

**Vergleichende Untersuchungen zur Prävalenz von IgG-Antikörpern
gegen Helicobacter pylori bei Türken und Deutschen im Neugebore-
nen- und Kindesalter bis zum Jugendalter**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

Mehmet Tuncay

geb. in Bademli

Giessen 2001

Aus dem

Medizinischen Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik und Poliklinik III

Direktor: Prof. Dr. R.G. Bretzel

des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. med. H. U. Klör

Gutachter: PD Dr. med. E. Domann

Tag der Disputation: 28.07.2003

Widmung

... meinen Kindern gewidmet & meiner Frau

Inhaltsverzeichnis	1
1. EINLEITUNG	3
1.1 Definitionen	3
1.2 Historischer Abriss	4
1.3 Morphologie und Klassifizierung der <i>Helicobacter pylori</i>	5
1.4 Diagnose der <i>Helicobacter pylori</i> Infektion	6
1.4.1 Invasive Methoden:	6
1.4.2 Kultur	6
1.4.3 Histologie und Immunologisch	7
1.4.4 Urease-Test	8
1.4.5 Nichtinvasive Methoden	8
1.4.6 Harnstoff-Atemtest	8
1.4.7 Serologie (IgG-ELISA)	9
1.5 Infektion, Pathogenese und klinisches Bild von <i>Helicobacter pylori</i>	9
1.6 Epidemiologie	11
1.7 Zielstellung der Studie	15
2. METHODIK	16
2.1 Vorbemerkung	16
2.2 Probandenauswahl der Studie	16
2.2.1 Kriterien der Probandenauswahl	16
2.2.2 Probengewinnung	17
2.2.3 Probengewinnung in der Türkei	17
2.2.4 Untersuchungszeitraum	17
2.2.5 Weitere Erhobene Merkmale	18
2.3 Diagnostisches Nachweisverfahren	18
2.3.1 Vorstellung der ELISA - Methode	18
2.3.2 Beschreibung und Analyse retrospektiv gewonnener Daten	20
2.4 Eigene Methode zur Ermittlung des Erregervorkommens	21
2.4.1 Anfangsverdacht	21
2.4.2 Intention der eigenen Methode	22
2.5 Statistik	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1.1 Probandenauswahl	23
3.1.2 Kriterien	23
3.1.3 Geschlechterverteilung, Ethnische Herkunft	23
3.1.4 Altersverteilung, Ethnische Herkunft, Geburtsort	26
3.1.5 Anzahl der Probanden in Abhängigkeit zum Alter der Mutter	29
3.1.6 Einweisungsdiagnose bei den Kindern	30

3.2	Anwendung der ELISA – Methode	31
3.3	Ergebnisse der serologischen Untersuchungen	31
3.3.1	Zusammenhang des Mittelwertes der ELISA - IgG zwischen Deutschen und dem türkischen Kollektiv in altersspezifischer Abhängigkeit	31
3.3.2	Prävalenz der Helicobacter – pos. Probanden bei Türken und Deutschen	32
4.	Bestimmung des Mittelwertes der ELISA – IgG in einzelnen Gruppen	40
4.1	ELISA – IgG in Abhängigkeit zum Alter der Mutter	42
4.2	ELISA - IgG in Abhängigkeit zum sozialen Status bei deutschen Probanden und beim türkischen Kollektiv	43
4.3	ELISA - IgG in Abhängigkeit zur Anzahl der Geschwister	44
4.4	ELISA - IgG in Abhängigkeit zum Ordnungsgrad der Rangordnung der Probanden	45
5.	Vergleich innerhalb des türkischen Kollektivs hinsichtlich des Geburtsortes sowie der altersabhängigen Infektionsrate	47
5.1	Vergleich der ELISA - IgG beim türkischen Kollektiv	48
5.2	Vergleich in der BRD geborener Türken mit in der Türkei geborenen	50
5.3	Untersuchung von Neugeborenen und deren Müttern in der Türkei unter dem Aspekt der ELISA - IgG - Titer	51
5.4	Aspekt der Geschlechtsverteilung aller Probanden (Deutsche Probanden u. türk. Kollektiv) hinsichtlich der Prävalenz.	52
5.5	Vorhersagegleichung für die Berechnung von individuellen ELISA - Werten	54
6.	DISKUSSION	55
7.	ZUSAMMENFASSUNG	66
8.	Literaturverzeichnis	71
9.	Lebenslauf	79
10.	Danksagung	80
11.	Abkürzungsverzeichnis	81
12.	Anhang Rohdaten	83

1. Einleitung

1.1 Definitionen

Die akute Gastritis, die chronische Gastritis und das gastroduodenale Ulkusleiden sind sowohl in den Industrienationen als auch in den Entwicklungsländern Erkrankungen mit hoher Inzidenz und Prävalenz. Histologisch kommt es bei der akuten Gastritis zu oberflächlichen Leukozyteninfiltrationen der Schleimhaut, die meist durch exogene Noxen verursacht wird. Klinisch verursacht die akute Gastritis häufig erhebliche Beschwerden, die jedoch nur von kurzer Dauer sind. Die chronische Gastritis ist eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut im Korpus oder Antrum des Magens, die nicht unbedingt mit klinischen Symptomen einhergeht. Die Einteilung der chronischen Gastritis erfolgt nach ätiopathogenetischen Kriterien in Typ-A-, Typ-B- und Typ-C-Gastritis:

- Typ-A-Gastritis (3-6%): Hierbei besteht eine autoimmunologische Genese. Antikörper gegen Belegzellen und oder den Intrinsic-Faktor sind nachweisbar.
- Typ-B-Gastritis (80-90%): Dies ist eine bakteriell verursachte Entzündung, die meist durch *Helicobacter pylori* verursacht wird.
- Typ-C-Gastritis (10%): Durch chemisch toxische Noxen, wie Gallereflux oder durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Gastritis kann neben dem Schleimhauterythem zu Petechien oder erosiven Schleimhautdefekten kommen. Diese überschreiten jedoch nicht die Lamina muscularis mucosae. Im Gegensatz hierzu kommt es bei der gastroduodenalen Ulkuskrankheit zu einem Schleimhautdefekt, der die Lamina muscularis mucosae überschreitet. Je nach Lokalisation ist hierbei zwischen Ulkus ventrikuli und Ulkus duodeni zu differenzieren.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen akuter und chronische Gastritis sowie dem gastroduodenalem Ulkusleiden ist nur endoskopisch möglich [Glasbrenner B, 1996].

1.2 Historischer Abriss

Bereits im Jahre 1893 berichtete Bizzozero über das Vorkommen spiraliger Bakterien im Magen des Hundes [Bizzozero G, 1893]. In der Folge berichtete auch Salomon 1896 über Bakterien und deren Verhalten auf der Magenschleimhaut [Salomon H, 1896]. Krienitz beobachtete 1906 spirale Organismen bei Magenkrebspatienten [Krienitz W, 1906]. Im Rahmen seiner weiteren Untersuchung untersuchte Krienitz die Zusammenhänge zwischen Spirocheten im Mageninhalt und dem Carcinoma ventriculi. Er fand heraus, dass Bakterien im Magen des Menschen selten vorkommen, und wenn überhaupt, dann bei gestörter Magensekretion und Magenerkrankungen.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Besiedelung des Magens mit Bakterien berichtete Doenges im Jahre 1938 [Doenges AM, 1938]. Bei der Biopsie bzw. Autopsie von Unfallopfern fand er Spirochaeten verschiedener Formen in 43 % der 200 untersuchten Patienten. Die Autolyse des untersuchten Gewebes machte es ihm nahezu unmöglich, einen Zusammenhang zwischen der Besiedlung der Bakterien sowie der pathologischen Erscheinung im Magen herzustellen. Er war sich jedoch nicht sicher, ob es sich um Saprophyten oder pathogene Keime handelte. Zudem war es ihm nicht möglich, die Bakterien zu kultivieren [Doenges AM, 1938].

Eine mögliche Verbindung zwischen einem Ulkus und den im Magen vieler betroffener Patienten wiederholt festgestellten Keimen postulierten 1940 erstmals Freedberg und Barron. Sie fanden in 43 % von 242 untersuchten Autopsiemägen den Keim, wobei sich in 40% zusätzlich ein Ulkus nachweisen ließ [Freedberg, Barron; 1940].

Palmer fertigte 1954 eine Studie, in der er mehr als 1000 bei Sektionen entnommene Magenbiopsien untersuchte. Diese Untersuchung ließ darauf schließen, dass Mikroorganismen nur in Form einer Kontamination durch Verschlucken oder nach Verletzung der Magenschleimhaut vorkommen [Palmer ED, 1954]. Dadurch wurde die geschilderte frühere Annahme, dass die Bakterien im normalen Gewebe zu Lebzeiten des Wirtes vorkommen, widerlegt.

Aufgrund dieser Untersuchungen stand die weitere Erforschung der Pathogenese der Ulkuserkrankung nicht im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses und es erfolgte bis in die siebziger Jahre hinein keine zielgerichtete Forschung auf diesem Gebiet, da man es als erwiesen ansah, dass im sauren Milieu des Magens kein Bakterium überleben könne. Die Befunde, die darauf beruhten, wurden zu dieser Zeit als postmortale Artefakte interpretiert.

Ebenfalls wurde in diesem Zeitraum keine zielgerichtete Untersuchung durchgeführt, die eine Existenz von Mikroorganismen in den Magen verschiedener Säugetiere belegen.

Infolge der Entwicklung der vollständigen flexiblen Endoskopie wurde das Interesse für dieses Forschungsgebiet neu entfacht. 1975 berichteten Steer und Colin-Jones, dass in den Biopsien von entzündlich veränderten Magenschleimhaut in 80% assoziierten Bakterien bei Patienten mit Magenulkus vorkommen, die so im gesunden Gewebe nicht nachweisbar sind [Steer et al. 1975]. Die Bakterien konnten im Labor nicht kultiviert werden, da für das Anzüchten der Bakterien ein besonderes Klima sowie eine entsprechende Nährlösung erforderlich ist. Steer und Colin-Jones nahmen einen kausalen Zusammenhang zwischen der entzündlich veränderten Magenschleimhaut und der Anwesenheit der Mikroorganismen im Magen an.

Warren und Marshall gelang es erst im Jahre 1983 aufgrund mehrerer Versuche, einen Keim aus der Magenschleimhaut zu isolieren. Aufgrund der Morphologie und seines bevorzugten Aufenthaltsortes in der Nähe des Antrums und des Pylorus wurde der Keim zunächst *Campylobacter pyloridis* und später *Campylobacter pylori* genannt [Warren et al. 1983]. Die genauere Charakterisierung des Fettsäureprofils und der biochemischen Reaktion des Bakteriums sowie vor allem die 16S-rRNA-Sequenzierung führten daher zur Umbenennung des Keimes in *Helicobacter pylori* [Romaniuk et al., 1987].

Die weitere Untersuchung der Enzymmuster sowie der mRNA - Analyse ergab 12 Subtypen. Der *Helicobacter pylori* ist ein korkenzieherartig, gekrümmtes gram-negatives stäbchenförmiges Bakterium mit einer Breite von 0,5-0,9 µm sowie einer Länge von 3-5 µm. Dabei kann die Zahl der Flagellen von zwei bis sechs - je nach Stamm - variieren. Darüber hinaus produzieren die Bakterien keine Sporen [Kist M, et al. 1991].

1.3 Morphologie und Klassifizierung der *Helicobacter pylori*

Lichtmikroskopisch lässt sich ein s-förmig gebogenes Bakterium mit glatter Oberfläche und einer *Helicobacter pylori* - typischen Glykokalix an der Zellaußenwand erkennen [Malfertheiner et al., 1988].

Eine der Eigenschaften von *Helicobacter pylori* ist eine ausgeprägte genetische Variabilität zwischen unterschiedlichen Isolaten. Dabei lassen sich zwei Formen dieser Variabilität unterscheiden: hinsichtlich einer Form handelt es sich um eine Makrovariabilität, die sich in der An- oder Abwesenheit von ganzen Genen oder Gengruppen äußert, bei der zweiten handelt es sich um einen Fall

der Mikrovariabilität. Letztere beruht auf einer Punktmutationen, die meist keine Auswirkungen auf die Aminosäuresequenz der gebildeten Proteine haben. Diese Unterschiede können durch Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen (RFLP-PCR) nachgewiesen werden [Aspinal et al., 1996]. Die Variabilität ist so ausgeprägt, dass selbst bei großen epidemiologischen Untersuchungen nur selten zwei identische Stämme bei verschiedenen Patienten isoliert werden können.

Die Anzucht identischer Stämme spricht für einen direkten epidemiologischen Zusammenhang zwischen den Infektionen. Identische Stämme wurden am häufigsten bei Mitgliedern einer Familie oder bei Bewohnern einer engeren Wohngemeinschaft (z.B. in Heimen für geistig behinderte Kinder) isoliert [Perez-Perez GI. et al., 1990].

1.4 Diagnose der Helicobacter pylori Infektion

Zurzeit stehen verschiedene Methoden zum Nachweis von Helicobacter pylori Infektion für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Sie lassen sich primär in invasive und nichtinvasive Methoden unterteilen.

Nachfolgend werden die einzelnen Methoden beschrieben.

1.4.1 Invasive Methoden

Die invasiven Methoden beruhen alle auf einem Nachweis des Bakteriums in endoskopisch gewonnenen Biopsien, wobei verschiedene Tests zur Verfügung stehen.

1.4.2 Kultur

Die kulturelle Anzuchtung aus Magenbiopsien verlangt ein mikro-aerophiles Milieu und selektive Nährböden mit antimikrobiellen Zusätzen, wobei die Inkubation möglichst innerhalb von zwei Stunden nach Biopsieentnahme erfolgen sollte.

Die Proben müssen sofort in ein geeignetes Transportmedium überführt werden. Vor dem Ausstreichen auf die Agarplatten werden sie in einem Mörser homogenisiert. Dem Nährboden aus Brain-Heart-Infusion-Agar mit 7 % Humanblut wird zur Unterdrückung der Begleitflora das Antibiotikasupplement (nach Kist M, et al. 1999: 10 mg/l Vankomycin, 5 mg/l Trimetoprim-Lactat, 2500 IE Polymyxin B Sulfat) und 2 mg Amphotericin B zugesetzt [Wulffen et al. 1988]. Die Kulturplatten

werden in einem Anaerobiertopf, in dem ein mikro-aerophiles Klima (5 % O₂, 10 % CO₂, 85 % N₂) vorherrscht, vier bis sieben Tage lang bei 37° C kultiviert.

Nach vier bis sieben Tagen werden glänzende Kolonien auf den Agarplatten sichtbar. Es wird davon ein Objektträgerausstrich angefertigt, der nach der Gram-Methode gefärbt und mikroskopisch untersucht wird.

Die Kultur zeichnet sich durch die hohe Spezifität aus. Die Sensitivität ist durch die nicht immer erfolgreiche Anzucht eingeschränkt. *Helicobacter pylori* lässt sich von anderen Spezies biochemisch unterscheiden, von der Spezies *Campylobacter* durch die starke Ureaseaktivität und die Unfähigkeit, Nitrat zu reduzieren bzw. Hippurat zu hydrolysieren. *Helicobacter pylori* produziert große Mengen von Katalase, Oxidase und Superoxiddismutase.

Diese Enzyme verleihen *Helicobacter pylori* eine Resistenz gegen die oxidativen Abbaumechanismen der Gewebemakrophagen und neutrophilen Granulozyten [Lior H, et al. , 1985].

Des Weiteren produziert *Helicobacter pylori* Enzyme wie alkalische und saure Phosphatase, Phosphoamidase und Glutamyltranspeptidase. *Helicobacter pylori* verstoffwechselt weder Glucose noch andere Kohlenhydrate [Goodwin, C. et al. 1985].

Der Keim kann unter ungünstigen Bedingungen in eine stoffwechselreduzierten Form (Kokkoid) übergehen, wobei diese Formen bisher nicht mehr kultiviert werden konnten, da es sich wahrscheinlich um nicht mehr vermehrungsfähige, schwer kultivierbare Bakterien handelt [Mai et al., 1989].

1.4.3 Histologie und Immunologisch

Hier verwendet man verschiedene Färbemethoden wie die Hämotoxlin-Eosin Färbung, nach Giemsa mit saurem Eosin oder mittels Silberimprägnation nach Warthin-Starry [Warthin und Starry, 1922]. Obwohl diese Methoden relativ unspezifisch sind, findet man eine fast 100%-ige Übereinstimmung zu mikrobiologischen und kulturellen Resultaten. Die Färbung nach Gimenez, Gram oder Acridin-Orange erbringen nur unbefriedigende Ergebnisse [Megraud et al, 1989].

Immunologisch ist durch die Verwendung von monoklonalen Antikörpern und der Immunperoxidase - Technik ein spezifischer Bakteriendirektnachweis möglich. Allerdings ist die Sensitivität des histologischen bzw. immunologischen *Helicobacter pylori*-Nachweises insbesondere vom Ort der Biopsieentnahme abhängig. *Helicobacter pylori* kommt in der Magenschleimhaut fleckförmig verteilt vor [Goodwin, C. S. 1985].

Die besondere Bedeutung der histologischen Untersuchung liegt darin, dass neben dem *Helicobacter pylori* Nachweis auch eine Beurteilung der Magenschleimhaut erfolgt.

1.4.4 Urease-Test

In dieser Gruppe von Tests hat sich der Urease-Schnelltest in der klinische Praxis durchgesetzt. Bei diesem Verfahren erfolgt ein indirekter Keimnachweis auf biochemischem Weg durch die potente Ureaseproduktion von *Helicobacter pylori*. Hierzu wird unmittelbar nach Gastroskopie ein Magenbiopsat in ein Harnstoff haltiges Medium eingebracht. Dabei wird der im Medium enthaltene Harnstoff durch die Urease gespalten und durch Farbumschlag von gelb nach rot sichtbar gemacht. Dieser Farbumschlag zeigt das Vorliegen des Keimes [Simor, A et al, 1990] an. Die Kosten des Tests belaufen sich bei Eigenproduktion in der Größenordnung von einigen Pfennigen. Aufgrund des sofort vorliegenden Ergebnisses ermöglicht dieses Untersuchungsverfahren die sofortige Diagnostik und direkte Therapie unmittelbar nach Gastroskopie. Vergleicht man dieses Verfahren mit den direkten Nachweismethoden, so ergeben sich gleiche Sensitivitäten und Spezifitäten [Marshall et al, 1987].

1.4.5 Nichtinvasive Methoden

Im Rahmen der nichtinvasiven Methoden haben die Anwendung stabiler Isotope und serologische Verfahren zur *Helicobacter pylori* Antikörperbestimmung einen hohen Stellenwert erlangt.

1.4.6 Harnstoff-Atemtest

Der Atemtest misst den Betrag von radioaktiv markiertem Kohlendioxyd in der Ausatemluft der Patienten nach vorheriger oraler Verabreichung von ^{13}C - oder ^{14}C -markiertem Harnstoff. Diese markierte Kohlendioxidkonzentration ist bei *Helicobacter pylori* infizierten Patienten stark erhöht [Graham, D. Y. 1987]. Diese Testmethode ist sehr spezifisch, da keine andere Quellen der Harnstoffspaltung im Magen vorhanden sind, Sensitivität von 90-98% und eine Spezifität von 99%. Der ^{14}C -Harnstoff-Atemtest hat sich bisher im Rahmen der klinischen Routine aufgrund der erforderlichen aufwendigen technischen Einrichtungen, radioaktiver Belastung und zu hohen Kosten nicht etablieren können.

1.4.7 Serologie (IgG-ELISA)

Patienten oder Probanden mit *Helicobacter pylori* Infektion bilden regelmäßig erregerspezifische Antikörper der IgG- und – etwas seltener – der IgA-Klasse aus. Der Antikörpernachweis aus Serum erfolgt meist mit dem ELISA-Verfahren. Die Serologie mit der ELISA-Methode ermöglicht eine schnelle und preisgünstige Screening-Diagnostik mit einer Sensitivität, die bei etablierten Verfahren mit der des Harnstoff-Atemtests vergleichbar ist. Zur ausführlichen Darstellung der Methode, siehe Abschnitt 2.3.1t.

1.5 Infektion, Pathogenese und klinisches Bild von *Helicobacter pylori*

Die orale Aufnahme von 10^9 lebensfähigen der *Helicobacter pylori*-Keimen kann sich bereits in einer gastrointestinalen Infektion manifestieren [Marshall, B et al. 1985]. Die Inkubationszeit beträgt ca. 8 Tage, der morphologische Nachweis des Keimes gelingt bereits nach 5 Tagen [Morris A und Nicolson G 1987]. Die Symptome der Erkrankung äußern sich in der Form von Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen. Diese Beschwerden können bezüglich der Dauer sowie der Intensität von Patient zu Patient unterschiedlich deutlich ausgeprägt sein. Sie erstrecken sich über einen Zeitraum von einem bis zu 14 Tagen.

Die Bakterienbesiedlung des Magens und der Entzündungsprozeß entwickeln sich primär in der Antrumzone des Magens, um in den nachfolgenden Tagen auf die Corpusschleimhaut überzugreifen. Später werden *Helicobacter pylori* - Erreger überall im Magen, zumeist fleckförmig verteilt nachgewiesen [Stolte, 1992].

Die *Helicobacter pylori*-Gastritis bleibt jedoch im Antrum stärker ausgeprägt und aktiver als im Fundus und Corpus [Stolte, 1990]. Im endoskopischen Bild kann man eine *Helicobacter pylori*-induzierte Gastritis an einer nicht obligaten, rötlichen Fleckbildung sowie an akuten und chronischen Erosionen vermuten. Lymphfollikel, die als Immunantwort auf *Helicobacter pylori* entstehen, verleihen der Schleimhaut nicht selten ein relativ spezifische gänsehautähnliches Relief [Stolte, 1990]. Histologisch ist akute *Helicobacter pylori*-Gastritis gekennzeichnet durch eine ödematöse, aufgelockerte Lamina propria mit einem granulazytenreichen, entzündlichen Infiltrat, wie auch mit intraepitheliellen, polymorphkernigen Leukozyten. Als Komplikation der *Helicobacter pylori*-Gastritis kann sich bei einigen Patienten ein Ulkus ventriculi, MALT - Lymphom, Karzinom sowie ein Ulkus duodeni entwickeln.

Es ist eine schon seit langem bekannte Tatsache, dass ein Ulkus duodeni in der Regel mit einer chronischen Gastritis des Antrums einhergeht. Seitdem es möglich ist, *Helicobacter pylori* nachzu-

weisen, wurde bei bestehendem Ulkus duodeni mit zunehmender Häufigkeit auch *Helicobacter pylori* in Biopsaten der Begleitgastritis nachgewiesen, so dass dieser *Helicobacter pylori*-Erreger in der Genese des Ulkus duodeni eine Schrittmacherfunktion inne hat.

Die *Helicobacter pylori*-assoziierte Gastritis des Antrums kann über eine initiale Hypergastrinämie und vermehrte Säuresekretion zur Ausbildung gastraler Metaplasien im Duodenum führen. Eine Besiedlung dieser Duodeno-Gastral-Metaplasie durch *Helicobacter pylori* führt bei einigen Patienten zu kleineren Erosionen.

Im Bereich einer solchen *Locus minoris resistentia* können zusätzliche Faktoren wie ein saures Magensekret usw. viel eher wirken und letztlich den manifesten Schleimhautdefekt herbeiführen.

Letztlich werden 90 % bzw. 70% Ulkus duodeni bzw. Ulkus ventriculi durch *Helicobacter pylori* verursacht.

Helicobacter pylori ist in histologisch normaler Schleimhaut nicht nachweisbar. Werden aber *Helicobacter pylori* in der Schleimhaut nachgewiesen, so finden sich in der Schleimhaut erhebliche Veränderungen in Form von Gastritis [Stolte M, et al. 1989].

Bis zum Jahre 1983 wurde im Rahmen der Pathogenese der gastroduodenalen Entzündung davon ausgegangen, dass die Entstehung der chronisch aktiven gastroduodenalen Entzündung durch Alkoholismus, hohen Nikotinkonsum, falsche Ernährung oder/und psychogene Faktoren wie Stress entsteht. Die ausschließliche Annahme dieser Faktoren hat sich für das Krankheitsbild als unzureichend erwiesen. Die einzig sicheren Beweise für den Kausalzusammenhang von *Helicobacter pylori* und den Ulkuserkrankungen erbrachten die beiden Selbstversuche von Marshall und Morris [Marshall et al., 1986; Morris et al., 1987]. Bei den Probanden stellten sich nach Ingestion von *Helicobacter pylori*-haltigen Lösungen dyspeptische Beschwerden ein. Eine nach 2 Wochen durchgeführte Biopsie ergab histologisch einen Fall akuter *Helicobacter pylori*-positiver Gastritis. Die Koch'schen Postulate wurden hierdurch erfüllt.

Die Übertragung von *Helicobacter pylori* erfolgt höchstwahrscheinlich von Mensch zu Mensch, wobei der spezifische Transmissionsmodus nicht eindeutig geklärt ist. Aufgrund des heutigen Forschungsstandes geht man jedoch davon aus, dass das Hauptreservoir des *Helicobacter pylori* der Mensch ist. Damit kann die Infektion entweder oral - oral oder fäkal - oral übertragen werden [Hopkins et al., 1993].

Das geographische und soziale Verteilungsmuster von *Helicobacter pylori*-Infektionen lässt eine fäkal-orale Übertragung für möglich erscheinen. Diese Hypothese wird darauf gestützt, dass *Helicobacter pylori* einige Male erfolgreich aus dem Stuhl infizierter Personen kultiviert werden kann-

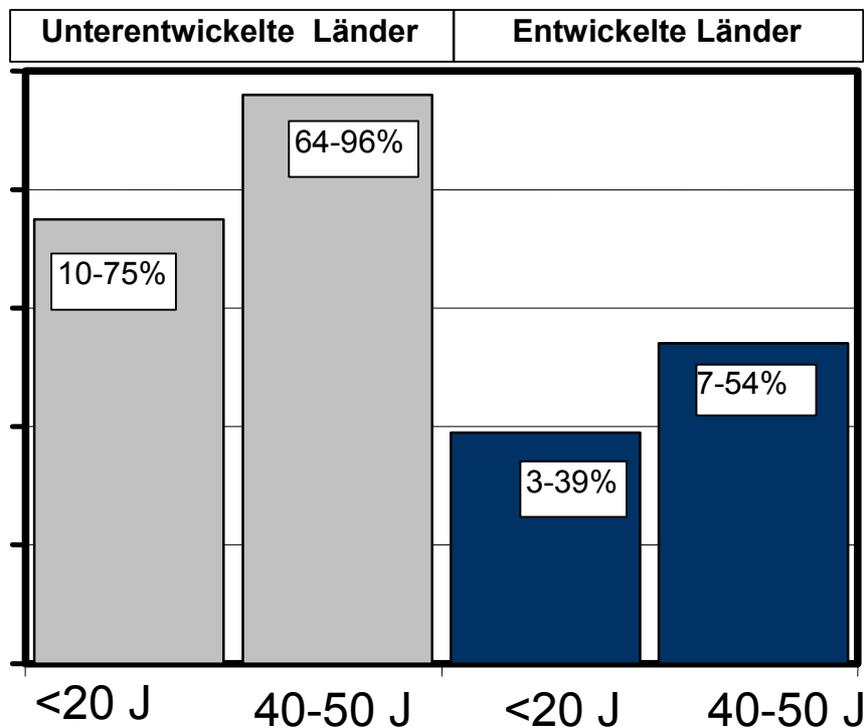
ten [Haas, 1995; Berkowicz et al., 1987) und dass der Keim die Fähigkeit besitzt, für Tage im Wasser zu überleben.

