

Aus dem Institut für Infektionsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Fickenscher)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ZUSAMMENHANG ZWISCHEN *HELICOBACTER PYLORI* UND
ANGIOGRAPHISCH NACHGEWIESENER KORONARER HERZKRAKHEIT:
ERREGERNACHWEIS MITTELS VERSCHIEDENER TESTMETHODEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MIRIAM HILLER

aus Bremen

Kiel 2010

1. Berichterstatter:	PD Dr. Krause
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Frey
Tag der mündlichen Prüfung:	31. August 2010
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	31. August 2010

gez.: Prof. Dr. Dr. Cascorbi
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

**meiner Großmutter
Elly Hiller**

INHALTSVERZEICHNIS

0.	Abkürzungsverzeichnis	V
1.	EINLEITUNG	
1.1	<i>Helicobacter pylori</i>	1
1.1.1	Virulenzfaktoren	1
1.1.2	Epidemiologie und klinische Bedeutung	3
1.1.3	Therapie	4
1.1.4	Diagnostik	4
1.2	Atherosklerose	6
1.2.1	Pathogenese	6
1.2.2	Ätiologie	8
1.2.3	Koronare Herzerkrankung	8
1.3	Zusammenhang zwischen <i>Helicobacter pylori</i> und Atherosklerose	9
1.4	Fragestellung	10
2.	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1	Patienten und Kontrollpersonen	12
2.1.1	Patientengruppe	12
2.1.2	Kontrollgruppe	13
2.2	Probengewinnung und Aufbewahrung	14
2.2.1	Rachenspülwasser	14
2.2.2	Serum	14
2.3	Serologische Untersuchungen	14
2.3.1	Enzymimmuntest	14
2.3.2	Immunblot der Firma Viramed	15
2.3.3	Immunblot der Firma Mikrogen	17
2.4	Untersuchungsverfahren für Rachenspülwasser	20
2.4.1	Enzymimmuntest (IgG/IgA)	20
2.4.2	Immunblot (IgG/IgA)	20
2.4.3	Direktnachweis von <i>Helicobacter pylori</i>	21
2.4.4	Kultureller Nachweis von <i>Helicobacter pylori</i> , Ureasetest und Polymerasekettenreaktion	22
2.5	Statistische Auswertung	25

3.	ERGEBNISSE	26
3.1	Serologie	26
3.1.1	Seroprävalenz bei Patienten und Kontrollpersonen	26
3.1.2	Seroprävalenz bei Patienten mit und ohne rezivierende Koronarstenosen	35
3.2	Rachenspülwasser	40
3.2.1	Enzymimmuntest	41
3.2.2	Immunblot	41
3.2.3	Direktnachweis mittels Stuhl-Antigen-Test	41
3.2.4	Kultureller Nachweis	42
3.2.5	Ureasetest	42
3.2.6	Polymerasekettenreaktion	42
3.3	Methodenvergleich	43
3.3.1	Immunblot und Enzymimmuntest im Vergleich	43
3.3.2	Antikörper-Nachweis aus Serum und Rachenspülwasser im Vergleich	43
3.3.3	Immunblot-Verfahren im Vergleich	43
4.	DISKUSSION	45
4.1	Fragestellung	45
4.2	Zusammenhang zwischen einer Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i> und koronarer Herzkrankheit	45
4.2.1	Seroprävalenz von <i>Helicobacter pylori</i> bei Patienten und Kontrollpersonen	46
4.2.2	Seroprävalenz von hoch- bzw. niedrigpathogenen <i>Helicobacter pylori</i> -Stämmen bei Patienten und Kontrollpersonen	48
4.3	Beteiligung von <i>Helicobacter pylori</i> an rezidivierenden Koronarstenosen	52
4.4	Nachweis von <i>Helicobacter pylori</i> im Oropharynx	53
4.5	Methodenvergleich	55
5.	ZUSAMMENFASSUNG	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	59
7.	DANKSAGUNGEN	68
8.	LEBENS LAUF	69
9.	TABELLENANHANG	70

0. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
<i>CagA</i>	zytotoxinassoziertes Protein
CMV	Cytomegalovirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	Enzymimmunttest (Enzyme-linked immuno-sorbent assay)
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HDL	Lipoproteine hoher Dichte (high density lipoproteins)
Hsp	Hitzeschockprotein
HSV	Herpes-Simplex-Virus
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IFN	Interferon
KBE	koloniebildende Einheiten
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoproteine niedriger Dichte (low density lipoproteins)
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angiographie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
<i>VacA</i>	Vakuolisierendes Zytotoxin A
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

1. EINLEITUNG

1.1 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*; griechisch *helix*, Spirale, Schraube; *pylorus*, Magenausgang, Pfortner) ist ein gebogenes bis spiralförmiges, gramnegatives Bakterium, das 1982 erstmals von den Australiern Warren und Marshall aus menschlichen Magenbiopsaten isoliert wurde. Für die Entdeckung des Bakteriums erhielten die zwei Wissenschaftler 2005 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Nachdem das Bakterium zunächst zu der Gattung *Campylobacter* zählte, wurde der Mikroorganismus 1989 der neu geschaffenen Gattung *Helicobacter* zugeordnet (Krause 2004).

H. pylori zählt zu den stark beweglichen, mikroaerophilen Bakterien. Die typische kornzieherartige Bewegung wird durch die lophotriche Begeißelung des Bakteriums ermöglicht. *H. pylori* hat eine Länge von 2,5 – 4 µm und eine Dicke von 0,5 – 1,0 µm. Das Genom ist mit ca. 1,7 Mio. Basenpaaren relativ klein und wurde 1997 von Tomb et al. erstmals komplett entschlüsselt. Heute sind die Funktionen mehrerer Gene bekannt. Mit verschiedenen molekularbiologischen Verfahren lässt sich innerhalb *H. pylori* spp. eine große Heterogenität nachweisen, die sich in strukturellen, biochemischen und physiologischen Merkmalen zeigt, jedoch keinen Einfluss auf die Virulenz hat. Klinisch relevant ist das Bakterium aufgrund seiner Assoziation mit verschiedenen Erkrankungen (Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005; Krause 2004; Versalovic 2003).

1.1.1 Virulenzfaktoren

H. pylori ist durch eine einzigartige Kombination von Eigenschaften und Fähigkeiten in der Lage, die vielfältigen Schutzmechanismen der Magenschleimhaut gegen das Eindringen von Bakterien zu umgehen, und ist so hochgradig an diese ökologische Nische angepasst. Durch die Urease, ein Enzym, welches Harnstoff in Ammoniak und CO₂ spalten kann, kann das Bakterium nach der oralen Aufnahme für kurze Zeit im sauren Magenmilieu überleben. Die Begeißelung erlaubt eine Beweglichkeit, welche es dem Keim erlaubt, in die Mukusschicht der Magenschleimhaut einzudringen, wo epithelnah ein fast neutrales Milieu herrscht. Spezialisierte Sensorproteine erlauben es den Bakterien, sich am Substanzgradienten zu orientieren und so die optimale Position im Magenschleim zu finden. Die meisten Bakterien bewegen sich frei in der Mukusschicht, während ein kleinerer Teil von ca. 20% direkt an die Magenschleimhautzellen adhärirt. Die Gewebsschädigung der Magenmukosa resultiert zum einen

aus der direkten toxischen Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte und zum anderen aus der chronischen Entzündung, mit der die Magenschleimhaut auf die Entzündung reagiert (Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005; Krause 2004).

H. pylori produziert eine Reihe von direkt zellschädigenden Substanzen, zu denen die Urease gehört. Urease kann, ebenso wie Ammoniak, direkte Zellschäden bis zum Zelltod hin hervorrufen. Weiterhin gehört in diese Gruppe das vakuolisierende Zytotoxin A (*VacA*), welches das Bakterium für den intrazellulären Membranvesikeltransport benötigt. Es verdankt seinen Namen der Bildung großer Vakuolen, hemmt T-Zellen, bewirkt die Auflockerung von Kontaktstellen zwischen Epithelzellen und induziert Apoptose. Weitere zellschädigende Substanzen sind die Superoxiddismutase, welche vor toxischen Sauerstoffradikalen schützt, sowie Lipopolysaccharide (Krause 2004).

Darüber hinaus ruft eine Infektion mit *H. pylori* eine Reihe von zellulären Reaktionen hervor. Die Urease und das *VacA*-Zytotoxin verursachen durch die Stimulierung von gastrischen Epithelzellen eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin 6 [IL-6] und 8 [IL-8], Tumornekrosefaktor α [TNF α]) im Magenepithel hervor, die den Einstrom von Granulozyten in die *Lamina propria* auslösen. Weiterhin verfügt *H. pylori* über Hitzeschockproteine (Hsp A und B), welche der Proteinstabilisierung und dem Proteintransport dienen und für den Nickeleinbau in die Urease benötigt werden. Diese Hitzeschockproteine sind sowohl immunogen als auch weitere potenzielle Pathogenitätsfaktoren. Sie können *in vitro* in Makrophagen die Zytokinsekretion induzieren und so T- und andere Immunzellen stimulieren (Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005; Krause 2004).

Aufgrund von Beobachtungen der Virulenz von *H. pylori* in Zusammenhang mit zwei bestimmten Pathogenitätsfaktoren lassen sich die *H. pylori*-Stämme in zwei Subtypen unterteilen. Während die Mehrzahl der bisher charakterisierten Pathogenitätsfaktoren in allen Isolaten vorhanden ist, weisen nur ca. die Hälfte der Isolate das *VacA*-Zytotoxin auf. Die Gene des *VacA*-Zytotoxins sind in allen *H. pylori*-Stämmen vorhanden, es kann jedoch nur in einer umschriebenen Anzahl eine zytotoxische Aktivität nachgewiesen werden. Die Produktion korreliert mit der Expression eines großen immunogenen Proteins, des zytotoxinassoziierten Proteins (*CagA*). Das Protein *CagA* ist der wahrscheinlich bestcharakterisierte Virulenzfaktor von *H. pylori*. Das Gen für *CagA* liegt auf der so genannten *cag*-Pathogenitätsinsel, einem Genomfragment, welches 29 Gene umfasst. Viele dieser Gene kodieren für Kompo-

zenten eines spezialisierten molekularen Injektionsapparates (Sekretionssystem IV), der das *CagA*-Protein aus dem Bakterium in die Epithelzelle translozieren kann (Ando et al. 2006; Kusters et al. 2006). Daraufhin werden Veränderungen intrazellulärer Signalvorgänge ausgelöst, die zu veränderten Migrations- und Wachstumseigenschaften der Zellen führen. *H. pylori*-Stämme, denen die *cag*-Pathogenitätsinsel fehlt oder bei denen sie inaktiv ist, sind signifikant weniger mit Folgekrankheiten assoziiert. Aufgrund dessen erfolgte die Einteilung der *H. pylori* Stämme in einen aggressiveren Typ I (*VacA*+/*CagA*+) und einen weniger aggressiven Typ II (*VacA*-/*CagA*-), welcher kein Toxin produziert und kein *CagA* exprimiert (Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005; Krause 2004).

1.1.2 Epidemiologie und klinische Bedeutung

H. pylori ist weltweit verbreitet und einer der häufigsten Erreger menschlicher Infektionskrankheiten. Mehr als 50% der Weltbevölkerung sind infiziert, wobei es deutliche geographische Unterschiede in der Infektionshäufigkeit gibt. Während in den Industrieländern ca. 30% der Einwohner infiziert sind, liegt der Anteil in ärmeren Regionen und in Entwicklungsländern mit ungünstigen hygienischen Verhältnissen weitaus höher (Afrika und Südamerika 80-90%). Der Übertragungsweg ist bis heute nicht eindeutig geklärt, jedoch deuten mehrere Studien auf eine fäkal-orale und/oder oral-orale Übertragung, da innerhalb von Familien häufig derselbe Stamm gefunden und in Einzelfällen im Stuhl, Speichel und in Zahnplaque nachgewiesen werden konnte. Das wichtigste Erregerreservoir ist der Mensch, ein Tierreservoir ist jedoch nicht auszuschließen (Kusters et al. 2006; Krause 2004).

Die Symptome einer akuten Infektion mit *H. pylori* sind uncharakteristisch und führen, da die Infektion in der Regel in der Kindheit stattfindet, selten zu einer Diagnose. Es können gastrointestinale Symptome im Oberbauch verbunden mit Übelkeit und Schmerzen, sowie Fieber, Erbrechen und Sodbrennen auftreten. Der Erreger kann aufgrund der fehlenden Diagnose jahrelang persistieren, spontane Heilungen sind selten (Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005).

Die Mehrzahl der Infizierten bleibt lebenslang symptomfrei, entwickelt jedoch in den meisten Fällen eine chronische oberflächliche Entzündung der Magenmukosa. Unbehandelt entwickelt sich diese meist zu einer chronisch-aktiven Gastritis (Typ B, bakteriell-infektiöse Gastritis nach der Sydney-Klassifikation), welche mit 80-90% den größten Anteil an allen Gastritiden und somit hohe klinische Relevanz hat (Dixon et al. 1996). Bei einer Minderheit der Patienten können toxische bakterielle Stoffwechselprodukte innerhalb von Jahren zur Entwicklung

eines Duodenalulkus, eines MALT-Lymphoms oder eines Adenokarzinoms führen. Patienten mit einem *Ulcus duodeni* sind zu mehr als 90%, Patienten mit einem *Ulcus ventriculi* ca. zu 50-80% mit *H. pylori* besiedelt (Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005; Krausse 2004). Wegen der weltweit nachgewiesenen engen Assoziation von *H. pylori* mit gastrointestinalen Erkrankungen wurde das Bakterium 1994 als Erreger der Gastritis und peptischer Ulzera anerkannt und als Karzinogen eingestuft (International Agency for Research on Cancer 1994).

1.1.3 Therapie

H. pylori zeigt sich *in vitro* gegenüber zahlreichen Antibiotika empfindlich. Für die erfolgreiche Eradikation ist jedoch eine Kombinationstherapie von Antibiotika und Säuresekreteionshemmern erforderlich. Protonenpumpeninhibitoren (PPI; Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol) unterdrücken die Säureproduktion im Magen und bewirken so zum einen eine verbesserte Wirksamkeit der Antibiotika und zum anderen eine Linderung des Beschwerdebildes (Kist et al. 2005).

Nach einer Reihe verschiedener Therapieschemata mit unterschiedlicher Eradikationsrate und Nebenwirkungen haben sich aktuell folgende Empfehlungen durchgesetzt: Als Therapie der ersten Wahl (Goldstandard) gilt die so genannte einwöchige Triple-Therapie aus PPI und zwei Antibiotika (Clarithromycin und Metronidazol [italienische Triple-Therapie] oder Clarithromycin und Amoxicillin [französische Triple-Therapie]). Bei Therapieversagen ist die Erstellung eines Antibiotogramms zu empfehlen, so dass eine gezielte Therapie erfolgen kann (Malfertheiner et al. 2007; Kist et al. 2005).

1.1.4 Diagnostik

Für die Diagnostik einer Infektion mit *H. pylori* stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen besteht die Möglichkeit der invasiven Diagnostik mittels Endoskopie mit Biopsieentnahme. Die Biopsate können mit verschiedenen Nachweismethoden wie dem kulturellen Nachweis, dem histopathologischen Nachweis, dem Ureasetest oder der Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht werden. Es stehen auch nicht-invasive Testmethoden wie die Serologie, der C13-Atemtest, der Antigennachweis aus Stuhl sowie in jüngster Zeit auch der Antikörpernachweis aus Urin oder Speichel zum Nachweis zur Verfügung (Calvet et al. 2009; Malfertheiner et al. 2007; Mégraud & Lehours 2007; Kusters et al. 2006; Versalovic 2003).

Als Goldstandard gilt nach wie vor der kulturelle Erregernachweis aus Biopsiematerial, gewonnen durch eine Gastroskopie (Krause 2004). Problematisch ist hierbei neben der Invasivität der Untersuchung die richtige Lokalisation der Biopsieentnahme. Zwar kann es sichtbare Veränderungen wie Erytheme und Ödeme geben, es zeigt sich jedoch häufig keine makroskopische Veränderung der Schleimhaut. Kontrovers diskutiert wird auch die notwendige Anzahl der Biopsieproben. Weiterhin kann die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Antibiotika oder Protonenpumpeninhibitoren (PPI) die Untersuchungsbedingungen verändern. PPI haben zwar keinen direkten antimikrobiellen Effekt, können aber indirekt über eine Veränderung des pH-Wertes im Magen zum Verschwinden der Keime aus dem Antrum führen (Mégraud & Lehours 2007; Kusters et al. 2006).

Da eine Infektion mit *H. pylori* in fast allen Fällen zu einer Induktion einer spezifischen Immunantwort führt, stellt die serologische Diagnostik eine Alternative zum endoskopischen Nachweis dar. Die vorherrschende Immunglobulinklasse unter einer Infektion mit *H. pylori* ist Immunglobulin G (IgG). Während Immunglobulin A (IgA) in vielen, aber nicht allen Fällen ebenfalls erhöht ist, wurde eine Immunglobulin M (IgM)-Immunantwort nur selten beobachtet. Da die Aussagekraft von IgA und IgM also begrenzt ist, sind die meisten kommerziellen Tests primär auf den Nachweis von IgG ausgerichtet (Leal et al. 2008; Malfertheiner et al. 2007; Mégraud & Lehours 2007; Everhart et al. 2002).

Der Enzymimmuntest (*enzyme linked immuno sorbent assay*, ELISA) ermöglicht den serologischen Nachweis bei hoher Sensitivität und einer befriedigenden Spezifität (90%). Der Nachweis mittels Immunblot ermöglicht neben dem reinen Antikörpernachweis die Erstellung eines Antikörperprofils, welches den Test bei gleicher oder niedrigerer Sensitivität im Vergleich zum ELISA spezifischer macht. Meist wird der Immunblot als Bestätigungstest nach einem ELISA genutzt, um die falsch positiven Fälle zu identifizieren. In diesem Fall ist von einer Spezifität von nahezu 100% auszugehen (Mégraud & Lehours 2007).

Die Frage, ob der Oropharynx ein Erregerreservoir für *H. pylori* darstellt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien beschäftigten sich bereits mit diesem Thema und konnten mittels PCR einen Keimnachweis erbringen (Bonamico et al. 2004; Gebara et al. 2004; Karczewska et al. 2002). Die Methode hat allerdings noch keinen praktischen Wert für die Diagnostik von *H. pylori* (Mégraud & Lehours 2007).

1.2 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist die häufigste Systemerkrankung von Arterien. Definitionsgemäß ist die Atherosklerose eine variable Kombination von Veränderungen der Gefäßinnenwand (Intima) der Arterien, bestehend aus herdförmiger Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Gefäßwände. Dies führt zu einem Elastizitätsverlust sowie zu einer Verengung der Gefäßlichtung durch Wandverdickungen (arteriosklerotische Plaques) und sekundären Thrombosen (Fan & Watanabe 2003; Leys 2001).

1.2.1 Pathogenese

Die Atherosklerose wurde lange Zeit als degenerative Erkrankung betrachtet. Seit ca. 20 Jahren werden immer wieder mögliche andere Einflussfaktoren diskutiert, wie eine entzündliche Genese (Hartung & Narula 2004; Khairy et al. 2003; De Baker et al. 2002; Prasad et al. 2002; Fong 2000; Leinonen & Saikku 2000; Roivainen et al. 2000; Meier 1999).

Ein neues Modell der Pathogenese der Atherosklerose wurde unter Einschluss der entzündlichen Komponente entwickelt. Eine Zusammenfassung dieses neuen Modells lieferten Fan & Watanabe (2003) sowie Jawieri (2008): Am Anfang der Entwicklung der Atherosklerose steht die endotheliale Dysfunktion. Hiervon zuerst betroffen sind vor allem Regionen, in denen der Blutfluss nicht laminar ist, wie z.B. arterielle Bifurkationen. Es kommt zur subendothelialen Einlagerung von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Erhöhte Serum-LDL-Werte begünstigen diese Einlagerung. Der Transport der LDL erfolgt passiv über Diffusion und scheint über Interaktionen zwischen dem Apolipoprotein B der LDL und Proteoglykanen der Matrix vermittelt zu werden. Subendotheliale LDL werden im Weiteren von Makrophagen aufgenommen, welche daraufhin eine Transformation in sogenannte Schaumzellen durchmachen. Makroskopisch erscheinen diese Veränderungen als Lipidflecken. Sie werden schon bei jungen Menschen beobachtet, gelten als potenziell reversibel und verursachen in der Regel keine Krankheitssymptome. In jüngerer Zeit gibt es Beweise dafür, dass die Phagozytose von unverändertem LDL die Transformation zu Schaumzellen zu langsam induzieren würde. Daraufhin entstand die Theorie einer Modifikation des LDL-Moleküls in der Gefäßwand. Die wichtigste Modifikation hierbei ist die Oxidation der Lipide, welche zur Entwicklung einer Entzündungsreaktion, unter Teilnahme von Monozyten und Lymphozyten führt.

Die subendothelial gelegenen oxidierten LDL-Moleküle stimulieren die Endothelzellen zur Produktion einiger proinflammatorischer Moleküle. Nach der Phagozytose der LDL-Moleküle durch die Makrophagen präsentieren diese den T-Lymphozyten „Antigene“. Diese Antigene können Fragmente phagozytierter oxidiertes LDL-Moleküle, von HSP60, von β_2 -Glykoprotein I oder Fragmente bakterieller Antigene sein. Die Interaktion zwischen den Immunzellen setzt das Vorhandensein des CD40-Rezeptors auf den Makrophagen sowie des Liganden CD40L auf der Oberfläche der T-Lymphozyten voraus. Es kann hierbei zu immunologischen Reaktionen vom Typ T-Helfer 1 (Th 1) oder vom Typ T-Helfer 2 (Th 2) kommen. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass eine Immunantwort vom Typ Th 1 und deren Mediatoren ($\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-12, IL-18) eine Atherosklerose begünstigt, während eine Immunantwort vom Typ Th 2 und deren Mediatoren (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) die Entwicklung der Atherosklerose hemmen kann. Im weiteren Verlauf der Entwicklung der Atherosklerose kommt es zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques. Die Ablagerungen extrazellulären Cholesterols führt zur Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media und Intima, welche dann proliferieren und schließlich Extrazellulärmatrix produzieren.

Typische atherosklerotische Plaques bestehen aus einem Lipid- oder nekrotischen Kern, der von einer fibrösen Schicht umschlossen ist, bestehend aus einer Mischung von glatten Muskelzellen und Extrazellulärmatrix. Die Basis der Läsion enthält häufig eine Reihe von Schaumzellen und T-Lymphozyten. Diese verschiedenen Komponenten bedingen die Stabilität bzw. Instabilität eines Plaques. Im Wesentlichen können zwei verschiedene klinisch relevante Formen unterschieden werden: Ein stabiler Plaque besteht in der Regel aus einem kleinen Lipidkern, welcher von einer dicken fibromuskulären Schicht bedeckt ist, die den Lipidkern vor Kontakt mit dem Blut schützt. Instabile Plaques enthalten häufig einen großen Lipidkern, bedeckt von einer dünneren Schicht, sowie eine große Zahl an Entzündungszellen. Folge der Plaque-Einlagerung ist eine Lumeneinengung, welche zu einer Ischämie führen kann. Beispiele hierfür sind die koronare Herzerkrankung, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrale Durchblutungsstörungen. Im weiteren Verlauf kann es durch Versteifung der Gefäßwand zu Thrombenbildungen kommen, die das Restlumen verlegen und periphere Embolien verursachen können, sowie zu Blutungen in die Plaques (Shah et al. 2008; Leys 2001).

1.2.2 Ätiologie

Für die Entstehung der Atherosklerose sind folgende Risikofaktoren ursächlich, welche in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren eingeteilt werden können (Graham et al. 2007; Watkins 2004; Wilson 2004). Die beeinflussbaren Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen (Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin erhöht, HDL-Cholesterin erniedrigt), Hyperhomozysteinämie, Adipositas, Bewegungsmangel und Stress. Die nicht beeinflussbaren Risikofaktoren sind Lebensalter, Geschlecht und genetische Faktoren (Familienanamnese).

Die Entwicklung einer Atherosklerose ist in der Regel ein Produkt aus multipel miteinander interagierenden Risikofaktoren. Die einzelnen Risikofaktoren wirken nicht nur synergistisch, sondern erhöhen zusammen das kardiovaskuläre Risiko überproportional. Aus diesem Grund wurden verschiedene Risiko-Rechner erstellt, welche Aussagen über das individuelle Risiko geben. Ein Beispiel hierfür ist das SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) entwickelt von der European Society of Cardiology. Abhängig von dem individuell errechneten Risiko wird eine medikamentöse Behandlung bzw. eine Lebensstilveränderung empfohlen (Graham et al. 2007).

1.2.3 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz, welche ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel darstellt. Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie hat verschiedene Manifestationsformen. Sie kann asymptomatisch sein oder symptomatisch in Form von Angina pectoris, Herzinfarkt, ischämischer Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod in Erscheinung treten (Herold 2005; Dietz & Rauch 2003).

Therapeutisch kann zwischen kausaler und symptomatischer Therapie unterschieden werden. Die kausale Therapie umfasst die Primärprävention vor Auftreten einer KHK, sowie die Sekundärprävention zur Verhinderung einer Progression bei vorhandener KHK, jeweils durch Beseitigung von Risikofaktoren, wie z.B. optimale Einstellung einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus. Weiterhin haben verschiedene Medikamente eine nachgewiesene kardioprotektive Wirkung. Die jeweilige Indikation wird stadienabhängig gestellt. Die symptomatische Therapie umfasst vor allem Medikamente zur antianginösen Therapie

und zur Prophylaxe einer Koronarthrombose. Zur Revaskularisierungstherapie stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Neben der Perkutanen Transluminalen Coronaren Angioplastie (PTCA), die sowohl mit als auch ohne Einlage eines Stents durchgeführt werden kann, besteht die Möglichkeit der medikamentösen Fibrinolyse. Als weitere Therapieoption besteht die Möglichkeit einer operativen Koronarrevaskularisation (z.B. Aortocoronarer venöser Bypass, ACVB). Als ultima ratio kann eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden (Van de Werf et al. 2003).

