

Medizinische Fakultät  
Universitätsklinikum Rostock  
Abteilung Gastroenterologie der Klinik II  
des  
Zentrums für Innere Medizin



**Prüfung des diagnostischen Gewinnes bei der Detektion der *Helicobacter pylori*  
Infektion aus der Kombination Histologie und Urease-Schnelltest**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Rostock

Vorgelegt von Carina Zumdick  
geb. 25.10.1987

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Liebe  
ehemaliger Direktor der Abteilung Gastroenterologie,  
Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: PD Dr. med. Frank Walther  
Universitäts- Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin  
Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Dieter Nürnberg  
Chefarzt der Medizinischen Klinik B, Neuruppin

Tag der Einreichung: 02.04.2014

Tag der mündlichen Verteidigung: 27.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	5
2. Helicobacter pylori	7
2.1 Epidemiologie	7
2.2 Morphologische und biochemische Eigenschaften von Helicobacter pylori	7
2.3 Virulenzfaktoren von Helicobacter pylori	8
2.4 Ätiopathogenetische Rolle	9
2.5 Diagnostik	9
2.5.1 Invasive Nachweisverfahren	10
2.5.1.1 Urease-Schnelltest	11
2.5.1.2 Histologische Verfahren	12
2.5.1.3 Mikrobiologischer Nachweis	14
2.5.1.4 Polymerase-Chain-Reaction (PCR) aus Biopsiematerial	14
2.5.2 Nicht invasive Nachweismethoden	15
2.5.2.1 <sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest	15
2.5.2.2 Stuhl-Antigentest auf Basis monoklonaler Antikörper	15
2.5.2.3 IgG-Antikörpernachweis im Serum	16
2.6 Therapie	16
2.6.1 Medikamentöse Therapie	17
3. Methode und Materialien	18
3.1 Studiendesign	18
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.2 Helicobacter-pylori-Histologie	19
3.3 Helicobacter-pylori-Urease-Schnelltest (HUT)	19
3.4 Ablauf der Probenentnahme	20
4. Ergebnis	20
4.1 Studiendesign	20
4.1.1 Patientendaten	20
4.1.2 Histologische Daten	21
4.2 Demographische Daten	22
4.3 Helicobacter pylori Befunde	24
4.4 Urease-Schnelltest	26

4.4.1 Farbumschlag des Urease-Schnelltests	30
4.5 Medikation und vorausgegangene Helicobacter-pylori-Eradikation	32
5. Diskussion	38
5.1 Charakterisierung des Patientenkontingentes	38
5.2 Diagnostische Sensitivität des Urease-Schnelltest	39
5.2.1 Qualitätssichernde Maßnahmen bezüglich Urease-Schnelltest	41
5.3 Diskussionen der Thesen	41
6. Empfehlung	46
7. Zusammenfassung	48
8. Thesen zur Dissertation	50
9. Literaturverzeichnis	54
10. Eidesstattliche Erklärung	61
11. Danksagung	62
12. Lebenslauf	63

# 1. Einleitung und Fragestellung

1983 wurde *Helicobacter pylori*, damals noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet, von den beiden Australiern Robin Warren und Barry Marshall, nachdem er lange Zeit vergessen war, wiederentdeckt und kultiviert. Beschrieben wurde das Bakterium schon 1893 von Bizzozero, eine Kultivierung war damals aber noch nicht möglich. In den ersten Jahren konzentrierte sich das Interesse auf die Bedeutung der *Helicobacter-pylori*-Infektion für die gastroduodenale Ulcuskrankheit. Später rückte *Helicobacter pylori* immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses als darüber hinaus auch eine ätiopathogenetische Bedeutung des *Helicobacter pylori* für das Magenkarzinom und das gastrale MALT-Lymphom eruiert wurde. Des Weiteren fand man Assoziationen mit anderen gastralen und extragastralen Erkrankungen. Umso wichtiger erscheint es somit, diesen Keim sicher nachzuweisen und sinnvoll zu behandeln. Das diagnostische Spektrum reicht von invasiven bis zu nicht-invasiven sowie direkten und indirekten Nachweismethoden.

## Fragestellung

In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird empfohlen zwei positive Testergebnisse zur sicheren Diagnostik einer *Helicobacter-pylori*-Infektion heranzuziehen. In der Praxis bedeutet dies, dass zumeist ein Urease-Schnelltest und eine anschließende histologische Untersuchung zur Detektion des *Helicobacter pylori* erfolgt. Es stellt sich die Frage, ob die beiden eingesetzten Methoden zum Nachweis des *Helicobacter pylori* vergleichbare Resultate zur Literatur liefern. Ferner soll das Qualitätsmanagement bei der Durchführung des Urease-Schnelltests der gastroenterologischen Abteilung der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin im Klinikum Rostock dargestellt werden.

## **Bringt diese Kombination einen diagnostischen Gewinn?**

Folgende Thesen sollten kritisch überprüft werden:

1. Die Kombination von Urease-Schnelltest und histologischer Untersuchung bringt einen Gewinn.

Die Hypothese, die dieser These zugrunde liegt lautet: Beide Verfahren weisen nicht sicher jede *Helicobacter-pylori*-Infektion nach.

2. Ein nach kurzer Inkubationszeit positives Urease-Schnelltestergebnis erübrigt die histologische Aufarbeitung eines Präparates in der Pathologie.

Die Hypothese, die dieser These zugrunde liegt lautet: Der Schnelltest ist bei rasch eintretendem Farbumschlag so sicher, dass eine zweite Nachweismethode nicht nötig ist.

3. Die Medikation kann Einfluss auf das Urease-Schnelltest Ergebnis nehmen.

Die Hypothese, die dieser These zu Grunde lag lautete: Die in der Literatur beschriebene Beeinflussung der Enzymaktivität und Enzymproduktion von *Helicobacter pylori* durch eine Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und Antibiotika führen zu einer verzögerten oder ausbleibenden Urease-Reaktion [36].

In dieser Doktorarbeit werden der Urease-Schnelltest und die Histologie anhand von 250 gastroskopierten und auf *Helicobacter-pylori*-Infektion geprüften Patienten einander gegenüber gestellt.

## **2. Helicobacter pylori**

### **2.1 Epidemiologie**

Die weltweite Prävalenz für eine Helicobacter-pylori-Infektion liegt bei 50% [46, 37]. Diese zeigt große regionale Unterschiede [36]. Am höchsten ist die Verbreitung in den Entwicklungsländern [14]. Dies bestätigen mehrere Studien, die zeigten, dass zum Beispiel in Industrieländern, wie den Vereinigten Staaten, Großbritannien und Australien die Prävalenz für eine Helicobacter-pylori-Infektion bei 19% bis 57% liegt. Während man in Entwicklungsländern, wie Thailand und Indien, eine Durchseuchungsrate von 44% und 79% feststellte [15]. Die Prävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion in Deutschland liegt zwischen 5% (Kinder) und 24% (Erwachsene). Sie ist deutlich höher bei Immigranten (36%-86%) [16]. Die Wahrscheinlichkeit sich in Deutschland mit Helicobacter pylori zu infizieren, steigt mit dem Alter an (ca. 1% pro Lebensalter) [3]. Die Infektion findet meist bereits im Kindesalter statt und wird vom sozioökonomischen Status, der in dieser Zeit vorherrschte wesentlich beeinflusst [23, 33]. So fand man heraus, dass Kinder, die mit ihrer Familie unter schlechten hygienischen Verhältnissen aufgewachsen sind, häufiger Helicobacter pylori infiziert waren [15, 33, 38]. Ein weiterer Risikofaktor soll eine hohe Anzahl von Geschwistern und ein enger Wohnraum sein. Als mögliche Infektionsquelle werden ältere infizierte Geschwister und die Mutter diskutiert [24, 52]. Durch eine Verbesserung des Lebensstandards in den letzten Jahrzehnten kam es auch zu einem Rückgang der Prävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion [40, 49].

### **2.2 Morphologische und biochemische Eigenschaften von Helicobacter pylori**

Helicobacter pylori gehört zu den gramnegativen Bakterien. Es kommen einfach gebogene und spiralförmige (bis zu 3 Windungen) Zellformen vor. Die Bakterien sind mit Hilfe einer Kombination aus einzigartigen Eigenschaften und Fähigkeiten dazu in der Lage, kurze Zeit im sauren Milieu des Magenumens zu überleben, in den viskösen Schleim einzudringen, sich dort fortzubewegen und mit Hilfe spezialisierter Haftstrukturen an den Magenepithelzellen zu haften [5]. Helicobacter pylori wächst am besten in mikroaerober Atmosphäre [41]. Das Bakterium benötigt reichhaltige Nährmedien zum Wachstum. Üblicherweise werden für die Primärkultur aus Biopsien frische Blutagarplatten oder Kochblutplatten verwendet, die mit Antibiotika zur Hemmung von Kontaminationsflora

versetzt sind. Schlüsselreaktionen für die Identifizierung sind positive Katalase- und Oxydasereaktionen sowie die Bildung großer Mengen Urease. Charakteristisch sind Resistenzen gegen Nalidixinsäure und Empfindlichkeit gegen Cafalotin. Ein Bündel aus 6-8 Geißeln (Flagellen) verleiht den Bakterien Beweglichkeit. Die Geißeln sind von einer membranartigen Flagellenhülle umgeben; dies ist ein besonderes morphologisches Merkmal dieses Erregers.

Die Zellwand der *Helicobacter pylori*-Zelle folgt dem typischen Aufbau der gramnegativen Zellwand aus innerer Zytoplasmamembran, dünner Mureinschicht und der charakteristischen äußeren Membran. Ein wichtiger Bestandteil dieser äußeren Membran ist das Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin), das bei *Helicobacter pylori* eine Reihe von pathogenetisch relevanten Besonderheiten aufweist [36].

### **2.3 Virulenzfaktoren von *Helicobacter pylori***

Die Bildung großer Mengen Urease ist eines der markantesten Merkmale von *Helicobacter pylori*. Urease ist ein Enzym, das Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid spaltet. Der Ammoniak neutralisiert die Magensäure und schützt so das Bakterium vor den lebensfeindlichen Bedingungen im Magenumen. Damit ist die Urease für *Helicobacter pylori* essentiell, um die Magenschleimhaut zu kolonisieren. Auf der potenten Ureaseproduktion beruht der indirekte Nachweis einer *Helicobacter pylori* Infektion.

Unter den *Helicobacter pylori* Stämmen lassen sich virulente und weniger virulente Formen unterscheiden. Die virulenten Stämme produzieren lytische Enzyme (Proteasen und Phospholipasen) und Zytokine (VacA, GacA), die die Integrität des Mukos und des Magenepithels zerstören und Nekrosen hervorrufen.

Eine weitere Funktion der Urease wurde in vitro experimentell festgestellt. Urease kann den aus Harnstoff freigesetzten Ammoniak als Stickstoffquelle für die Aminosäuresynthese nutzen. Zytotoxische Hydroxylionen, die bei der Reaktion von Ammoniak mit Wasser entstehen, sind für Epithelzellen toxisch, was zur Schleimhautschädigung beitragen kann. Ultrastrukturelle Untersuchungen von *Helicobacter pylori* infizierten Schleimhäuten haben gezeigt, dass das Bakterium mit der Epithelzelle des Magens eine sehr enge, also Zell-zu-Zell-Adhärenz eingeht. Diese enge Bindung üben auch viele andere Erreger von gastrointestinalen Infektionen aus. Die Bildung von sogenannten Adhäsinen bewirkt die Fähigkeit einer festen und spezifischen Bindung von *Helicobacter pylori* an die Rezeptoren der Epithelzellen im Magen [36, 42, 28].



## 2.4 Ätiopathogenetische Rolle

Bei Patienten mit Magengeschwüren kann man in etwa 70-80% eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachweisen, Personen mit Duodenalgeschwüren sind zu mehr als 90% infiziert [34]. Die *Helicobacter pylori* Infektion ist seit 1994 von der internationalen Krebsforschungsagentur der WHO als Karzinogen 1. Klasse (höchste Krebsrisikoklasse) eingestuft. Im Vergleich mit *Helicobacter pylori* negativen Personen haben infizierte ein um den Faktor 3-6 erhöhtes Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln. Dabei geht die *Helicobacter-pylori*-Gastritis dem Karzinom um Jahre bis Jahrzehnte voraus [12, 36]

Allerdings muss nicht jeder *Helicobacter-pylori*-Träger zwangsläufig an den möglichen Folgen einer *Helicobacter-pylori*-Infektion erkranken. Entscheidend für die klinische Ausprägung sind aus heutiger Sicht neben stark variierender Pathogenität unterschiedlicher *Helicobacter-pylori*-Stämme und der Erregerzahl sowie der individuellen Disposition u.a. auch die den Ausbruch begünstigenden wirtseigenen Risiko-/Belastungsfaktoren wie z.B. Genussmittel, einseitige Kost/Fehl- und Mangelernährung (hoher Salzkonsum, Nitrosamine, Mikronährstoffmangel, ballaststoffarme Kost), Distress, ungünstige immunologische Abwehrlage, verminderte Durchblutung der Magen-Darmschleimhaut und weitere Faktoren. [42].

## 2.5 Diagnostik

Aufgrund der oben genannten vielfältigen pathogenetischen Bedeutung scheint eine sichere Diagnostik der *Helicobacter-pylori*-Infektion immer wichtiger. Die Vielfalt diagnostischer Möglichkeiten zum Nachweis der *Helicobacter-pylori*-Infektion wird sowohl durch die Lokalisation der Infektion im Magen als auch durch die besonderen Eigenschaften des Keimes bestimmt. Eine Übersicht der Nachweismethoden gibt Tabelle 1.

Man unterscheidet invasive und nicht-invasive Methoden, des Weiteren kann man die Nachweismethoden in indirekte und direkte Verfahren unterteilen.

Keine der Nachweismethoden erfüllt die Kriterien des so genannten „Goldstandards“. Durch das Fehlen eines „Goldstandards“ ist das Vergleichen der Wertigkeit bestimmter Nachweismethoden schwierig. Wird ein ungeeigneter Standard gewählt, kann der zu evaluierende Test schlechtere Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität zeigen.

Durch das Fehlen eines „Goldstandards“ werden üblicherweise mehrere Testverfahren angewandt und eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nur angenommen, wenn die Mehrzahl der durchgeführten Verfahren ein positives Ergebnis zeigten.

**Tabelle 1: Gegenüberstellung der Nachweismethoden von *Helicobacter pylori***

	<b>Invasive Nachweismethoden</b>	<b>Nicht-invasive Nachweismethoden</b>
<b>Direkte Nachweisverfahren</b>	Histologie Kultur	
<b>Indirekte Nachweisverfahren</b>	<i>Helicobacter-pylori</i> -Schnelltest (UREASE)	Atemtest Serologie Stuhltest

### 2.5.1 Invasive Nachweisverfahren

Die invasiven Nachweisverfahren sind durch eine Gastroskopie gekennzeichnet, welche die Entnahme von 1–3 mm Magenwandpartikeln – vorwiegend aus dem Antrum und Korpus – erlaubt; diese werden mit einer ca. 3 mm großen Biopsiezange über einen Instrumentierkanal gewonnen.

Mittels dieses Verfahrens lassen sich folgende Untersuchungen durchführen:

1. Nachweis der Ureaseaktivität mittels Urease-Schnelltest
2. Histologie
3. Mikrobiologische Methoden
4. Molekulardiagnostik

Eine alleinige Gastroduodenoskopie ohne Biopsieentnahme und damit reiner „Blickdiagnose“ ist nicht möglich oder zu wenig sensitiv. Man beobachtet häufig bei Erwachsenen eine für *Helicobacter pylori* typische gänsehautartige/masernexanthemartige Beschaffenheit der Antrumschleimhaut. Doch auch bei völlig unauffälliger Schleimhaut kann eine *Helicobacter pylori* Infektion vorliegen. Tabelle 2 gibt die diagnostische Leistungsstärke der Nachweisverfahren wieder.

