.): *Helicobacter pylori* - Von der Grundlage zur Therapie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1996
- Malferttheiner P, Blum A L:** *Helicobacter pylori* infection and ulcer. *Chirurg.* 1998;69:239-48
- Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin A P, Jones R, Axon A, Graham D Y, Tytgat G:** European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG): Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:167-80.
- Malferttheiner P, Leodolter A:** „Management und Krankenhaus“ 4 und 8/2002, GIT-Verlag, Darmstadt
- Manes G, Mosca S, Balzano A, Amitrano L, Bove A, de Nucci C, Guardascione MA, Lombardi G, Picascia S, Riccio E, Rocco PV:** Diffusion of knowledge about *Helicobacter pylori* as assessed in an open-access endoscopy system: a prospective observational study based on the Maastricht guidelines. *Dig Dis.* 2001;19:158-63.
- Marshall B J, Warren J R:** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;8390:1311-1315
- Marshall B J, Royce H, Annear D J, Goodwin C S, Pearman J W, Warren J R, Armstrong J R:** Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbiol Lett.* 1984;25:83-88

- Marshall B J, McGeachie D B, Glancy R. J:** Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J. Aust.* 1985;142:436-439
- Marshall B J.:** Perspective: *Campylobacter pyloridis* and gastritis. *J Infect Dis.* 1986;153:650-657
- Marshall B J, Goodwin C S:** Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1987; 37:68
- Matysiak-Budnik T, Terpend K, Alain S, Sanson le Pors MJ, Desjeux JF, Megraud F, Heyman M:** *Helicobacter pylori* alters exogenous antigen absorption and processing in a digestive tract epithelial cell line model. *Infect Immun.* 1998;66:5785-91
- Mégraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ:** Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1870-1873.
- Mégraud F, Bonnet F, Garnier M, Lamoullatte H :** Characterization of *Campylobacter pyloridis* by culture, enzymatic profile and protein Content. *J Clin Microbiol.* 1985;22:1007-1010
- Meining A, Bayerdörffer B, Müller P, Miehke 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
- Mentis A, Blackwell C C, Weir D M, Spiladis C, Dialianas A, Skandalis N:** ABO blood group, secretor status and detection of *Helicobacter pylori* among patients with gastric or duodenal ulcers. *Epidemiol Infect.* 1991;106:221-229.
- Miehke S, Kibler K, Kim JG, Figura N, Small S M, Graham DY, Go M F:** Allelic variation in the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1322-1325.
- Miehke S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwantler M, Oberhuber G, Antos D, Dite P, Lauter J, Labenz J, Leodolter A, Malfertheiner P, Neubauer A, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E:** *Helicobacter pylori* and gastric cancer: current status of the Austrian Czech German gastric cancer prevention trial (PRISMA Study). *World J Gastroenterol.* 2001;7:243-7.
- Mitchell H, Megraud F:** Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2002;7 Suppl. 1:8-16.
- Moayyedi P, Axon A T :** Is there a rationale for eradication of *Helicobacter pylori*? Cost-benefit: the case for. *Br Med Bull.* 1998, 54:243-50.
- Moayyedi P, Forman D, Brauholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, Axon A T:** The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1448-55.
- Moayyedi P, Mason J:** Cost-utility and cost-benefit analyses: how did we get here and where are we going? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:527-34.
- Montecucco C:** Protein toxins and membrane transport. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10:530-6.

- Monteiro M A: Helicobacter pylori:** A wolf in sheep's clothing: The glyco-type families of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides expressing histo-blood groups: structure, biosynthesis, and role in pathogenesis. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 2001;57:99-158
- Motulsky H:** *Intuitive Biostatistics* Oxford University Press New York, Oxford, 1995
- Nedenskov-Sorensen P, Bukholm K, Bovre K:** Natural competence for genetic transformation in *Campylobacter pylori*. *J Infect Dis.* 1990;161:365-366.
- Nelson , Murdoch M, Sandozi I K, Dalmasso A P, Crabtree J E, Ho S B:** Dyspepsia is associated with *CagA-positive Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3412-7.
- Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA:** Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut.* 1997;40:9-13.
- NIH Consensus Conference: Helicobacter pylori** in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA.* 1994;272:65-69.
- Nilsson C, Sillén A, Eriksson L, Strand M L, Enroth H, Normark S, Falk P,⁴ and Engstrand L:** Correlation between *cag* Pathogenicity Island Composition and *Helicobacter pylori*-Associated Gastrointestinal Disease. *Infect Immun.* 2003;71: 6573–6581
- Niv Y, Abuksis G:** Survey of the opinions, knowledge and practices of surgeons and internists regarding *Helicobacter pylori* test-and-treat policy. *J Clin Gastroenterol.* 2003;3:139-43.
- Nomura A, Stammermann GN, Chyon PH, Kato J, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ:** *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med.* 1991;325:1132-1133.
- Oberender P, Rösch W;** Ökonomisches Einsparpotential bei Ulkuserkrankungen *Deutsches Ärzteblatt.* 1997;94:619-620
- Oberender P, Heissel A:** Die Gesundheitsökonomie im Jahre 2001 am Beispiel des *Helicobacter pylori*. *Internist.* 2001;42:465-472
- Oberhuber G, Kranz A, Dejaco C, Dragosics B, Mosberger I, Mayr W, Radaszkiewicz T:** Blood group Lewis^b and ABH expression in gastric mucosa: lack of inter-relation with *Helicobacter pylori* colonisation and occurrence of gastric MALT lymphoma. *Gut.* 1997, 41:37-42.
- O'Connor HJ:** *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:487-96.
- Odenbreit, S:** Optimierte Transposon-Shuttle-Mutagenese zur genetischen Charakterisierung der Adhärenz-Eigenschaften von *Helicobacter pylori* , Dissertation, Universität Tübingen, 1995.
- Odenbreit S, Till M, Haas R:** Optimized BlaM-transposon shuttle mutagenesis of *Helicobacter pylori* allows the identification of novel genetic loci involved in bacterial virulence. *Mol. Microbiol.* 1996;20:361-373.
- Odenbreit S, Borén T, Haas R:** Identification and characterization of *Helicobacter pylori* adherence factors, *Bioforum.* 1999a, March:37.

- Odenbreit S, Till M, Hofreuter D, Faller G, Haas R:** Genetic and functional characterization of the *alpAB* gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Mol Microbiol.* 1999b;31:1537-1548.
- Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R:** Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science.* 2000;287:1497-500.
- Odenbreit S, Faller G, Haas R:** Role of the *alpAB* proteins and lipopolysaccharide in adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Int J Med Microbiol.* 2002;292:247-56
- Oderda G:** Transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol.* 1999 ;13:595-7
- Ottemann K M, Lowenthal A:** *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust C infection. *Infect Immun.* 2002;70:1984-90
- Pai R, Szabo I L, Giap A Q, Kawanaka H, Tarnawski A S:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit re-epithelialization of wounded gastric monolayers by interfering with actin, Src, FAK, and tensin signaling. *Life Sci.* 2001;69:3055-71.
- Palmer E D:** Investigation of the gastric mucosa *Spirochetes* of the human. *Gastroenterology.* 1954;27:218-220.
- 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.
- Papini E, Gottardi E, Satin B, de Bernard M, Massari P, Telford J, Rappuoli R, Sato SB, Montecucco C:** The vacuolar ATPase proton pump is present on intracellular vacuoles induced by *Helicobacter pylori* *J Med Microbiol.* 1996;45:84-89.
- Papini E, Zoratti B, Cover T L:** In search of the *Helicobacter pylori* VacA mechanism of action *Toxicon.* 2001;3:1757-1767
- Park C Y, Cho Y K, Kodama T, E I-Zimaity H M, Osato M S, Graham D Y, Yamaoka Y:** New serological assay for detection of putative *Helicobacter pylori* virulence factors. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4753-6
- Parry JM, Foy RC, Woodman CB:** How might general practitioner knowledge of patient *Helicobacter pylori* status change the management of dyspepsia in primary care? *J Public Health Med.* 1998;20:133-6.
- Parsonnet J, Friedmann G D, Vandersteen D P, Orentreich N, Sibley R K:** *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
- Peek RM:** *Helicobacter pylori* and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004 ;7:59-70.
- Peek R M, Blaser M J:** *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Tract Adenocarcinomas. *Nature Res Canc.* 2002;2:28-37
- Pera M:** Trends in incidence and prevalence of specialized intestinal metaplasia, barrett's esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J Surg.* 2003 ;27:999-1008;.