Im Rahmen der Pathogenese des Magenkarzinoms und Lymphoms des Magens, wird auch die Infektion mit *Helicobacter pylori* diskutiert. In 60% der Fälle sind Magenkarzinome mit der *Helicobacter pylori* - Gastritis assoziiert. Unklar ist derzeit, warum nur sehr wenige Patienten, nämlich nur etwa 1 Promille der mit *Helicobacter pylori* infizierten, ein Magenkarzinom entwickeln. In einer neueren umfangreichen epidemiologischen Studie betreffend den Zusammenhang der Entstehung von Magenkarzinomen und der *Helicobacter pylori* - Infektion wurden CagA - Antikörper analysiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass CagA-Antikörper - positive Personen ein 5,8-fach höheres Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines Magenkarzinoms aufweisen als Personen, die *Helicobacter pylori* negativ waren. Dieses Resultat betraf sowohl das Karzinom als auch die Gastritis vom diffusen Typ. Bei den Personen, die keine CagA-Antikörper aufweisen, besteht nur ein geringes Risiko für die Entwicklung eines Magen-Karzinoms [Personnet et al., 1997]. Im Einzelnen wurde berichtet, dass mit *Helicobacter pylori* eine Erhöhung des Tumormarkers Ca 19-9 assoziiert ist [Labenz, 1996]. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat in diesem Zusammenhang 1994 *Helicobacter pylori* als erste Klasse Kanzerogen eingestuft. Ein eindeutiger Zusammenhang besteht dagegen zwischen MALT-Lymphom und *Helicobacter pylori* Infektion. So können 80% der niedrigmalignen Lymphome durch *Helicobacter pylori* Eradikation therapiert werden [Boot, 1995].

1.6 Epidemiologie

Die *Helicobacter pylori* Infektion hat eine weltweite Verbreitung. Eine *Helicobacter pylori* Infektion ist in den unterentwickelten Ländern in größerem Ausmaß anzutreffen als in den entwickelten Ländern (Abb.1a). Mehr als die Hälfte der Population in den unterentwickelten Ländern infizieren sich im Alter von ca. zehn Jahren. Die Infektionshäufigkeit steigt bis zu 80% im jungen Erwachsenenalter. In den entwickelten Ländern steigt die Infektionsrate mit dem Alter. 70% der Population sind im siebzigsten Lebensjahr infiziert. Eines der wichtigsten Risikofaktoren für die *Helicobacter pylori* Infektion ist neben dem Faktor Alter der wenig entwickelte, sozioökonomische Status der Bevölkerung. Enge Wohnverhältnisse, kontaminiertes Wasser und schlechte hygienische Bedingungen sind maßgebende Ursachen für eine *Helicobacter pylori* Infektion [Al-Moagel, et al. 1990].

Abbildung 1a: Altersverteilung der *Helicobacter pylori* Infektion in Abhängigkeit zu Unterentwickelten und Entwickelten Ländern



Der chronische Verlauf der *Helicobacter pylori* Infektion kann durch die Antikörperbildung der Wirte nicht verhindert werden. In der Literatur wird diskutiert, dass die Antikörper *Helicobacter pylori* der Mucosa nicht eliminieren können [Harris, 1997].

In den entwickelten Ländern ist die Reinfektion nach einer erfolgreichen Behandlung sehr gering. Die Reinfektionsrate beträgt wahrscheinlich weniger als ein Prozent pro Jahr, jedoch liegt diese bei Kindern höher [Harris, 1997]. Die Übertragung der *Helicobacter pylori* Infektion wird oral-oral oder fäkal-oral angenommen [Pearson, 1985]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Annahme. Der menschliche Wirt stellt das Reservoir dar. Für ein tierisches-, oder natürliches Reservoir konnte der Beleg bis dato nicht erbracht werden.

In mehreren Studien konnte eine Zunahme der Inzidenz der Infektion mit *Helicobacter pylori* bei steigendem Lebensalter [Siurala et al., 1988] sowie aufgrund sozialer und ökonomischer Faktoren der Lebensweise [Graham u. Malaty, 1994] nachgewiesen werden. Die Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion zeigt große Unterschiede. Um dies anhand regionaler Unterschiede zu kontrastieren, werden die Untersuchungsergebnisse folgender Länder herangezogen:

In Frankreich wurden Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass 3,5 % dieser Altersgruppe positiv infiziert waren [Mégraud F. et al. 1989]_a.

In Algerien wurde in der gleichen Altersgruppe ein Anteil von 45,2 % der Kinder positiv gefunden [Mégraud F. et al. 1993], hingegen waren in Indien unter den gleichen Voraussetzungen 60 % der Kinder infiziert [Graham DY. et al., 1991].

Bei der Verbreitung von *Helicobacter pylori* bestehen keine Zweifel an ethnischen, regionalen und sozialen Unterschieden, wobei hinsichtlich der letztgenannten vor allem differenziert werden kann hinsichtlich der jeweiligen Größe der Familie, dem Familieneinkommen, der Wohnsituation sowie regionaler binnenspezifischer Unterschiede. Hingegen kann kein Unterschied zwischen den Geschlechtern, dem Wohnort oder aber der jeweiligen Quelle der Wasserversorgung ausgemacht werden. Fiedorek und seine Mitarbeiter haben in einer Untersuchung herausgefunden, dass die Infektionsrate mit dem Alter ansteigt, in der schwarzen eine höhere Rate als in der weißen Bevölkerung existiert und eine entgegengesetzte Beziehung zur sozioökonomischen Schicht besteht [Fiedorek et al., 1991].

Die Studie von Perez-Perez GI, welche in Thailand durchgeführt wurde zeigt, dass die Prävalenzraten von *Helicobacter pylori*-Infektionen in Thailand eine höhere ist als diejenige in Industriestaaten. Bis zum 30. Lebensjahr ist in Industriestaaten eine *Helicobacter pylori*-Infektion nicht verbreitet, sie erreicht im 70. Lebensjahr einen Spitzenprävalenzwert von 50 %. Die Infektionsrate von *Helicobacter pylori* kommt innerhalb der Landbevölkerung in der Altersgruppe der 5 – 9-jährigen auf 12,5 %, steigt in der Folge auf 55 % bei Vollendung des 30. Lebensjahres an und erreicht den Spitzenwert von 75 % bei der Altersgruppe der 30 bis 49-jährigen [Perez-Perez GI et al. 1990]. In einem Waisenhaus in Bangkok, wo gastrointestinale Infektionen vermehrt auftraten, zeigen bis zu 74% der 1 bis 4-jährigen Kinder auf *Helicobacter pylori* eine seropositive Reaktion. Diese hohe Infektionsrate erklärt sich möglicherweise durch die direkte Mensch-zu-Mensch-Übertragung (oral-oral) [Perez-Perez GI et al., 1990]. Die australische Arbeitsgruppe um Hardikar hat im Jahre 1991 363 Kinder und junge Erwachsene im Alter von 0,1 bis 26 Jahren mit gastroduodenalen Symptomen untersucht. Als Ergebnis wurde ermittelt, dass lediglich 8 % der Patienten mit *Helicobacter pylori* infiziert waren [Hardikar W. et al. 1991].

Die Infektion mit dem Erreger der *Helicobacter pylori* ist evidenterweise von den hygienischen Gegebenheiten abhängig. Das belegen viele Daten, die in Studien hinsichtlich unterentwickelter Länder ermittelt wurden.

In diesen Ländern liegt die Seroprävalenz der *Helicobacter pylori* - Infektion im Kindesalter um mehr als das Zehnfache höher als in den untersuchten Ländern der Europäischen Union, der USA und Kanada [Perez-Perez GI. et al. 1990; Graham DY. et al.1991].

Dagegen haben diese epidemiologischen Untersuchungen ein definitives Ergebnis bezüglich der Ermittlung der Infektionsquelle, des Infektionsweges und des Infektionszeitpunktes der *Helicobacter Pylori*-Infektion nicht erbringen können. Hierbei bereitet vor allem die Klärung der Frage Schwierigkeiten, wie eine *Helicobacter pylori*-Infektion erfolgt und in welchem Zeitpunkt bzw. wie sie vermieden werden und wie eine dauernde Eliminierung des Keimes erzielt werden kann. Alle diese offenen Fragen bedürfen einer grundlegenden Untersuchung der Infektionsquelle.

1.7 Zielstellung der Studie

Ziel dieser Studie ist es die Prävalenz der Durchseuchung bzw. einer Infektion mit *Helicobacter pylori* in unterschiedlichen ethnischen Gruppen der deutschen Wohnbevölkerung zu evaluieren. Als entsprechende Bezugsgröße dienten deutsche und türkische Bürger. Darüber hinaus soll durch diese Untersuchungen geklärt werden, welche Faktoren zu den vermuteten unterschiedlichen Infektionsraten führten.

Die Bezugsgröße wurde aus dem Grunde gewählt, da bis dato keine vergleichbaren Untersuchungen über die Epidemiologie der *Helicobacter pylori* Infektion bei Deutschen im Vergleich zu in Deutschland lebenden Türken existieren.

Als Marker für die Prävalenz wurden serologische Untersuchung in Form von IgG Antikörper-Titer gegen *Helicobacter pylori* gewählt. Diese Methodik ermöglicht, im Labor Proben relativ rasch ohne Risiko für die Probanden zu erfassen.

Beobachtet wurden deutsche Probanden und türkische Kollektive in der Bundesrepublik Deutschland sowie in der Türkei geborene Türken, die nach Geschlecht getrennt in verschiedenen Altersgruppen vom Neugeborenen bis zum 30. Lebensjahr eingeteilt wurden. Parallel dazu wurden des weiteren 38 Neugeborene und deren Mütter in der Türkei untersucht.

Als Proben dienten Blutuntersuchungen von Patienten aus der Kinderklinik (1023 Proben), der Poliklinik (21 Proben) und einigen pädiatrischen Praxen (39 Proben). Verwendet wurden Restsera, die bei den Routinelaboruntersuchungen anfielen. Die Seren wurden sodann in das Gastroenterologische Labor der Medizinischen Poliklinik III der Universitätsklinik Gießen verbracht, dort wurden die Proben ausgewertet.

2. Methodik

2.1 Vorbemerkung

Für die hier vorliegende Studie wurden 1083 Probanden mittels der ELISA - IgG - Methode untersucht. Der Zahl von 408 türkischen Probanden des türkischen Kollektivs standen 675 deutsche Probanden gegenüber.

2.2 Probandenauswahl der Studie

2.2.1 Kriterien der Probandenauswahl

In der Kinder- und Poliklinik wurde eine Zufallsauswahl getroffen. Hierbei wurden Serumproben nicht-selektionierter Probanden, die zu anderen diagnostischen Zwecken entnommen wurden, analysiert. Das Alter der Probanden reichte von 0 - 30 Jahre, es wurde anhand des jeweiligen Geburts- sowie des Blutabnahmedatums ermittelt. Um in die Auswahl zu gelangen, mussten die Probanden das Kriterium, der deutschen oder der türkischen ethnischen Gruppe zugehörigkeit, erfüllen. Die Vorauswahl wurde zunächst anhand der Familiennamen getroffen. Aufgrund der Durchsicht der Krankenakte mit Erlaubnis sowohl der Patienten selbst als auch der behandelnde Ärzte konnte die endgültige ethnische Zuordnung erfolgen.

Zur Ermittlung des Infektionszeitpunktes, wurde eine Altersstufung vorgenommen. Eine Klassifizierung erfolgte in insgesamt sieben Gruppen. Folgende Tabelle dokumentiert die altersspezifische Kategorisierung sowie die Anzahl der Probanden in ethnischer Differenzierung:

Tabelle 1: Altersspezifische Kategorisierung, Anzahl der gesamten Probanden sowie ethnische Differenzierung

Alterskategorie im Jahren	Anzahl Türkisches Kollektiv	Anzahl Deutsche Probanden	Gesamt Anzahl
0,0 - 0,5	24	117	141
0,51 - 5	82	186	268
5,1 - 10	81	151	232
10,1 - 15	94	131	225
15,1 - 20	52	37	89
20,1 - 30	75	53	128
Gesamt	408	675	1083

2.2.2 Probengewinnung

Einige Proben wurden von niedergelassenen Kinderärzten (39 Probanden) für die Untersuchung zur Verfügung gestellt. Nach Vereinbarung mit den Ärzten der Kinderklinik und dem Zentrallabor wurden Restseren für die vorliegende Untersuchung zur Verfügung gestellt. Das Blut wurde bei 3000 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert und anschließend analysiert. Die Seren wurden bei -20° Celsius in Einfrierröhrchen aufbewahrt.

2.2.3 Probengewinnung in der Türkei

Weitere 76 Proben wurden in der Türkei - nach entsprechender Zustimmung der Eltern - von Neugeborenen und deren Müttern entnommen.

Diese Proben wurden in einem Kühlaggregat am selben Tag nach Deutschland verbracht; sie wurden in der Folge in toto gesondert ausgewertet.

2.2.4 Untersuchungszeitraum

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf die Jahre 1992 bis 1994. Es wurden 1840 Proben entnommen und mit Hilfe der SYNELISA - Methode (Firma Elias, Freiburg) ausgewertet. Diese Zahl umfasst nicht die oben bereits genannten 76 Proben aus der Türkei. Von den 1840 entnommenen Proben konnten letztlich nur 1083 für die vorliegende Studie herangezogen werden. Der Grund

hierfür liegt entweder in der Doppelbestimmung der Probanden oder es fehlten die genannten Kriterien, die der Probandenauswahl zugrundegelegt wurden, z.B. das Geburtsdatum und die eindeutige ethnische Zugehörigkeit des Probanden.

2.2.5 Weitere erhobene Merkmale

Retrospektiv wurde anhand der Daten der entsprechenden Archivakte der Kinderklinik die noch fehlenden Daten bezüglich des Geburtsortes, der familiären Verhältnisse, des Alters der Eltern, des Berufes der Eltern, der Geschwister sowie die Einweisungsdiagnose ermittelt, soweit dies aus den Unterlagen evaluiert werden konnte (s. Anhang).

2.3 Diagnostisches Nachweisverfahren

Für die *Helicobacter pylori*-Diagnostik stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung. Man unterscheidet zunächst die analytischen Methoden unter Verwendung von Kohlenstoffisotopen von serologischen Verfahren sowie gastroscopische Untersuchungen mit Biopsie - Entnahmen.

Für die Zwecke vorliegender Studie erfolgte die Diagnosesicherung durch serologischen Antikörpernachweis mit ELISA - IgG. (Fa. ELIAS^R 1996).

2.3.1 Vorstellung der ELISA - Methode

Es gibt eine große Auswahl kommerziell verfügbarer ELISAs, die teilweise hochgereinigte und spezifische *Helicobacter pylori*-Antigene verwenden. Die Sensitivität der am besten dokumentierten ELISAs liegt bei 90 - 98 % und ihre Spezifität bei 88 - 95 % im Vergleich mit direkten Nachweisverfahren.

In unterschiedlichen Untersuchungen [Zöller L. et al., 1993; Evans, DJ. et al., 1989] konnte gezeigt werden, dass der serologische Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* eng korreliert mit dem kulturellen bzw. mikroskopischen Nachweis - diese Methode repräsentiert den bestmöglichen Nachweis - von *Helicobacter pylori*. Patienten ohne Infektion mit *Helicobacter pylori* weisen keine erhöhten Immunglobulin-Spiegel auf. Eine negative *Helicobacter pylori* - Serologie macht deshalb den Zusammenhang einer Mageninfektion mit diesem Erreger sehr unwahrscheinlich.

Anhand der serologischen Diagnostik kann der Nachweis *Helicobacter pylori*-spezifischer Antikörper erfolgen, da der Keim außer einer lokalen Immunreaktion mit Bildung von IgA - Antikörpern und auch eine systemische Immunreaktion mit Bildung von IgG - Antikörpern auslöst. Dabei hat sich herausgestellt, dass aufgrund der bisherigen Testergebnisse [Malfertheiner P et. al., 1989] die ELISA - IgG - Methode für die epidemiologische Untersuchung, die Überprüfung des Therapieerfolges sowie bei den Primärdiagnosen bei Kindern die geeignetste ist. Dieses Verfahren hat eine 93 %-ige Spezifität und eine 95 %-ige Sensitivität auf die *Helicobacter pylori*-Infektion assoziiert. In der Literatur finden sich gar Beispiele, die eine 100 %-ige Sensitivität aufweisen.

In den Studien von Ewans DJ et al. [Ewans DJ et al., 1989] und Wulffen H et al. [Wulffen H, et al. 1988] finden sich in 5 - 10 % der Fälle *Helicobacter pylori*-positive IgG - Antikörper - Titer, bei denen histologisch keine Gastritis nachgewiesen wurden im Gegensatz zu einem erhöhten Antikörpertiter.

Dieses Ergebnis wird wie folgt interpretiert: In diesen Fällen wird der negative histologische Befund entweder durch fleckartige Erscheinungsformen der *Helicobacter pylori* einer negativen Probe entnommen oder der Antikörper persistiert besonders lange, ohne dass der diesbezügliche Grund ersichtlich ist. Goodwin et al. haben demgegenüber darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit besonders schweren Gastritiden niedrige Antikörpertiter vorkommen [Goodwin CS. et al. 1985]. Es erfolgte eine Überprüfung der Spezifität der Antikörperantwort durch Absorptionsversuche aufgrund differenter Keimspezies, wobei die Vorreiter der ersten diesbezüglichen Experimente Goodwin et al. waren. Hierbei verglichen die Autoren Antikörpertiter eines positiven Serums nach Absorption mit *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* und *Helicobacter pylori*. Es zeigte sich eine vierfach stärkere Senkung des Titers zwischen *Helicobacter pylori* und den anderen Keimen, was im Übrigen resultativ durch die Untersuchung von Perez - Perez GI seine Bestätigung findet [Perez-Perez GI. et al. 1990].

Nicht zuletzt aufgrund der geringfügigen Kosten sowie praktischer Erwägungen insbesondere bezüglich einer *Helicobacter pylori*-Diagnostik bei Kindern erweist sich die angewandte Untersuchungsmethode als die empfehlenswertere. Darüber hinaus erweisen sich die gewonnenen Untersuchungsergebnisse als prinzipiell geeignet zur Überwachung der Therapie, epidemiologischer Untersuchungen sowie der Primärdiagnostik [Malfertheiner P. 1988].

Einige Autoren empfehlen serologische Testverfahren, die als *Helicobacter pylori* Screening bei Risikopatienten und bei Kleinkindern als Endoskopieersatz eingesetzt werden können. Dabei muss die jeweils zu verwendende Methode an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Diesbezüglich lässt sich hingegen keine bestimmte Methode favorisieren.

Damit dieses Verfahren routinemäßig eingesetzt werden kann, ist eine weitere methodische Verbesserung unabdingbar, wenngleich es in den letzten Jahren gelang, die Methode deutlich zu verbessern. Der niedrige Kostenfaktor spricht hingegen für die Beibehaltung der hier favorisierten Methode bei epidemiologischen Untersuchungen. Die Auswertung der serologischen Untersuchung erfolgte blind, von unabhängigen Untersuchern als *Helicobacter pylori* infiziert wurden Probanden mit einem Antikörper - Titer über 10 U/ml Serum angesehen (Elias - Medizintechnik 1996).

Für die vorliegende Studie wurden SYNELISER (ELIAS^R, Freiburg). Hierbei werden *Helicobacter pylori*-Antigene immobilisiert und an den Wandungen der einzelnen Kavitäten binden spezifische Antikörper.

Innerhalb eines zweiten Schrittes werden die gebundenen Antigen- Antikörperkomplexe mit einem enzymmarkierten Anti- Human- IgG - Antikörper zu einem indirekten Enzym markierten Antigen - Antikörperkomplex gebunden.

In einem weiteren Schritt setzt der enzymmarkierte Antigen- Antikörperkomplex ein zugegebenes Substrat zu einer gefärbten Lösung um. Die Farbentwicklung des Chromogens ist abhängig von der im Komplex gebundenen Enzymkonjugatmenge und damit zu der gesuchten *Helicobacter pylori*-Antikörper - Konzentration proportional.

Bei den auf diese Weise gewonnenen Proben werden mit einem Plattenphotometer bei 450 nm die optische Dichte gemessen, anhand derer können die Konzentrationen der *Helicobacter pylori*-Antikörper in Patientenserum berechnet werden. Unter Einbeziehung der sechs Standards mit bekannter Konzentration errechnet ein Computerprogramm die Antikörpertiter der unbekannteren Seren in U/ml. Die im Assay untersuchte Kontrolle mit bekannten Titern dient der Überprüfung der Genauigkeit der Arbeitsmethode.

Die hier verwendete SYNELISER - Methode besitzt eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 82 % [Glupczynski Y. et al. 1993].

2.3.2 Beschreibung und Analyse retrospektiv gewonnener Daten

Anhand der entsprechenden Krankendokumentationen werden die retrospektiv gewonnenen Daten beschrieben und analysiert unter folgenden Aspekten. Aufgrund des erarbeiteten und des zu verwendenden Fragebogens wurde intendiert, für *Helicobacter pylori* Infektionen relevante Aspekte

herauszukristallisieren. Da dies im Vorfeld nicht erfolgen konnte, wurden anschließend anhand der Patientenakten - soweit diese Angaben dokumentiert wurden - die einzelnen infektionsrelevanten Aspekte herausgestellt.

Diese sind:

- Geburtsort
- Anzahl der Geschwister
- Diagnose
- Alter der Mutter
- sozialer Status anhand des Berufes der Eltern
- der Rangordnung der Probanden. (im Vergleich zu Geschwistern).

Nicht für alle untersuchten Probanden konnten die erstrebten Daten gewonnen werden. Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich in Relation zur Gesamtzahl von 1083 Probanden: bei 634 Probanden konnte eine Einweisungsdiagnose, bei 421 Probanden das Alter der Mutter ermittelt werden. In 128 Fällen ließ sich der Beruf des Vaters ermitteln. Bei 436 Probanden konnte die Anzahl der Geschwister ermittelt werden. In 269 Fällen von 436 konnte bei türkischen Probanden der Geburtsort festgestellt werden.

2.4 Eigene Methode zur Ermittlung des Erregervorkommens

2.4.1 Anfangsverdacht

Der Anfangsverdacht aufgrund von Erfahrungswerten in der Poliklinik sowie aufgrund von Untersuchungsergebnissen in der Literatur ging in die Richtung, dass die Infektion oral - oral sowie fäkal - oral erfolgen könnte, wodurch sich die hohe Infektionsrate innerhalb der Entwicklungsländer erklären ließe. Im Gegensatz zu Industrieländern besteht hier eine geringe Infektionsrate. Um eine Bestätigung dieser Erfahrungswerte nachzuprüfen, sollten die genannten Lebensgewohnheiten, sozioökonomischer Status sowie familiensoziologische Faktoren (Alter der Mutter, Anzahl der Geschwister, Rangordnung der Probanden) von türkischen und deutschen Probanden, insbesondere die Ernährungsgewohnheiten, näher untersucht werden und dabei gegebenenfalls Rückschlüsse auf das Erregerreservoir und den Übertragungsmodus gezogen werden.

2.4.2 Intention der eigenen Methode

Es wurde eine Methode intendiert, mit deren Hilfe ein Erreger aus der Nahrung isoliert werden kann. Dabei wurde der Erreger herangezüchtet und in Nahrungsmittel geimpft. Von diesem sollte der Erreger isoliert werden. Diese Versuche hingegen schlugen - aus welchen Gründen auch immer - fehl, mit Ausnahme der Versuche bezüglich des Trinkwassers. Hier gelang eine Rekultivierung für eine Zeitspanne von 24 Stunden, bei einer Temperatur von 25 – 40 Grad Celsius.

In einem Rhythmus von zwei Stunden konnte der Erreger aus dem Wasser rekultiviert werden.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt durch Vergleich von relativen Häufigkeiten mittels des χ^2 Square-Tests für Vierfeldertafeln sowie durch Anpassung der Daten an das Log-Lineare Model zur Berechnung von Relativen für die Variablen Alter, Geschlecht, Geburtsort, sowie die Relativen anamnestisch erhobenen Daten zu Sozialstatus, Alter der Mutter, Alter der Vater, Beruf der Eltern, Anzahl der Geschwistern, Diagnose, und Rangordnung der Kinder [Sachs L., 1974].

3. Ergebnisse

3.1.1 Probandenauswahl

Im folgenden sollen anhand von Tabellen und Abbildungen die durch die Anwendung der oben geschilderten Methode (vgl. Kapitel 2 der Arbeit) erzielten Ergebnisse vorgestellt werden. Dabei werden die einzelnen, innerhalb der Methode beschriebenen Schritte zugrundegelegt.

