

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Elisabeth-Krankenhaus Essen
Medizinische Klinik

**Untersuchungen zur Validität eines Blut-Schnelltests zur Diagnose
der Helicobacter pylori-Infektion**

In a u g u r a l - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Michael Baumann
aus Essen

2005

Dekan: Univ. Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Börsch
2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. G. Gerken

Tag der mündlichen Prüfung: 21. September 2005

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung	4
1.	Einführung in die Thematik.....	4
2.	Mikrobiologie von <i>Helicobacter pylori</i>	7
3.	Epidemiologische Daten.....	10
4.	<i>Helicobacter pylori</i> -assoziierte Erkrankungen.....	11
5.	Diagnostik der <i>Helicobacter pylori</i> - Infektion.....	15
5.1	invasive Verfahren.....	15
5.1.1	Histologie.....	15
5.1.2	Kultur.....	16
5.1.3	Urease Schnelltest.....	16
5.2	nicht-invasive Verfahren.....	17
5.2.1	¹³ C-Harnstoffatemtest.....	17
5.2.2	serologische Tests.....	17
II.	Patienten und Methoden	18
III.	Ergebnisse und Tabellen	23
IV.	Diskussion	35
V.	Zusammenfassung	43
VI.	Literaturverzeichnis	44
VII.	Anhang	53
VIII.	Danksagung	55
IX.	Lebenslauf	56

I. Einleitung:

1. Einführung in die Thematik:

Nach Wiederentdeckung des Keimes *Helicobacter pylori* (zunächst *Campylobacter pylori* benannt) im Jahre 1982 durch Warren und Marshall wurde ein neuer, wichtiger pathogenetischer Kofaktor zur Entstehung des peptischen Ulcus gefunden. Es wurde berichtet, dass fast alle Patienten mit Ulcus duodeni eine *Helicobacter pylori*-Gastritis aufwiesen. Die Korrelation zwischen Ulcus ventriculi und *Helicobacter pylori*-Gastritis betrug immerhin noch 80 % und nach Ausschluss aller durch nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) verursachten Ulzera sogar 95 % [31].

Dass die Mehrzahl der *Helicobacter pylori*-Träger kein Ulcus entwickeln, ist Hinweis dafür, dass *Helicobacter pylori* als Kofaktor in der Ulcusgenese anzusehen ist und Faktoren wie unterschiedliche Pathogenität der Keime und wirtsspezifische Eigenschaften eine weitere Rolle spielen.

Der letztendliche Beweis der pathogenetischen Rolle des Keims ist die Tatsache, dass nach Eradikationstherapie ein deutlicher Rückgang der Ulkusrezidive zu verzeichnen ist [31], [45], [13].

Mehrere Kohortenstudien weltweit zeigten, dass Menschen mit positiver *Helicobacter pylori*-Serologie in den Folgejahren signifikant häufiger Magen-Karzinome entwickeln als *Helicobacter pylori*-negative [7]. Uemura et al. (2001) berichten, dass Magen-Karzinome nur bei *Helicobacter pylori*-infizierten Patienten auftraten, bei uninfizierten jedoch nicht. Ein besonders erhöhtes Risiko hatten solche Patienten mit atrophischer Magenschleimhaut, Magencorpus-dominanter Gastritis oder intestinaler Metaplasie. Personen mit *Helicobacter pylori*-Infektion und nonulcer-Dyspepsie, Ulcus ventriculi oder hyperplastischen Magenpolypen gehören ebenfalls zur Risikogruppe, Patienten mit Ulcus duodeni

jedoch nicht. [65], [14]. Für niedrigmaligne MALT-Lymphome des Magens gilt nicht nur, dass eine *Helicobacter pylori*-Infektion einen Risiko-Faktor für die Entstehung darstellt, sondern auch, dass ein großer Teil früh diagnostizierter Lymphome (Stadium EI₁) durch eine *Helicobacter pylori*-Eradikation in anhaltende komplette Remission gebracht werden kann. Langzeitstudien sind noch abzuwarten. Nach bisherigen Daten bleiben etwa 70-90% der so behandelten Patienten über Jahre in Remission. [43].

Eine Reihe von weiteren Indikationen zur Prophylaxe des peptischen Ulcus oder des Magen-Karzinoms sind von den zwei Konsensus-Konferenzen 1996 [33] und 2000 [32] der European *Helicobacter Pylori* Study Group erarbeitet und bewertet worden. Die bedeutsamste Indikation hinsichtlich der Zahl der Betroffenen ist die funktionelle Dyspepsie [19], [20], [34]. Diese Indikation ist sicherlich die am heftigsten umstrittene mit divergierenden Resultaten der klinischen Interventionsstudien [26], [40], [38]. Diese weitreichenden *Helicobacter pylori*-assoziierten Erkrankungen implizieren eine rasche Diagnosestellung sowie die Einleitung einer adäquaten Eradikationstherapie.

Nach nationalen und internationalen Empfehlungen [4], [33] sind das gastrale und duodenale Ulcus, sowie das niedrig maligne MALT Lymphom des Magens strenge Indikationen für eine *Helicobacter pylori*-Eradikation.

Neben den invasiven *Helicobacter pylori*-Nachweisverfahren im Sinne kultureller und histologischer Untersuchungen von Magenbiopsaten, sowie dem Gebrauch des Urease -Tests finden auch nicht-invasive Nachweisverfahren Anwendung. Als nicht-invasive Tests stehen gegenwärtig Antikörper-Tests im Serum oder Vollblut, sowie der Harnstoffatemtest mit dem ¹³C-markierten Harnstoff zur Verfügung.

Die nun vorhandene Möglichkeit *Helicobacter pylori*-Infektionen mit nicht-invasiven Methoden wie Serum-Antikörper-Nachweis (Gegenstand dieser Testreihe) zu diagnostizieren, hat zu folgenden Empfehlungen der Maastricht-

Konsensus-Konferenz [33] und der American-Gastroenterology Association [60] geführt:

Bei jungen Patienten im Alter unter 45 Jahren kann unter den im Folgenden genannten Bedingungen auf eine Endoskopie als primäre diagnostische Maßnahme im Rahmen der Dyspepsie verzichtet werden. Die Entscheidung zu einer *Helicobacter pylori*-Therapie oder einer anderen empirischen Therapie kann anhand einer nicht-invasiven Methode, wie dem Serum-Antikörper-Nachweis getroffen werden. Ausschlusskriterien sind die Einnahme von Azetylsalizyl-Säure oder nicht-steroidaler Antirheumatika; das Vorliegen eines familiären-Magenkarzinom-Risikos, sowie das Vorhandensein von Alarmsymptomen. Als Alarmsymptome zu werten sind neu aufgetretene Symptome, Beschwerden die mit einem Gewichtsverlust einhergehen, Schluckstörungen, rezidivierendes Erbrechen, Appetitlosigkeit, Anämie, Zeichen einer gastrointestinalen Blutung oder Fieber [34]. Hier ist eine Endoskopie dringend indiziert.

Dieses Vorgehen, als Testen-und-Behandeln (englisch „test and treat“) bezeichnet, wurde hinsichtlich Sicherheit und Kosteneffektivität bereits in England [23] und Dänemark [27] belegt.

In Deutschland wird das Testen-und-Behandeln als mögliche Option neben der empirischen Therapie und der Endoskopie angesehen, so die Leitlinienkonferenz „Dyspepsie“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

Auch das Testen-und-Endoskopieren („test and scope“ im Englischen) wäre denkbar, würde man sich entschließen nur das *Helicobacter pylori*-assoziierte peptische Ulcus, nicht aber die Dyspepsie, einer Eradikation zuzuführen. Endoskopierte würden so nur junge Patienten mit positivem *Helicobacter pylori*-Test und dyspeptischen Beschwerden.

So sind nun akkurate, nicht-invasive Tests sowohl für das Testen-und-Behandeln als auch für das Testen-und-Endoskopieren wünschenswert [32-34], [60].

Solche Tests werden als Patienten-nahe Tests (englisch „near patient test“ oder „in-office test“) angeboten. Diese sind Schnelltests zum Antikörpernachweis im Blut oder Serum. Weitere Anwendungsmöglichkeiten nicht-invasiver Tests sind die *Helicobacter pylori*-Diagnostik bei Gerinnungsstörungen oder epidemiologische Studien.

In der vorliegenden Studie haben wir einen Vollblut-Schnelltest, den Helisal™ Rapid Whole Blood Test (HRBT) gegen etablierte Methoden zur Diagnostik der *Helicobacter pylori*-Infektion validiert.

2. Mikrobiologie von *Helicobacter pylori*

Morphologisch handelt es sich bei *Helicobacter pylori* um ein gramnegatives, gebogenes oder mit maximal 3 Windungen leicht spiralförmiges Bakterium. Unipolar angeordnet finden sich 2-6 Flagellen, die für die ausgeprägte Beweglichkeit des Bakteriums verantwortlich sind. Charakteristisch für die Gattung *Helicobacter* besitzt *Helicobacter pylori* Flagellenhüllen, die das Flagellenfilament schützend umgeben.

Mehrere isolierte und gentechnisch untersuchte Proteine geben dem Bakterium die Fähigkeit, die gastrale Mukosa zu kolonisieren, sie teilweise zu schädigen und sich dort zu vermehren.

Diese Virulenzfaktoren werden im Folgenden kurz beschrieben [57].

Urease:

Sechs Prozent der isolierten Proteine des Bakteriums werden von dem Enzym Urease repräsentiert. Urease katalysiert die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid. Durch den im Magen vorkommenden Harnstoff kann sich *Helicobacter pylori* so mit einer Ammoniakwolke umgeben, um die Säure des Magensaftes zu neutralisieren. Dadurch kann das Bakterium kurze Zeit im sauren Milieu des Magens überleben, bis es in der nur leicht sauren Mukusschicht (pH 6,6-7) der Mukosaoberfläche sein Habitat gefunden hat. Ammoniak trägt mit zur Schädigung der Mukosa bei.

Motilität durch Flagellen:

Helicobacter pylori verfügt über eine ausgesprochen hohe Beweglichkeit, die das Bakterium in die Lage versetzt, sich effektiv im viskösen Mukus der Magenschleimhaut zu bewegen. Verantwortlich für diese Eigenschaft sind die unipolar ausgerichteten Flagellen. Zusätzlich wirkt sich die Spiralförmigkeit des Bakteriums günstig auf die Beweglichkeit in viskösen Flüssigkeiten aus.

Tierversuche haben gezeigt, dass unbewegliche Mutanten von *Helicobacter pylori* eine geringere Kolonisierungsfähigkeit besitzen. Die Beweglichkeit des Keimes ist somit ein entscheidender Kolonisierungsfaktor.