- Pereira-Lima JG, Scholl J, Pinheiro JB, Pereira-Lima L, Riemann JF:** *Helicobacter pylori*-associated gastritis: does it play a role in functional dyspepsia? *Z Gastroenterol.* 1995;33:421-425.
- Perez E, Schroder-Bernhardi D, Dietlein G:** Treatment behavior of doctors regarding *Helicobacter pylori* infections. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:126-9
- Pettross CW, Appleman MD, Cohen H, Valenuela JE, Chandrasoma P, Laine LA:** Prevalence of *Campylobacter pylori* and association with antral mucosal histology in subjects with and without upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci.* 1988;33:649-653.
- Pfefferle P, Wille L, Prüfer-Krämer L, Krämer A.** *Helicobacter pylori* infection prevalence and risk factors in students and employees of the University of Bielefeld. 50. DGHM -Jahrestagung, Berlin 1998, Tagungsband II, 98.
- Phadnis SH, Ilver D, Janzon L, Normark S, Westblom TU:** Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun.* 1994;62:1557-1565.
- Pinkse MW, Maier CS, Kim JI, Oh BH, Heck AJ:** Macromolecular assembly of *Helicobacter pylori* urease investigated by mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 2003;38:315-20.
- Pisani P, Parkin D M, Munoz N, Ferlay J:** Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:387-400.
- Price A B:** The Sydney System: histological division. *J Gastroenterology and Hepathol.* 1991;6:209-222.
- Quinn T C, Goodell S E, Fennell C, Wang S P, Schuffler M D, Holmes K K, Stamm W E:** Infections with *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*-like organisms in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1984;10:187-92
- Raiha I, Kempainen H, Kaprio J, Koskenvuo M, Sourander L:** Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;22:159:407
- Rauws E A J, Langenberg W, Houthoff H J, Zauen H C, Tytgat G N J:** *Campylobacter pyloridis* associated with chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effect of anti-bacterial and anti-ulcer treatment. *Gastroenterology.* 1988;94:33-40.
- Riemann J F:** Konsensus-Konferenzen und Richtlinien in der Gastroenterologie: ein Erfolgsrezept! *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:619–23
- Robert-Koch-Institut, Berlin:** Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheitsbericht, 1998
- Rohde H:** Disease Management: Fragen Deutsches Ärzteblatt. 2002;99:A-1011
- Roosendaal R, Kuipers E J, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen S G, van Kamp G J, Vandenbroucke-Grauls C M:** *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1480-1482.
- Rösch W:** Medizinisch-ökonomische Aspekte der *Helicobacter-pylori*-Infektion. In: *Helicobacter pylori - Von der Grundlage zur Therapie.* Georg-Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1996.

- Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Gommel R, Gonser T, Adler G, Brenner H:** Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol.* 1998a;27:135-141.
- Rothenbacher D, Bode G, Peschke F, Berg G, Adler G, Brenner H:** Active infection with *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population of middle aged to elderly people. *Epidemiol Infect.* 1998b;120:297-303
- Rothenbacher D, Peter R, Bode G, Adler G, Brenner H:** Dyspepsia in relation to *Helicobacter pylori* infection and psychosocial work stress in white collar employees. *Am J Gastroenterol.* 1998c S;93:1443-9
- Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H:** Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:674-9.
- Rowland, M:** Transmission of *Helicobacter pylori*: is it all child`s play? *Lancet.* 2000;355:332-333
- Rudi J, Kolb C, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Galle PR, Stremmel W:** Diversity of *Helicobacter pylori* *vacA* and *cagA* genes and relationship to *VacA* and *CagA* protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. *J Clin Microbiol.* 1998;36:944-948.
- Sackett D L:** Evidence-based medicine. *Semin Perinatol.* 1997a;2:3-5.
- Sackett D L:** A science for the art of consensus. *J Natl Cancer Inst.* 1997b;16:89:1003-5
- Salomon H:** Über das *Spirillum* des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. 1896; *Zbl Bakt.* 19, 433-442
- Schauer, D B, Handwerker J, Correa P, G. Fox J:** Detection of *Helicobacter pylori* in drinking water using polymerase chain reaction amplification. *Gut.* 1995;37 (Suppl. 1);A 27
- Schaufelberger H D, Logan R P H, Gummet P A:** The effect of patients compliance on *Helicobacter*. *Proc Dig Dis Week, Barcelona* 1993:104.
- 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.
- Schreiber H W, de Heer K, Soehendra N:** Stress tolerance of patients with hemorrhage from *Ulcus ventriculi sive duodeni*. *Langenbecks Arch Chir.* 1984;364:125-30.
- Segal E D, Falkow S, Tompkins LS:** *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996, 93:1259-1264
- Segal E D, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins L S:** Altered states: involvement of phosphorylated *CagA* in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:14559-64
- Seher C, Thierfelder W, Dortschy R:** *Helicobacter pylori*-prevalence in the German population. *Gesundheitswesen.* 2000;62:598-603.

- Sharma V K, Howden C W:** A national survey of primary care physicians' perceptions and practices related to *Helicobacter pylori* infection. J Clin Gastroenterol. 2004;38:326-31.
- Sipponen P:** Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease. Digestion. 1992;51(Suppl. 1):70-75.
- Sipponen P, Kosunen T U, Samloff I M, Heinonen O P, Siurala M:** Rate of *Helicobacter pylori* acquisition among Finnish adults: a fifteen year follow-up. Scand J Gastroenterol. 1996;31:229-232.
- Selbmann H K:** Entwicklung von Leitlinien in der Medizin – Kunst oder Können? Chirurg. 1996;35:61.
- Smith S I, Kirsch C, Oyedeji K S, Arigbabu A O, Coker A O, Bayerdorffer E, Miehle S:** Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA and iceA genotypes in Nigerian patients with duodenal ulcer disease. J Med Microbiol. 2002;51:851-4.
- Sonnenberg A, Inadomi J M:** Economic perspectives in the management of *Helicobacter pylori* infections. Curr Top Microbiol Immunol. 1999;241:237-60
- Stolte M:** *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT lymphoma. Lancet. 1992;339:745-746.
- Stolte M; Batz Ch; Bayerdorffer E; Eidt S:** *Helicobacter pylori* eradication in the treatment and differential diagnosis of giant folds in the corpus and fundus of the stomach. Z Gastroenterol.1995;33:198-201.
- Stolte M:** Pathologie der *Helicobacter-pylori*-Krankheiten. In: Malfertheiner, P. (Hrsg.): *Helicobacter pylori* - Von der Grundlage zur Therapie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1996
- Stone, M A:** Transmission of *Helicobacter pylori*. Postgrad. Med. J. 1999;75:198-200
- Stringer C:** Coasting out of Africa. Nature. 2000;405:24-5, 27
- Stringer C:** Human evolution: Out of Ethiopia. Nature. 2003;423:692-3, 695.
- Strobel S, Bereswill S, Balig P, Allgaier P, Sonntag H G, Kist M:** Identification and analysis of a new vacA genotype variant of *Helicobacter pylori* in different patient groups in Germany. J Clin Microbiol. 1998;36:1285-1289.
- Suadicani P, Hein H O, Gyntelberg, F:** Genetic and life-style determinants of peptic ulcer - A study of 3387 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen male study. Scan J Gastroenterol. 1999;34:12-17.
- Suerbaum S, Thiberge J M, Kansau I, Ferrero R L, Labigne A:** *Helicobacter pylori* hspA-hspB heat-shock gene cluster: nucleotide sequence, expression, putative function and immunogenicity. Mol Microbiol. 1994;14:959-74.
- Suerbaum S, Smith J M, Bapumia K, Morelli G, Smith N H, Kunstmann E, Dyrek I, Achtman M:** Free recombination within *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:12619-24.
- Suerbaum S, Achtman M:** Evolution of *Helicobacter pylori*: the role of recombination. Trends Microbiol. 1999;7:182-4.
- Suerbaum S, Josenhans C:** Virulence factors of *Helicobacter pylori*: implications for vaccine development. Mol Med Today. 1999;98:32-39