**Tabelle 2: Gegenüberstellung der Testverfahren zum Nachweis von Helicobacter pylori**

Test/Verfahren	Medium	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Quelle
<b>Urease-Schnelltest</b>	Biopsat	90 - 95	90 – 95	6, 25, 47
<b>Histologie</b>	Biopsat	80 - 98	90 – 98	6, 25, 47
<b>Mikrobiologie / Kultur</b>	Biopsat	70 - 90	100	6, 25, 47
<b>Molekulardiagnostik/ PCR</b>	Biopsat	80 – 95	70 - 100 Cave Kontamination	20, 30
<b>13 C Harnstoff</b>	Atemluft	85 - 95	85 - 95	13, 27
<b>Antigentest/ polyklonale Antikörper</b>	Stuhl	89 - 96	92 - 100	50
<b>Antigentest/ monoklonale Antikörper</b>	Stuhl	100	97	32
<b>IgG Antikörper/ ELISA</b>	Serum	70 - 90	70 - 90	31

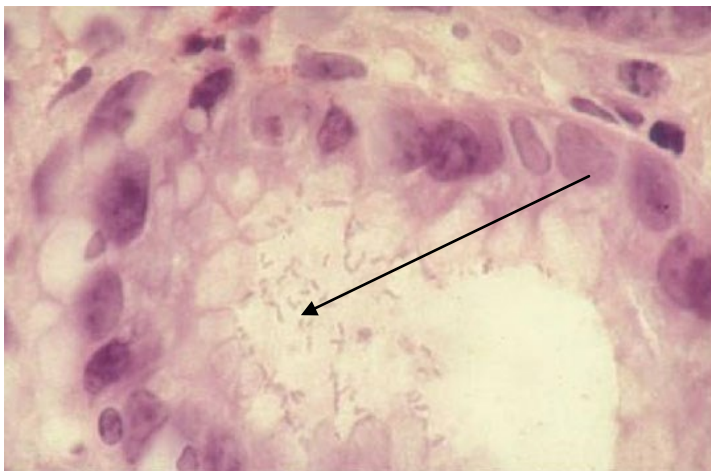
### 2.5.1.1 Urease-Schnelltest

In dieser Gruppe von Tests hat sich der Urease-Schnelltest (z.B. HUT-Test), der an der frisch entnommenen Magenbiopsie durchgeführt wird, in der klinischen Praxis durchgesetzt. Der Urease-Schnelltest basiert auf der potenten Ureaseproduktion von Helicobacter pylori. Die mittels Biopsie gewonnenen Gewebeproben werden direkt aus der Biopsiezange in den Schnelltest gegeben. Urease spaltet den in dem Medium enthaltenen Harnstoff in Ammonium und CO<sub>2</sub>. Bei Vorhandensein von Helicobacter pylori verschiebt sich aufgrund der genannten chemischen Reaktion der pH-Wert in den alkalischen Bereich. Sichtbar wird dies mittels eines Farbindikators, der z.B. bei Verwendung von Phenolrot, rot wird. Bei optimalem Harnstoffgehalt des Mediums (2-6%), in das die Helicobacter pylori enthaltende Biopsie gebettet wird, erfolgt der Farbumschlag häufig innerhalb von 30 min. Laut Literatur erzielt die Durchführung des Urease-Schnelltests an einer einzelnen Biopsie eine Sensitivität von ca. 90% - 95% und eine Spezifität von 90% - 95% [6 ,25, 47]. Verschiedene Studien haben allerdings festgestellt, dass bestimmte Faktoren die Test-Sensitivität negativ

beeinflussen. Hier besonders zu nennen sind bestimmte Antibiotika [7], Protonenpumpenhemmer [4, 26, 31] und Bismuth enthaltende Medikamente [21]. Für die klinische Praxis ist dieser Test deshalb von großem Vorteil, weil er dem Arzt erlaubt, innerhalb kurzer Zeit *Helicobacter pylori* nachzuweisen und gegebenenfalls die Therapieindikation sofort zu stellen.

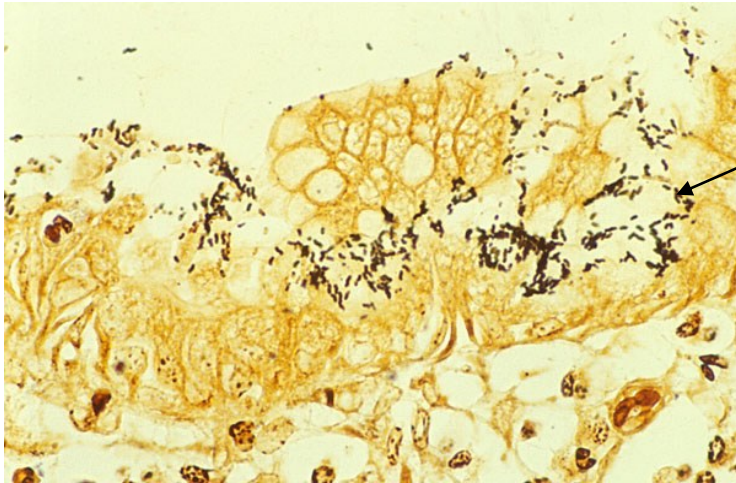
### 2.5.1.2 Histologische Verfahren

Der Nachweis von *Helicobacter pylori* kann bei entsprechender Erfahrung und adäquater mikroskopischer Vergrößerung bereits anhand der histologischen Routinefärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE) erfolgen.



**Abbildung 1: Färbung von *Helicobacter pylori* mit Hämatoxylin und Eosin;**  
Österreichische Ärztezeitung 8. 25. April 2006

Klassisch und durch optimalen Kontrast der Mikroorganismen charakterisiert ist die Warthin-Starry-Färbung, die bereits in der Originalbeschreibung der Bakterien von Warren angewandt wurde.



### **Abbildung 2: Warthin Starry Färbung**

Yutaka Tsutsumi, M.D. Professor Department of Pathology Fujita Health University School of Medicine

Bei diesem Färbeverfahren sind die Bakterien deutlich als schwarze Körper (siehe Pfeil) zu erkennen.

Neben dieser Spezialfärbung hat sich vor allen eine modifizierte Giemsa-Färbung durchgesetzt, die sich durch einen geringeren methodischen Aufwand auszeichnet.

Der immunohistochemische Nachweis von *Helicobacter pylori* mittels spezifischer gegen *Helicobacter pylori* gerichteter Antikörper hat den Vorteil einer hohen Spezifität und einer niedrigen Interobserver-Variabilität. Die Histologie erreicht im Vergleich zu den anderen Nachweismethoden eine fast 100%ige Sensitivität und Spezifität, wobei die einzelnen Studienergebnisse zwischen 90% und 98% schwanken [6, 25, 47].

Für die klinische Routine ist die Entnahme von jeweils 2 Biopsien aus dem Antrum und Corpus empfohlen.

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

### **2.5.1.3 Mikrobiologischer Nachweis**

Der mikrobiologische Nachweis zählt zu den direkten Nachweisverfahren einer Helicobacter-pylori-Infektion. Er dient der Anzucht des Keimes auf geeigneten Kulturmedien und kann bereits bei wenigen in der Biopsie vorhandenen Bakterien ein positives Ergebnis erbringen. Nach der Biopsie muss das Biopat in einem geeigneten Transportmedium innerhalb weniger Stunden zur Kultivierung im Labor ankommen. Wie unter 2.2 bereits beschrieben, wächst Helicobacter bevorzugt auf frischem Blutagar, welcher mit Hilfe selektiver Antibiotika versetzt ist, um die Kontaminationsflora zu supprimieren. Die hohen Ansprüche des Keimes an seine Umgebung bewirken, dass diese Anzucht nur an Zentren ausgeführt wird, die in der Lage sind, optimale Umgebungsvoraussetzungen zu schaffen. Die Dauer bis zu einem positiven Kulturergebnis beträgt 3-5 Tage. Dieses Verfahren, das in der Literatur mit einer Spezifität von bis zu 100% angegeben ist, wird häufig nur bei speziellen Fragestellungen, wie z.B. Antibiotikaresistenzen nach fehlgeschlagener Eradikationstherapie durchgeführt. Die Sensitivität des Kulturverfahrens wird als schwankend zwischen 70% und 90% angegeben [6, 24, 47].

### **2.5.1.4 Polymerase-Chain-Reaction (PCR) aus Biopsiematerial**

Hierzu wird die im Biopat möglicherweise vorhandene Helicobacter-pylori-DNA nach der Entnahme in mehreren Zyklen vermehrt und spezifische Gene in den DNA-Fragmenten nachgewiesen. Es konnte eine Reihe von Genen und Genprodukten charakterisiert werden, die eine zuverlässige Diagnose der Helicobacter pylori Infektion erlauben. Hierbei besonders zu nennen, sind die für die hohe Toxizität verantwortlichen VacA-Gene und das zytotoxinassoziierte Antigen(cagA)-Gen. Diese Nachweismethode gewinnt bei der Risikoeinschätzung des einzelnen Patienten immer mehr an Bedeutung, da man bei Vorhandensein bestimmter Gene von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Ulcuskrankheit und letztendlich auch Magenkarzinomen ausgehen kann. Epidemiologische Studien machen sich dieses Verfahren zueigen, um die Verbreitung spezifischer Stämme zu verfolgen [36]. Diese Methode gilt im klinischen Gebrauch jedoch noch lange nicht zu den allgemein anerkannten Nachweismethoden, da dieses Nachweisverfahren aufgrund des Risikos einer PCR-Kontamination noch zu fehlerbehaftet ist. Fabre et al. 1994 [9] dokumentierte eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 100%. Andere Studien erreichen diese Werte nicht. Vaira et al 1999 [50].

## **2.5.2 Nicht invasive Nachweismethoden**

Nicht invasive Nachweismethoden haben den Vorteil, auch ohne eine für den Patienten teils als unangenehm empfundene Gastroskopie eine Helicobacter pylori Infektion nachzuweisen. Diese Verfahren sind nicht als „Goldstandard“ etabliert und haben ihre vorrangige Bedeutung in der Kontrolle bzw. Verlaufskontrolle einer durchgeführten Eradikationstherapie. Außerdem kann mittels nicht-invasiver Nachweismethoden der Durchseuchungsgrad einer Population ermittelt werden.

### **2.5.2.1 <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest**

Unter den nicht-invasiven Verfahren gilt der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als der am meisten anerkannte. Die Durchführung ist nicht ortsgebunden, da die benötigten Apparaturen leicht zu transportieren sind. Es gibt inzwischen zugelassene Testkits, die alle notwendigen Hilfsmittel für die Durchführung beinhalten. Zur Detektion des Helicobacter pylori macht man sich ähnlich wie beim Urease-Schnelltest, seine potente Produktion von Urease zunutze. Die Durchführung beinhaltet zwei saure Flüssigkeiten. Der Patient muss zunächst eine zitronensäurehaltige Testlösung zu sich nehmen und eine Atemprobe abgeben, um den Basalwert (Nullwert) festzulegen. Anschließend trinkt er eine zweite Testlösung, die nun zusätzlich <sup>13</sup>C-markierten Harnstoff enthält. Hierbei handelt es sich um ein natürliches, stabiles Isotop des Kohlenstoffes. Im Magenumen spaltet nun die im Falle einer positiven Infektion mit Helicobacter pylori vorliegende Urease den markierten Harnstoff in <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> und Ammoniak (NH<sub>3</sub>). Das Kohlenstoffdioxid ist jetzt mit dem <sup>13</sup>C beladen und kann als <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft des Patienten 30 Minuten später nachgewiesen werden. Die Sensitivität und Spezifität des Test liegt zwischen 85% und 95% [13,27]

### **2.5.2.2 Stuhl-Antigentest auf Basis monoklonaler Antikörper**

Der Antigen-Nachweis im Stuhl ist ein sehr exaktes nicht-invasives Nachweisverfahren [1,22]. Sogar unter der Verwendung von polyklonalen Antikörpern konnten hier Sensitivitäten zwischen 88,9% und 96,4% sowie Spezifitäten zwischen 91,8% und 100% erzielt werden. Man kann jedoch den Test auch mit monoklonalen Antikörpern durchführen. Hier liegen derzeit bezüglich der Eradikationskontrolle von Helicobacter pylori Daten von Kindern sowie von Erwachsenen vor. Dabei wurde mit dem neuen monoklonalen Testverfahren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 96,9% ermittelt [32]. In einer vergleichbaren

Studie unter Verwendung polyklonaler Antikörper lag hier die Sensitivität nur bei 86,9% und die Spezifität bei 97,1% [19].

Die Ergebnisse beruhen auf Studien zur Evaluation des Eradikationserfolges (frühestens 4 Wochen nach Ende der Therapie) von *Helicobacter pylori* von Kindern sowie Erwachsenen. Es wird hierfür lediglich eine geringe Menge Stuhl benötigt, die dann mittel ELISA aufgearbeitet und analysiert werden kann. Die eingesetzten Tests sind in Sensitivität und Spezifität dem <sup>13</sup>C-Atemtest vergleichbar und damit eine gleichwertige, leicht durchzuführende Option.

### **2.5.2.3 IgG-Antikörpernachweis im Serum**

Personen, die eine *Helicobacter-pylori*-Infektion erleiden, entwickeln neben einer lokalen Immunantwort auch eine systemische. Diese Tatsache macht man sich bei diesem nicht invasiven Verfahren zunutze. Es ist „lediglich“ eine Blutentnahme erforderlich. Die einzelnen Nachweisverfahren unterscheiden sich nur hinsichtlich der Art der Träger der Antigenbeschichtungen (Mikrotiterplatte, Blot-Membran, Latex, Erythrozyten) und der Auswahl der verwendeten Antigene (Gesamtproteinextrakte, gereinigte Antigene, rekombinante Antigene). Die Sensitivität und Spezifität der am besten dokumentierten ELISA's liegt bei 70 -90% [10, 31]. Laut der European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSG) zählt dieses Nachweisverfahren somit neben <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest als geeigneter Test zur Erstdiagnose bei Patienten unter 45 Jahren mit dyspeptischen Beschwerden ohne Alarmsymptome. Meist werden bei einer Infektion sowohl IgG- als auch IgA-Antikörper nachgewiesen. Der Nachweis von Serumantikörpern gegen CagA (Cytotoxin-assoziierte Proteine) und/oder VacA (vakuolisierendes Toxin) ergibt zusätzlich eine Aufschlüsselung über das pathogene Potential der *Helicobacter-pylori* Stämme. Nach einer Eradikationstherapie sinken die Antikörper nach etwa 3-12 Monaten um mehr als 50% ab, so dass die serologische Kontrolle auch als Indikator einer erfolgreichen Behandlung herangezogen werden kann [44].

## **2.6 Therapie**

Neben der Empfindlichkeit des Bakteriums auf Antibiotika spielen auch prädiktive Faktoren beim Behandlungserfolg der Eradikationstherapie eine große Rolle. Besonders zu nennen sind hier die Compliance sowie die Akzeptanz möglicher auftretender Nebenwirkungen. Über



Letztere sollte der behandelnde Arzt den Patienten ausreichend aufklären, um somit die Kooperationsbereitschaft des Patienten zu fördern.

### 2.6.1 Medikamentöse Therapie

Zur Erstbehandlung einer Helicobacter-pylori-Infektion wird die Kombination aus einem Protonenpumpeninhibitoren, (wie z.B. Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol) und einem oder mehrerer Antibiotika (z.B. Clarithromycin und Metronidazol oder alternativ Amoxicillin) empfohlen. Die Medikation wird typischerweise über eine Woche nach dem folgendem Schema durchgeführt [11, 29]. Der Nachweis eines Therapieerfolgs sollte frühestens 4 Wochen nach Therapieende erfolgen. Mittels dieser Triple-Therapie kann bei 80 - 90% der Patienten ein Heilungserfolg erzielt werden [18]. Die Effektivität des eingesetzten Therapie-Regimes ist von der Resistenzlage des Helicobacter-pylori-Stammes und der Compliance des Patienten stark abhängig. Einige der Bakterienstämme sind bereits resistent gegen die eingesetzten Antibiotika, die auch vom Herkunftsland der Patienten abhängt. In diesen Fällen muss man unter Berücksichtigung eines Antibiotogramms die Zusammensetzung der verwendeten Medikamente ändern, worauf hier allerdings nicht weiter eingegangen wird. Das Standardschema für eine Helicobacter-pylori-Eradikation ist in Tabelle 3 wiedergegeben. Aufgrund der oben genannten Faktoren ist eine Therapiekontrolle anzuraten.