Adhärenz:

Die Ausbildung verschiedener Adhäsine ermöglicht es *Helicobacter pylori* in mehr oder weniger engen Kontakt mit den Epithelzellen der Magenschleimhaut zu treten. Eine wichtige Klasse der Adhäsine sind die von *Helicobacter pylori* gebildeten Hämagglutinine.

In vivo besteht eine hohe Wirtsspezifität, wobei *Helicobacter pylori* nur an schleimsezernierenden Zellen des Magenoberflächenepithels adhärenz wird.

Außerhalb des Magens kann es so nur dort zu einer Keimbeseidlung kommen, wo sich Zellen vom gastralen Typ im Sinne einer gastralen Metaplasie oder Heterotopie befinden.

Toxine und Enzyme:

Im direkten Kontakt mit der Zelloberfläche entwickelt *Helicobacter pylori* seine gewebsschädigende Wirkung durch Freisetzung verschiedener Zytotoxine und Enzyme. Zusätzlich sorgen die entzündliche Reaktion und immunologische Vorgänge für eine direkte Zellschädigung.

Sowohl die freigesetzten Zytotoxine, als auch die Urease des Keimes bewirken eine Vakuolisierung und somit eine direkte Schädigung der Epithelzellen.

Proteasen und Phospholipasen setzen die Viskosität des Mukus herab und begünstigen somit eine Kolonisierung des Bakteriums.

Katalase und Superoxiddismutase werden ebenfalls gebildet und spielen eine Rolle beim Widerstand gegenüber der Phagozytose von *Helicobacter pylori*.

Als Immunantwort kommt es zur Bildung von Immunglobulinen. Lokal auf der Mukosa finden sich sekretorische IgA und geringe Mengen IgG und IgM. Systemisch überwiegen IgG. Durch bisher noch wenig bekannte Mechanismen gelingt es *Helicobacter pylori* jedoch, dieser Immunantwort zu entkommen. Es gibt zudem Hinweise, dass *Helicobacter pylori* die Immunantwort herabregulieren kann.

Tabelle 1 zeigt die Virulenzfaktoren von *Helicobacter pylori* auf.

Tabelle 1:

Virulenzfaktoren von *Helicobacter pylori*:

Urease	Säureneutralisierung, zytotoxischer Effekt
Flagellum	Beweglichkeit
Adhäsine	Bindung an Epithelzelle
Zytotoxine	Gewebsschädigung
Katalase	Schutz vor Phagozytose
Superoxiddismutase	Schutz vor Sauerstoff-Radikalen

3. Epidemiologische Daten:

Die primäre Übertragung des Keimes scheint auf oral-oral bzw. fäkal-oralem Wege zu erfolgen. Epidemiologische Studien zeigten zudem die Möglichkeit einer Verbreitung des Keimes bei Kindern über das Medium Trinkwasser.

Familienstudien deuten auf eine Übertragungsmöglichkeit zwischen den Familienmitgliedern hin [62], wobei Männer häufiger betroffen sind [36].

Helicobacter pylori wird in verschiedenen Populationen je nach Region unterschiedlich häufig gefunden. In industrialisierten Ländern ist die Durchseuchung wesentlich niedriger als in Entwicklungsländern mit niedrigem sozioökonomischem Standard. In Europa beträgt die Durchseuchung in Abhängigkeit vom Alter durchschnittlich etwa 35 %, bei über 50 jährigen etwa 50 %. Die hygienischen Bedingungen in der Kindheit sind die wesentliche Determinante der Durchseuchung. Die Zunahme mit dem Alter ist durch ein Kohortenphänomen bedingt [62].

4. Helicobacter pylori assoziierte Erkrankungen:

B-Gastritis:

Helicobacter pylori ist als Ursache der mit 80 % am häufigsten beobachteten chronisch aktiven Typ-B-Gastritis anzusehen.

Die Dichte der Helicobacter pylori-Besiedlung korreliert mit Grad und Aktivität der Gastritis. Definitionsgemäß bedeutet "Grad" der Gastritis die Dichte der Lymphozyteninfiltration der Tunica propria. "Aktivität" indes ist ein Maß für die Infiltration der Tunica propria mit neutrophilen Granulozyten.

Unterschiede in der Pathogenität der verschiedenen Helicobacter pylori-Stämme und wirtsspezifische Faktoren sind dafür verantwortlich, dass manche Patienten nur eine Gastritis, andere Patienten jedoch eine Erosion oder ein peptisches Ulcus entwickeln. Dabei muss die Helicobacter pylori induzierte Gastritis nicht zu Beschwerden führen. Klinische Studien zeigten, dass epigastrische Beschwerden mit und ohne morphologischen Nachweis einer Gastritis etwa gleich häufig vorkommen.

Dyspeptischer Symptomenkomplex :

Der Begriff der Dyspepsie, ursprünglich allgemein für Verdauungsstörung verwendet, wurde 1991 von einer internationalen Gruppe [58] neu definiert. Demnach bedeutet er anhaltende oder rezidivierende abdominale Oberbauchschmerzen bzw. Missempfinden, mit einer Dauer von mindestens einem Monat und davon mindestens 25% der Zeit anhaltend. Bei Ausschluss einer organischen Ursache spricht man von funktioneller Dyspepsie. Die Symptome reichen von Oberbauchschmerzen, postprandialem Völlegefühl, vorzeitiger Sättigung, Appetitlosigkeit, Aufstoßen, Übelkeit bis Erbrechen. Sie sind nicht obligat nahrungsabhängig [19], [20].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse der Cochrane-Collaboration [40] errechnete hier einen Benefit einer Helicobacter pylori Therapie von 9 % über der Placebo-Rate, entsprechend einer Number-needed-to-treat von 1:15 [41]. Da eine Symptombesserung über mindestens 6, meist 12 Monate dokumentiert wurde, was bisher durch keine andere Therapie der funktionellen Dyspepsie erreicht werden konnte, ist dieser zwar niedrige Benefit doch als relevant einzustufen [39].

Peptisches Ulcus:

Helicobacter pylori wird neben der Säure als wichtigster Kofaktor in der Genese des peptischen Ulcus angesehen.

Schließt man das Vorliegen eines durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) verursachten oder durch ein Zollinger-Ellison Syndrom bedingtes Ulcusleiden aus, so findet man bei nahezu 100 % aller Ulcus duodeni Patienten eine Helicobacter pylori-Gastritis.

80-96 % der Patienten mit Ulcus ventriculi zeigen ebenfalls eine Helicobacter pylori-Gastritis, wenn die Einnahme von NSAR ausgeschlossen ist [31].

Das Risiko, ein Ulcus zu entwickeln, ist bei Patienten mit Helicobacter pylori-Gastritis 20 mal höher anzusiedeln als bei Patienten mit normaler Magenschleimhaut. Zahlreiche Studien zeigten, dass nach Eradikation des Keimes die Ulcusrezidivrate effektiv unter 10 % pro Jahr gesenkt werden kann [45], [13]. Ebenfalls können Ulcuskomplifikationen, wie z.B. die Ulcusblutung oder die Perforation dramatisch reduziert werden.

Bei der Entstehung des peptischen Ulcus stellt Helicobacter pylori jedoch nicht die alleinige Ursache dar.

Disponierende Faktoren wie Blutgruppe O, positive Familienanamnese und äußere Einflüsse, wie z.B. Rauchen, spielen ebenfalls eine gewichtige Rolle in der Ulcusgenese.

Des Weiteren gilt nach wie vor das Diktum von Schwartz aus dem Jahre 1910, dass ohne Säure kein peptisches Ulcus möglich ist. Ergänzend kann man heute sagen, dass ohne Säure und *Helicobacter pylori* kein Ulcus möglich ist.

MALT-Lymphom und Magenkarzinom:

Auch maligne Erkrankungen des Magens zeigen eine Assoziation mit dem Vorliegen einer *Helicobacter pylori* induzierten Gastritis. Durch die *Helicobacter pylori*-Infektion wird der Magen zu einem lymphatischen Organ mit Ausbildung zahlreicher Lymphozytenaggregate und Lymphfollikeln. Morphologisches Substrat stellt der endoskopisch zu beobachtende Gänsehautmagen dar.

Tatsächlich fanden sich unter 450 Patienten mit B-Gastritis 28 % mit lymphatischem Gewebe in der ansonsten lymphgewebefreien Magenschleimhaut.

Eine maligne Entartung des lymphatischen Gewebes kann zum Bild eines mucosa associated lymphoid tissue lymphoma (MALT-Lymphom) führen [11]. Studien zeigten einen Keimnachweis bei mehr als 90 % von 110 Magenresektionspräparaten mit gesichertem MALT-Lymphom. Studien von Bayerdörffer und Stolte [54], [52], [2] zeigten, dass sich niedrigmaligne MALT-Lymphome unter Eradikationstherapie komplett zurückbilden konnten [50]. Welche Faktoren zur Entstehung eines MALT-Lymphoms noch von Bedeutung sind, ist bislang noch nicht vollständig geklärt [42].

Auch das Adenokarzinom des Magens wird in Zusammenhang mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion betrachtet [14], [67], [63]. Die chronisch aktive B-Gastritis wird hierbei als präkanzeröse Situation angesehen. Wie bei der

atrophischen Gastritis vom Perziniosatyp (A-Gastritis) [64], die ebenfalls als präkanzeröse Läsion angesehen wird, entwickeln sich zahlreiche Herde mit intestinaler Metaplasie. Zumindest für das Adenokarzinom vom intestinalen Typ nach Lauren wird die intestinale Metaplasie als ein Schritt in der pathogenetischen Sequenz angesehen. Beim diffusen Typ nach Lauren wird dagegen wesentlich seltener eine intestinale Metaplasie in der Umgebung des Tumors gefunden. Ein Risikofaktor für das Adenokarzinom von größerer Bedeutung als die intestinale Metaplasie ist die Dominanz der Gastritis im Magenkorpus verglichen mit dem Magenantrum. Eine korpusdominante Gastritis ist verbunden mit einer SäurehyPOSEKRETION, eine Bedingung, die schon vor der Wiederentdeckung von *Helicobacter pylori* als Risikokonstellation für ein Magenkarzinom identifiziert worden war. Weitere Risikofaktoren für ein Magenkarzinom sind nach Uemura et al. (2001) eine *Helicobacter pylori* Infektion mit nonulcer Dyspepsie, gastrale Ulcerationen und gastrale hyperplastische Polypen. Duodenale Ulcera zeigen hingegen kein erhöhtes Risiko bezüglich der Entwicklung eines Magenkarzinoms [65].