- Terrés A M, Pérez-Pérez G I, Garcia Bucy M L, Pajares J M:** Immunological adhesion molecules on gastric mucosa. Does *H.pylori* and specially CagA⁺ strains influence its expression? GUT 1995;37(Suppl 1):34.
- Thomas, J E, Gibson, G R, Darboe, M K, Weaver, L T:** Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet. 1992;340:1194-1195
- Thomsen AS, Hjalt CA, Jonsson A, Martin P, Rautanen K, Lofroth G:** Knowledge about *Helicobacter pylori* and antibiotic treatment of peptic ulcer. A model study of information dissemination and implementation of the new knowledge in clinical practice. Ugeskr Laeger. 1999;161:6630-4
- Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, Blennow M, Nyren O, Granstrom M:** *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. Gastroenterology. 2001;12:310-6.
- Tindberg Y.:** Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* infection. Lakartidningen. 2002;99:2848-9
- Tomb J F, White O, Kerlavage A R, Clayton R A, Sutton G G, Fleischmann R D, Ketchum K A, Klenk H P, Gill S, Dougherty B A, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness E F, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak H G, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald L M, Lee N, Adams M D, Venter J C:** The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature. 1997;388:539-547.
- Tombola F, Carlesso C, Szabo I, de Bernard M, Reytrat JM, Telford JL, Rappuoli R, Montecucco C, Papini E, Zoratti M:** *Helicobacter pylori* vacuolating toxin forms anion-selective channels in planar lipid bilayers: possible implications for the mechanism of cellular vacuolation. Biophys J. 1999 ;76:1401-9.
- Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E:** The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. J Clin Invest. 2001;108:929-37
- Treiber G, Schwabe M, Ammon S, Walker S, Klotz U, Malfertheiner P:** Dyspeptic symptoms associated with *Helicobacter pylori* infection are influenced by strain and host specific factors. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:219-31
- Trespi E, Broglia F, Villani L, Luinetti O, Fiocca R, Solcia E:** Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol. 1994;29:884-888.
- Tummuru M K, Cover T L, Blaser M J:** Mutation of the cytotoxin-associated cagA gene does not affect the vacuolating cytotoxin activity of *Helicobacter pylori*. Infect Immun. 1994;62:2609-2613.
- Tummuru M K, Sharma S A, Blaser M J:** *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. Mol Microbiol. 1995;18:867-876.
- Tursi A, Cammarota G, Papa A, Cianci R, Cuoco L, Fedeli G, Gasbarrini G:** Effect of adequate alcohol intake, with or without cigarette smoking, on the risk of *Helicobacter pylori* infection. Hepatogastroenterology. 1998;45:1892-5.
- Van De Bovenkamp J H, Korteland-Van Male A M, Buller H A, Einerhand A W, Dekker J:** Metaplasia of the duodenum shows a *Helicobacter pylori*-correlated differentiation into gastric-type protein expression. Hum Pathol. 2003;34:156-65

- Vandamme, P., Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J:** Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter* and *Wollinella* taxonomy: Emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. Int. J Syst Bact. 1991;41:88-103
- van der Hulst R W, Rauws E A, Koycu B, Keller J J, ten Kate F J, Dankert J, Tytgat G N, van der Ende A:** *Helicobacter pylori* re-infection is virtually absent after successful eradication. J Infect Dis. 1997;176:196-200.
- Voutilainen M, Juhola M, Farkkila M, Sipponen P:** Gastric metaplasia and chronic inflammation at the duodenal bulb mucosa. Dig Liver Dis. 2003;35:94-8.
- Wang G, Ge Z, Rasko D A, Taylor D E:** Lewis antigens in *Helicobacter pylori*: biosynthesis and phase variation. Mol Microbiol. 2000;36:1187-96.
- Wang J T, Sheu J C, Lin J T, Wang T H, Wu M S:** Direct DNA amplification and restriction pattern analysis of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer and their families. J Infect Dis. 1993;168:1544-8
- Warren J R, Marshall B:** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1:1273-1275.
- Weeks D L, Gushansky G, Scott D R, Sachs G:** Mechanism of proton gating of a urea channel. J Biol Chem. 2004;279:9944-50.
- Weel J F L, van der Hulst R W M, Gerrits Y, Tytgat G N J, van der Ende A, Dankert J:** Heterogenicity in susceptibility to Metronidazole among *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis and peptic ulcer disease. J Clinical Microbiol. 1996;34:2158-2162.
- Weijnen C F, de Wit N J, Numans M E, Quartero A O, Verheij T J:** Dyspepsia management in primary care in The Netherlands: to what extent is *Helicobacter pylori* diagnosis and treatment incorporated? Results from a survey among general practitioners in The Netherlands. Digestion. 2001;64:40-5.
- Wenisch C, Parschalk B, Weiss A, Zedwitz-Liebenstein K, Hahsler B, Wenisch H, Georgopoulos A, Graninger W:** High-dose catecholamine treatment decreases polymorphonuclear leukocyte phagocytic capacity and reactive oxygen production. Clin Diagn Lab Immunol. 1996;3:423-8.
- Westblom, S. B. F., S. Phadnis, B. R. Midkiff, R. Leon-Barua, S. Recavarren, A. Ramirez-Ramos u. R. H. Gilman:** PCR analysis of peruvian sewage water: support for fecal-oral spread of *Helicobacter pylori*. Acta Gastro-Enterologica Belgica. 1993;56 (Suppl.): 47
- Wille L:** Die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland und speziell in der Population der an der Universität Bielefeld tätigen Studierenden und Beschäftigten. Dissertation, Universität Bielefeld, 2001
- Witteman E M, Hopman W P, Becx M C, De Koning R W, Tytgat G N, Janssen A J, Jansen J B:** Short report: smoking habits and the acquisition of metronidazole resistance in patients with *Helicobacter pylori*-related gastritis. Aliment Pharmacol Ther. 1993;7:683-687.
- Wolf S H:** Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. Arch Intern Med. 1992;152:946.

Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T C, Langxing P, Moschini A, de Boni M, Isaacson P G: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993;342:575-577.

Wundisch T, Kim T D, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Stolte M, Neubauer A: Etiology and therapy of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphomas. Ann Hematol. 2003 ;82:535-45.

Wyatt, J I, Dixon M F: Chronic gastritis-a pathogenic approach. J.Pathol.1988;154:113-124

Xu J K, Goodwin C S, Cooper M, Robinson J: Intracellular vacuolization caused by the urease of *Helicobacter pylori*. J Infect Dis. 1990;161:1302-4.