3.1.2 Kriterien

3.1.3 Geschlechterverteilung, Ethnische Herkunft

Tabelle 2: Verteilung des Kollektivs nach Geschlecht und Ethnie

Ethnie	Türken		Deutsche	
	n	%	n	%
Geschlecht				
Weiblich	180	44,1	302	45,3
Männlich	228	55,9	364	54,7
Gesamt	408	38,0	666	62,0

($P=0,6946$, keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung der Gruppen)

Tabelle 2 gibt eine Gesamtübersicht über die Verteilung der Geschlechter bei türkischen und deutschen Studienteilnehmern. Zunächst wurden 1840 verfügbare Seren in die Untersuchung einbezogen. Da in der Kinderklinik viele Patienten stationär behandelt wurden, lagen von gleichen Patienten Serumproben häufig mehrfach vor. Aus den Rohdaten konnten die Daten von 1083 Probanden für die Untersuchung herangezogen werden. Diese verteilten sich geschlechtsspezifisch wie folgt: Es wurden insgesamt 482 weibliche und 592 männliche Probanden untersucht. Ohne Geschlechterdifferenzierung bestand die Probandenauswahl zu 38% aus türkischen und zu 62% aus deutschen Teilnehmern. Es fanden sich im Vergleich der Geschlechterverteilung keine signifikanten Unter-

schiede zwischen den Ethnien. In beiden Kollektiven überwogen männliche Probanden. Ohne Differenzierung der Ethnie ergibt sich ein Anteil von 55,1% bei männlichen und 44,9 % bei weiblichen Probanden.

Da die Geschlechterverteilung zwischen Türken und Deutschen ausgewogen war und sich auch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz einer *Helicobacter pylori*-Infektion nachweisen ließen, wurde bei den folgenden Analysen auf eine Geschlechtsstratifizierung verzichtet und diese Personen in die Auswertung mit einbezogen.

Es konnte gezeigt werden, dass

- die Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung innerhalb der vorgegebenen Alterskategorien statistisch derjenigen hier untersuchten deutschen Probanden in etwa entspricht,
- die Geschlechtsverteilung der in der Bundesrepublik Deutschland lebenden Türken (Wohnbevölkerung) innerhalb der vorgegebenen Alterskategorien statistisch derjenigen hier untersuchten in der Bundesrepublik Deutschland lebenden Türken in etwa entspricht.

Die folgende Übersicht dokumentiert die entsprechenden Daten, welche den Angaben des Statistischen Bundesamts entsprechen (unter Zugrundelegung des Mittelwertes der Jahre 1994 bis 1996, die gleichzeitig den Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie bilden).

Tabelle 3a: Verteilung der türkischen und deutschen Probanden nach Geschlechter.

Geschlecht	Deutschen		Türken	
	Anzahl der Probanden	Prozente	Anzahl der Probanden	Prozente
Weiblich	302	45,3%	180	44,1%
Männlich	364	54,7%	228	55,9%
Summe	666	100%	408	100%

Tabelle 3b: Verteilung des türkischen Kollektivs nach Geschlecht und Geburtsort

Geburtsort	Türken, in der BRD geboren		Türken, in der Türkei geboren	
	n	%	n	%
Männlich	95	55,6	60	61,2
Weiblich	76	44,4	38	38,8
Gesamt	171	63,6	98	36,4

($P = 0,365$, keine signifikanten Unterschiede in Geschlechtern; von 129 der Probanden (31,62%) konnte keine Angaben über den Geburtsort gemacht werden)

Die Tabelle 3a zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb des türkischen Kollektivs der Studienteilnehmer. Die Tabelle 3b zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb des türkischen und der deutschen Bevölkerung. Es überwiegt hierbei die Anzahl der männlichen Probanden: sowohl hinsichtlich der Anzahl der in der Bundesrepublik Deutschland geborenen ($n = 95$) als auch der Anzahl der in der Türkei geborenen ($n = 60$) Probanden.

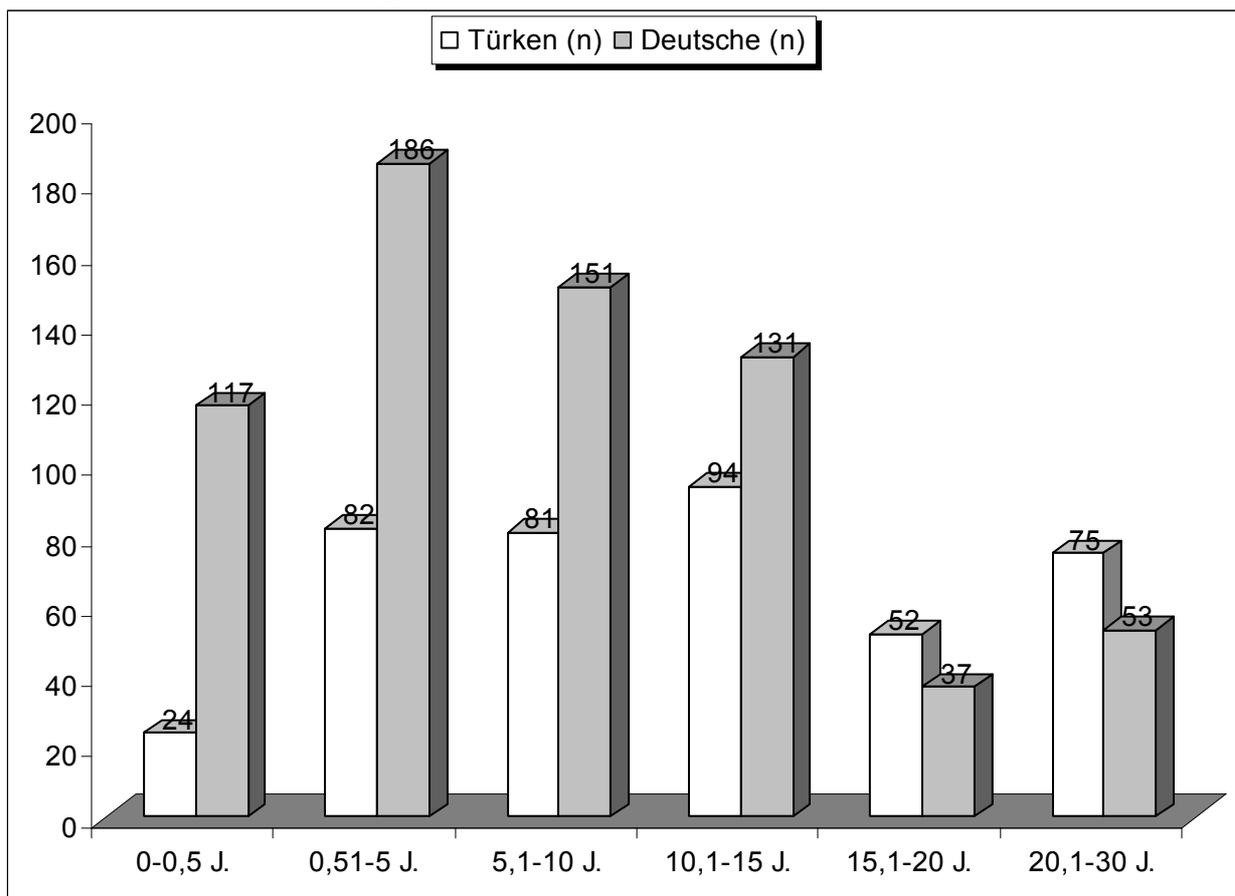
Die durchschnittliche geschlechtsspezifische Verteilungsrate liegt ebenfalls unter derjenigen der männlichen Probanden. Die Anzahl der in der Türkei geborenen weiblichen Probanden beträgt 38, der in Deutschland geborenen 76.

Diese geschlechtsspezifische Verteilung entspricht derjenigen in der BRD lebenden Türken nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes in der Berechnung des Mittelwertes der Vergleichsjahre 1994 bis 1996 (für den männlichen Anteil ergibt sich ein Mittelwert von 54,65%, für den weiblichen von 45,35%) [Statistisches Bundesamt, Jahrbuch 1994 bis 1996].

Für die deutsche Bevölkerung ergibt sich insgesamt für die in dieser Studie untersuchten Gruppe, also für die Alterskategorien von 0 bis 30 Jahren, eine geschlechtsspezifisch konstante Verteilung innerhalb der Bevölkerung, also jeweils eine Quote von 48,67% weiblich und 51,33% männlich. Für die in der Bundesrepublik Deutschland geborenen Türken lässt sich bei gleicher Kategorisierung ein 10%-iger Überhang hinsichtlich des männlichen Geschlechts feststellen.

3.1.4 Altersverteilung, Ethnische Herkunft, Geburtsort

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Altersverteilung türkischer und deutscher Studienteilnehmer im Vergleich



Anmerkung: Die Zahlen über den Säulen zeigen die Absolutwerte innerhalb der einzelnen Alterskategorien.

Tabelle 4: Altersverteilung des untersuchten türkischen und deutschen Kollektivs

Alterskategorie	0-0,5 J.	0,51-5 J.	5,1-10 J.	10,1-15 J.	15,1-20 J.	20,1-30 J.	gesamt
Türken (n)	24	82	81	94	52	75	408
(%)	5,9	20,1	19,9	23,0	12,7	18,4	
Deutsche (n)	117	186	151	131	37	53	675
(%)	17,3	27,6	22,4	19,4	5,5	7,9	

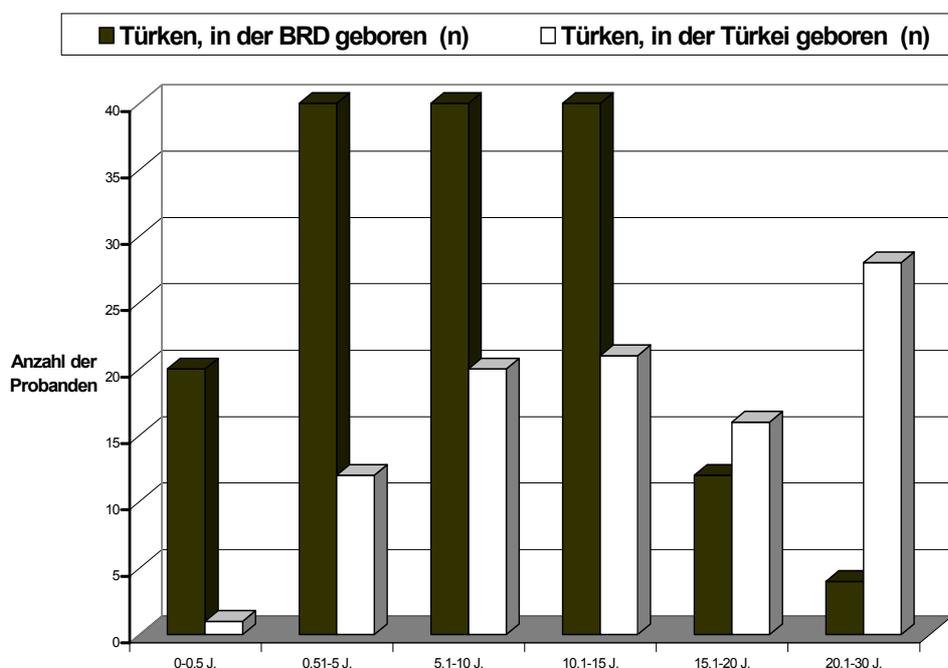
Die Auswertung der Altersverteilung beider Kollektive ergibt sich aus Tabelle 4 und Abbildung 1.

Bei deutschen Teilnehmern bis zum 15. Lebensjahr fand sich eine relativ ausgewogene Altersstruktur mit Absolutzahlen zwischen 117 in der Alterskategorie der Säuglinge bis zu einem Alter von 6 Monaten und 186 in der Altersklasse von 6 Monaten bis zu 5 Jahren. Damit lag bei deutschen Teilnehmern die durchschnittliche Belegung der ersten vier Alterskategorien bei einem Wert zwischen 17,3 % bis 27,6 %. Auf die folgenden zwei Altersklassen von 15 bis 20 Jahren und von 20 bis 30 Jahren entfielen dagegen nur 5,5 % bzw. 7,9 % der deutschen Teilnehmer. Im Gegensatz hierzu war die Altersstruktur bei den türkischen Probanden zu den älteren Jahrgängen hin verschoben, so dass sich im statistischen Vergleich der Häufigkeitsverteilungen mittels Chi-Square-Tests hochsignifikante Unterschiede ergaben. Nur 5,9 % aller Türken waren jünger als 6 Monate (n= 24). Dagegen war in den übrigen Altersklassen eine relativ homogene Altersstruktur vorzufinden mit einer relativen Belegung der Altersklassen zwischen 12,7 % und 23 %. Trotz dieser Unterschiede in der Altersverteilung, vor allem an den beiden Enden des gewählten Altersfensters, waren die Stichprobenumfänge innerhalb jeder Altersklasse ausreichend groß zur Durchführung eines statistisch validen Vergleichs zwischen den beiden Kollektiven unterschiedlicher Ethnie.

Tabelle 5: Altersverteilung des untersuchten türkischen Kollektivs

Alterskategorie	0-0,5 J.	0,51-5 J.	5,1-10 J.	10,1-15 J.	15,1-20 J.	20,1-30 J.	gesamt
Türken, in der BRD geboren (n)	20	49	44	42	12	4	171
(%)	11,7	28,7	25,7	24,6	7	2,3	63,6
Türken, in der Türkei geboren (n)	1	12	20	21	16	28	98
(%)	1,0	12,2	20,4	21,4	16,3	28,6	36,4

Abbildung 2: Altersverteilung des untersuchten türkischen Kollektivs



Aus Tabelle 5 und Abbildung 2 ergibt sich die Verteilungsrate des türkischen Kollektivs, gruppiert in Geburtsort und Altersklasse. Es muss angeführt werden, dass sich in der Altersgruppe von 0 bis 0,5 Jahren nur ein Proband befindet. Mit Erreichen der 15 Lebensjahre nimmt die Anzahl der Probanden, die in der Bundesrepublik Deutschland geboren sind, ab, mit zunehmendem Alter nimmt hingegen die Anzahl der in der Türkei geborenen Probanden zu.

3.1.5 Anzahl der Probanden in Abhängigkeit zum Alter der Mutter

Insgesamt konnten 421 Angaben verzeichnet werden.

Abbildung 3: Streuung der ELISA - IgG positiven deutschen Probanden in Abhängigkeit vom Alter der Mutter.

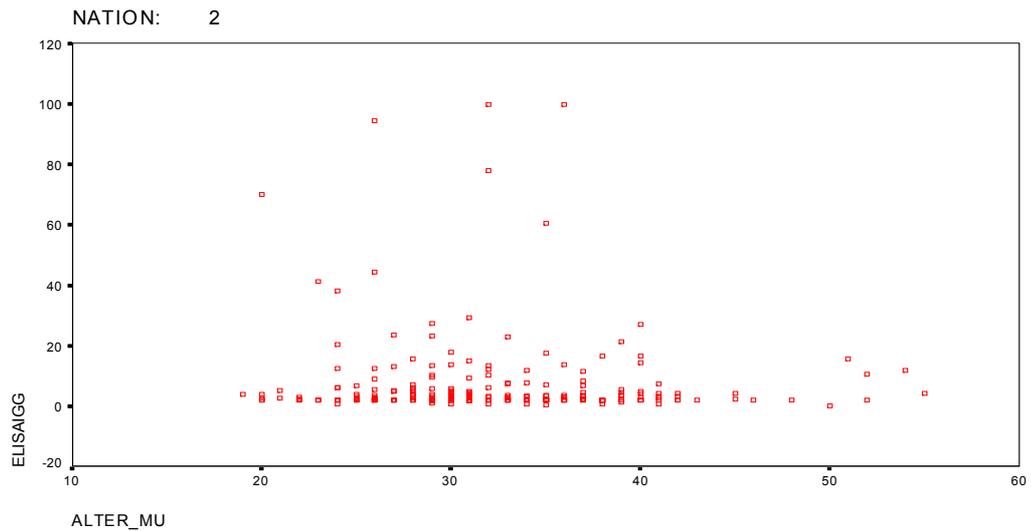
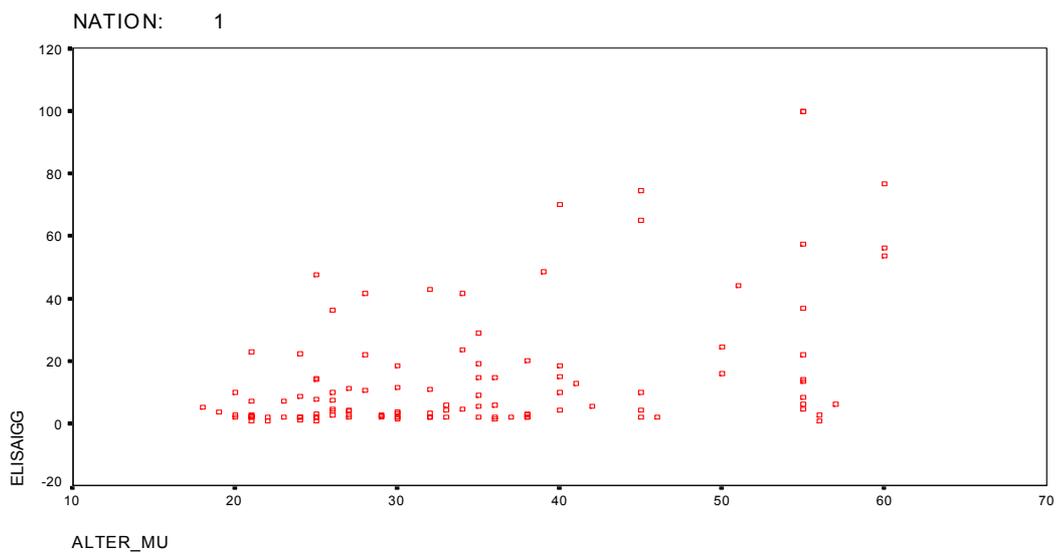


Abbildung 4: Streuung der positiven ELISA - IgG Probanden des türkischen Kollektivs in Abhängigkeit vom Alter der Mutter.



In den Abbildungen 3 und 4 wird die verschiedene Streuung der ELISA – IgG positiven Probanden hinsichtlich ethnischer Differenz in Abhängigkeit vom Alter der Mutter aufgezeigt.

Es ist zu erkennen, dass sich bei deutschen Probanden ein vom türkischen Kollektiv divergierendes Streuungsbild ergibt: Mit ansteigendem Alter steigt bei dem untersuchten türkischen Kollektiv tendenziell die Zahl positiver Probanden an. Im hohen Alter der Mutter innerhalb des türkischen Kollektivs werden hohe Titer – Werte bei den untersuchten Probanden erzielt, vergleichsweise existieren diese hohen Titer – Werte nicht bei den deutschen Probanden. Die obigen Abbildungen zeigen, dass die Mütter der Probanden des türkischen Kollektivs auch in hohem Alter Kinder gebären, während dies vergleichsweise bei den Müttern der deutschen Probanden nicht der Fall ist, da sich hier eine Grenze im Alter von ca. 40 Jahren herausbildet. Beiden Abbildungen liegt eine Nichtkategorisierung des Alters der Mutter zugrunde.

3.1.6 Einweisungsdiagnose bei den Kindern

Abbildung 5: Vergleich der Probanden in bezug zur Diagnose bei der Aufnahme

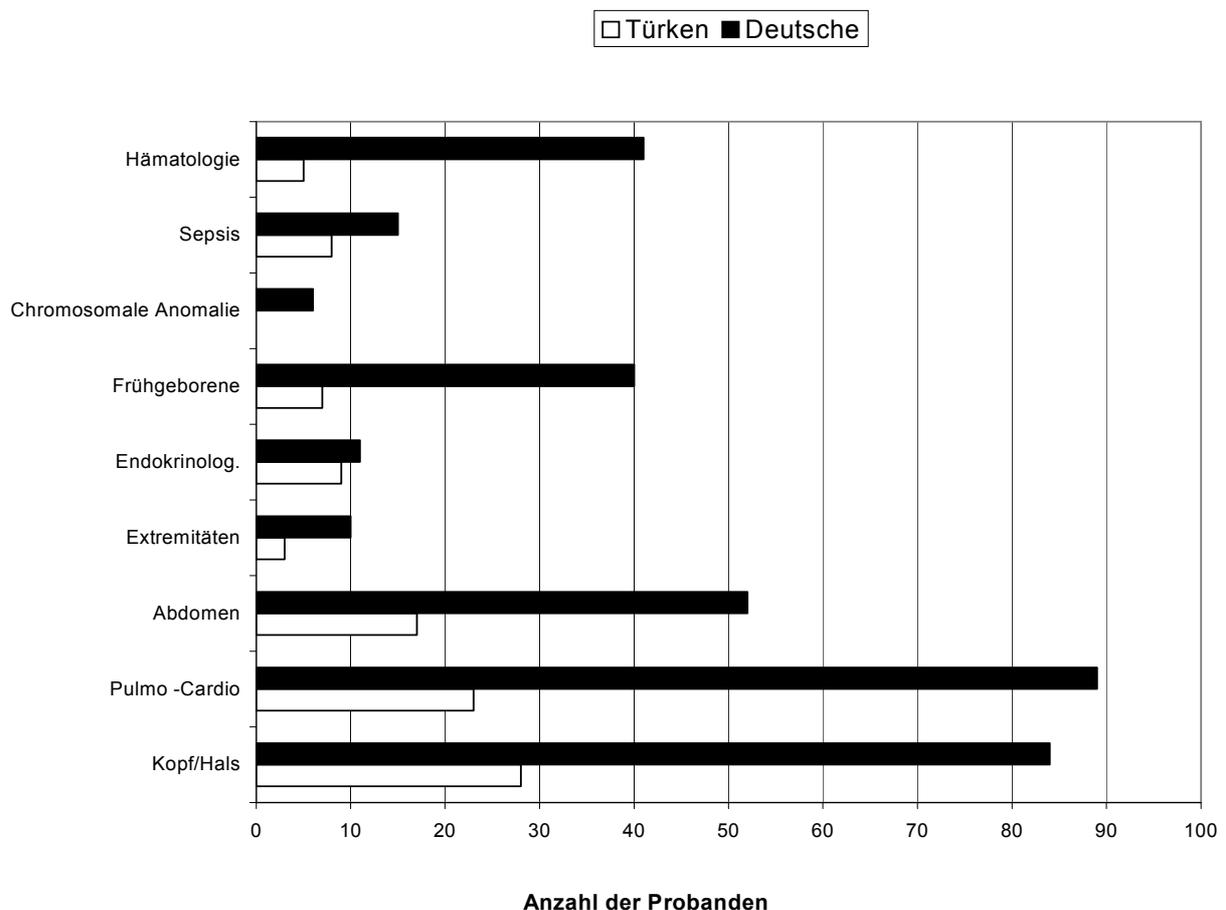


Tabelle 6: Einweisungsdiagnose der in der Kinderklinik aufgenommenen Probanden

Diagnosen	Kopf /Hals	Pul- mo- Cardio	Abdo- men	Extremi- täten	En- dokri- nolog.	FG¹	Chro- mos. Ano- malie	Sepsis	Häma- tologie
Türken (n)	28	23	17	3	9	7	0	8	5
Deut- schen(n)	84	89	52	10	11	40	6	15	41
Gesamt	112	112	79	13	20	47	6	23	46

Retrospektiv wurden anhand der jeweiligen Patientenakten bei 438 Probanden die in der Tabelle 6 und in der Abbildung 5 im Einzelnen verzeichneten Diagnosekategorien ermittelt. Die Diagnose abdominellen Beschwerdebilder war für 15 % der deutschen Probanden die Ursache ihres Klinikaufenthaltes, innerhalb des türkischen Kollektivs betrug der entsprechende Anteil 18 %. Wird dieser Anteil verteilt auf der Bevölkerungszusammensetzung, so erweist sich der türkische Anteil als nahezu verschwindend gering. Aus diesen Daten lässt sich nicht ersehen, dass das türkische Kollektiv stärker von abdominellen Beschwerdebildern betroffen ist als die deutschen Probanden. Es kann angenommen werden, dass aufgrund des abdominellen Beschwerdebildes weniger Probanden des türkischen Kollektivs in die Klinik aufgenommen werden als deutsche Probanden.

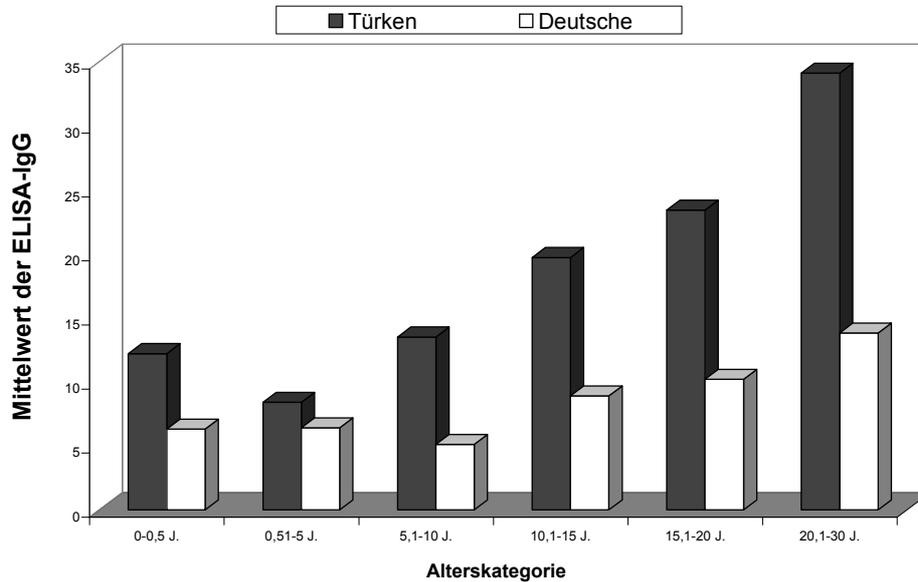
3.2 Anwendung der ELISA – Methode

3.2.1 Ergebnisse der serologischen Untersuchung

3.3.1 Zusammenhang des Mittelwertes der ELISA - IgG zwischen Deutschen und dem türkischen Kollektiv in altersspezifischer Abhängigkeit

¹ Frühgeborene

Abbildung 6: Vergleich des türkischen Kollektivs mit deutschen Probanden in Abhängigkeit zum Alter sowie zum Mittelwert der ELISA - IgG.



Die Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte der ELISA - IgG für die untersuchten deutschen Probanden im Vergleich zum türkischen Kollektiv in altersspezifischer Abhängigkeit. Generell kann für das türkische Kollektiv festgestellt werden, dass mit dem Ansteigen des Alters auch der Mittelwert der ELISA - IgG - Titer mit ansteigt. Der Gesamtmittelwert für das türkische Kollektiv beträgt 18,9, für die deutschen Probanden konnte ein Mittelwert von 7,4 ermittelt werden. Wenn die Höhe der ELISA - IgG - Titer das Maß für den jeweiligen Infektionsgrad darstellt, dann folgt daraus, dass das türkische Kollektiv höhergradig mit *Helicobacter pylori* kolonisiert ist. Die Höhe der ELISA - IgG ist ein Maß für den Infektionsgrad der *Helicobacter pylori* [Labenz J. et al., 1993].