Die Risikoerhöhung für ein Magenkarzinom wird nach neuen metaanalytischen Berechnungen mit dem Faktor Sechs angegeben. Dies gilt jedoch nicht für das Karzinom der gastralen Kardial, für die sogar eine inverse Relation mit der *Helicobacter pylori*-Infektion gezeigt wurde. Familiäre Häufungen von Magenkarzinomen könnten Folge der intrafamiliären *Helicobacter*-Übertragung erklärbar sein [62], [53].

5. Diagnostik der Helicobacter-pylori-Infektion:

Die Nachweismöglichkeiten einer Helicobacter pylori-Infektion sind vielfältig. Prinzipiell unterscheidet man invasive von nicht-invasiven Nachweisverfahren. Dabei bedienen sich invasive Verfahren einer Gastroskopie mit Biopsiegewinnung aus Korpus und Antrum des Magens. Im Folgenden sollen die Verfahren im einzelnen dargestellt werden.

5.1 Invasive Verfahren:

5.1.1. Histologie:

Der Nachweis von Helicobacter pylori ist bereits bei ca. 40-facher Vergrößerung und anhand der Routinefärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE) möglich. Optimaler Kontrast wird bei der Versilberungsmethode nach Warthin-Starry erreicht.

Die Sensitivität histologischer Verfahren ist nach Nilius et al. (2000) [46] um 90% anzusetzen, wobei Ergebnisse verschiedener Autoren zwischen 85% und 98% schwanken. Ursächlich sind sicherlich methodische Mängel zu nennen.

Zusätzlich läßt sich im Rahmen der histologischen Untersuchung der Magenschleimhaut eine Aussage über "Grad" und "Aktivität" der bestehenden Gastritis treffen.

Nach Stolte et al. (1995) [54] bestimmt die Helicobacter pylori-Kolonisation der Magenschleimhaut Grad und Aktivität der B-Gastritis.

5.1.2. Kultur:

Bevorzugte Kulturmedien bestehen aus frischem Kochblutagar oder Wilkins-Chalgren-Agar mit Zusatz von Erythrozytenkonzentrat und selektiver Substanzen zur Vermeidung einer Kontamination mit anderen Mikroorganismen.

Zur optimalen Ausbeute sind weiterhin eine Aufbewahrungstemperatur von 4-7°C und die Übertragung auf das Kulturmedium innerhalb weniger Stunden notwendig. Empfohlen wird die Verwendung jeweils zweier Biopsien aus Fundus und Antrum.

Nach 3-5 Tagen kann ein positives Ergebnis erwartet werden.

5.1.3. Urease Schnelltest:

Der Urease Test wird ebenfalls an der frisch entnommenen Magenbiopsie durchgeführt.

Im Medium des Test enthaltener Harnstoff wird durch die von *Helicobacter pylori* synthetisierte Urease zu Ammonium katalysiert. Ein Farbindikator zeigt die pH -Verschiebung in den alkalischen Bereich in Form einer Rotverfärbung an. Die Reaktion erfolgt häufig innerhalb von 30 Minuten, spätestens aber nach 24 Stunden. Der Test ist direkt im Endoskopiebereich durchführbar, eine Versendung in ein Speziallabor entfällt.

Nach Nilius et al. (2000) [46] weist der Test eine Spezifität von 95% auf, wobei die Sensitivität bei 90% anzusiedeln ist. Anhand doppelter Biopsien lässt sich die Sensitivität auf 95% erhöhen.

5.2. nicht-invasive Verfahren:

5.2.1. ¹³C-Harnstoffatemtest:

Das Prinzip des Testes basiert ebenfalls auf der Urease-Enzymaktivität des Keimes. Wie beim Urease-Test wird Harnstoff zu Ammoniak und Kohlendioxid katalysiert. Das schwere Kohlenstoff-Isotop C¹³, in Harnstoff eingebaut, wird als Testsubstrat oral verabreicht. Vor und nach Einnahme der Substanz werden Atemproben gesammelt und der Gehalt von C¹³ in der Ausatemluft massenspektrometrisch gemessen. Der Test verfügt über eine Sensitivität von 92,5 - 96 % und eine Spezifität von 97,3-100 % [46]. Idealerweise eignet sich der Test zur Kontrolle einer Eradikationstherapie [46] und kann aufgrund fehlender Belastung des Patienten auch zu epidemiologischen Zwecken eingesetzt werden. Nachteile des Tests sind die Notwendigkeit der Geräteanschaffung eines Atommassenanalysators oder, bei Inanspruchnahme eines Labors, der Aufwand finanzieller und logistischer Mittel.

5.2.2. serologische Tests:

Die Tatsache, dass eine *Helicobacter pylori*-Infektion zu einer systemischen Immunreaktion mit Ausbildung spezifischer Antikörper führt, machen sich serologische Nachweisverfahren zunutze. Zahlreiche serologische ELISA-Kits sind auf dem Markt erhältlich, die es ermöglichen, IgG Antikörper gegen *Helicobacter pylori*-Antigene nachzuweisen. Es ist jedoch von entscheidender Wichtigkeit, dass die serologischen Tests lokal validiert werden. Zahlreiche Studien belegten, dass ein und derselbe Test in verschiedenen Regionen unterschiedliche Genauigkeit aufweist. Ursächlich für die Diskrepanzen werden die verschiedenen im Test verwendeten Antigene unterschiedlicher *Helicobacter pylori*-Stämme angesehen. Antikörper einer bestimmten Region gehen so beispielsweise keine Reaktion mit den Antigenen eines *Helicobacter pylori*-Stammes einer anderen Region ein.

II. Patienten und Methoden:

Die Studie wurde in der Endoskopischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Nephrologie des Elisabeth-Krankenhauses Essen (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Börsch) durchgeführt. In die Studie flossen 150 konsekutive Patienten mit einem Alter größer 18 Jahre ein, die sich zur Klärung dyspeptischer Beschwerden einer Ösophagogastroduodenoskopie unterziehen mussten. Ausschlusskriterien waren:

- Therapie mit Protonenpumpenhemmern, Antibiotika oder Wismut in den letzten vier Wochen
- Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika oder mehr als 100 mg Azetylsalizylsäure pro Tag in den letzten zwei Wochen
- Operation an Magen oder Duodenum in der Vorgeschichte
- bereits bekannter *Helicobacter pylori*-Status
- frühere Therapie einer *Helicobacter pylori*-Infektion
- Gerinnungsstörung
- fehlendes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach umfassender Aufklärung

Fünf Patienten fielen nach Durchführung des Helisal™ Rapid Whole Blood Test (im weiteren abgekürzt als HRBT) heraus, da sich Ausschlusskriterien fanden. So gingen 145 Fälle in die Auswertung ein (Altersspanne 21-93 Jahre, medianes Alter 59 Jahre; 87 Frauen, 58 Männer; 71 ambulante, 74 stationäre Patienten). Ein Ulcus ventriculi fand sich bei 11, ein Ulcus duodeni bei 19 und die Kombination beider Ulkuslokalisationen bei 6 Patienten.

Vor der Ösophagogastroduodenoskopie wurde nach Ausfüllen eines Fragebogens, welcher Vorerkrankungen, Voroperationen, zurückliegende Eradikationstherapie, aktuelle Medikation (insbesondere Einnahme von NSAR; Protonenpumpenblocker, Wismut oder Azetylsalizyl-Säure) abklärte, der HRBT

vom Doktoranden (Michael Baumann) durchgeführt. Der Test wurde von der Firma Cortecs Diagnostics Ltd., Deeside, Clwyd CH5 2NT, United Kingdom, bezogen. Die Patienten wurden umfassend über den Studienaufbau und Ablauf aufgeklärt, wobei eine schriftliche Zustimmung des Patienten zu Beginn der Aufnahme in die Studie unabdingbare Voraussetzung war. Eine Vorlage vor der Ethikkommission war nicht notwendig, da für den Patienten keinerlei Gefahren zu erwarten waren.

Der HRBT-Blutschnelltest zeichnet sich durch den Nachweis von IgG-Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* aus. Nach Angaben des Herstellers ist der Test so angelegt, dass er bei Patienten mit bestehender oder zurückliegender Infektion mit *Helicobacter pylori* ein positives Ergebnis liefert.

Zentrum der Testkarte ist eine aus einem saugfähigen Material bestehende Membran. Auf dieser Membran findet sich eine Beschichtung einer *Helicobacter pylori*-Antigenmischung, welche aus 2 *Helicobacter pylori* Stämmen gewonnen wird. Die Stämme sind zum einen ein Wildtyp, bezeichnet als TRAUB, gewonnen von einem einzelnen Patienten und in Kultur gehalten, sowie ein kommerziell erhältlicher Stamm (Identifikations Nummer NCTC 11637).

Wird eine Probe verdünnten Vollbluts in den Testraum gegeben, so binden sich eventuell enthaltene IgG-Antikörper gegen *Helicobacter pylori* an das in die Membran eingelassene Antigen. Der Antikörper-Antigenkomplex kann mittels eines Farbreagens (Anti-Human-IgG) sichtbar gemacht werden.

Ein Testfeldabschnitt, welcher mit Human-IgG-Antikörpern beschichtet ist, dient als Prüffeld und muss bei intakter Testkarte immer eine Farbreaktion aufweisen.

Somit würden zwei Farbreaktionen in Form von zwei roten Punkten ein positives Ergebnis darstellen, während nur ein Punkt im Kontrollfeld als negatives Ergebnis anzusehen ist.

Die Durchführung des Testes folgt einer Verfahrensanleitung. Sämtliche Utensilien sind dem Testkit beigelegt.

Ein aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen gewonnener Blutstropfen wird in einer beigelegten Glaskapillare aufgesogen. Hierbei sollten keine Luftblasen in das Röhrchen gelangen.

Die Kapillare wird in ein Plastikröhrchen gegeben, in welchem sich eine Pufferlösung befindet. Nach Verschluss des Gefäßes wird gut geschüttelt, so dass ein Blut-Puffergemisch entsteht.

Nun wird der Schutzstreifen von der Testkarte entfernt. Dabei dürfen die Testfelder nicht mit den Fingern berührt werden. Jegliche Verunreinigung der Felder ist zu vermeiden.

Das Blut-Puffergemisch wird nun komplett in das Testfeld gegeben. Nachdem die Flüssigkeit ganz in die Testmembran eingedrungen ist, wird die entstandene blaue Deckschicht vorsichtig mit einem beigelegtem Wattestäbchen abgewischt.