1.3 Zusammenhang zwischen *Helicobacter pylori* und Atherosklerose

Seit einigen Jahren existieren Berichte über eine mögliche Beteiligung von systemischen Entzündungsreaktionen an der Entstehung von atherosklerotischen Prozessen (Hartung & Narula 2004; Khairy et al. 2003; De Baker et al. 2002; Prasad et al. 2002; Fong 2000; Leinonen & Saikku 2000; Roivainen et al. 2000; Meier 1999). Trotz des inzwischen erfolgten Nachweises einer inflammatorischen Komponente bei der Entstehung der Atherosklerose (Jawien 2008; Fan & Watanabe 2003) herrscht nach wie vor Uneinigkeit über die auslösenden Erreger und Mechanismen. Der mögliche Einfluss verschiedener Mikroorganismen, wie *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-Simplex-Virus (HSV) 1 und 2, *Haemophilus influenzae* und *Mycoplasma pneumoniae*, wurde bereits kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien zu diesem Thema kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen, sodass eine endgültige Klärung eines möglichen Zusammenhangs weiterhin aussteht (Khairy et al. 2003; Smieja 2003; De Backer et al. 2002; Prasad et al. 2002; Rupprecht 2001).

Diverse Studien beschäftigen sich auch mit einer möglichen Assoziation einer *H. pylori*-Seroprevalenz und einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen (Goyal et al. 2007; Miyazaki et al. 2006; Franceschi et al. 2005; Kanbay et al. 2005). Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der Studien ist diese Fragestellung noch nicht eindeutig beantwortet. Grund für die diskrepanten Ergebnisse könnte unter anderem eine ausschließliche Assoziation mit *H. pylori*-Stämmen sein, welche die Pathogenitätsfaktoren *CagA* und *VacA* exprimieren. Auch zu diesem Thema wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt, ohne wiederum zu einheitlichen Ergebnissen zu gelangen (Zhang et al. 2008; Pasceri et al. 2006). Weiterhin gab es bereits Studien, die sich mit dem Einfluss einer Infektion mit *H. pylori* und deren Zusammenhang mit rezidivierenden Koronarstenosen nach Revaskularisierungstherapie beschäftigten (Limnell et al. 2004).

Kontroverse Berichte gibt es ebenfalls über den Oropharynx als mögliches Erregerreservoir für *H. pylori*, was sowohl im Hinblick auf den noch nicht vollständig geklärten Übertragungsweg als auch im Hinblick auf eine mögliche Quelle für eine Reinfektion nach erfolgreicher Eradikationstherapie interessant ist (Gebara et al. 2006; Martinez-Gomis et al. 2006; Olivier et al. 2006; Bonamico et al. 2004; Berrotan et al. 2002; Karczewska et al. 2002; Li et al. 1996). Nähere Informationen zu diesen Zusammenhängen werden in der Diskussion ausführlich behandelt.

1.4 Fragestellung

Aus der aktuellen Studienlage ergaben sich für diese Studie folgende Fragestellungen, die den Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *H. pylori* und koronarer Herzkrankheit genauer klären sollten:

- Wie hoch ist die Seroprävalenz von *H. pylori* bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Kontrollpersonen?
- Spielt die Pathogenität der verschiedenen *H. pylori*-Stämme eine Rolle im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Prävalenz und koronarer Herzkrankheit?
- Gibt es insbesondere einen Zusammenhang zwischen einer chronischen Infektion mit *H. pylori* und rezidivierenden Koronarstenosen?
- Ist *H. pylori* mittels verschiedener Nachweismethoden im Oropharynx nachweisbar?
- Inwieweit bestehen Unterschiede zwischen den gängigen serologischen Nachweismethoden für *H. pylori*?

In der vorliegenden Studie erfolgte der Nachweis einer Infektion mit *H. pylori* mittels serologischer Diagnostik. Da eine IgA-Immunantwort zwar nicht regelmäßig auftritt, aber eventuell eine Abschätzung des Infektionsstatus erlaubt, wurden in dieser Studie sowohl IgG als auch IgA nachgewiesen. Zunächst wurde ein Enzymimmuntest (ELISA) als Such-Test durchgeführt und im Weiteren ein Immunblot als Bestätigungstest, welcher zusätzlich Informationen über die Seroreaktivität gegen unterschiedliche Virulenzfaktoren gab. Um Aussagen über eventuelle Unterschiede zwischen verschiedenen kommerziellen Tests machen zu können, wurden bei ausgewählten Patienten Immunblots zwei verschiedener Firmen eingesetzt.

Um die Eignung von Rachenspülwasser zur *H. pylori*-Diagnostik näher zu eruieren, wurden die vorhandenen Proben mittels verschiedener Methoden untersucht. Zum direkten Nachweis erfolgte die Testung mittels Kultur und PCR. Für den indirekten Nachweis wurden der

Ureasetest sowie die Testung auf Antikörper mittels ELISA und Immunblot durchgeführt. Des Weiteren erfolgte der *H. pylori*-Nachweis in Rachenspülwasser mittels ELISA für den Direktnachweis von Antigenen. Da der Test nicht zum Nachweis aus Rachenspülwasser validiert ist, wurde eine Evaluierung entsprechend der Fragestellung durchgeführt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten und Kontrollpersonen

2.1.1 Patientengruppe

In Rahmen einer vorangegangenen Studie, in welcher der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Chlamydien und Atherosklerose untersucht wurde, wurden im Zeitraum von Januar bis Juli 1998 insgesamt 197 Patienten untersucht. Für die vorliegende Studie standen insgesamt 186 dieser Sera für Untersuchungen zur Verfügung. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 61,5 Jahren ($\pm 9,8$). Die Gruppe setzt sich aus 159 Männern mit einem Durchschnittsalter von 60,8 Jahren ($\pm 9,8$) und 27 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 61,1 Jahren ($\pm 10,5$) zusammen. Der jüngste Patient war 40, der älteste 81 Jahre alt (Tab. 1).

Tab. 1: Patienten und Kontrollgruppe, Alter (N) und Verteilung.

	N	Ø Alter	Männer	Ø Alter	Frauen	Ø Alter	Sera	Rachenspülwasser
Patienten	186	61,5	159	61,1	27	63,4	186	137
Kontrollgruppe	179	63,3	120	61,7	59	65,7	179	0

Die Patienten waren im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung mit eventuell folgenden invasiven Eingriffen in stationärer Behandlung in der Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK S-H) Campus Kiel. Bei allen Patienten bestand bereits eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit. Einen Überblick über die bei den Patienten durchgeführten Behandlungen gibt Abb. 1. Einschlusskriterien waren: Klinisch manifeste Atherosklerose oder instabile Angina pectoris oder frischer Herzinfarkt oder anstehende Bypass-Operation. Am Vorabend der Untersuchung wurden die Patienten sowohl schriftlich als auch mündlich über die Studie aufgeklärt und nach Einwilligung in die Studie aufgenommen.

Von jedem Patienten wurden sowohl Daten aus alten Akten als auch die neuesten Ergebnisse des jetzigen Krankenhausaufenthaltes dokumentiert. Im Einzelnen wurden erfasst: _Geschlecht, Alter, Untersuchungsart, Ergebnisse aus der Untersuchung, Risikofaktoren (Bluthochdruck, Rauchgewohnheiten, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Kör-

pergewicht, familiäre Anamnese), Laborwerte für Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure und C-reaktives Protein.

Nach einer vorhergehenden Dilatations- oder Stentbehandlung kamen 69 Patienten zu einer Kontrolluntersuchung und wurden auf ein Rezidiv (sich wieder verschließende Koronararterie) untersucht. Zum jetzigen Studienbeginn standen 67 Proben dieser Patienten noch zur Verfügung.

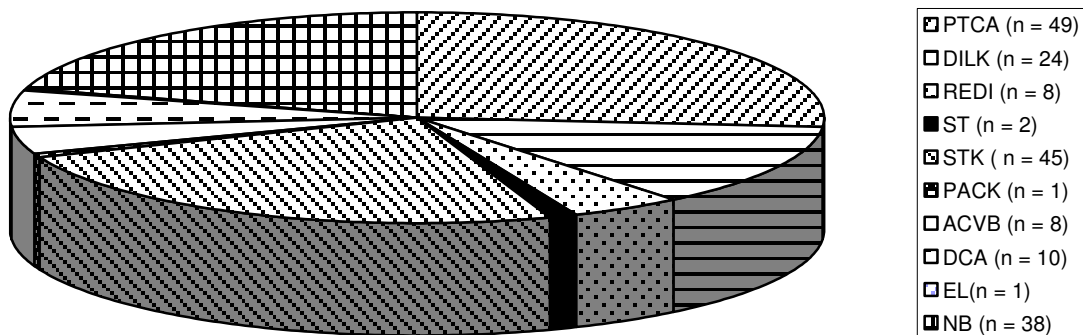


Abb. 1: Verteilung der durchgeführten Eingriffe bei den Patienten. Percutane transluminale Coronarangioplastie, PTCA; Dilatations-Kontrolle, DILK; Re-Dilatation, REDI; Stent, ST Stent-Kontrolle, STK; Pullbach-Atherektomie-Katheter, PACK; Disseminierte coronare Atherektomie, DCA; Elektrolaser-gestützte coronare Atherektomie, EL; nicht bekannt, NB.

2.1.2 Kontrollgruppe

Im Rahmen der vorangegangenen Studie wurden im Zeitraum von April bis Juli 1998 insgesamt 180 Personen untersucht. Für die vorliegende Studie standen hiervon noch 179 Sera zur Verfügung. Die Kontrollpersonen waren im Durchschnitt 63,3 Jahre ($\pm 9,6$) alt. Hiervon waren 120 Männer mit einem Durchschnittsalter von 61,7 Jahren ($\pm 8,9$), 59 waren Frauen mit einem Durchschnittsalter von 65,7 Jahren ($\pm 10,7$) (Tab. 1). Die jüngste Person war 39, die älteste 88 Jahre alt. Diese Personen stellten sich als Patienten in einer Praxis für Innere Medizin in Kiel-Ellerbeck vor. Nach Einwilligung und Erfüllung der Kriterien für die Kontrollgruppe wurden sie in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren: Anzeichen peripherer Durchblutungsstörungen, Herzprobleme jeglicher Art, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, (Raucher; wenn ja mit Vermerk). Somit hatten diese Personen keine KHK und keine vaskulären Risikofaktoren.

2.2 Probengewinnung und Aufbewahrung

2.2.1 Rachenspülwasser

Die Rachenspülwasserentnahme verlief bei den Patienten wie folgt: Am Morgen vor der Herzkatheteruntersuchung gurgelten die Patienten 30 s lang mit Leitungswasser (noch vor dem Zähneputzen). Das Rachenspülwasser wurde dann in ein 30 ml Sputumverschlussröhrchen ausgespuckt. Anschließend wurde das Sputumröhrchen bis zum abendlichen Abholen im Kühlschrank der Station gelagert. Die Proben wurden danach 10 min bei 3000 Upm zentrifugiert. Nach Verwerfen des Überstandes wurde das Material in ein 2 ml Röhrchen pipettiert, und die Proben wurden bei -82°C aufbewahrt. Rachenspülwasser konnte aus organisatorischen Gründen nicht von allen Patienten erhalten werden. Ursprünglich wurden bei 145 von 197 Patienten Proben gewonnen. Zu Beginn dieser Studie standen noch 137 Proben zur Verfügung.

2.2.2 Serum

Venenblut wurde bei den Patienten im Rahmen von Routineblutuntersuchungen mitgewonnen und bis zum abendlichen Abholen im Kühlschrank der Station gelagert. Venenblut der Kontrollpersonen wurde bei einer anstehenden Blutuntersuchung im Rahmen des Praxisbesuches mitabgenommen. Daraus gewonnenes Serum wurde zweimal pro Woche abgeholt und bis dahin ebenfalls im Kühlschrank gelagert. Das Venenblut der Patienten wurde nach Abholen 10 min bei 3000 Upm zentrifugiert und anschließend das Serum in 2 ml Röhrchen pipettiert. Bis zur weiteren Testung wurde das Serum bei -82°C gelagert.

2.3 Serologische Untersuchungen

2.3.1 Enzymimmuntest

Der SERION ELISA classic *Helicobacter pylori* IgG/IgA ist ein Enzymimmuntest zur Bestimmung von humanen Antikörpern gegen *H. pylori* in Serum oder Plasma. Der Nachweis von IgG-Antikörpern gilt als hauptsächliche Zielgröße der Serodiagnostik von *H. pylori*-Infektionen. Die Bestimmung von IgA-Antikörpern ist ein zusätzlicher Parameter in der *Helicobacter*-Serologie und dient in Kombination mit dem IgG-Nachweis als Hinweis auf eine aktive Infektion mit *H. pylori*. Mit jedem Testlauf wurden eine Negativ- sowie eine Positivkontrolle mittels Standardserum in Doppelbestimmung durchgeführt. Weiterhin erfolgte mit jedem Testlauf eine Kontrolle des Substratleerwertes. Negatives Kontrollserum sowie Stan-

dardserum wurden vom Hersteller gebrauchsfertig mitgeliefert. Die Waschpufferlösung wurde vor der Testung aus dem im Testkit enthaltenen Waschpufferlösungskonzentrat laut Herstellerangaben angemischt. Mikrotiterstreifen, Konjugatlösung, Verdünnungspuffer, Substrat- und Stopplösung sind gebrauchsfertig im Testkit enthalten. Die Testdurchführung erfolgte nach Angaben des Herstellers (Gebrauchsanweisung zu SERION ELISA classic *Helicobacter pylori* IgG/IgM/IgA (quantitativ) der Firma Virion/Serion, Würzburg) wie folgt:

- Verdünnung der Patientenproben (10 µl Patientenserum in 1000 µl Verdünnungspuffer)
- Zugabe der verdünnten Proben und der gebrauchsfertigen Kontrollseren (100 µl) in die Testkavitäten
- Probeninkubation für 60 min bei 37°C in der feuchten Kammer
- Waschen der Kavitäten (die Inkubationsflüssigkeit wurde aus den Kavitäten abgesaugt oder ausgeschüttet, in jede Kavität wurden 300 µl Waschlösung gefüllt, anschließend die Waschlösung abgesaugt; der Vorgang wurde dreimal wiederholt)
- Konjugatinkubation nach der Zugabe von 100 µl Konjugatlösung für 30 min bei 37°C in der feuchten Kammer
- Waschen der Kavitäten (siehe oben)
- Zugabe von je 100 µl Substratlösung in alle Kavitäten
- Substratinkubation für 30 min bei 37°C in der feuchten Kammer
- Zugabe von je 100 µl Stopplösung in alle Kavitäten
- Extinktionsmessung innerhalb von 60 min bei 405 nm gegen den Substratleerwert, Referenzwellenlänge im Bereich zwischen 620 nm und 690 nm

Die Testdurchführung sowie die Auswertung erfolgte ab dem dritten Schritt der Testdurchführung automatisch mit dem Dade Behring BEP® III (= Behring ELISA Processor III, Behring Diagnostics GmbH, Marburg), welcher durch die Firma Virion für die Testung evaluiert ist.

2.3.2 Immunblot der Firma Viramed

Zur weiteren Differenzierung der im ELISA positiv getesteten Sera wurde bei diesen ein Immunblot durchgeführt. Die Testung erfolgte mit dem *Helicobacter pylori* ViraBlot® Test IgG, IgA von der Firma Viramed (Viramed Biotech AG, Planegg). Der Test ist ein Immunblot-Test zum Nachweis von IgG- und IgA-spezifischen Antikörpern gegen *H. pylori* bzw. zur Differenzierung von hoch- und gering-pathogenen *H. pylori*-Stämmen. Der Immunblot

verwendet *H. pylori*-Antigene, die auf gebrauchsfertige Nitrozellulosestreifen aufgebracht sind. Wesentliche verwendete Antigene sind die hochspezifischen Proteine *CagA* (136 kD), *VacA* (87 kD), Hsp (60 kD), *UreA* (26 kD) sowie 30 kD und 24 kD. Die Proteine 30 kD und 24 kD sind noch nicht charakterisierte Proteine, die aber spezifisch für *H. pylori* sind und deshalb in die Testauswertung mit eingehen. *CagA* (Cytotoxin-associated-gene A) und *VacA* (Vacuolating-Cytotoxin A) sind hochspezifische Proteine, die praktisch ausschließlich bei hochpathogenen Stämmen beobachtet werden, und sich deshalb zur Unterscheidung von hoch- und niedrigpathogenen Stämmen verwendet werden können. Das Hsp (Heat Shock Protein) ist eine Komponente des Heat-Shock-Komplexes und spezifisch für *H. pylori*. *UreA* (Urease-Untereinheit A) zeigt keine Ähnlichkeit mit Ureasen anderer Organismen und ist deshalb hochspezifisch für *H. pylori*.

Die Testdurchführung erfolgte bei Raumtemperatur nach den Angaben des Herstellers (Gebrauchsanweisung zu *Helicobacter pylori* ViraBlot® Test Kit IgG, IgA der Firma Viramed) wie folgt: Die Reagenzien, Kontrollen und Serumproben wurden ca. 30 min vor Gebrauch auf Raumtemperatur (20-25°C) gebracht. Die Waschpuffer- sowie die Konjugatlösung wurden nach Herstellerangaben direkt vor der Testung angemischt. Alle anderen Bestandteile des Testkits wurden bereits gebrauchsfertig geliefert. Zusätzlich verwendet wurden separat lieferbare gebrauchsfertige Positiv- und Negativkontrollen sowie Cut off Kontrollen. Pro Lauf wurde je eine der genannten Kontrollen mit durchgeführt. Die Testdurchführung erfolgte ab dem zweiten Schritt automatisch mit dem Tecan Profiblot 48 (Tecan GmbH, Crailsheim).

- Pro Inkubationswanne wurde ein Antigenstreifen mit einer Plastikpinzette eingelegt. Die Seite mit der grünen Trennlinie und der Nummer musste hierbei nach oben weisen.
- Zugabe von je 1,5 ml Waschpuffer, 5 min Inkubation auf einem Schüttler
- Zugabe von je 20 µl Patientenprobe bzw. je 100 µl Kontrollserum in die Vertiefungen
- Inkubation auf dem Schüttler für 30 min mit anschließendem Abgießen der Flüssigkeit
- dreimaliges Waschen für je 5 min (Zugabe von je 1,5 ml Waschpuffer pro Vertiefung, 5 min Inkubationszeit auf dem Schüttler; anschließend wurde die Flüssigkeit abgossen)
- Zugabe von je 1,5 ml Konjugatlösung, Inkubation auf dem Schüttler für 15 min
- Abgießen der Konjugatlösung
- dreimaliges Waschen (siehe oben)
- Zugabe von je 1,5 ml Aqua dest., 1 min Inkubation auf dem Schüttler, Abgießen der Flüssigkeit

- Zugabe von je 1,5 ml Substratlösung, Entwicklung auf dem Schüttler (IgG: ca. 5 bis 10 min; IgA: ca. 5 bis 15 min)
- Stoppen der Entwicklung durch Abgießen der Flüssigkeit
- dreimaliges Spülen mit je 1,5 ml Aqua dest. ohne Zwischeninkubation
- Nach der Trocknung der Streifen erfolgte die Auswertung

Die Testauswertung erfolgte mit dem Computerprogramm Virascan Version 2.7 der Firma Viramed. Die Streifen wurden hierzu auf spezielle Auswertprotokolle der Firma Viramed geklebt, um sie einscannen zu können. Für jeden Testlauf wurde die Intensität der mitgeführten Cut off-Kontrolle gleich einhundert Prozent gesetzt und die Intensität aller anderen Banden wurde hieran prozentual gemessen. Alle Banden, die ≥ 90 Prozent der Intensität der Cut off-Bande aufwiesen, wurden als positiv gewertet. Die Beurteilung erfolgte nach den Kriterien, die in Tab. 2 aufgeführt sind.

Tab. 2: Testauswertung des Immunblots der Firma Viramed

Auftretende Banden	Bewertung/Ergebnis	Beurteilung
Keine oder nicht spezifische Banden oder eine bzw mehrere Banden aus: 66 kD, 60 kD, 55 kD, 50 kD	Negativ	Keine spezifischen Antikörper gegen <i>H. pylori</i> nachweisbar
Eine deutlich Bande aus: 30 kD, 26 kD, 24 kD	Grenzwertig	Spezifische Antikörper gegen <i>H.pylori</i> nachweisbar. Verdacht auf eine <i>H. pylori</i> -Infektion.
Mindestens eine deutliche Bande aus: 136 kD, 87 kD	Positiv für Typ I	Spezifische Antikörper gegen Typ I <i>H. pylori</i> nachweisbar. Eine Infektion mit einem hochpathogenen <i>Helicobacter</i> -Stamm ist sehr wahrscheinlich.
Mindestens zwei deutliche Banden aus: 30 kD, 26kD, 24 kD oder: eine deutliche Bande aus: 30 kD, 26kD, 24 kD plus eine deutliche Bande aus: 60kD, 50 kD	Positiv für Typ II	Spezifische Antikörper gegen Typ II <i>H. pylori</i> nachweisbar. Eine Infektion mit einem geringpathogenen <i>Helicobacter</i> -Stamm ist sehr wahrscheinlich.

2.3.3 Immunblot der Firma Mikrogen

Zusätzlich zu dem Viramed-Immunblots wurden bei den 67 Patientenproben, bei denen eine Kontrollangiographie durchgeführt wurde zum Vergleich der kommerziellen Teste ein Immunblot der Firma Mikrogen (Immunblot *Helicobacter* IgG, Immunblot *Helicobacter* IgA, Mikrogen, Neuried) durchgeführt. Der Test wurde bei Raumtemperatur nach den Angaben des Herstellers durchgeführt (Gebrauchsanweisung Immunblot *Helicobacter* IgG/Immunblot *Helicobacter* IgA der Firma Mikrogen). Die Reagenzien, Kontrollen und Serumproben wur-

den ca. 30 min vor Gebrauch auf Raumtemperatur (20-25°C) gebracht. Die Waschpufferlösung sowie die Konjugatlösung wurden nach Herstellerangaben direkt vor der Testung angemischt. Alle anderen Bestandteile des Test Kits wurden bereits gebrauchsfertig geliefert. Pro Lauf wurde je eine Positiv-, eine Negativ- und eine Cut Off-Kontrolle durchgeführt.

- Pro Vertiefung der Inkubationswanne wurde mit einer Plastikpinzette je ein Antigenstreifen eingelegt. Die Seite mit der Streifennummerierung zeigte hierbei nach oben.
- Zugabe von je 2 ml Waschpuffer, Inkubation für 5 min auf dem Schüttler
- Zugabe von je 20 µl Patientenprobe (bei IgA-Test 40µl) bzw. der Kontrollen
- Inkubation für eine Stunde bei Raumtemperatur auf dem Schüttler
- Abgießen der Flüssigkeit
- dreimaliges Waschen für je 5 min (je 2 ml Waschpuffer wurden zugeben, danach erfolgte eine fünfminütige Inkubation und anschließendes Abgießen der Flüssigkeit)
- Zugabe von je 2 ml Konjugatlösung, Inkubation für 45 min auf dem Schüttler, dann Abgießen des Konjugats
- dreimaliges Waschen (siehe oben)
- Zugabe von je 1,5 ml Substratlösung, Inkubation für 5-10 min auf dem Schüttler
- Stoppen durch Abgießen der Flüssigkeit
- dreimaliges Waschen mit je 1,5 ml Aqua dest. ohne Zwischeninkubation
- Nach der Trocknung der Streifen erfolgte die Auswertung

Die Testdurchführung erfolgte ab Schritt zwei automatisch mit dem Tecan Profiblot 48. Die Testauswertung erfolgte anhand einer Punktebewertung der Firma Mikrogen, welche auf klinischen Evaluierungen und einer mathematischen Analyse basiert. Darauf basierend kann das Testergebnis durch die Addition der Punkte und anschließende Beurteilung erhalten werden (Tab. 3a und 3b).

Tab. 3: Auswertung des Immunblots der Firma Mikrogen anhand einer Punktebewertung für IgG (3a) und IgA (3b).

Tab. 3a: Punktebewertung der <i>Helicobacter</i> Antigene im Mikrogen IgG-Immunblot			
Protein/Antigen [kDa]	Name	Funktion	Punkte
120/87	CagA/VacA	Zytotoxin-assoziiertes Protein, Vakuolisierendes Protein	5
67	-		2
62	UreB	Untereinheit der Urease	1
58	HspA, HspB	Hitzeschockprotein	1
54	FlaA	Flagellin	2
47	-	-	5
33	-	-	5
29	UreA	Untereinheit der Urease	3
28	-	-	4
25	-	-	4
19	-	-	5

Beurteilung des Testergebnisses IgG	
Summe der Punkte	Beurteilung IgG
≤ 10	negativ
11-12	fraglich
≥ 13	positiv

Tab. 3b: Punktebewertung der <i>Helicobacter</i>-Antigene im Mikrogen IgA-Immunblot			
Protein/Antigen [kDa]	Name	Funktion	Punkte
120/87	CagA/VacA	Zytotoxin-assoziiertes Protein, Vakuolisierendes Protein	5
62	UreB	Untereinheit der Urease	1
58	HspA, HspB	Hitzeschockprotein	2
28	-	-	3

Beurteilung des Testergebnisses IgA	
Summe der Punkte	Beurteilung IgA
≤ 2	negativ
3-4	fraglich
≥ 5	positiv

-: bezeichnet noch nicht charakterisierte Proteine, welche spezifisch für *H. pylori* sind und daher in die Auswertung eingehen.