3.3.2 Prävalenz der *Helicobacter* - positiven Probanden bei Türken und Deutschen

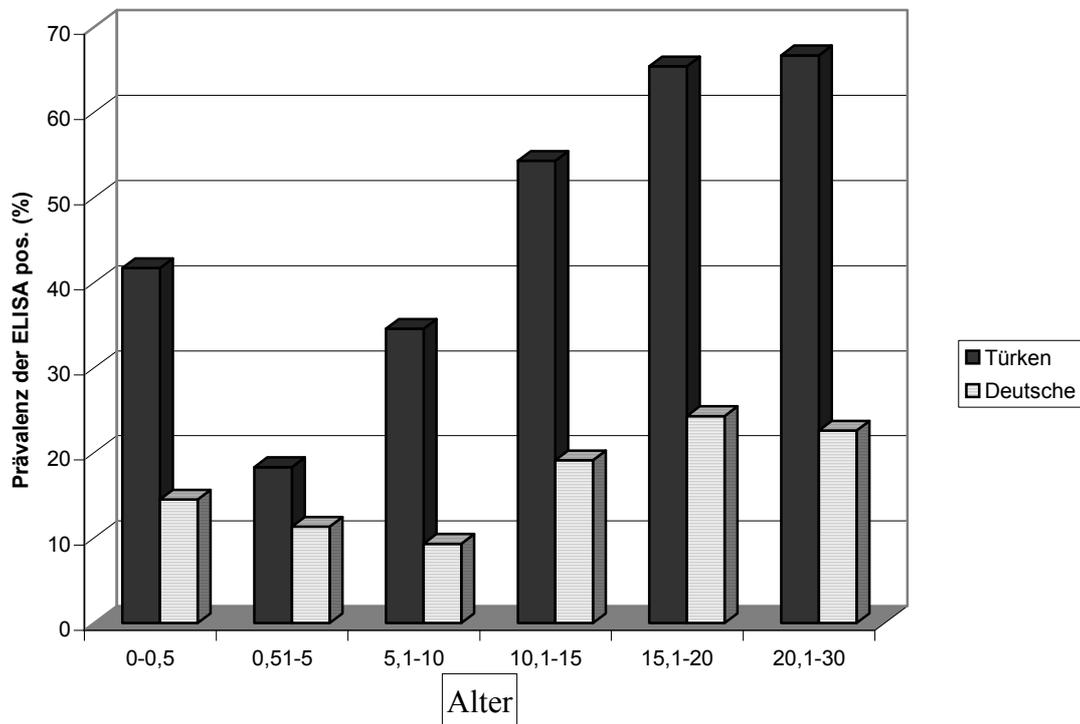
Die in der vorliegenden Studie untersuchte Gesamtpopulation beträgt 1083 Probanden. Diese setzt sich wie folgt zusammen: 408 Probanden entstammen dem türkischen Kollektiv, 666 gehören dem deutschen an. Die ELISA – IgG – negative Probandenzahl beträgt 797, die positive liegt bei 286.

Die ELISA – IgG – positive Probandenzahl umfasst bei dem türkischen Kollektiv 188 - dies entspricht einem Anteil von 46 % -, bei dem deutschen 98 Probanden, was einem Anteil von 13,3 % entspricht ($p < 0,0001$).

Tabelle 7: Prävalenz Helicobacter pylori positiver (ELISA-Titer > 10 U/ml) und negativer Personen (ELISA - Titer < 10 U/ml), gruppiert nach Ethnie und Altersklasse (in der Klammer findet sich jeweils die Angabe der Absolutzahlen)

Alterskategorie	0-0,5 J.	0,51-5 J.	5,1-10 J.	10,1-15 J.	15,1-20 J.	20,1-30 J.	gesamt
Negativ:							
Türken	58,3 (14)	81,7 (67)	65,4 (53)	45,7 (43)	34,6 (18)	33,3 (25)	53,9 (220)
Deutsche	85,5 (100)	88,7 (165)	90,7 (137)	80,9 (106)	75,7 (28)	77,4 (41)	85,5 (577)
Positiv:							
Türken	41,7 (10)	18,3 (15)	34,6 (28)	54,3 (51)	65,4 (34)	66,7 (50)	46,1 (188)
Deutsche	14,5 (17)	11,3 (21)	9,3 (14)	19,1 (25)	24,3 (9)	22,5 (12)	14,5 (98)

Abbildung 7: Prävalenz Helicobacter pylori positiver (ELISA-Titer > 10 U/ml) türkischer und deutscher Studienteilnehmer



Signifikante Prävalenzunterschiede (Chi-Square-Test) zwischen Untergruppen korrespondierender Altersklassen verschiedener Ethnie

** (p < 0,01) und *** (p < 0,001).

Abbildung 8: Altersabhängiger Verlauf der Infektionsrate bei Türken und Deutschen

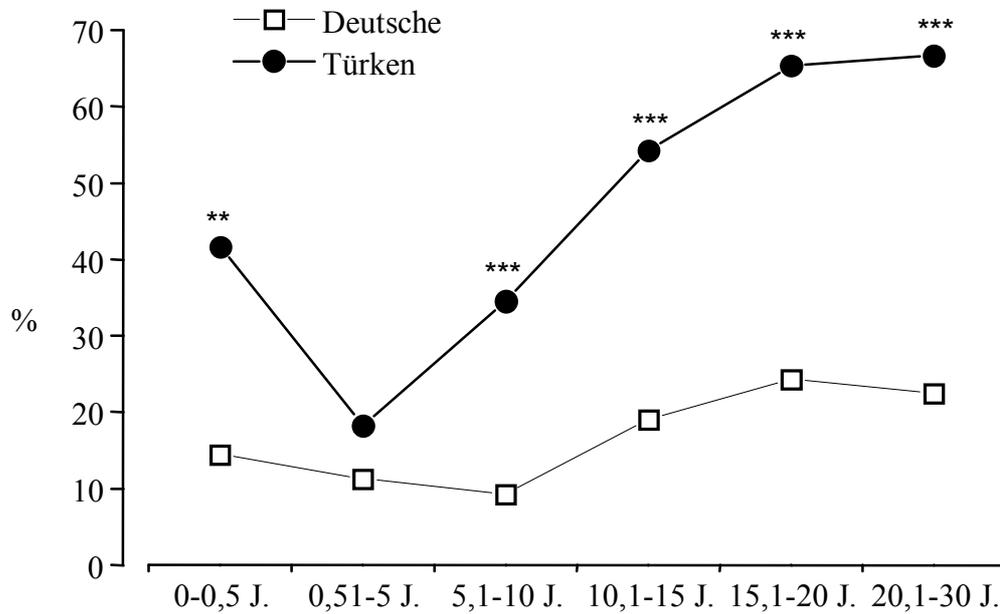


Tabelle 8: Vergleich der deutschen Probanden mit dem türkischen Kollektiv unter den Aspekten detaillierter Alterskategorien sowie negativer und positiver IgG - Serologie

Alterskategorie		0-0,5 J	0,6-1 J	1-3 J	3-5 J	5-7 J	7-9 J	9-11 J	11-13 J	13-15 J	15-20 J	20-30 J
Deutsche	Neg.	100	25	71	69	55	48	60	44	36	28	41
	%	85,5	80,6	93,4	87,3	91,7	90,6	83,3	83,0	81,8	75,7	77,4
Türken	Neg.	14	12	23	32	19	26	19	22	10	18	25
	%	58,3	75	85,2	82,1	63,3	74,3	54,3	62,9	25,0	34,6	33,3
Deutsche	Pos.	17	6	5	10	5	5	12	9	8	9	12
	%	14,5	19,4	6,6	12,7	8,3	9,4	16,7	17,0	18,2	24,3	2,6
Türken	Pos.	10	4	4	7	11	9	16	13	30	34	50
	%	41,7	25,0	14,8	17,9	36,7	25,7	45,7	37,1	75,0	65,4	66,7

Abbildung 9: Vergleich der deutschen Probanden mit dem türkischen Kollektiv unter den Aspekten detaillierter Alterskategorien und positiver IgG – ELISA-Serologie

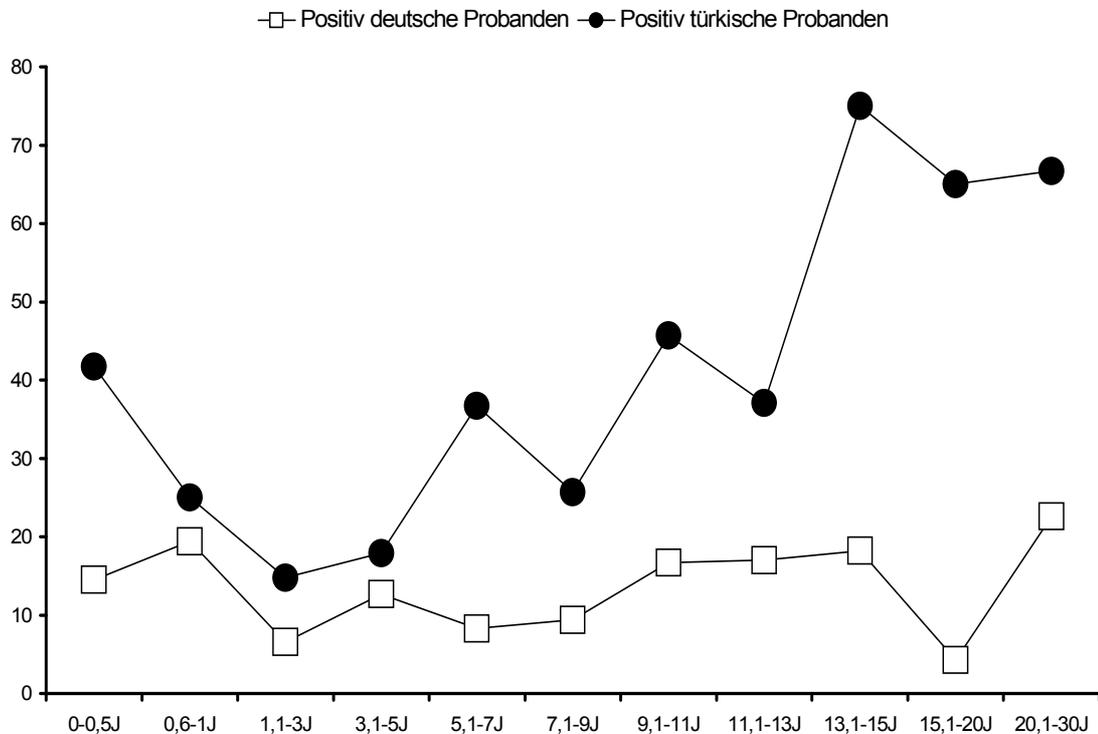


Tabelle 8 und Abbildung 9 illustrieren die Altersabhängigkeit der Infektionsrate von *Helicobacter pylori*. Beide Kollektive weisen zu Beginn - mit einer Ausnahme - einen relativ parallelen Verlauf auf. Ein vollständiger Verlust der IgG - Antikörper - Titer tritt nicht ein. Bei den türkischen Probanden fällt die Infektionsrate bis zum 3. Lebensjahr deutlich ab, während die Abnahme der *Helicobacter pylori*-Titer bis zum Ende des 10. Lebensjahres bei den deutschen Probanden gleichmäßig erfolgt - die Deutschen erwerben im Neugeborenenalter im Vergleich zum türkischen Kollektiv weniger maternale Antikörper.

Im Zeitraum zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr nimmt der Antikörper - Titer einen nahezu plattauförmigen Verlauf. Beim türkischen Kollektiv wird eine Sättigung erreicht. Es bleibt zu vermuten, dass ab diesem Alter sich die durchschnittliche jährliche Infektionsrate als geringfügig erweist. Die Ergebnisse, welche in Abbildung 9 hinsichtlich des türkischen Kollektivs dargestellt werden, stimmen mit den von Malaty und seinen Mitarbeitern bei koreanischen Kindern im Jugendalter ermittelten überein [Malaty HM, et al. 1996].

Der Verlauf zeichnet sich aus durch den Nachweis vergleichsweise hoher Antikörpertiter kurz nach der Geburt, die vermutlich Ausdruck der Übertragung maternaler Antikörper sind. Diese erhöhten Titer fallen im weiteren Verlauf signifikant ab (die Halbwertszeit der IgG - Antikörper beträgt 30 Tage), um danach im Rahmen der Immunantwort auf neu erworbene *Helicobacter pylori*-Antikörper erneut anzusteigen. Dies geschieht vermutlich zum Ende des ersten Lebensjahres da im Zeitraum vom ersten bis zum dritten Lebensjahr ein Anstieg zu verzeichnen ist.

Im Vergleich zwischen türkischen und deutschen Probanden fällt auf, dass bereits bei den Neugeborenen signifikant häufiger eine *Helicobacter pylori*-Positivität mit IgG - Antikörper-Titern über 10 U/ml zu finden ist. Nach dem Verlust der maternalen IgG – Antikörper ist statistisch kein Prävalenzunterschied zwischen türkischen und deutschen Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 5 Jahren nachweisbar. Im weiteren Verlauf kommt es – wie sich aus der detaillierten Kategorisierung hinsichtlich des Alters aus Tabelle 8, Abbildung 8, ergibt - bis zum 8./10. Lebensjahr zu einem parallelen Verlauf der Häufigkeit erhöhter *Helicobacter pylori*-IgG - Antikörper - Titer zwischen Deutschen und Türken.

Diese Ergebnisse waren bei der Grobeinteilung hinsichtlich des Alters nicht ersichtlich.

Ab dem 11./13. Lebensjahr steigen die *Helicobacter pylori*-Antikörper - Titer innerhalb des türkischen Kollektivs steil an und erreichen mit dem 30. Lebensjahr ihren Höhepunkt. Zum Ende des 20. Lebensjahres liegt die Infektionsrate bei den türkischen Probanden bei 65 %, bei den Deutschen wird ein Wert von 20 % erreicht. In der Studie von Malaty und Mitarbeitern wurden koreanische Kinder untersucht. Die hierbei erzielten Ergebnisse sind mit den in vorliegender Studie erzielten Ergebnissen hinsichtlich des türkischen Kollektivs vergleichbar. In der Malaty-Studie waren die Kinder der Kategorie von 3 bis 4 Jahren mit einem Anteil von 9 % positiv, bei der vorliegenden Untersuchung lag der Anteil innerhalb des türkischen Kollektivs in dieser Kategorie bei 14 %. Im Alterszeitraum von 20 bis 30 Jahren liegt der Anteil innerhalb der koreanischen Studie bei 60 %, innerhalb des türkischen Kollektivs bei 65 %. Bei der Untersuchung von Malaty wurde der sozioökonomische Status der Kinder in drei schichtspezifische Gruppen gegliedert: 1) Unterschicht, 2) Mittelschicht und 3) Oberschicht. Bei der Unterschicht sind die Kinder mit einem Anteil von 41 % positiv, bei der Mittelschicht liegt der entsprechende Anteil bei 25 %, hingegen der Oberschichtanteil lediglich 12 % beträgt. Die hier untersuchten Probanden des türkischen Kollektivs befinden sich bei dieser Klassifizierung innerhalb der Unterschicht.

In hiesiger Studie konnte hinsichtlich des sozioökonomischen Status diese Einteilung nicht vorgenommen werden. Dies liegt darin begründet, dass der türkische Unterschichtsanteil 86 % beträgt. Bei den deutschen Probanden ist der sozioökonomische Aspekt von untergeordneter Bedeutung. Diese basale Infektionsrate innerhalb der Oberschicht entspricht derjenigen der deutschen Probanden innerhalb der vorliegenden Studie, im Alter bis zu 10 Jahren liegt sie bei 11 %.

Jordan und seine Mitarbeiter führten eine ähnliche epidemiologische Untersuchung in England durch, mit deren Ergebnissen in vorliegender Untersuchung sie vergleichbar sind. Ähnliche Ergebnisse erzielte auch die Studie von Glasbrenner und seinen Mitarbeitern mit deutschen Probanden. Die Alterskategorie von 15 - 20 Jahren enthält 15 % positive Probanden, hingegen in vorliegender Studie für diese Kategorie ein Anteil von 19 % ermittelt wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für französische und belgische Probanden erzielt [Blecker U, et al., 1993; Mégraud F, et al., 1989_a]. Aus diesen Untersuchungen folgt, dass in bezug auf die sozioökonomischen Status der untersuchten Länder die Infektionen mit *Helicobacter pylori* begünstigt werden, wengleich die genaue Infektionsquelle bis dato unbekannt bleibt.

Hieraus lässt sich schließen, dass eine *Helicobacter pylori*-Infektion im 13. Lebensjahr, obwohl zuvor eine niedrige basale Infektionsrate besteht, stark ansteigt, was in vorliegender Studie gezeigt wird. Im Kleinkindalter erfolgt mit Ausnahme eines Anteils von 10 - 15 % (es existieren insofern keine erheblichen ethnischen Unterschiede) überwiegend keine Infektion. Vom ersten bis zum 10. Lebensjahr bleibt die Seropositivität wesentlich unverändert.

Eine basale Übertragung der Infektion erfolgt bei deutschen und türkischen Kindern offensichtlich nur im Neugeborenen- und Säuglingsalter [Doppl, W., M. Tuncay et al., 1994]; danach tritt eine Sättigung ein. Bei Türken nimmt die entsprechende Infektionsrate – mit den deutschen Probanden vergleichbar - vor dem 11./13. Lebensjahr einen plateauförmigen Verlauf, erst dann nimmt sie stetig zu.

Der Anstieg der Infektionsrate innerhalb der benannten Alterskategorien kann hier nicht vollumfänglich erklärt werden.

Es kann vielmehr nur angenommen werden, dass sie aufgrund einer hohen Durchseuchungsrate innerhalb des türkischen Kollektivs sowie aufgrund erhöhter, kulturell bedingter Personenkontakte (z. B. Begrüßungsrituale, Essverhalten, räumlich und menschlich enges Zusammenleben in der Großfamilie, Säuglingsernährung) existiert, insbesondere diejenigen sozioökonomischer Natur sind dabei für das Zustandekommen der Ergebnisse zu nennen,

wobei es sich beinahe von selbst versteht, dass diese kulturellen Bräuche seitens des Verfassers vorliegender Arbeit explizit unbewertet bleiben.

Man kann vermuten, dass die Existenz von *Helicobacter pylori* nicht geringer als vor dem Erreichen des 11. Lebensjahres ist, aber die Voraussetzung für eine Kolonisation mit *Helicobacter pylori* erst mit dem 11./13. Lebensjahr erfüllt wird, was durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie gezeigt werden kann. Es bedarf weiterer grundlegender Untersuchungen, um den Infektionsmodus zu ermitteln. Es kann angenommen werden, dass eine Veränderung der Magenschleimhaut dazu einen Beitrag leistet. Ubiquitär vorkommende Erreger, wozu auch *Helicobacter pylori* zu rechnen ist, führen zu einer frühzeitig hohen Infektionsrate. Dieses Ergebnis wird nicht mit *Helicobacter pylori*-Erregern erreicht, da die sekundären Voraussetzungen nicht erfüllt sind. Lingwood und seine Mitarbeiter untersuchten, ob die Magenmukosa des Menschen einen spezifischen Rezeptor für *Helicobacter pylori* aufweist [Lingwood CA et al., 1989]. Den Autoren gelang es, aus menschlichem Magengewebe strukturell bisher noch unbekanntes Glykolipid zu isolieren. Es konnte jetzt gezeigt werden, dass *Helicobacter pylori* dieses Lipid spezifisch bindet. Das Glykolipid kommt stärker im Bereich des Antrums des Magens vor, wo sich der *Helicobacter pylori* ausweitete. Sie zeigten gleichzeitig, dass dieses Lipid beim Erwachsenen in größeren Mengen im Vergleich zu Kindern vorkommt. Dies erklärt auch, warum sich Kleinkinder in geringerem Maße in vorliegender Studie mit *Helicobacter pylori* infizieren.

Es kann angenommen werden, dass diese Adhärenzfaktoren erst im 11./13. Lebensjahr gebildet werden und die Infektion mit *Helicobacter pylori* eingeleitet wird. Von Körber - Golze wurde versucht, 5 bis 8 Wochen alte Ferkel mit *Helicobacter pylori* zu infizieren. *Helicobacter pylori* ließ sich von keinem der Ferkel rückisolieren [Körber-Golze B, 1992]. Dafür könnten fehlende Adhärenzfaktoren bei den Schweinemägen verantwortlich sein.

Abbildung 10: Streuung der positiven deutschen Probanden ohne Alterskategorisierung

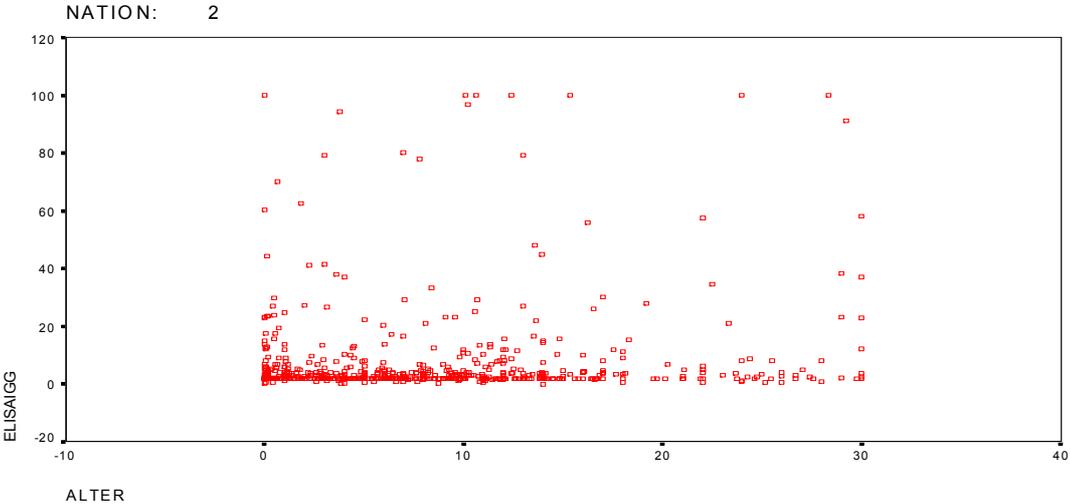
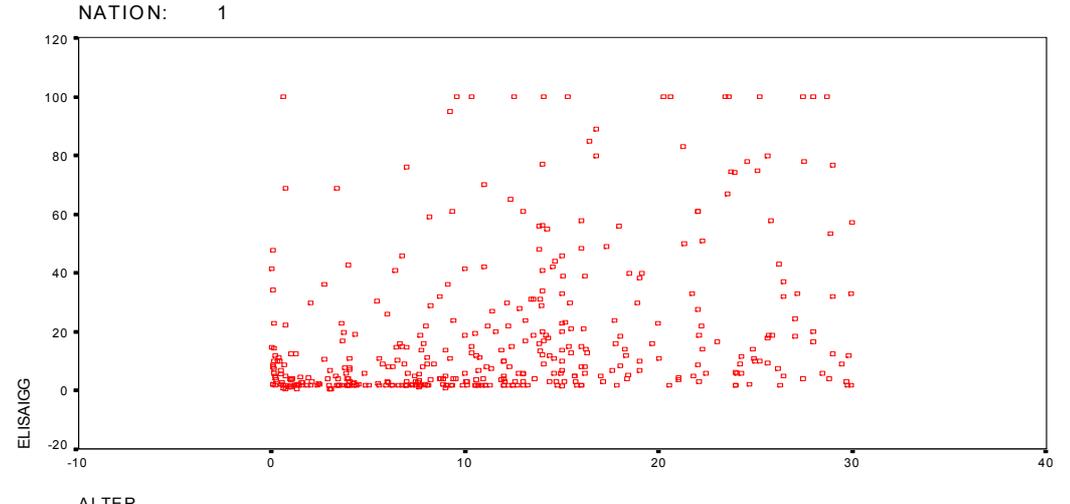


Abbildung 11: Streuung des positiven türkischen Kollektivs ohne Alterskategorisierung

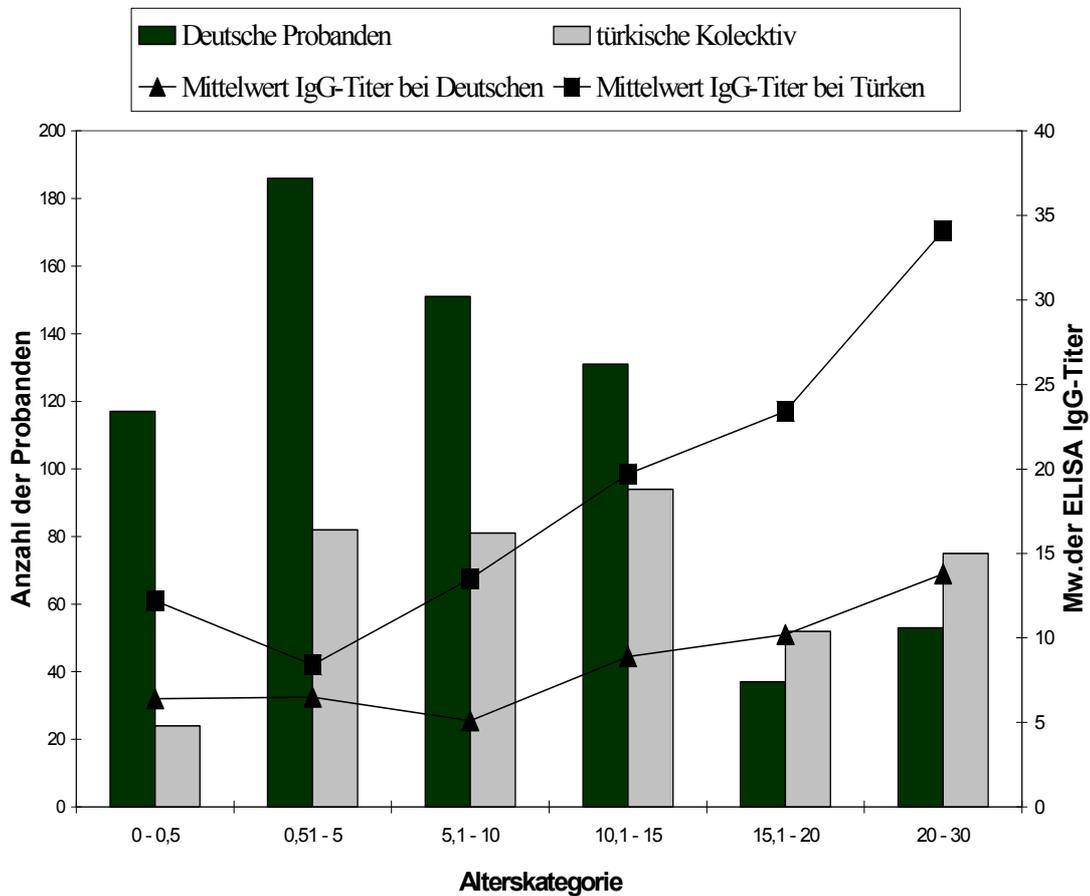


4. Bestimmung des Mittelwertes der ELISA - IgG in einzelnen Gruppen

Tabelle 9: Vergleich des Mittelwertes von ELISA - IgG-Titer bei Türken und Deutschen (in Prozent)