Nun wird das Anti-human-IgG-Farbreagenz vollständig in das Testfeld gegeben. Ein einzelner roter Punkt auf der linken Seite (Prüffeld mit Human-IgG-Antikörpern) bedeutet ein negatives Ergebnis, wohingegen zwei rote Punkte ein positives Ergebnis anzeigen. Fehlt der linke Punkt, ist die Karte zu verwerfen. Erfahrungsgemäß nahm der Test eine Zeitspanne von durchschnittlich 6-10 Minuten in Anspruch.

Gelegentlich fanden sich nur sehr schwache Farbausschläge, so dass eine sorgfältige Auswertung der Karte bei guten Lichtverhältnissen notwendig war. Defekte Karten oder unvollständige Testkits kamen nicht vor.

Referenzmethoden zur Festlegung des *Helicobacter pylori*-Status waren bei allen Patienten die folgenden endoskopisch-bioptischen Methoden: Urease-Schnelltest, Histologie und *Helicobacter pylori*-Kultur. Hierzu wurden Biopsien sowohl aus dem Magen-Antrum als auch dem Corpus entnommen: je eine für den Urease-Schnelltest, je zwei für die Histologie, je eine für die Kultur

Als Urease-Schnelltest wurde der HUT[®] der Firma Astra-Zeneca, Wedel, verwendet mit letzter Ablesung nach 24 Stunden. Die histologische Begutachtung erfolgte durch Prof. Dr. M. Stolte, Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth, nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und erforderlichenfalls mit Versilberung nach Warthin-Starry, sowohl hinsichtlich *Helicobacter pylori*-Bakterien als auch hinsichtlich des Grads und der Aktivität der Gastritis entsprechend einer Modifikation der Sydney-Klassifikation [6] mit fünf Score-Stufen von 0 bis 4 [54]. Die Kultur führte das Institut für Labormedizin und Mikrobiologie des Elisabeth-Krankenhauses Essen durch, wie bereits vorbeschrieben und validiert [61].

Ein positiver *Helicobacter pylori*-Status wurde definiert, entsprechend internationaler Leitlinie [51], durch mindestens zwei positive Testergebnisse in den drei bioptischen Referenzmethoden. Auch eine alleinige positive Kultur hätte als positiver Status gegolten, kam jedoch nur in Kombination mit weiteren positiven Testergebnissen vor. Ein negativer *Helicobacter pylori*-Status wurde angenommen, wenn diese Bedingungen nicht zutrafen.

Bei 92 Patienten stand eine Serumprobe zur Verfügung. Hier wurde als Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) zum Nachweis von Immunglobulin G im Serum der Enzygnost[®] Anti-*Helicobacter pylori*/IgG, Behring AG, Marburg, eingesetzt (positiv bei ≥ 10 U/ml). Getrennt wurde hier die Sensitivität und Spezifität gegenüber dem HRBT bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS™ Version 10.0.7, Chicago, Illinois, USA. Es wurden nicht-parametrische Tests zum Vergleich nicht-gepaarter Gruppen verwendet bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Ausgewertet wurde nach den Kriterien Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert. Folgende Definitionen sind zugrunde gelegt [12], [49]:

Sensitivität:

Anteil der Patienten mit *Helicobacter pylori* Infektion, welche ein positives Testergebnis aufweisen. (richtig positive/ richtig positiv + falsch negative).

Spezifität:

Anteil der Patienten ohne *Helicobacter pylori* Infektion, welche ein negatives Testergebnis aufweisen. (richtig negative/ richtig negative + falsch positive).

Positiver Vorhersagewert:

Wahrscheinlichkeit bei positivem Testergebnis die Erkrankung zu haben. (richtig positive/ richtig positive + falsch positiv).

Negativer Vorhersagewert:

Wahrscheinlichkeit bei negativem Testergebnis die Erkrankung nicht zu haben. (richtig negative/ richtig negative + falsch negative).

III. Ergebnisse und Tabellen:

Der HRBT war leicht durchzuführen und nahm durchschnittlich 6 Minuten Zeit in Anspruch. Akkurates überprüfen der Testfelder bei guten Lichtverhältnissen war notwendig, da sich gelegentlich nur schwache Farbumschläge zeigten.

Bei den 145 Patienten, welche nach Beachtung der Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurden, fanden sich bei 96 Patienten eine *Helicobacter pylori*-Infektion. Hierbei wurde die in Kapitel II verwendete Definition des Infektionsstatus verwendet.

Die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion betrug somit 66,2 %.

Die absoluten Zahlen der Testergebnisse von Referenzmethoden und HRBT Test in Relation zum definierten *Helicobacter pylori*-Status sind in den folgenden Vierfeldertafeln aufgezeigt. Zu jeder Tafel sind Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert berechnet und aufgeführt.

Tabelle 2:

Urease-Schnelltest

	Definierter Status Positiv	Definierter Status negativ
Urease-positiv	94	2
Urease-negativ	2	47

Sensitivität: 97,9%

Spezifität: 95,9%

positiver Vorhersagewert: 97,9%

negativer Vorhersagewert: 95,9%

Tabelle 3:

Histologie

	Definierter Status Positiv	Definierter Status Negativ
Histologie-positiv	95	2
Histologie-negativ	1	47

Sensitivität: 99,0%

Spezifität: 95,9%

positiver Vorhersagewert: 97,9%

negativer Vorhersagewert: 97,9%

Tabelle 4:

Kultur

	Definierter Status positiv	Definierter Status negativ
Kultur-positiv	90	0
Kultur-negativ	6	49

Sensitivität: 94,8%

Spezifität: 100 %

positiver Vorhersagewert: 100 %

negativer Vorhersagewert: 89,1%

Tabelle 5:

ELISA-Schnelltest

	Definierter Status Positiv	Definierter Status Negativ
ELISA-positiv	64	5
ELISA-negativ	4	19

Sensitivität: 94,1%

Spezifität: 79,2%

positiver Vorhersagewert: 92,8%

negativer Vorhersagewert: 82,6%

Tabelle 6:

HRBT-Test

	Definierter Status positiv	Definierter Status negativ
HRBT-positiv	77	9
HRBT-negativ	19	40

Sensitivität: 80,2%

Spezifität: 81,6%

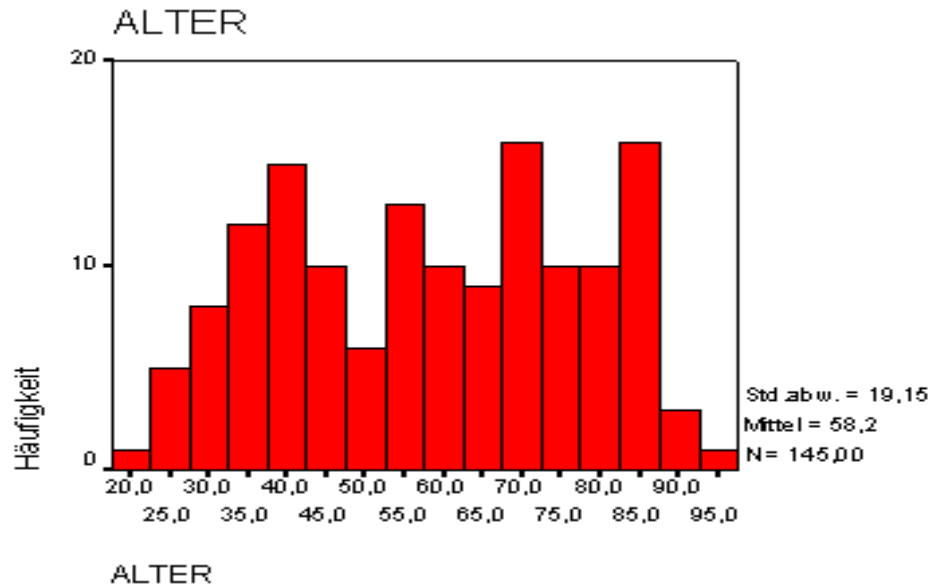
positiver Vorhersagewert: 89,5%

negativer Vorhersagewert: 67,8%

Die Altersgruppenhäufigkeiten sind in Abbildung 1 aufgeführt.

Abbildung 1:

Darstellung der Altersgruppenhäufigkeiten der untersuchten Patienten.



Weder Alter noch Geschlecht hatten eine Beziehung zur Häufigkeit falscher Testergebnisse. Bei Betrachtung von 3 Altersklassen (>45 Jahre; 45-60 Jahre, <65 Jahre) fanden wir ebenso häufig falsch positive und falsch negative HRBT-Ergebnisse.

Abbildung 1a:

Altersabhängige Häufigkeit Helicobacter pylori-positiver Fälle, unterteilt in richtig-positive und falsch-negative Testergebnisse im Helisal™ Rapid Whole Blood Test (HRBT)