2.4 Untersuchungsverfahren für Rachenspülwasser

Um die Nachweisbarkeit von *H. pylori* im Rachenspülwasser zu evaluieren, wurde eine im Antigen-ELISA eindeutig negativ getestete Rachenspülwasserprobe mit einem *H. pylori*-Stamm versetzt, der im Institut für Infektionsmedizin der Universitätsklinik Kiel kultiviert wurde. Es wurden 0,5 ml des Rachenspülwassers mit 0,5 ml der *H. pylori*-Suspension (*H. pylori*-Stamm in BHI-Bouillon) vermischt. Bei der *H. pylori*-Suspension erfolgte eine Keimzahlbestimmung mittels Plattenverfahren der unverdünnten Suspension, sowie Verdünnungen von 1:10 bis zu 1:10⁵ und nachfolgender Auszählung der Kolonien. Hierbei ergab sich ein Mittelwert von 1,2 x 10⁵ koloniebildender Einheiten (KBE)/ml. Für die Rachenspülwassersuspension ergibt sich somit eine Keimzahl von 6 x 10⁴ KBE/ml. Im Direktnachweis wurden *H. pylori*- und Rachenspülwassersuspension jeweils unverdünnt, sowie Rachenspülwassersuspension in Verdünnungen von 1:10 bis 1:10⁸ getestet. Mittels PCR erfolgte die Untersuchung von purer Rachenspülwassersuspension sowie in den Verdünnungen 1:10, 1:10³ und 1:10⁶.

2.4.1 Enzymimmuntest (IgG/IgA)

Die Testung der Rachenspülwasserproben wurde mit dem SERION ELISA classic IgG/IgA durchgeführt. Da der Test nur für den Nachweis von *H. pylori*-Antikörpern in Serum oder Plasma validiert ist, wurde er für die Durchführung die Aufarbeitung des verwendeten Materials geringfügig geändert. Da es bei der Testung um die Fragestellung ging, ob Antikörper gegen *H. pylori* in der Mundhöhle überhaupt nachweisbar sind, wurden die Rachenspülwasserproben nicht wie vom Hersteller für Serum vorgeschrieben verdünnt, sondern die entsprechenden Mengen der Proben wurden unverdünnt verwendet. Bei der sonstigen Testdurchführung wurde nach den Vorgaben des Herstellers gehandelt, wie unter 2.3.1 beschrieben.

2.4.2 Immunblot (IgG/IgA)

Nachdem im Serum-ELISA IgG/IgA-Antikörper gegen *H. pylori* nachweisbar waren, wurde im Anschluss bei einigen Proben ein IgA-Immunblot der Firma Viramed durchgeführt, um festzustellen, ob sich die Antikörper auch hier nachweisen bzw. genauer differenzieren lassen. Insgesamt wurden 45 Proben getestet. Die Testdurchführung erfolgte nach den Angaben des Herstellers, wie bereits unter 2.3.3 beschrieben.

2.4.3 Direktnachweis von *Helicobacter pylori*

Der Nachweis von *H. pylori*-Antigenen in Rachenspülwasser erfolgte mittels RIDA-SCREEN® FemtoLab *H. pylori* (C 2301) der Firma Biopharm (R-Biopharm AG, Darmstadt). Der Test ist ein Enzymimmuntest zum qualitativen Nachweis von *H. pylori* mittels monoklonaler Antikörper gegen *H. pylori*-Antigene, der zum Nachweis in Stuhlproben evaluiert ist.

Die antikörperbeschichteten Mikrotiterplatten, der Probenverdünnungspuffer, das Substrat, die Konjugat- und Stopplösungen sowie die Positiv- und Negativkontrollen waren gebrauchsfertig im Testkit enthalten. Die Waschpufferlösung wurde vor der Testdurchführung aus dem mitgelieferten Waschpufferkonzentrat nach Herstellerangaben angemischt.

Da der Test nicht für den Nachweis von *H. pylori* in Rachenspülwasser validiert ist, wurden in der Testdurchführung folgende Änderungen vorgenommen: Anstatt die Probe wie vorgeschrieben 1:6 mit dem Probenverdünnungspuffer zu verdünnen und dann bei 5000 Upm für 5 min zu zentrifugieren, um den Überstand dann als Probe im Test zu verwenden, wurden zur Testung 50 µl unverdünntes Rachenspülwasser verwendet. Ansonsten wurde die Testung nach Angaben des Herstellers (Gebrauchsanweisung RIDASCREEN® FemtoLab *H. pylori* der Firma Biopharm) wie folgt durchgeführt.

- Zunächst wurden die Mikrotiterplatte sowie die Reagenzien auf Raumtemperatur (20-25°C) gebracht
- Zugabe von je 50 µl Positivkontrolle, Negativkontrolle oder Probe in die Kavitäten
- Zugabe von je 50 µl Konjugat, Inkubation für 60 min unter Schütteln bei Raumtemperatur
- fünfmaliges Waschen mit je 300 µl Waschpuffer
- Zugabe von je 100 µl Substrat, Inkubation für 10 min bei Raumtemperatur im Dunkeln
- Zugabe von je 100 µl Stoppreagenz, photometrische Auswertung bei 450/620 nm

Der Test galt als korrekt verlaufen, wenn der Extinktionswert der Negativkontrolle $< 0,1$ und der Wert der Positivkontrolle $> 1,0$ war. Der Cut off lag bei 450/620 nm bei 0,150. Als positiv wurden Proben beurteilt, deren Extinktionswert $> 0,02$ über dem Grenzwert, als negativ jene, deren Extinktionswert $> 0,02$ unter dem Grenzwert lag. Die Proben, deren Extinktionswert im Bereich von 0,02 oberhalb oder unterhalb des Grenzwertes lag, wurden als grenzwertig bezeichnet.

2.4.4 Kultureller Nachweis von *Helicobacter pylori*, Ureasetest und Polymerasekettenreaktion

Verwendete Nährmedien:

BHI-Selektiv-Agar für *H. pylori*: Brain-Heart-Infusion-Broth (DIFCO Laboratories, Detroit, USA) mit 7% Pferdeblut; Antibiotikazusätze: Vancomycin 3 mg/l, Nalidixinsäure 10 mg/l, Amphotericin 2 mg/l

Kochblutagar: Chocolat-Agar mit PolyVitex (Fertigplatte, Biomerieux, Nürtingen)

Blutagar: Columbia-Agar mit Schafblut (Fertigplatte, Oxoid, Wesel)

BHI-Bouillon für *H. pylori*: Brain-Heart-Infusion-Broth (DIFCO) mit 0,25% Hefe-Extrakt und 10% Pferdeblut; Antibiotikazusätze: Vancomycin 3 mg/l, Nalidixinsäure 10 mg/l, Amphotericin 2 mg/l

Urease-Testbouillon für *H. pylori*: KH_2PO_4 (2,0 g), NaCl (5,0 g), Phenolrot (als pH-Indikator, 0,04 g), Aqua dest. (1000 ml); pH 6,8 +/- 0,2, autoklavieren (121°C für 20 min, abkühlen bis 80°C), 50 ml/l 40% Harnstoff-Lösung bei 50°C zugeben.

Die Herstellung der Urease-Testbouillon, BHI-Selektiv-Agar und -Bouillon erfolgte durch das Nährbodenlabor des Instituts für Infektionsmedizin des UK S-H Campus Kiel.

Kultureller Nachweis: Zum direkten Nachweis von eventuell im Rachenspülwasser vorhandenen *H. pylori* wurde ein kultureller Nachweis durchgeführt. Hierzu wurde mithilfe einer Öse Rachenspülwasser auf je einen Kochblut- und einen BHI-Selektivagar für *H. pylori* ausgestrichen und bei 37°C unter mikroaerophilen Bedingungen bebrütet. Zur Herstellung des mikroaerophilen Milieus wurden Töpfe des GasPak®-System (Merck, Darmstadt) nach Angaben des Herstellers verwendet. Zusätzlich wurde Rachenspülwasser zur aeroben Kontrolle auf Blutagar ausgestrichen (8 Proben pro Platte) und bei 37°C bebrütet. Das Bakterienwachstum wurde alle 48 Stunden dokumentiert. Für *H. pylori* verdächtige kleine, farblose Kolonien wurden auf Kochblut-, BHI-Selektiv- und Blutagar isoliert und, um eine Kontamination zu vermeiden, in gesonderten Töpfen inkubiert. Um verdächtige Kulturen als *H. pylori* zu verifizieren, wurden folgende Testungen zum Nachweis von *H. pylori*-typischen Enzymen durchgeführt: Urease-Nachweis mit Urease-Testbouillon, Oxidase-Nachweis mit Bactident® Oxidase (Merck, Darmstadt) und Katalase-Nachweis mit H_2O_2 . Zusätzlich wurden Gramfärbungen angefertigt, um durch den Nachweis gramnegativer, gewundener Bakterien ein *H. pylori*-Wachstum zu bestätigen.

Ureasetest: Zum Nachweis des *H. pylori*-typischen Enzyms Urease wurden 25 µl Rachenspülwasser in 1000 µl Urease-Testbouillon gegeben. Bei Anwesenheit von Urease ergibt die Bouillon einen Farbumschlag von orange zu rot, wobei die Konzentration der Urease mit der Farbintensität korreliert. Die Proben wurden bei Raumtemperatur inkubiert und sieben Tage lang täglich abgelesen.

Bei Urease-positiven Proben wurde der Probenansatz zur Anzucht der Urease-produzierenden Bakterien auf Kochblut-, BHI-Selektiv- und Blutagar ausgestrichen. Die Ausstriche auf dem Blutagar fungierten hierbei als aerobe Kontrolle. Die Kochblut- und BHI-Selektivagarplatten wurden unter mikroaerophilen Bedingungen inkubiert. Alle Platten wurden bei 37°C bebrütet. Bei Wachstum von *H. pylori* verdächtigen Kolonien wurden diese auf Oxidase, Katalase und Urease getestet. Außerdem wurde ein Grampräparat angefertigt. Bei Wachstum von Kontaminationen wurden diese auf Urease getestet, um sie als Verursacher des Farbumschlages in der Urease-Testung des Rachenspülwassers ausschließen zu können.

Polymerasekettenreaktion: Um ein mögliches Auftreten von *H. pylori* im Oropharynx nachzuweisen, wurde eine Untersuchung des Sputums mittels PCR durchgeführt. Die Untersuchung wurde freundlicherweise durch Herrn Dr. Thomas Juretzek aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Carl-Thiem-Klinikums in Cottbus durchgeführt. Auf *H. pylori*-DNA wurden insgesamt 101 Sputumproben sowie einige Proben *H. pylori*-Suspension mit Rachenspülwasser in unterschiedlichen Verdünnungen getestet. Im Einzelnen wurde Rachenspülwassersuspension unverdünnt sowie in den Verdünnungen von 1:10, 1:1000 und 1:10⁶ getestet. Weiterhin wurden vier Proben von Rachenspülwasser in Ureasebouillon mit positiven Urease-Testergebnissen unterschiedlicher Intensität untersucht. Das Patientenmaterial von 0,1 bis 0,5 ml wurde mit dem QIAmp DNA Mini Kit nach Standardprotokoll (Qiagen, Hilden) aufgearbeitet:

- Zugabe von 20 µl der Proteinase-K-Stammlösung in ein 1,5-ml-Reaktionsgefäß
- Zugabe von 200 µl der Probe. Bei kleinerem Probenvolumen wurde mit PBS aufgefüllt
- Zugabe von 200 µl AL-Puffer. Mischen für 15 s auf einem Vortexgerät
- Inkubation für 10 min bei 56 °C
- Kurze Zentrifugation der 1,5-ml-Reaktionsgefäße, um Kreuzkontaminationen durch Verspritzen von Probenflüssigkeit im Deckelinneren beim Öffnen der Gefäße zu vermeiden.
- Zugabe von 200 µl Ethanol (96%), Mischen für 15 s auf einem Vortexgerät.

- Kurze Zentrifugation der Reaktionsgefäße zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen
- Auftrag der Mischung auf die QIAmp Spinsäule in einem 2-ml-Collection-Tube. Nach Schließen des Deckels Zentrifugation für 1 min bei 6000 x g (8000 rpm). Überführen der QIAmp Spinsäule in ein neues 2-ml-Collection-Tube als Auffanggefäß. Verwerfen des benutzten Gefäßes mitsamt Filtrat.
- Zugabe von 500 µl AW1-Puffer. Zentrifugation des verschlossenen Gefäßes für 1 min bei 6000 x g (8000 rpm). Überführen der QIAmp Spinsäule in ein neues 2-ml-Collection-Tube als Auffanggefäß. Verwerfen des benutzten Gefäßes mitsamt Filtrat.
- Zugabe von 500 µl AW2-Puffer. Zentrifugation des verschlossenen Gefäßes für 3 min bei maximaler Drehzahl (20.000 x g; 14.000 rpm).
- Überführen der QIAmp Spinsäule in ein neues 1,5-ml-Collection-Tube als Auffanggefäß. verwerfen des benutzten Gefäßes mitsamt Filtrat.
- Zugabe von 60 µl Elutions-(AE-)Puffer oder destilliertem Wasser auf die Säule. Inkubation für 1 min bei Raumtemperatur. Zentrifugation der Spinsäule für 1 min bei 6000 x g (8000 rpm).

Die Nukleinsäure wurde in 60 µl AE-Puffer eluiert und die nested PCR unmittelbar danach durchgeführt. Die Auftrennung der Produkte erfolgte im 2% Agarosegel (TBE-Puffer), die Gele wurden mit Ethidiumbromid gefärbt und mit UV-Licht detektiert. Als Positivkontrolle wurde ein *H. pylori*-Stamm genutzt, welcher im Institut für Mikrobiologie und Krankenhaus-hygiene in Cottbus kultiviert wurde. Die Endkonzentration in der PCR waren ungefähr fünf Genome *H. pylori*.

Primer der 1. PCR:	hpyl1 AAG CTT TTA GGG GTG TTA GGG GTT
	hpyl2 AAG CTT ACT TTC TAA CAC TAA CGC
Position im Ureasegen:	ure L-Region (pos. 784-808; 1054-1085)
Primer der nested PCR:	hypl3 CTT TCT TCT CAA GCA ATT GTC
	hypl4 CAA GCC ATC GCC GGT TTT AGC
Position im Ureasegen:	ure L-Region (pos. 829-849; 1012-1032)

Unklare PCRs, PCRs mit Banden in der erwarteten Größe und mit Nebenbanden wurden mit der LightCycler-PCR nachuntersucht (Oleastro et al. 2003; Kerr et al. 2000).

2.5 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung von Patientendaten und Ergebnissen erfolgte mit Microsoft Excel. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 15, SPSS GmbH Software, München) in Vierfeldertafel mit dem exakten Test nach Fisher. Odds ratios wurden berechnet, welche das Risiko angeben, z.B. eine Atherosklerose zu entwickeln. Werte < 1 deuten auf ein geringeres Risiko, Werte > 1 auf ein höheres Risiko hin. Ein Wert von 2 z.B. würde bedeuten, dass das Risiko an einer Krankheit zu erkranken, zwei Mal so hoch gegenüber der Vergleichspopulation ist, während ein Wert von 1 keine Änderung des Risikos gegenüber der Vergleichspopulation anzeigt. Signifikanzen wurden bei p-Werten $< 0,05$ angenommen. Sie sind in den Tabellen **fett** hervorgehoben. Übereinstimmungen zwischen den Testformen wurden mit dem kappa-Wert angegeben:

<u>kappa (κ)</u>	<u>Übereinstimmung</u>
$< 0,1$	keine
0,1-0,4	schwache
0,41-0,6	deutliche
0,61-0,8	starke
0,81-1,0	fast vollständige

Die Prävalenz einer bestimmten Krankheit ist der Anteil der Personen einer definierten Population, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankten. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff mehrfach auf verschiedene Personengruppen angewendet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Serologie

3.1.1 Seroprävalenz bei Patienten und Kontrollpersonen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte zunächst im Vergleich der Seroprävalenz für *H. pylori* bei Patienten und Kontrollpersonen. Weiterhin erfolgte die Auswertung der Daten sowohl in Abhängigkeit des Geschlechtes als auch nach dem Alter (Grenze ≤ 60 Jahre bzw. > 60 Jahre). Außerdem erfolgte eine Auswertung, in welcher beide Kriterien zugleich berücksichtigt wurden, was allerdings zu zum Teil zu sehr kleinen Fallzahlen bzw. nicht auswertbaren Daten führte. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 und Tab. 8 aufgeführt. Bei allen durchgeführten serologischen Testmethoden bestand die Möglichkeit eines fraglich positiven Ergebnisses. Empfehlung der Hersteller in solchen Fällen ist, eine erneute Testung nach definiertem Zeitabstand durchzuführen. Da uns dieses im Rahmen dieser Studie nicht möglich war, wurden die fraglichen Ergebnisse in der statistischen Auswertung, als nicht auswertbar nicht miteinbezogen. Die Verteilung der Geschlechter in Patienten- und Kontrollgruppe wurde ebenfalls in die statistische Auswertung miteinbezogen, um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse zu erkennen. Hierbei zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an männlichen Patienten, sowie an weiblichen Kontrollpersonen (Tab. 4).

Tab. 4: Geschlechterverteilung bei Patienten und Kontrollpersonen.

	Patienten	Kontrollpersonen
Männlich	159 (85,48%)	120 (67,17%)
Weiblich	27 (14,52%)	59 (49,17%)
Odds ratio	2,895 (1,733-4,838)	
p-Wert	0,0001	

Zunächst wurden alle Sera der Patienten (n = 186) und der Kontrollpersonen (n = 179) mit einem ELISA als Suchtest auf IgG- und IgA-Antikörper gegen *H. pylori* untersucht. Hierbei ergab sich eine Seroprävalenz für IgG-Antikörper von 86,9% [159/183] in der Patientengruppe und von 82,4% [145/176] in der Kontrollgruppe. Positiv auf IgA-Antikörper waren 62,8% [113/180] der Patienten und 58,5% [103/176] der Kontrollpersonen. Signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz konnten nicht festgestellt werden (Abb. 2; Tab 5).

Bei den Patienten, die bis zu 60 Jahre alt waren, zeigte sich im IgG-ELISA eine Seroprävalenz von 85,5% [71/83] im Vergleich zu 79% [64/81] in der Kontrollgruppe. Ältere Patienten (> 60 Jahre) wiesen in 88% [88/100], ältere Kontrollpersonen in 85,3% [81/95] IgG-Antikörper auf. Im IgA ELISA ließ sich bei den Patienten bis 60 Jahre eine Seroprävalenz von 55% [44/80] nachweisen, im Vergleich zu 58% [47/81] in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten über 60 Jahre ließen sich bei einem Anteil von 69% [69/100] Antikörper nachweisen, im Vergleich zu 58,9% [56/95] bei den zugehörigen Kontrollpersonen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Seroprävalenz (Abb. 3). Bei der Auswertung in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigten männliche Patienten eine IgG-Seroprävalenz von 85,3% [133/156] sowie männliche Kontrollpersonen eine Seroprävalenz von 78,6% [92/117]. Bei den Frauen waren im Test auf IgG-Antikörper in der Patientengruppe 96,3% [26/27] und in der Kontrollgruppe 89,8% [53/59] der getesteten Sera positiv. Im IgA ELISA wiesen bei den Männern 60,4% [93/154] der getesteten Patientensera und 56,4% [66/117] der getesteten Kontrollsera ein positives Testergebnis auf. Bei den Frauen waren es 76,9% [20/26] der Patientengruppe und 62,7% [37/59] der Kontrollgruppe (Abb. 4; Tab. 5).

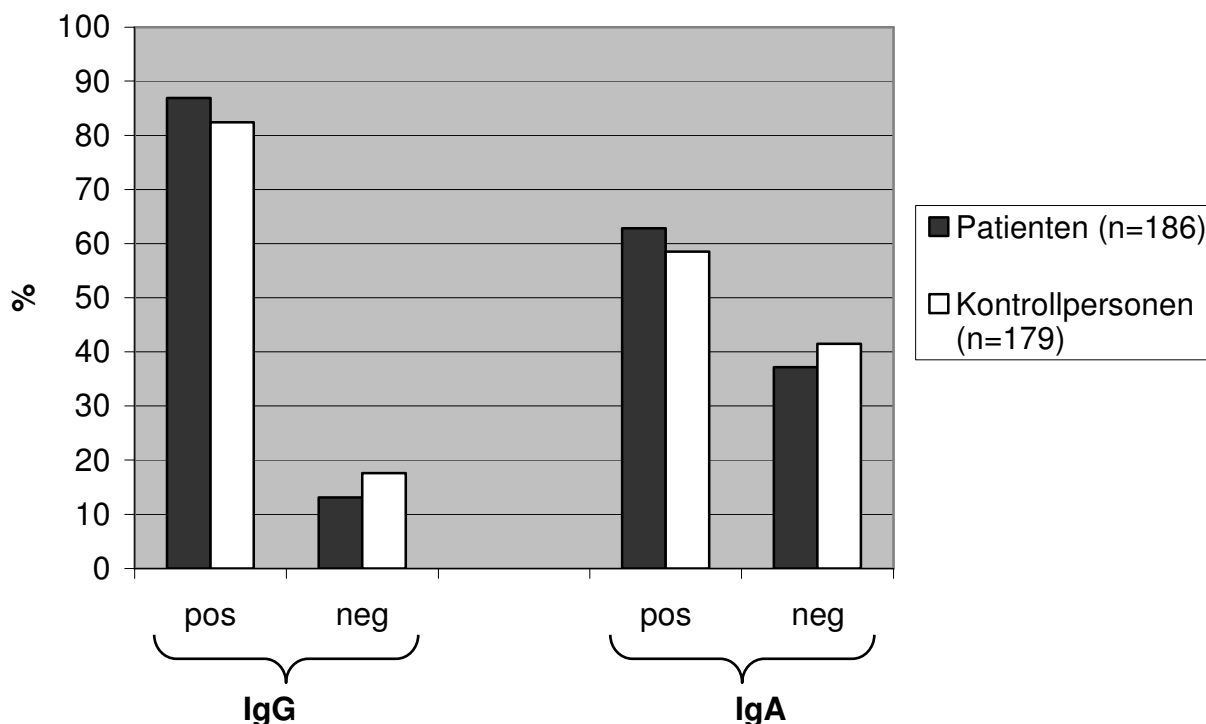


Abb. 2: Seroprävalenz (IgG/IgA) von Patienten und Kontrollpersonen mittels ELISA für *H. pylori*.

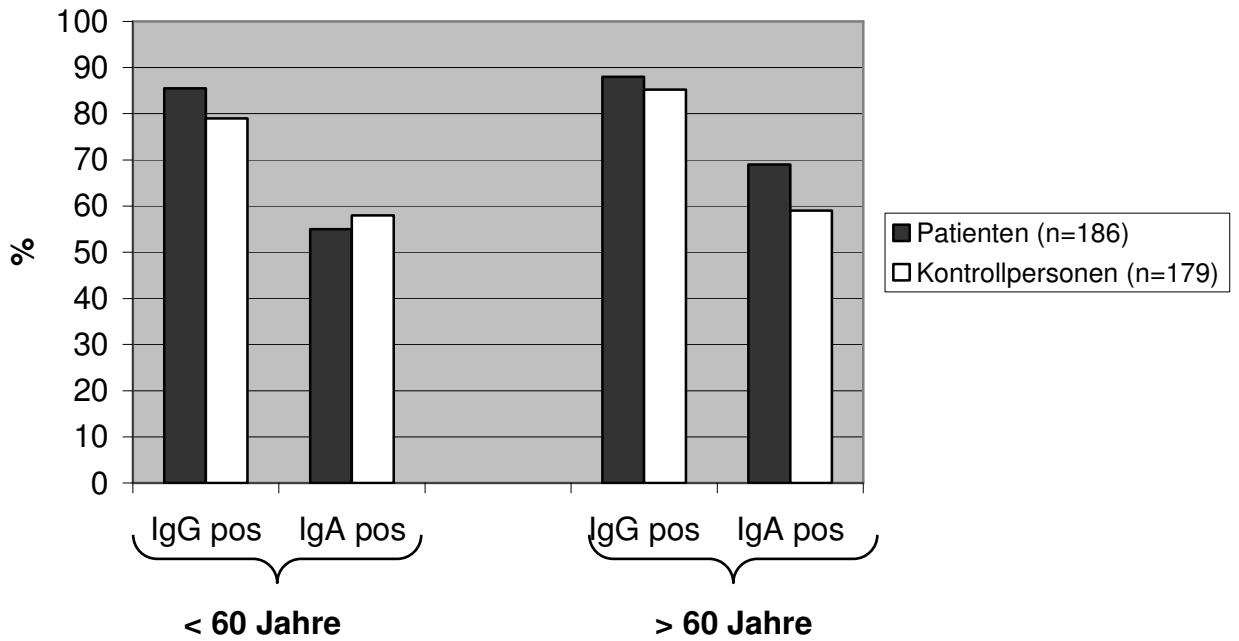


Abb. 3: Seroprävalenz (IgG/IgA) von Patienten und Kontrollpersonen mittels ELISA in Abhängigkeit des Alters.