Zober A, Schilling D, Ott M G, Schauwecker P, Riemann J F, Messerer P: *Helicobacter pylori* infection: prevalence and clinical relevance in a large company. J Occup Environ Med. 1998;40:586-594.

Zober A, Schilling D, Messerer P, Ott MG, Schauwecker P, Zober A, Riemann JF: Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. Med Klin. 2002;97:6-11

Zoorob R J: NIH consensus on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. J Am Board Fam Pract. 1996;9:392

Anhang

1.13. Wurden Sie als Baby gestillt?

ja
 nein
 weiß nicht
 und zwar Monate.

1.14. Wurde während Ihrer Kindheit im Elternhaus geraucht?

ja, meine Mutter rauchte
 ja, mein Vater rauchte
 ja meine Geschwister rauchten
 nein

2. Medizinische familiäre Vorgeschichte

2.1. Sind bei Ihrem Eltern oder Geschwistern folgende Beschwerden schon gehäuft aufgetreten? (Mehrfachnennungen möglich)

	Eltern			Geschwister		
	ja	nein	weiß nicht	ja	nein	weiß nicht
Unverträglichkeit von sauren, scharfen, oder stark gewürzten Speisen	<input type="checkbox"/>					
Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/>					
Völlegefühl nach dem Essen	<input type="checkbox"/>					
Saures Aufstoßen/Sodbrennen	<input type="checkbox"/>					
Übelkeit, Erbrechen	<input type="checkbox"/>					
Mundgeruch	<input type="checkbox"/>					
Oberbauchschmerzen <u>vor</u> einer Mahlzeit	<input type="checkbox"/>					
Oberbauchschmerzen <u>nach</u> einer Mahlzeit	<input type="checkbox"/>					
Oberbauchschmerzen nach Alkoholgenuß	<input type="checkbox"/>					
Sonstige sporadisch auftretende Oberbauchschmerzen	<input type="checkbox"/>					
Unterbauchbeschwerden, Durchfall	<input type="checkbox"/>					

2.2. Sind folgende Krankheiten bzw. Diagnosen schon einmal bei Ihren Eltern oder Geschwistern durch einen Arzt festgestellt worden? (Mehrfachnennungen möglich)

	Eltern			Geschwister		
	ja	nein	weiß nicht	ja	nein	weiß nicht
Speiseröhrentzündung (Ösophagitis)	<input type="checkbox"/>					
Reizmagen, Dyspepsie	<input type="checkbox"/>					
Magenschleimhautentzündung (Gastritis)	<input type="checkbox"/>					
Magengeschwür (Ulcus ventrikuli)	<input type="checkbox"/>					
Zwölffingerdarmgeschwür (Duodenalulkus)	<input type="checkbox"/>					
Magenkrebs (Magenkarzinom)	<input type="checkbox"/>					
MALT-Lymphom	<input type="checkbox"/>					
Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	<input type="checkbox"/>					

3. Gesundheitsstatus

3.1. Wie stark achten Sie auf Ihre Gesundheit?

gar nicht eher wenig eher mehr sehr gut

3.2. Wie schätzen Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand ein?

schlecht weniger gut eher gut sehr gut

3.3. Wenn Sie an die letzten Wochen denken: Wie viele Stunden haben Sie durchschnittlich pro Nacht geschlafen?

ich habe ca. Stunden geschlafen

3.5. Hatten Sie in den letzten zwölf Monaten wiederkehrende oder schubweise auftretende Beschwerden im Bereich des Verdauungstraktes?

ja nein

3.5.1. Traten folgende Beschwerden bei Ihnen in den letzten 12 Monaten

auf. (Bitte Zutreffendes ankreuzen) (nie oder selten=1-3 Mal im Jahr;
gelegentlich =in 6-8 Wochen einmal auftretend; häufig oder sehr oft= einmal im Monat)

	nie/selten	gelegentlich	häufig/ sehr oft
Unverträglichkeit von sauren, scharfen, oder stark gewürzten Speisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mundgeruch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Völlegefühl nach dem Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saures Aufstoßen/Sodbrennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit, Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberbauchschmerzen <u>vor</u> einer Mahlzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberbauchbeschwerden <u>nach</u> einer Mahlzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberbauchschmerzen nach Alkoholgenuß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sporadisch auftretende Oberbauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unterbauchbeschwerden, Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.5.2. Traten oben genannte Beschwerden davor schon einmal auf? (Bitte Zutreffendes ankreuzen) (nie oder selten=1-3 Mal im Jahr; gelegentlich =in 6-8 Wochen einmal, häufig oder sehr oft= einmal im Monat)

	nie/selten	gelegentlich	häufig/ sehr oft
Unverträglichkeit von sauren, scharfen, oder stark gewürzten Speisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mundgeruch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Völlegefühl nach dem Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saures Aufstoßen/Sodbrennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit, Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberbauchschmerzen <u>vor</u> einer Mahlzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberbauchbeschwerden <u>nach</u> einer Mahlzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberbauchschmerzen nach Alkoholgenuß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sporadisch auftretende Oberbauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unterbauchbeschwerden, Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.5.3. Waren die Beschwerden wiederkehrend oder waren es einzelne Episoden?

- die Beschwerden traten wiederkehrend auf
- die Beschwerden traten als einzelne Episoden auf

3.5.4. Haben Sie aufgrund der Beschwerden einen Arzt konsultiert?

- ja
- nein

3.6. Welche Medikamente haben Sie im Verlauf der letzten 12 Monate regelmäßig, d.h. täglich oder 1-2 Mal pro Woche eingenommen? (wenn keine, bitte weiter mit der nächsten Frage. (Mehrfachnennungen möglich)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Schlafmittel | <input type="checkbox"/> Magen-Darm-Präparate | <input type="checkbox"/> Antibiotika |
| <input type="checkbox"/> Schmerzmittel | <input type="checkbox"/> Abführmittel | <input type="checkbox"/> Homöopathische Mittel |
| <input type="checkbox"/> Erkältungs-
/Grippemittel | <input type="checkbox"/> Schilddrüsenpräparate | <input type="checkbox"/> „Anti-Baby-Pille“ |
| <input type="checkbox"/> Allergie-
medikamente | <input type="checkbox"/> Psychopharmaka | <input type="checkbox"/> Hals- und
Rachen-
Schmerztabletten |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges | | |

3.7. Sind folgende ärztliche Untersuchungen bei Ihnen schon einmal durchgeführt worden? (Mehrfachnennungen möglich)

	ja	nein	weiß nicht
Magen- oder Zwölffingerdarmspiegelung (Gastroskopie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Röntgenuntersuchung des Magens oder des Zwölffingerdarms („Breischluck“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachweis von Antikörpern auf <i>Helicobacter pylori</i> aus dem Blut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C ¹³ -Atemtest auf <i>Helicobacter pylori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.8. Sind folgende Krankheiten bzw. Diagnosen schon einmal bei Ihnen durch einen Arzt festgestellt worden? (Mehrfachnennungen möglich)

	ja	nein	weiß nicht
Speiseröhrentzündung (Ösophagitis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reizmagen, Dyspepsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magenschleimhautentzündung (Gastritis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magengeschwür (Ulcus ventrikuli)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zwölffingerdarmgeschwür (Duodenalulkus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magenkrebs (Magenkarzinom)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALT-Lymphom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.8.1. Haben Sie über längere Zeit eines oder mehrere dieser Medikamente eingenommen? (Mehrfachnennungen möglich)

- ja, und zwar nein
- Magensäurehemmer (Weiße Flüssigkeit oder Kautabletten wie z.B. Maaloxan, Solugastril, Riopan, Trigastril, Kompensan, Rennie)
- H₂-Blocker (z.B. Tagamet, Tagagel, Sostril, Cimetidin, Ranitidin, Ulcolind)
- Protonenpumpenhemmer (z.B. Antra, Lanzor, Pantazol, Gastroloc, Cytotec, Agopton)
- Antibiotika (z.B. Amoxicillin, Ampicillin, Klacid, Zithromax)

3.8.2. Sind Sie schon einmal mittels einer Eradikationstherapie (Triple- oder Quadrupel-Therapie, italienischer- oder französischer Triple, Wismut-Kombinationstherapie) gegen eine *Helicobacter pylori*-Infektion behandelt worden?