Abbildung 1a

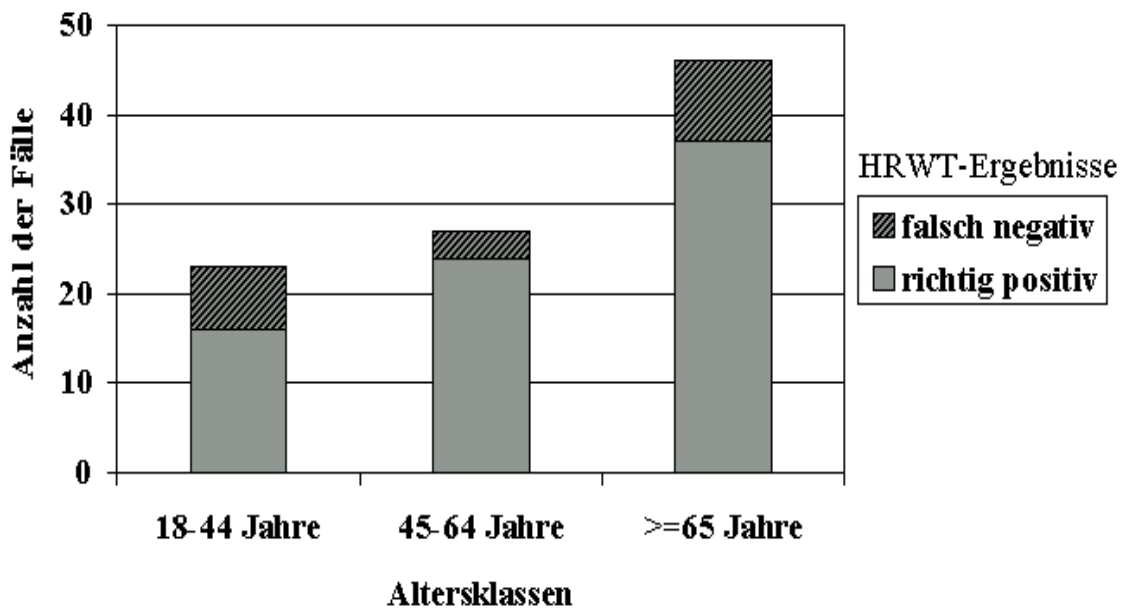
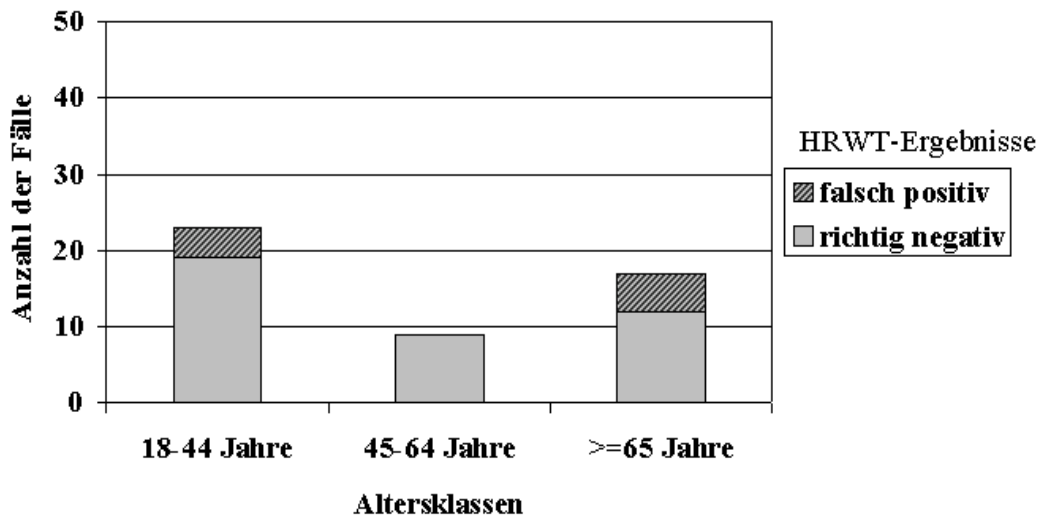


Abbildung 1b:

Altersabhängige Häufigkeit *Helicobacter pylori*-negativer Fälle, unterteilt in richtig-negative und falsch-positive Testergebnisse im Helisal™ Rapid Whole Blood Test (HRBT)

Abbildung 1b



Die Übereinstimmung des HRBT mit der ELISA-Serologie war hoch bei negativer Serologie. Es errechnete sich eine Spezifität von 95,7% (95%-Konfidenzintervall

78-100%). Die Sensitivität erreichte allerdings nur einen Wert von 87%. (95%-Konfidenzintervall 77-94%).

Tabelle 7:

Vergleich HRBT versus ELISA

	ELISA positiv	ELISA negativ
HRBT-positiv	60	1
HRBT-negativ	9	22

Sensitivität: 87,0%

Spezifität: 95,7%

positiver Vorhersagewert: 98,4%

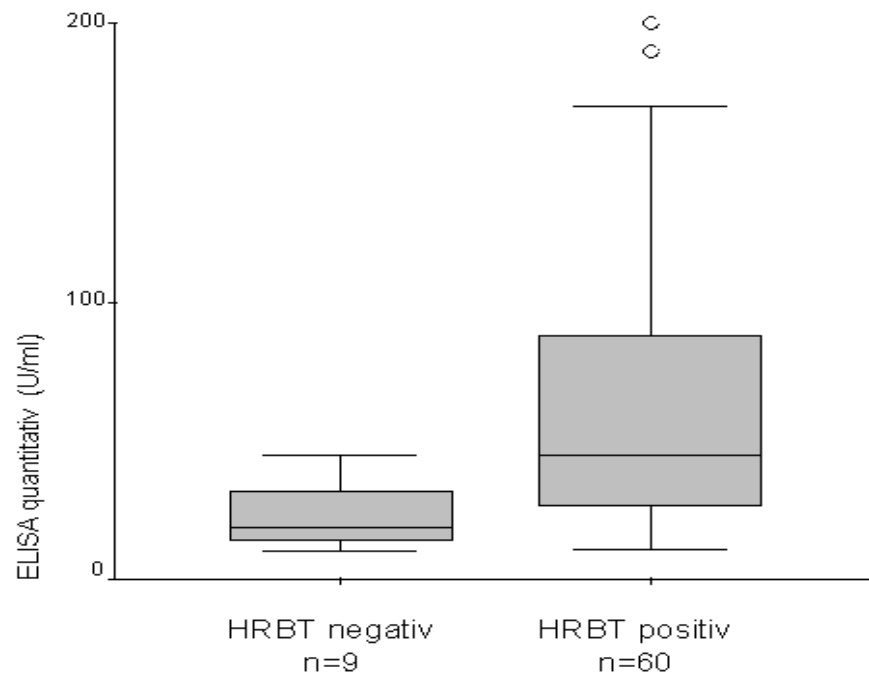
negativer Vorhersagewert: 71,0%

Die 9 Fälle mit negativem HRBT aber positivem ELISA-Test hatten signifikant niedrigere Werte im ELISA, median 19 U/ml, als bei übereinstimmenden positiven Ergebnissen, median 44,5 U/ml ($p=0,008$, Mann-Whitney-Test).

Abbildung 2:

Quantitative Ergebnisse von Helicobacter-pylori-positiven ELISA-Befunden (d.h. ≥ 10 U/ml) in Abhängigkeit vom Ergebnis des HRBT. Boxplot, statistisch im nicht-parametrischen Gruppenvergleich signifikanter Unterschied mit $p=0,008$ zweiseitig.

Abbildung



In 4 Fällen blieb der Infektionsstatus anhand der Referenzmethoden fraglich. Von den 2 Fällen mit definitionsgemäß negativem *Helicobacter pylori*-Status aber positivem HUT, hatte einer einen positiven HRBT. Gleiches gilt für 2 Fälle mit positiver Histologie mit definitionsgemäß negativem *Helicobacter pylori* Status.

Tabelle 8 zeigt den Sachverhalt graphisch dar.

Tabelle 8:

	Urease	Histologie	Kultur	HRBT
Fall 1	+	-	-	+
Fall 2	+	-	-	-
Fall 3	-	+	-	+
Fall 4	-	+	-	-

Die Häufigkeit eines falsch-negativen HRBT-Test bei *Helicobacter pylori*-positiver Ulkuskrankheit betrug 2 von 9 bei *Ulcus ventriculi* (22,2%) und 4 von 17 Patienten bei *Ulcus duodeni* (23,5%). Bei kombiniertem *Ulcus duodeni* (6 Fälle) traten jedoch keine falsch-negative *Helicobacter pylori*-Ergebnisse auf.

Abbildung 3 und 4 geben nochmals gut die Ungenauigkeit des HRBT Test wieder. Aufgeführt sind hier die Summen der positiven Referenzmethoden, also wie oft eine Methode, zwei Methoden, drei Methoden oder alle vier Referenzmethoden positiv in der Summe ausfielen. Im Vergleich mit dem HRBT wird ersichtlich, dass falsch-positive Tests vorkommen, obwohl alle 4 Referenzmethoden negativ ausfielen. Auch bei vier positiven Proben zeigten sich falsch-negative HRBT-Ergebnisse.

Abbildung 3:

Summe der positiven direkten Tests (Histologie, Kultur, HUT, ELISA). Absolute Werte. 0=negatives Ergebnis, 1= 1 Testmethode positiv, 2= 2 Testmethoden positiv usw.

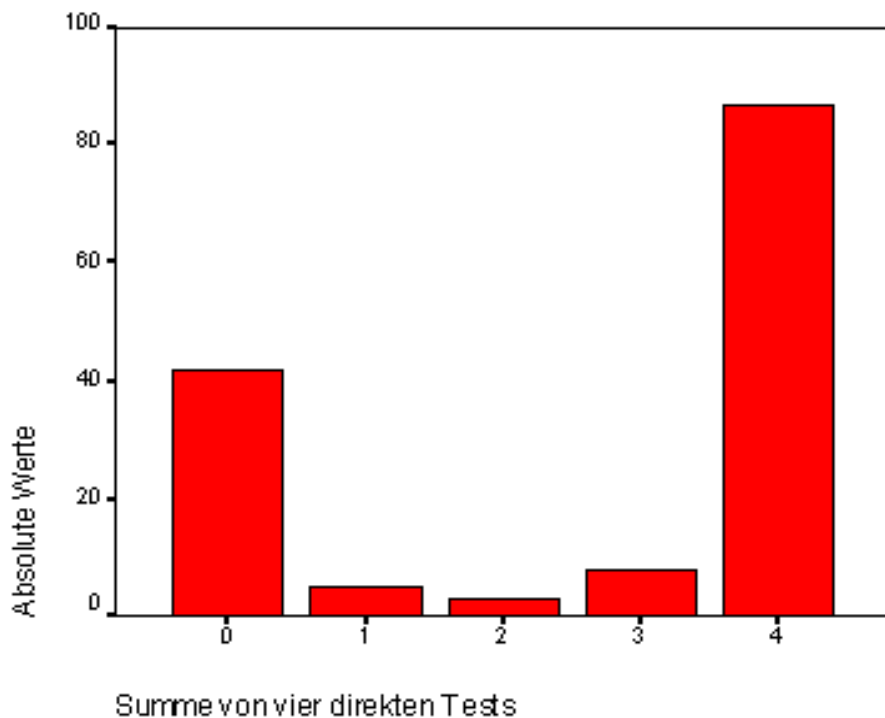
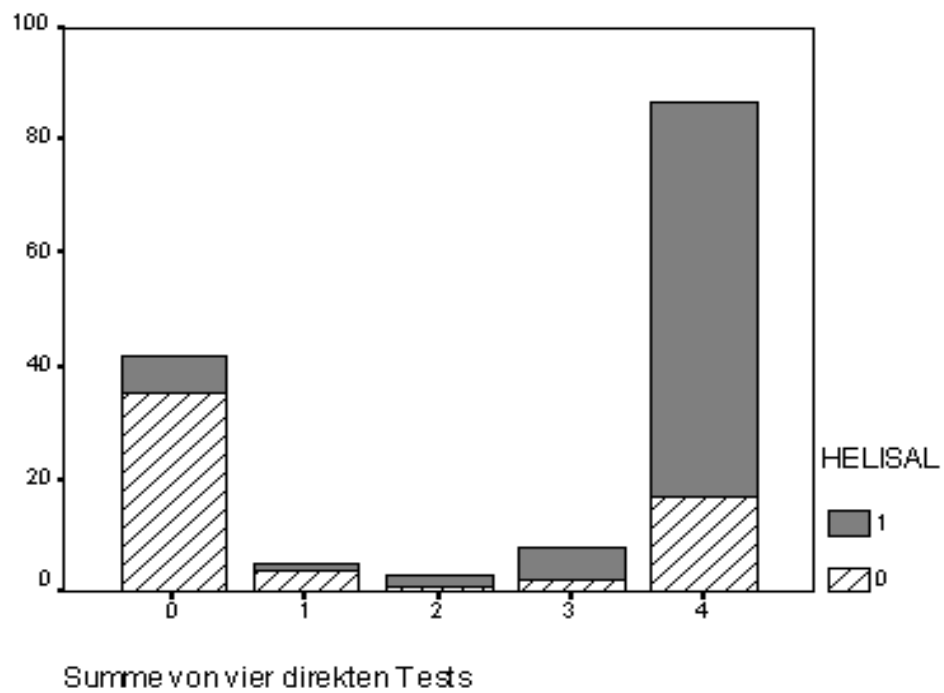