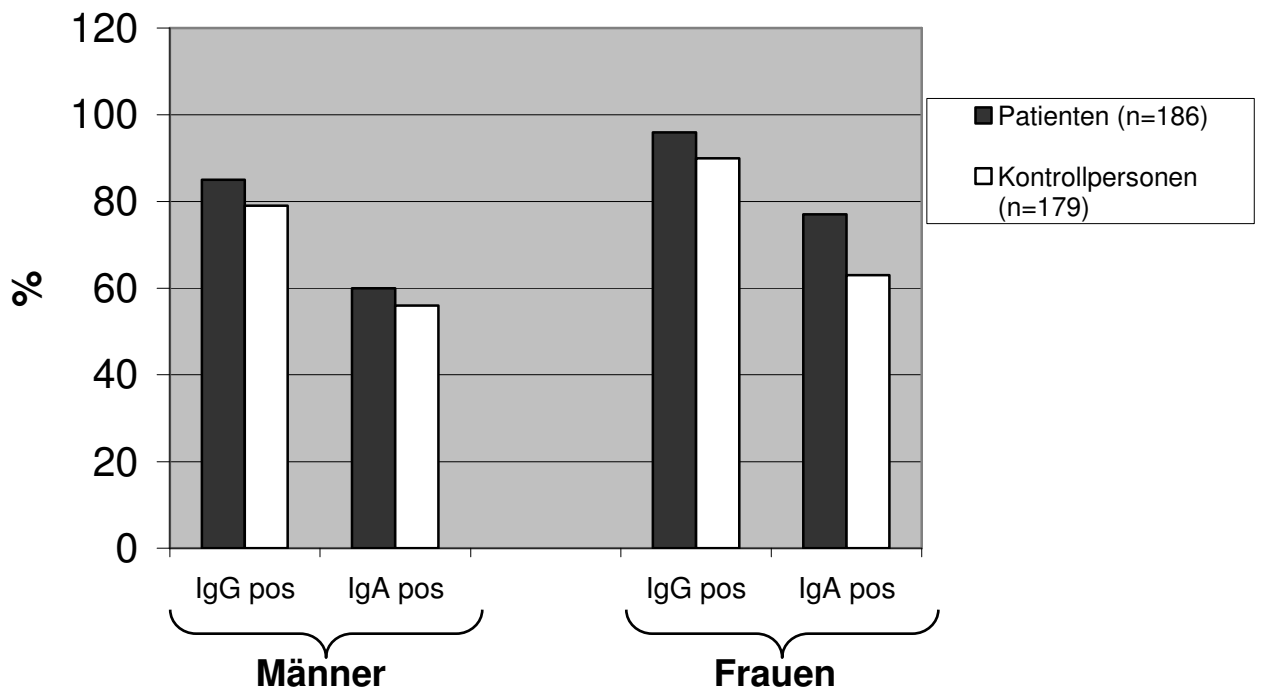


Abb. 4: Seroprävalenz (IgG/IgA) von Patienten und Kontrollpersonen mittels ELISA in Abhängigkeit des Geschlechts.

Tab. 5: *H. pylori*-Seroprävalenz bei Patienten und Kontrollpersonen in ELISA und Immunblot.

<i>H. pylori</i> -Seroprävalenz bei Patienten und Kontrollpersonen						
Test	Patienten (n = 186)*		Kontrollen (n = 179)*		Odds ratio	p-Wert
	pos	neg	pos	neg		
ELISA IgG						
gesamt	159 (86,9%)	24 (13,1%)	145 (82,4%)	31 (17,6%)	1,416 (0,794-2,525)	0,245
Alter ≤ 60	71 (85,5%)	12 (14,5%)	64 (79,0%)	17 (21,0%)	1,572 (0,697-3,546)	0,310
Alter > 60	88 (88,0%)	12 (12,0%)	81 (85,3%)	14 (14,7%)	1,267 (0,554-2,899)	0,675
Männer	133 (85,3%)	23 (14,7%)	92 (78,6%)	25 (21,4%)	1,572 (0,840-2,941)	0,198
Männer ≤ 60	60 (83,3%)	12 (16,7%)	44 (74,6%)	15 (25,4%)	1,704 (0,726-4,000)	0,279
Männer > 60	73 (86,9%)	11 (13,1%)	48 (82,8%)	10 (17,2%)	1,383 (0,545-3,509)	0,631
Frauen	26 (96,3%)	1 (3,7%)	53 (89,8%)	6 (10,2%)	2,941(0,337-25,641)	0,425
Frauen ≤ 60	11 (100,0%)	0 (0,0%)	20 (90,9%)	2 (9,1%)	0,909 (0,797-1,037)	0,542
Frauen > 60	15 (93,8%)	1 (6,3%)	33 (89,2%)	4 (10,8%)	1,818(0,187-17,544)	> 0,99
ELISA IgA						
gesamt	113 (62,8%)	67 (37,2%)	103 (58,5%)	73 (41,5%)	1,195 (0,781-1,828)	0,448
Alter ≤ 60	44 (55,0%)	36 (45,0%)	47 (58,0%)	34 (42,0%)	0,884 (0,474-1,650)	0,752
Alter > 60	69 (69,0%)	31 (31,0%)	56 (59,0%)	39 (41,1%)	1,550 (0,861-2,793)	0,179
Männer	93 (60,4%)	61 (39,6%)	66 (56,4%)	51 (43,6%)	1,178 (0,724-1,919)	0,535
Männer ≤ 60	38 (54,3%)	32 (45,7%)	35 (59,3%)	24 (40,7%)	0,814 (0,414-1,642)	0,597
Männer > 60	55 (65,5%)	29 (34,5%)	31 (53,5%)	27 (46,6%)	1,653 (0,833-3,279)	0,165
Frauen	20 (76,9%)	6 (23,1%)	37 (62,7%)	22 (37,3%)	1,980 (0,691-5,682)	0,222
Frauen ≤ 60	6 (60,0%)	4 (40,0%)	12 (54,6%)	10 (45,5%)	1,250 (0,274-5,714)	> 0,99
Frauen > 60	14 (87,5%)	2 (12,5%)	25 (67,6%)	12 (32,4%)	3,356(0,656-17,241)	0,182
Immunblot IgG						
gesamt	110 (64,3%)	61 (35,7%)	110 (78,6%)	30 (21,4%)	0,492 (0,295-0,820)	0,008
Alter ≤ 60	38 (49,4%)	39 (50,7%)	46 (73,0%)	17 (27,0%)	0,360 (0,176-0,735)	0,006
Alter > 60	72 (76,6%)	22 (23,4%)	64 (83,1%)	13 (16,9%)	0,665 (0,310-1,427)	0,343
Männer	91 (63,2%)	53 (36,8%)	74 (84,1%)	14 (15,9%)	0,325 (0,167-0,631)	0,001
Männer ≤ 60	32 (48,5%)	34 (51,5%)	34 (79,1%)	9 (7,0%)	0,249 (0,103-0,600)	0,001
Männer > 60	59 (75,6%)	19 (24,4%)	40 (88,9%)	5 (11,1%)	0,388 (0,134-1,125)	0,099
Frauen	19 (70,4%)	8 (29,6%)	36 (69,2%)	16 (30,8%)	1,056 (0,383-2,907)	> 0,99
Frauen ≤ 60	6 (54,6%)	5 (45,5%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	0,800 (0,181-3,534)	> 0,99
Frauen > 60	13 (81,3%)	3 (18,8%)	24 (75,0%)	8 (25,0%)	1,445 (0,326-6,410)	0,729
Immunblot IgA						
gesamt	78 (47,9%)	85 (52,2%)	74 (54,0%)	63 (46,0%)	0,781 (0,496-1,232)	0,299
Alter ≤ 60	27 (37,0%)	46 (63,0%)	30 (50,0%)	30 (50,0%)	0,587 (0,293-1,175)	0,160
Alter > 60	51 (56,7%)	39 (43,3%)	44 (57,1%)	33 (42,9%)	0,980 (0,531-1,812)	> 0,99
Männer	65 (47,5%)	72 (52,6%)	50 (55,6%)	40 (44,4%)	0,722 (0,423-1,232)	0,278
Männer ≤ 60	24 (38,7%)	38 (61,3%)	24 (55,8%)	19 (44,2%)	0,500 (0,227-1,101)	0,111
Männer > 60	41 (54,7%)	34 (45,3%)	26 (55,3%)	21 (44,7%)	0,974 (0,468-2,028)	> 0,99
Frauen	13 (50,0%)	13 (50,0%)	24 (51,1%)	23 (48,9%)	0,959 (0,368-2,500)	> 0,99
Frauen ≤ 60	3 (27,3%)	8 (72,7%)	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0,687 (0,131-3,610)	> 0,99
Frauen > 60	10 (66,7%)	5 (33,3%)	18 (60,0%)	12 (40,0%)	1,333 (0,364-4,878)	0,752

* = Bezeichnet die gesamte Gruppe; nicht auswertbare Ergebnisse wurden jeweils nicht mit in die statistische Auswertung miteinbezogen.

Sodann wurden alle im ELISA positiv getesteten Sera zusätzlich zur Bestätigung mit einem Immunblot (Viramed) auf IgG und IgA Antikörper untersucht. Außerdem erfolgte eine Differenzierung in hoch- (Typ I) bzw. niedrig-pathogene (Typ II) Stämme. Die Einstufung erfolgte nach den Auswertungskriterien des Herstellers (siehe 2.3.2), welche eine hohe Pathogenität

(Typ I-Stamm) durch das Vorkommen von *VacA*- und/oder *CagA*-Banden definieren sowie eine niedrige Pathogenität (Typ II-Stamm) am Fehlen beider Faktoren.

Im IgA-Immunblot zeigten sich 47,9% [78/163] der Patienten und 54% [74/145] der insgesamt getesteten Kontrollpersonen positiv für IgA-Antikörper (Abb. 5). Bei den Personen bis 60 Jahre wiesen 37% [27/73] der Patienten und 50% [30/60] der Kontrollen IgA-Antikörper auf, bei den Patienten über 60 Jahre waren es 56,7% [51/90] sowie bei den Kontrollpersonen über 60 Jahre 57,1% [44/77] (Abb. 6). In der Auswertung nach Abhängigkeit vom Geschlecht wurden 47,5% [65/137] der männlichen Patienten sowie 55,6% [50/90] der männlichen Kontrollpersonen positiv getestet. Bei den Frauen waren es 50% [13/26] der Patienten und 51,1% [24/47] der Kontrollpersonen (Abb. 7). In den gesamten Ergebnissen des IgA-Immunblots ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe feststellen (Tab. 5).

In der Differenzierung der positiv getesteten Sera in hoch- bzw. niedrigpathogene *H. pylori*-Stämme zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Hier konnten in der Patientengruppe 87,2% [68/78] der IgA-positiven Fälle als Typ I und 12,8% [10/78] als Typ II eingestuft werden. In der Kontrollgruppe konnten 86,5% [64/74] der positiv getesteten Fälle als Typ I und 13,5% [10/74] als Typ II zugeordnet werden (Abb. 8; Tab. 6a). Bei den männlichen Patienten belief sich die Verteilung der positiv getesteten Fälle zu 84,6% [55/65] auf Typ I und zu 15,4% auf Typ II [10/65], während bei den männlichen Kontrollpersonen 90% der positiven Fälle Typ I [45/50] und 10% Typ II [5/50] zuzuordnen waren. Bei den Frauen waren in der Patientengruppe 100% Typ I zuzuordnen [n = 13], in der Kontrollgruppe ergab sich eine Verteilung von 79,2% der Fälle Typ I [19/24] und 20,8% Typ II [5/24] (Tab. 6a). In der Auswertung in Abhängigkeit des Geschlechtes zeigte sich bei den Personen ≤ 60 Jahre eine Seroprävalenz bei den Patienten von 92,6% [25/27] für Typ I und von 7,4% [2/27] für Typ II, sowie von 93,3% [28/30] für Typ I und 6,7% [2/30] bei den Kontrollpersonen. Bei den Personen > 60 Jahre betrug die Seroprävalenz in der Patientengruppe 84,3% [43/51] für Typ I und 15,7% [8/51], sowie in der Kontrollgruppe 81,8% [36/44] für Typ I und 18,2% [8/44] für Typ II.

Im IgG-Immunblot waren 64,3% [110/171] der Patienten und 78,6% [110/140] der Kontrollpersonen positiv auf IgG-Antikörper. Somit zeigte sich in der Kontrollgruppe eine signifikant höhere Seroprävalenz ($p = 0,008$; Abb. 5). In der nach Geschlechtern getrennten Auswertung

zeigte sich jedoch, dass dieser Unterschied nur zwischen den männlichen Personen von Patienten und Kontrollgruppe besteht (Abb. 7). Hier waren 63,2% [91/144] der Patienten und 84,1% [74/88] der Kontrollpersonen positiv auf IgG-Antikörper ($p = 0,001$), während bei den weiblichen Personen 70,4% [19/27] der Patienten und 69,2% [36/52] der Kontrollen positiv waren [$p = > 0,999$]. Durch die altersabhängige Auswertung der Ergebnisse konnte zudem belegt werden, dass dieser Unterschied nur bei den Personen bis zu 60 Jahren besteht (Abb. 6). Bei den Patienten bis zu 60 Jahren wurden 49,4% [38/77] sowie 73% [46/63] der Kontrollpersonen positiv auf IgG-Antikörper getestet ($p = 0,006$). Bei den Personen über 60 Jahre hingegen waren es 76,6% [72/94] der Patienten und 83,1% [64/77] der Kontrollpersonen ($p = 0,343$; Tab. 5).

Die Differenzierung in hoch- bzw. niedrigpathogene *H. pylori*-Stämme zeigte auch im IgG-Immunblot keine signifikanten Unterschiede. In der Patientengruppe waren 71,8% [79/110] der positiv getesteten Personen positiv für Typ I und 28,2% [31/110] positiv für Typ II, während sich in der Kontrollgruppe 70,9% [78/110] der positiven Fälle zu Typ I und 29,1% [32/110] Typ II zuordnen ließen (Abb. 8; Tab. 6b). Hier waren auch in der nach Geschlechtern getrennten Auswertung keine Unterschiede zu erkennen. Bei den Männern erwiesen sich 72,5% [66/91] der positiven Fälle in der Patientengruppe als Typ I und 27,5% [25/91] als Typ II, in den positiv getesteten Sera der Kontrollgruppe waren es für Typ I 70,3% [52/74] und für Typ II 29,7% [22/74]. Bei den Frauen stellten sich in der Patientengruppe 68,4% [13/19] der Fälle als Typ I und 31,6% [6/19] als Typ II heraus. In der Kontrollgruppe waren es für Typ I 72,2% [26/36] und für Typ II 27,8% [10/36] der Fälle. Bei den IgG-positiven Fällen der Patienten bis 60 Jahre zeigte sich eine Verteilung von 71,1% [27/38] für Typ I und 29% [11/38] für Typ II, während in den Fällen der Kontrollgruppe 71,7% [33/46] positiv für Typ I und 28,3% [13/46] positiv für Typ II waren. Bei den Personen über 60 Jahre verteilten sich die positiv getesteten Fälle auf 72,2% [52/72] Typ I und 27,8% [20/72] Typ II in der Patientengruppe und auf 70,3% [45/64] Typ I sowie 29,7% [19/64] Typ II in der Kontrollgruppe (Tab. 6b).

Tab. 6: Vergleich der Verteilung der *H. pylori*-Stämme nach der Pathogenität im Immunblot für IgA (6a) und IgG (6b) bei Patienten und Kontrollpersonen.

Tab. 6a: IgA, %						
	Patienten		Kontrollpersonen		Odds ratio	p-Wert
	Typ I	Typ II	Typ I	Typ II		
gesamt	87,18 (n=78)	12,82	86,49 (n=74)	13,51	1,063 (0,415-2,722)	> 0,99
Alter	92,59 (n=27)	7,41	93,33 (n=30)	6,67	0,893 (0,117-6,817)	> 0,99
Alter	84,31 (n=51)	15,69	81,82 (n=44)	18,18	1,194 (0,408-3,501)	0,789
Männer	84,62 (n=65)	15,38	90 (n=50)	10	0,611 (0,195-1,918)	0,578
Männer	91,67 (n=24)	8,33	91,67 (n=24)	8,33	1 (0,129-7,746)	> 0,99
Männer	80,49 (n=41)	19,51	88,46 (n=26)	11,54	0,538 (0,129-2,248)	0,508
Frauen	100 (n=13)	0	79,17 (n=24)	20,83	1,263 (1,029-1,551)	0,14
Frauen	100 (n=3)	0	100 (n=6)	0		
Frauen	100 (n=10)	0	72,22 (n=18)	27,78	1,385 (1,040-1,844)	0,128

Tab. 6a: IgG, %						
	Patienten		Kontrollpersonen		Odds ratio	p-Wert
	Typ I	Typ II	Typ I	Typ II		
gesamt	71,82 (n=110)	28,18	70,91 (n=110)	29,09	1,045 (0,583-1,876)	> 0,99
Alter	71,05 (n=38)	28,95	71,74 (n=46)	28,26	0,967 (0,374-2,501)	> 0,99
Alter	72,22 (n=72)	27,78	70,31 (n=64)	29,69	1,098 (0,552-2,310)	0,851
Männer	72,53 (n=91)	27,47	70,27 (n=74)	29,73	1,117 (0,567-2,201)	0,862
Männer	68,75 (n=32)	31,25	70,59 (n=34)	29,41	0,917 (0,321-2,620)	> 0,99
Männer	74,58 (n=59)	25,42	70 (n=40)	30	1,257 (0,514-3,076)	0,651
Frauen	68,42 (n=19)	31,58	72,22 (n=36)	27,78	0,833 (0,248-2,799)	0,765
Frauen	83,33 (n=6)	16,67	75 (n=12)	25	1,667 (0,135-20,578)	> 0,99
Frauen	61,54 (n=13)	38,46	70,83 (n=24)	29,17	0,659 (0,159-2,732)	0,716

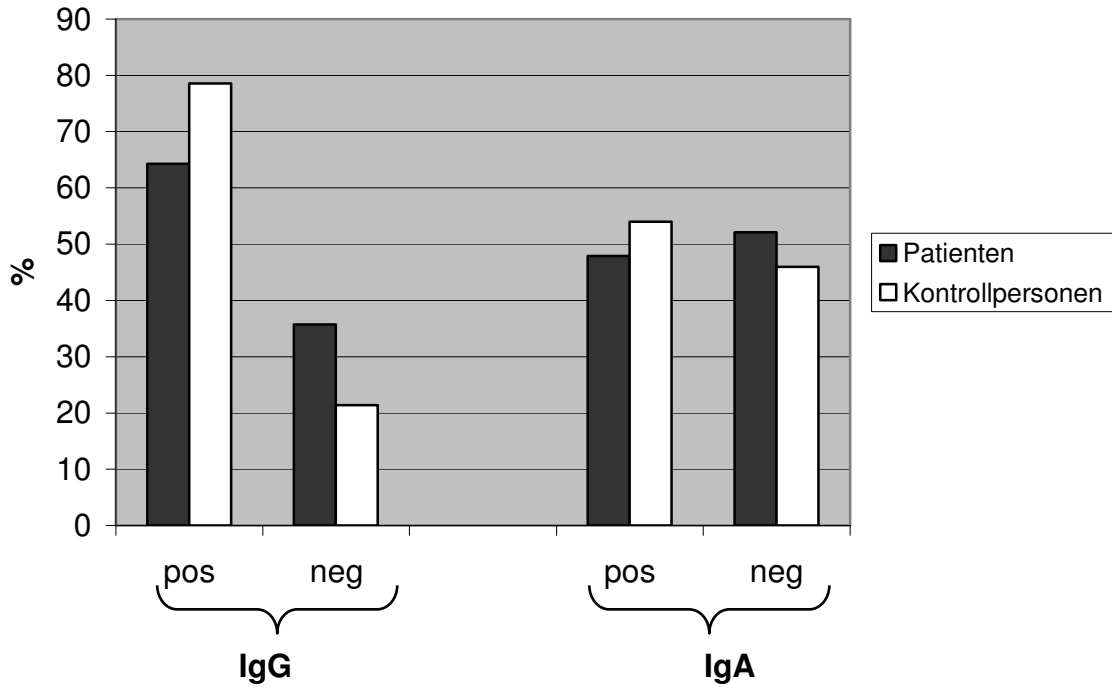


Abb. 5: Seroprävalenz (IgG/IgA) für *H. pylori* bei Patienten und Kontrollpersonen mittels Immunblot.

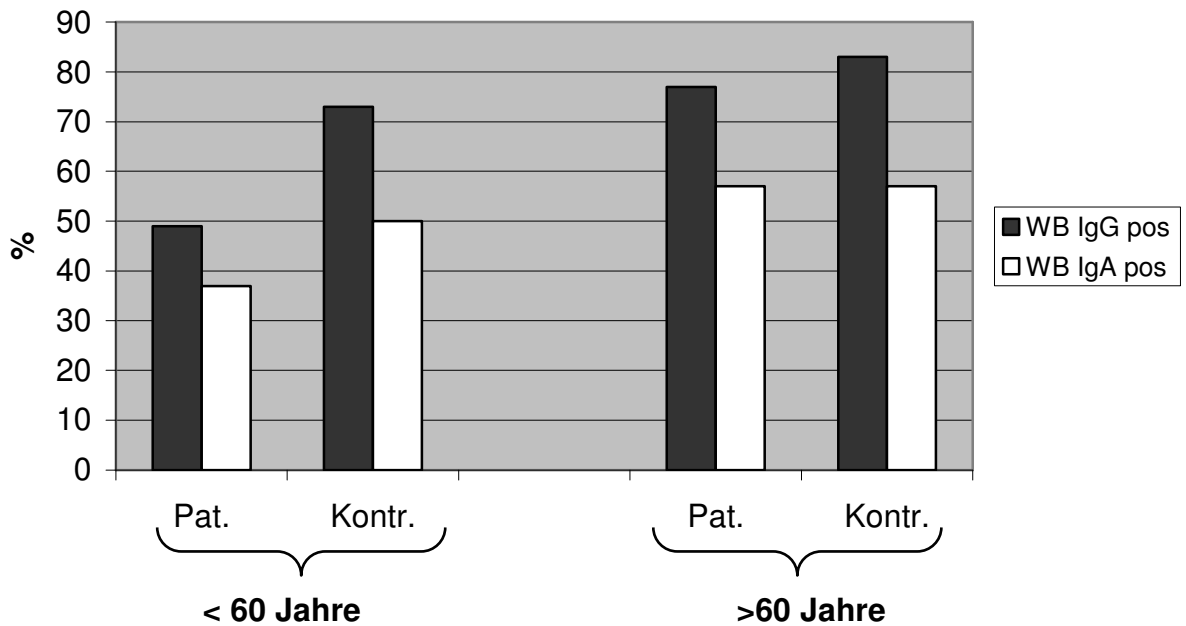


Abb. 6: Seroprävalenz (IgG/IgA) für *H. pylori* im Immunblot in Abhängigkeit des Alters.

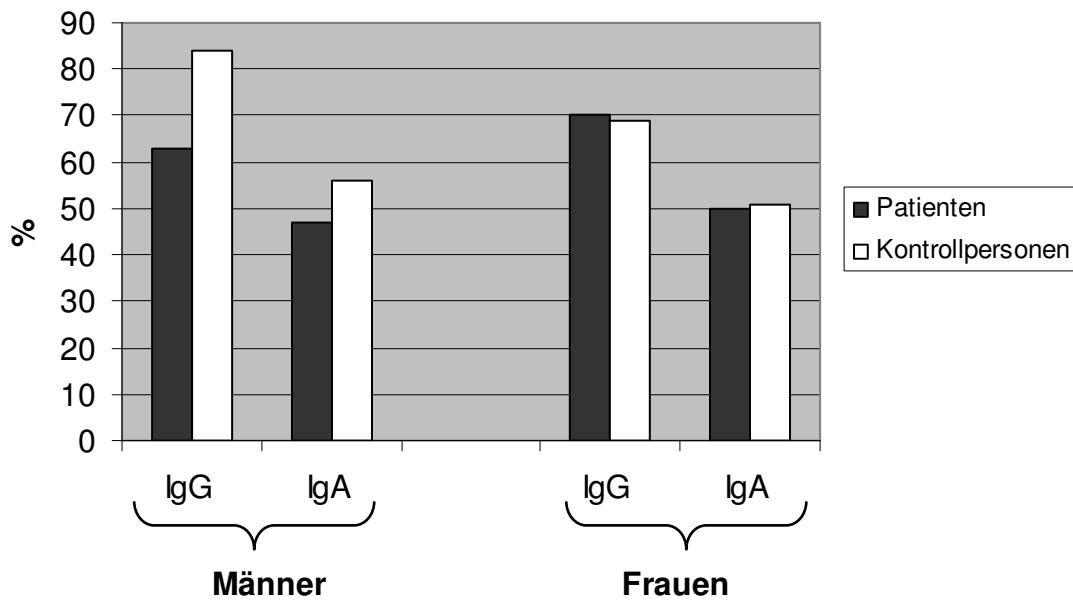


Abb. 7: Seroprävalenz (IgG/IgA) für *H. pylori* im Immunblot in Abhängigkeit vom Geschlecht.

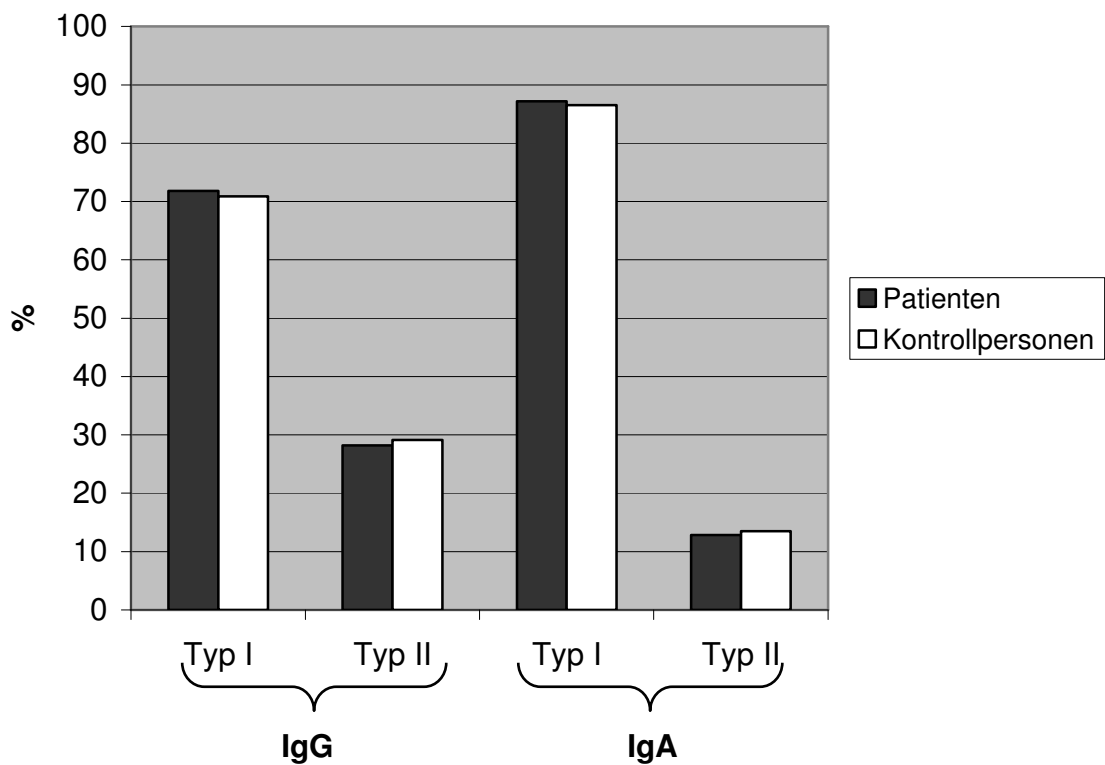


Abb. 8: Verteilung von hoch- (Typ I) bzw. niedrigpathogenen (Typ II) *H. pylori*-Stämmen bei Patienten und Kontrollpersonen im Immunblot für IgG und IgA.