- ja nein weiß nicht

3.9. Waren Sie schon einmal an infektiöser Gelbsucht (Hepatitis A) erkrankt oder sind Sie bekanntermaßen Antikörper-positiv?

- ja nein weiß nicht

3.10. Sind sie gegen infektiöse Gelbsucht (Hepatitis A) geimpft worden?

ja

nein

weiß nicht

3.11. Leiden Sie an folgenden Gesundheitsstörungen, die schubartig auftreten? (bitte Zutreffendes ankreuzen) (nie oder selten=1-3 Mal im Jahr; gelegentlich =in 6-8 Wochen einmal auftretend; häufig oder sehr oft= einmal im Monat)

häufig/	nie/selten	gelegentlich	sehr oft
Migräneanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurodermitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Nesselsucht (Urtikaria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schuppenflechte (Psoriasis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.12. Wie oft putzen Sie sich die Zähne?

eigentlich
nie

mehrmals pro
Woche, aber
nicht jeden Tag

einmal täglich

mind. zweimal
täglich

praktisch nach
jeder Mahlzeit

3.13. Wie beurteilen Sie Ihre Zahngesundheit?

sehr gut

gut

zufriedenstellend

weniger gut

schlecht

4. Genussmittel

4.1. Wie viele Tassen Kaffee trinken Sie täglich? Tassen

4.2. Wie häufig haben Sie durchschnittlich in den letzten drei Monaten Alkohol, z.B. ein Glas Bier, getrunken?

mehrmals
pro Tag

jeden Tag

mehrmals pro
Woche

einmal pro
Woche

nie

4.2.1. Wie viele alkoholische Getränke trinken Sie in einer normalen Woche?

Glas/Gläser Bier (min. 0,3l)

Glas/Gläser Rotwein (mind. 0,2l)

Glas/Gläser Weißwein (min. 0,2l)

Glas/Gläser Sekt (min. 0,1l)

Glas/Gläser Longdrinks, Aperitifs, Hochprozentiges (Whisky, Schnäpse etc.)

4.2.2. Haben Sie Ihr Trinkverhalten in den letzten 12 Monaten verändert?

 ja nein

wenn ja, trinken Sie jetzt

mehr als vor einem Jahr

etwa gleich viel wie vor einem Jahr

weniger als vor einem Jahr

4.2.3. Treffen folgende Aussagen für Sie zu?

	trifft zu	trifft nicht zu
ich habe morgens schon einmal als erstes Alkohol getrunken, um mich nervlich wieder ins Gleichgewicht zu bringen oder einen Kater loszuwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ich habe schon einmal das Gefühl gehabt, dass ich meinen Alkoholkonsum verringern sollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ich bin schon einmal wütend geworden, weil mich jemand wegen meines Alkoholkonsums kritisiert hat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ich habe mich schon einmal wegen meines Alkoholkonsums schlecht oder schuldig gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.3. Wie häufig haben Sie in den letzten drei Monaten geraucht? (Zigaretten, Pfeife, Zigarillos, Zigarren)

praktisch täglich

zu bestimmten Gelegenheiten

nie

bitte weiter mit Frage 4.3.2.

4.3.1. Wenn Sie praktisch täglich rauchen: Wie viele Zigaretten rauchen Sie dann durchschnittlich?

ich rauche pro Tag ca. Zigaretten

4.3.2. Wenn Sie in den letzten drei Monaten nicht geraucht haben, rauchten Sie dann früher einmal regelmäßig?

nein

ja ca. Zigaretten pro Tag

ich habe vor Jahr(en) aufgehört zu rauchen.

4.3.3. Mit wie viel Jahren haben Sie begonnen, regelmäßig zu rauchen?

ich war ca. Jahre alt.

4.4. Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Gefühlen und Gedanken während der letzten vier Wochen. Bitte beurteilen Sie dabei die Häufigkeit bestimmter Empfindungen und Gefühle. Beantworten Sie bitte jede Frage einzeln und unabhängig, auch wenn Ihnen einige Bereiche ähnlich vorkommen. Sollten Ereignisse oder Veränderungen, nach denen gefragt wird, in den letzten vier Wochen nicht vorgekommen sein, so bewerten Sie bitte trotzdem, wie sich gefühlt hätten. Bitte füllen Sie den Fragebogen zügig aus, indem Sie den Skalenwert ankreuzen, der Ihre Einschätzung am ehesten trifft.

4.4.1. Wie oft hatten Sie in den letzten vier Wochen das Gefühl, dass Sie wichtige Dinge in Ihrem Leben nicht unter Kontrolle haben?

nie fast nie manchmal ziemlich oft sehr oft

4.4.2. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten vier Wochen sicher, dass Sie mit persönlichen Problemen gut umgehen können?

nie fast nie manchmal ziemlich oft sehr oft

4.4.3. Wie oft hatten Sie in den letzten vier Wochen das Gefühl, dass sich die Dinge Ihren Vorstellungen entsprechend entwickeln?

nie fast nie manchmal ziemlich oft sehr oft

4.4.4. Wie oft hatten Sie in den letzten vier Wochen das Gefühl, dass Ihnen Schwierigkeiten so über den Kopf wachsen, da Sie damit nicht fertig werden?

nie fast nie manchmal ziemlich oft sehr oft

4.4.5. War dieses Stimmungsbild im letzten Jahr:

eher die Regel

eher die Ausnahme

5. Soziodemographische Daten

5.1. Alter :

5.2. Geschlecht: weiblich männlich

5.3. Welche Staatsangehörigkeit haben Sie

	sie selbst	ihre Eltern?
deutsch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
türkisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
griechisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
spanisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine andere, und zwar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.4. Seit wann leben Sie in Deutschland?

seit meiner Geburt ja nein, seit 19

5.5. Wenn Ihr Geburtsort nicht in Deutschland ist, in welchem Land wurden Sie geboren?

5.6. Wenn Sie Deutschland geboren wurden: in welchem Bundesland liegt Ihr Geburtsort?

5. Familienstand

- unverheiratet und ohne Partnerschaft
- unverheiratet, aber in fester Partnerschaft
- verheiratet
- geschieden
- sonstiges

5.6 Kinder ja, ich habe Kinder (Anzahl bitte eintragen)

5.7. Wohnen (Mehrfachnennungen möglich):

- ich wohne alleine
- ich wohne mit meinem Partner/Partnerin zusammen
- ich wohne bei meinen Eltern
- ich wohne in einer WG
- ich wohne im Wohnheim
- ich wohne mit meinem Kind/meinen Kindern zusammen

5.8. Schulbildung

- ohne Schulbildung
- Volksschule/Hauptschule
- Real-, Handels-, Fachschule
- Fachhochschul-, Hochschulreife
- abgeschlossenes (Fach)-Hochschulstudium

5.9. Welche Schulbildung haben bzw. hatten Ihre Eltern?

	Mutter	Vater
ohne Schulbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Volksschule/Hauptschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Real-, Handels-, Fachschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fachhochschul-, Hochschulreife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
abgeschlossenes (Fach)-Hochschulstudium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.10. Arbeitsplatz

- Büro, Empfang, etc.
- Lager und ähnliches
- Kantine, Cafeteria, offener Verkauf etc.
- Fertigungsbereich, Produktion, großtechnischer Bereich, etc.
- Kleintechnischer Bereich, etc.
- Labor etc.
- Sonstiges.....