**Tabelle 3: Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei Helicobacter-pylori-Infektion**

(aus S3-Leitlinie der (DGVS))

Name	Tag	Schema	Dosierung
Italienische Triple Therapie	1. - 7.	PPI*	1 - 0 - 1
	1. - 7.	Clarithromycin 250-500mg	1 - 0 - 1
	1. - 7.	Metronidazol 400-500mg	1 - 0 - 1
Französische Triple Therapie	1. - 7.	PPI*	1 - 0 - 1
	1. - 7.	Clarithromycin 500mg	1 - 0 - 1
	1. - 7.	Amoxicillin 1000mg	1 - 0 - 1

\*Protonenpumpenhemmer:

Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40mg, Rabeprazol 20mg

## 3. Methode und Materialien

### 3.1 Studiendesign

In einem Zeitraum von ca. 8 Monaten wurden Patienten auf die Fragestellung hin untersucht, ob eine Helicobacter-pylori-Infektion vorliegt oder nicht. Die Untersuchungen stammen aus der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock. Hierbei wurden die zwei Untersuchungsmethoden Histologie und Urease-Schnelltest einander gegenüber gestellt.

Alle Patienten wurden vor der Untersuchung mittels eines Fragebogens zu möglichen vorangegangenen Medikamenteneinnahmen (u.a. Antibiotika, Protonenpumpenhemmer) und bereits stattgefundenen Eradikationen befragt. Die Patienten wurden vor der Endoskopie und Biopsieentnahme durch den Untersucher über mögliche Komplikationen, wie Blutungen und Perforationen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen aufgeklärt.

Die Patienten wurden unabhängig von Geschlecht und Herkunftsland in die Studie mit aufgenommen.

Anschließend wurden die Patienten gastroskopiert und Probeexzisionen entnommen. Für den Urease-Schnelltest wurde jeweils eine Biopsie aus dem Magenantrum und Magenkorpus mittels Biopsiezange gewonnen. Für die Histologie sind jeweils zwei Proben getrennt aus Antrum und Korpus entnommen und im Institut für Pathologie der Universität Rostock untersucht worden.

Universität Rostock  
Medizinische Fakultät  
Institut für Pathologie  
Stempelstr. 14  
D-18055 Rostock  
E-mail: [andreas.erbersdobler@med.uni-rostock.de](mailto:andreas.erbersdobler@med.uni-rostock.de)  
Internet: [www.pathologie.uni-rostock.de](http://www.pathologie.uni-rostock.de)

Das Vorstellen der Studie vor der Ethikkommission wurde als nicht notwendig angesehen, da die durchgeführte Diagnostik nicht von dem üblichen Procedere der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin abwich und somit keine weitere Gefährdung für den Patienten bestand.

Die Ergebnisse sollten in einen Zusammenhang mit der diagnostischen Aussagekraft des Urease-Schnelltestes gestellt werden, um die Hypothesen und Thesen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, zu überprüfen.

### **3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren erwachsene Patienten, die eine Indikation zur Gastroskopie und Helicobacter-pylori-Diagnostik erfüllten. Zusätzlich mussten bei jedem Patienten die Ergebnisse des Urease-Schnelltests und der Histologie vorliegen.

Ausschlusskriterien waren Kinder unter 14 Jahren und schwangere Patienten. Sowie Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur Biopsieentnahme bestand.

### **3.2 Helicobacter-pylori-Histologie**

Für die Histologie wurden jeweils zwei Biopsien aus dem Korpus und Antrum entnommen und mittels Biopsiezange direkt in dafür vorgesehene mit Formalin gefüllte Transportmedien durch abschütteln überführt und in der Pathologie des Universitätsklinikums histologisch aufgearbeitet und mikroskopiert. Die Biopsieentnahmestellen entsprachen den updated Sydney-Empfehlungen [8]. Wonach 2 Biopsien im Magenantrum, 2-3cm vor dem Pylorus, je eine an der großen und eine an der kleinen Kurvatur; 2 Biopsien im Magenkorpus eine an der kleinen Kurvatur ca. 4cm oral der Angulusfalte, eine an der großen Kurvatur ca. 8cm distal der Kardia. Bei der histopathologischen Begutachtung wurde schriftlich vermerkt, ob das Bakterium entdeckt wurde. Die eingesandten Proben wurden standardisiert nach Giemsa angefärbt. Bei fehlendem Helicobacter-pylori-Nachweis mittels Giemsa Färbung in der Histologie, aber eindeutigem Schleimhautbefund durch den Untersucher, wurde eine Immunhistologie angeschlossen. Die Bewertung der Schnitte wurde von den jeweils diensthabenden Pathologen vorgenommen.

### **3.3 Helicobacter-pylori-Urease-Schnelltest (HUT)**

Der Urease-Schnelltest dient dem Nachweis von Helicobacter pylori in Magenschleimhautbiopsien. Der in dieser Studie verwendete Helicobacter-Urease-Test (kurz: HUT oder HU-Test) verfügt über zwei besonders geformte und angeordnete Testbereiche auf einem Träger und ermöglicht somit eine Zuordnung der Proben und der Testergebnisse zum Entnahmebereich. Das Testmedium besteht aus Agar, Phenolrot (34,64 Mikrogramm/Testbereich), Harnstoff (11,55 mg/Testbereich) und einer Pufferlösung. Die galeertartige Beschaffenheit des Testmediums erleichtert das Abstreifen der Biopsieprobe. Die bei Vorhandensein von Helicobacter pylori freigesetzte Urease setzt den im Testmedium enthaltenen Harnstoff in Ammoniak um. Die dadurch bedingte pH-Verschiebung wird als

Umschlag des Indikators von gelb nach rosa/rot sichtbar. Eine mit der Zeit zunehmende Rosa-/Rotfärbung des Testgels bedeutet eine positive Reaktion. Das Ergebnis liegt laut Gebrauchsinformation der Herstellerfirma Astra Zeneca GmbH Urease Test® sehr schnell vor. Bei 75% der Tests innerhalb von 30 Minuten, bei 95% nach 3 Stunden und bei 100% nach 24 Stunden. Die Ablesung sollte frühestens nach 30 Minuten und spätestens nach 24 Stunden erfolgen [35]. Das Standardverfahren der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock sieht ein einmaliges Ablesen nach drei Stunden vor.

Im Rahmen dieser Studie wurde der Urease-Schnelltest jeweils zum Zeitpunkt 0, 30, 60 und 180 Minuten abgelesen. Ein Farbumschlag der Antrum- oder Korpusbiopsie innerhalb dieses Zeitraums bedeutete, dass der Patienten als *Helicobacter pylori* positiv getestet ist. Dies wurde direkt jeweils für die Antrum- und Korpusbiopsie vermerkt.

### **3.4 Ablauf der Probenentnahme**

Der Ablauf der Probenentnahme folgte dem Standard der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostocks. Zuerst wurden die Biopsien für die Histologie entnommen. Anschließend wurden die Biopsien nach oben stehendem Schema für den Urease-Schnelltest der Firma Astra Zeneca GmbH entnommen. Das Instrument zur Biopsieentnahme wurde zwischen den Entnahmen nicht gewechselt. Die Biopsiezange wurde nach der Überführung der Proben für die Histologie oberflächlich mit einem Tuch gereinigt.

## **4. Ergebnis**

### **4.1 Studiendesign**

#### **4.1.1 Patientendaten**

In dem Zeitraum vom 26.01.11-09.09.2011 wurden 250 Patienten auf die Fragestellung hin untersucht, ob eine *Helicobacter-pylori*-Infektion vorliegt. Von allen Patienten wurde die Medikamenteneinnahme und bereits stattgefundenen *Helicobacter-pylori*-Eradikationen erfasst. Das Einverständnis der Patienten zur Biopsatentnahme lag in jedem Fall vor.

## 4.1.2 Histologische Daten

Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen von den 250 Patienten in 246 Fällen die histologischen Ergebnisse vor. Bei 4 Patienten lagen nur die Ergebnisse aus dem Schnelltest, aber nicht die Ergebnisse aus der Histologie vor, da hier die Histologie nicht verwertbar war.

Diese Patienten wurden von der vergleichenden Betrachtung der Ergebnisse zwischen den Testverfahren ausgeschlossen.

Die Darstellung der Ergebnisse pro Patient ist Tabelle 4 zu entnehmen.

**Tabelle 4: Zuordnung der Ergebnisse pro Patienten nach den Auswertekriterien**

Zuordnung der Fragebögen	Anzahl
1 = negativer Schnelltest, negative Histologie	177
2 = positiver Schnelltest, positiver histologischer Befund auf Helicobacter pylori	34
3 = negativer Schnelltest, positiver histologischer Befund auf Helicobacter pylori	34
4 = Befund der Histologie fehlt, daher Auswertung nicht möglich	4
5 = positiver Schnelltest auf Helicobacter pylori bei negativem histologischen Befund	1
Summe der Patienten	250

Von der Summe der 250 Patienten konnte in 4 Fällen das histologische Ergebnis nicht verwendet werden und wurden daher nicht weitergehend analysiert. Von den 246 Patienten konnte in 34+34 Fällen entweder durch den Schnelltest oder bei den histologischen Untersuchungen eine Infektion mit Helicobacter pylori nachgewiesen werden. Bei einem Patient wurde ein positiver Nachweis durch den Schnelltest festgestellt, der durch die histologische Untersuchung weder im Antrum noch Korpus bestätigt werden konnte.

Im Folgenden wird auf 69 Patienten näher eingegangen:

positiver Schnelltest, positiver histologischer Befund auf Helicobacter pylori +

negativer Schnelltest, positiver histologischer Befund auf Helicobacter pylori +

positiver Schnelltest auf Helicobacter pylori bei negativem histologischen Befund

$$= 34 + 34 + 1 = 69$$

## 4.2 Demographische Daten

In Tabelle 5 wird die Verteilung der untersuchten Patienten hinsichtlich Geschlecht und Alter dargestellt (Anzahl aller Teilnehmer). Ferner werden die Patienten dargestellt, die eine Helicobacter-pylori-Infektion zeigten und die Patienten, die keine Helicobacter pylori Infektion aufwiesen.

**Tabelle 5: Anzahl und Anteil der Patienten nach Geschlecht**

	Teilnehmer		Helicobacter pylori pos. Patienten		Helicobacter pylori neg. Patienten	
	Anzahl	Anteil %	Anzahl	Anteil %	Anzahl	Anteil %
<b>Verteilung Patienten</b>						
<b>Frauen</b>	102	41	30	43	72	41
<b>Männer</b>	144	59	39	57	105	59
<b>Summe</b>	246	100	69	100	177	100

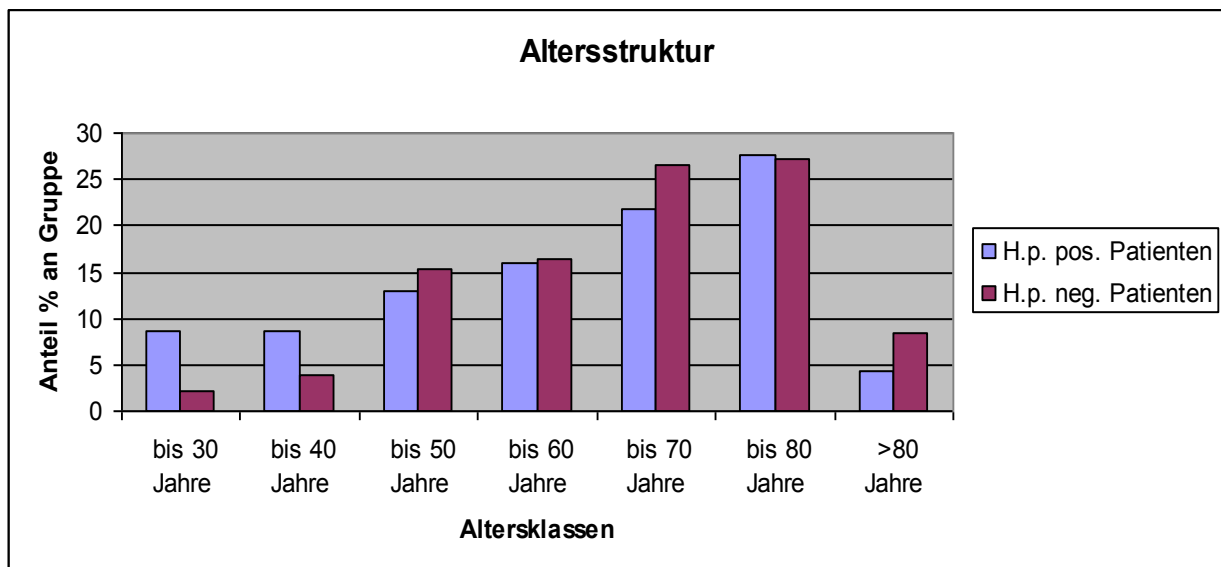
Die Gegenüberstellung zeigt, dass es praktische keinen Unterschied zwischen der Geschlechterverteilung zwischen den mit Helicobacter pylori infizierten Patienten und der Grundgesamtheit der in die Studie einbezogenen Patienten gibt.

Die Verteilung der Patienten bezogen auf den Helicobacter pylori befallenen Patienten zu den nicht befallenen Patienten liegt bei 43/41% weiblich und 57/59% männlich.

Die Altersstruktur der Patienten wird in Tabelle 6 dargestellt und ist in Abbildung 3 aufbereitet.

**Tabelle 6: Anzahl und Anteil der Patienten nach Altersgruppen**

Verteilung Patienten	Teilnehmer		Helicobacter pylori pos. Patienten		Helicobacter pylori neg. Patienten	
	Anzahl	Anteil %	Anzahl	Anteil %	Anzahl	Anteil %
bis 30 Jahre	10	4	6	9	4	2
bis 40 Jahre	13	5	6	9	7	4
bis 50 Jahre	36	15	9	13	27	15
bis 60 Jahre	40	16	11	16	29	16
bis 70 Jahre	62	25	15	22	47	27
bis 80 Jahre	67	27	19	28	48	27
>80 Jahre	18	7	3	4	15	8
<b>Summe</b>	<b>246</b>	<b>100</b>	<b>69</b>	<b>100</b>	<b>177</b>	<b>100</b>



**Abbildung 3: Gegenüberstellung der Altersgruppen der Helicobacter pylori (H.p.) positiven Patienten und Helicobacter pylori negativen Patienten**

In der Gegenüberstellung der Altersklassen wird deutlich, dass es auch beim Alter zwischen 40 – 80 Jahre praktisch keinen Unterschied zwischen den Helicobacter pylori infizierten Patienten und den nicht mit Helicobacter pylori infizierten Patienten gibt. Bis 40 Jahre sind

höhere Anteile an *Helicobacter pylori* infizierten Patienten ausgewiesen, allerdings geht dies mit relativ geringen Patientenzahlen einher.

Das Durchschnittsalter der *Helicobacter pylori* infizierten Patienten betrug 60,2 Jahre (Median 61,5 Jahre), wobei die jüngste Patientin 17 Jahre und der älteste Patient 96 Jahre alt waren. Die Ergebnisse der endoskopischen Auswertung sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7: Altersstruktur (Jahre) der *Helicobacter pylori* positiv diagnostizierten Patienten (n=69)**

Mittelwert	60,2
Median	61,5
Standardabweichung	17,1
Maximum	96
Minimum	17
Spannweite	79

Die Altersverteilung zeigt dicht beieinander liegende Werte für Median (61,5 Jahre) und Mittelwert (60,2 Jahre). Damit folgt die Verteilung tendenziell einer Gaußschen Normalverteilung und ist nur gering zu den älteren Patienten verschoben.