3.1.2 Seroprävalenz bei Patienten mit und ohne rezivierende Koronarstenosen

Die Patienten, bei denen eine Kontrollangiographie durchgeführt wurde, wurden gesondert miteinander verglichen, um eine eventuelle Assoziation einer Infektion mit *H. pylori* mit rezidivierenden Koronarstenosen nachzuweisen. Die statistische Auswertung verlief wie unter 2.5 und 3.1.1 beschrieben. Um die bekannten Risikofaktoren als mögliche Confounder auszuschließen, erfolgte eine statistische Auswertung im Bezug auf unterschiedliches Auftreten der Risikofaktoren bei den Patienten mit und ohne Rezidiv. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von arterieller Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Adipositas und familiärer Belastung. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten in der Verteilung der Geschlechter in den Gruppen mit und ohne Rezidiv festgestellt werden. Für Rauchen und Diabetes mellitus waren die Unterschiede zwar auch nicht signifikant, es zeigte sich jedoch tendenziell ein vermehrtes Auftreten in der Gruppe mit Rezidiv (Tab. 7).

Tab. 7: Auftreten von typischen Risikofaktoren für Atherosklerose bei Patienten mit und ohne Rezidiv.

Risikofaktor	Rezidiv		kein Rezidiv		Odds ratio	p-Wert
	ja	nein	ja	nein		
Art. Hypertonie	19 (61,29%)	12 (38,71%)	23 (63,89%)	13 (36,11)	0,895 (0,332-2,414)	> 0,99
Rauchen	16 (51,61%)	15 (48,39%)	12 (33,33%)	24 (66,67%)	2,133 (0,794-5,730)	0,145
Diabetes mellitus	8 (25,81%)	23 (74,19%)	3 (8,33%)	33 (91,67%)	3,826 (0,916-15,984)	0,096
Hyperlipoproteinämie	22 (73,33%)	8 (26,66%)	25 (69,44%)	11 (30,56%)	1,210 (0,413-3,549)	0,790
Adipositas	14 (45,16%)	17 (54,84%)	13 (36,11%)	23 (63,89%)	1,457 (0,546-3,887)	0,467
Fam. Belastung	17 (54,84%)	14 (45,16%)	18 (50%)	18 (50%)	1,214 (0,464-3,181)	0,807
Geschlecht	28 (90,32%)	3 (9,68%)	30 (83,33%)	6 (16,67%)	0,536 (0,122-2,350)	0,488

Im Serum-ELISA ergab sich eine Seroprävalenz für IgG-Antikörper von 90,3% [28/31] der Rezidiv-Gruppe und von 82,4% [28/34] in der Gruppe ohne Rezidiv (Abb. 9a; Tab. 8). In der altersabhängigen Auswertung waren bei den Personen bis 60 Jahre 100% [n = 11] der Patienten mit Rezidiv und 80% [16/20] der Patienten ohne Rezidiv positiv. Bei den Patienten mit Rezidiv über 60 Jahre zeigte sich eine Seroprävalenz von 85% [17/20] im Vergleich zu 85,7% [12/14] bei den Patienten ohne Rezidiv. In der nach Geschlechtern getrennten Auswertung waren 89,3% [25/28] der männlichen Patienten mit Rezidiv und 82,1% [23/28] der männlichen Patienten ohne Rezidiv positiv für IgG-Antikörper. Bei den Frauen waren es 100% [n = 3] der Rezidivgruppe sowie 83,3% [5/6] der Gruppe ohne Rezidiv (Tab. 8). Im Gegensatz zum IgA-ELISA ließen sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Tab. 8: Seroprävalenz (IgG/IgA) für *H. pylori* in ELISA und Immunblot bei Patienten mit und ohne Rezidiv.

Test	Rezidiv (n=31)**		kein Rezidiv (n=36)**		Odds ratio	p-Wert
	pos	neg	pos	neg		
ELISA IgG						
gesamt	28 (90,3%)	3 (9,67%)	28 (82,4%)	6 (17,7%)	2,000 (0,455-8,800)	0,48
Alter ≤ 60	11 (100,0%)	0	16 (80,0%)	4 (20,0%)	0,800 (0,643-0,996)	0,269
Alter > 60	17 (85,0%)	3 (15,0%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	1,008 (0,760-1,337)	> 0,99
Männer	25 (89,3%)	3 (10,7%)	23 (82,1%)	5 (17,9%)	1,812 (0,389-8,444)	0,705
Männer ≤ 60	9 (100,0%)	0	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,778 (0,608-0,996)	0,268
Männer > 60	16 (84,2%)	3 (15,8%)	9 (90,0%)	1 (10,0%)	1,069 (0,805-1,420)	> 0,99
Frauen	3 (100,0%)	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,833 (0,583-1,192)	> 0,99*
Frauen ≤ 60	2 (100,0%)	0	2 (100,0%)	0		*
Frauen > 60	1 (100,0%)	0	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,750 (0,426-1,321)	> 0,99*
ELISA IgA						
gesamt	23 (76,7%)	7 (23,3%)	17 (48,6%)	18 (51,1%)	3,479 (1,188-10,191)	0,024
Alter ≤ 60	10 (90,9%)	1 (9,1%)	8 (40,0%)	12 (60,0%)	15,00 (1,594-141,161)	0,008
Alter > 60	13 (68,4%)	6 (31,6%)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	1,444 (0,351-5,947)	0,724
Männer	20 (74,1%)	7 (25,9%)	13 (44,8%)	16 (55,2%)	3,516 (1,136-10,884)	0,033
Männer ≤ 60	8 (88,9%)	1 (11,1%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	12,571 (1,280-123,480)	0,019
Männer > 60	12 (66,7%)	6 (33,3%)	6 (54,6%)	5 (45,4%)	1,667 (0,358-7,768)	0,696
Frauen	3 (100,0%)	0	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,667 (0,379-1,174)	0,5*
Frauen ≤ 60	2 (100,0%)	0	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,500 (0,125-1,999)	> 0,99*
Frauen > 60	1 (100,0%)	0	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,750 (0,426-1,321)	> 0,99*
Immunblot IgG						
gesamt	15 (48,4%)	16 (51,6%)	16 (44,4%)	20 (55,6%)	1,172 (0,447-3,071)	0,809
Alter ≤ 60	6 (54,6%)	5 (45,4%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)	3,000 (0,657-13,692)	0,25
Alter > 60	9 (45,0%)	11 (55,0%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0,409 (0,102-1,640)	0,306
Männer	14 (50,0%)	14 (50,0%)	13 (43,3%)	17 (56,7%)	1,308 (0,465-3,680)	0,793
Männer ≤ 60	5 (55,6%)	4 (44,4%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)	2,708 (0,529-13,855)	0,409
Männer > 60	9 (47,4%)	10 (52,6%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0,514 (0,112-2,359)	0,466
Frauen	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,500 (0,028-8,952)	> 0,99*
Frauen ≤ 60	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0	2 (100,0%)	2,000 (0,500-7,997)	> 0,99*
Frauen > 60	0	1 (100,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,250 (0,046-1,365)	0,4*
Immunblot IgA						
gesamt	10 (32,3%)	21 (67,7%)	16 (45,7%)	19 (54,3%)	0,565 (0,207-1,544)	0,318
Alter ≤ 60	3 (27,3%)	8 (72,7%)	8 (40,0%)	12 (60,0%)	0,563 (0,114-2,787)	0,698
Alter > 60	7 (35,0%)	13 (65,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,471 (0,120-1,852)	0,321
Männer	9 (32,1%)	19 (67,9%)	14 (48,3%)	15 (51,7%)	0,508 (0,173-1,490)	0,283
Männer ≤ 60	2 (22,2%)	7 (77,8%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	0,357 (0,058-2,217)	0,406
Männer > 60	7 (36,8%)	12 (63,2%)	6 (54,6%)	5 (45,5%)	0,486 (0,107-2,199)	0,454
Frauen	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	1,000 (0,053-18,915)	> 0,99*
Frauen ≤ 60	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0	2 (100,0%)	2,000 (0,500-7,997)	> 0,99*
Frauen > 60	0	1 (100,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,500 (0,188-1,332)	> 0,99*

* Aufgrund kleiner Fallzahlen können diese Ergebnisse ungenau sein. ** Bezeichnet die Anzahl der gesamten Gruppen; nicht auswertbare Ergebnisse wurden jeweils nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

Im IgA-ELISA waren in der Gruppe mit Rezidiv 76,7% [23/30], in der Gruppe ohne Rezidiv 48,6% [17/35] positiv auf IgA-Antikörper ($p = 0,024$) (Abb. 9a; Tab. 8). Somit ist die Seroprävalenz in der Gruppe mit Rezidiv signifikant höher als in der ohne Rezidiv. In der Auswertung nach Abhängigkeit des Geschlechtes und des Alters der Daten zeigte sich, dass dieser signifikante Unterschied nur bei den männlichen und jüngeren (≤ 60 Jahre) Personen besteht. Bei den Personen ≤ 60 Jahren zeigten sich in der Gruppe mit Rezidiv 90,9% [10/11] sowie in der Gruppe ohne Rezidiv 40% [8/20] positiv ($p = 0,008$). Bei den Personen > 60 Jahren zeigten 68,4% [13/19] der Patienten mit Rezidiv und 60% [9/15] der Patienten ohne Rezidiv IgA-Antikörper ($p = 0,724$). Weiterhin zeigten bei den männlichen Patienten 74,1% [20/27] mit Rezidiv im Gegensatz zu 44,8% [13/29] ohne Rezidiv ein positives Testergebnis ($p = 0,033$). Im Gegensatz hierzu zeigten sich bei den weiblichen Patienten keine signifikanten Unterschiede. Hier waren 100% [$n = 3$] der Patienten mit Rezidiv sowie 66,7% [4/6] der Patienten ohne Rezidiv positiv getestet (Tab. 8).

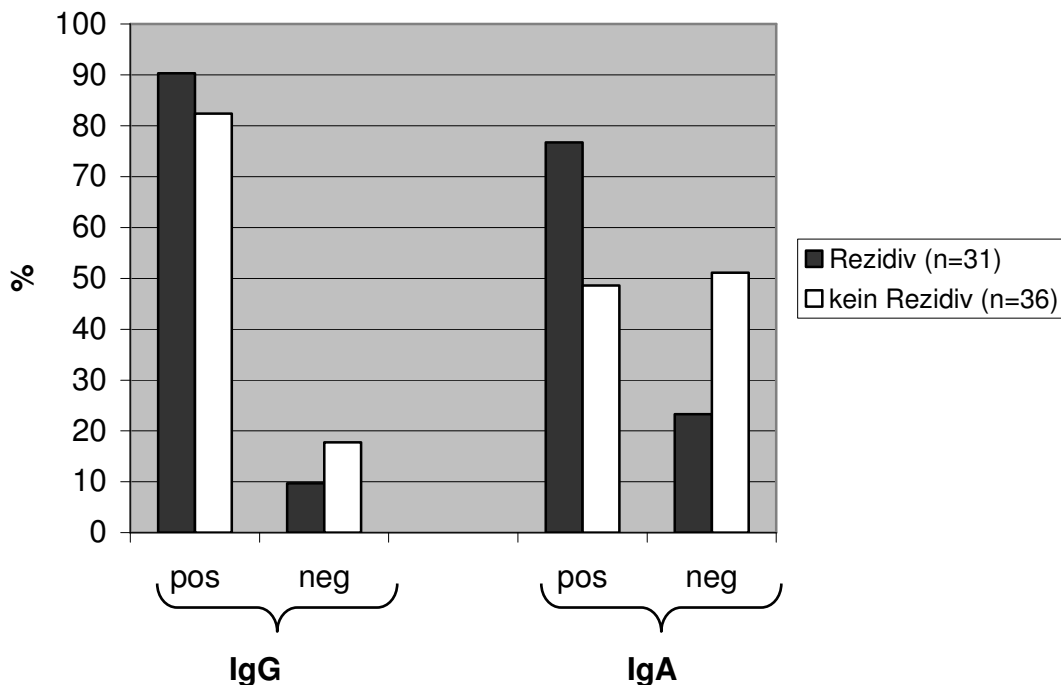


Abb. 9a: Seroprävalenz (IgG/IgA) für *H. pylori* im ELISA bei Patienten mit und ohne Rezidiv.

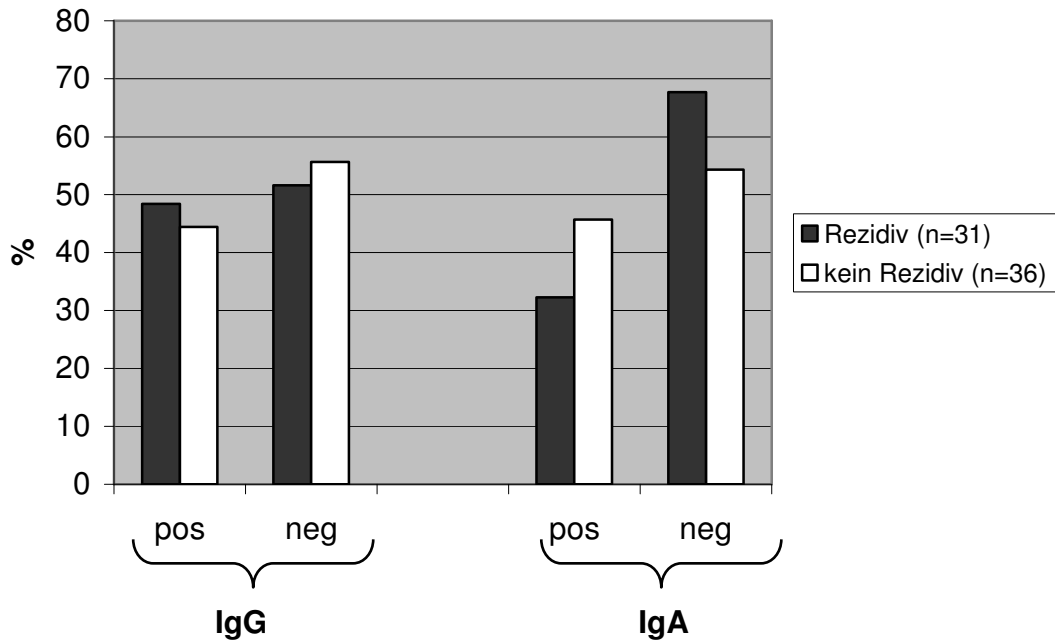


Abb. 9b: Seroprävalenz (IgG/IgA) für *H. pylori* im Immunblot bei Patienten mit und ohne Rezidiv.

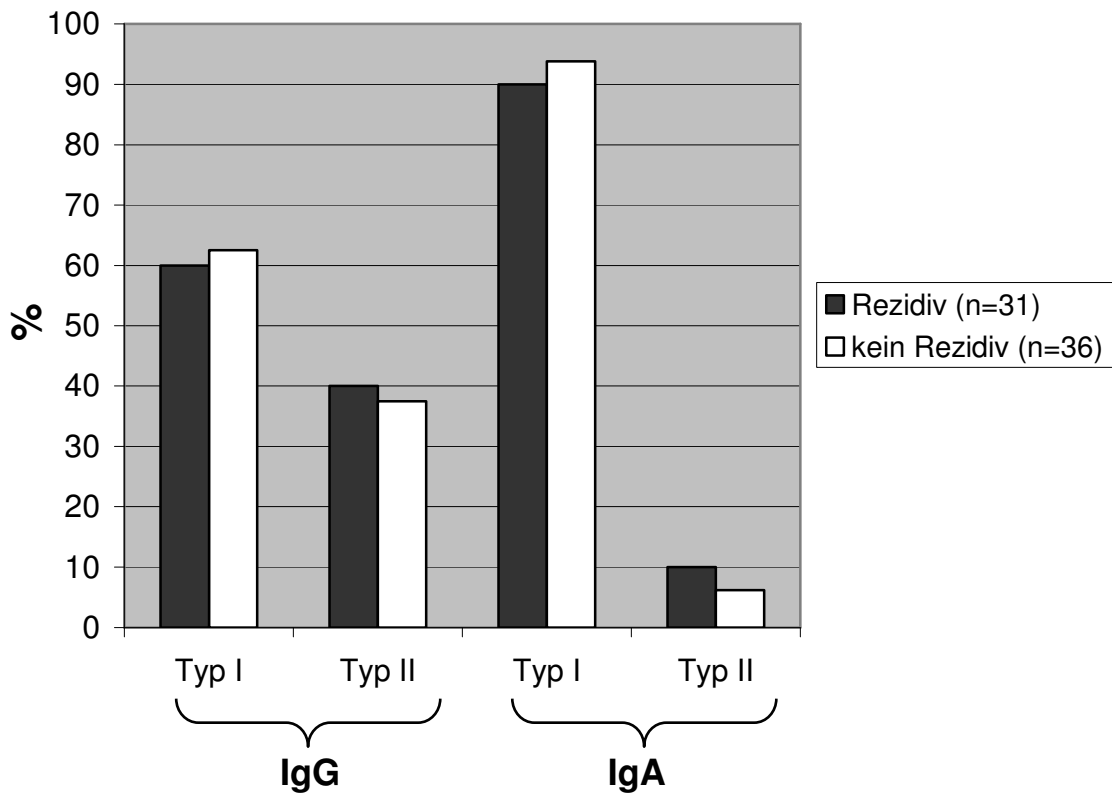


Abb. 10: Verteilung von hoch- (Typ I) bzw. niedrigpathogenen (Typ II) *H. pylori*-Stämmen bei Patienten mit und ohne Rezidiv im Immunblot für IgG und IgA.

In dem als Bestätigungstest angeschlossenen Immunblot (Viramed) ließen sich die Ergebnisse des ELISA nicht reproduzieren. Im IgG-Immunblot waren 48,4% [15/31] der Patienten mit und 44,4% [16/36] der Patienten ohne Rezidiv positiv (Tab. 8; Abb. 9b). Bei der Typisierung der positiv getesteten Personen zeigten sich in der Gruppe mit Rezidiv 60% als Typ I [9/15] und 40% als Typ II [6/15], während in der Gruppe ohne Rezidiv 62,5% als Typ I [10/16] und 37,5% als Typ II [6/16] zugeordnet werden konnten (Abb. 10; Tab. 9a). Auch die Ergebnisse der Auswertung in Abhängigkeit des Geschlechtes und des Alters zeigten keine signifikanten Unterschiede der Seroprävalenz. Bei den männlichen Patienten mit Rezidiv zeigten 50% [14/28] eine IgG-Seroprävalenz, genau wie 43,3% [13/30] der männlichen Patienten ohne Rezidiv. Bei den Frauen zeigte sich in der Gruppe mit Rezidiv eine Seroprävalenz von 33,3% [1/3] sowie in der Gruppe ohne Rezidiv eine Seroprävalenz von 50% [3/6]. In der Auswertung in Abhängigkeit des Alters waren in der Gruppe ≤ 60 Jahre 54,6% [6/11] der Patienten mit Rezidiv sowie 28,6% [6/21] der Patienten ohne Rezidiv positiv auf IgG-Antikörper. In der Gruppe > 60 Jahre waren es 45% [9/20] der Patienten mit Rezidiv und 66,7% [10/15] der Patienten ohne Rezidiv (Tab. 8).

Im IgA-Immunblot ließen sich in der Gruppe mit Rezidiv bei 32,3% [10/31] und in der Gruppe ohne Rezidiv bei 45,7% [16/35] der Personen Antikörper nachweisen (Tab. 8; Abb. 9b). Dieser Unterschied ist ebenso wie in der Einteilung in Typ I und Typ II nicht signifikant. In der Typisierung konnten in der Gruppe mit Rezidiv 90% [9/10] als Typ I und 10% [1/10] als Typ II eingeordnet werden, während sich in der Gruppe ohne Rezidiv 93,8% [15/16] als Typ I und 6,2% [1/16] als Typ II präsentierten (Abb. 10, Tab. 8 und 9b).

Die Ergebnisse der Auswertung in Abhängigkeit des Geschlechtes und des Alters zeigten hier ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Seroprävalenz. Bei den männlichen Patienten mit Rezidiv zeigten 32,1% [9/28] eine IgA-Seroprävalenz, ebenso wie 48,3% [14/29] der männlichen Patienten ohne Rezidiv. Bei den Frauen zeigte sich in der Gruppe mit Rezidiv eine Seroprävalenz von 33,3% [1/3] sowie in der Gruppe ohne Rezidiv eine Seroprävalenz von 33,3% [2/6]. In der Auswertung in Abhängigkeit des Alters waren in der Gruppe ≤ 60 Jahre 27,3% [3/11] der Patienten mit Rezidiv sowie 40% [8/20] der Patienten ohne Rezidiv positiv auf IgA-Antikörper. In der Gruppe > 60 Jahre waren es 35% [7/20] der Patienten mit Rezidiv und 53,3% [8/15] der Patienten ohne Rezidiv (Tab. 8).

Tab. 9: Verteilung der *H. pylori*-Stämme nach der Pathogenität (Typ I und Typ II) im Immunblot für IgG (9a, oben) und IgA (9b, unten) bei Patienten mit und ohne Rezidiv.

Tab. 9a: IgG-Immunblot (IgG, %)						
	Rezidiv		kein Rezidiv		Odds ratio	p-Wert
	Typ I	Typ II	Typ I	Typ II		
gesamt	60 (n=15)	40	62,5 (n=16)	37,5	1,111 (0,262-4,719)	> 0,99
Alter	50 (n=6)	50	83,33 (n=6)	16,67	5 (0,344-72,767)	0,545
Alter	66,67 (n=9)	33,33	50 (n=10)	50	0,5 (0,078-3,210)	0,65
Männer	57,14 (n=14)	42,86	69,23 (n=13)	30,77	1,688 (0,346-8,222)	0,695
Männer	40 (n=5)	60	83,33 (n=6)	16,67	7,5 (0,458-122,69)	0,242
Männer	66,67 (n=9)	33,33	57,14 (n=7)	42,86	0,667 (0,087-5,127)	> 0,99
Frauen	100 (n=1)	0	33,33 (n=3)	66,67	0,333 (0,067-1,652)	> 0,99
Frauen	100 (n=1)	0				
Frauen			33,33 (n=3)	66,67		
Frauen						

Tab. 9b: IgA-Immunblot (IgA, %)						
	Rezidiv		kein Rezidiv		Odds ratio	p-Wert
	Typ I	Typ II	Typ I	Typ II		
gesamt	90 (n=10)	10	93,75 (n=16)	6,25	1,667 (0,092-30,060)	> 0,99
Alter	66,67 (n=3)	33,33	100 (n=8)	0	1,5 (0,674-3,339)	0,273
Alter	100 (n=7)	0	87,5 (n=8)	12,5	0,875 (0,673-1,137)	> 0,99
Männer	88,89 (n=14)	11,11	92,86 (n=9)	7,14	1,625 (0,089-29,781)	> 0,99
Männer	50 (n=2)	50	100 (n=8)	0	2 (0,500-7,997)	0,2
Männer	100 (n=7)	0	83,33 (n=6)	16,67	0,833 (0,583-1,192)	0,462
Frauen	100 (n=1)	0	100 (n=2)	0		
Frauen	100 (n=1)	0				
Frauen			100 (n=2)	0		
Frauen						

3.2 Rachenspülwasser

Da Rachenspülwasserproben nur von den Patienten, nicht aber von der Kontrollgruppe, vorlagen, ließen sich hier keine Rückschlüsse auf das Auftreten von KHK machen, sondern nur über eine eventuelle Assoziation mit rezidivierenden Koronarstenosen.

Tab. 10: Testungen des Rachenspülwassers von Patienten mit und ohne Rezidiv mittels ELISA (IgG und IgA) und Direktnachweis mittels Stuhl-Antigen-Test.

Test	Rezidiv (n=31)*		kein Rezidiv (n=36)*		Odds ratio	p-Wert
	pos	neg	pos	neg		
ELISA IgG	2 (10%)	18 (90%)	1 (4,17%)	23 (95,83%)	2,556 (0,214-30,469)	0,583
ELISA IgA	15 (88,24%)	2 (11,76%)	15 (75%)	5 (25%)	2,500 (0,418-14,962)	0,416
Direktnachweis	3 (16,67%)	15 (83,33%)	2 (9,52%)	19 (90,48%)	1,900 (0,281-12,869)	0,647

*Bezeichnet die Anzahl der gesamten Gruppe; nicht auswertbare Ergebnisse wurden jeweils nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

3.2.1 Enzymimmuntest

Im IgG-ELISA ließen sich bei 10% [n = 2] der getesteten Patienten mit Rezidiv IgG-Antikörper nachweisen. In der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv waren es 4,2% [n = 1]. Im IgA-ELISA wurden in der Rezidiv-Gruppe bei 88,2% [n = 15], in der Gruppe ohne Rezidiv bei 75% [n = 15] Antikörper nachgewiesen. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht (Tab. 10).

3.2.2 Immunblot

Da im IgA-ELISA in vielen Rachenspülwasserproben Antikörper nachgewiesen werden konnten, wurde bei den Proben, bei denen noch genügend Material zur Verfügung stand, zusätzlich ein IgA-Immunblot durchgeführt, um eine genauere Differenzierung zu erreichen. Im Immunblot konnten in keiner der getesteten Proben Antikörper nachgewiesen werden.