Fragebogen-Code

Anhand des nachfolgenden Codes werden die Daten nach den Bestimmungen zum Datenschutz in anonymisierter Form gespeichert. Der Code erlaubt es ihnen, Ergebnisse der Untersuchung zu erfragen.

Bitte geben Sie..

den ersten und letzten Buchstaben Ihres Vornamens		den ersten und letzten Buchstaben des Vornamens Ihrer Mutter		Ihren Geburtsmonat (z.B. 06) an	

Wir danken für Ihre Mitarbeit!

**Interner Vermerk
Bitte nicht ausfüllen
Labnr.:**

Nachfrage zur *Helicobacter-pylori*-Studie

1. *Helicobacter pylori*-Status

1.1 Zur Ergebnisvalidierung und zur Evaluation ist es nötig, Sie nochmals nach dem Befund zu befragen:

Mir ist im Rahmen der Studie mitgeteilt worden, dass ich

- mit *Helicobacter pylori* infiziert bin
- nicht mit *Helicobacter pylori* infiziert bin

2. Weitere Diagnostik und Beratung

2.1 Mir wurde im Rahmen der Studie aufgrund des Befundes empfohlen, einen Arzt aufzusuchen:

- ja
- nein

Haben Sie diese Frage mit „ja“ beantwortet fahren Sie bitte mit der nächsten Frage 2.2. fort, haben Sie diese Frage mit „nein“ beantwortet gehen Sie weiter zu Frage 3.

2.2 Haben Sie sich aufgrund des Studienbefundes an einen Arzt gewandt?

- ja, ich habe mich an meinen Hausarzt gewandt
- ja, ich habe mich direkt an einen Gastroenterologen gewandt
- nein, ich habe aufgrund des Studienbefundes bisher noch keinen Arzt aufgesucht, ziehe dies aber in Erwägung (z.B. bei Auftreten von Beschwerden)
- nein, ich habe aufgrund des Studienbefundes bisher noch keinen Arzt aufgesucht und werde dies voraussichtlich auch nicht tun

2.3. Ich bin

- beraten worden, aber weitere diagnostische Schritte wurde nicht vorgenommen
- beraten worden und zur Gastroskopie bestellt worden
- beraten worden und zum Atemtest bestellt worden

2.4. Bei mir wurde eine gastroscopische Untersuchung durchgeführt

- ja
- nein

2.5. Bei mir wurde ein Atemtest durchgeführt

- ja
- nein

2.6. Das Ergebnis der Untersuchung wurde mir mitgeteilt

- ja
- nein

2.7. Der in der Studie ermittelte Infektionsbefund hat sich durch die ärztliche Untersuchung bestätigt

- ja
- nein

2.8. Wurde aufgrund des ärztlichen Befundes eine Behandlung eingeleitet?

- ja, mir wurde ein H₂-Blocker (z.B. Tagamet, Tagagel, Sostril, Cimetidin, Ranitidin, Ulcolind) verschrieben
- ja, mir wurde ein Protonenpumpenhemmer (z.B. Antra, Lanzor, Pantazol, Gastroloc, Cytotec, Agopton) verschrieben
- ja, mir wurde eine Eradikationstherapie = zwei Antibiotika (z. B. Amoxicillin, Ampicillin, Klacid, Zithromax) in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer (s .o.) eine Woche lang verschrieben
- nein, eine Behandlung fand nicht statt

2.9. Falls Sie behandelt wurden, sind Sie von Ihrem behandelnden Arzt auf die Notwendigkeit der Behandlungskontrolle hingewiesen worden?

- ja
- nein

2.10. Falls Sie behandelt wurden, wurde der Behandlungserfolg kontrolliert?

- ja, mittels erneuter Gastroskopie
- ja, mittels Atemtest
- nein, es fand bisher keine Kontrolle statt

2.11. Falls eine Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde: war die Eradikationstherapie erfolgreich?

- ja, es konnte kein Helicobacter mehr nachgewiesen werden
- ja, der Befund hatte sich verbessert
- nein, es konnte noch immer Helicobacter nachgewiesen werden

3. Beschwerden im Oberbauchbereich

3.1. Haben Sie im Fragebogen angegeben, dass Sie jemals Beschwerden im Oberbauchbereich hatten?

- ja
- nein

3.2. Falls Sie Beschwerden hatten, sind diese

- nicht wieder aufgetreten
- immer noch unverändert
- nach Behandlung deutlich besser geworden
- nach Behandlung verschwunden
- nach Behandlung unverändert
- ich habe meine Beschwerden vor der Behandlung nicht wahrgenommen, fühle mich jetzt aber deutlich besser
- ich habe häufiger Beschwerden als früher
- ich hatte kürzlich erstmals Beschwerden im Oberbauchbereich

4. Patientenbetreuung

4.1. Fühlten Sie sich durch den behandelnden Arzt angemessen beraten und behandelt? (mehrere Antworten möglich)

- ja, die Beratung war ausreichend und informativ
- nein, ich war mit der Beratung nicht zufrieden
- ja; die Gründe für eine Behandlung /Nichtbehandlung wurden mir ausreichend und verständlich erläutert
- nein, die Gründe für eine Behandlung /Nichtbehandlung wurden mir nicht ausreichend und verständlich erläutert
- ja; ich wurde über mögliche Nebenwirkungen bei der Durchführung der Gastroskopie und der Therapie genügend ausgeklärt
- nein, ich wurde über mögliche Nebenwirkungen bei der Durchführung der Gastroskopie und der Therapie nicht genügend ausgeklärt
- ja, die Gastroskopie wurde nach meinem Empfinden fachgerecht und für mich gut verträglich durchgeführt
- nein, die Gastroskopie wurde nach meinem Empfinden nicht fachgerecht und für mich nicht gut verträglich durchgeführt
- ja, die Therapie war gut verträglich
- nein, die Therapie war nicht gut verträglich

Bitte teilen Sie uns Ihren Studiencode mit, damit wir Ihre Daten zuordnen können:

Erster und letzter Buchstabe Ihres Vornamens		Erster und letzter Buchstabe des Vornamens Ihrer Mutter		Ihr Geburtsmonat Zahlen (z.B. 02 für Februar)	

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

**Fragebogen zur Befragung von niedergelassenen
Allgemeinmedizinerinnen zur *H. pylori*-Infektion und ihren
Folgeerkrankungen**

1. Wann haben Sie das erste Mal von der *Helicobacter pylori*-Infektion gehört?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Vor mehr als 10 Jahren | <input type="checkbox"/> Vor mehr als fünf Jahren |
| <input type="checkbox"/> Vor mehr als zwei Jahren | <input type="checkbox"/> Im Laufe des letzten Jahres |
| <input type="checkbox"/> Noch gar nicht | |

2. Wodurch sind Sie über die Infektion informiert worden?

- Über Originalartikel aus Fachzeitschriften
- Über ein medizinisches Fachblatt (z.B. Deutsches Ärzteblatt, Ärztezeitung)
- Über sachwissenschaftliche Blätter (z.B. *Scientific American*, Bild der Wissenschaft)
- Über Tages- oder Wochenzeitungen
- Über Pharma-Referenten/Informationsmaterial von Pharmafirmen

Andere.....

3. Von welchen Erkrankungen wissen Sie, dass diese als Folgeerkrankungen kausal zu einer *Helicobacter pylori*-Infektion angesehen werden können? (Mehrfachnennungen möglich)

.....
.....