Abbildung 4:

Bezugnehmend auf Abbildung 4 Darstellung der negativen HRBT-Testergebnisse. Hier wird deutlich, dass auch bei 4 positiven direkten Tests falsch negative HRBT-Tests auftreten. 1= positives HRBT Ergebnis, 0= negatives HRBT Ergebnis



IV. Diskussion:

Die Entscheidung, ob eine *Helicobacter pylori*-Therapie eingeleitet werden muss, hängt neben dem Indikationskatalog ganz entscheidend vom Nachweis der Infektion ab, so dass beim eingesetzten Testverfahren stringente Gütekriterien anzulegen sind. So wird in der *Helicobacter pylori*-Therapie eine Sensitivität und Spezifität des eingesetzten Tests von mindestens 90% gefordert [35]. In vorliegender Studie bezogen auf das Studienkollektiv lagen Sensitivität und Spezifität des HRBT deutlich unter dieser Schwelle. Selbst das 95%-Konfidenzintervall der Sensitivität schloss 90 % nicht ein, so dass eine unzureichenden Sensitivität festgestellt werden kann. Die Sensitivität des HRBT lag noch niedriger als für den Serum-ELISA-Tests zu erwarten. In einer Metaanalyse von 21 Validierungsstudien zur ELISA-Serologie betrug die Sensitivität 85%, die Spezifität 79% [30].

Vergleicht man die Ergebnisse mit weiteren Studien zum HRBT, so fällt die starke Variabilität von Sensitivität und Spezifität zwischen den Studien auf (Tabelle 9 und 10). Keine Studie hat für Sensitivität und Spezifität gleichermaßen einen Wert höher als 90% gefunden. Studien mit dem Ergebnis einer Sensitivität über 90% haben, umgekehrt wie in unserer Untersuchung, eine geringe Spezifität.

Tabelle 9:

Sensitivität und Spezifität des Rapid Whole Blood Test (HRBT) in bisherigen Validierungsstudien.

RUT=Urease-Schnelltest

UBT=Urease-Atemtest

Erstautor, Literatur	Jahr,	Referenz- methoden	Patienten n	Sensitivität %	Spezifität %
Asante,1998,[1]		RUT, Histologie	107	84	63
Borody,1996,[3]		RUT, Histologie	203	84	91
Hawthorne,1999,[17]		RUT, Histologie; Kultur,UBT	81	67	93
Heaney,1998,[14]		Histologie, Kultur	56	80	82
Huelin,1996,[21]		Histologie	61	60,9	65
Huelin,1996,[21]		ELISA	61	60,8	73,3
Jones,1997,[22]		ELISA	123	83	78
Leung,1998,[28]		RUT, Histologie; UBT	161	81,8	83,6
Moayyedi,1997,[37]		RUT,UBT, Histologie, Kultur	154	88	91
Mowat,1998,[44]		RUT, Histologie	351	92	69
Reilly,1997,[48]		RUT, Histologie	300	85	78

Stone,1997,[55]	RUT,ELISA, Histologie, Kultur	200	92	62
-----------------	-------------------------------------	-----	----	----

Eine Reihe Blut- und Serum-Schnell-Tests anderer Hersteller (Tabelle 10) haben international ebenfalls enttäuscht. Siehe dazu auch [5], [8], [66]. Es bleibt abzuwarten, ob die ersten guten Ergebnisse neuerer Schnell-Tests [10], [25] auf andere Regionen übertragbar sein werden.

Tabelle 10:

Sensitivität und Spezifität des Boehringer Mannheim Helicobacter pylori-Test (BM™ Test). Identisch mit dem HRBT Test.

Erstautor, Literatur	Jahr,	Referenz- methoden	Patienten N	Sensitivität %	Spezifität %
Enroth,1997,[9]		Histologie, ELISA	192	88-96	44-95
Hackelsberger,1998,[1 6]		RUT, Histologie	203	80,3	81,3
Talley,1998,[59]		UBT	110	59,3	90,2

Die mangelnde Güte der Tests läßt sich auf zwei wesentliche Probleme zurückführen. Zum einen gibt es wesentliche Unterschiede zum Serum ELISA Test. So misst der HRBT nicht die Farbintensität der Antikörpermenge, sondern ist so eingestellt, dass nur eine Antikörpermenge über der gewählten Schwelle, die positive von negativen Ergebnissen trennt, einen erkennbaren Farbumschlag hervorruft. Der HRBT ist somit als dichotomisierter ELISA zu betrachten. Offensichtlich tragen die Fälle, die nahe an der Schwelle des Farbumschlags liegen, zur verminderten Zuverlässigkeit des Tests bei. Auch andere Autoren sind wie wir auf das Problem gestoßen, dass der Farbumschlag des HRBT schwer zu

beurteilen ist. Talley et al. (1998) [59] erwähnten, dass eine unabhängige Nachbeurteilung zu einem um 10% divergierenden Ergebnis kam. Stone et al. (1997) [55] schlossen 10% der Testergebnisse als nicht ablesbar aus.

Trotz positiver Wertung jedweder Farbreaktion durch uns mit dem Ziel, indetermierte Fälle auszuschließen, erhielten wir eine geringe Sensitivität des HRBT von 80,2 %. Dieses Ergebnis zeigte sich auch im Vergleich mit der ELISA-Serologie alleine (87,0 %). Da die ELISA-Werte der falsch-negativen HRBT-Testfälle niedrig waren, bestünde die Möglichkeit, dass der Hersteller den Test empfindlicher einstellt. Jedoch müsste man dann mit einer Verminderung der Spezifität rechnen. Auch andere Autoren fanden eine gegenüber der ELISA-Serologie verminderte Sensitivität von Blut-Schnelltests (s. Tabelle 9 und 10) [17], [48].

Das zweite grundlegende Problem der schlechten Aussagekraft basiert auf den allgemeinen Nachteilen serologischer Tests zum Nachweis der *Helicobacter pylori*-Infektion. Analogien zu anderen serologischen Tests bakterieller Infektionen sind aufzuzeigen.

Falsch-positive Testergebnisse sind zum einen begründet durch persistierende Antikörper nach Keim-Eradikation, zum anderen durch Kreuzreaktionen. Nach Verschwinden des Keims, zum Beispiel im Rahmen einer Eradikation, persistieren Antikörper noch über Monate oder Jahre und sind systemisch nachweisbar. Man findet beispielsweise Antikörper bei Menschen, bei denen es in der Jugend spontan zu einer Keimeradikation gekommen ist. Auch bei älteren Menschen im Rahmen einer Anazidität kann es zur Keimeradikation kommen. Antibiotikabehandlungen aus anderer Indikation im Sinne einer unbemerkten Eradikation sind denkbare Ursachen, dass Antikörper trotz fehlenden Keimnachweises vorhanden sind.

Welche Infektionen Kreuzreaktionen verursachen können, ist noch nicht im Detail untersucht. Möglicherweise tragen die Vielzahl von neuentdeckten Nichtpylori *Helicobacter*-Spezies [15], teilweise außerhalb des Magens lebend, zu immunologischen Kreuzreaktionen bei.

Falsch-negative Testergebnisse resultieren teilweise aus einer unterschwelligen Immunantwort. Ursache für die unterschwellige Immunantwort kann z.B. eine nur geringe Inflammation der Magenschleimhaut sein. Andererseits kann auch eine herabregulierte Immunantwort Bedeutung haben. In einer kleinen Minderheit von Patienten sind nur IgA-Serum-Antikörper nachweisbar. Allerdings hat sich die kombinierte Messung von IgA- und IgG-Antikörpern wegen Verminderung der Spezifität nicht bewährt [24]. Weiterhin findet sich eine hohe genomische Heterogenität von *Helicobacter pylori*. Ausdruck findet dies zum Beispiel in einer fehlenden Antigenübereinstimmung. Je nach verwendeten Antigenen im HRBT findet eine Immunreaktion nur mit gleichen Stämmen statt. Variante Stämme zeigen hingegen keine Immunreaktion im Test. Da die hohe interindividuelle Variabilität der *Helicobacter pylori*-Stämme mit der geografischen Entfernung zunimmt, ergab sich hieraus die in Maastricht getroffene Forderung nach lokaler Validierung serologischer Tests [33],[18],[56].

Ein bedeutsamer Anteil der Patienten mit *Helicobacter pylori* assoziiertem *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni* hatte einen falsch-negativen HRBT. Gleiches berichten andere Studien zum HRBT [47], [48]. Obwohl Patienten mit einem falsch-negativen HRBT niedrige Titer im ELISA hatten, kann daraus nicht geschlossen werden, dass diese Fälle klinisch nicht relevant sind. Dies stimmt mit Daten überein, die keine enge Korrelation zwischen den Antikörper-Titern und peptischer Ulkuskrankheit oder zwischen Antikörper-Titern und dem Score der Gastritis-Parameter gefunden haben [51]. Auch in der eigenen Studie waren falsch-negative HRBT-Ergebnisse nicht durch geringe Gastritis-Scores zu erklären (Tabelle 12).