Bei einer Standardabweichung von 17,1 Jahren befindet sich die Mehrzahl der positiv getesteten Patienten innerhalb der Altersspanne von 43,1 – 77,3 Jahre.

Der Durchseuchungsgrad der Patienten auf der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock ist bezogen auf das Untersuchungskollektiv 28%.

### **4.3 *Helicobacter pylori* Befunde**

Von den 246 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllt hatten, wurden insgesamt 69 (28%) Patienten als *Helicobacter pylori* infiziert diagnostiziert. 178 (72%) Patienten zeigten weder histologisch noch im Urease-Schnelltest einen Befall mit *Helicobacter pylori*. In nur einem Fall der 69 Patienten zeigte die Histologie keinen Befall an, während der Urease-Schnelltest einen Befall angezeigt hat.



Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

**Tabelle 8: Gegenüberstellung der Ergebnisse von Histologie und Urease-Schnelltest pro Patient**

	Histologie Helicobacter pylori pos	Histologie Helicobacter pylori neg	Summe
Urease-Schnelltest Helicobacter pylori neg.	34	177	211
Urease-Schnelltest Helicobacter pylori pos.	34	1	35
<b>Summe</b>	<b>68</b>	<b>178</b>	<b>246</b>

In den Fällen, in denen es zu einem positiven Nachweis von Helicobacter pylori entweder durch den Urease-Schnelltest oder die Histologie gekommen ist (69 Patienten), wurden die Patientendaten weitergehend analysiert. Hierzu wurden jeweils die Ergebnisse zu der Histologie von Antrum und Korpus dem Ergebnis des Schnelltest einzeln gegenübergestellt.

In der Untersuchungsmatrix gibt es 4 Testergebnisse (Urease-Schnelltest im Antrum, Urease-Schnelltest im Korpus, Histologie im Antrum, Histologie im Korpus), die entweder mit einem positiven Befund (Helicobacter pylori Nachweis) oder negativen Befund (kein Helicobacter pylori nachgewiesen) insgesamt in 12 Ergebnisvarianten (A-L) auftreten.

Die Zuordnung der Patienten und der Ergebnisse der Biopsie aus Antrum und Korpus zu den gefundenen Varianten ist in Tabelle 9 dargelegt.

**Tabelle 9 : Biopsieergebnisse pro Patient und Antrum bzw. Korpusbefunden**

Variante	Antrum		Korpus		Anzahl Patienten	Zuordnung nach Ergebnisvarianten			
	HUT	Histologie	HUT	Histologie		1	2	3	4
A					177	354	0	0	0
B					22	0	0	44	0
C					16	0	32	0	0
D					8	8	0	8	0
E					7	0	7	7	0
F					5	0	5	5	0
G					4	4	0	4	0
H					3	3	3	0	0
I					1	1	1	0	0
J					1	1	0	0	1
K					1	0	1	0	1
L					1	0	0	1	1
				Summe:	246	371	49	69	3
<b>Ergebnisvarianten</b>		<b>Legende</b>							
1					negativer Schnelltest, neg. Histologie in einem Magenteil				
2					positiver Schnelltest, positiver histologischer Befund				
3					negativer Schnelltest, positiver histologischer Befund				
4					positiver Schnelltest bei negativem histologischen Befund				

Von den 246 Patienten zeigten 177 keinen Befall von *Helicobacter pylori*. Von den 69 positiv auf *Helicobacter pylori* getesteten Patienten hatten lediglich 16 Patienten (Variante C) sowohl im Urease-Schnelltest als auch in der Histologie übereinstimmende Ergebnisse in beiden Magenproben. Bei 22 Patienten (Variante B) wurde das negative Ergebnis des Urease-Schnelltests durch den histologischen Nachweis von *Helicobacter pylori* korrigiert.

Bei 3 Patienten wurde ein positiver Nachweis von *Helicobacter pylori* im Urease-Schnelltest zumindest in einer Magenprobe ermittelt (Variante J, K, L), der in diesem Magenteil nicht durch die Histologie bestätigt wurde. Dabei konnte sich bei 2 Patienten (Variante K, L) zusätzlich der Befall mit *Helicobacter pylori* durch die Histologie in dem anderen Magenteil bestätigen lassen. Nur bei einem Patienten ohne Befall mit *Helicobacter pylori* laut Histologie wurde ein positives Ergebnis im Schnelltest im Antrum (Variante J) ermittelt.

Die Summe der Ergebnisvarianten wurde für die Ermittlung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des Schnelltest verwendet (siehe Tabelle 11)

#### **4.4 Urease-Schnelltest**

Laborergebnisse basierend auf Labortests erlauben keine absolute Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken. Die Leistungsfähigkeit von Labormethoden in der Diagnostik wird daher auch unter den Begriffen Sensitivität und Spezifität näher beschrieben. In dem vorliegenden Datensatz fällt auf, dass in einem Fall der Urease-Schnelltest einen Befall durch *Helicobacter pylori* angezeigt hat, während die Histologie diesen Nachweis nicht erbracht hat.

Unter der Annahme, dass die Histologie die richtigen Ergebnisse liefert, wurden die Ergebnisse des Schnelltests entsprechend den Anforderungen zur Auswertung der Leistungsfähigkeit von Laboranalysen umgestellt und die diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, der negative prädiktive Wert und der positive prädiktive Wert errechnet.

**Tabelle 10: Bewertung der Leistungsfähigkeit des Urease-Schnelltests pro Patient**

Formel zur Berechnung von Sensitivität

	Gesunde	Kranke	Summe	Test
Test negativ	richtig negativ	falsch negativ		negativ
Test positiv	falsch positiv	richtig positiv		positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke		

$$\text{Diagnostische Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	177	34	211
Test positiv	1	34	35
	178	68	

Diagnostische Sensitivität = **50%**

Formel zur Berechnung von Spezifität

	Gesunde	Kranke	Summe	Test
Test negativ	richtig negativ	falsch negativ		negativ
Test positiv	falsch positiv	richtig positiv		positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke		

$$\text{Diagnostische Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	177	34	211
Test positiv	1	34	35
	178	68	

Diagnostische Spezifität = **99%**

Formel zur Berechnung von negativer prädiktiver Wert

	Gesunde	Kranke	Summe	Test
Test negativ	richtig negativ	falsch negativ		negativ
Test positiv	falsch positiv	richtig positiv		positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke		

$$\text{negativer prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	177	34	211
Test positiv	1	34	35
	178	68	

negativer prädiktiver Wert = **84%**

Formel zur Berechnung vom positiven prädiktiven Wert

	Gesunde	Kranke	Summe	Test
Test negativ	richtig negativ	falsch negativ		negativ
Test positiv	falsch positiv	richtig positiv		positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke		

$$\text{Positiver prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	177	34	211
Test positiv	1	34	35
	178	68	

Positiver prädiktiver Wert = **97%**

Es wurden nur 50% der erkrankten Patienten durch den Schnelltest erkannt; 99% der Gesunden wurden richtig zugeordnet.

Die Verteilung der Gesunden und Kranken im untersuchten Kontingent an Patienten wird bei der diagnostischen Spezifität und diagnostischen Sensitivität nicht berücksichtigt. Beide Parameter betrachten entweder nur die Kranken (Sensitivität) oder Gesunden (Spezifität). Um auch die Verteilung mit in die Bewertung aufnehmen zu können, wird der positive und negative prädiktive Wert ermittelt. Auch hier werden Wahrscheinlichkeiten errechnet.

#### **Positiver Vorhersagewert:**

Wahrscheinlichkeit bei positivem Testergebnis die Erkrankung zu haben.

(richtig positive/ richtig positive + falsch positiv).

Der positive prädiktive Vorhersagewert (PPV) beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der aus der Gruppe der auffälligen Testergebnisse ein richtiges Testergebnis vorliegt. In diesem Fall ist der PPV 97%, da nur ein Ergebnis durch die Histologie nicht bestätigt werden konnte.

#### **Negativer Vorhersagewert:**

Wahrscheinlichkeit bei negativem Testergebnis die Erkrankung nicht zu haben.

(richtig negative/ richtig negative + falsch negative).

Der negative prädiktive Vorhersagewert (NPV) beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der aus der Gruppe der als unauffällig erkannten Patienten auch richtig unauffällige Ergebnisse vorliegen. Der NPV ist in diesem Fall 84%, da der Schnelltest einige falsch negative Ergebnisse geliefert hat, in dem durch *Helicobacter pylori* befallene Personen nicht erkannt wurden.

Während die diagnostische Sensitivität und Spezifität nicht von der Änderung der Patientengruppe beeinflusst wird, ist dies für die prädiktiven Werte sehr wohl der Fall. Es macht einen signifikanten Unterschied, ob man mit 1% oder 50% Kranken in die Berechnung einsteigt.

Um die Angaben in der Literatur zur Leistungsfähigkeit von diagnostischen Verfahren vergleichen zu können, wurden zusätzlich die Ergebnisse des Urease-Tests im Vergleich zu jeder einzelnen Biopsie ausgewertet.

**Tabelle 11: Bewertung der Leistungsfähigkeit des Urease-Schnelltests pro Biopsie**

Formel zur Berechnung von Sensitivität

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	richtig negativ	falsch negativ	Summe Test negativ
<b>Test positiv</b>	falsch positiv	richtig positiv	Summe Test positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke	

$$\text{Diagnostische Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	371	69	440
<b>Test positiv</b>	3	49	52
	374	118	

Diagnostische Sensitivität = **42%**

Formel zur Berechnung von Spezifität

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	richtig negativ	falsch negativ	Summe Test negativ
<b>Test positiv</b>	falsch positiv	richtig positiv	Summe Test positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke	

$$\text{Diagnostische Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	371	69	440
<b>Test positiv</b>	3	49	52
	374	118	

Diagnostische Spezifität = **99%**

Formel zur Berechnung von negativer prädiktiver Wert

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	richtig negativ	falsch negativ	Summe Test negativ
<b>Test positiv</b>	falsch positiv	richtig positiv	Summe Test positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke	

$$\text{negativer prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	371	69	440
<b>Test positiv</b>	3	49	52
	374	118	

negativer prädiktiver Wert = **84%**

Formel zur Berechnung vom positiven prädiktiven Wert

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	richtig negativ	falsch negativ	Summe Test negativ
<b>Test positiv</b>	falsch positiv	richtig positiv	Summe Test positiv
	Summe Gesunde	Summe Kranke	

$$\text{Positiver prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

Ergebnis der Studie

	Gesunde	Kranke	
<b>Test negativ</b>	371	69	440
<b>Test positiv</b>	3	49	52
	374	118	

Positiver prädiktiver Wert = **94%**

Unter der Voraussetzung, dass die Histologie die richtigen Ergebnisse liefert und damit als Goldstandard angenommen wurde, hat der Urease-Schnelltest in dieser Studie folgende Leistungsfähigkeit (Tabelle 12) pro Biopsie gezeigt:

**Tabelle 12: Gegenüberstellung der Leistungsfähigkeit des Urease-Schnelltests im Vergleich zu dem Goldstandard Histologie**

	<b>Pro Patient</b>	<b>Pro Biopsie</b>
<b>Diagnostische Sensitivität (%)</b>	50	42
<b>Diagnostische Spezifität (%)</b>	99	99
<b>Negativer prädiktiver Wert (%)</b>	84	84
<b>Positiver prädiktive Wert (%)</b>	97	94

N = 246 Patienten; 492 Biopsien

#### **4.4.1 Farbumschlag des Urease-Schnelltests**

Tabelle 13 gibt die Kinetik der Farbumschläge der Antrum- und Korpusbiopsien in der Studie wieder. Eine mit der Zeit zunehmende Rosa-/Rotfärbung des Testgels bedeutet eine positive Reaktion. Das Ergebnis liegt laut Gebrauchsinformation der Herstellerfirma Astra Zeneca GmbH Urease Test® sehr schnell vor. Bei 75% der Tests innerhalb von 30 Minuten, bei 95% nach 3 Stunden und bei 100% nach 24 Stunden. Die Ablesung sollte frühestens nach 30 Minuten und spätestens nach 24 Stunden erfolgen. Tabelle 14 bezieht die negativen Urease Ergebnisse mit ein. Dabei wurde angenommen, dass der Test nach 24 h positiv ausgefallen wäre.

**Tabelle 13: Gegenüberstellung der Farbumschläge des Urease-Schnelltests nach Zeit und Herkunft der Biopsieprobe (Einzel-, Prozentuale und kumulative Werte in %)**

<b>Biopsie</b>	<b>Farbumschlag in Minuten</b>				<b>Summe</b>	<b>Fehlender Farbumschlag</b>
<b>Minuten</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>180</b>		
Antrum	2	14	4	7	27	7
Korpus	0	8	7	5	20	15
Summe	2	22	11	12	47	22
<b>Biopsie</b>	<b>Farbumschlag in %</b>				<b>Summe</b>	
<b>Minuten</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>180</b>		
Antrum	7	52	15	26	100	
Korpus	0	40	35	25	100	
Summe	4	47	23	26	100	
<b>Biopsie</b>	<b>Farbumschlag kummulativ %</b>					
<b>Minuten</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>180</b>		
Antrum	7	59	74	100		
Korpus	0	40	75	100		
Summe	4	51	74	100		

**Tabelle 14: Kumulative Darstellung unter der Annahme, dass alle in der Histologie positiv auf Helicobacter pylori getesteten Proben nach 24 h einen Farbumschlag gezeigt hätten**

<b>Minuten</b>	<b>Summe</b>	<b>Anteil kumulativ %</b>
<b>0</b>	3	3
<b>30</b>	34	37
<b>60</b>	16	53
<b>180</b>	16	69
<b>1440</b>	31	100

## 4.5 Medikation und vorausgegangene Helicobacter-pylori-Eradikation

Im Rahmen der Erhebung wurde die Medikation und vorausgegangene Helicobacter-pylori-Eradikation pro Patient erfasst. In keinem Fall erfolgte eine Helicobacter-pylori-Eradikation in zeitlicher Nähe zu der durchgeführten Studie. Aus diesem Grund wurde die Helicobacter-pylori-Eradikation nicht weiter in die Auswertung einbezogen. In Tabelle 15 ist für die Helicobacter pylori positiv getesteten Patienten das Ergebnis der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder Antibiotika zusammen gestellt.