Alterskategorie	Deutsche Probanden	Probanden des türkischen Kollektivs (n)	Mittelwert der IgG-Titer bei deutschen Probanden	Mittelwert der IgG-Titer innerhalb des türkischen Kollektivs
0 - 0,5	117	24	6,4	12,2
0,51 - 5	186	82	6,5	8,4
5,1 - 10	151	81	5,1	13,5
10,1 - 15	131	94	8,9	19,7
15,1 - 20	37	52	10,2	23,4
20 - 30	53	75	13,8	34,1

Abbildung 12: Vergleich des Mittelwertes von ELISA IgG - Titer bei Türken und Deutschen (in Prozent)

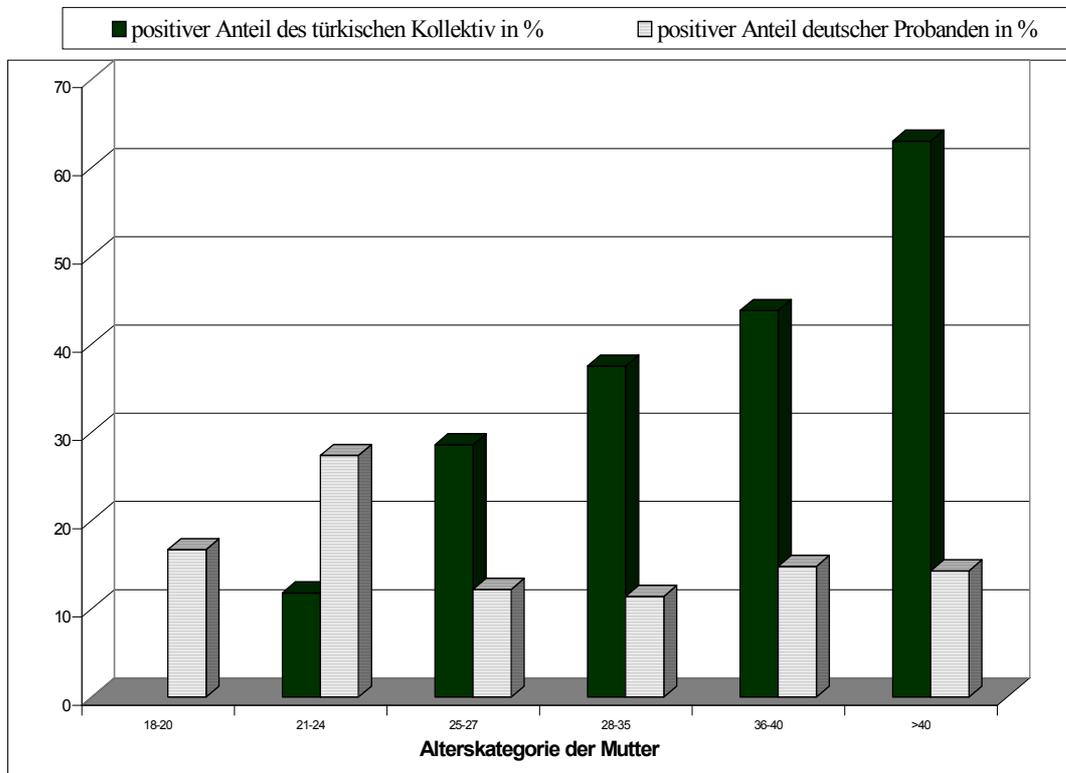


Der statistische Mittelwert der ELISA – IgG beim türkischen Kollektiv insgesamt beträgt 18,8 der Vergleichswert der deutschen Probanden 7,4.

Die Abbildung 12 und Tabelle 9 vergleichen die Mittelwert - ELISA - IgG bei dem türkischen Kollektiv und den deutschen Probanden. Es ist ersichtlich, dass der Mittelwert der ELISA - IgG altersabhängig ansteigt, wobei in den ersten vier Alterskategorien die Probandenzahl am höchsten ist. Innerhalb der beiden letzten Alterskategorien ist hingegen die Anzahl der deutschen Probanden geringer als diejenige des türkischen Kollektivs. Der Mittelwert der ELISA - IgG steigt mit zunehmendem Alter innerhalb des türkischen Kollektivs frühzeitiger und steiler an als der Vergleichswert der deutschen positiven Probanden der einzelnen Alterskategorien. Der Anstieg beim türkischen Kollektiv nimmt einen linearen Verlauf.

4.1 ELISA - IgG in Abhängigkeit zum Alter der Mutter

Abbildung 13 : Vergleich der positiven Probanden in Abhängigkeit zum Alter der Mutter



Zwecks Einteilung des Alters der Mutter wurden insgesamt sechs Kategorien gebildet. Diese Kategorisierung hatte folgendes Bild:

Kategorie 1: 18 bis 20 Jahre, Kategorie 2: 21 bis 24 Jahre, Kategorie 3: 25 bis 27 Jahre, Kategorie 4: 28 bis 34 Jahre, Kategorie 5: 36 bis 40 Jahre und Kategorie 6: ab 41 Jahre.

Insgesamt wurden 421 Mütter diesen Kategorien zugeordnet. Davon entfiel auf das türkische Kollektiv ein Anteil von 28 %, auf die deutschen Probanden ein Anteil von 72 %. Innerhalb der vierten Alterskategorie konzentriert sich die erhöhte Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei dem türkischen Kollektiv in bezug auf die untersuchten Kinder auf 27,3 %, in der deutschen Vergleichsgruppe konnte ein Wert von 18% ermittelt werden.

Daraus lässt sich schließen, dass innerhalb des türkischen Kollektivs die Infektionsrate hochsignifikant mit dem jeweiligen Alter der Mutter korreliert, dies ist bei den deutschen Probanden nicht der Fall ($p > 0,05$).

Aufgrund der geringern Gruppengröße, erreicht dies jedoch kein statistisches Signifikanzniveau.

Insgesamt gehören 37 % der untersuchten deutschen Probanden der Alterskategorie 28 bis 35 Jahre an. 18 % der in diese Kategorie eingeteilten Mütter haben IgG - positive Kinder.

Hinsichtlich derselben Alterskategorie verzeichnet das türkische Kollektiv einen Anteil von 27,3 % IgG - positiver Kinder.

Wie aus der Tabelle 9 ersichtlich, überwiegt die Anzahl ELISA - IgG positiver Probanden des türkischen Kollektivs. Es kann vorliegend keine Signifikanz hinsichtlich des Alters der Mutter im Verhältnis zum Anstieg der Prävalenz positiver ELISA - IgG bei den Kindern konstatiert werden, wengleich ein geringfügiger Anstieg zu verzeichnen ist.

Dies ist das Resultat bei der Untersuchung der Gesamtprobandenzahl.

Bei einer entsprechenden ethnischen Differenzierung, wie aus Abbildung 13 ersichtlich ist, kann ein hochsignifikanter Anstieg bei türkischen Probanden ermittelt werden. Es kann festgestellt werden, dass die positive Prävalenz mit dem Alter der Mutter korreliert. Innerhalb der zweiten Alterskategorie sind 11,8 % der Kinder positiv, diese Quote steigt bei über 40-jährigen Müttern auf 63 % an ($p = 0,00005$). Dies ist ein Indiz dafür, dass die Infektion von Mensch zu Mensch (Mutter – Kind) erfolgt.

Vergleichsweise waren die deutschen Probanden nur innerhalb der zweiten Alterskategorie positiv, bei den über 40-jährigen konnte ein Wert von 14,3 % ermittelt werden ($p \gg 0,05$).

4.2 ELISA - IgG in Abhängigkeit zum sozialen Status bei deutschen Probanden und beim türkischen Kollektiv

Nur bei 128 Probanden findet sich eine Angabe über den Beruf des Vaters; innerhalb des türkischen Kollektivs entspricht dem ein Anteil von 43 %, für die deutschen Probanden ergibt sich ein Anteil von 57 %. Aus den Angaben wurden soziale Kategorisierungen gebildet. Dabei wurde sich einer 9er Skalierung bedient, die von der Kategorie des Hilfsarbeiters (= unterste Kategorie, also 1) bis hin zu derjenigen des Direktors (= oberste Kategorie, also 9) reicht. Aus diesen 9 Kategorien wurden 3 Schichten gebildet. 89,1 % des türkischen Kollektivs ist der Unterschicht zuzuordnen, hingegen der deutsche Anteil sich über alle 3 Schichten verteilt, 47,9 % der deutschen Probanden befanden sich in der Mittelschicht. Wegen dieser ungleichen Verteilung ist ein ethnischer Vergleich nicht möglich, da bei den türkischen Probanden etwa eine fehlende Oberschichtzugehörigkeit zu konstatieren ist.

4.3 ELISA - IgG in Abhängigkeit zur Anzahl der Geschwister

Abbildung 14 : Vergleich der Probanden in Abhängigkeit der Anzahl der Geschwister

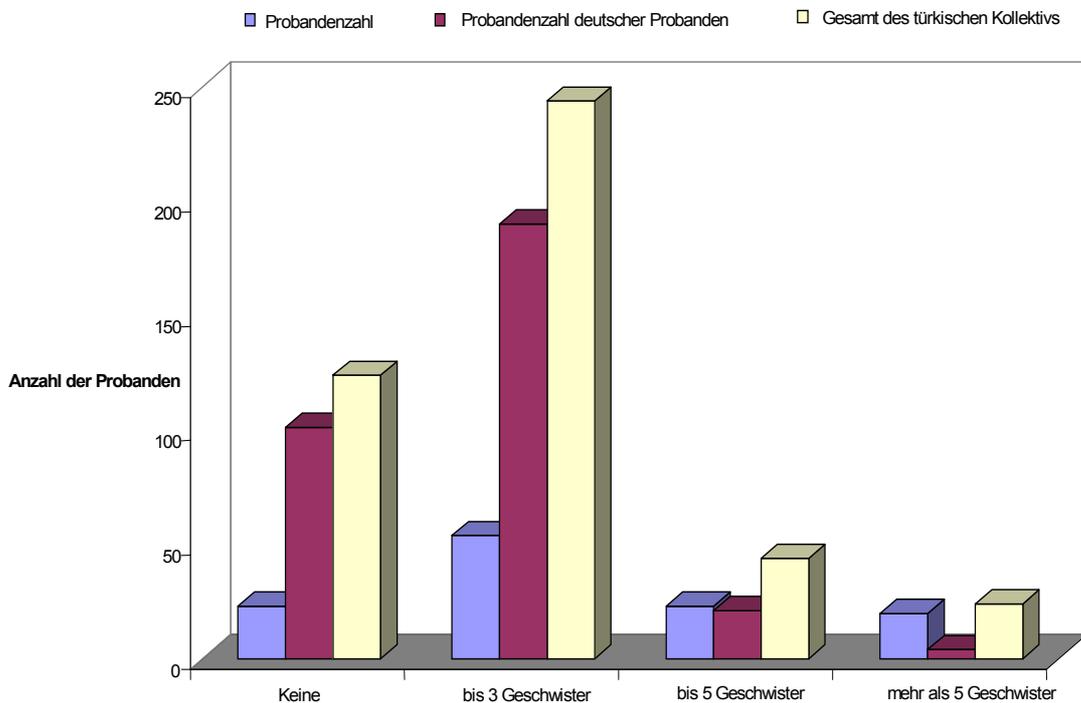


Tabelle 10: Anzahl der Probanden in Abhängigkeit zur Geschwisterzahl

Kategorisierung der Geschwister	ohne Geschwister	bis max. 3 Geschwister	bis max. 5 Geschwister	mehr als 5 Geschwister
Anzahl innerhalb des türkischen Kollektivs	23	54	23	20
Anzahl innerhalb des türkischen Kollektivs in %	19,2	45	19,2	16,7
Anzahl der deutschen Probanden	101	190	21	4
Anzahl der deutschen Probanden in %	32	60,1	6,6	1,3
Gesamtprobandenzahl	124	244	44	24

Bei 436 Probandenakten wurden die Angaben der jeweiligen Geschwisterzahl dokumentiert. Es handelte sich in 120 Fällen um Akten des türkischen Kollektivs, in den restlichen um Akten deutscher Probanden.

Das Treffen einer signifikanten Aussage wird aufgrund der geringen Probandenzahl eingeschränkt.

Die Anzahl der Geschwister nimmt beim türkischen Kollektiv mit ansteigendem Alter der Mutter zu, bei den deutschen Probanden ergibt sich das gleiche Bild bis zu einer Geschwisteranzahl von drei, hingegen in der Folge eine rapide Abnahme zu verzeichnen ist. Bei dem türkischen Kollektiv ist dagegen vergleichsweise (also in Bezug zum deutschen Kollektiv) ein weitergehender kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen. Beim türkischen Kollektiv ergibt sich ein Anteil von 16,7 %, bei den deutschen Probanden lediglich ein Anteil von 1,3 % für die über 5 liegende Geschwisterzahl.

4.4 ELISA - IgG in Abhängigkeit zum Ordnungsgrad der Rangordnung der Probanden

Retrospektiv wurde der jeweilige Rang der Gesamtprobanden bestimmt. Es wurden die Rangordnung bei insgesamt 436 Probanden bestimmt. Der türkische Anteil liegt bei insgesamt 27,8%, der deutsche Anteil beträgt 72,2%.

Tabelle 11: Rangordnung in Abhängigkeit zur Ethnie

Rangordnung	1	2	3	≥ 4
Türkisches Kollektiv	41	29	36	15
Deutsche Probanden	149	102	58	6
Gesamt	190	131	94	21

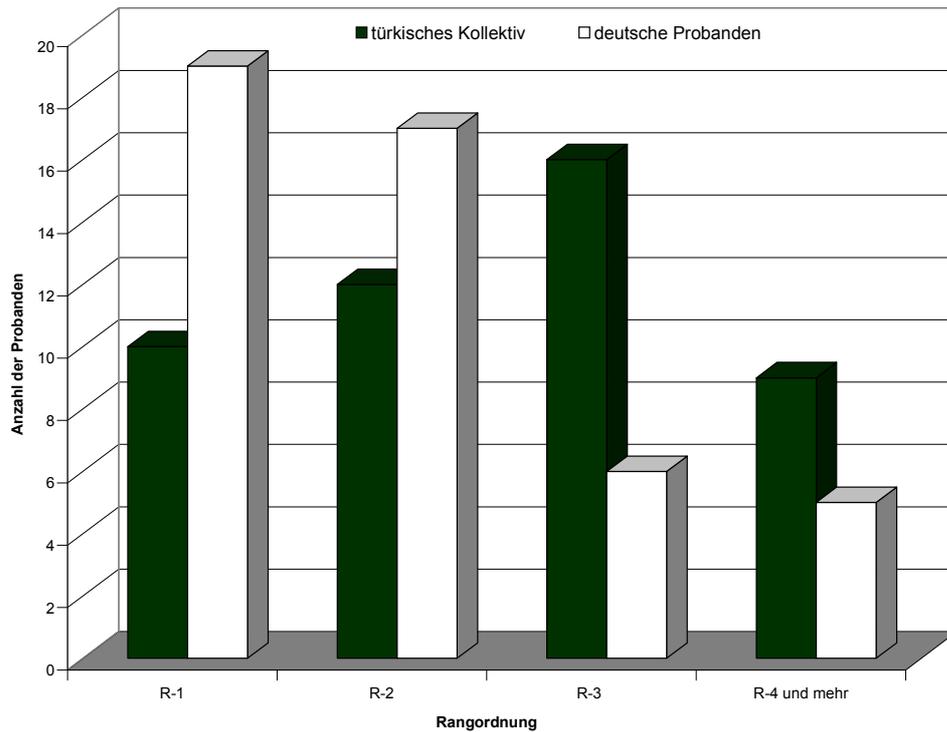
Tabelle 12: Rangordnung des türkischen Kollektivs in Abhängigkeit zur ELISA-IgG

Rangordnung	1	2	3	≥ 4
IgG-negativ	31	17	20	6
IgG-positiv	10	12	16	9

Tabelle 13: Rangordnung der deutschen Probanden in Abhängigkeit zur ELISA-IgG

Rangordnung	1	2	3	≥ 4
IgG-negativ	130	85	52	5
IgG-positiv	19	17	6	1

Abbildung 15: Rangordnung und positive ELISA - IgG im Vergleich bei Deutschen und Türken



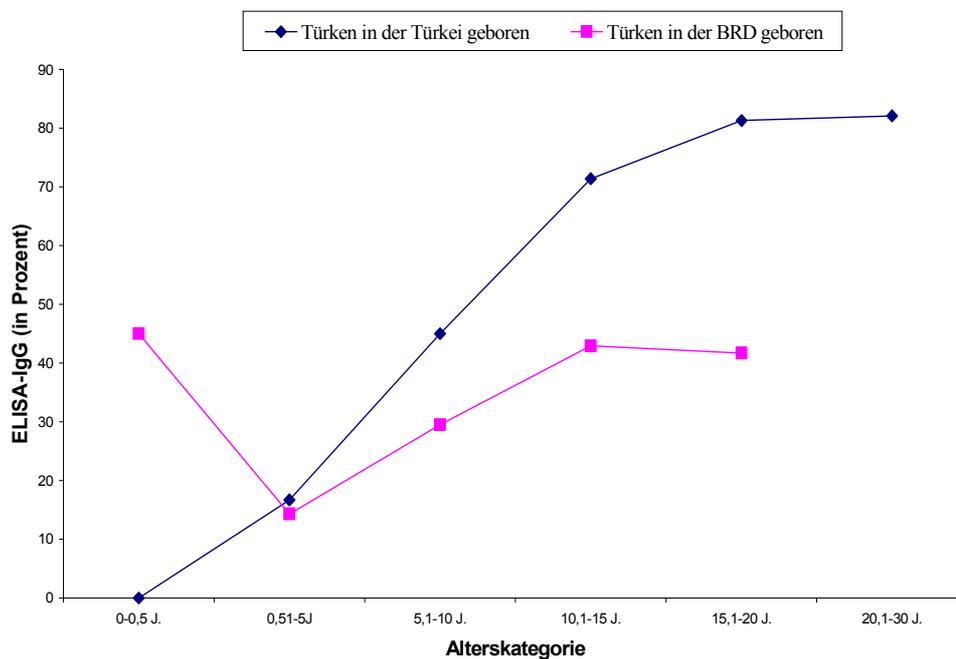
Die Tabellen 11 bis 13 und die Abbildung 15 zeigen für die deutschen Probanden, dass die ELISA - IgG abnimmt; bei dem türkischen Kollektiv hingegen zeigt sich bei steigender Rangordnung, dass die positive IgG - Probandenzahl signifikant wächst, $p < 0,05$. Bei den deutschen Probanden fehlt eine Korrelation der Rangordnung zur positiven ELISA - IgG. Dies entspricht der ansteigenden Kinderzahl, mit der der Anteil der Helicobacter pylori wächst.

5. Vergleich innerhalb des türkischen Kollektivs hinsichtlich des Geburtsortes sowie der altersabhängigen Infektionsrate

Tabelle 14: Vergleich der IgG - positiven prozentualen Anteile innerhalb des türkischen Kollektivs

Alterskategorie	0-0,5 J.	0,51-5 J.	5,1-10 J.	10,1-15 J.	15,1-20 J.	20,1-30 J.
Türken, in der Türkei geboren	1	16,7	45	71,4	81,3	82,1
Türken, in der BRD geboren	45	14,3	29,5	42,9	41,7	0

Abbildung 16: Vergleich innerhalb des türkischen Kollektivs hinsichtlich der ELISA - IgG in Abhängigkeit zum Geburtsort



Die Verlaufskurve, die in Abbildung 16 und deren Ergebnisse in Tabelle 14 dargestellt werden, beginnt hinsichtlich der in der Türkei geborenen Türken bei einem Alter von ca. 18 bis 25 Jahren, was dem durchschnittlichen Alter der Gebärenden entspricht. Im Geburtsjahr des Neugeborenen nimmt der Kurvenverlauf stetig ab, ohne den Nullpunkt zu erreichen, hingegen der Helicobacter pylori Antikörpertiter kontinuierlich zunimmt.

Vergleichend kann beobachtet werden, dass der Anstieg bei den in der Türkei geborenen Türken frühzeitiger als bei denjenigen in der BRD geborenen Türken erfolgt. Es bleibt zu vermuten, dass die basale Helicobacter - pylori-Infektion im Neugeborenen- und Kleinkindalter stattfindet.

5.1 Vergleich der ELISA - IgG beim türkischen Kollektiv

Tabelle 15: Vergleich der ELISA IgG - Titer innerhalb des türkischen Kollektivs hinsichtlich des serologischen Aspektes

Alterskategorie	sero-negativ	sero-positiv	gesamt
0 - 0,5	12	9	21
0,51 - 5	52	9	61
5,1 - 10	42	22	64
10,1 - 15	30	33	63
15,1 - 20	10	18	28
20 - 30	9	23	32

Abbildung 17: Vergleich der IgG - Titer innerhalb des türkischen Kollektivs

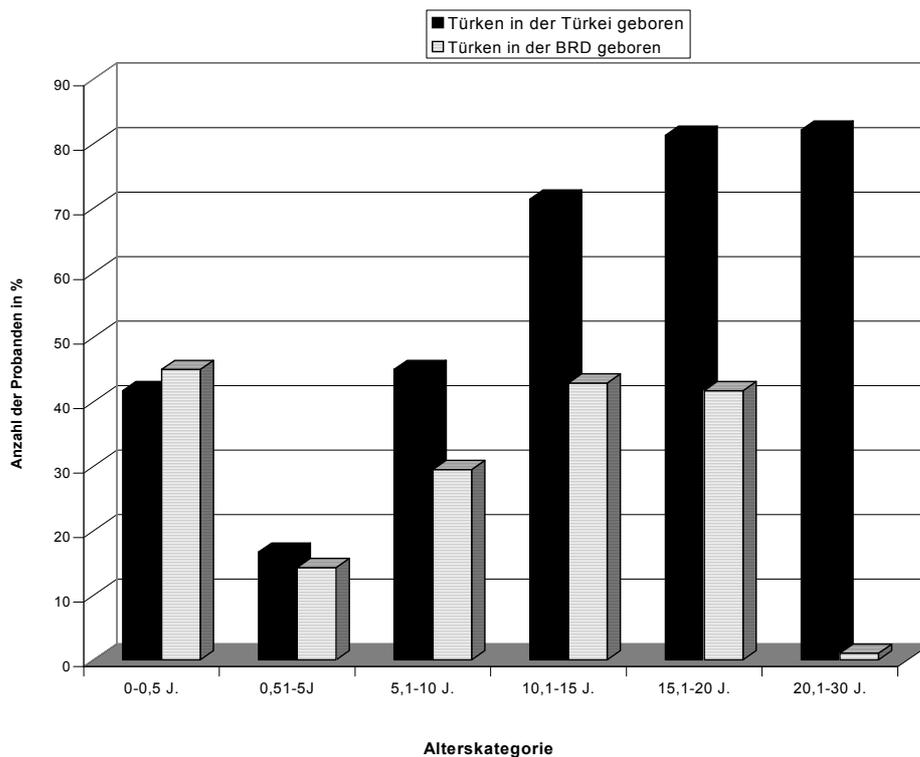


Abbildung 17 zeigt das türkische Kollektiv bezüglich des Kriteriums der Serologie in Abhängigkeit zum Geburtsort. Zum Zeitpunkt der Geburt haben die Neugeborenen keine eigenen IgG - Antikörper. Innerhalb der Altersgruppe nimmt die Helicobacter-pylori - negative Probandenzahl zu, weil nach Gebrauch von maternalen IgG - Antikörpern die Kinder negativ werden, dabei nimmt die Anzahl der positiven Probanden zu. Die Höchstzahl an negativen Probanden wird innerhalb der zweiten Alterskategorie erreicht, also im Alter von 0,5 bis zu 5 Jahren. Innerhalb der 4. Kategorie strebt die maximale Infektionsrate ihren Höchstwert an; ca. 65 % der Kinder innerhalb dieser Gruppe sind Helicobacter - pylori - Antikörper positiv.

Tabelle 16: Altersverteilung hinsichtlich des türkischen Kollektivs in Abhängigkeit zu den Prävalenzunterschieden

Alterskategorie	0-0,5 J.	0,51-5J	5,1-10 J.	10,1-15 J.	15,1-20 J.	20,1-30 J.	gesamt
negativ:							
Türken, in der Türkei geboren	100 (1)	83,3(10)	55,0 (11)	28,6(6)	18,8 (3)	17,9 (5)	36,7(36)
Türken, in der BRD geboren	55,0(11)	85,7 (42)	70,5 (31)	57,1 (24)	58,3 (7)	100 (7)	69,6 (119)
positiv:							
Türken, in der Türkei geboren	41,7 (0)	16,7 (2)	45,0 (9)	71,4 (15)	81,3 (13)	82,1 (23)	63,3 (62)
Türken, in der BRD geboren	45,0 (9)	14,3 (7)	29,5 (13)	42,9 (18)	41,7(5)	0 (0)	30,4 (52)

Tabelle 16 zeigt, dass die IgG - Antikörper - Serologie zwischen Türken in der Bundesrepublik Deutschland und Türken in der Türkei geboren im Verlauf des ersten Lebensjahres zunimmt. Im Zeitraum zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr nimmt die Infektionsrate bei den Probanden des türkischen Kollektivs erheblich stärker zu als bei den deutschen. Es konnte gezeigt werden, dass die basale Infektion im frühen Kindesalter erfolgt, hingegen die eigentliche Infektion vielmehr im genannten Zeitraum vom 11. bis 13. Lebensjahr stattfindet. Entgegen der in der Literatur vorherrschenden Meinung [Malaty et al., 1996; Manfertheiner et al., 1999; Graham et al., 1991; Al-Moagel et al., 1990] wird hier die Hypothese vertreten, dass die zuvor angenommene Infektion oral - oral sowie oral - fäkal erfolgt und durch kontaminierte Lebensmittel - wenngleich ein entsprechender Beweis noch aussteht - wobei zu erwarten wäre, dass die Infektionsrate mit zunehmendem Alter ansteigt. Es konnte mit vorliegender Studie gezeigt werden, dass die Infektionsrate einen plateau-förmigen Verlauf nimmt und darüber hinaus auch altersunabhängig ist, was nicht für das türkische Kollektiv zutrifft.