4. Haben Sie in Ihrer Praxis die Möglichkeit, eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachzuweisen können, oder arbeiten Sie mit Laboratorien zusammen, die solche Nachweise führen können?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
|-----------------------------|-------------------------------|

Wenn ja, welche Diagnosemethoden stehen Ihnen zur Verfügung?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Serologie (Antikörpertest, Immunoblot) | <input type="checkbox"/> ¹³ C-Atemtest |
| <input type="checkbox"/> Gastroskopie | <input type="checkbox"/> HUT/CLO [®] -Test |
| <input type="checkbox"/> Histologischer Färbenachweis | <input type="checkbox"/> Kultur |

5. Welche Kriterien sind für Sie ausschlaggebend, eine Gastroskopie einzuleiten oder den Patienten an einen Gastroenterologen zu überweisen? (Mehrfachnennungen möglich)

- Beschwerden im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes
- Rekurrenz von Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt
- Nachweis von okkultem Blut im Stuhl
- Verdacht auf Reizmagen, Dyspepsie
- Vorgegangenes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür
- Verdacht auf ein blutendes Magengeschwür
- Positiver *Helicobacter pylori*-Test
- Einschlägige Familien-Anamnese
- Sonstiges.....

6. Weisen Sie Patienten mit rekurrenten Beschwerden des Gastrointestinaltraktes auf eine mögliche Infektion mit *Helicobacter pylori* hin?

Ja Nein

7. Kennen Sie die Maasrichtkonsensuskriterien, die Richtlinien für die Behandlung von *Helicobacter pylori*-positiven Patienten beinhalten?

Ja Nein

8. Haben Sie schon einmal Patienten mit einer Eradikationstherapie behandelt?

Ja Nein

Wenn ja, welche Kriterien haben Sie zur Durchführung einer Eradikationstherapie bewogen?

.....

9. Haben Sie schon einmal eine Fortbildung zum Thema „*Helicobacter pylori*-Infektion“ absolviert?

Ja Nein

Wenn ja, wann

Liegt länger als zwei Jahre zurück

In den letzten zwei Jahren

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Einverständniserklärungen

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zur Infektion mit *Helicobacter pylori*

Ich bin über den Inhalt, die Vorgehensweise und den Zweck des oben genannten Forschungsprojektes ausreichend informiert worden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Ich erteile hiermit mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, der Abnahme und Untersuchung meiner Blut- und Speichelproben im Rahmen der für die Studienfragen nötigen Tests und zur Erfassung meiner personenbezogenen Daten im Gesundheitslabor der Universität Bielefeld. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme freiwillig ist und jederzeit widerrufen werden kann.

Ort, Datum:..... Unterschrift

Mit der EDV-Verarbeitung der mir im Rahmen des oben genannten Forschungsprojektes erhobenen Daten und der Verwendung in anonymisierter Form in statistischen Analysen sowie in wissenschaftlichen Veröffentlichungen bin ich einverstanden.

Ort, Datum:..... Unterschrift:.....

Einverständniserklärung II

Im Falle, dass bei mir eine Magenspiegelung durchgeführt wird, erkläre ich mich damit einverstanden, dass zwei Biopsien zur Typisierung von *Helicobacter pylori* dem, Gesundheitslabor der Universität Bielefeld zur wissenschaftlichen Bearbeitung überlassen werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass weitere Ergebnisse der Magenspiegelung in anonymisierter Form ebenfalls der wissenschaftlichen Auswertung durch das Gesundheitslabor der Universität Bielefeld zur Verfügung gestellt werden.

Ort, Datum:.....

Unterschrift:.....

Ergebnisinformation für den Teilnehmer

Sehr geehrter Teilnehmer, sehr geehrte Teilnehmerin!

Sie haben an unserer Untersuchung zur *Helicobacter pylori*-Infektion teilgenommen.

- Aus dem Ergebnis der Blutuntersuchung konnte kein eindeutiger Infektionsstatus ermittelt werden, da der Antikörpertiter grenzwertig war. Wir möchten Sie daher bitten, einen Atemtest durchführen zu lassen. Dieser recht einfach durchzuführende Test kann bisher nur in wenigen Einrichtungen durchgeführt werden, da er sehr teuer ist. Wir werden aber zur Abklärung Ihres Infektionsstatus versuchen, eine Testmöglichkeit für Sie zu ermöglichen. Bitte setzen Sie sich deshalb unter der Nennung Ihres Teilnehmercodes mit dem Gesundheitslabor der Universität Bielefeld unter der oben genannten Telefonnummer in Verbindung oder mit dem Betriebsarzt in Verbindung
- Aus dem Ergebnis der Blutuntersuchung konnte kein eindeutiger Infektionsstatus ermittelt werden, da der Antikörpertiter grenzwertig war. Durch die Stuhlprobe ist es nun möglich, weitere Informationen über ihren Infektionsstatus zu bekommen.
- Aus dem Ergebnis der Blutuntersuchung konnte kein eindeutiger Infektionsstatus ermittelt werden, da der Antikörpertiter grenzwertig war. Da Sie im Fragebogen Oberbauchbeschwerden angegeben haben, möchten wir Sie trotzdem bitten, Ihren Hausarzt oder einen der rückseitig genannten Gastroenterologen zu konsultieren und mit ihm die Möglichkeit einer Gastroskopie abzuklären. Durch die Gastroskopie ist es nicht nur möglich, bisher unerkannte Oberbaucherkrankungen sondern auch eine *Helicobacter pylori* Infektion zu erkennen. Bitte nehmen Sie vor dem Arztbesuch nochmals Kontakt zum Betriebsarzt auf.

Informationen zum Risikoprofil

Sehr geehrte(r) Frau/Herr.....;

Sie haben an unserer Untersuchung zur *Helicobacter pylori* Infektion teilgenommen.

Die Untersuchung Ihres Blutes ergab folgenden Befund:

Sie sind *Helicobacter pylori* –Antikörper**positiv**

- Wir möchten Sie deshalb bitten, sich mit dem Betriebsarzt in Verbindung zu setzen.
- Sie haben angegeben, dass bei Ihnen schon ein ärztlicher Befund einer mit *Helicobacter pylori* assoziierten Erkrankung vorliegt.
- Sie haben angegeben, dass in Ihrer Familie schon Erkrankungen, die mit der Infektion in Verbindung stehen, aufgetreten sind.
- Sie haben angegeben, dass bei Ihnen Beschwerden im Oberbauchbereich aufgetreten sind.
- Wir möchten Sie deshalb bitten mit Ihrem(r) Hausarzt(-ÄrztIn) Kontakt aufzunehmen, um den serologischen Befund durch ihn (sie) prüfen zu lassen und eventuelle durch weitere diagnostische Maßnahmen zu begleiten. In diesem Falle bitten wir Sie, ein Informationsschreiben für den Arzt (die Ärztin) beim Betriebsarzt abzuholen.

Für Nachfragen stehen wir Ihnen unter Nennung Ihres Teilnehmercodes (erster und letzter Buchstabe Ihres Vornamens, erster und letzter Buchstabe des Vornamens Ihrer Mutter, sowie Ihr Geburtsmonat) zur Verfügung.

Anschreiben an den behandelnden Arzt

Sehr geehrter Kollege, sehr geehrte Kollegin,

mit diesem Schreiben möchte sich ein Teilnehmer unserer *Helicobacter pylori*-Studie bei Ihnen vorstellen, über die wir Sie in einem vorangegangenen Schreiben informiert haben.