**Tabelle 15: Patientenaufteilung nach Medikation**

Kombination	PPI	AB
PPI	24	3
AB	3	1

PPI: Protonenpumpeninhibitor; AB: Antibiotika

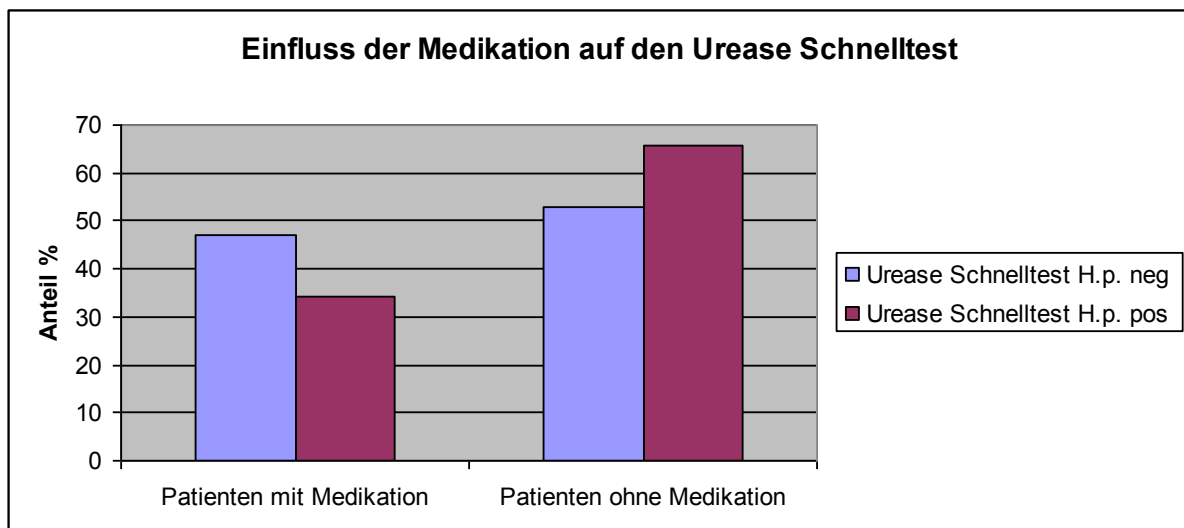
Bei insgesamt 28 Patienten wurden in zeitlicher Nähe zu der Erhebung Medikamente verabreicht, die laut Literaturangaben einen Einfluss auf das Ergebnis des Urease-Schnelltests haben können. 24 Patienten wurden dabei ausschließlich mit Protonenpumpeninhibitoren (1x 40 mg bzw. 2x 40 mg) behandelt. Antibiotika wurde bei 3 Patienten zusätzlich zu Protonenpumpeninhibitoren und bei einem Patienten als ausschließliche Gabe verabreicht. In Tabelle 16 werden die Ergebnisse des Urease-Schnelltests für die beiden Patientengruppen mit bzw. ohne Medikation gegenübergestellt. In allen Fällen (n=4), in denen Antibiotika verabreicht wurden, fiel der Urease-Schnelltest negativ aus.



**Tabelle 16: Zuordnung des Urease-Schnelltests zu den Patientengruppen mit und ohne Medikation**

	Patienten mit Medikation	Patienten ohne Medikation	Summe
<b>Anzahl Patienten</b>	28	41	69
<b>Urease-Schnelltest H.p. neg</b>	16	18	34
<b>Urease-Schnelltest H.p. pos</b>	12	23	35

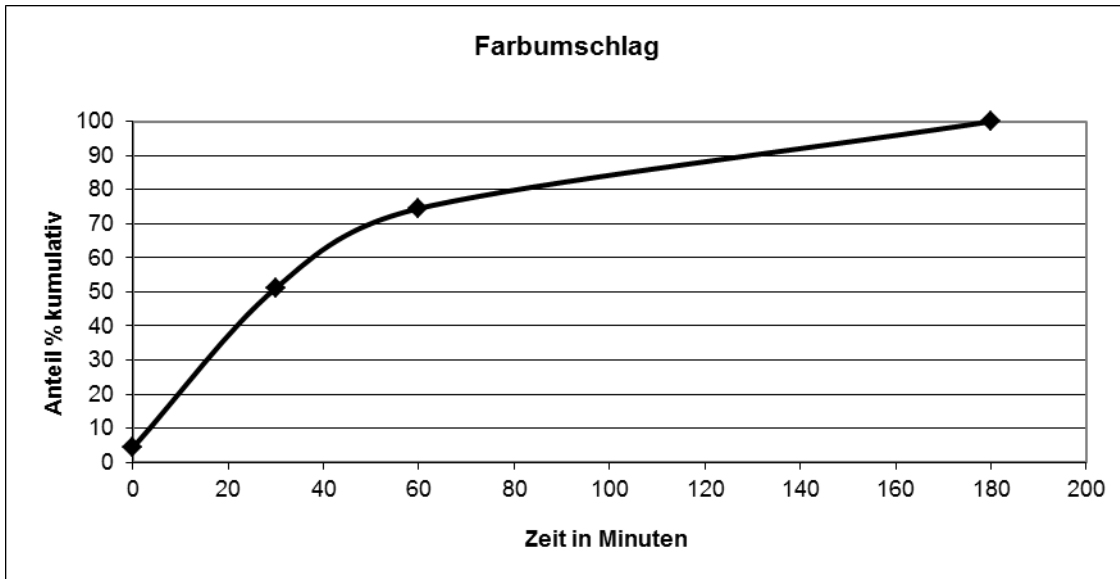
Anteil %	Patienten mit Medikation	Patienten ohne Medikation	Summe
<b>Urease-Schnelltest H.p. neg</b>	47	53	100
<b>Urease-Schnelltest H.p. pos</b>	34	66	100



**Abbildung 4: Einfluss der Medikation auf den Urease-Schnelltest(28 Patienten mit und 41 Patienten ohne Medikation)**

Der Hersteller des Schnelltests gibt in der Bedienungsanleitung an, dass 75% des Farbumschlages bei Nachweis von *Helicobacter pylori* innerhalb eines Zeitraumes von 30 Minuten vorliegt. Die Kinetik des Farbumschlages wurde anhand der vorliegenden Proben näher überprüft. Die Anteile der positiven Nachweise aus Antrum und Korpus wurden in der Summe betrachtet (Anzahl von Patienten =69). In der kumulierten Darstellung des Farbumschlages pro Zeitpunkt wird die Enzymkinetik wieder gegeben.

Abbildung 5 gibt die Kinetik der positiv getesteten Proben bis 180 Minuten wieder.

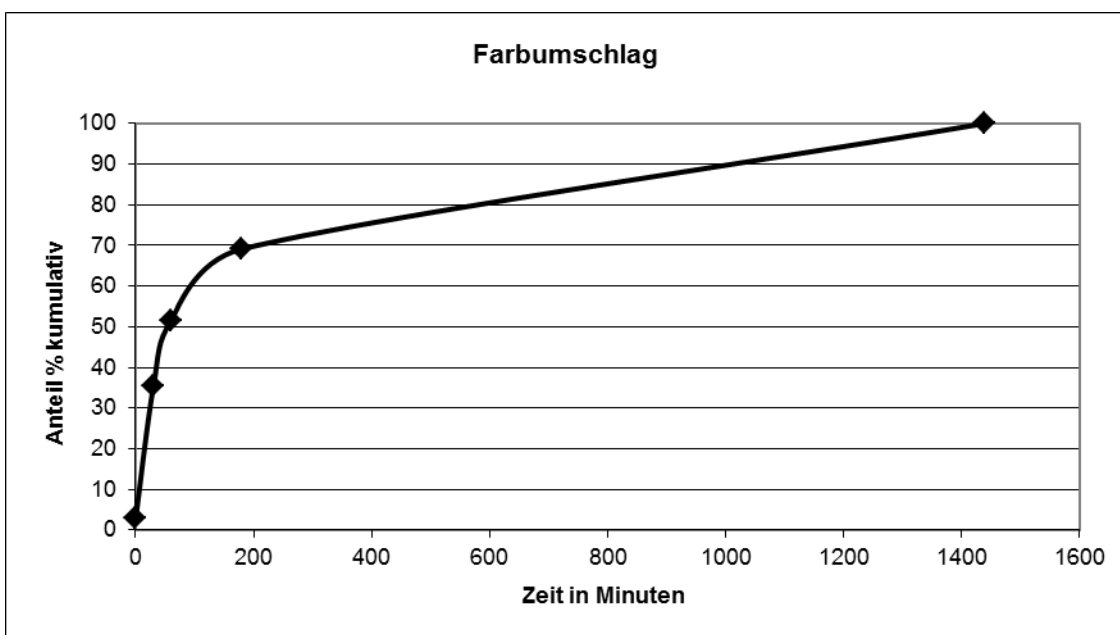


**Abbildung 5: Enzymkinetik der positiven Schnelltests**

Die Ergebnisse zeigen, dass nach 30 Minuten erst ca. 50% der Tests einen positiven Farbumschlag aufweisen. Die 75% Farbumschlag, die laut Hersteller innerhalb von 30 Minuten vorliegen sollten, wurden in dieser Studie erst nach ca. 60 Minuten erreicht.

In den Fällen, in denen der Test trotz histologischem Nachweis nicht zu einem Farbumschlag geführt hat, kann angenommen werden, dass die Ablesezeit mit 180 Minuten zu gering war. Unter der Annahme, dass in diesen Fällen ein Farbumschlag nach 24 h erfolgt wäre, wurden auch diese Daten in die Auswertung einbezogen.

Das Ergebnis dieser Annahme ist in Abbildung 6 zu sehen.



**Abbildung 6: Idealisierte Kurve der Enzymkinetik unter der Annahme eines Farbumschlages nach 24 h Inkubationszeit**

Die Enzymkinetik hängt von der Menge an produziertem Enzym und damit mit der Menge an *Helicobacter pylori* Zellen zusammen. Daher sollte die Kinetik des Schnelltests idealerweise der Wachstumskurve von Bakterien entsprechen.

Wie Abbildung 5 zeigt ist dies nicht der Fall, jedoch kommt die idealisierte Kurve in Abbildung 6 der theoretischen Wachstumskurve von Bakterien recht nahe. In Abbildung 5 hingegen fehlt die asymptotische Annäherung an den 100% Wert, was in Abbildung 6 gut nachvollzogen werden kann. Dieser Kurvenverlauf ist typisch für eine Situation in der sich das Zellwachstum aufgrund von negativen Effekten wie z.B. Medienschöpfung oder Konkurrenz verlangsamt.

Die graphische Extrapolation der Kinetik in Abbildung 6 ergibt, dass 75% der Proben erst nach ca. 200 Min einen positiven Nachweis von *Helicobacter pylori* erlauben.

Es bleibt eine Grunderkenntnis. Der Test führte erst verspätet zu einem Farbumschlag.

In der Literatur ist beschrieben, dass es bei Patienten unter der Medikation von Protonenpumpenhemmern, Antibiotika und bei vorausgegangenen *Helicobacter pylori* Eradikationen zu einer verzögerten Reaktion auf den Schnelltest kommen kann.

Aus diesem Grund ist die Kurve der Enzymkinetik für die Patienten nach den beiden Gruppen mit und ohne Medikation ausgewertet worden, um einen möglichen Effekt erkennen zu können. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und 18 zusammengestellt.

**Tabelle 17: Ergebnis der Patienten ohne Medikation. Gegenüberstellung der Farbumschläge des Urease-Schnelltests nach Zeit und Herkunft der Biopsieprobe (Einzel-, Prozentuale und kumulative Werte in %)**

Biopsie	Farbumschlag in Minuten				Summe	Fehlender Farbumschlag
	0	30	60	180		
Minuten	0	30	60	180		
Summe	2	15	5	7	29	15
Biopsie	Farbumschlag in %				Summe	
	0	30	60	180		
Minuten	0	30	60	180		
Summe	7	52	17	24	100	
Biopsie	Farbumschlag kumulativ %					
	0	30	60	180		
Minuten	0	30	60	180		
Summe	7	59	76	100		

**Tabelle 18: Ergebnis der Patienten ohne Medikation**

**Kumulative Darstellung unter der Annahme, dass alle in der Histologie positiv auf Helicobacter pylori getesteten Proben nach 24 h einen Farbumschlag gezeigt hätten**

Minuten	Anteil %	Anteil kumulativ %
0	5	5
30	34	39
60	11	50
180	16	66
1440	34	100

Es konnten in 29 Fällen ein positiver Farbumschlag bis 180 Minuten und 15 fehlende Farbumschläge Patienten ohne Medikation zugeordnet werden.

**Tabelle 19: Ergebnisse der Patientengruppe mit Medikation**

Mit Medikation	Farbumschlag in Minuten					Fehlender Farbumschlag
<b>Biopsie</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>180</b>	<b>Summe</b>	
Summe	0	8	6	4	18	6
	<b>Farbumschlag in %</b>					
<b>Biopsie</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>180</b>	<b>Summe</b>	
Summe	0	44	33	22	100	
	<b>Farbumschlag kumulativ %</b>					
<b>Biopsie</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>180</b>		
Summe	0	44	78	100		

**Tabelle 20: Ergebnis der Patienten mit Medikation**

**Kumulative Darstellung unter der Annahme, dass alle in der Histologie positiv auf Helicobacter pylori getesteten Proben nach 24 h einen Farbumschlag gezeigt hätten**

Minuten	Anteil %	Anteil kumulativ %
0	0	0
30	33	33
60	25	58
180	17	75
1440	25	100

Es konnten 18 positive Farbumschläge bis 180 Minuten und 6 fehlende Farbumschläge Patienten mit Medikation zugeordnet werden.

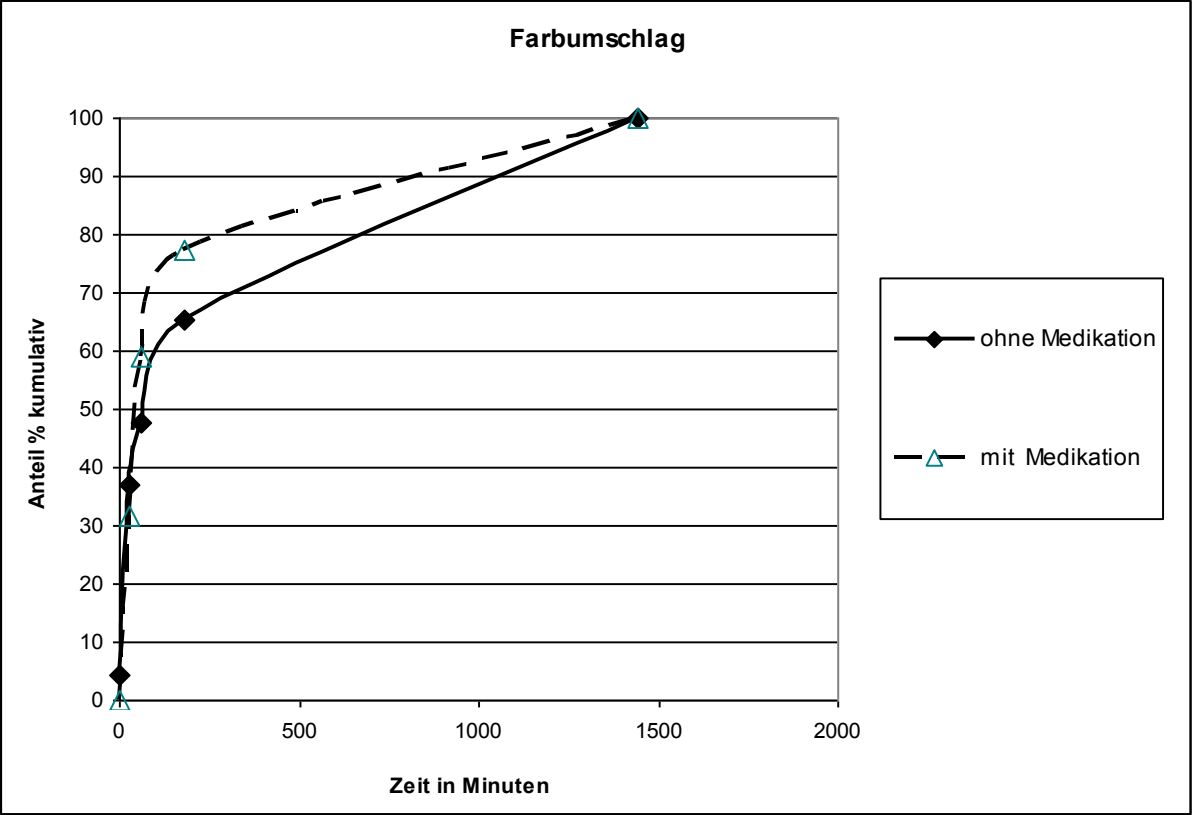


Abbildung 7: Farbumschlagskinetik ohne und mit Medikation beim Urease-Schnelltest

## 5. Diskussion

### 5.1 Charakterisierung des Patientenkontingentes

Die in dieser Studie berücksichtigten Teilnehmer stellen eine Stichprobe aus der Grundgesamtheit von Patienten der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock dar.