Diese Ergebnisse werden in Bezug auf deutsche Probanden durch die Untersuchungen an nigerianischen Kindern, die Holcome und seine Mitarbeiter 1992 durchführten, bestätigt [Holcome C, et al. 1992]. Es ist zu vermuten, dass neben der Adhärenzfaktorenbildung auch die eigene Ernährung auf die Infektionsrate einen zunehmend größeren Einfluß ausübt. In dem genannten Zeitraum zeigen sich über die oben genannten Adhärenzfaktoren noch weitere entwicklungsbedingt andere Infektionsherde. Zum Beispiel manifestiert sich dieses im Spielverhalten, in vermehrter Kontaktaufnahme zur Natur sowie einer intensiveren Inanspruchnahme des Lebensraumes. Hierzu wurde eine Studie, welche brasilianische Kinder, denen kein fließendes Wasser zur Verfügung stand untersuchte, angefertigt; sie wiesen im Alter von 0 bis 8 Jahren eine um 27,5 % erhöhte Infektionsrate auf [Oliveira et al., 1994].

Bei der Untersuchung Oliveiras spielte das Wasser bei der Helicobacter pylori – Infektion nachgewiesenermaßen keine Rolle. In der Altersstufe von 15 bis 18 Jahren wiesen die brasilianischen Probanden eine positive Infektionsrate von 64,3 % auf [Oliveira et al. 1994]. Damit entsprechen sich die Zahlen der vorliegenden Studie und diejenigen mit brasilianischen Kindern nahezu vollständig. Die bis dato erfolgten epidemiologischen Untersuchungen bestätigen dieses Ergebnis, ohne diesbezüglich nähere Angaben zum Zeitpunkt der Infektion zu tätigen.

5.2 Vergleich in der BRD geborener Türken mit in der Türkei geborenen Türken

Tabelle 17: Vergleich des türkischen Kollektivs unter dem Aspekt positiver und negativer Helicobacter pylori Serologie

	IgG-negativ	IgG-positiv	gesamt
Türken aus BRD	119 (69,6 %)	52(30,4 %)	171
Türken aus der Türkei	56 (73,7 %)	62(63,3 %)	98

Eindeutig zuzuordnen sind 279 Probanden hinsichtlich des Geburtsortes. Davon wurden 98 (=36,4 %) in der Türkei geboren, 171 (= 63,6 %) wurden in der BRD geboren.

30,4 % der in der BRD geborenen Türken waren ELISA - IgG - positiv, dem steht ein Anteil von 63,6 % hinsichtlich in der Türkei geborener Türken gegenüber. Der Anteil ELISA - IgG - positiver in der Türkei geborener Türken ist signifikant ($P < 0,005$) höher als derjenige in der BRD geborener Türken.

Hinsichtlich der Geschlechterdifferenz ergibt sich vorliegend kein signifikanter Unterschied ($P = 0,39$ (für Türken, in der Türkei geboren), $P = 0,29$ (für Türken, in der Bundesrepublik Deutschland geboren)).

Aus diesem Befund ergibt sich scheinbar die Tendenz einer Abnahme der *Helicobacter pylori* - Infektion bei den in der Bundesrepublik Deutschland geborenen türkischen Probanden. Aufgrund des besseren hygienischen Standards wäre eigentlich zu erwarten, dass in der Bundesrepublik Deutschland geborene Türken eine geringere Infektionsrate aufwiesen. Eine detailliertere Analyse der Ergebnisse hinsichtlich der Alterskategorie zeigt jedoch, dass das durchschnittliche Alter der in der Türkei geborenen ELISA - IgG positiven Türken bei 17,1 Jahren liegt, hingegen die in der BRD geborenen ELISA - IgG positiven Türken bei einem durchschnittlichen Alter von 8,3 Jahren liegen. Dabei konnte festgestellt werden, dass sowohl dem Alter als auch dem jeweiligen Geburtsort eine signifikante Rolle hinsichtlich der Infektion zukommt ($P = 0,002$).

Die Immigration der Türken in die Bundesrepublik Deutschland hat keinen Einfluß auf die *Helicobacter pylori* – Infektion genommen. Diese Immigration ist verbunden mit verbessertem hygienischen Status, einer Verbesserung der Ernährungsqualität hinsichtlich mikrobiologischer Eigenschaften, etwa fließendem Wasser.

5.3 Untersuchung von Neugeborenen und deren Müttern in der Türkei unter dem Aspekt der ELISA - IgG - Titer

In einer nicht repräsentativen Studie wurden in 38 Fällen Neugeborene und deren Mütter in der Türkei unter dem Aspekt der ELISA - IgG - Titer untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt:

Abbildung 18: Vergleich zwischen Neugeborenen und ihren Müttern hinsichtlich positiver Serologie

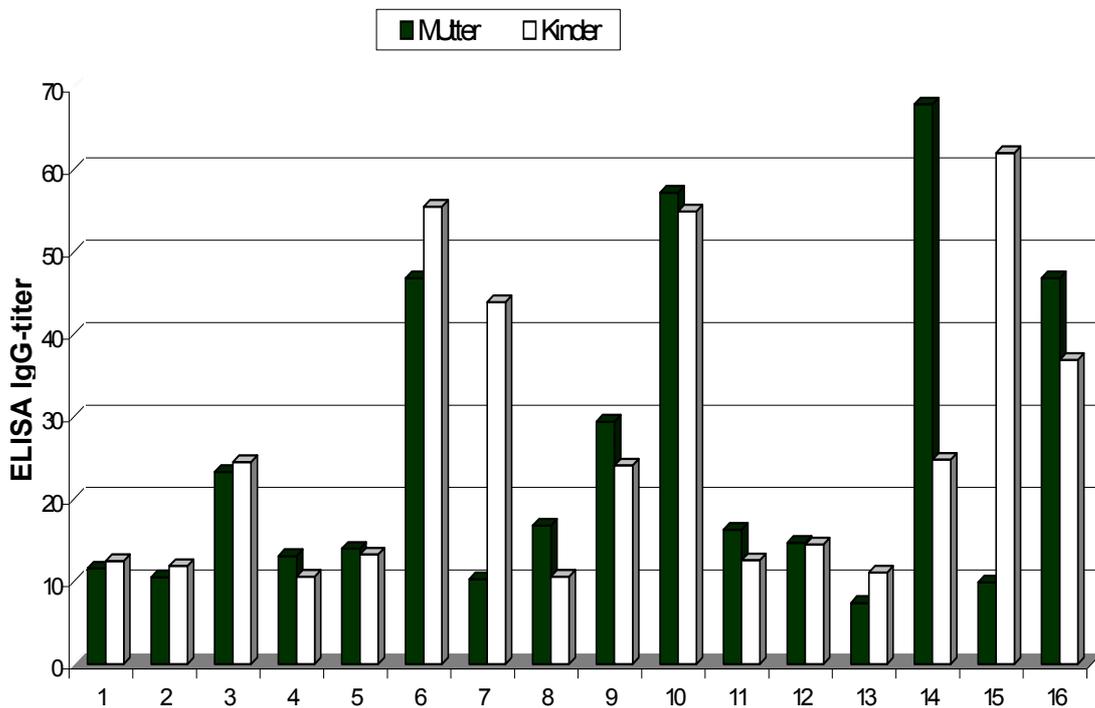


Abbildung 18 zeigt, dass Mütter und Kinder in der Regel gleichhohe ELISA - IgG - Titer haben. Dies ist dadurch zu interpretieren, dass *Helicobacter pylori* IgG - Antikörper - Titer auf die Neugeborenen übertragen werden. Bei zwei Paaren können diesbezüglich Abweichungen festgestellt werden.

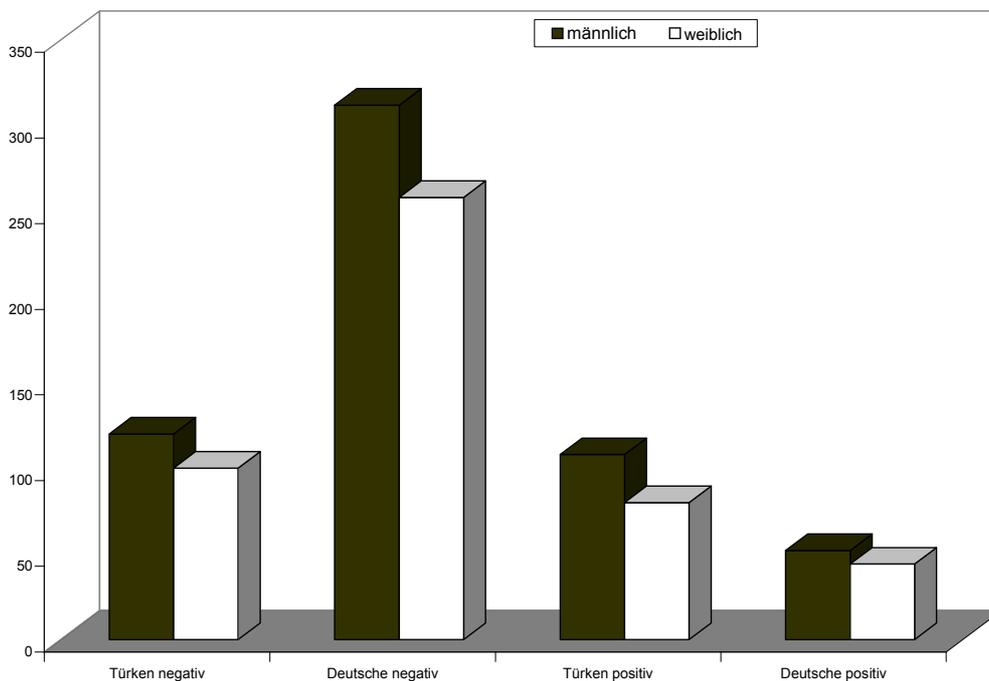
47,3% der in der Türkei geborenen Neugeborenen und deren Mütter waren IgG - positiv. Auf das Alter der Mütter kann aufgrund fehlender Angaben hier nicht eingegangen werden.

5.4 Aspekt der Geschlechtsverteilung aller Probanden (deutsche Probanden und türkisches Kollektiv) hinsichtlich der Prävalenz.

Tabelle 18: Darstellung der deutschen Probanden und des türkischen Kollektivs unter den Aspekten von Geschlecht, Alter sowie serologischer Positivität und Negativität

Ethnie	männlich	weiblich
Türken negativ	120	100
Deutsche negativ	312	258
Türken positiv	108	80
Deutsche positiv	52	44

Abbildung 19: Darstellung der deutschen Probanden und des türkischen Kollektivs unter den Aspekten von Geschlecht, Alter sowie serologischer Positivität und Negativität



In Abbildung 19 und Tabelle 18 wird die Geschlechtsverteilung bei den deutschen Probanden und dem türkischen Kollektiv miteinander verglichen. Die Tabelle 17 gibt die Geschlechtsverteilung der Immunantwort gegen *Helicobacter pylori* wieder. Generell überwiegt die Zahl der männlichen diejenige der weiblichen Probanden. Bei den deutschen Probanden gibt es 4 %-tiger mehr männliche Probanden, innerhalb des türkischen Kollektivs ist ein Unterschied von 1 % festzustellen. Das Geschlecht hingegen scheint keinerlei Einfluß auf die Immunantwort gegen *Helicobacter pylori* zu gewinnen. Altersunabhängig reagieren Männer und Frauen mit einer vergleichbaren Frequenz auf eine Infektion mit *Helicobacter pylori*. Es besteht kein signifikanter Geschlechterunterschied ($P = 0,29$). Die in der Literatur vorherrschende Meinung kommt zu dem Schluß, dass kein geschlechtsspezifischer Unterschied existiert. Diese Auffassung wird durch das entsprechende Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt, obwohl innerhalb des türkischen Kollektivs in vorliegender Studie ein Überschuss bei den männlichen Probanden in Höhe von 3 %, bei den deutschen Probanden von 1 % ermittelt werden konnte.

5.5 Vorhersagegleichung für die Berechnung von individuellen ELISA - Werten

Anhand der in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Daten wurde ein altersabhängiger Vektor für die deutschen Probanden und das türkische Kollektiv ermittelt:

$$\text{ELISA - IgG in Bezug auf das türkische Kollektiv} = \sum [7,2 + 1 * \text{Alter}] \text{ U/ml}$$

$$\text{ELISA - IgG in Bezug auf die deutschen Probanden} = \sum [5,3 + 0,28 * \text{Alter}] \text{ U/ml}$$

Mit diesen Gleichungen ist es möglich, eine statistisch signifikante Aussage hinsichtlich der ELISA - IgG bei einzelnen Probanden zutreffen.

6. Diskussion

Der *Helicobacter pylori* - Erreger ist weltweit verbreitet. Demgegenüber ist trotz einer Vielzahl von epidemiologischer Untersuchungen [Leodolter A., et al. 2001] noch nicht geklärt, welche Übertragungswege der Erreger nimmt. Übertragungszeitpunkt und der Infektionsmodus bei Kindern und die Infektionsquellen sind ebenfalls unklar.

Es wird angenommen, dass der *Helicobacter pylori* auf drei Wegen übertragbar ist:

1. von Mensch zu Mensch,
2. durch eine Infektion mittels Tieren (Hausfliege) sowie
3. durch eine Infektion mittels kontaminierter Lebensmittel und Oberflächenwasser.

Bisher konnte trotz entsprechender Untersuchungen nicht geklärt werden, wie sich der Mensch mit *Helicobacter pylori* infiziert.

In der Literatur konnte jedoch bezüglich der kontaminierten Lebensmittel bislang kein entsprechender Nachweis geführt werden. Trotz der Ausbreitung der *Helicobacter pylori* kann angenommen werden, dass eine Aufnahme der Erreger über die Lebensmittel und das Oberflächenwasser erfolgt. Eine Isolierung der *Helicobacter pylori* aus den Lebensmitteln bereitet hingegen erhebliche Schwierigkeiten. Mehrere diesbezügliche Experimente im Rahmen der vorliegenden Untersuchung schlugen so fehl. In der Literatur wird von eben solchen Schwierigkeiten berichtet [Opferkuch W, et al., 1996]. Um den Erreger ausfindig zu machen, wird es insoweit noch einiger durchzuführender Untersuchungen bedürfen. Hinsichtlich der Infektion durch Tiere bleibt anzumerken: Trotz des Nachweises von *Helicobacter pylori* bei Affen und Schweinen [Lambert JR et al. 1987] sowie bei Katzen und - wie kürzlich festgestellt - bei einer Hausfliege, scheint eine Übertragung möglicherweise durch die Tiere herbeigeführt werden zu können, was bisher jedoch ohne Nachweis bleibt.

Es bleibt zu vermuten, dass *Helicobacter pylori* in kokkoider Form sich in der menschlichen Umgebung befindet, wenngleich der entsprechende *Helicobacter pylori* - Nachweis bisher noch aussteht. Diese Frage wird weiterhin die *Helicobacter pylori* betreffende Schwerpunktforschung bilden. Die *Helicobacter pylori* - Forschung hat sich in letzter Zeit intensiviert, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass Magenkarzinome, Lymphome des Magens, Morbus Menetier und ähnliche Krankheitsbilder mit *Helicobacter pylori* - Infektionen in Zusammenhang gebracht wurden.

In der Literatur [Bercowicz J, et al., 1987; Dye KR, et al., 1988; Doppl W., Tuncay M, et al., 1994] wird die Hypothese diskutiert, dass eine oral - orale oder fäkal - orale Übertragung von Mensch zu Mensch als der wahrscheinlichste Infektionsweg von *Helicobacter pylori* anzusehen ist. Darin könnte auch der Grund zu sehen sein, warum sich der Mensch im Kleinkindalter mit *Helicobacter pylori* infiziert.

Die neuerliche Isolierung von *Helicobacter pylori* aus den Zahntaschen [Odera G, et al., 1989] und aus dem Stuhl [Kelly SM, et al., 1994] könnte die fäkal - orale Theorie stützen. Dabei zeichnet die intrafamiliäre Infektion für die Ausbreitung der *Helicobacter pylori* - Infektion hinweisend. Tatsächlich zeigen Familienuntersuchungen, dass Eltern und Geschwister *Helicobacter pylori* - positiver Kinder in einem viel höheren Maße ebenfalls *Helicobacter pylori* - positiv sind als die Familienangehörigen *Helicobacter pylori* negativer Kinder [Perez – Perez GI, et al., 1990]. Zusammen mit den sozioökonomischen Risikofaktoren ergeben die bisher erhobenen Befunde noch kein klares Bild der *Helicobacter pylori* - Übertragung.

Die bisher durchgeführten epidemiologischen Untersuchungen zeigen, dass bei Entwicklungsländern hohe Infektionsraten bestehen. Es existieren bisher keinerlei Untersuchungen hinsichtlich des Infektionszeitpunktes, der Infektionsquelle sowie des Übertragungsmodus von *Helicobacter pylori*. Deshalb setzt sich die vorliegende Arbeit zum Ziel, zur Aufklärung dieser noch wenig erforschten Aspekte beizutragen. Verknüpft werden soll dieses Erkenntnisziel mit einem ethnischen Vergleich zwischen deutschen Probanden und einem türkischen Kollektiv, welches sich zusammensetzt aus in der Bundesrepublik Deutschland geborenen und in der Türkei geborenen Türken, wobei sich die Studie auf den Zeitraum bis zum Erreichen des 30. Lebensjahres beschränkt. Die ausgewählten ethnischen Gruppen weisen unterschiedliche Bedingungen hinsichtlich von Essverhalten (insbesondere dem Verzehr von Rohkost), unterschiedlicher menschlicher Kontaktpflege, ritueller Handlungen, hygienischer Standards, sozioökonomischer Status sowie schwangerschaftsinduzierter Reflux und Reifeentwicklung der Mucosa auf, mithin aufgrund unterschiedlicher kultureller Milieus sowie Migrationstendenzen. Es stellt sich die Frage, ob durch Migration die *Helicobacter pylori* - Infektion positiven oder negativen Einfluss auf die Infektionsprävalenz genommen hat. Die Entwicklung neuer Nachweismethoden hat dazu geführt, dass derartige Studien mit Kindern durchgeführt werden konnten.

Aus diesem Grunde wurden für die vorliegende Studie *Helicobacter pylori* - spezifische Antikörper im Serum der Probanden als Kriterium einer bestehenden Infektion herangezogen. Diese ELISA - IgG - Methode liefert zwar qualitative, jedoch keine quantitativen Daten, sie erlaubt aber die Diagnose. Eine Bestimmung von IgG - Antikörpern repräsentiert die *Helicobacter pylori* - Infektion. Erst

die Existenz der ELISA - Methode konnte die Durchführung der hiesigen Studie bei Kindern ermöglichen.

Nach Untersuchungen von Evans bzw. Malfertheiner [Malfertheiner P, 1998; Evans DJ, et al.1989] und seinen Mitarbeitern erwies sich die Verwendung der ELISA - IgG - Methode als ein geeignetes Verfahren für das Erkennen einer *Helicobacter pylori* - Infektion, gerade die zweite Generation betreffend.

Sie kommen zu einer Spezifität von 96 %. In vorliegender Untersuchung wurde die Synelisa (der Firma Elias) - Methode zugrundegelegt. Synelisa besitzt eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 82 %. Derzeit findet sich ein großes Angebot käuflich verfügbarer ELISAs, die teilweise hochgereinigte und spezifische *Helicobacter pylori* - Antigene verwenden. Die Sensitivität der am besten dokumentierten ELISAs liegt bei 90 - 98 % und ihre Spezifität bei 88 - 95 %. Vergleichende Untersuchungen mit invasiven Nachweisverfahren (Kultur, Histologie) räumen den ELISAs eine vergleichbare Treffsicherheit im Nachweis der *Helicobacter pylori* - Infektion ein [Doppl W., St. Pradella, 1992; Sanikci MU, et al. 1993; Evans DJ, 1989; Sugiyama T. et al., 1991].

Vorliegende Studie untersucht die Seroprävalenz von *Helicobacter pylori*- Infektion bei deutschen Probanden und einem türkischen Kollektiv in Abhängigkeit zum Alter, dem Alter der Mutter, der Anzahl der Geschwister, der jeweiligen Rangordnung der Probanden, Einweisungsdiagnose, sozioökonomischem Status sowie dem Geburtsort, wobei deren Auswahl aufgrund des Zufallsprinzips getroffen wurde: die Probanden gehörten größtenteils zu den Patienten der Kinderklinik sowie der Poliklinik und ein geringer Probandenanteil entstammt niedergelassenen Kinderärzten. Es handelt sich dabei ausschließlich um Kinder und Jugendliche mit unterschiedlichem ethnischen sowie sozioökonomischem Hintergrund.

Wie diese Daten zeigen, existiert eine unterschiedliche Prävalenz für eine *Helicobacter pylori* – Infektion bei deutschen Probanden im Unterschied zum türkischen Kollektiv.

Die Prävalenz der *Helicobacter pylori* - Infektion nimmt signifikant zu in Abhängigkeit zur ethnischen Zugehörigkeit, dem zunehmenden Alter, dem sozioökonomischen Status (Unterschichtzugehörigkeit) sowie dem Alter der Mutter, der Anzahl der Geschwister sowie dem Geburtsort.

Andere Studien kommen zu dem Resultat, dass keine Unterschiede bei der *Helicobacter pylori* – Prävalenz bei koreanischen Erwachsenen bestehen [Malaty HM. et al. 1996]. Diese herangezogenen Abhängigkeitsfaktoren beziehen sich ausschließlich auf das türkische Kollektiv. Bei den deutschen Probanden korrespondiert die Prävalenz der *Helicobacter pylori* - Infektion nicht mit dem

Alter, Alter der Mutter, der Anzahl der Geschwister, der Rangordnung der Probanden sowie dem jeweiligen sozioökonomischen Status. Der Anteil der deutschen Probanden, welcher 21 % beträgt, infiziert sich mit *Helicobacter pylori* bis zum Ende des 20. Lebensjahres. In dem Alterszeitraum von 0,5 bis zum 11. Lebensjahr findet fast keine neue Infektion statt; die basale Infektionsrate bleibt plateauförmig ausgerichtet.

Ab dem 11. bis zum 30. Lebensjahres bleibt der Anteil bei 21 %. Innerhalb des türkischen Kollektivs sinkt der Anteil zunächst ab, bevor er ab dem 2. Lebensjahr geringfügig ansteigt und ab dem 11./13. Lebensjahr ein rapider Anstieg der Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion zu verzeichnen ist, wobei diesbezüglich ein Anteil von 24 % erreicht wird, bevor Ende des 20. Lebensjahres die Prävalenzrate auf 65 % ansteigt. Die daraus resultierenden Verteilungsunterschiede basieren möglicherweise auf der unterschiedlichen Verteilung der Altersgruppen und damit darauf, dass innerhalb der Gesellschaft differierende Altersgruppen unter Ausfall der Probanden existieren. Diese ungleichartige Verteilung hängt möglicherweise auch von den multifaktoriellen Infektionsfaktoren ab. Würde hingegen eine definierte Probandengruppe untersucht, so erhielte man wahrscheinlich ein anderes Verlaufsbild mit einem gleichmäßigeren Anstieg der *Helicobacter pylori* - Infektion.

In der präsentierten Studie konnte ein hochsignifikanter Unterschied ($P = 0,0001$) hinsichtlich der untersuchten ethnischen Gruppen festgestellt werden.

Die Gesamtprävalenz der *Helicobacter pylori* besitzt eine hohe Positivität bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen, innerhalb des türkischen Kollektivs hat sie einen altersabhängigen Wert von 18 % im Alter von 0,5 bis 5 Jahren, von 34 % im Alter von 5 bis 10 Jahren und von 60 % bei 10 bis 20-jährigen Probanden. Bei den deutschen Probanden kann ein Wert von 11 % bei 0,5 bis 5 Jahren, von 9 % im Alter von 5 bis 10 Jahren, bei 10 bis 20-jährigen von 21 % festgestellt werden; in der Alterskategorie von 0 bis 0,5 Jahren besteht sowohl innerhalb des türkischen Kollektivs als auch bei den deutschen Probanden eine hohe Prävalenz, innerhalb des türkischen Kollektivs wird ein Wert von 41,7 % erreicht, der Vergleichswert bei den deutschen Probanden liegt bei 14,5 %. Angemerkt werden muß in diesem Zusammenhang, dass die hohen Prävalenzwerte damit zu erklären sind, dass es sich hierbei um maternale IgG - Antikörper handelt, da infolge der Geburt der Darm keimfrei ist [Goebel H, 1992].

Tabelle 20: Serologische Prävalenzstudien von *Helicobacter pylori* weltweit, im Vergleich zu vorliegender Studie

Länder	Alter in Jahren	Positiv in %	Autoren
Deutschland	0,5 - 5	11	Vorliegende Studie
	5 - 10	9	Vorliegende Studie
	10 - 20	21	Vorliegende Studie
Frankreich	0 - 10	3,5	Mégraud F, et. al., 1989 _a
England	0 - 9	5,0	Blecker U et al., 1996.
Thailand	5 - 9	17,5	Guillermo I Perez-Perez , et al., 1990
Brasilien	0 - 8	27,5	Oliveira, M. D., 1994
Türkei	0,5 - 5	18	Vorliegende Studie
	5 - 10	34	Vorliegende Studie
	10 - 20	60	Vorliegende Studie
Nigeria	5 - 9	82,0	Holcombe C. et al., 1992
Türkei	20 - 30	67,6	Hascelik, G., 1998

In Tabelle 20 werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denjenigen in anderen Ländern durchgeführten verglichen. Hierbei zeigen sich durchgängig hohe Prävalenzraten hinsichtlich der unterentwickelten Länder. Mendall et al. haben Untersuchungen an 213 asymptomatischen Probanden im Erwachsenenalter durchgeführt und haben dabei signifikante Steigerungen beobachtet: bei einer Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren wurde ein Wert von 27,3 % ermittelt, bei 70-jährigen betrug der Prävalenzwert 66,7% [Mendall MA, et al., 1992]. Es wurden in den letzten Jahren einige epidemiologische Studien in der Türkei durchgeführt [Hascelik G, 1998; Oztürk B, et al., 1996]. Darin konnte gezeigt werden, dass sie ähnliche Ergebnisse erzielt haben wie in vorliegender Studie in Bezug auf das türkische Kollektiv. Es überrascht freilich, dass trotz der Immigration und der damit einhergehenden Verbesserungen, etwa in hygienischer und sozioökonomischer Hinsicht, keine Veränderung der Prävalenz der *Helicobacter pylori* - Infektion eintrat. Dies zeigt, dass die *Helicobacter pylori* - Infektion nicht ausschließlich von den genannten Faktoren abhängt, sondern in der Beschaffenheit von der Mucosa des Gastrointestinaltraktes abhängig ist.