3.2.3 Direktnachweis mittels Stuhl-Antigen-Test

Rachenspülwasserproben von insgesamt 18 Patienten mit und 21 Patienten ohne Rezidiv wurden mittels eines Direktnachweises auf *H. pylori*-Antigene untersucht. Da dieser Test zum Nachweis von *H. pylori*-Antigenen im Stuhl und nicht aus Rachenspülwasser evaluiert ist, führten wir im Rahmen dieser Studie eine eigene Evaluation durch. Hierzu wurde eine *H. pylori*-Suspension eines Wildstammes in BHI-Bouillon angefertigt. Hieraus wurde mit einer der Patientenproben eine Rachenspülwasser-Suspension erstellt. Diese enthielt eine Konzentration von 6×10^4 KBE/ml. Mittels Direktnachweis wurden die *H. pylori*-Suspension und die Rachenspülwasser-Suspension unverdünnt getestet, sowie die Rachenspülwassersuspension in Verdünnungen von 1:10 bis 1:10⁸. Die *H. pylori*-Suspension, sowie die Rachenspülwasser-Suspension bis hin zu einer Verdünnung von 1:10⁶ zeigten ein positives Testergebnis bei einem cut off von 0,150 (Tab. 11; zur Testauswertung 2.4.3). Im Test der Patientenproben

zeigten sich 16,7% [n = 3] der Patienten mit und 9,5% [n = 2] der Patienten ohne Rezidiv positiv auf Antigene. Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden (Tab. 10).

Tab. 11: Evaluierung des Direktnachweises für Rachenspülwasser mittels eines *H. pylori*-Wildstammes. * unverdünnt

	Verdünnungen aus Rachenspülwasser-Suspension									
	H.p. Susp*	GW-Susp.*	1:10	1:10 ²	1:10 ³	1:10 ⁴	1:10 ⁵	1:10 ⁶	1:10 ⁷	1:10 ⁸
Extinktion	3,121	3,013	3,151	3,236	1,353	0,62	0,225	0,181	0,119	0,076
Ergebnis	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg

3.2.4 Kultureller Nachweis

Von insgesamt 139 Rachenspülwasserproben wurden Kulturen angefertigt. In keiner der Kulturen konnte *H. pylori* nachgewiesen werden. Auf zahlreichen Kulturplatten zeigten sich vielfältige Kontaminationen. Die für *H. pylori* verdächtigen Kolonien wurden isoliert und nach reiner Anzucht mittels Oxidase-, Urease- und Katalasetest getestet. Zusätzlich wurde ein Grampräparat der Kolonien angefertigt. Insgesamt wurden Konlonien von 51 Rachenspülwasserproben isoliert und nach Subkultivierung getestet. Es stellte sich keine der getesteten Kolonien als *H. pylori* heraus.

3.2.5 Ureasetest

Von insgesamt 128 Rachenspülwasserproben wurde ein Ureasetest mit nativem Rachenspülwasser angefertigt. Insgesamt zeigte sich bei 78 Proben eine positive Reaktion. Mit den positiven Ureasetesten wurde der Versuch der Anzucht der verursachenden Bakterien durchgeführt. Auch hier wurden die verdächtigen Kolonien mittels Oxidase- und Katalasetest getestet und es wurde ein Grampräparat angefertigt. Mittels dieser Teste konnten alle verdächtigen Kulturen als *H. pylori* ausgeschlossen werden. Außerdem wurden auch 61 Kontaminationen mittels eines Ureasetestes kontrolliert, um eine Ureaseaktivität dieser nachzuweisen. Hier zeigten 39 der Kontaminationen selbst eine Urease-positive Reaktion. Insgesamt konnte mittels Ureasetest in keiner der getesteten Rachenspülwasserproben ein *H. pylori* nachgewiesen werden.

3.2.6 Polymerasekettenreaktion

Von den insgesamt 101 getesteten Sputumproben, welche mittels PCR auf *H. pylori* untersucht wurden, gelang in keiner der DNA-Nachweis. Ebenso waren alle vier Rachenspülwasser-Proben mit unterschiedlich stark positiven Urease-Testergebnissen in der Urease-

bouillon negativ. Die Rachenspülwasserproben, welche mit einem *H. pylori*-Stamm versetzt wurden und als positive Kontrolle dienten, wurden pur sowie in Verdünnungen von 1:10, 1:10³ und 1:10⁶ getestet. Hier ließ sich mittels PCR in allen Proben *H. pylori* nachweisen.

3.3 Methodenvergleich

3.3.1 Immunblot und Enzymimmuntest im Vergleich

Im Vergleich des IgG-Immunblots der Firma Viramed mit dem IgG-ELISA ergab sich eine Übereinstimmung von 74,59% ($\kappa = 0,162$). Eine Übereinstimmung von 73,20% ($\kappa = 0,460$) konnte im Vergleich der beiden Methoden im Test auf IgA-Antikörper (Tab. 12) nachgewiesen werden.

3.3.2 Antikörper-Nachweis aus Serum und Rachenspülwasser im Vergleich

Im Vergleich der IgG ELISA-Nachweise von Serum und Rachenspülwasser ergab sich eine Übereinstimmung von 14,5% ($\kappa = 0,008$), im Nachweis auf IgA-Antikörper betrug die Übereinstimmung 64,66% ($\kappa = 0,205$). Im Vergleich von Immunblot und ELISA des Rachenspülwassers ergab sich im Test auf IgG eine Übereinstimmung 38,21% ($\kappa = 0,012$) sowie im Test auf IgA eine Übereinstimmung von 73,20% ($\kappa = 0,460$). Im IgG-Nachweis zeigte sich also keine Übereinstimmung, während sie im IgA-Nachweis schwach bzw. deutlich war (Tab. 12).

3.3.3 Immunblot-Verfahren im Vergleich

Im Vergleich der Immunblots der Firmen Viramed und Mikrogen konnte im Test auf IgG-Antikörper eine Übereinstimmung von 82,26% ($\kappa = 0,652$) sowie im Test auf IgA-Antikörper eine Übereinstimmung von 71,11% ($\kappa = 0,415$) nachgewiesen werden. Die Übereinstimmung war hier also deutlich bzw. stark. Insgesamt zeigte sich bei der Differenzierung in hoch- und niedrigpathogene Stämme eine ähnlich starke Übereinstimmung. In der Differenzierung im IgG-Nachweis betrug die Übereinstimmung 75,85% ($\kappa = 0,415$), im IgA-Nachweis 85,71% ($\kappa = 0,680$). Im Einzelnen bestand im Nachweis von *CagA* ebenfalls eine deutliche bzw. starke Übereinstimmung. Im IgG-Nachweis auf *CagA* zeigte sich eine Übereinstimmung von 75,85% ($\kappa = 0,415$), im IgA-Nachweis betrug sie 90,48% ($\kappa = 0,618$). Deutlicher waren die Unterschiede im Nachweis von *VacA*. Hier war die Übereinstimmung der beiden Testmethoden schwach bzw. nicht vorhanden. Im IgG-Nachweis auf *VacA* besteht eine Übereinstimmung von 20,69% ($\kappa = 0,023$), im Nachweis auf IgA beträgt sie 57,14% ($\kappa = 0,121$; Tab. 12).

Tab. 12: Methodenvergleich von ELISA und Immunblot der Firma Viramed, sowie den Immunblots der Firmen Viramed und Mikrogen.

Miteinander verglichene Tests	Anzahl der Proben		Übereinstimmung (%)	kappa (κ)
	pos	neg		
Immunblot Viramed IgG	219	88		
ELISA IgG	295	12	74,59	0,162
Immunblot Viramed IgG	78	45		
ELISA IgG Rachenspülwasser	4	119	38,21	0,012
ELISA IgG	116	15		
ELISA IgG Rachenspülwasser	4	127	14,50	0,008
Immunblot Viramed IgA	148	143		
ELISA IgA	204	87	73,20	0,46
Immunblot Viramed IgA	49	56		
ELISA IgA Rachenspülwasser	83	22	50,48	0,046
ELISA IgA	70	46		
ELISA IgA Rachenspülwasser	89	27	64,66	0,205
Immunblot Viramed IgG	29	33		
Immunblot Mikrogen IgG	40	22	82,26	0,652
Immunblot Viramed IgG <i>VacA</i>	2	27		
Immunblot Mikrogen IgG <i>VacA</i>	25	4	20,69	0,023
Immunblot Viramed IgG <i>CagA</i>	18	11		
Immunblot Mikrogen IgG <i>CagA</i>	25	4	75,85	0,415
Immunblot Viramed IgA	23	22		
Immunblot Mikrogen IgA	32	13	71,11	0,417
Immunblot Viramed IgA <i>VacA</i>	11	10		
Immunblot Mikrogen IgA <i>VacA</i>	16	5	57,14	0,121
Immunblot Viramed IgA <i>CagA</i>	17	4		
Immunblot Mikrogen IgA <i>CagA</i>	19	2	90,48	0,618

Miteinander verglichene Tests	Anzahl der Proben		Übereinstimmung (%)	kappa (κ)
	Typ I	Typ II		
Immunblot Viramed IgG Stamm	18	11		
Immunblot Mikrogen IgG Stamm	25	4	75,86	0,415
Immunblot Viramed IgA Stamm	20	1		
Immunblot Mikrogen IgA Stamm	19	2	85,71	0,680

4. DISKUSSION

4.1 Fragestellung

Trotz des Nachweises einer inflammatorischen Komponente bei der Entstehung der Atherosklerose (Jawien 2008; Fan & Watanabe 2003) herrscht nach wie vor Uneinigkeit über die Erreger und Mechanismen, welche diese Prozesse hervorrufen. Seit dem ersten Bericht über eine mögliche Beteiligung von *H. pylori* an diesen Prozessen (Mendall et al. 1994) wird der Einfluss dieses Erregers immer wieder kontrovers diskutiert. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse diverser Untersuchungen besteht nach wie vor keine einheitliche Meinung, und die Notwendigkeit weiterer Studien zu diesem Thema ist gegeben. Ausgehend von dieser Situation war es unser Ziel, diesen Zusammenhang für den Kieler Raum zu untersuchen.

Zunächst sollte die Seroprävalenz von Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich festgestellt werden. Weiterhin sollte eine mögliche Rolle der Pathogenität der verschiedenen *H. pylori*-Stämme im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Prävalenz und koronarer Herzkrankheit untersucht werden. Außerdem sollte diese Arbeit klären, ob *H. pylori* einen Einfluss auf die Entwicklung von Restenosen nach Dilatationsbehandlungen hat.

Darüber hinaus wird in verschiedenen Studien die Frage behandelt, ob eine Besiedlung von *H. pylori* im Oropharynx besteht. Hier wird zum einen der noch nicht vollständige Übertragungsweg dieses Erregers, sowie der Oropharynx als Erregerreservoir für eine Reinfektion nach erfolgter Eradikation diskutiert. In dieser Arbeit sollte die Nachweisbarkeit von Bakterien im Oropharynx untersucht werden. Des Weiteren sollten die verschiedenen angewandten gängigen Testmethoden miteinander verglichen werden.

4.2 Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *Helicobacter pylori* und koronarer Herzkrankheit

Ein direkter Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *H. pylori* und dem Auftreten von KHK war bereits Thema mehrerer Arbeiten, wobei in einigen eine Assoziation nachgewiesen werden konnte (Miyazaki et al. 2006; Oshima et al. 2005; Fishbacher et al. 2004; Ridker et al. 2001; Strachnan et al. 1998), während andere keinen Zusammenhang finden konnten (Goyal et al. 2007; Kanbay et al. 2005; Haider et al. 2002; Tsai & Huang 2000). Die genauen Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse sind nach wie vor noch nicht abschließend geklärt.

Da es in einer vorherigen Untersuchung (Kinjo et al. 2002) Hinweise auf eine mögliche Altersabhängigkeit im Zusammenhang mit einer Infektion mit *H. pylori* und dem Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen gab, erfolgte die statistische Auswertung auch in Abhängigkeit des Alters. Kinjo et al. wiesen 2002 in einer Fall-Kontroll-Studie eine signifikante erhöhte Seroprävalenz für *H. pylori* bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter 55 Jahren im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollpersonen nach. Ohne altersabhängige Auswertung zeigten sich in der Studie jedoch keine Unterschiede in der Seroprävalenz zwischen Patienten und Kontrollpersonen (58,7% vs. 43,3%, $p = 0,009$). Gunn et al. zeigten 2000 einen Zusammenhang zwischen *CagA*-Seropositivität und einem erhöhten Herzinfarkttrisiko, welches für Personen unter 65 Jahren 1,8 (95% CI 1,07-3,03, $p = 0,02$) und für Personen unter 55 Jahren 2,25 (95% CI 0,83-1,51, $p = 0,01$) betrug. Ausgehend hiervon erfolgte in der aktuellen Studie die altersabhängige Auswertung getrennt für Personen ≤ 60 Jahre und Personen > 60 Jahre. Weiterhin erfolgte die statistische Auswertung auch in Abhängigkeit des Geschlechts.

4.2.1 Seroprävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten und Kontrollpersonen

Zur Bestimmung der Seroprävalenz von *H. pylori* wurden zunächst bei allen Sera ein IgG- sowie ein IgA-ELISA durchgeführt. Bei Sera, welche in diesem Test ein positives Ergebnis aufwiesen, wurde anschließend ein Immunblot als Bestätigungstest durchgeführt. Mégraud und Lehours (2007) zeigten in einer Metaanalyse verschiedener Testmethoden zum Nachweis von *H. pylori*, dass die Kombination der oben genannten Testmethoden eine Spezifität von nahezu 100% aufweist.

In dieser Studie konnten im ELISA keine signifikanten Unterschiede in der Seroprävalenz für *H. pylori* zwischen Patienten und Kontrollpersonen festgestellt werden. Die Seroprävalenz unterschied sich weder für IgG- (Patienten 86,9% vs. Kontrollpersonen 82,4%) noch für IgA-Antikörper (Patienten 62,8% vs. Kontrollpersonen 58,5%). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in der Auswertung in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechtes. Signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz ergaben sich weder für jüngere (Patienten ≤ 60 Jahre: IgG-Antikörper 85,5%, IgA-Antikörper 55% vs. Kontrollpersonen ≤ 60 Jahre: IgG-Antikörper 79%, IgA-Antikörper 58%) oder ältere Personen (Patienten > 60 Jahre: IgG-Antikörper 88%, IgA-Antikörper 69% vs. Kontrollpersonen > 60 Jahre: IgG-Antikörper 85,3%, IgA-Antikörper 58,9%). Weiterhin konnten auch in der Auswertung nach Abhängigkeit des Geschlechtes keine Unterschiede zwischen Männern (Patienten: IgG-Antikörper 85,3%, IgA-Antikörper

60,4% vs. Kontrollpersonen: IgG-Antikörper 78,6%, IgA-Antikörper 56,4%) und Frauen (Patienten: IgG-Antikörper 96,3%, IgA-Antikörper 76,9% vs. Kontrollpersonen: IgG-Antikörper 89,8%, IgA-Antikörper 62,7%) festgestellt werden.

In dem als Bestätigungstest durchgeführten Immunblot ließen sich im IgA-Nachweis ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen (Seroprävalenz bei Patienten 47,9% vs. Kontrollpersonen 54%). Die Auswertung in Abhängigkeit des Alters (Seroprävalenz Patienten ≤ 60 Jahre 37% vs. Kontrollpersonen 50%; Seroprävalenz Patienten > 60 Jahre 56,7% vs. Kontrollpersonen 57,1%) und des Geschlechtes (Seroprävalenz männliche Patienten 47,5% vs. männliche Kontrollpersonen 55,6%; Seroprävalenz weibliche Patienten 50% vs. weibliche Kontrollen 51,1%) unterstützte diese Ergebnisse.

Im IgG-Immunblot zeigte sich in dieser Studie eine signifikant höhere Seroprävalenz für *H. pylori*-Antikörper bei den Kontrollpersonen (Patienten 64,3% vs. Kontrollpersonen 78,6%; $p = 0,008$). Durch Auswertung in Abhängigkeit des Geschlechts konnte belegt werden, dass dieser Unterschied nur zwischen den männlichen Personen von Patienten und Kontrollgruppe bestand (63,2% männliche Patienten vs. 84,1% männliche Kontrollpersonen, $p = 0,001$). Bei den weiblichen Personen ließen sich hingegen keine signifikanten Unterschiede feststellen (Patienten 70,4% vs. Kontrollpersonen 69,2%). Weiterhin zeigte sich in der altersabhängigen Auswertung, dass dieser Unterschied außerdem nur bei den Personen bis zu 60 Jahren besteht. Hier ließ sich ein signifikanter Unterschied der Seroprävalenz nachweisen (Patienten ≤ 60 Jahre 49,4% vs. Kontrollen ≤ 60 Jahre 73%, $p = 0,006$), im Gegensatz zu den älteren Personen (Patienten > 60 Jahre 76,6% vs. Kontrollpersonen > 60 Jahre 83,1%).

Entgegen der Theorie eines möglichen Zusammenhanges zwischen einer Infektion mit *H. pylori* und dem Auftreten von koronarer Herzkrankheit zeigte sich in dieser Studie eine erhöhte Seroprävalenz für IgG-Antikörper bei den Kontrollpersonen. Diese Ergebnisse können die Hypothese einer Assoziation von *H. pylori* und koronarer Herzkrankheit nicht unterstützen, wie verschiedene vorherige Arbeiten auch (Goyal et al. 2007; Kanbay et al. 2005; Haider et al. 2002; Tsai & Huang 2000). Im Gegensatz hierzu fanden sich jedoch in mehreren anderen Untersuchungen Assoziation von *H. pylori*-Seroprävalenz und atherosklerotischen Prozessen (Miyazaki et al. 2006; Oshima et al. 2005; Fishbacher et al. 2004; Ridker et al. 2001; Strachnan et al. 1998), was nach wie vor nach den Gründen für diese widersprüchlichen Ergebnisse fragen lässt.

Auffällig an den Ergebnissen der aktuellen Studie ist die Beobachtung, dass signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz ausschließlich zwischen den männlichen Personen im Alter bis zu 60 Jahren auftraten. Altersabhängige Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurden bereits in vorherigen Arbeiten beobachtet (Kinjo et al. 2002; Gunn et al. 2000). Über gleichzeitige Unterschiede in Abhängigkeit des Geschlechts ließen sich hierbei keine Aussagen treffen da Kinjo et al. (2002) ausschließlich männliche Personen untersuchten, und Gunn et al. (2000) keine Auswertung in Abhängigkeit des Geschlechtes durchführten. Die hier beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede könnten eventuell Grund für widersprüchliche Ergebnisse sein, und könnten ein neuer Ansatzpunkt für zukünftige Studien sein.

4.2.2 Seroprävalenz von hoch- bzw. niedrigpathogenen *Helicobacter pylori*-Stämmen bei Patienten und Kontrollpersonen

Ein weiterer Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte die unterschiedliche Pathogenität der verschiedenen *H. pylori* Stämme sein. *H. pylori* wird anhand des Auftretens der Virulenzfaktoren *CagA* und *VacA* in hochpathogene Typ I- bzw. niedrigpathogene Typ II-Stämme eingeteilt (Ando et al. 2006; Kusters et al. 2006; Kist et al. 2005; Krause 2004). Vor dem Hintergrund dieser unterschiedlichen Pathogenität entstand die Fragestellung, ob die widersprüchlichen Ergebnisse von Arbeiten, welche sich ausschließlich mit dem Zusammenhang zwischen der Seroprävalenz von *H. pylori* und koronarer Herzkrankheit befassten, eben auf diese zurückzuführen seien. Verschiedene Fall-Kontroll-Studien unterstützten diese Theorie (Lenzi et al. 2006; Preusch et al. 2004; Figura et al. 2002; Singh et al. 2002; Gunn et al. 2000). Weiterhin konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Seroprävalenz *CagA*-positiver *H. pylori*-Stämme und akuten Myokardinfarkten (Gunn et al. 2000), bzw. ischämischer Herzerkrankungen (Figura et al. 2002) nachgewiesen werden, während in anderen Arbeiten keine signifikanten Unterschiede in der IgG-Seroprävalenz für *H. pylori* gezeigt werden konnten (Koenig et al. 1999). Insgesamt kamen jedoch diverse Untersuchungen, welche sich mit dem Einfluss von *CagA* im Hinblick auf die Begünstigung von atherosklerotischen Prozessen befassten, zu widersprüchlichen Ergebnissen (Zhang et al. 2008; Pasceri et al. 2006).

Vor diesem Hintergrund erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse des Immunblots in dieser Studie im Bezug auf die Pathogenität bezüglich der Prävalenz von niedrig- bzw. hochpatho-

genen Stämmen in Patienten und Kontrollpersonen. Hierbei ließen sich in der aktuellen Studie keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von hoch- und niedrigpathogenen Stämmen, weder im Nachweis auf IgG- noch auf IgA-Antikörper, zwischen Patienten und Kontrollpersonen (IgG: Patienten 71,8% Typ I vs. Kontrollpersonen 86,5% Typ I; IgA: 87,2% Typ I vs. Kontrollpersonen 86,5% Typ I) feststellen. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in der altersabhängigen Auswertung sowie in der Auswertung in Abhängigkeit des Geschlechtes.

Die Ergebnisse dieser Studie können die Theorie einer erhöhten Seroprävalenz von *CagA*-positiven *H. pylori*-Stämmen bei Personen mit Atherosklerose nicht unterstützen. Es ließen sich bezüglich der Seroprävalenz keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen feststellen.

Koenig et al. (1999) kamen zu ähnlichen Ergebnissen und konnten keine signifikanten Unterschiede in der Seroprävalenz für *CagA*-positive Stämme zwischen Patienten und Kontrollpersonen nachweisen. Im Widerspruch hierzu ließen sich in anderen Arbeiten signifikante Assoziationen nachweisen (Lenzi et al. 2006; Preusch et al. 2004; Figura et al. 2002; Singh et al. 2002; Gunn et al. 2000). Weiterhin konnten Mayr et al. (2003) in einer Untersuchung signifikant verdickte Wände der *A. carotis* bei *CagA*-positiv getesteten Personen im Vergleich zu *CagA*-negativen nachweisen. Auch aktuelle Metaanalysen, welche sich mit Studien zum Zusammenhang von *CagA*-positiven *H. pylori*-Stämmen und atherosklerotischen Prozessen beschäftigen, kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Pasceri et al. (2006) konnten keine signifikante Assoziation nachweisen, während Zhang et al. (2008) zu Ergebnissen kamen, welche die Hypothese unterstützen, dass *CagA*-positive Stämme signifikant mit ischämischen Insulten und koronarer Herzkrankheit assoziiert sind. Auch wenn die Ergebnisse der aktuellen Studie diese Hypothese nicht unterstützen, so sind die Ergebnisse der aktuellen Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt zu widersprüchlich, um eine eindeutige Aussage zu diesem Thema zu treffen. Die nach wie vor unklaren Gründe für die uneinheitlichen Ergebnisse bieten Anlass für weitere Studien, um eben diese genauer zu untersuchen.

Eine Assoziation von Infektionen mit *H. pylori* und bekannten Risikofaktoren für KHK wurde bereits mehrfach diskutiert und war Thema verschiedener Arbeiten (Gillum 2004, Fraser et al. 2003; Witherell et al. 2003). Jedoch scheint auch diese Theorie einen möglichen Zusammenhang nicht vollständig ausschließen zu können. So zeigte eine Untersuchung unter jungen Patienten ohne konventionelle Risikofaktoren zwar keinen Zusammenhang mit der Seroprä-

valenz, wohl aber eine signifikante altersabhängige Assoziation von *H. pylori* mit akuten Myokardinfarkten (Kinjo et al. 2002). Da die bekannten Risikofaktoren für KHK in dieser Studie als Ausschlusskriterien für die Kontrollpersonen galten, wurde in der aktuellen Studie ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse ausgeschlossen.

Anhalt für die Vermutung eines Zusammenhanges, welcher noch nicht direkt nachgewiesen werden konnte, geben auch Arbeiten, in welchen der direkte Nachweis von *H. pylori*-DNA in Gefäßwänden gelang. Kowalski et al. (2002) konnten in einer Fall-Kontroll-Studie bei 47,8% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei keiner der Kontrollen *H. pylori*-DNA aus Biopsiematerial nachweisen, welches aus Koronararterien stammte. Kaplan et al. (2006) wiesen DNA aus atherosklerotischen Plaques nach, nicht jedoch aus makroskopisch gesunder Gefäßwand, ebenso wie Iriz et al. (2008), Kilic et al. (2006) und Farsak et al. (2000). Der Nachweis auch aus makroskopisch gesunden Gefäßwänden gelang hingegen 2008 bei Reszka et al.. Im Gegensatz hierzu gelang Kaklikkaya et al. (2006) kein Nachweis von *H. pylori*-DNA aus atherosklerotischen Plaques. Somit ist die genaue Rolle der nachgewiesenen DNA in der Pathogenese der Atherosklerose noch zu klären.

Neben *H. pylori* stehen auch andere Mikroorganismen im Verdacht, durch einen chronischen entzündlichen Prozess an der Entstehung von atherosklerotischen Prozessen beteiligt zu sein, wie zum Beispiel *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-Simplex-Virus (HSV) 1 und 2, *Haemophilus influenzae* und *Mycoplasma pneumoniae* (Khairy et al. 2003; De Backer et al. 2002; Prasad et al. 2002,). Eine vorherhige Untersuchung zeigte in diesem Zusammenhang sowohl eine unabhängige Assoziation von *H. pylori*, EBV und HSV 1 und 2 mit dem erhöhten Risiko für einen kardiovaskulären Tod, als auch eine mit der Anzahl der gleichzeitig vorhandenen Mikroorganismen ansteigende Mortalität (Rupprecht et al. 2001). Weiterhin hatten in der genannten Arbeit Patienten mit > 5 Mikroorganismen im Vergleich mit denen < 4 Mikroorganismen ein 5,1 fach erhöhtes Risiko für einen kardialen Tod. Smieja et al. (2003) untersuchten den Einfluss verschiedener Mikroorganismen auf einen Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, sowohl für die einzelnen Erreger als auch für die Summe mehrerer, simultaner Infektionen, ausgedrückt in einem totalen Pathogenitäts-Score. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang von kardiovaskulären Ereignissen mit dem totalen Pathogenitäts-Score, nicht aber mit den einzelnen Erregern. Dies lässt vermuten, dass ein möglicher Zusammenhang nicht vollständig mit Studien aufgeklärt werden kann, welche sich mit dem Einfluss einzelner

Erreger beschäftigen. Die Interaktion mehrerer Erreger untereinander, sowie deren möglicher Einfluss auf atherosklerotische Prozesse könnte Thema weiterer Studien werden.