Es wurden Daten von 246 Patienten einbezogen, von denen sowohl das Ergebnis des Urease-Schnelltests als auch das der Histologie vorlag und die nicht unter die Ausschlusskriterien gefallen sind.

Die *Helicobacter pylori* infizierten Patienten sind hinsichtlich ihrer Altersstruktur und Geschlechterverteilung als repräsentativ anzusehen, da sie kaum Unterschiede zu den Patienten aufwiesen, die nicht an *Helicobacter pylori* infiziert sind. Lediglich in der Altersgruppe bis 40 Jahren überwiegt der Anteil der *Helicobacter pylori* infizierten Patienten im Vergleich zu den nicht an *Helicobacter pylori* erkrankten Patienten. Dies kann auf die mögliche frühe Infektion mit *Helicobacter pylori* zurück zu führen sein [34]. Entsprechende Hinweise zur kindlichen Infektion im Zusammenhang mit schwierigen sozio-ökonomischen Faktoren (z.B. Hunger, Mangelernährung) und hoher Kinderzahl sind in der Literatur beschrieben [15]. In der vorliegenden Studie wurde die Untersuchung jedoch nicht auf diese Aspekte ausgedehnt und es sind keine entsprechenden Fragen zum sozialen und familiären Umfeld gestellt worden.

Die Prävalenz der *Helicobacter-pylori*-Infektion in Deutschland liegt zwischen 5% (Kinder) und 24% (Erwachsene). Sie ist deutlich höher bei Imigranten (36%-86%) [16, 43].

Der in dieser Studie ermittelte Durchseuchungsgrad mit *Helicobacter pylori* von 23% ist im Vergleich zu den Literaturdaten für Deutschland gering. Berücksichtigt man, dass der Durchseuchungsgrad bei epidemiologischen Studien mit weniger spezifischen Methoden ermittelt wird und die Stichprobe repräsentativ zur Bevölkerung sein muss, so ist in der vorliegenden Studie von dieser Vorgehensweise grundsätzlich abgewichen worden. Die Patienten waren bereits in der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock aufgenommen und stellen damit ein Kontingent aus der Bevölkerung dar, das bereits durch das Gesundheitssystem in der Region als krank und behandlungsbedürftig erkannt und selektiert worden ist. Es handelt sich somit um teilweise multimorbide Patienten, die bereits eine vorangegangene

medikamentöse Behandlung erhalten haben. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug über 60 Jahre und es lag auch ein Anteil an Patienten mit Migrationshintergrund vor.

Der in der Studie ermittelte geringe Durchseuchungsgrad könnte darauf hinweisen, dass die Ursachen in Deutschland für eine *Helicobacter-pylori*-Infektion in den zurückliegenden Jahren und Jahrzehnten zurückgegangen sind [17, 34].

## **5.2 Diagnostische Sensitivität des Urease-Schnelltest**

Urease-Schnelltest und Histologie werden als sogenannter „Goldstandard“ mit Höchstwerten in Sensitivität und Spezifität in der Literatur benannt. Sensitivität und Spezifität geben Wahrscheinlichkeiten wieder, mit denen ein Laborergebnis in einer Gruppe von Kranken beziehungsweise Gesunden ein tatsächlich richtiges Ergebnis liefert.

Unter der Annahme, dass die Histologie die richtigen Ergebnisse liefert, wurden die diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, der negative prädiktive Vorhersagewert und der positive prädiktive Vorhersagewert errechnet. Dabei wurde die Histologie als Goldstandard definiert und die Ergebnisse aus dem Schnelltest damit verglichen.

In der vorliegenden Arbeit wies die diagnostische Sensitivität extrem niedrige Werte auf. Das Ergebnis erstaunte umso mehr, berücksichtigt man, dass die Testergebnisse auf bis zu 180 Minuten Inkubationszeit beruhen, wo nach Herstellerangaben in 95% der Fälle bereits ein Nachweis von *Helicobacter-pylori* abgesichert werden kann. Die weitergehende Beurteilung der Kinetik des Farbumschlages gibt jedoch einen deutlichen Hinweis, dass in den Fällen eines fehlenden Farbumschlages (bei positivem histologischen Befund) die Inkubationszeit auf 24 Stunden hätte verlängert werden müssen.

Der Urease-Schnelltest hat in 3 Fällen ein positives Ergebnis gezeigt, ohne dass dies im histologischen Befund der entnommenen Biopsie (Antrum oder Korpus) bestätigt werden konnte. Bei 2 Fällen konnte zumindest in einem anderen Magenteil anschließend noch *Helicobacter-pylori* in der Histologie nachgewiesen werden. In diesen Fällen kann der positive Befund im Schnelltest durch die Variabilität in der Befallsausprägung in dem betroffenen Magenteil von *Helicobacter-pylori* beeinflusst worden sein (Biopsie für die Histologie wurde aus einem Teil des Magens genommen, der noch nicht von *Helicobacter-pylori* besiedelt war).

Bei einer Patientin zeigte sich ein anderes Bild. Hier reagierte der Schnelltest und wies auf einen Befall durch *Helicobacter pylori* hin, während in der Histologie in keinem Magenteil *Helicobacter-pylori* nachgewiesen werden konnte. Das Ergebnis dieses Falls bewirkte eine genauere Analyse der Begleitumstände. Die betroffene Patientin war 18 Jahre alt und litt seit 3 Wochen unter galligem Erbrechen. In diesem Fall ist nicht ausgeschlossen, dass es zu einem positiven Befund gekommen ist, ohne das *Helicobacter-pylori* daran beteiligt war.

In der Literatur sind noch weitere Mikroorganismen beschrieben, die eine Urease-Reaktion auslösen können [45]. In dieser Extremsituation des wochenlangen Erbrechens könnte ein Mikroklima entstanden sein, dass solchen eher untypischen Keimen, wie z.B. *Helicobacter heilmannii* im Magen eine Möglichkeit für die Ansiedlung gegeben haben könnte [2, 48]. Ein Nachweis weiterer Keime durch die Anfärbung ist jedoch in der Histologie nicht dokumentiert. Dieses Ergebnis wurde in dieser Arbeit im Zuge der weiteren Auswertung als falsch positiv gewertet. Allerdings gilt diese Aussage nur in Bezug auf den fehlenden Nachweis von *Helicobacter-pylori* durch die Histologie in dem entsprechenden Magenteil. Der Test selbst ist hochspezifisch auf Urease-Enzymaktivität ausgelegt. Diese Reaktion kann eben auch von weiteren Mikroorganismen ausgelöst werden, die aber unter „normalen“ Umständen nur sehr selten im Magenmilieu auftreten [39].

Bei insgesamt 28 Patienten wurden in zeitlicher Nähe zu der Erhebung Medikamente verabreicht, die laut Literaturangaben einen Einfluss auf das Ergebnis des Urease-Schnelltests haben können. 24 Patienten wurden dabei ausschließlich mit Protonenpumpeninhibitoren (1x 40 mg bzw. 2x 40 mg) behandelt. Antibiotika wurde bei 3 Patienten zusätzlich zu Protonenpumpeninhibitoren und bei einem Patienten als ausschließliche Gabe verabreicht.

Bei der Verabreichung von Antibiotika war in allen 4 Fällen der Urease-Schnelltest negativ.

Als Vergleichsgruppe wurden die Patienten herangezogen, die kein Medikament während der Studie eingenommen haben und bei denen *Helicobacter pylori* nachgewiesen wurde (N= 41). Die Auswertung zeigt, dass Patienten unter der Medikation zu einem geringeren Anteil (34%) auf den Urease-Schnelltest positiv reagieren als bei der Kontrollgruppe ohne Medikamentengabe (66%). Dies unterstützt die Aussage, dass die Medikation mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren und Antibiotika einen negativen Einfluss auf den Schnelltest haben.

Die Kinetik des Farbumschlages im Urease-Schnelltest zeigte keine negative Beeinflussung bei Medikamentengabe. Im Gegenteil, die Patienten mit Medikation zeigten einen rascheren Farbumschlag im Urease Schnelltest. Zum Zeitpunkt 180 Minuten waren 77% der Proben bei den Patienten mit Medikation und nur 65% der Patienten ohne Medikation im Schnelltest positiv.



### **5.2.1 Qualitätssichernde Maßnahmen bezüglich Urease-Schnelltest**

Dieses Ergebnis zum *Helicobacter pylori* Schnelltest ist überraschend und lässt Freiraum für Überlegungen. Aufgrund der Überprüfung der Abläufe (Befragung von Schwestern und Ärzten sowie der Sichtung der Zeiten in der Dokumentation) kann ausgeschlossen werden, dass der Urease-Schnelltest falsch angewendet wurde. Die notwendige Equilibrierungsphase von 30 Minuten vor Anwendung (Test Kit lagerte im Kühlschrank und wurde vor der Biopsie auf Labortemperatur angepasst) wurde eingehalten. Die Haltbarkeit der Test-Kits war zum Zeitpunkt der Studie nicht überschritten.

Ob eine Vorschädigung des Testkits durch unsachgemäßen Transport oder Lagerung vorlag, kann nur spekuliert werden. Anhaltspunkte dafür konnten nicht gefunden werden.

Eine mögliche Fehlerquelle im Zusammenhang mit der korrekten Anwendung des Schnelltest konnte somit nicht festgestellt werden. Bleibt die Frage, ob durch die in der Klinik festgelegten Standardarbeitsabläufe eine mögliche Beeinträchtigung des Ergebnisses abgeleitet werden kann. Die Probenentnahme folgt, wie unter 3.4 beschrieben einem festen Ablauf. Zuerst werden die Biopsien für die Histologie entnommen und dabei die Biopsiezange in Formalin getränkt. Dies dient dazu, anhaftende Magenschleimhautpartikel abzustreichen. Anschließend werden mit derselben Biopsiezange die Proben für den Urease-Schnelltest entnommen. Anhaftendes Formalin an der Biopsiezange wird nicht vollständig entfernt. Formalin als Fixierungsmittel wirkt keimabtötend und kann dadurch zu einer erheblichen Beeinflussung des Überlebens der Bakterien und somit auch ihrer Enzymaktivität führen. Da dieser Zusammenhang erst im Nachhinein eruiert wurde, kann nun nicht mehr nachvollzogen werden, in wieweit dieser Standardablauf Einfluss auf die Testergebnisse hatte.

### **5.3 Diskussionen der Thesen**

Folgende Thesen sollten bei der Studie kritisch überprüft werden:

1. Die Kombination von Urease-Schnelltest und histologischer Untersuchung bringt einen Gewinn.

Die Hypothese, die dieser These zu grunde lag lautete: Mit einem der Verfahren lässt sich häufiger eine *Helicobacter-pylori*-Infektion nachweisen als mit der anderen Methode.

2. Ein rasch positives Urease-Schnelltestergebnis erübrigt die histologische Aufarbeitung eines Präparates in der Pathologie.

Die Hypothese, die dieser These zu Grunde lag lautete: Der Schnelltest ist so sicher, dass bezogen auf die alleinige Helicobacter-pylori-Infektion bei unauffälligem Schleimhautbefund die sofortige Eradikation eingeleitet werden kann.

3. Die Medikation kann Einfluss auf das Urease-Ergebnis nehmen.

Die Hypothese, die dieser These zu Grunde lag lautete: Die in der Literatur beschriebenen Beeinflussung der Enzymaktivität von Helicobacter pylori durch eine Medikation mit Protonen Pumpen Inhibitoren führen zu einer verzögerten oder ausbleibenden Urease-Reaktion.

Zu These 1:

Die Kombination von Urease-Schnelltest und histologischer Untersuchung bringt einen Gewinn.

Die Hypothese, die dieser These zu Grunde lag lautete: Mit einem der Verfahren lässt sich häufiger eine Helicobacter-pylori-Infektion nachweisen als mit der anderen Methode.

In dieser Studie wurde der Urease-Schnelltest über 180 Minuten beobachtet und final ausgewertet. Die Hypothese, dass ein Testverfahren dem anderen überlegen ist und eine höhere Anzahl an Helicobacter pylori infizierten Patienten erkannt wird, kann bestätigt werden. Mit Hilfe der Histologie wurden doppelt so häufig Helicobacter pylori infizierte Patienten erkannt als mit dem Urease-Schnelltest.

Die Ableitungen der diagnostischen Leistungsfähigkeit des Urease-Schnelltests basierend auf dem ermittelten Datensatz zeigt grundsätzliche Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen hinsichtlich der diagnostischen Spezifität (99%). Allerdings gab es deutliche Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Sensitivität (50%) des Urease-Tests mit Literaturdaten. Laut Literatur erzielt die Durchführung des Urease-Schnelltests an einer einzelnen Biopsie eine Sensitivität von ca. 90% - 95% und eine Spezifität von 90% - 95% [6, 25, 47]. Die Beurteilung der Sensitivität des Urease-Schnelltests beruhte in dieser Studie auf dem Ergebnis der Patientenbeurteilung. Hierbei reichte ein positiver Befund in zwei Biopsien durch die Histologie aus, um einen Patienten als Helicobacter pylori infiziert zu zuordnen.

Die Aufbereitung des Datensatzes unter Berücksichtigung jeder einzelnen Biopsie erbrachte keine Verbesserung, sondern noch schlechtere Werte für die diagnostische Sensitivität aber gut vergleichbare Werte für die übrigen Qualitätsparameter.

Glaubt man den Angaben der Literatur, dann ist die diagnostische Spezifität des Schnelltest bei nahezu 100%. Dies lässt darauf schließen, dass möglicher Weise in den Fällen, in denen die Histologie einen positiven Helicobacter-pylori-Nachweis zeigte, aber der Schnelltest nicht angesprochen hat, die Zeit für den Farbumschlag nicht ausgereicht hat.

Zu These 2:

Ein rasch positives Urease-Schnelltestergebnis erübrigt die histologische Aufarbeitung eines Präparates in der Pathologie.

Die Hypothese, die dieser These zu grunde lag lautete: Der Schnelltest ist so sicher, dass bezogen auf die alleinige Helicobacter-pylori-Infektion bei unauffälligem Schleimhautbefund eine sofortige Eradikation eingeleitet werden kann.

Aus Sicht der Risikobeurteilung bedeutend ist, dass die falsch positiven Testergebnisse sehr gering ausfallen. Die diagnostische Spezifität liegt bei 99% und der positive prädiktive Wert liegt bei 97 %.

Demnach ist eine frühzeitig eingeleitete Helicobacter-pylori-Eradikation bei unauffälligem Schleimhautbefund auch auf Grundlage des Urease-Schnelltests allein möglich.

In diesem Fall gilt es zu berücksichtigen, dass in der Histologie neben dem Befall von Helicobacter pylori noch weitere diagnostische Erkenntnisse abgeleitet werden, die eine sinnvolle Behandlung erst ermöglichen (siehe Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)). Demnach ist eine Histologie immer mit einem weiteren Erkenntnisgewinn zur Magenschleimhautbeschaffenheit verbunden.

Mit dem Urease-Schnelltest allein ließen sich in dieser Studie nur 50% der Patienten sicher herausfiltern.

Zu These 3:

Die Medikation kann Einfluss auf das Urease-Ergebnis nehmen.

Die Hypothese, die dieser These zu grunde lag lautete: Die in der Literatur beschriebenen Beeinflussungen der Enzymaktivität von Helicobacter pylori durch eine Medikation führen zu einer verzögerten oder ausbleibenden Urease-Reaktion [36].

Der Einfluss von Protonenpumpen Inhibitoren und Antibiotika auf das Ergebnis des Urease-Schnelltests konnte an insgesamt 28 Patienten überprüft werden, die in zeitlicher Nähe zur Erhebung diese Medikamente eingenommen haben. Bei der Verabreichung von Antibiotika war in allen 4 Fällen der Urease-Schnelltest negativ. Das ist ein Hinweis auf die Wirksamkeit der verabreichten Antibiotika auf *Helicobacter pylori*. Trotz Medikation durch Protonen-Pumpen-Inhibitoren waren noch 34 % der Patienten im Urease-Test positiv.