Ab dem 8. Lebensjahr nimmt die Payer-Plaques ab, während die Adhäsionsfaktoren zunehmen. Dies ist vereinbar mit dem Infektionsverlauf bei Kindern. In den USA wurden Untersuchungen bei Bengalen und US - Amerikanern durchgeführt.

Hierbei wurde festgestellt, dass bei Bengalen *Eubacterium lentum* selten vorkommt, nämlich lediglich mit einem Anteil von 14%, hingegen bei US - Amerikanern ein Anteil von 35 % ermittelt werden konnte [Alan AN. et al., 1988]. Auch wenn die Probanden des türkischen Kollektivs seit langem in Deutschland leben, besteht nach wie vor eine hohe Prävalenzrate in Bezug auf eine *Helicobacter pylori* - Infektion. Dieser Sachverhalt kann wie folgt erklärt werden: Möglicherweise spielen

auch genetische Faktoren eine Rolle. Die Verbreitung der Infektion freilich geht immer auch mit Umwelteinflüssen einher. Beim türkischen Kollektiv steht die Relevanz mangelnder hygienischer sowie sozioökonomischer Faktoren im Vordergrund. Diese Befunde könnten ein Hinweis darauf sein, dass durch Ernährung oder frühere multiple Infektionen des Gastrointestinaltraktes die Immunologie des Gastrointestinaltraktes langanhaltend beeinflusst wird.

Denkbar sind darüber hinaus auch andere Erklärungsansätze für die hohe Prävalenzrate im hohen Alter. Diese basieren auf der Tatsache, dass das Risiko, mit *Helicobacter pylori* in fortgeschrittenem Alter in Berührung zu kommen, höher ist als bei jüngeren Erwachsenen.

Ein dritter Erklärungsansatz geht davon aus, dass die zum Untersuchungszeitpunkt 60 bis 70 jährigen Probanden in ihrer Kindheit stärker durch *Helicobacter pylori* infiziert waren [Banatavala N, et al. 1993]. Denkbar ist als Ursache auch die Bildung von Adhärenzfaktoren im Bereich des Antrums. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Adhärenzfaktoren mit steigendem Alter zunehmen. Die Adhärenzfaktoren können einen wichtigen Kolonisationsfaktor bei der *Helicobacter pylori* - Infektion darstellen [Josenhans C., 1999].

Aufgrund der für die vorliegende Studie erhobenen Daten konnte hinsichtlich der deutschen Probanden die altersabhängige Prävalenz nicht bestätigt werden im Sinne eines linearen Anstieges, durchschnittlich wurde ein Wert von 0,28 % ermittelt. Beim türkischen Kollektiv konnte in langfristiger Betrachtung ein Prävalenzanstieg des *Helicobacter pylori* – Anteiles festgestellt werden, hier wurde ein Wert von 1 %/Jahr ermittelt. Diese Wertermittlungen erfolgen unter Zugrundelegung der Gesamtprobandenzahl.

Mit Ausnahme der ersten gebildeten Kategorie, dem ersten halben Lebensjahr des Neugeborenen, verlief die Prävalenzrate bei beiden Vergleichsgruppen bis zum 11./13. Lebensjahr parallel.

Ab diesem Alter kommt es zu signifikanten Unterscheidungen: innerhalb des türkischen Kollektivs erreicht die positive Serologie zum Ende des 20. Lebensjahres einen Wert von 65 %, bei den deutschen Probanden wurde im Vergleichszeitpunkt ein Wert von 21 % erreicht.

In dieser Studie konnten statistisch signifikante Anstiege der *Helicobacter pylori* – Prävalenz zu zwei Zeitpunkten ermittelt werden, in denen es zu *Helicobacter pylori* - Infektionen kommt. Zum einen handelt es sich hier um das Neugeborenenalter, zum anderen um den Zeitraum des 11./13. Lebensjahres.

Für das Neugeborenenalter konnte derartiges nicht ermittelt werden, da die maternalen Antikörper diejenigen des Neugeborenen überlagern. Es existieren keine Methoden zur Differenzierung von maternalen Antikörpern und den untersuchten Probanden. Nicht anwendbar ist die Bestimmungsmethode von IgM- Antikörpern aufgrund mangelnder Validität und des chronischen Verlaufs der *Helicobacter pylori* – Infektion. Aus diesem Grund wird eine nicht - invasive Methode benötigt, welche in der Lage sein sollte, Informationen zum Infektionsausmaß, zeitlichen Infektionsverlauf sowie zur Differenzierung maternaler und Neugeborener zu beschaffen.

Kuipers und seine Mitarbeiter [Kuipers et al, 1993] gelangen zu einem ähnlichen Resultat im Rahmen einer vergleichbaren Untersuchung. Deren Studie wies eine jährliche Infektionsrate von 0,3 % auf; sie wandte sich gegen die altersabhängige Infektionsrate, die vergleichbar ist mit der in hiesiger Studie untersuchten deutschen Probanden.

Die Gesamtergebnisse demonstrieren infolge der Beobachtung der Prävalenz von *Helicobacter pylori* - Infektionen bei deutschen Kindern und Jugendlichen eine durchschnittliche Infektionsrate von 14,5 %. Innerhalb des untersuchten türkischen Kollektivs wurde eine Infektionsrate von 46,1 % erreicht.

Die *Helicobacter pylori* – Infektion korreliert - und dies ist in der Literatur unbestritten – mit den jeweiligen landesspezifischen hygienischen Bedingungen, sozioökonomischen Verhältnissen sowie kulturspezifischen Variablen.

Die untersuchte Population hinsichtlich des sozioökonomischen Status entspricht innerhalb des türkischen Kollektivs demjenigen der unteren Mittelschicht bis Unterschicht in der BRD. Berufsspezifisch manifestiert sich dies etwa wie folgt: Hilfsarbeiter, Facharbeiter, Selbstständige. Dies korreliert u.a. mit folgenden Faktoren bezüglich der Lebensqualität bzw. des Lebensstandards: Benutzungsmöglichkeit von fließendem Wasser, Kanalanschluß, ausreichend großer Wohnraum, staatliche Kontrolle von Lebensmitteln (etwa bezüglich von Rohkost), Verwendung chemischer hygienischer Hilfsmittel, Existenz normierter Umweltstandards (z. B. TA - Luft, MAK - Luft, kontrollierte Trinkwasserqualität, abfallrechtliche Bestimmungen), Aufklärung hinsichtlich mikrobiologischen Wissens (Aufklärung bereits im Rahmen der Schulausbildung) sowie wenig untersuchte genetische Dispositionen.

Obwohl sich innerhalb der letzten Generation von türkischen Immigranten in der Bundesrepublik-Deutschland eine Annäherung hinsichtlich der soeben genannten landesspezifischen und damit auch kulturspezifischen Faktoren vollzogen haben müsste, überrascht es, wenn die Infektionsrate dennoch derjenigen des Herkunftslandes entspricht.

Es fehlen diesbezügliche soziologische Untersuchungen, welche im Einzelnen zum Gegenstand haben, inwieweit auch eine faktische Akzeptanz der bundesrepublikanisch – spezifischen Landsgewohnheiten seitens der Immigranten erfolgt. So könnte beispielhaft – hypothetisch zu fragen sein, ob türkische Immigranten etwa – trotz des in der BRD zur Verfügung stehenden kontrollierten Trinkwassers – nicht weiterhin ihren Gewohnheiten folgen und Oberflächenwasser als Trinkwasser verwenden.

Daher ist es zunächst unergiebig, für die Erörterung dieser Resultate soziologische Sachverhalte zugrunde zulegen, da derartige Studien noch durchgeführt werden müssten, die aber im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht erfolgen können. Es muss somit unterstellt werden, dass eine Annäherung der türkischen Immigranten hinsichtlich der benannten Faktoren erfolgte. Vor diesem Hintergrund muss hier die Frage gestellt werden, warum möglicherweise der Verlauf der Infektionsrate trotz landesspezifischer Annäherung fast gleich ausgeprägt ist.

Hier kann etwa für die Bildung der Adhärenzfaktoren die genetische Disposition bestimmend sein. Als Ausdruck dessen kann der Anstieg der Prävalenz der *Helicobacter pylori* – Infektion im 11./13. Lebensjahr herangezogen werden.

Die Studie von Personnet et al. [Personnet J, et al., 1992] zeigte, dass der Hauptinfektionsweg von Mensch zu Mensch erfolgt. Für diesen Infektionsweg erweisen sich die rituellen Handlungen seitens der Mitglieder des türkischen Kollektivs als begünstigend.

Darunter können insbesondere Begrüßungsrituale, Esstischhygiene (Trinken aus einem Trinkglas; Verwendung eines Reinigungstuches beim gemeinsamen Speisen, Verwendung von Oberflächenwasser) gefasst werden. Ebenso nachteilig im Sinne einer Infektionsgefahr können sich etwa der vermehrte Verzehr von Rohkost, die verstärkte Ausprägung von Gruppenleben sowie Verharmlosungstendenzen hinsichtlich hygienischen Verhaltens auswirken.

Es versteht sich auch bei dieser Stelle fast von selbst, dass der Verfasser vorliegender Arbeit hinsichtlich dieser kulturellen bzw. rituellen Handlungen keinerlei Wertungen vornimmt.

In Berlin wurde eine Untersuchung zwischen Vegetariern und Fleischessern durchgeführt. Dabei stellte man hinsichtlich der *Helicobacter pylori* – Infektionsrate keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen fest. Die untersuchte Gruppe wies in der Kategorie 17 bis 29 Jahre eine Infektionsrate von 20 % auf [Seher CH, et al., 1998].

Trotz der vorgenannten, die Infektion begünstigenden Faktoren, handelt es sich dabei nicht um die ausschlaggebenden Faktoren für eine Infektionsübertragung. Denn wäre dies der Fall, so wäre die Folge, dass bereits bei Kindern im 1. Lebensjahr hohe Infektionsraten zu erwarten wären, was jedoch hier nicht der Fall ist. Eine solche hohe Infektionsrate erfolgt demgegenüber erst im 11./13. Lebensjahr, obwohl gleiche Ausgangsbedingungen vorherrschen. Dieser Befund befindet sich in Abhängigkeit mit dem Bestehen von Adhärenzfaktoren. In diesem Zusammenhang kann vermutet werden, dass eine Menschengruppe existiert, die wenige bzw. keine Adhärenzfaktoren aufweist, mit der Folge, dass sich diese als unfähig erweist, sich mit *Helicobacter pylori* zu infizieren. Bei diesbezüglichen Untersuchungen, die bei australischen Ureinwohnern durchgeführt wurden, beträgt die Seroprävalenz nur 1 % [Dwyer, B., et al., 1988]; eine in diesem Zusammenhang durchgeführte Untersuchung bei malaysischen Probanden erzielte eine Durchseuchungsrate von 4% [Uyub A.M. et al., 1994]. Diese Untersuchungen belegen, dass die Prävalenz der *Helicobacter pylori* – Infektion nicht nur mit sozioökonomischen und hygienischen Faktoren korreliert. Aus diesem Grunde ist nicht nur erforderlich, die Infektionsquelle zu bestimmen, sondern auch die altersabhängige Entwicklung der Adhärenzfaktoren des Gastrointestinaltraktes zu untersuchen. Diese Thematik erfährt in der Literatur nur eine geringe Beachtung.

Weitere transkontinentale epidemiologische Untersuchungen beschäftigen sich mit der Differenzierung von farbigen und hispanischen Immigranten in Nordamerika. Beide Gruppen sind signifikant häufiger von einer Infektion betroffen. Bei 15jährigen Farbigen beträgt die Rate 50 %, bei weißen Jugendlichen 10% [Graham DY. et al., 1994]. Diese Resultate korrelieren weder mit der jeweiligen Einkommenssituation noch dem sozialen Status. Da innerhalb der farbigen Bevölkerung die Einkommensverhältnisse ohne Einfluß auf die Infektionsprävalenz sind, kann daraus geschlossen werden, dass dieser Bevölkerungsanteil eine erhöhte Disposition für eine Infektion hat. Dies kann auch in vorliegender Studie hypothetisch für das türkische Kollektiv angenommen werden. Diese genetisch determinierte Infektanfälligkeit wird durch eine Zwillingsstudie erhärtet [Malaty HM., et al., 1994].

In einer Vergleichsstudie führten Lambert und seine Mitarbeiter [Lambert et al. 1987] einen Infektionsversuch bei 10 gnotobiologischen Ferkeln durch, bei denen *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden konnte, ebenfalls war eine Gastritis feststellbar. Marshall hatte bereits im Jahre 1984 versucht, zwei Läufer Schweine mit *Helicobacter pylori* zu infizieren. Die Schweine erwiesen sich jedoch als vollständig resistent gegenüber *Helicobacter pylori*.

Die Bedeutung relativ hoher Infektionsraten innerhalb asymptomatischer Probanden und die Relevanz von Adhärenzfaktoren für *Helicobacter pylori* bedarf noch weiterer Untersuchung.

Evident existieren *Helicobacter pylori* - Stämme mit unterschiedlichem Pathogenitäts-, beispielsweise Virulenzpotential. Daher treten vermutlich innerhalb des türkischen Kollektivs frühzeitig gastrointestinale Beschwerden auf, wenngleich weniger türkische Probanden in die Klinik aufgenommen wurden mit gastrointestinalen Beschwerden. Diese Möglichkeit klingt auch bei anderen Arbeiten an, so etwa in der Arbeit von Costas und Mitarbeitern, die große Unterschiede des Proteinmusters der einzelnen Bakterienstämme und auch den DNS - Restriktionsmustern beschreiben. Einige Studien, [Figura et al.,1989] wiesen eine unterschiedliche Zytotoxin - Produktion einzelner *Helicobacter pylori* - Stämme nach. Die Häufigkeit eines derartig hochspezifischen und sehr variablen Keims ist gering. Dies könnte die Begründung dafür sein, warum viele *Helicobacter pylori* - Infizierte klinisch erkranken.

Fazit:

- Die gesamte Prävalenz positiver *Helicobacter pylori* - Serologie erreicht innerhalb des türkischen Kollektivs einen Wert von **46,1 %**, bei den deutschen Probanden wurde ein Wert von **14,5 %** erzielt.
- Sowohl bei den deutschen Probanden als auch den Mitgliedern des türkischen Kollektivs findet eine basale Infektion im Säuglingsalter statt.
- Bis zum 11./13. Lebensjahr werden hinsichtlich der Prävalenzrate jeweils gleiche Ergebnisse erzielt.
- Die Infektionsrate verläuft mit geringfügigen Unterschieden bei beiden ethnischen Gruppen nahezu konstant, sie beträgt innerhalb des türkischen Kollektivs 12 %, bei den deutschen Probanden 8 %.
- Ab diesem Alter finden sich bei beiden ethnischen Gruppen grundlegende Unterschiede. So werden innerhalb des türkischen Kollektivs im Alter von 30 Jahren eine Infektionsrate von 65 %, bei den deutschen Probanden von 21 % erzielt. Der erzielte Unterschied zwischen beiden Kollektiven kann alleine mit Hilfe des sozioökonomischen Status nicht erklärt werden, da ansonsten bei Vorliegen einer permanenten Infektion im Alter ein sukzessiver Anstieg zu verzeichnen wäre.
- In vorliegender Studie wurde eine *Helicobacter pylori* - Serologie mit dem Verfahren der ELISA – IgG - Antititer untersucht. Alle indirekten diagnostischen Verfahren sind mit falsch - negativen und falsch - positiven Ergebnissen assoziiert. Dadurch wird die Validität eingeschränkt. Die Höhe des *Helicobacter pylori* – Antikörpertiters im Blut korreliert mit Schweregrad an *Helicobacter pylori* – Besiedlung [Fischbach, 1993]. Eine Bestimmung der

Helicobacter pylori – Titer erscheint geeignet, den Erfolg einer Eradikationstherapie zu kontrollieren und kann Endoskopie – Daten und histologische Beobachtungen ergänzen und teilweise ersetzen. Das serologische Testverfahren könnte als Helicobacter pylori – Screening bei Risikopatienten und bei Kleinkindern als Endoskopieersatz eingesetzt werden [Tegeler R. et al., 1993]. Für epidemiologische Verfahren stellt sich dieses Verfahren als das am besten geeignete heraus, gerade vor dem Aspekt des zu untersuchenden Probandenquantums. Die serologischen Untersuchungsverfahren haben gegenüber invasiven den Vorteil, dass sie schnell, einfach und kostengünstig sind, ohne aufwendige apparative Ausstattung durchführbar und sich für den Patienten als nicht belastend erweisen.

- Keine Untersuchungsmethode (invasiv oder nicht invasiv) kann den Goldstandard für sich in Anspruch nehmen. Daher muß die Indikation zur Diagnose der Helicobacter pylori neu überlegt und an den Patienten angepaßt werden.
- Alle gastrointestinalen Beschwerden ab dem 40. Lebensjahr müssen gastroskopiert werden, um Malignome ausschließen zu können.
- Eine Gastroendoskopie erweist sich nach vorliegendem Ergebnis folglich als methodisch nicht substituierbar.

7. Zusammenfassung

Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* im Jahre 1983 und die Feststellung eines kausalen Zusammenhanges von gastroduodenalen Erkrankungen des Menschen und eine Infektion mit diesem Obligat - humanpathogenen Keim hat entscheidenden Einfluß auf die mikrobiologische und gastrointestinale Forschung genommen. Seitdem hat es in der Diagnose und innerhalb des Therapieverfahrens im Hinblick auf *Helicobacter pylori* größere Fortschritte gegeben. Seit nunmehr ca. 10 Jahren wurde *Helicobacter pylori* zum bestuntersuchten humanpathogenen Erreger. Die gesamte Genomsequenz von *Helicobacter pylori* - Stämmen wurde von Tomb und seinen Mitarbeitern [Tomb JF, et al., 1997] aufgeklärt und Internet - zugänglich gemacht (<http://www.tigr.org>).

Diese vorangegangene wissenschaftliche Entwicklung führte zu grundlegenden Veränderungen hinsichtlich der Diagnose- und Therapieverfahren gastrointestinaler Erkrankungen. Neben dem Erwerb von morphologischem Basiswissen über *Helicobacter pylori* und durch ihn induzierte gastroduodenale Erkrankungen bleiben Hauptfragen bezüglich der Infektionsquelle, des Infektionszeitpunktes sowie des Infektionsmodus noch unbeantwortet. Der Schwerpunkt wissenschaftlicher Forschung wird in Zukunft weiterhin auf dem Gebiet der Infektionsquellen liegen.

Eine Klärung dieser Fragen wäre hilfreich bei der Entwicklung von Präventivmaßnahmen und neuer Therapieansätze.

Die *Helicobacter pylori* - Infektion bildet weltweit die zweithäufigste Infektionserkrankung bei Menschen. Lediglich die Karies hervorrufende Keimbesiedlung der Mundhöhle ist stärker verbreitet.

Daher besteht das Ziel der vorliegenden Studie darin, den Infektionszeitpunkt, die Infektionsquelle und den Infektionsmodus im Zusammenhang ethnischer Gruppen zu untersuchen. Den Untersuchungszeitraum bildeten die Jahre 1992 bis 1997.

Die Ergebnisse vieler epidemiologischer Studien der letzten Jahre lassen den Schluß zu, dass die *Helicobacter pylori* - Infektion vom jeweiligen hygienischen sowie kulturellen, sozioökonomischen und familiären Status abhängt [Malaty HM, et al., 1996; Oliveira AM, et al., 1994; Glasbrenner B, et al., 1996; Al-Moagel MA, et al., 1990].

In vorliegender epidemiologischen Studie wurden Infektionszeitpunkt, Infektionsquelle und Infektionsmodus der *Helicobacter pylori* - Infektion unter dem Gesichtspunkt ethnischer Differenz zwischen Deutschen und Türken, des Probandenalters, des Geburtsortes, des sozioökonomischen Sta-

tus, des Geschlechts, des Alters der Mutter sowie der Anzahl der Geschwister und der Rangordnung der Probanden untersucht. Die serologische Diagnostik erfolgte durch die Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) - Methode mit IgG – Antikörpern auf *Helicobacter pylori* bei der Gesamtpopulation von 1083 Probanden. Diese ELISA – Methode erreicht bezüglich der Spezifität einen Wert von 82 % und bezüglich der Sensitivität einen Wert von 84 %; der ermittelte „cut off“ - Wert beträgt 10 U/ml.

Dabei wurden deutsche Probanden (insgesamt 675, entspricht einem Anteil von 62,3 %) mit einem türkischen Kollektiv, also türkischen Probanden, die in der Türkei geboren wurden sowie Türken, die in der BRD geboren wurden (insgesamt 408, entspricht einem Anteil von 37,7 %), verglichen.

Die Probanden wurden in sechs altersabhängige Kategorien von 0 bis 30 Jahren eingeordnet. In einem zweiten Schritt wurden die zunächst benannten Kategorien durch die Einordnung in elf Kategorien weiter detailliert. Daneben wurde eine kleine Gruppe in der Türkei geborener Kinder mit deren Müttern untersucht.

Dadurch sollte herausgefunden werden, in welchem Alter und mit welchem Infektionsmodus die *Helicobacter pylori* – Infektion erfolgt. Die hohen Titer bei Neugeborenen entsprechen diaplazentar übertragenen maternalen IgG – Antikörpern. Diese zeigen sich deutlich in der Analyse neugeborener Kinder und deren Mütter. Die jeweiligen Mutter - Kind - Vergleichspaare weisen die gleiche ELISA - IgG - Titer - Höhe auf.

Im Einzelnen konnten folgende Werte ermittelt werden:

Bis zum 11. Lebensjahr sind von den deutschen Probanden 11, 8 % IgG – Antikörper positiv. Zwischen dem 11. und 30. Lebensjahr beträgt dieser Anteil 20,5 %.

Bei dem türkischen Kollektiv hingegen beträgt der Anteil bis zum 11. Lebensjahr 24,7 %, er erhöht sich zwischen dem 11. und 30. Lebensjahr auf durchschnittlich 65 %.

Bis zum 11. Lebensjahr besteht zwischen den beiden ethnischen Gruppen ein insgesamt geringfügiger Unterschied von 8,7 %. Bei den deutschen Probanden verdoppelt sich die Anzahl positiver Probanden bis zum 30. Lebensjahr, bei den Türken verdreifacht sich dieser Anteil im entsprechenden Zeitraum.

Es wurden 38 neugeborene und in der Türkei geborene Kinder und deren Mütter untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass 18 Paare ELISA - IgG positiv waren, negativ hingegen 20 Paare. Die Höhe des ELISA - IgG - Wert war bei Müttern und Neugeborenen gleich stark ausgeprägt.

Anhand eines Soziogrammes wurden Kategorisierungen hinsichtlich des Sozialstatus vorgenommen. Dieser Statusaufbau bezieht sich ausschließlich auf die Gesellschaft der BRD. Dabei wurden die Ergebnisse nicht nach Moore und Kleining in eine Siebenerskala, sondern in eine erweiterte

Neunerskala eingeordnet, welche wiederum in drei Kategorien unterteilt wurde: Oberschicht, Mittelschicht und Unterschicht. Die türkischen Probanden gehörten sämtlich der Unterschicht an. Die deutschen Probanden hingegen zeigen eine ausgeprägte Mittelschichtzugehörigkeit auf, die 47,9 % beträgt. Für das türkische Kollektiv konnten aufgrund der Verdichtung innerhalb einer Kategorie keine Signifikanzunterschiede ermittelt werden. In der Unterschicht ergab sich ein Anteil von 89,1 % der Probanden. Es konnte bei 269 Probanden innerhalb des türkischen Kollektivs der Geburtsort ermittelt werden. Davon war ein Anteil von 98 in der Türkei geborener Probanden IgG - positiv, was einem prozentualen Anteil von 63 % entspricht, wobei das durchschnittliche Alter dieser Gruppe bei 17,1 Jahren liegt. Der Anteil der in der BRD geborenen Türken umfaßt 171 Probanden, wobei deren IgG - positiver Anteil bei 30 % liegt; das durchschnittliche Alter beträgt 8,3 Jahre. Innerhalb der untersuchten Gesamtgruppe konnte bei 436 Probanden die Anzahl der Geschwister ermittelt werden. Bei der gleichen Gruppe konnte die Rangordnung der Probanden ermittelt werden: der Anteil des türkischen Kollektivs lag bei 121, der der deutschen Probanden bei 315, der IgG - positive Anteil des türkischen Kollektivs beträgt 38,8 %, bei den deutschen Probanden hingegen 13,7 %. Es konnten innerhalb der Gesamtgruppe 421 Probanden ermittelt werden, bei denen das Alter der Mutter festgestellt werden konnte, der Anteil innerhalb des türkischen Kollektivs beträgt 118, bei den deutschen Probanden 303. Hierbei war deutlich zu erkennen, dass innerhalb des türkischen Kollektivs die Anzahl der IgG - positiven Probanden signifikant abhängig vom Alter der Mutter ist. Bei den deutschen Probanden ist das Alter der Mutter ohne Relevanz.