Verschiedene Untersuchungen, welche sich mit dem Einfluss von Antibiotikatherapie auf Risikofaktoren für Atherosklerose, bzw. dem Auftreten kardialer Ereignisse beschäftigten, unterstützen einen Zusammenhang möglicherweise indirekt. Migneco et al. (2003) konnten eine signifikante Reduktion des 24-Stunden-Blutdrucks nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation bei Patienten mit hypertonen Blutdruckwerten nachweisen. Stone et al. (2002) beobachteten eine signifikante Reduktion des C-reaktiven-Proteins (CRP), sowie eine Reduktion der Anzahl von aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen nach Antibiotikatherapie, was allerdings unabhängig von der Seroprävalenz von *H. pylori* und *C. pneumoniae* war.

Weiterhin wurden verschiedene Mechanismen diskutiert, über welche *H. pylori* an der Entstehung von atherosklerotischen Prozessen beteiligt sein könnte. Fragestellung verschiedener Untersuchungen waren die Induktion eines modifizierten Lipidprofils, die systemische Erhöhung von Entzündungsmarkern und -mediatoren, die Entwicklung eines Zustands der Hyperkoagibilität, molekulares Mimicry, oxidative Veränderungen welche zu atherosklerotischen Prozessen beitragen, Veränderungen der Homocystein-Serumspiegels, die Induktion endothelialer Dysfunktion und Anstieg vasokonstriktorischer Faktoren, direkte Effekte auf die Progression sowie die Stabilität atherosklerotischer Plaques und die Induktion der Plättchenaggregation. Zu jedem der postulierten Mechanismen wurden sowohl Arbeiten durchgeführt, welche eine Assoziation unterstützen als auch Arbeiten, welche keine Assoziation nachweisen konnten. Manolakis et al. (2007) fassten diese Untersuchungen in einer Metaanalyse zusammen.

Abschließend ist zu sagen, dass zum jetzigen Zeitpunkt ein sicherer Zusammenhang zwischen verschiedenen Infektionskrankheiten, einschließlich der Infektion mit *H. pylori*, weder auszuschließen noch anzunehmen ist. Die Ergebnisse hierzu sind nach wie vor widersprüchlich. Weiterhin sind verschiedene postulierte Mechanismen weder abschließend bestätigt noch widerlegt worden. Vor diesem Hintergrund sollte die Fragestellung auch weiterhin Inhalt weiterer Forschungen sein.

4.3 Beteiligung von *Helicobacter pylori* an rezidivierenden Koronarstenosen

In dieser Studie sollte eine mögliche Beteiligung von *H. pylori* an rezidivierenden Koronarstenosen untersucht werden. Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden sowohl ELISA- als auch Immunblot-Untersuchungen durchgeführt.

Um einen möglichen Einfluss der bekannten Risikofaktoren auf die Entwicklung von rezidivierenden Koronarstenosen auszuschließen, erfolgte eine statistische Auswertung im Bezug auf unterschiedliches Auftreten der Risikofaktoren bei den Patientengruppen mit und ohne Rezidiv. In den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der bekannten Risikofaktoren. Im Einzelnen waren dies arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Adipositas und familiäre Belastung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von arterieller Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, familiäre Belastung, Rauchen und Diabetes mellitus. Für Rauchen und Diabetes mellitus zeigte sich tendenziell eine vermehrte Häufigkeit in der Gruppe mit Rezidiv, wobei diese jedoch nicht signifikant war. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Verteilung der Geschlechter in den Gruppen mit und ohne Rezidiv. Eine Beeinflussung durch diese Risikofaktoren erschien also unwahrscheinlich.

Im Serum ELISA ließen sich in der Testung auf IgG-Antikörper keine Unterschiede in der Seroprävalenz nachweisen (Rezidiv 90,3% vs. kein Rezidiv 82,4%). Diese Ergebnisse entsprachen denen in der Auswertung in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechtes. Im Gegensatz dazu zeigte sich im IgA-ELISA eine signifikant höhere Prävalenz der Gruppe mit Restenose (Rezidiv 76,7% vs. kein Rezidiv, 48,6%, $p = 0,024$). In der Auswertung in Abhängigkeit des Alters (Personen ≤ 60 Jahre: Rezidiv 90,9% vs. kein Rezidiv 40% ($p = 0,008$); Personen > 60 Jahre: Rezidiv 68,4% vs. kein Rezidiv 60%) und des Geschlechtes (Männer: Rezidiv 74,1% vs. kein Rezidiv 44,8% ($p = 0,033$); Frauen: Rezidiv 100% vs. kein Rezidiv 66,7%) zeigte sich, dass dieser Unterschied nur bei den männlichen Personen und denen ≤ 60 Jahre bestand.

Laut Angaben des Herstellers lässt die Anwesenheit von IgA-Antikörpern auf eine aktive Infektion mit *H. pylori* schließen. Die signifikant höhere Seroprävalenz der Personen, bei denen eine Restenose auftrat, ließ auf eine mögliche Beteiligung einer kürzlich erworbenen, aktiven Infektion mit *H. pylori* an den Restenosen schließen.

Die Ergebnisse des ELISAs ließen sich im zur Bestätigung durchgeführten Immunblot nicht bestätigen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Seroprävalenz nachweisen, weder für IgG- (Rezidiv 48,4% vs. kein Rezidiv 44,4%) noch für IgA-Antikörper (Rezidiv 32,3% vs. kein Rezidiv 45,7%). Die Differenzierung der positiv getesteten Proben in niedrig- und hochpathogene Stämme ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Theorie eines Einflusses einer Infektion mit *H. pylori* auf die Entwicklung von rezidivierenden Koronarstenosen nach Dilatations-behandlungen nicht. Ebenso scheint eine Infektion mit *CagA*-positiven Stämmen keinen Einfluss auf deren Entwicklung zu haben. Die unterschiedlichen Ergebnisse von ELISA und Immunblot sind wahrscheinlich auf die höhere Spezifität des Immunblot zurückzuführen (Mégraud & Lehours 2007). Linnell et al. (2004) konnten in einer Untersuchung ebenfalls keine Assoziation zwischen der Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen *H. pylori* und Verschlussrate von venösen Bypässen feststellen. Weiterhin wurde eine höhere Seroprävalenz von *H. pylori* bei den Patienten ohne Verschluss des Bypasses beobachtet. Positiv für IgG-Antikörper wurden 82% der Patienten ohne Verschluss, 45% der Patienten mit Verschluss und 57% der Kontrollpersonen getestet ($p = 0,004$ und $p = 0,008$). Im Gegensatz zu den Ergebnissen des ELISA der aktuellen Studie konnten Linnell et al. (2004) auch eine tendenziell erhöhte IgA-Seroprävalenz bei den Patienten ohne Verschluss feststellen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien scheinen weiterer Klärung zu bedürfen.

4.4 Nachweis von *Helicobacter pylori* im Oropharynx

In verschiedenen Arbeiten wird die Frage behandelt, ob bei einer Infektion mit *H. pylori* eine Besiedlung des Oropharynx besteht. Hier wird zum einen der noch nicht vollständig geklärte Übertragungsweg von *H. pylori*, sowie der Oropharynx als Erregerreservoir für eine Reinfektion nach erfolgter Eradikation diskutiert. Weiterhin erscheinen Speichel oder Rachenspülwasser, da sie schnell, einfach und nicht-invasiv zu gewinnen sind, als interessantes Untersuchungsmaterial.

Die Rachenspülwasserproben dieser Studie wurden mittels ELISA und Immunblot auf IgG- und IgA-Antikörper, sowie mittels PCR auf *H. pylori*-DNA untersucht. Weiterhin erfolgten der Versuch eines direkten kulturellen Nachweises, sowie ein Ureasetest. Keine der aus dem Rachenspülwasser kultivierten Kolonien erwies sich als *H. pylori*. Ebenso konnte in dieser Studie mittels Ureasetest kein *H. pylori* nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Ergebnisse

bisher durchgeführter Arbeiten. Kabir (2004) bezeichnete den kulturellen Nachweis aus Speichel als nicht viel versprechend, da er bisher nur in Einzelfällen gelang. Aufgrund der großen Anzahl an schnell wachsenden Bakterien und verschiedener antibakteriell wirkender Proteine erscheint die Kultivierung eines empfindlichen Bakteriums wie *H. pylori* wenig Erfolg versprechend (Krause et al. 2005; Kabir 2004).

Mittels PCR konnte in der aktuellen Studie in keiner der 101 getesteten Rachenspülwasserproben *H. pylori*-DNA nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Martinez-Gomis et al. (2006) und Olivier et al. (2006), denen ebenfalls kein DNA-Nachweis gelang. Die insgesamt 290 von Martinez-Gomis et al. untersuchten Proben stammten allerdings aus einem sehr kleinen Kollektiv von 10 Personen mit niedrigem Durchschnittsalter (5 Männer, Durchschnittsalter: 36,2 Jahre; 5 Frauen, Durchschnittsalter: 30,4 Jahre), welche allesamt keine dyspeptischen Symptome aufwiesen. Außerdem wurden die Ergebnisse dieser Studie nicht mit einer anderen Nachweismethode verifiziert, sodass die tatsächliche Infektionsrate unklar blieb. Im Gegensatz hierzu gelang in anderen Arbeiten der Nachweis von *H. pylori*-DNA aus Speichel, sowie aus Parodontitis-Plaques (Gebara et al. 2004; Berrotan et al. 2002; Karczewska et al. 2002; Li et al. 1996). In diesen Arbeiten wurden die Ergebnisse der PCR aus Speichel und Plaques mit denen eines Nachweises aus Magenbiopsaten verglichen, wobei der Nachweis aus dem Oropharynx seltener gelang. Eine Untersuchung von Bonamico et al. (2004) unterstützt diese Ergebnisse. Verschiedene Nachweismethoden für *H. pylori* wurden für Kinder evaluiert, unter anderem der Nachweis aus Material aus dem Oropharynx mittels PCR. Hier zeigte sich die Nachweismethode sehr spezifisch (99,1% für Speichel und 98,2% für Plaques) aber nicht sensitiv (22,2% und 25,7%). Vor diesem Hintergrund bietet diese Testmethode zwar eine Nachweismöglichkeit, scheint aber für die Routinediagnostik zum jetzigen Zeitpunkt eher weniger geeignet zu sein.

Gründe für die fehlende Nachweisbarkeit von *H. pylori*-DNA in dieser Studie könnte zum einen die Materialgewinnung sein. Das Rachenspülwasser wurde von den Patienten selbst gewonnen, und es wurde nicht gezielt Speichel von bestimmten Lokalisationen im Oropharynx gewonnen, wie in den vorherigen Arbeiten geschehen. Außerdem gab es in dieser Studie auch keine Möglichkeit zur Untersuchung von Parodontitis-Plaques. Zum anderen könnten die zum Teil nur noch in geringen Mengen vorhandenen Proben für den fehlenden Nachweis verantwortlich sein. In jedem Fall kann diese Studie eine Besiedlung des Oropharynx durch *H. pylori* nicht ausschließen.

Im in dieser Studie außerdem durchgeführten Direktnachweis mit Rachenspülwasser gelang der Nachweis von *H. pylori* in einigen Fällen. Aufgrund der Tatsache, dass dieser Test für den Nachweis aus Stuhl und nicht aus Rachenspülwasser evaluiert ist, kann man diese Tatsache als Beweis für die grundsätzliche Nachweisbarkeit von *H. pylori*-Antigenen in Rachenspülwasser ansehen. Die in dieser Studie mit einer Rachenspülwassersuspension, welche 6×10^4 KBE/ml eines *H. pylori*-Stamms enthielt, durchgeführte Evaluation ergab ein positives Testergebnis bis zu einer Verdünnung der Suspension von $1:10^6$. Nach weiterer ausführlicher Evaluation könnte der Direktnachweis in Rachenspülwasser durchaus zum routinemäßigen Nachweis genutzt werden.

4.5 Methodenvergleich

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war der Vergleich der verschiedenen angewandten gängigen Testmethoden zum Nachweis von *H. pylori*. Hierbei wurden ELISA und Immunblot in der serologischen Testung sowie im Test im Rachenspülwasser, sowie zwei Immunblots der Firmen Viramed und Mikrogen miteinander verglichen.

Im Vergleich des IgG-Immunblots der Firma Viramed mit dem IgG-ELISA ergab sich eine Übereinstimmung von 74,59% ($\kappa = 0,162$). Eine Übereinstimmung von 73,20% ($\kappa = 0,460$) ergaben sich im Vergleich der beiden Methoden im Test auf IgA-Antikörper. Während die Übereinstimmung im Vergleich der beiden Methoden im IgG-Nachweis also nur schwach war, war sie im Test auf IgA-Antikörper deutlich. Diese Unterschiede in den Testergebnissen der beiden Methoden könnten auf eine hohe Sensitivität des ELISA und eine höhere Spezifität des Immunblot zurückzuführen sein (Mégraud & Lehours 2007; Krause et al. 2001). Ein Immunblot als Bestätigungstest bei positiven ELISA erscheint sinnvoll, um Anzahl falsch positiver Befunde zu reduzieren.

Im Vergleich der Nachweismethoden für IgG-Antikörper ergab sich in ELISA von Serum und Rachenspülwasser eine Übereinstimmung von 14,5% ($\kappa = 0,008$). Im Vergleich von Serum-Immunblot und ELISA des Rachenspülwassers ergab sich eine Übereinstimmung 38,21% ($\kappa = 0,012$). Hier ließ sich also keine Übereinstimmung der Ergebnisse der Testmethoden feststellen. Rachenspülwasser scheint für den Nachweis von IgG-Antikörpern nicht zum zuverlässigen Nachweis einer Infektion mit *H. pylori* geeignet zu sein.

Im Test auf IgA-Antikörper betrug die Übereinstimmung zwischen ELISA von Serum und Rachenspülwasser 64,66% ($\kappa = 0,205$). Im Vergleich von Serum-Immunblot und ELISA des Rachenspülwassers ergab sich eine Übereinstimmung von 73,20% ($\kappa = 0,460$). Die nur schwache Übereinstimmung der ELISA könnte Zeichen einer niedrigeren Sensitivität des Nachweises aus Rachenspülwasser sein, wobei man auch die Tatsache berücksichtigen muss, dass der Test für Serum und nicht für Rachenspülwasser evaluiert ist. Unter Berücksichtigung dessen und vor der Tatsache der deutlichen Übereinstimmung der Ergebnisse von Serum-Immunblot und ELISA aus Rachenspülwasser, lässt sich die Aussage vertreten, dass Rachenspülwasser für den Nachweis von IgA-Antikörpern gegen *H. pylori* prinzipiell nach Evaluation für das Untersuchungsmaterial geeignet ist. Aufgrund der offenbar schlechteren Nachweisbarkeit von IgG-Antikörpern stellt sich allerdings die Frage, ob ein Testverfahren, welches nur zum Nachweis einer Antikörperklasse geeignet ist, sich auch als Routinenachweismethode eignet.

Im Vergleich der Immunblots der Firmen Viramed und Mikrogen zeigte sich im Test auf IgG-Antikörper eine Übereinstimmung von 82,26% ($\kappa = 0,652$) sowie im Test auf IgA-Antikörper eine Übereinstimmung von 71,11% ($\kappa = 0,415$). Die Übereinstimmung zwischen den beiden kommerziellen Immunblot-Testen war hier also deutlich bzw. stark. Insgesamt zeigte sich bei der Differenzierung in hoch- und niedrigpathogene Stämme eine ähnlich starke Übereinstimmung. In der Differenzierung im IgG-Nachweis betrug die Übereinstimmung 75,85% ($\kappa = 0,415$), im IgA-Nachweis 85,71% ($\kappa = 0,680$). Im Einzelnen besteht im Nachweis von *CagA* ebenfalls eine deutliche bzw. starke Übereinstimmung. Im IgG-Nachweis auf *CagA* zeigte sich eine Übereinstimmung von 75,85% ($\kappa = 0,415$), im IgA-Nachweis betrug sie 90,48% ($\kappa = 0,618$). Deutlicher waren die Unterschiede im Nachweis von *VacA*. Hier war die Übereinstimmung der beiden Testmethoden schwach bzw. nicht vorhanden. Im IgG-Nachweis auf *VacA* bestand eine Übereinstimmung von 20,69% ($\kappa = 0,023$), im Nachweis auf IgA betrug sie 57,14% ($\kappa = 0,121$). Auch wenn die Gesamtergebnisse der beiden Testmethoden ähnlich waren, zeigten sich hier also deutliche Unterschiede in den einzelnen Ergebnissen. Auffällig ist hier vor allem die fehlende bzw. schwache Übereinstimmung der Ergebnisse bezüglich des Nachweises von *VacA*. Gründe hierfür könnten Unterschiede in denen für den Test verwendeten Antigenen sein, die bei Viramed nativ gereinigt werden und bei Mikrogen aus rekombinanter Produktion stammen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Trotz des Nachweises einer inflammatorischen Komponente bei der Entstehung der Atherosklerose herrscht nach wie vor Uneinigkeit über die Erreger und Mechanismen, welche diese Prozesse hervorrufen. Verschiedene Arbeiten, die sich mit einer möglichen Beteiligung von *H. pylori* an diesen Prozessen befassten, kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Ziel dieser Studie war es diesen Zusammenhang für den Kieler Raum zu untersuchen. Es wurden 186 Patienten (159 Männer, 27 Frauen) mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und 179 gesunden Kontrollpersonen (120 Männer, 59 Frauen) im Bezug auf signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz für *H. pylori*-Antikörper untersucht. Gesondert untersucht wurde eine Gruppe von 66 Patienten, welche zu einer Kontrolluntersuchung nach vorangegangener Dilatations- oder Stentbehandlung gekommen waren, im Bezug auf signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz von *H. pylori* bei Patienten mit und ohne Restenose. Hierzu wurden ein Enzymimmuntest (ELISA) sowie ein Immunblot jeweils zum Nachweis von IgG- und IgA-Antikörpern verwendet. Die gesonderte Gruppe wurde außerdem mit zwei verschiedenen kommerziellen Immunblot-Testen untersucht. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte sowohl im Vergleich der gesamten Gruppen als auch in Abhängigkeit des Alters (Personen ≤ 60 Jahre vs. Personen > 60 Jahre) und des Geschlechtes. Des Weiteren sollte die Nachweisbarkeit von *H. pylori* im Oropharynx, sowohl direkt als auch indirekt, an 137 Rachenspülwasserproben aus der Patientengruppe untersucht werden. Der Direktnachweis erfolgte mittels Enzymimmuntest zum Nachweis von *H. pylori*-Antigenen, Polymerasekettenreaktion (PCR) und kulturellem Nachweis, der indirekte Nachweis mittels ELISA, Immunblot und Ureasetest. Die verschiedenen Testmethoden wurden hinsichtlich der Übereinstimmung miteinander verglichen.

Im ELISA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Seroprävalenz zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Im Immunblot zeigte sich eine signifikant erhöhte IgG-Seroprävalenz, welche ausschließlich zwischen den männlichen Personen und denen ≤ 60 Jahren bestand. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen, unterstützt aber nicht die Theorie einer Beteiligung von *H. pylori* an atherosklerotischen Prozessen.

Im Test der Patienten mit und ohne rezivierende Koronarstenosen zeigte sich im IgA-ELISA eine signifikant erhöhte Seroprävalenz, welche sich allerdings im als Bestätigungstest durchgeführten Immunblot nicht bestätigen ließ.

Bei der Untersuchung des Rachenspülwassers gelang der *H. pylori*-Nachweis indirekt mittels ELISA (IgG/IgA) und direkt mittels Stuhl-Antigen-Test (Enzymimmuntest). Der Nachweis mittels Stuhl-Antigen-Test ist nach weiterer Evaluation grundsätzlich zur Diagnostik geeignet, der ELISA hingegen nur bedingt, da hier vor allem der IgA-Nachweis gelang. Kein Nachweis gelang mittels PCR, kulturellem Nachweis und Immunblot, welche hiermit zum Nachweis auf Rachenspülwasser weniger geeignet erscheinen.

Im Vergleich der verschiedenen Testmethoden ergab sich zwischen ELISA und Immunblot eine deutlich prozentuale Übereinstimmung, die wahrscheinlich auf die höhere Spezifität des Immunblots zurückzuführen ist. Eine Bestätigung eines positiven Ergebnisses im ELISA mittels Immunblot erscheint zur Reduktion falsch positiver Ergebnisse sinnvoll. Im Vergleich von Serologie und den Ergebnissen der Untersuchungen des Rachenspülwassers zeigten sich schwächere Übereinstimmungen, vor allem bezüglich des IgG-Nachweises. Dies lässt auf eine prinzipielle Eignung zum Nachweis aus Rachenspülwasser jedoch auf eine bedingte Eignung zur routinemäßigen Testung schließen. Der Vergleich der verschiedenen Immunblots zeigte insgesamt eine gute Übereinstimmung, jedoch mit deutlichen Unterschieden vor allem im Nachweis von *VacA*, was wahrscheinlich auf die Verwendung unterschiedlicher Antigene zurückzuführen ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H (2006) Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* **12**: 181-186.

Berroteran A, Perrone M, Correnti M, Cavazza ME, Tombazzi C, Goncalvez R, Lecuna V (2002) Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population. *J Med Microbiol* **51**: 764-770.

Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, Ferri M, Crisogianni M, Guido M, Thanasi E, Nenna R, Macchia S, Luzzi I, Magliocca FM, Mastromarino P (2004) Evaluation of stool antigen test, PCR on oral samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* **9**: 69-76.

Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro M, Quesada M, Casalot A, Suárez D, Campo R, Brullet E, Junquera F, Sanfeliu I, Segura F (2009) Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: A reappraisal. *Clin Infect Dis* **48**:1385-1391.

De Backer J, Mak R, De Bacquer D, Van Renterghem L, Verbraeckel E, Kornitzer M, De Baker G (2002) Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease. *Atherosclerosis* **160**: 457-463.

Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* **92**: 501-521.

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P (1996) Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* **20**: 1161-1181.

Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez G (2002) Reliability of *Helicobacter pylori* and *CagA* serological assays. *Clin Diagn Lab Immunol* **9**: 412-416.

Fan J, Watanabe T (2003) Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* **10**: 63-71.

Farsak B, Yildirim A, Akyön Y, Pinar A, Öc M, Böke E, Kes S, Tokgözoglu L (2000) Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* **12**: 4408-4411.

Figura N, Palazzuoli A, Faglia S, Lenzi C, Borrello F, Palazzuoli V, Nami R, Dal Canto N, De Regis F, Vaira D, Gennari L, Giordano N, Gennari C (2002) Infection by *CagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in patients with ischemic heart disease: Prevalence and association with exercise-induced electrocardiographic abnormalities. *Digest Dis Sci* **47**: 831-836.

Fishbacher CM, Blackwell CC, Bhopal R, Ingram R, Unwin NC, White M (2004) Serological evidence of *Helicobacter pylori* infection in UK South Asian and European populations: implications for gastric cancer and coronary heart disease. *J Infect* **48**: 168-174.

Fong IW (2000) Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *Can Med Assoc J* **163**: 49-56.

Franceschi F, Leo D, Fini L, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, Roccarina D, Nista EC, Cazzato AI, Lupascu A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2005) *Helicobacter pylori* infection and ischemic heart disease: An overview of the general literature. *Digest Liver Dis* **37**: 301-308.

Fraser AG, Scragg RK, Cox B, Jackson RT (2003) *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. *Intern Med J* **33**: 267-272.

Gebara CM, Pannuti ECE, Faria C, Chehter L, Mayer MPA, Lima LAPA (2004) Prevalence of *Helicobacter pylori* detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* **19**: 277-280.

Gebara ECE, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MPA, Lima LAPA (2006) Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol* **33**: 329-333.

Gillum RF (2004) Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc* **96**: 1470-1476.

Goyal P, Kale SC, Chaudhry R, Shah C, Shah N (2007) Association of common chronic infections with coronary artery disease in patients without any conventional risk factors. *Indian J Med Res* **125**: 129-136.

Graham I, Atar D, Borch-Johnson K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte Op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardio Prev Rehabil* **14** Suppl: E1-E40.

Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ (2000) Significant association of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* **84**: 267-271.

Haider AW, Wilson PWF, Larson MG, Evans JC, Michelson EL, Wolf PA, O'Donnell CJ, Levy D (2002) The association of seropositivity to *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, and Cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* **40**: 1408-1413.

Hartung D, Narula J (2004) Targeting the inflammatory component in atherosclerotic lesions vulnerable to rupture. *Z Kardiol* **93**: 97-102.

Herold G und Mitarbeiter (2005) Koronare Herzerkrankung (KHK). In: Herold Innere Medizin, II: 198-207.

International Agency for Research on Cancer (1994) Schistosoma, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **61**: 1-241.

Iriz E, Cirak MY, Engin ED, Zor MH, Erer D, Ozdogan ME, Turet S, Yener A (2008) Detection of *Helicobacter pylori* DNA in aortic and left internal mammary artery biopsies. *Tex Heart Inst J* 2008; **35**: 130-135.

Jawierí J (2008) New insights into immunological aspects of atherosclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2008; **118**: 127-131.

Kabir S (2004) Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. *Helicobacter* 2004; **9**: 115-123.