Als Vergleichsgruppe wurden die Patienten herangezogen, die kein Medikament während der Studie eingenommen haben. Die Auswertung zeigt, dass Patienten unter der Medikation zu einem geringeren Anteil (34%) auf den Urease-Schnelltest positiv reagieren als bei der Kontrollgruppe ohne Medikamentengabe (66%). Dies unterstützt die Aussage, dass die Medikation mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren und Antibiotika einen negativen Einfluss auf den Schnelltest haben.

Die Kinetik des Farbumschlages im Urease-Schnelltest zeigte keine negative Beeinflussung bei Medikamentengabe. Im Gegenteil, die Patienten mit Medikation zeigten einen rascheren Farbumschlag im Urease-Schnelltest. Zum Zeitpunkt 180 Minuten waren 77% der Proben bei den Patienten mit Medikation und nur 65% der Patienten ohne Medikation im Schnelltest positiv. In der Literatur liegen keine Hinweise zu einer Stimulierung von *Helicobacter pylori* durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern vor, vielmehr wird bei alleiniger Gabe von Protonenpumpenhemmern von einer Eradikationsrate von 75 % (4 Wochen Therapie) beschrieben [51]. Möglicherweise war in den Fällen des positiven Farbumschlages trotz Medikamentengabe die Besiedlung stärker ausgeprägt als in der Gruppe ohne Protonenpumpengabe, so dass der erwartete negative Effekt in diesen Fällen überkompensiert wurde. Immerhin waren alle Patienten in der Histologie positiv getestet und bei 34% dieser Patienten unter Gabe von Protonenpumpenhemmern konnte ein Nachweis von *Helicobacter pylori* auch im Schnelltest bestätigt werden. Eine negative Beeinflussung des Urease-Schnelltests durch Medikation wurde nicht beobachtet. Die insgesamt zu niedrige Fallzahl in Kombination mit der geringen diagnostischen Sensitivität darf dies jedoch nicht überbewerten. Der beobachtete späte Farbumschlag des Urease-Schnelltest deutet darauf hin, dass in diesem Versuchsaufbau die Ablesezeit mit 180 Minuten zu stark eingegrenzt wurde.

Als Empfehlung für Kandidaten, die sich einer ähnlichen Fragestellung zuwenden wollen kann man nur empfehlen, dass der Test, wenn möglich zuvor mit einem externen Standard überprüft werden sollte. Ferner sollte der Test nicht nur über 180 Minuten, sondern 24 Stunden beobachtet und final ausgewertet werden.

Nach Sichtung und Bewertung der Ergebnisse wird sich nun der eigentlichen Frage dieser Arbeit zugewandt.

### **Bringt die Kombination aus Urease-Schnelltest und Histologie einen diagnostischen Gewinn?**

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass der Urease-Schnelltest zumindest 50% der an *Helicobacter pylori* erkrankten Patienten sicher detektiert und dabei mit 99% ausgeschlossen ist, dass ein nicht mit *Helicobacter pylori* erkrankter Patient einer medikamentösen Therapie ausgesetzt wird.

In der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sollten zur Sicherung der *Helicobacter-pylori*-Infektion zwei auf unterschiedlichen Prinzipien beruhende positive Ergebnisse vorliegen. Der Gewinn aus der Kombination von Urease-Schnelltest und Histologie besteht darin, dass durch die Histologie noch weitere an *Helicobacter pylori* erkrankte Patienten erkannt werden.

Die Histologie ist nach wie vor durch keine alternative diagnostische Methode zum Nachweis von *Helicobacter pylori* abzulösen. Der Vorteil des Urease-Schnelltests besteht darin, einen Patienten bereits im frühen Stadium der *Helicobacter-pylori*-Infektion zumindest nicht falsch zu erfassen und vor noch weitergehender Verschlechterung der Situation, eine Eradikationsbehandlung direkt einleiten zu können.

## 6. Empfehlung

Die S3 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfiehlt zur Sicherung einer *Helicobacter-pylori*-Infektion 2 positive Testergebnisse. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen diese Anforderung. Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass der Urease-Schnelltest zwar ein schnelles Untersuchungsverfahren darstellt, doch seine Sensitivität bei nur 180 Minuten Inkubationszeit zu gering ist, um sich rein auf dieses Ergebnis zu verlassen.

Der unter 5.2.1 erwähnte Aspekt der Reihenfolge in der Probenentnahme und der im Rahmen dessen möglichen Beeinflussung von Formalinrückständen auf das Ergebnis des Schnelltest sollte von Kandidaten, die sich zukünftig mit dieser oder einer ähnlichen Fragestellung beschäftigen berücksichtigt werden. Hierbei sollte die Reihenfolge in der Entnahme der Proben dahingehend geändert werden, dass zunächst die Proben für den Schnelltest und anschließend die Biopsien für die Histologie entnommen werden. Ein Vergleich der Ergebnisse nach Änderung der Standardabläufe mit der vorliegenden Arbeit kann Aufschluss darüber geben, ob mit dieser Änderung eine Steigerung der Aussagekraft des Schnelltest erzielt werden kann. Damit könnte für die klinischen Abläufe möglicherweise eine Steigerung der Qualität erreicht werden. Somit hätte diese Arbeit einen Beitrag für die Qualitätssicherung des Schnelltest unter klinischen Bedingungen gebracht und einen Beitrag geleistet für den Prozess der kontinuierlichen Verbesserung innerhalb der klinischen Praxis.

Das Ergebnis der Histologie sollte als sicheres Nachweisverfahren in der klinischen Praxis in den Vordergrund rücken. Für den Urease-Schnelltest spricht seine in der Literatur und auch in der vorliegenden Studie bestätigte hohe Spezifität von 99%. Das bedeutet, dass ein positives Ergebnis des Urease-Schnelltests zu fast 100%iger Übereinstimmung auch ein positives Ergebnis in der Histologie aufwies. Das unterstützt die in der ärztlichen Praxis etablierte *Helicobacter-pylori*-Eradikation nach positivem Schnelltest. Im Universitätsklinikum Rostock erhält ein Patient bei positivem Urease Schnelltest ebenfalls direkt die Indikation zur Eradikation.

Der Urease-Schnelltest ist mit ca. 3 Euro/Test (Internetrecherche: 30,50 € für 10 Tests vom Hersteller Astra Zeneca) relativ kostengünstig. Seine Durchführung ist zeitlich nicht aufwendig und er müsste auch nur 1x dann aber nach 24 h abgelesen und dokumentiert werden (5 Minuten = 10 € [angenommener Kostensatz von 120 €/h]). Damit sind für den – Schnelltest Kosten von 2x 3€ (Antrum + Korpus) + 10 € für die Bearbeitung = 16 € verbunden. Die Kosten für die Histologie wurden durch Nachfragen bei den Pathologen der Universität Rostock ermittelt. Eine histologische Aufarbeitung bei der Fragestellung

Helicobacter pylori Befall kostet demnach circa 20 Euro/Patient. Es lassen sich dementsprechend ca. 4 € pro Patient einsparen, wenn man sich im Vorfeld einer Helicobacter-pylori-Eradikation nur auf den Schnelltest verlässt.

Da das Ergebnis der Histologie später vorliegt, als das des Schnelltests wäre dies aus rein zeitlicher Hinsicht ein Gewinn. In 50% der Urease negativen Fällen müsste man allerdings davon ausgehen, dass eine Helicobacter-pylori-Infektion im Nachhinein noch durch die Histologie erkannt wird. In Anbetracht dieses Studienergebnisses wäre der Urease-Schnelltest somit ohne diagnostischen Mehrwert bei zusätzlichen Kosten durchgeführt worden.

In der klinischen Praxis werden bei der Fragestellung nach Helicobacter pylori 6 Biopsien durchgeführt: 2 Biopsien für den Urease-Schnelltest und 4 Biopsien für die Histologie, die jeweils mit gewissen Risiken behaftet sind. Folgt man den hier beschriebenen Empfehlungen, könnten mindestens 2 Biopsien für den Urease-Schnelltest eingespart werden. Das verringert das Risiko der Magenschleimhautbiopsie für den Patienten aufgrund des Eingriffs um ca. 30%.

Das Ergebnis aus der Histologie dauert zwar länger (ca. 3 Tage), ist jedoch um einiges sensitiver und ermöglicht weitergehende Analyse der Beschaffenheit der Schleimhaut. Der Patient mit Helicobacter-pylori-Infektion trägt diese in der Regel schon länger in sich. Er akquirierte die Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits im Kindesalter und wurde nun anhand von klinischen Beschwerden symptomatisch. Somit wird nur ein geringer Konflikt in der zeitlich späteren dafür spezifischen Diagnosesicherung.

Das spricht dafür, dass nach dem derzeitigen Standardablauf der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock der Urease-Schnelltest eingespart werden kann. Es sollte jedoch vorher überprüft werden, ob die Umstellung der Probenentnahme einen Einfluss auf die diagnostische Sensitivität im Schnelltest hat. Seine Berechtigung für den niedergelassenen Arzt ist unbenommen.

## 7. Zusammenfassung

An der Universitätsklinik Rostock wurde 2011 an 246 Patienten eine vergleichende diagnostische Untersuchung auf *Helicobacter pylori* mit Hilfe des HUT Schnelltest, sowie der Histologie vorgenommen. Geprüft werden sollte, ob diese Kombination einen diagnostischen Gewinn für die klinische Praxis bringt. Untersucht wurde pro Patient die Biopsie aus Antrum und Korpus. Es wurde die Kinetik des Farbumschlages im HUT Test nach 0, 30, 60 und 180 Minuten erfasst.

Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und zeigten einen Durchseuchungsgrad von 23 %, was 69 *Helicobacter pylori* positiv getesteten Patienten entsprach. Die *Helicobacter pylori* positiven Patienten unterschieden sich in den Altersgruppen von 40 - >80 Jahren nicht von der Grundgesamtheit in Bezug auf die Verteilung der Altersklassen und Geschlecht. In der Altersgruppe unter 40 Jahren lag der Anteil an *Helicobacter pylori* infizierten Patienten doppelt so hoch, wie in der Gruppe der nicht infizierten Patienten.

Der HUT Test wies in dieser Untersuchung eine geringe diagnostische Sensitivität von 42 – 50% bei einer hohen diagnostischen Spezifität von 99 % auf. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Inkubationszeit von 3 Stunden nicht ausgereicht hat, um alle in der Histologie positiv getesteten Biopsien auch im Schnelltest zu erkennen. Diese Erkenntnis wird durch die Reaktionskinetik unterstützt. Als weitere Beeinflussung des Messergebnisses wird die Verschleppung von Formalinspuren aus der Histologie in die anschließende Biopsie für den Schnelltest betrachtet.

28 Patienten haben zum Zeitpunkt der Untersuchungen Medikamente erhalten, die einen Einfluss auf die Reaktion des Schnelltest nehmen können. Dies wurde durch die Gegenüberstellung der *Helicobacter pylori* positiven Patienten mit und ohne Medikation bestätigt. Nur ca. 1/3 der Patienten mit *Helicobacter pylori* Infektion reagierte auf den Urease- Schnelltest unter Medikamentengabe positiv.

Der HUT Test hat seine Bedeutung als Indikator für eine durch *Helicobacter pylori* ausgelöste Gastritis und dessen daraus resultierenden Folgen, wie Magenulcera und Magenkrebs. Das Ergebnis des Schnelltest sollte erst nach 24 h final ausgewertet werden. Die Anwendung in der klinischen Praxis als zusätzliche Absicherung des Befundes erscheint nur einen geringen diagnostischen Zusatznutzen darzustellen. Die zusätzliche Entnahme von Biopsien für den Schnelltest stellen eine weitere Risikoquelle für den Patienten dar. Die Ergebnisse aus der Histologie sind innerhalb von 3 Tagen vorhanden und erlauben eine weitergehende Befundabsicherung, da hierbei auch eine Aussage über die Magenschleimhautbeschaffenheit getroffen werden kann.



Der frühzeitige Beginn der Medikation erlaubt dementsprechend nur einen Zeitgewinn von 2-3 Tagen. Das zusätzliche Gesundheitsrisiko des Patienten zusammen mit den Kosten für die Durchführung des Tests scheint diesen Vorteil in der klinischen Praxis nicht gerechtfertigt.

Durch alleinige Analyse der Medikamenteneinnahme und die unzureichende Ablesezeit von 3 Stunden konnten die schlechten Ergebnisse für die ermittelte Sensitivität nicht hinreichend erklärt werden. Betrachtet man das Ergebnis unter den Gesichtspunkten der Qualitätssicherung muss die Frage geklärt werden, ob die Reihenfolge der Probenentnahme zu einer Verunreinigung des Urease-Schnelltests mit Formalin geführt hat.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die eigentliche Fragestellung dieser Doktorarbeit nämlich, ob das Verwenden von zwei auf unterschiedlichen Prinzipien beruhenden Testverfahren zur Detektion des *Helicobacter pylori* einen diagnostischen Nutzen erbringt, durch die ermittelte geringe Sensitivität des Urease-Schnelltest nicht hinreichend geklärt werden konnte. Für zukünftige Kandidaten kann hier nur empfohlen werden den Urease Schnelltest final erst nach 24 Stunden auszuwerten und die Reihenfolge der Probenahme umzustellen und mit der Entnahme für den Schnelltest zu beginnen.

## 8. Thesen zur Dissertation

### **Prüfung des diagnostischen Gewinnes bei der Detektion der Helicobacter pylori Infektion aus der Kombination Histologie und Urease-Schnelltest**

1. Die Infektion mit Helicobacter pylori spielt eine große ätiopathogenetische Rolle in der Entstehung der Magenschleimhautentzündung, des Magenulcus, des gastralen MALT-Lymphoms und des Magenkrebs. Des Weiteren fand man Assoziationen mit anderen gastralen und extragastralen Erkrankungen. Umso wichtiger erscheint es somit, diesen Keim sicher nachzuweisen und sinnvoll zu behandeln. Das diagnostische Spektrum reicht von invasiven bis zu nicht-invasiven sowie direkten und indirekten Nachweismethoden.
2. Inhalt dieser Arbeit war die Auswertung von 246 Patienten, die innerhalb von 8 Monaten (26.01.11-09.09.2011) auf der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikum Rostocks eine Gastroskopie mit der Fragestellung Helicobacter-pylori-Infektion erhalten haben. Von allen Patienten wurde mittels eines Fragebogens die Medikamenteneinnahme und bereits stattgefundenen Helicobacter-pylori-Eradikationen erfasst. Anschließend wurden Biopsien für den histologischen Nachweis und Biopsien für den HUT-Test<sup>®</sup> der Firma Astra Zeneca entnommen und ausgewertet.
3. Das Patientenkollektiv beinhaltete 102 weibliche und 144 männliche Patienten. Bei 69 Patienten (30 Frauen, 39 Männer) wurde mittels Histologie oder Urease-Schnelltest eine Helicobacter pylori Infektion nachgewiesen. Das Durchschnittsalter der Helicobacter positiven Patienten lag bei 60,2 Jahren, wobei die jüngste Patienten 17 und der älteste Patient 96 Jahre alt war. In der Altersspanne bis 40 Jahren sind höhere Anteile an Helicobacter pylori infizierten Patienten ausgewiesen, allerdings geht dies mit relativ geringen Patientenzahlen einher. Ansonsten folgte die Altersverteilung einer Gauß'schen Normalverteilung.
4. Von den 69 an Helicobacter pylori erkrankten Patienten wurden 34 mittels Urease-Schnelltest und Histologie detektiert, 34 Patienten wurden nur durch die Histologie als

erkrankt erkannt und eine Patienten wurde nur durch den Urease-Schnelltest erfasst und nicht durch die Histologie.