Durch vorliegende Studie konnte gezeigt werden:

1. dass die eigentliche Infektionsrate zu zwei Zeitpunkten ermittelt werden kann: einmal im Kleinkindalter, zum anderen im 11./13. Lebensjahr, wobei der Prävalenzanstieg innerhalb des ersten Jahres nicht statistisch dokumentiert werden konnte, weil die Kinder nach dem Verlust maternaler Antikörper gleichzeitig ihre eigenen Antikörper erwerben. Der zweite Infektionszeitpunkt wurde aufgrund des Anstieges der Infektionsrate, die im Zeitraum des 11./13. Lebensjahres rapide zunimmt, ermittelt.
2. Die Infektionsprävalenz korreliert signifikant mit der ethnischen Zugehörigkeit.
3. In der Immunantwort konnte keine Geschlechtspräferenz festgestellt werden.
4. In Abhängigkeit vom sozialen Status, welcher anhand des Berufes der Eltern ermittelt wurde, konnte signifikant festgestellt werden, dass innerhalb des türkischen Kollektivs 83,3 % der ELISA - IgG - positiven Probanden der Unterschicht angehören. Dagegen ist ein Anteil von 47,7 % der deutschen Probanden, welche IgG - positiv sind, der Mittelschicht zugehörig. Wegen der Verdichtung der Probanden des türkischen Kollektivs innerhalb der Unterschicht, konnte keine soziale Differenzierung der türkischen Probanden ausgemacht werden.
5. Innerhalb des türkischen Kollektivs ist der Anstieg der Prävalenz positiver Probanden abhängig vom jeweiligen Alter der Mutter, was bei den deutschen Probanden nicht der Fall ist.
6. Die Prävalenz der ELISA - IgG - positiven Probanden steigt innerhalb des türkischen Kollektivs mit der Anzahl der Geschwister und dem jeweiligen Ranganstieg an.
7. Die Altersverteilung der ELISA - IgG positiven Probanden verteilt sich ungleichmäßig: Im Neugeborenenalter befinden sich mehr IgG - positive Probanden, bis zum 11./13. Lebensjahr bleibt der positive Anteil beim türkischen Kollektiv bei 21 %, bei den deutschen Probanden bei 14 %. Ab diesem Alter nimmt die positive Prävalenz innerhalb des türkischen Kollektivs rapide zu, innerhalb des türkischen Kollektivs beträgt die Quote der ELISA - IgG - positiven Probanden 65 %, bei den deutschen Probanden ist eine Quote von 21 % festzustellen. Hierbei kann festgestellt werden, dass innerhalb des türkischen Kollektivs eine Altersabhängigkeit existiert, welche bei den deutschen Probanden nicht festgestellt werden kann.

Vorhersagegleichung für individuelle ELISA – Werte:

ELISA - IgG in Bezug auf das türkische Kollektiv = $\Sigma [7,2 + 1 * \text{Alter}] \text{ U/ml}$

ELISA - IgG in Bezug auf die deutschen Probanden = $\Sigma [5,3 + 0,28 * \text{Alter}] \text{ U/ml}$

Mit der angegebenen Formel kann für jedes Individuum der entsprechende ELISA - IgG - Wert angegeben werden.

Der Prävalenzunterschied zwischen den deutschen Probanden und dem türkischen Kollektiv kommt aufgrund einer hohen Durchseuchungsrate innerhalb der türkischen Familien sowie aufgrund erhöhter, kulturell bedingter Personenkontakte (z. B. Begrüßungsrituale, Eßverhalten, räumlich und menschlich enges Zusammenleben in der Großfamilie) zustande, sie sind vor allem auch sozioökonomischer Natur, obwohl sich durch die Immigration die hygienischen Verhältnisse sowie der Sozialstatus verbessert haben, hat sich an der Prävalenz der Infektionsrate keine Veränderung ergeben, wie schon Hascelik [Hascelik G. 1998] in ihrer Untersuchung feststellte: Ende des 20. Lebensjahres beträgt die positive Infektionsrate 62,2 %. Dieser Tatbestand ist aber insofern nicht als ausschließlich aufzufassen, da neben diesen Faktoren auch noch den genetisch induzierten Adhärenzunterschieden in der Mucosazelle große Bedeutung innerhalb der unterschiedlichen ethnischen Gruppen zukommt. Dies bedarf noch weiterhin näherer wissenschaftlicher Untersuchung. Das Erregerreservoir und der Infektionsweg müssen weiterhin Schwerpunkt der Forschung bleiben. Wie die Infektion auf den Menschen übertragen wird, gehört zu den rätselhaftesten Fragen der *Helicobacter pylori*-Forschung. Die verfügbaren Informationen sprechen dafür, dass die Infektion in der Regel von Mensch zu Mensch übertragen wird. Am häufigsten findet die Übertragung - abgesehen von dem Kleinkindalter - im 11./13. Lebensjahr statt. Warum dies der Fall ist, ist noch eine offene Frage. *Helicobacter pylori* gelingt es, eine Region des menschlichen Körpers zu besiedeln und dort bis zum Ende des Wirts bestehen zu bleiben; sie kann nicht vom Immunsystem eliminiert werden. Die gesamte Immunabwehr des Darmes, insbesondere diejenige des Magens, bedarf weiterer Abklärung.

8. Literaturverzeichnis

Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, et al. PCR-based RFLP analysis of DNA sequence diversity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res.* 1992; 20 (23): 6221-6225.

Al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME, et al. Prevalence of *Helicobacter* (formerly *Campylobacter*) *pylori* infection in Saudi Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1990;85 (8): 944-948.

Alan A N, Saha JR. Interethnic variation in the metabolic inactivation of digoxin by the gut flora. *Gastroenterology.* 1988; 95: 117-23.

Aspinall GO, Moteiro MA, Pang H, et al. Lipopolysaccharide of the *Helicobacter pylori* type strain NCTC 11637 (ATCC 43504): structure of the O antigen and core oligosaccharide regions. 1996; 35: 2489-2490.

Banatavala N, Mayo K, Megraud F. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis.* 1993; 168: 219-21.

Bercowicz J, Lee A. Person-to-person transmission of *Campylobacter pylori*. *Lancet.* 1987; 2: 680-681.

Bizzozero G. Über die schlauchförmigen Drüsendes Magen-Darm-Kanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithels der Schleimhaut, *Arch. Mikro. Anat.* 1893; 42: 82-125

Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Rev. Infec. Dis.* 1990; Suppl 12: 99-106.

Blecker U, Lanciers S, Hauser B. The prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in a symptom-free population aged 1 to 40 years. *J. Clin. Epidemiology.* 1994; 47 (10): 1095-1098.

Blecker U, Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutr.* 1993; 17 (1): 117-118.

Blecker U, Mittal NK, Mehta DI. Presentation and management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Indian J. Pediatr.* 1996; 63 (3): 335-48.

Blecker U, Mehta DI, Gold BD. Pediatric gastritis and peptic ulcer disease. *Indian J. Pediatr.* 1999; 66 (5): 725-33.

Boot H, de Jong D, van Heerde P. Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT-Lymphoma. *Lancet.* 1995; 346: 448-49.

Costas MR, Owen RJ: Molecular techniques for studying the epidemiology of infection by *Helicobacter pylori*. *Scan. J. Gastroenter.* 1991; Suppl 181: 20-32.

Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JJ, et al. Mucosal IgA recognition of Hp 120 kDa protein. *Lancet.* 1991; 2: 332-335.

David Y, Graham A, Gururnath TR, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36: 425-521.

Doenges AM. Spirochetes in gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. *Proc. Soc. Exp. Med.* 1938; 38: 536-538.

Doppl W, Pradella S, Becker F, Klör HU, Federlin K. *Helicobacter pylori* – Diagnostik: Gastroskopisch – biotische Untersuchungen zur Wertigkeiten von IgG – Antikörper – Titer. *Med. Klin.* 1993; 88: 57.

Doppl W, Tuncay M. Vergleichende Untersuchungen zur Prävalenz von IgG Antikörpern gegen *Helicobacter pylori*. *Med Klin.* 1994; 89:67 (abstract).

Dwyer B, Kaldor J. Antibody response to *Campylobacter* in diverse ethnic groups. *Scand. J. Infect. Dis.* 1988; 20: 349-350.

Dye KR, Marshall BJ. *Campylobacter pylori* can colonize the rectum if heterotopic gastric tissue is present. *Am. J. Gastroent.* 1998; 83: 1046.

Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF, et al. *Campylobacter pylori* colonizing heterotopic gastric tissue in the rectum. *Am. J. Clin. Path.*, 1988; 93(1): 1044-1046.

Elias- Medizintechnik: Synchron enzyme like immunosorbent assay: *Campylobacter pylori* antibody product information. 1996:10; 10-15.

Evans DJ, Evans DG, Klein P, et al. Sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterol.* 1989; 96:1004-8.

Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DJ, et al. Factors influencing epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics.* 1991; 88: 578-82.

Figura N, Guglielmetti A, Rossolini A, et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients from chronic gastritis only. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27:225-6.

Fischbach W, Wosnik K. Use of serum specific immunoglobuline antibodies to determine Helicobacter pylori associated gastritis. Z. Gastroenterol. 1993; 31: 429-31.

Forman D. Helicobacter pylori infection. Another risk factor in the etiology of gastric cancer. J. Nat. Cancer Inst. 1991; 83: 1702-3.

Freedberg ES, Barron LE. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. Dig. Dis. Sci. 1940; 7: 443-5.

Glasbrenner B, Malfertheiner P. Prevalence of Helicobacter pylori infection and dyspepsia in young adults in Germany. Z. Gastroenterol. 1996; 34: 478-82.

Glupczynski Y. Methodological aspects of serology for diagnosis of Helicobacter pylori infection. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1993; 5: 50-53.

Goebel H. (Hg.). Gastroenterologie, Urban und Schwarzberg verl. München u.a. 1992; 60-65.

Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, et al. Evaluation of cultural techniques for isolating Campylobacter pyloris from endoscopic biopsies of gastric mucosa. J. Clin. Pathol. 1985; 38: 1127.

Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the US. Effect of age, race and social economic status. Gastroenterol. 1991; 100: 1495-1501.

Graham DY, Malaty HM. Importance of childhood, socio-economic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut. 1994; 35: 742-45.

Graham DY, Klein PD, Evans DY, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13 C Urea breath-test. Lancet. 1987; 1: 1174-77.

Graham DY, Malaty HM. Importance of childhood, socio-economic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut. 1994; 35: 742-745.

Haas R. Mikrobiologie, Pathogenität und molekulare Mechanismen der Virulenz von Helicobacter pylori. Biospektrum. 1995; 3: 35-40.

Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori in an asymptomatic Turkish population. J. Infect. 1998; 37: 148-50.

Hardikar W, Davidson PM, Cameron DJ, et al. Helicobacter pylori infection in children. J. Gastroenterol. Hepatology 1991;16(5): 1495-1501.

Harris A und Misiewicz G. Clinician's manual on Helicobacter pylori (second edition). 1997; 3-5.

Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, et al. Helicobacter pylori, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87: 28-30.

Hopkins RJ, Vial PA, Fereccio C, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile. Vegetables may serve as one route of transmission. *J. Infect. Dis.* 1993; 168 (1): 222-226.

Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, et al. Antibody to the gastric Campylobacter-like-organism. Clinical correlations and distribution in the normal population. *J. Med. Microbiol.* 1986; 22: 57-62.

Jones DM, Cury A. Ultra structural study of gastric Campylobacter like organisms from man, baboon, pig and ferret, in: Kaijser B., Falsen E. (Ed) *Campylobacter IV: Proceedings of the Fourth International Workshop on Campylobacter Infection*, Sweden 1988; 109.

Josenhans C., Suerbaum S. Molekulare Mikrobiologie von Helicobacter pylori: postgenomische Ära. T. Kirschner-B. Lempke-M.Kist (Hrsgb.), *Ökosystem Darm*. Berlin.1999; 141-153.

Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, et al. Isolation of Helicobacter pylori from feces of patients with dyspepsia in the UK. *Gastroenterol.* 1994; 107(6): 1671-1674.

Kist M. Helicobacter pylori Diagnostik aus Mikrobiologischer sicht. 1999; in: T. Kirchner/B. Lembcke/ M. Kist (Hrsg.), *Ökosystem Darm VIII*, Berlin u.a. 185-191.

Kist M. Isolierung und Identifizierung von Bakterien der Gattungen Campylobacter und Helicobacter pylori. 1991; *Zbl. Bakt.*, 276: 627-630.

Körper-Golzer B. Epidemiologische Untersuchung über das Vorkommen und das Erregerreservoir von Helicobacter pylori in der belebten Umgebung des Menschen. Hannover 1992; *Med.vet-Dissertation*.

Krienitz W. Über das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *Dtsch. Med. Wsschr.*1906: 22: 872-873.

Kuipers EJ, Penna AS, van Kamp G. Seroconversion for Helicobacter pylori. *Lancet.* 1993; 7 342 (8867): 328-331.

Kusters JG, Kuipers EJ. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori. *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* 2001; (30): 134S-144S.

Kzippers EJ., Penna AS. Seroconversion of Helicobacter pylori. *Lancet.* 1993; 342: 328-31.

Labenz J, Stolte M, Aygen S. et al. Qualitative und semiquantitative Diagnostik der Helicobacter pylori Kolonisation der gastralen Mukosa. *Z. Gastroenterol.* 1993; 2: 437-43.

- Labenz J. CA 19-9 und *Helicobacter pylori*. Dtsch. Med. Wschr. 1996; 18: 608.
- Lambert JR. Colonization of gnotobiotic piglets with *Campylobacter pyloridis*: an animal model. J. Infect. Dis. 1987; 155(6): 1344.
- Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig. Dis. 2001; 19: 116-22.
- Lingwood CA, Law H. Gastric glycerol lipid as a receptor for *Campylobacter pylori*. Lancet. 1989; 2: 238-41.
- Lior H, Johnsen EM. Catalase, Peroxidase and Superoxiddismutase activities in *Campylobacter pylori*. Pub.Health. Lab. Service, London. 1985; 226-7.
- Mai U, Geiss G, Leying H, et al. Dimorphism of *Campylobacter pylori*. Excerpta medica. Amsterdam. 1989; 29-33.
- Malaty HM, Kim JG, Graham DY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. Am. J. Epidemiol. 1996; 143, 143(3):257-262.
- Malaty HM, Engstand L, Pedersen NL, et al. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. Ann. Intern. Med. 1994; 15; 120(12): 982-986.
- Malfertheiner P. *Campylobacter pylori*, neuere Aspekte bei chronische Gastritis und peptischem Ulkus. Unas Verlag; 1988.
- Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* – aktueller Stand. Dt. Ärzteblatt 1989; 86: 1920-9.
- Malfertheiner P, Peitz U. *Helicobacter pylori* – Diagnostik aus klinischer Sicht, in T.Kirschner/ B.Lembcke/ M.Kist (Hrsg.) Ökosystem Darm, Berlin. 1999: 172-184.
- Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. J. Infect. Dis. 1986; 153(4): 650-57.
- Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, et al. Rapid urease test in the management of *campylobacter pyloridis* – associated gastritis. Am. J. Gastroenterol. 1987; 82(3): 200-210.
- Marshall BJ, Arbstrong J, Gechie M. Attempt to fulfill Koch's postulate for *Campylobacter pylori*. Med. J. 1985; 152: 436-439.
- Mégraud F, Braasens-Rabbé MP. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. J. Clin. Microbiol. 1989; 27: 1870-3.

- Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1993; 22: 73-88.
- Megraud F, Lamouliatte H. Gastroduodenal pathology and *Campylobacter pylori*. *Experpta Medica*, Amsterdam, 1989: 29:33.
- Mendall MA, Goggin PM. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet.*1992; 1: 896-7.
- Mobley HLT, Cortesia MJ. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 82: 192-9.
- Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting pH. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82: 192-9.
- Odera G. Can *Campylobacter pylori* hide in dental pulp? *Klein. Wochenschr.*1989; 67: 51-52.
- Oliveira AM, Queiroz DM, Rocha GA, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am. J. Gastroenterol.*1994; 89(12): 2201-2204.
- Oeztuerk H, Senocak E, Uzunlimlioglu B, et al. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children: a prospective clinical study. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1996; 6: 265-9.
- Opferkuch W. Die Epidemiologie von *Helicobacter pylori* in Malfertheiner P (Hrsg.) *Helicobacter pylori – von der Grundlage zur Therapie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 1996; 3-9.
- Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterol.* 1954; 27: 218-220.
- Pearson AD, Skirrow MB, Lior H, et al. *Campylobacter pylori*: proceedings of the third international workshop on *Campylobacter pylori* infections. *Pub. Health. Serv. London*, 1985; 226-7.
- Perez-Perez GI, David N Taylor, Lapadorn B, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Thailand. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 1237-1241.
- Personnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterol.* 1992; 102(1): 41-46.
- Personnet J. Risk of gastric cancer in people with CagA positive or negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1997; 40: 297-301.

Romaniuk PJ, Tolono G, Ajello F. *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter pylori* species. *J. Bacteriol.* 1992; 196: 2137-41.

Sachs L. *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. 8 erw. Aufl. Berlin. Springer Verlag, 1997.

Salomon H. Über das Soirillium des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Centralblatt für Bakt., Parasit. und Infektionskrankheiten*. 1896; 19: 433-442.

Sandikci NU. *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *BJCP*. 1993; 47: 7-8.

Seher CH, Thefeld W. *Helicobacter pylori* und Magenkrankheiten. Derzeitiger Erkenntnisstand. *Ernährungs-Umschau*. 1998; 45: 116-120.

Simor AE, Coonter NV, Low DE, et al. Comparison of four strains and a urease test for rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Euro. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1990; 9: 350-351.

Siurala M, Sipponen P, Kekki M. *Campylobacter pylori* in a sample of Finnish population relation to morphology and functions of the gastric mucosa. *Gut*. 1988; 29(7): 909-915.

Statistisches Bundesamt. *Jahrbuch*. 1994-1996.

Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbinoxolone sodium. *Gut*. 1975; 16(8): 590-597.

Stolte M. *Helicobacter pylori* spectrum: from gastritis malignancy. *Leber Magen Darm*. 1992; 22(3): 91-4.

Stolte M, Eidt S, Ohnsmann A. Differences in *Helicobacter pylori* associated gastritis in the antrum and body of the stomach. *Z. Gastroenterol.* 1990; 28(5): 229-233.

Stolte M, Aidt S, Ritter M. *Campylobacter pylori* und Gastritis. *Pathologe*. 1989; 1: 21-26.

Sugiyama T, Imal K. A novel enzyme immuno assay for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol.* 1991; 107: 77-83.

Tegeler R, Lüdte FE. Antikörperantwort auf nicht therapierte und therapierte *Helicobacter pylori* infektion. *Lab. Med.* 1993; 17: 65.

The Euro Gast Study Group: Epidemiology and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut*. 1993; 34: 1672-6.

Thomas DE, Gibson GR, Darboe A, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces. *Lancet*. 1992; 340: 1194-5.

Tomb JF. The complete genome sequence of gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-47.

Twisk M, Kusters JG, Balk AG, et al. Colonisation density and topographic localisation of *Helicobacter pylori* do not depend on the *cagA* status. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54(10): 771-773.

Uyub AM. *Helicobacter pylori* infection in northern and eastern Malaysia. Evidence for an unusually low prevalence. *Scan. J. Gastroenterol.* 1994; 29: 209-13.

Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1: 1273-1275.

Warthin AS und Starry AC. The staining of spirochaetes in coverglass smears by the silver-agar method. *J. Infect. Dis.* 1922; 30: 335-341.

Weijnen CF, De Wit NJ, Numans ME, et al. *Helicobacter pylori* testing in the primary care setting: which diagnostic test should be used? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1205-10.

Wulffen H, Grote HJ. Enzyme linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin A and G antibodies to *Campylobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1988; 7(4): 559-565.

Wulffen H. *Campylobacter pylori*, Bedeutung, Diagnostik und Therapie. *Immun. Infekt.* 1988; 49-55.

Zoeller L, Sobe D, Faulde M. Nachweis der *Helicobacter pylori* Infektion: Rolle der Immundiagnostik. *Klein. Labor.* 1993; 45-54.

9. Lebenslauf

Name: TUNCAY
Vorname: Mehmet
Gebdatum: 2.1.1960
Geb.ort: Bademli, Diyarbakir
Eltern: Ramazan und Emine TUNCAY
Familienstand: verheiratet seit 1993 mit Studienrätin Hanim Tuncay,
geb. Kaya, 2 Söhne (2, 7 Jahre)

Schulischer Werdegang:

1966-71: Grundschule Grundschule Cermik, Diyarbakir
1971-1979: Gymnasium Gymnasium Diyarbakir
1980- Einreise nach Deutschland

Beruflicher Werdegang:

1980-83: Buderus AG, Lollar; Hilfsarbeiter Gießerei
1983-84: Sprachkurs AAD Gießen
1984-87: Krankenpflege-Ausbildung Klinikum Wetzlar
1984-87: Abendgymnasium mit Abitur 1987
1985-87: Ehrenmitglied der WHO

Studium:

1988-95: Studium der Humanmedizin
an der Justus-Liebig-Universität Gießen
seit SS 1999: Studium der Zahnmedizin an der Universität Göttingen

Promotion:

1994-1996: praktische Durchführung der epidemiologischen
Untersuchungen der Durchseuchung mit *Helicobacter pylori*-Infektion bei Türken
und Deutschen im Neugeborenen- und Kindesalter bis zum Jugendalter an der Jus-
tus-Liebig-Universität Gießen

Weiterer beruflicher Werdegang:

1995-1997: Arzt im Praktikum Kaiserin-Victoria-Krankenhaus
Ehringshausen, Abt. Chirurgie
1997-1999: Assistenzarzt Kaiserin-Victoria-Krankenhaus, Abt.
Chirurgie resp. Innere Medizin
1999-2000: Assistenzarzt Sozialpsychiatrische Klinik, Herborn
Seit 01/2001: Assistenzarzt Südpark-Klinik, Bad Nauheim

10. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Klör für die Vergabe des Dissertationsthemas danken. Darüber hinaus danke ich ihm für die exzellente Betreuung in der klinischen Phase der Doktorarbeit. Herrn Prof. Dr. Sziegoleit danke ich für seine zahlreichen Anregungen und für die wertvollen Tipps zur Methodik.

Herrn Oberarzt Dr. Doppel bin ich zu tiefer Dank verpflichtet, da er mir während der Manuskript-Vorbereitung zahlreiche Diskussionsanregungen gab.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Hollenhorst vom Institut für Medizinische Statistik der Universität Giessen bedanken.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Katz zur Bereitstellung der laborchemischen Räumlichkeiten sowie Frau Theis für ihre praktische Assistenz bei Probenvorbereitungen und meine Frau.

Nicht zuletzt möchte ich allen PatientInnen - ohne deren Bereitschaft die Arbeit nicht zustande gekommen wäre – für Ihre ausgezeichnete Mitarbeit und bewundernswerte Geduld sehr herzlich danken.

11. Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikabehandlung
Abb	Abbildung
Abnam-da	Abnahmedatum
GIB	Gastrointestinal Blutung
AGS	Adrogenitale Syndrom
Ak	Antikörper
ALL	Akut lymphatische Leukämie
AML	Akut myeloische Leukämie
ANS	Akutes nephrotisches Syndrom
AST	Antistreptolysin-Titer
BNS	Blitz-Nick-Salam Anfälle
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BWL	Betriebswirtschaftslehre
bzw	beziehungsweise
C	Celsius
C.pylori	Campylobacter pylori
CagA	Vacuolating Associated Gene Antigen
Chi ² -Test	Angewandter Statistik-Test
CLO-Test	Campylobacter pylori like organisms
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CRP	C reaktives Peptid
ELISA	Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay
EPH	Edema, proteinurie, hypertony
Exs	Exitus, Tod
FG	Frühgeburt
GFP	Green fluorescent Protein
H.pylori	Helicobacter pylori
HELP-SYN	Hemolysis elevated liver syndrom
HF	Hausfrau
HWI	Harnwegsinfekt
I.E	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
K	kein
Kauf.Ang	Kaufmännische Angestellte
KFZ	Kraftfahrzeug
KPf	Krankenschwester
LABNR	Labornummer
LH-bds	Leistenhernie beidseits
LK	Lymphknoten

M	Krankheit
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
mg	milligramm
ml	milliliter
mRNA	messenger Ribonucleotid acid
MTA	Medizinisch Technische Assistent
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
OA	Oberarm
OSE	Obere Sprunggelenk Exostose
P	Probability, Irrtumswahrscheinlichkeit
PKU	Phenylketonurie
RAPD-PCR	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen
SV	Supraventrikuläre Tachykardie
Sec	Sectio
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab	Tabelle
Tbc	Tuberkulose
TU	Tumor
U	unit
UA	Unterarm
VacA	Vacuolating cytotoxine antigen
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem
Σ	Summe
μm	mikrometer

12. Anhang

Nr.	Labor-Nr	Name	Vorname	Geb. Dat	Abnah.-Dat	Alter	Nation	Geschl.	Elisa-IGG	Diagnose	Diagnoseverschl	Geb.-Ort	Geb.-Ort.-Ver	Alter Mutter	Alter Vater	Geschw.	Rang.-Ges	Beruf.-Vater	Beruf.-Vater.-Ver	Beruf-Mutter	Beruf-Mutter-Ver	Sonstige
2223				1996 329	1996 4 9	00	2	1	02				#####									
797	793			03.10.94	05.10.94	00	2	1	02	mekonium aspira	21	Lich	128	29	5	6	Direktor	10	Hausfrau	1		
811	395			1994 930	06.10.94	00	2	1	02	FG,Atemnotsynd	6	Giessen	130	28	k	1						
808	91			1994 929	07.10.94	00	2	2	15	FG,Darmperforat	6	Giessen	131		k	1			Bankkauf	6	erste Zwi	
830	700			1994 923	08.10.94	00	2	1	02	FG	6	Giessen	132		k	1						EPH-Gestos
887	711			1994 923	07.10.94	00	2	1	02	FG,ANS,Pneumoth	6	Lich	1		k	1						Sectio
794	805			1994 923	12.10.94	0,05	2	1	2	Trisomie 8,Nier	7	Giessen	135									Vater(pseu
851	701			1994 922	09.10.94	00	1	2	08				#####									
755	562			1994 921	1994 930	00	2	1	02	WPW-Syndrom	22	Wetzlar	131	30	1	2	Techniker	6	Hausfrau	1		V.M.gesund
832	623			1994 912	22.10.94	00	2	1	02				#####									
717	748			1994 9 9	1994 929	00	2	1	02	Komp.d-Transp	23	Giessen	124		k	1						gesunde al
758	908			1994 9 7	08.10.94	00	2	2	03	Neugeb.infektio	8	Wetzlar	1	38	2	3						V.M.gesund
888	347			1994 9 6	1994 928	00	2	1	04	Komp.d-transpos	23	Ofenbac	1228		1	2	Stahlbeton	6	KPfh	2		
712	368			1994 9 2	1994 926	00	2	1	06	FG.ANS	6	Giessen	124	29	k	1						Sectio
715	749			1994 831	1994 930	00	2	1	02	Komp.d-Transp	23	Erfurt	223		k	1						o.B
654	233			1994 826	1994 9 4	00	2	1	02	FG.ANS	6	Giessen	130	30	k	1						Sectio
700	794			1994 826	1994 916	00	2	1	06	FG.ANS	6	Giessen	124	34	1	2						Sectio
769	220			1994 826	06.10.94	00	2	1	44				#####	26	1	1	2					M.Milch Er