Tabelle 11:

Nichtparametrischer Test: Mann-Whitney-Test

Selektiert: Helicobacter pylori-Status nach Definition positiv

0=negativ 1=positiv

Ränge:

	HRBT	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
AAN	0	19	40,13	762,5
	1	77	50,56	3893,5
	Gesamt	96		
GAN	0	19	41,92	796,5
	1	77	50,12	3859,5
	Gesamt	96		
ACO	0	19	43,66	829,5
	1	77	49,69	3826,5
	Gesamt	96		
GCO	0	19	45,24	859,5
	1	77	49,31	3796,5
	Gesamt	96		

Abkürzungen:

AAN=Antrumaktivität

GAN=Antrumchronizität

ACO=Corpusaktivität

GCO=Corpuschronizität

Tabelle 12:

Statistik für Test:

	AAN	GAN	AVO	GCO
Mann-Whitney-U	572,5	606,5	639,5	669,5
Wilcoxon-W	762,5	796,5	829,5	859,5
Z	-1,56	-1,3	-0,88	-0,64
Asymptotische- Signifikanz (2-seitig)	0,12	0,19	0,38	0,52

a: Gruppenvariable:HRBT Test

Die Graduierung der Gastritis erfolgte nach Aktivität (Dichte der Granulozyten) und Chronizität (Dichte der Lymphozyten) in jeweils 5 Stufen.

0=keine

Abkürzungen:

1=minimal

AAN=Antrumaktivität

2=geringgradig

GAN=Antrumchronizität

3=mäßiggradig

ACO=Corpusaktivität

4=hochgradig

GCO=Corpuschronizität

Kommentar:

Es finden sich keine Signifikanzen: Bedeutet: Falsch negative HRBT-Ergebnisse erklären sich nicht durch niedrige Gastritis-Scores, obwohl tendenziell alle Gastritis-Scores bei den falsch-negativen HRBT-Fällen niedriger ausfielen.

Überprüfung falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse bezogen auf das Alter ergaben bei uns abweichende Resultate von der allgemeinen Annahme, dass falsche Testergebnisse im Alter vermehrt auftreten [29]. Falsche HRBT-Ergebnisse fanden wir gleichhäufig bei jungen wie auch alten Patienten (Abbildung 1a, 1b).

Nur in 4 Fällen blieb der *Helicobacter pylori*-Status mit den Referenzmethoden fraglich, nämlich dann, wenn nur der Urease-Schnelltest oder nur die Histologie positiv ausfielen. Zur Hälfte waren die serologischen Tests in diesen Fällen

positiv. Eine Erklärung wäre eine sehr spärliche oder inhomogene Keimbesiedlung. Jedoch sind in sehr seltenen Fällen auch falsch-positive Urease Befunde möglich, vor allem durch andere den Magen besiedelnde Bakterien als *Helicobacter pylori*. In solchen Fällen bringen nur Verlaufsuntersuchungen Klarheit.

Zusammenfassend kann der HRBT nicht für die klinische Anwendung empfohlen werden. Weder Sensitivität noch Spezifität sind ausreichend. Die Einschränkung resultiert sowohl aus der Diskrepanz zwischen serologischen und bioptischen Nachweisverfahren allgemein und durch eine gegenüber der ELISA-Serologie verminderten Sensitivität.

Als nicht-invasive Tests erster Wahl können in der *Helicobacter pylori*-Diagnostik speziell der ¹³C-Harnstoff-Atemtest und der *Helicobacter pylori*-Antigen-Stuhltest gelten [32], [34], [66].

V. Zusammenfassung:

Eine Vielzahl serologischer Nachweismethoden für *Helicobacter pylori* sind zur Zeit erhältlich. Propagiert werden schnell durchführbare, patientennahe Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* ohne großen apparativen Aufwand im Rahmen des Managements dyspeptischer Beschwerden.

Ziel der Arbeit war die Validierung eines Blut-Schnelltests, des Helisal™ Rapid Whole Blood Test (HRBT). Der HRBT wurde vor einer Ösophagogastroduodenoskopie bei 145 konsekutiven Patienten mit Dyspepsie durchgeführt (medianes Alter 59 Jahre). Referenzmethoden waren Urease-Schnelltest, Histologie und Kultur aus Magen-Antrum- und Corpus-Biopsien. Bei 92 Patienten stand Serum für einen IgG-ELISA-Test zur Verfügung.

Der *Helicobacter pylori*-Status war in 66,2% positiv. Die Sensitivität des HRBT betrug 80,2%, die Spezifität bei 81,6%. Der positive Vorhersagewert betrug 89,5%, der negative Vorhersagewert 67,8%. Die Sensitivität des HRBT für einen positiven ELISA-Test betrug 87,0%, die Spezifität 95,7%. Falsch positive oder negative HRBT-Ergebnisse zeigten keine Altersabhängigkeit. Ein Teil der Patienten mit Ulkus hatte falsch-negative HRBT-Ergebnisse.

Die diagnostische Validität des HRBT reicht nicht aus, um den Test als Therapie-weiche im Management der Dyspepsie einzusetzen. Falsche Testergebnisse erklären sich durch Diskrepanz serologischer und bioptischer Methoden, sowie durch eine verminderte Sensitivität gegenüber der ELISA-Serologie.

VI. Literaturverzeichnis:

1. Asante, MA., Mendall, MA., Finlayson, C., Ballam, I., Northfield, T. (1998): Screening dyspeptic patients for *Helicobacter pylori* prior to endoscopy: laboratory or near-patient testing? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 6-843.
2. Bayerdörffer, E., Morgner, A. (2000): Gastric marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: management of the disease. *Dig.Liver Dis.*, 32, 4 -192.
3. Borody, TJ., Andrews, P., Shortis, NP. (1996): Evaluation of whole blood antibody kit to detect active *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 91, 12-2509.
4. Caspary, WF., Arnold, R., Bayerdörffer, E., Behrens, R., Birkner, B., Braden, B., Domschke, W., Labenz, J., Koletzko, S., Malfertheiner, P., Menge, H., Rosch, W., Schepp, W., Strauch, M., Stolte, M. (1996): Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauung und metabolische Erkrankungen. *Z. Gastroenterol.* 34, 392-401.
5. Chey, WD., Murthy, U., Shaw, S., Zawadski, A., Montague, J., Linscheer, W., Laine, L. (1999): A comparison of three fingerstick, whole blood antibody tests for *Helicobacter pylori* infection: a United States, multicenter trial. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 1512-6.
6. Dixon, MF., Genta, RM., Yardley, JH., Correa, P. (1996): Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 20, 81-1161.

7. Dragosics, B.A., Ebert, M. (2000): Krankheitsmanifestation Magenkarzinom. In: Malfertheiner, P. (Hrsg.): *Helicobacter pylori*. Von der Grundlage zur Therapie. 2.Ed. S. 107-118. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
8. Duggan, AE., Elliott, C., Logan, RF. (1999): Testing for *Helicobacter pylori* infection: validation and diagnostic yield of a near patient test in primary care. *Brit.Med.J.* 319, 9-1236.
9. Enroth, H., Rigo, R., Hulten, K., Engstrand, L. (1997): Diagnostic accuracy of a rapid whole-blood test for detection of *Helicobacter pylori*. *J.Clin.Microbiol.* 35, 7-2695.
10. Faigel, DO., Magaret, N., Corless, C., Lieberman, DA., Fennerty, MB. (2000): Evaluation of rapid antibody tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 7-72.
11. Fischbach, W. (2000): Gastrointestinal lymphoma: etiology, pathogenesis and therapy. *Internist (Berl.)* 41, 831-840.
12. Fletcher, RH., Fletcher, SW., Wagner, EH. (1988): *Clinical Epidemiology-the Essentials*. 2. Ed. Baltimore, London, Los Angeles (usw.): Williams and Willkins; s.bes. S.47-75.
13. Ford, A., Delaney, A., Forman, D., Moayyedi, P. (2003): Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 4, CD003840.
14. Forman, D. (1998): *Helicobacter pylori*: the gastric cancer problem *Gut.* 43(suppl 1), 33-34.
15. Gasbarrini, A., Fox, J., Gasbarrini, G. (2000): *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* spp. chronic infections and extragastric diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 60-1057.

16. Hackelsberger, A., Schultze, V., Peitz, U., Gunther, T., Nilius, M., Diете, U., Schumacher, M., Roessner, A., Malfertheiner, P. (1998): Performance of a rapid whole blood test for *Helicobacter pylori* in primary care: a German multicenter study. *Helicobacter* 3, 83-179.
17. Hawthorn, AB., Morgan, S., Westmoreland, D., Stenson, R., Thomas, GA., Newcombe, RG. (1999): A comparison of two rapid whole-blood tests and laboratory serology, in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 5-863.
18. Heaney, A., Collins, JS., Watson, RG., McFarland, RJ., Bamford, KB. (1998): Rapid serological diagnosis of *Helicobacter pylori*: a need for caution and re-evaluation. *Ir.J. Med. Sci.* 167, 4-152.
19. Holtmann, G. (2001): Therapie der funktionellen Dyspepsie (Reizmagensyndrom). *Internist (Berl)* 42, 1261-1269.
20. Holtmann, G., Goebell, H. (1998): Aktuelle Diagnostik der Dyspepsie. *DMW* 123, 461-465.
21. Huelin, J., Sanchez-Galdon, S., Cardenas, A., Ibanez, J., Espana, P., De la Cruz, J., Jimenez, M., Ferreiro, B., Lozano, JM., Maldonado, G. (1996): Comparative study of HELISAL TM. RAPID BLOOD and ELISA, JATROX and pathologic anatomy in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 88, 7-825.
22. Jones, R., Phillips, I., Felix, G., Tait, C. (1997): An evaluation of near-patient testing for *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 11, 5-101.
23. Jones, R., Tait, C., Sladen, G., Westo-Baker, J. (1999): A trial of test-and-treatstrategy for *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients in general practise. *Int. J. Clin. Pract.* 53, 413-416.