5. Unter der Voraussetzung, dass die Histologie die richtigen Ergebnisse liefert wurden die diagnostischen Sensitivitäten und Spezifitäten des Urease-Schnelltests berechnet. Die Sensitivität ergab hierbei 50%, die Spezifität 99% bei einem negativen prädiktivem Voraussagewert von 84% und einem positiven prädiktivem Voraussagewert von 97%. Betrachtet man vergleichend die Ergebnisse aus der Untersuchungsmatrix unter der Voraussetzung, dass es 4 Testergebnisse zu ermitteln gibt (Urease-Schnelltest im Antrum, Urease-Schnelltest im Korpus, Histologie im Antrum, Histologie im Korpus), die entweder mit einem positiven oder negativen Befund haben können, ermittelt man eine Sensitivität von 42%, eine Spezifität von 99, einen negativen prädiktiven Vorhersagewert von 84% und einen positiven prädiktiven Vorhersagewert von 94%. Die hier ermittelten Ergebnisse sind damit deutlich diskrepanz zu den in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten von 90-95%.
6. 28 der 69 positiv auf *Helicobacter pylori* Befall getesteten Patienten haben in zeitlicher Nähe zur Untersuchung Medikamente eingenommen. Hierbei interessierte vor allem die Einnahme von Protonenpumpenhemmern in den letzten 2 Wochen und die Einnahme von Antibiotika in den letzten 4 Wochen, da diese einen nachgewiesenen negativen Einfluss auf das Ergebnis des Urease-Schnelltest haben können. 24 Patienten wurden dabei ausschließlich mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Antibiotika wurde bei 3 Patienten zusätzlich zu Protonenpumpeninhibitoren und bei einem Patienten als ausschließliche Gabe verabreicht. Unter Protonenpumpeninhibitoren reagierten 34% auf den Urease-Schnelltest im Vergleich zu den Patienten, die kein Medikamente eingenommen haben.
7. Die Ergebnisse des HUT-Test<sup>®</sup> der Firma Astra Zeneca wurden jeweils nach 0, 30, 60 und 180 Minuten ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass nach 30 Minuten erst ca. 50% der Tests einen positiven Farbumschlag aufweisen. Die 75% Farbumschlag, die laut Hersteller innerhalb von 30 Minuten vorliegen sollten, wurden in dieser Studie erst nach ca. 60 Minuten erreicht. Der Einfluss von Medikamenten auf den Farbumschlag wurde ebenfalls geprüft. Der Vergleich der Farbumschlagskurve mit

den Patienten, die keine Medikamente erhalten haben, ergab, dass dieser Effekt keinen signifikanten Einfluss hatte.

8. Aufgrund der ermittelten schlechten Sensitivität des Urease-Schnelltest wurde die Probenentnahme und damit der standardisierte Ablauf der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock genauer hinterfragt. Nach Ausschluss von Anwendungsfehlern oder Testkit spezifischen Fehlerquellen, wie Lagerung, Haltbarkeit usw. wurde der Ablauf der Probenentnahme als mögliche Ursache diskutiert. Zuerst wurden die Proben für die Histologie entnommen und anschließend die Biopsien für den Urease-Schnelltest. Durch Formalinrückstände an der Biopsiezange könnte Fixierungsmittel in den Urease-Schnelltest mit eingebracht worden sein und somit das Überleben und damit die Enzymaktivität der Bakterien erheblich beeinflusst worden sein.
9. Da in einem Fall der Urease-Schnelltest einen Befall durch *Helicobacter pylori* angezeigt hat, dieser sich aber in der Histologie nicht bestätigen konnte, wurde dieser Patient genauer analysiert. Die betroffene Patientin war 18 Jahre alt und litt anamnestisch seit über 3 Wochen an galligem Erbrechen. In diesem Fall ist nicht ausgeschlossen, dass es zu einem positiven Befund gekommen ist, ohne das *Helicobacter pylori* daran beteiligt war. In einer Extremsituation des wochenlangen Erbrechens könnte ein Mikroklima entstanden sein, dass solchen eher untypischen Keimen im Magen eine Möglichkeit der Ansiedlung gegeben haben könnte. Ein histologischer Nachweis mittels Färbung eines solchen Keimes ist nicht weiter dokumentiert.
10. Der in dieser Studie ermittelte Durchseuchungsgrad mit *Helicobacter pylori* von 23% ist im Vergleich zu den Literaturdaten für Deutschland gering. Berücksichtigt man, dass der Durchseuchungsgrad bei epidemiologischen Studien mit weniger spezifischen Methoden ermittelt wird und die Stichprobe repräsentativ zur Bevölkerung sein muss, so ist in der vorliegenden Studie von dieser Vorgehensweise grundsätzlich abgewichen worden. Die Patienten waren bereits auf der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock aufgenommen und stellen damit ein Kontingent aus der Bevölkerung dar, das bereits durch das Gesundheitssystem in der Region als krank

und behandlungsbedürftig erkannt und selektiert worden ist. Es handelt sich somit um teilweise multimorbide Patienten, die bereits eine vorangegangene medikamentöse Behandlung erhalten haben. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug über 60 Jahre und es lag auch ein Anteil an Patienten mit Migrationshintergrund vor.

11. Der Urease-Schnelltest als schnelles und kostengünstiges Nachweisverfahren hat seine Vorteile durch den schnellen Nachweis einer *Helicobacter pylori* Infektion. Mittels dieses Tests lassen sich nach den Ergebnissen dieser Studie 99% der Erkrankten sicher identifizieren. Man müsste allerdings davon ausgehen, dass im Nachhinein in 50% der negativen Fälle eine Infektion durch die Histologie nachgewiesen wird. Somit sollte die Histologie weiter in den Mittelpunkt des Interesses rücken. Durch die Histologie erhält man außerdem neben dem Nachweis einer Infektion zusätzlich noch eine Aussage zur Schleimhautbeschaffenheit. Der Patient akquirierte die Infektion höchst wahrscheinlich bereits im Kindesalter. Da das Ergebnis der Histologie meist nach 3 Tagen vorliegt, wird nur ein geringer Konflikt zwischen der daraus resultierenden späteren Diagnosesicherung und der damit verbundenen Therapieeinleitung gesehen.
  
12. Zusammenfassend kann man sagen, dass die eigentliche Fragestellung dieser Doktorarbeit nämlich, ob das Verwenden von zwei auf unterschiedlichen Prinzipien beruhenden Testverfahren zur Detektion des *Helicobacter pylori* einen diagnostischen Nutzen erbringt, durch die ermittelte geringe Sensitivität des Urease-Schnelltest nicht hinreichend geklärt werden konnte. Für zukünftige Kandidaten kann hier nur empfohlen werden den Urease-Schnelltest final erst nach 24 Stunden auszuwerten und die Reihenfolge der Probenahme umzustellen und mit der Entnahme für den Schnelltest zu beginnen.

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] Agha-Amiri K, Mainz D, Peitz U, Kahl S, Leodolter A, Malfertheiner P.  
Evaluation of an enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* antigens in human stool samples.  
Z Gastroenterol 1999 Dec;37(12):1145-9.
- [2] Brandi G, Biavati B, Calabrese C et al.  
Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa.  
Am J Gastroenterol 2006;101 (8): 1756-1761
- [3] Banatvala N, Mayo K, Megraud F et al.  
The cohort effect and *Helicobacter pylori*.  
J Infect Dis 1993; 168 (1): 219-221
- [4] Chey WD, Woods M, Scheiman JM et al.  
Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the <sup>14</sup>C-urea breath test by pH dependent mechanism.  
Am J Gastroenterol 1997; 93 (3): 446-450
- [5] Chun HJ, Park DK, Park CH, Park JH, Jeon YT, Um SH, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH, Chae YS, Uhm.  
Electron microscopic evaluation of adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelial cells in chronic gastritis.  
Korean J Intern Med 2002; 17:45-50.
- [6] Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al.  
Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection.  
Gastroenterology 1995;109 (1):136-141
- [7] Das MSD Manual der Diagnostik und Therapie. 7. Deutsche Auflage entspricht der 18. US-amerikanischen Originalausgabe 2007 von MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar S. 139
- [8] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al.

Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994.

Am J Surg Pathol 1996; 20 (10): 1161-1181

- [9] Fabre R, Sobhani I, Laurent-Puig P, et al.  
Polymerase chain reaction assay for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens: comparison with culture, rapid urease test, and histopathological tests.  
Gut 1994; 35: 905-8.
- [10] Feldmann RA, Deeks JJ, Evans SJ.  
Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14 (5): 428-433
- [11] Ford AC, Delaney BC, Forman D et al.  
Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients,  
Cochrane Database Syst Rev 2006; 2:CD003840
- [12] Forman D, Newell DG, Fullerton F.  
Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from prospective investigation  
BM. J. 1991; 302:1302
- [13] Gispert JP, Pajares JM.  
Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review.  
Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (10):1001-1017
- [14] Graham DY, Adam E, Reddy GT et al.  
Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries.  
Dig Dis Sci 1991; 36 (8): 1084-1088
- [15] Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al.  
Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status.  
Gastroenterology 1991 ; 100 :1495-1501

- [16] Grimm W, Fischbach W.  
Helicobacter pylori infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms  
Dtsch Wochenschr 2003; 128 (37): 1878-1883
- [17] Haruma, Ken M.D.; Okamoto, Shiro M.D.; Kawaguchi, Hiroyuki M.D.; Gotoh, Toyoko M.D.; Kamada, Tomoari M.D.; Yoshihara, Masaharu M.D.; Sumii, Koji M.D.; Kajiyama, Goro M.D.  
Reduced Incidence of Helicobacter pylori Infection in Young Japanese Persons Between the 1970s and the 1990s.  
Journal of Clinical Gastroenterology. 25(4):583- 586, December 1997.
- [18] Herold, Gerd und Mitarbeiter, Köln 2011
- [19] Husson MO, Rolland C, Gottrand F, Guimber D, Kalach N, Spyckerelle C, Lenaerts C, Ganga-Zandzou PS.  
Evaluation of a Helicobacter pylori Stool Antigen Test for the Diagnosis and the Follow-up of Infections in Children.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:787-9.
- [20] Juttner S, Vieth M, Miehle S et al.  
Reliable detection of macrolide-resistant Helicobacter pylori via fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed tissue.  
Mod Pathol 2004; 17 (6): 684-689
- [21] Koletzko B, Reinhardt D  
Die Helicobacter pylori-Infektion im Kindes- und Jugendalter. (1997)  
Monatsschr Kinderheilkd 145:660-678
- [22] Konstantopoulos N, Rüssmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I, Koletzko S.  
Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for detection of Helicobacter pylori infection in children.  
Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):677-83.
- [23] Kuipers EJ, Pena AS, van Kamp G, Uytterlinde AM, Pals G, Pels NF, Kurz Pohlmann E, Meuwissen SG.  
Seroconversion for Helicobacter pylori.  
Lancet 1993;342:328-31
- [24] L, Weck MN, Raum E, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H.



- Sibship size, *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany.  
Int. J. Epidemiol. (2010) 39 (1): 129-134.
- [25] Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB et al.  
Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard.  
J Clin Epidemiol 2000; 53 (7): 742-746
- [26] Laine L, Estrada R, Trujillo M et al.  
Effect of proton-pump-inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*.  
Ann Intern Med 1998; 129 (7): 547-550
- [27] Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Arnim U et al.  
Validity of a modified <sup>13</sup>C urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting.  
Am J Gastroenterol 1999; 94 (8): 2100-2104
- [28] Lingwood C A, Huesca M, and Kuksis A,  
The glycerolipid receptor for *Helicobacter pylori* (and exoenzyme S) is phosphatidylethanolamine  
Infect Immun. 1992 June; 60(6): 2470–2474.
- [29] Liu CC, Lee CL, Chan CC et al.  
Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study.  
Arch Intern Med 2003; 163 (17):2020-2024
- [30] Lottspeich C, Schwarzer A, Panthel K et al.  
Evaluation of the novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children.  
J Clin Microbiol 2007;45 (6):1718-1722
- [31] Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH et al.  
Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis.

- Am J Gastroenterol 1996; 91 (6): 1138-1144
- [32] Makeristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, Rotter ML, Hirschl AM.  
Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy.  
J Clin Microbiol 2000; 38:3710-4.
- [33] Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Graham DY.  
*Helicobacter pylori* infection in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class.  
Gastroenterology 1992; 103:813-6
- [34] Malaty Hm, Kim JG, Kim SD et al.  
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 (3): 257-262
- [35] Malfertheiner P et al.  
Modified urease test for detection of *Helicobacter pylori* infection  
Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 53-56
- [36] Malfertheiner,  
*Helicobacter pylori – Von der Grundlage zur Therapie; Eigenschaften, Pathogenese, Klinik, Nachweis, Eradikation; 3. Überarbeitete und erweiterte Auflage, 2000 Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York*
- [37] McColl KE  
*Helicobacter pylori: clinical aspects*  
J Infect 1997; 34: 7-13
- [38] Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DO.  
Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations.  
J Clin Microbiol 1989;27:1870-3
- [39] Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al.  
*Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection.  
Gastroenterology 2000;118 (5):821-828
- [40] Parsonnet J.

- The incidence of *Helicobacter pylori* infection.  
 Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2): 45-51
- [41] Pathogenese, Diagnostik und Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion  
 30.06.2005 Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung -  
 Gesundheitsschutz 2005 ·  
 48:669–678 Springer Medizin Verlag 2005
- [42] Rauscher, Claudius Christopher,  
 Praxisorientierte Diagnostik und Therapie bei *Helicobacter-pylori*-Infektion; Unter  
 Berücksichtigung der Spenglersan- Immuntherapie; 1. Auflage München: Urban und  
 Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaften mbH & Co. KG, München 2002
- [43] Rothenbacher D, Bode G, Berg G et al.  
 Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a  
 population-based study from Germany.  
 Int J Epidemiol 1998; 27 (1): 135-141
- [44] Stadelmann O  
*Helicobacter pylori*: Indikationen und Praxis der Therapie. (1995)  
 Deutsches Ärzteblatt 92:2567-2569
- [45] Stolte M, Wellens E, Bethke B et al.  
*Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: an infection  
 transmitted by animals?  
 Scand J Gastroenterol 1994; 29 (12): 1061-1064
- [46] Suerbaum S, Michetti P  
*Helicobacter pylori* infection. (2002)  
 N Engl J Med 347: 1175 - 1186
- [47] Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ et al.  
 Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy,  
 without selecting a single test as the gold standard.  
 Am J Gastroenterol 1996; 91 (10): 2125-2129
- [48] Urita Y, Hike K, Torii N et al.  
 Influence of Urease activity in the intestinal tract on the results of <sup>13</sup>C-urea breath  
 test.  
 J Gastroenterol Hepatol 2006; 21 (4):744-747

- [49] Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV et al.  
Dramatic Changes in the Prevalence of Helicobacter pylori Infection During  
Childhood: A 10-year Follow-up Study in Russia.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45 (4): 428-432
- [50] Vaira D, J Holton,  
New immunological assays for the diagnosis of Helicobacter pylori infection  
Gut 1999;45: 123-127
- [51] Weise Kuno, Hirner Andreas;  
Chirurgie: Schnitt für Schnitt, 2004 Georg Thieme Verlag S. 494 -
- [52] Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D  
The mother as source of Helicobacter pylori infection.  
Epidemiology. 2006 May;17(3):332-4.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre, dass ich die hier vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.“

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Carina Zumdick

## **11. Danksagung**

Für die Vergabe des Themas und die freundliche Unterstützung bei Fragen oder Wünschen danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. S. Liebe.

Außerdem danke ich dem kompletten Team der Abteilung Gastroenterologie der Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an meine Familie, die mich schon immer unterstützt hat und ohne deren Unterstützung und Hilfe ich es niemals bis hierher geschafft hätte. Ihr seid die besten Eltern, Geschwister, Großeltern, die sich eine Tochter/ Enkelin/ große bzw. kleine Schwester nur wünschen kann.

## **12. Lebenslauf**

Auf die Veröffentlichung des Lebenslaufs wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen verzichtet.