Der serologische EIA Test auf Antikörper gegen *Helicobacter pylori* ergab ein positives Ergebnis, der anschließend durchgeführte Immunoblot zeigte eine Reaktion auf CagA, einen Virulenzfaktor von *H. pylori*, der auf eine erhöhte Virulenz hindeutet und der eng mit schwerwiegenderen Verlaufsformen von Folgeerkrankungen verbunden ist. Des Weiteren ergaben sich aus der Befragung des Teilnehmers weitere Faktoren, die mit der Entwicklung von *H. pylori* assoziierten Magen-Darm- Erkrankungen korrelieren. Wir möchten Sie deshalb bitten, zur Abklärung der Befunde als weitere diagnostische Maßnahme eine Magenspiegelung in Betracht zu ziehen und dies mit dem Patienten zu besprechen. Sollten Sie eine Magenspiegelung durchführen, möchten wir Sie bitten, jeweils eine **Nativ**biopsie aus Corpus und Antrum für eine genetische Analyse und Typisierung von *H. pylori* zu entnehmen. Dazu stellen wir zwei Portagerm-Transportfläschchen zur Verfügung, die der Teilnehmer mitbringt. Bitte versehen Sie dieses Fläschchen mit einem Vermerk, ob es sich bei der Probe um ein Biopsie aus dem Antrum oder dem Corpus handelt.

Da für unsere Fragestellungen sowohl die makroskopische, die histologische Beurteilung wie auch die Klassifizierung der Gastritis entsprechend dem Sydney-System wichtig ist, bitten wir Sie, diese Ergebnisse in Form eines Arztbriefes an den Betriebsarzt der Firma weiterzuleiten. Der Betriebsarzt wird die Ergebnisse in anonymisierter Form an die Studienleitung weiterleiten. Die Teilnehmer sind über dieses Vorgehen informiert worden, ihr Einverständnis mit dieser Vorgehensweise liegt in schriftlicher Form vor. Natürlich werden wir Ihnen auf Wunsch die Ergebnisse unserer Analysen und ihre Bewertung gerne mitteilen.

Bescheinigung zur Vorlage beim behandelnden Arzt

Der Teilnehmer wurde im Rahmen unserer *Helicobacter pylori*-Studie in einem serologischen Test als stark positiv auf *H. pylori*-Antikörper getestet. Dabei wurden auch CagA-Antikörper nachgewiesen, die auf eine erhöhte Virulenz des infizierenden Bakteriums hindeuten. Außerdem gab der Teilnehmer in einer schriftlichen Befragung an, dass bereits *H. pylori*-assoziierte Erkrankungen in der Familie aufgetreten sind und er selbst wiederkehrende Beschwerden im oberen Verdauungstrakt habe. Eine weitere Abklärung ist somit anzuraten.

Sollte bei dem oben genannten Teilnehmer eine Gastroskopie durchgeführt werden, bitten wir um eine Kopie des histologischen Befundes in anonymisierter Form unter Abgabe des obigen Codes, sowie jeweils zwei native Biopsien aus Corpus und Antrum zur Kultivierung des Bakteriums im NRZ Helicobacter in Freiburg. Hierfür stellen wir Portagerm-Transportröhrchen und Versandtaschen zur Verfügung.

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle denen danken, die mich im Laufe der Arbeit unterstützt haben. Mein Dank gilt zuerst meinem Doktorvater Professor Dr. Alexander Krämer für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften erstellen zu können.

Den Firmen Torrington-Ingerson-Sand, jetzt Timken, der ASTA Medica AG, jetzt Baxter, der Girindus GmbH und der Degussa AG danke ich für die Möglichkeit, die Studie an ihren Standorten in Halle-Künsebeck durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Johann Ilan Gips und seinen beiden betriebsärztlichen Teams, deren hervorragenden Einsatz bei der Daten- und Probensammlung sehr hilfreich war. Den Firmen Mikrogen, Nobis Diagnostics und Connex danke ich für die Überlassung der Testkits und der für die gute Kommunikation während der Testevaluation.

Dr. Bernhard Nussbaumer und Prof. Dr. Alfred Pühler danke ich für die Unterstützung bei den mikrobiologischen Arbeitsschritten.

Ich danke Dr. Lutz Wille, PD Dr. Stefan Bereswill und Prof. Dr. Manfred Kist für die vielen hilfreichen Diskussionen, die zum Gelingen der Studie beitrugen.

Meiner Familie danke ich für das Verständnis, dass sie auch in den Zeiten aufgebracht haben, in denen die Arbeit besonders viel Zeit in Anspruch genommen hat.

Petra Ina Pfefferle

Lebenslauf

Name: Dr. Petra Ina Charlotte Pfefferle, geb. Heydel
Wohnort: Jahnstr.33, 33790 Halle/Westfalen
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder (Geburtsjahr 1987 und 1989)
Geburtsdatum und Geburtsort: 10. Februar 1957 in Wolfenbüttel

Ausbildung

Mai 1975: Abitur am Gymnasium im Schloss in Wolfenbüttel (Gesamtnote 1,9)
Okt. 1975: Beginn des Studiums der Chemie an der Universität Hannover
Dez.1978: Diplomvorprüfung im Fach Chemie
Okt. 1979: Studium der Biologie an der Universität Hannover mit den Schwerpunktfächern Mikrobiologie, Botanik, Biochemie und Virologie
Dez. 1984: Diplomhauptprüfung im Fach Biologie mit Diplomarbeit am Institut für Mikrobiologie bei Prof. Dr. Hans Diekmann (Gesamtnote sehr gut)
Juli 1987: Promotion an der Fakultät für Biologie der Universität Hannover im Institut für Mikrobiologie zum Dr. rer. nat. (Gesamtnote sehr gut)
seit 2001 Anfertigung der Dissertation im Fachbereich Gesundheitswissenschaften „Untersuchungen zur Infektionsepidemiologie, Qualität von labordiagnostischen Testsystemen und Disease-Management der *Helicobacter pylori*-Infektion – Untersuchungen in einer betrieblichen Population und bei niedergelassenen Ärzten.“

Berufliche Tätigkeit

Mai 1980- Mai 1984	Wissenschaftliche Tätigkeit am Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. G. Habermehl im Bereich „Mykotoxine in brasilianischen Giftpflanzen“
1984	Forschungsaufenthalt bei Dr. J. Döbereiner an der Universidade rural, Rio de Janeiro, Brasilien
Nov. 1983- Juni 1986	Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Mikrobiologie der Universität Hannover, Durchführung der experimentellen Arbeiten zur Dissertation im Rahmen eines DFG-Projektes
Sep 1986	Anschluss des DFG-Projektes und Beendigung der beruflichen Tätigkeit an der Universität Hannover
März 1993- März 1994	Voluntariat bei der Verbraucherzentrale NRW e.V. Beratungsstelle Bielefeld mit anschließender
Mai 1994- Mai 1996	Freiberufliche Dozententätigkeit als Lehrbeauftragte den Bereich „Umwelt und Gesundheit“ der Frauenstudien an der Universität Bielefeld,
Juni 1996- Nov.1997	Stipendiatin im Bereich Frauenförderung an der Universität Bielefeld in der AG „Biomedizinische Grundlagen und Bevölkerungsmedizin“, Leitung: Prof. Dr. Alexander Krämer, Fakultät für Gesundheitswissenschaften
Jan.1998- Dez. 2001	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der AG „Biomedizinische Grundlagen und Bevölkerungsmedizin“
Jan 2002- Feb. 2002	Freiberufliche Dozententätigkeit als Lehrbeauftragte für den Fachbereich „Pflege und Gesundheit“ an der Fachhochschule Bielefeld
seit März 2003	Vertretungsprofessorin am Fachbereich Pflege und Gesundheit der Fachhochschule Bielefeld