24. Karvar, S., Karch, H., Frosch, M., Burghardt, W., Gross, U. (1997): Use of serum-specific immunoglobulins A and G for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic gastritis by immunoblot analysis. *J. Clin. Microbiol.* 35, 61-3058.
25. Laine, L., Knigge, K., Faigel, D., Margaret, N., Marquis, SP., Vartan, G., Fennerty, MB. (1999): Fingerstick *Helicobacter pylori* antibody test: better than laboratory serological testing? *Am. J. Gastroenterol.* 94, 7-3464.
26. Laine, L., Schoenfeld, P., Fennerty MB. (2001): Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 134, 9-361.
27. Lassen, AT., Pedersen, FM., Bytzer, P., de Schaffalitzky Muckadell, OB. (2000): *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: A randomised trial. *Lancet* 356, 455-460.
28. Leung, WK., Chan, FK., Falk, MS., Suen, R., Sung JJ. (1998): Comparison of two rapid whole-blood tests for *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients. *J. Clin. Microbiol.* 36, 2-3441.
29. Liston, R., Pitt, MA., Banerjee, AK. (1996): IgG ELISA antibodies and detection of *Helicobacter pylori* in elderly patients. *Lancet* 347, 269.
30. Loy, CT., Irwig, LM., Katelaris, PH., Talley, NG. (1996): Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 91, 44-1138.
31. Malfertheiner, P. (2000): *Helicobacter pylori* in der Ulkuserkrankung. In: Malfertheiner, P. (Hrsg.) *Helicobacter pylori. Von der Grundlage zur Therapie.* 2.Ed. S. 83-90. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

32. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Hungin, AP., Jones, R., Axon, A., Graham; DY., Tytgat, D., European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). (2002): Current concepts in the management of H. pylori infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Therapeut.* 16, 80-167.
33. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. (1997): Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. *Gut* 41, 8-13.
34. Malfertheiner, P., Holtmann, G., Peitz, U., Birkner, B., Arnold, R., Hotz, J., Leodolter, A., Mössner, J., Robra, BP. (2001): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung der Dyspepsie. *Z. Gastroenterol.* 39, 937-956.
35. Megraud, F., O'Morain, C., Malfertheiner, P. (1997): Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group. *Gut* 41 (suppl 2), 1-9.
36. Moayyedi, P., Axon, A., Feltbower, R., Duffett, S., Crocombe, W., Brauholtz, D.; Richards, Gerald., Dowell, A., Forman, D. (2002): Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of Helicobacter pylori infection. *International Journal of Epidemiology.* 31, 624-631.
37. Moayyedi, P., Carter, AM., Catto, A., Heppell, RM., Grant, PJ., Axon, ATR. (1997): Validation of a rapid whole blood test for diagnosing Helicobacter pylori infection. *Brit.med.J.* 314, 119.

38. Moayyedi, P., Deeks, J., Forman, D. (2002): Helicobacter pylori eradication therapy for nonulcer dyspepsia. *Ann. Intern. Med.* 136, 555.
39. Moayyedi, P., Deeks, J., Nicholas, J., Talley, J., Delaney, B., Forman, D. (2003): An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *American Journal of Gastroenterology.* 98, 2621.
40. Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J., Delaney, B., Harris, A., Innes, M., Oakes, R., Wilson, S., Roalfe, A., Bennett, C., Forman, D. (2003): Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD002096.
41. Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J., Forman, D., Mason, J., Innes, M., Delaney, B. (2000): Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. Brit.med.J.* 321, 659-664.
42. Montalban, C., Santon, A., Boixeda, D., Bellas, C. (2001): Regression of gastric high grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after Helicobacter pylori eradication. *Gut* 49, 584-587.
43. Morgner, A., Neubauer, A., Bayerdörffer, E. (2000): Helicobacter pylori und Magenlymphom. *In: Malferttheiner, P. (Hrsg.) Helicobacter pylori. Von der Grundlage zur Therapie. 2. Ed. S. 99-106. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.*
44. Mowat, C., Murray, L., Hilditch, TE., Kelman, A., Oien, K., McColl, KE. (1998): Comparison of helisal rapid blood test and ¹⁴C-Urea breath test in determining Helicobacter pylori status and predicting ulcer disease in dyspeptic patients. *Am.J. Gastroenterol.* 93, 5-20.

45. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic ulcer Disease (1994). JAMA 272, 65-69.
46. Nilius, M., Leodolter, A., Malfertheiner, P. (2000): Diagnostische Verfahren bei Helicobacter pylori-Infektion. In: Malfertheiner, P. (Hrsg.) Helicobacter pylori. Von der Grundlage zur Therapie. 2.Ed. S. 147-156. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
47. Quartero, AO., Numans, ME., de Melker, RA., de Wit, NJ. (2000): In-practice evaluation of whole-blood Helicobacter pylori test: its usefulness in detecting peptic ulcer disease. Br. J. Gen. Pract. 50, 6-13.
48. Reilly, TG., Poxon, V., Sanders, DS., Elliott, TS., Walt, RP. (1977): Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for Helicobacter pylori and their validation against endoscopy based tests. Gut 40, 8-454.
49. Sackett, D., Haynes, RB., Tugwell, P. (1985): Clinical epidemiology: A basic Science for Clinical Medicine. 1.Ed. Boston/Toronto: Little, Brown and Company.
50. Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B., Neubauer, A., Thiede, C., Schulz, H., Kraemer, W., Boersch, G., Rhode, P., Seifert, E., Stolte, M., Bayerdoerffer, E. (1997): Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. Gastroenterology 113, 90-1087.
51. Sheu, BS., Shiesh, SC., Yang, HB., Su, IJ., Chen, CY., Lin, XZ. (1997): Implications of Helicobacter pylori serological titer for the histological severity of antral gastritis. Endoscopy 29, 27-30.

52. Stolte, M. (1992): H. pylori and gastric Malt Lymphoma. *Lancet* 339, 745-746.
53. Stolte, M., Meining, A. (1998): Helicobacter pylori and Gastric Cancer. *Oncologist* 3, 124-128.
54. Stolte, M., Stadelmann, O., Bethke, B., Burkard, G. (1995): Relationships between the degree of Helicobacter pylori colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z. Gastroenterol.* 33, 89-93.
55. Stone, MA., Mayberry, JF., Wicks, AC., Livsey, SA., Stevens, M., Swan, RA., Robinson, RJ. (1997): Near patient testing for Helicobacter pylori: a detailed evaluation of the Cortecs Helisal Rapid Blood test. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 60-257.
56. Suerbaum, S. (2000 a): Genetic variability within Helicobacter pylori. *Int.J. Med. Microbiol.* 290, 81-175.
57. Suerbaum, S. (2000 b): Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren. In: Malfertheiner, P. (Hrsg.) Helicobacter pylori. Von der Grundlage zur Therapie. 2.Ed. S.11-20. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
58. Talley, NJ., Colin, JD., Koch, KL. (1999): Functional dyspepsia: A classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology Intl.* 4, 145-160.
59. Talley, NJ., Lambert, JR., Howell, S., Xia, HH., Lin, SK., Agreus, L. (1998): An evaluation of whole blood testing for Helicobacter pylori in general practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 12, 5-641.

60. Talley, NJ., Silverstein, MD., Agrus, L. (1998): American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology* 114, 95-579.
61. Tillenburg, B., Siehoff, S., Becker, T., Peitz, U., Boersch, G., Labenz, J. (1997): *Helicobacter pylori*: Prätherapeutische Resistenzlage in Deutschland (Ruhrgebiet). *Z. Gastroenterol.* 35, 9-165.
62. Treiber, G., Opferkuch, W. (2000): Die Epidemiologie von *Helicobacter pylori*. In: Malfertheiner, P. (Hrsg.) *Helicobacter pylori*. Von der Grundlage zur Therapie. 2. Ed. S. 3-10. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
63. Uemura, N. (2003): *H. pylori* infection and the development of gastric cancer in Japan. *Nippon Rhinsho.* 61, 9-25.
64. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S. (2002): *H. pylori* infection and the development of gastric cancer. *Keio J. Med.* 51 (suppl 2), 8-63.
65. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R. (2001): *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 345, 784-789.
66. Vaira, D., Vakil, N. (2001): Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 48, 9-287.
67. Wu, AH., Crabtree, JE., Bernstein, L., Hawtin, P., Cockburn, M., Tseng, C., Forman, D. (2003): Role of *Helicobacter pylori* CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and oesophagus. *Int J Cancer.* 102, 21-815.

VII: Anhang:

Tabellen:

Tabelle 1:

Virulenzfaktoren von *Helicobacter pylori*.....10

Tabelle 2:

Vierfeldertafel Urease Schnelltest.....24

Tabelle 3:

Vierfeldertafel Histologie.....24

Tabelle 4:

Vierfeldertafel Kultur.....25

Tabelle 5:

Vierfeldertafel ELISA.....25

Tabelle 6:

Vierfeldertafel HRBT-Test.....26

Tabelle 7:

Vierfeldertafel HRBT versus ELISA.....30

Tabelle 8:

Aufführung unklarer Infektionsstatus.....32

Tabelle 9:

Auflistung HRBT Validierungsstudien36

Tabelle 10:

Validierungsstudien BMTM Test.....37

Tabelle 11:

Nichtparametrischer Test: Mann-Whitney-Test.....40

Tabelle 12:

Teststatistik.....41

Abbildungen:

Abbildung 1:

Altersgruppenhäufigkeiten.....27

Abbildung 1a:

Altersabhängige Häufigkeit Helicobacter pylori positiver Fälle.....28

Abbildung 1b:

Altersabhängige Häufigkeit Helicobacter pylori negativer Fälle.....29

Abbildung 2:

Quantitative ELISA Befunde versus HRBT Ergebnis.....31

Abbildung 3:

Summe positiver direkter Test.....33

Abbildung 4:

Summe negativer HRBT Ergebnisse versus direkte Testsumme.....34

VIII. Danksagung:

An erster Stelle Dank an Herrn Professor Dr. med. G. Börsch für die Überlassung des Themas.

Für die allzeit gute und freundliche Betreuung, fachlichen Beistand, statistische Aufarbeitung und Durchführung zahlreicher Gastroskopien zur Gewinnung der Biopsate herzlichsten Dank an Herrn Dr. med. U. Peitz.

Dank ebenfalls an Herrn Dr. med. J. Labenz für die Zeit der Betreuung zu Beginn der Studie, sowie dem gesamten Endoskopieteam des Elisabeth Krankenhauses in Essen.

Für die Überlassung der HRBT Test Kits besonderen Dank an die Firma Cortecs Diagnostics.

IX. Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Michael Baumann, wohnhaft in Essen
Geburtsdatum/-ort: 02.12.1968 in Essen

Schulischer Werdegang:

1975-1979 Bischof von Kettler Schule in Essen
1979-1988 Gesamtschule Bockmühle in Essen
1988 Abitur an der Gesamtschule Bockmühle in Essen

Studium:

10/90-10/96 Studium der Humanmedizin an der GH Essen
10/95-10/96 praktisches Jahr im Marienhospital Altenessen
Wahlfach: Gynäkologie und Geburtshilfe

Arzt im Praktikum:

11/96-4/98 Medizinische Klinik im Knappschafts Krankenhaus Bottrop

Weiterbildung Allgemeinmedizin:

7/98-12/99 Praxis für Allgemeinmedizin und Sportmedizin Dr. med L. Stratmann/ Dr. med. Kannapinn Prosperstr.142- 46238 Bottrop
12/2000 Facharzt für Allgemeinmedizin