Kaklikkaya I, Kaklikkaya N, Buruk K, Pulathan Z, Koramaz I, Aydin F, Tosun I, Kilic AO, Özcan F (2006) Investigation of *Chlamydia pneumoniae* DNA, chlamydial lipopolysaccharide antigens, and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease. *Cardiovasc Pathol* **15**: 105-109.

Kanbay M, Gür G, Yücel M, Yilmaz U, Muderrisoglu H (2005) *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with coronary artery disease. *Digest Dis Sci* **50**: 3041-3042.

Kaplan M, Yavuz SS, Cinar B, Koksal V, Kut MS, Yapici F, Gercekoglu H, Demirtas MM (2006) Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Intern J Infect Dis* **10**: 116-123.

Karczewska E, Konturek JE, Konturek PC, Czesnikiewicz M, Sito E, Bielanski W, Kwiecien N, Obtulowicz W, Ziemniak W, Majka J, Hahn EG, Konturek SJ (2002) Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Digest Dis Sci* **47**: 978-986.

Kerr JR, Al-Khattaf A, Barson AJ, Burnie JP (2000) An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* **83**: 429-434

Khairy P, Rinfret S, Tardif J-C, Marchard R, Shapiro S, Brophy J, Dupuis J (2003) Absence of association between infectious agents and endothelial function in healthy young men. *Circulation* **107**: 1966-1971.

Kilic A, Onguru O, Tugcu H, Kilic S, Guney C, Bilge Y (2006) Detection of cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* DNA in arterial walls with Grade III atherosclerosis by PCR. *Pol J Microbiol* **55**: 333-337.

Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Sasaki T, Kohama A, Abe Y, Morita H, Kubo M, Takeda H, Hori M (2002) Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J* **66**: 805-810.

Kist M, Glocker E, Suerbaum S (2005) Pathogenese, Diagnostik und Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz **48**: 669-678

Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, März W, Pepys MB, Brenner H (1999) Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease – Lack of a role of Cytotoxin-Associated Protein A – Positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* **100**: 2326-2331.

Kowalski M, Rees W, Konturek PC, Grove R, Scheffold T, Meixner H, Brucek M, Franz N, Konturek JW, Pieniazek P, Hahn EG, Konturek SJ, Thale J, Warnecke H (2002) Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina. *Digest Liver Dis* **34**: 398-402.

Krause R, Garten L, Harder T, Ullmann U, Birkner T, Doniec M, Grimm H (2001) Clinical relevance of *CagA*-specific antibodies related to *CagA* status of *Helicobacter pylori* isolates using immunofluorescence test and PCR. *Infection* **29**: 154-158.

Krause R (2004) *Helicobacter pylori* und verwandte Mikroorganismen. In: Die Infektiologie. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (Hrsg.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 975-988.

Krause R, Piening K, Ullmann U (2005) Inhibitory effects of various micro-organisms on the growth of *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol* **40**: 81-86.

Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ (2006) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev* **19**: 449-490.

Leal YA, Flores LL, García-Cortés LB, Cedillo-Rivera R, Torres J (2008) Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A meta-analysis. *PLoS One* **3**: 3751.

Leinonen M, Saikku P (2000) Infections and Atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* **34**: 12-20.

Lenzi C, Palazzuoli A, Giordano N, Alegente G, Monelli C, Campagna MS, Santucci A, Sozzi M, Papakostas P, Rollo F, Nuti R, Figura N (2006) *H. pylori* infection and systemic

antibodies to *CagA* and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease. *World J Gastroenterol* **12**: 7815-7820.

Leys D (2001) Atherothrombosis: A Major health burden. *Cerebrovasc Dis* **11**: 1-4.

Li C, Ha T, Ferguson DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR, Krishnaswamy G, Thomas E (1996) A Newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces – Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Digest Dis Sci* **41**: 2142-2149.

Linnell V, Pasternack R, Karjalainen J, Virtanen V, Lehtimäki T, Aittoniemi J (2004) Seropositivity for *Helicobacter pylori* antibodies is associated with lower occurrence of venous bypass graft occlusion. *Scand J Infect Dis* **36**: 601-603.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ (2007) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* **56**: 772-781.

Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP (2007) A Review of the postulated mechanisms concerning the association of *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Helicobacter* **12**: 287-297.

Martinez-Gomis J, Diouf A, Lakhssassi N, Sixou M (2006) Absence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity of 10 non-dyspeptic subjects demonstrated by real-time polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* **21**: 407-410.

Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Xu Q (2003) Increased risk of atherosclerosis is confined to *CagA*-positive *Helicobacter pylori* strains. *Stroke* **34**: 610-615.

Mégraud F, Lehours P (2007) *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* **20**: 280-322.

Meier CR (1999) The possible role of infections in acute myocardial infarction. *Biomed Pharmacother* **53**: 397-404.

Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachnan D, Camm AJ, Northfield TC (1994) Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* **71**: 437-439.

Migneco A, Ojetti V, Specchia L, Franceschi F, Candelli M, Mettimano M, Montebelli R, Savi L, Gasbarrini G (2003) Eradication of *Helicobacter pylori* Infection improves blood Pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* **8**: 585-589.

Miyazaki M, Babazono A, Kadowaki K, Kato M, Takata T, Une H (2006) Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J Infect* **52**: 86-91.

Oleastro M, Ménard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthélémy P, Mégraud F (2003) Real-Time PCR assay for rapid and accurate selection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* **41**: 397-402.

Olivier BJ, Bond RP, van Zyl WB, Delport M, Slavik T, Ziady C, Terhaar sive Droste JS, Lastovica A, van der Merwe SW (2006) Absence of *Helicobacter pylori* within the oral cavities of members of a healthy South African Community. *J Clin Microbiol* **44**: 635-636.

Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M (2005) Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* **45**: 1219-1222.

Pasceri V, Patti G, Cammarota G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G (2006) Virulent strains of *Helicobacter pylori* and vascular diseases: A meta-analysis. *Am Heart J* **151**: 1215-1222.

Prasad A, Zhu J, Halcox J, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA (2002) Predisposition to atherosclerosis by infections – Role of endothelial dysfunction. *Circulation* **106**: 184-190.

Preusch MR, Grau AJ, Buggle F, Lichy C, Bartel J, Black C, Rudi J (2004) Association between cerebral ischemia and cytotoxin-associated gene-A-bearing strains of *Helicobacter pylori*. *Stroke* **35**: 1800-1804.

Reszka E, Jegier B, Wasowicz W, Lelonek M, Banach M, Jaszewski R (2008) Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. *Cardiovasc Pathol* **17**: 297-302.

Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, Hennekens CH (2001) A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk of future

myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med* **135**: 184-188.

Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, Tenkanen L, Manninen V, Hovi T, Mänttari M (2000) Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* **101**: 252-257.

Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J (2001) Impact of viral and bacterial infections burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* **104**: 25-31.

Shah AM, Banerjee T, Mukherjee D (2008) Coronary, peripheral and cerebrovascular disease: a complex relationship. *Herz* **33**: 475-80.

Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ (2002) Prospective analysis of the association of infection with *CagA* bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* **88**: 43-46.

Smieja M, Gnarpe J, Lonn E, Gnarpe H, Olsson G, Yi Q, Dzavik V, McQueen M, Yusuf S (2003) Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation* **107**: 251-257.

Stone A, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, Camm AJ, Northfield TC (2002) Effects of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes – South Thames Trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable Angina (STAMINA). *Circulation* **106**: 1219-1223.

Strachnan DP, Mendall MA, Carrington D, Butland BK, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Elwood PC (1998) Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* **98**: 1286-1290.

Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbusch J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidmann JM, Fuji C, Bowman C, Watthey

L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC (1997) The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; **388**: 539-544.

Tsai CJ, Huang TY (2000) Relation of *Helicobacter pylori* infection and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Digest Dis Sci* **45**: 1227-1232.

Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann F-J, Ruzylo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* **24**: 28-66.

Versalovic J (2003) *Helicobacter pylori* - Pathology and Diagnostic strategies. *Am J Pathol* **119**: 403-412.

Watkins LO (2004) Epidemiology and burden of cardiovascular disease. *Clin Cardiol* **27** (6 Suppl 3): III 2-6.

Wilson PWF (2004) Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clin Cardiol* **27** (6 Suppl 3): III 7-11.

Witherell HL, Smith KL, Friedman GD, Ley C, Thom DH, Orentreich N, Vogelmann JH, Parsonnet J (2003) C-reactive protein, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction. *Ann Epidemiol* **13**: 170-177.

Zhang S, Guo Y, Ma Y, Teng Yue (2008) Cytotoxin-associated gene-A-seropositive virulent strains of *Helicobacter pylori* and atherosclerosis disease: a systematic review. *Chin Med J* **121**:946-951.

7 DANKSAGUNGEN

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. rer. nat. Rea Krause für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die kompetente, sehr engagierte Betreuung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Fickenscher danke ich für die Möglichkeit, den experimentellen Teil der Arbeit im Institut für Infektionsmedizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchführen zu können.

Danken möchte ich den Mitarbeitern des Institutes für Infektionsmedizin, insbesondere Frau Andrea Hölzgen, Frau Corinna Wriedt, Frau Irmgard Pieper, Frau Tina Rahn und Herrn Frank Stender, für die Einführung in die Testdurchführung und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die große Unterstützung bei den Versuchen. Frau Antje Brass-Lipka danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung der angelegten Kulturen. Danken möchte ich Herrn Dr. Thomas Juretzek aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus GmbH (Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité) für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der PCR.

Für die hilfreiche Unterstützung hinsichtlich der statistischen Auswertung der Ergebnisse möchte ich Herrn Dipl.-Inform. J. Hedderich aus der Abteilung für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel danken.

Schließlich möchte ich der Firma Biopharm (Darmstadt) sowie den Firmen Virion-Serion (Würzburg), Viramed Biotech AG (Planegg) und Mikrogen (Martinsried) für die Bereitstellung der Enzymimmun- und Immunblot-Testkits danken.

8 LEBENSLAUF

Am 05. Juli 1983 wurde ich als einziges Kind von Saleh El-Sarey und Petra El-Sarey geb. Hiller in Bremen geboren.

Von 1989 – 1993 besuchte ich die Grundschule an der Parsevalstrasse in Bremen. Von 1993 – 1999 war ich Schülerin des Schulzentrums Sebaldsbrück. Ab 1999 besuchte ich das Schulzentrum an der Kurt-Schumacher-Allee, welches ich 2002 mit dem Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife verließ.

Zum Wintersemester 2002/03 immatrikulierte ich mich an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für das Studienfach Humanmedizin. Nach dem vorklinischen Teil des Studiums bestand ich 2004 das Physikum. Im Oktober 2008 bestand ich nach dem klinischen Teil des Studiums den schriftlichen Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung, sowie im Dezember 2008 den Mündlichen Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung, womit ich mein Medizinstudium erfolgreich beendete. Seit Juni 2009 arbeite ich als Assistenzärztin in der Abteilung für Unfallchirurgie des Lubinus Clinicums in Kiel.

Tagungsbeiträge und Veröffentlichungen

Krause R, Hiller M, Leiendecker J (2007) *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease (CHD). *Int J Med Microbiol* **297**, Suppl. 1: 92-93; 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Göttingen.

Krause R, Hiller M, Leiendecker J (2007) *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease (CHD). *Zoonoses Public Health* **54**, Suppl. 1: 114; 14th International Workshop on *Campylobacter, Helicobacter* and related Organisms (CHRO), Rotterdam.

9. TABELLENANHANG

Tabelle Anhang 1: Personen- und Versuchsdaten in tabellarischer Form

Glossar

Abkürzung	Erklärung
Pat. Num	Patientennummer
Sex	Geschlecht (männlich [M]; weiblich [F])
Alter	Alter zum Zeitpunkt der Blutentnahme
PTCA	Perkutane transluminale Angioplastie
DilK	Dilationskontrolle
Redi	Redilation
St	Stent
StK	Stent-Kontrolle
PACK	Pullbach-Atherektomie-Katheter Kontrolle
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
DCA	Disseminierte coronare Atherektomie
EL	Elektrolaser-gestützte coronare Atherektomie
Kont	Kontrollgruppe
REZ	Rezidiv
NB	nicht bekannt
Blu	Bluthochdruck
Rau	Raucher
Dia	Diabetes mellitus
Chol	Cholesterin
Trig	Triglyceride
Hyp	Hyperlipoproteinämie
Harn	Harnsäure (in mg/dl)
CRP	C-reaktives Protein
Ri1	Risiko 1. Klasse
KG	Körpergewicht in kg
Adi	Adipositas
Alk	Alkoholkonsum
Fam	Familiäre Belastung
Ri2	Risiko 2. Klasse
Y	Ja
N	Nein

Pat. Num	Sex	Alter	Art der Untersuchung											
			PTCA	DiK	Redi	St	StK	PACK	ACVB	DCA	EL	Kont	REZ	NB
1	M	59	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	M	58	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	X
3	M	66	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	
4	M	51	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	Y	
5	M	75	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
6	M	46	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	
7	M	66	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N		X
8	M	74	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
9	M	68	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
10	M	47	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	
11	M	74	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
12	M	65	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N		X
13	M	67	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
14	M	63	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	
15	M	81	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	
16	F	79	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
17	M	68	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
19	M	58	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
21	M	77	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
22	F	48	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		X
23	M	61	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
24	M	68	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
25	M	71	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
26	M	40	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
27	M	57	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
28	M	56	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
29	F	73	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
30	M	74	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
31	M	69	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
32	M	63	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N		
33	M	58	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
34	M	52	N	N	N	N	Y	N	N	Y	N	N	N	
35	M	58	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	
36	M	56	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
37	M	58	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
38	M	76	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
39	M	65	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N		X
40	M	65	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
41	M	56	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
42	M	47	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	
43	M	69	N	Y	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	
44	M	60	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
45	F	51	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
46	M	71	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N		X
48	M	51	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N		X
49	M	51	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
50	M	68	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
51	F	73	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N		X
52	M	58	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
53	M	58	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
54	M	62	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
55	F	71	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
56	M	61	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	

Pat. Num	Sex	Alter	Art der Untersuchung												
			PTCA	DiK	Redi	St	StK	PACK	ACVB	DCA	EL	Kont	REZ	NB	
174	M	67	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
175	M	48	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
176	M	64	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N		X
177	M	77	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y	
178	M	62	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
179	M	61	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y	
180	M	71											N		
181	M	59	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
182	M	53	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
183	M	55	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
184	M	52	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
185	F	65	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
186	M	58	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y	
187	M	72	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N		X
188	M	46	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
189	M	68	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	
190	M	58	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	
191	M	70	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
192	M	66	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
193	M	43	N	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N	
194	M	78	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
195	M	55	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
196	M	74	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
197	F	74	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
198	M	81	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	N		X
199	M	47	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		X
201	F	58	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
202	M	58	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
203	M	57	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
204	F	75	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
205	M	63	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
206	M	70	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
207	M	59	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
208	M	78	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
209	M	66	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
210	M	61	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
211	M	61	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
212	M	55	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
213	M	71	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
214	M	68	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
215	F	61	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
216	M	71	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
217	M	59	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
218	M	59	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
219	M	86	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
220	M	78	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
221	F	55	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
222	F	76	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
223	F	48	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
224	M	60	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
225	M	53	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
226	M	57	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
227	F	63	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		
228	M	55	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y		

Pat. Num	Risikofaktoren erster und zweiter Klasse												
	Blu	Rau	Dia	Chol	Trig	Hyp	Harn	Ril	KG	Adi	Alk	Fam	Ri2
1	N	N	N	223	200	N		N	97	Y	N	Y	Y
2	Y	N	Y	191	81	Y		Y	79	N	N	Y	N
3	N	N	N	194	116	N		N	85	N	N	N	N
4	Y	Y	N	227	192	N		Y	79	N	Y	Y	Y
5	N	N	N	174	78	N		N	82	Y	N	Y	Y
6	Y	Y	N	215	494	Y	8,6	Y	96	Y	Y	Y	Y
7	Y	N	N	126	154	Y		Y	101	Y	N	Y	Y
8	N	N	N	196	151	N		N	70	N	N	N	N
9	N	N	N	159	86	N		N	72	N	N	N	N
10	Y	N	N	200	112	Y	11,0	Y	75	N	N	N	N
11	Y	N	Y	175	145	N		Y	92	N	N	N	N
12	Y	Y	Y	309	88	Y		Y	82	N	N	Y	N
13	Y	Y	Y	202	237	Y		Y	91	Y	N	N	Y
14	Y	N	N	255	74	N		Y	83	Y	N	Y	Y
15	Y	N	N	236	354		7,5	Y	75	N	N	Y	Y
16	Y	N	N	229	111	Y	4,1	Y	56	Y	N	Y	Y
17	N	Y	N	186	127	N	5,8	Y	72	N	N	Y	Y
19	Y	N	N	310	196	Y	9,0	Y	86	Y	N	N	Y
21	N	N	N	223		N		N	74	N	N	N	N
22	N	N	N			N		N	58	N	N	Y	Y
23	Y	Y	N	182	104	N	8,2	Y	80	Y	Y	N	Y
24	N	Y	N	265	93	N		Y	97	Y	N	N	Y
25	N	N	N	177	99	N	6,3	N	79	N	N	N	N
26	N	Y	N			N		Y	80	N	Y	Y	Y
27	Y	N	N	255	151	Y		Y	82	N	N	N	N
28	N	N	N	278	256	N		N	88	N	N	Y	
29	N	N	Y	189	231	Y	8,0	Y	67	Y	N	N	Y
30	N	N	N	185	163	N		N		N	N	N	N
31	Y	N	N	135	86	Y	6,5	Y	75	N	N	N	N
32	Y	N	N	160	164	Y		Y	77	N	N	N	N
33	Y	N	N	157	333	Y		Y	92	Y	N	Y	Y
34	Y	Y	N	185	164	Y	5,5	Y	90	Y	N	N	Y
35	Y	Y	Y	188	104	N	4,0	Y	78	N	N	Y	Y
36	N	N	N	252	73	Y		Y	76	N	N	N	Y
37	N	N	N	198	183	Y	6,7	Y	65	N	N	N	N
38	Y	N	N	205	76	N		Y	78	N	N	N	N
39	Y	N	N	198	131	N		Y	95	Y	N	Y	Y
40	N	Y	N	245	284	N		Y	84	N	N	Y	Y
41	N	Y	N	205	123	N		Y	94	Y	N	Y	Y
42	Y	Y	N	179	429	Y		Y	86	N	N	Y	Y
43	N	N	N	183	94	Y	8,8	Y	88	Y	N	Y	Y
44	Y	N	Y	215	255	N		Y	76	N	N	N	N
45	Y	Y	N	215	221	Y	4,5	Y	72	N	N	Y	Y
46	N	N	N	148	76	N		N	76	Y	N	Y	Y
48	N	N	N	187	109	Y		Y	75	N	N	N	N
49	N	Y	N	253	94	N		Y	85	Y	N	Y	Y
50	Y	N	Y	220	75	Y	7,1	Y	85	Y	N	Y	Y
51	Y		Y	274	174	N		Y	79	Y	N	N	Y
52	N	Y	N	205	200	N		Y	77	Y	N	Y	Y
53	Y	N	N	205		Y		Y		Y	N	Y	Y
54	Y	N	N	231	183	N		Y	87	Y	N	Y	Y
55	Y	Y	N	226	142	Y		Y	68	Y	N	N	Y
56	Y	N	N	259	175	Y	5,5	Y	72	N	N	Y	Y

Pat. Num	Risikofaktoren erster und zweiter Klasse												
	Blu	Rau	Dia	Chol	Trig	Hyp	Harn	Ril	KG	Adi	Alk	Fam	Ri2
57				162	156		4,7		70			N	
58	Y	Y	N	189	156	N		Y		Y	N	N	Y
59	Y	N	N			Y		Y	77	N	N	N	N
60	Y	N	N	180	99	Y	5,9	Y	85	Y	N	N	Y
61	N	Y	N			Y		Y		Y	N	Y	Y
62	Y	N	Y	269	127	Y	6,1	Y	66	N	N	Y	Y
63	Y	N	N	146	77	Y	6,6	Y	91	Y	N	N	Y
64	Y	N	N	180	316	Y	7,7	Y	85	Y	N	N	Y
65	N	Y	N	162	154	Y		Y	88	Y	N	Y	Y
66	N	Y	Y	272	107	N	4,2	Y	71	Y	N	N	Y
67	Y	N	N	191	156	Y	4,4	Y	67	N	N	N	N
68	Y	Y	N	222	205	N		Y		N		N	N
69	N	Y	N	213	60	N		Y	73	N	Y	Y	Y
70	N	N	Y	179	145	N		Y		N	N	N	N
71	Y	Y	N	212	128	N	7,2	Y	71	Y	N	Y	Y
72	Y	N	Y	242	279	Y	5,7	Y	78	Y	N	N	Y
73	Y	Y	N	201	618	Y	6,9	Y	106	Y	N	N	Y
74	Y	N	N	181	108	N		Y		N	Y	Y	Y
75				157	42		4,1		84			N	
76	Y	Y	N	203	113	Y	6,2	Y	82	Y	N	Y	Y
77	Y	N	N			Y		Y	85	Y	N	N	Y
78	Y	N	N	230	219	Y	5,3	Y		Y	N	Y	Y
79	N	N	N	214	206	Y	6,9	Y	74	N	N	Y	Y
80	N	Y	N			N		Y	77	N	Y	N	Y
81	N	N	Y	195	83	Y	5,6	Y	96	Y	N	Y	Y
82	Y	Y	N	161	163	Y	5,3	Y		Y	N	Y	Y
83	Y	N	Y	196	76	Y	6,3	Y	61	N	N	N	N
84												N	
85	Y	Y	N			Y		Y		N	N	Y	Y
86	Y	N	N	261	105	Y	3,6	Y	63	Y	N	Y	Y
87	Y	Y	N			Y		Y	71	N	N	Y	Y
88	Y	N	N	149	40	N	4,9	Y	90	N	N	N	N
89	Y	Y	Y	190	90	N	7,3	Y	80	N		Y	Y
90	Y	N	N			Y		Y		N	N	N	N
91	Y	N	N	194	68	Y	6,2	Y	64	N	N	Y	Y
92	Y	N	N			Y		Y		Y	N	N	Y
93	Y	Y	N	218	165	Y	4,6	Y	77	Y	N	Y	Y
94	Y	N	Y	329	336	Y	6,6	Y	74	N	N	Y	Y
95	Y	N	Y	222	226	N	5,9	Y	93	Y	N	Y	Y
96	Y	Y	N	228	145	Y	9,6	Y		Y	N	N	Y
97	Y	Y	Y	180	60	Y	7,2	Y	74	N	N	N	N
98	N	Y	N	169	90	Y	4,7	Y	84	N	N	Y	Y
99	N	N	N			N		N		Y	N		Y
101	N	Y	N			N		Y		N	N	N	N
102	N	Y	N	203	230	N	7,3	Y	76	N		N	N
103	N	Y	N	198	49	N	3,5	Y	60	N	N	N	N
104	Y	Y	N	144	101	Y	7,7	Y		Y	N	N	Y
105	Y	Y	N	196	147	Y	6,8	Y	77	N	N	N	N
106	N	Y	N	182	330	Y	7,5	Y	81	Y	N	Y	Y
107	Y	N	Y	243	127	Y	9,2	Y	60	N	N	N	N
108	Y	Y	N	217	137	N	3,4	Y	64	N	N	N	N
109	Y	N	N	151	150	N	6,5	Y	73	N	N	N	N
110	Y	Y	N			Y		Y		Y	Y	N	Y

Pat. Num	Risikofaktoren erster und zweiter Klasse												
	Blu	Rau	Dia	Chol	Trig	Hyp	Harn	Ril	KG	Adi	Alk	Fam	Ri2
111	Y	Y	N	171	147	N	4,1	Y		Y	N	Y	Y
112	N	N	N	229	52	N	4,6	N		N	N	Y	Y
113	N	Y	Y			Y		Y		N	N	N	N
114	N	Y	N	222	230	Y	5,2	Y	65	N	N	N	N
115	Y	Y	Y	152	224	Y	8,0	Y	85	Y	N	Y	Y
116	Y	Y	Y	193	168	N	4,1	Y	84	N	N	Y	Y
117	N	N	N	141	165	N	7,1	N	71	N	N	N	N
120	N	N	N	152	102	N	6,4	N	82	N	N	N	N
121												N	
122	N	Y	N	181	166	Y	6,6	Y	65	N	N	Y	Y
124	N	N	N	179	110	N	5,1	N	71	N	N	N	N
125	N	Y	N			Y		Y	79	N	N	N	N
126	Y	N	N			N		Y		N	N	Y	Y
127				84	9	N	3,5		75	N		N	
128	N	N	N	120	126	N	7,6	N		Y	N	N	Y
131	N	Y	N	274	128	Y	6,5	Y	88	Y	N	Y	Y
134				285	404	Y		Y	77			N	
135	N	Y	N	257	207	Y	6,2	Y	83	N	N	Y	Y
136	N	N	N	290	234	N	10,0	N	98	Y	N	Y	Y
137	Y	Y	N	159	165	Y	4,7	Y	83	N	N	Y	Y
138	Y	Y	N			N		Y		N	N	N	N
139	Y	N	N	212	128	Y	5,6	Y	92	N	N	Y	Y
140	Y	Y	N	252	154	Y	7,0	Y	82	Y	N	Y	Y
141	N	Y	N	182	101	N	3,4	Y	70	Y	N	Y	Y
142	N	Y	N	242	649	Y	6,9	Y	95	Y	N	Y	Y
143	N	N	N			N		N		N	N	N	N
144	N	Y	N	162	110	N	4,0	Y	83	N	N	N	N
145	N	Y	Y	161	358	Y		Y	112	Y	N	N	Y
146												N	
147												N	
148	Y	N	N	194	58	N	5,6	Y	82	N	N	N	N
149	N	Y	N	296	110	N	5,3	Y	90	Y	N	Y	Y
150				286	202	Y	5,1		83			N	
151	N	N	N	167	129	Y	8,8	Y		N	N	N	N
152	N	N	Y	222	337	Y	6,1	Y		N	N	Y	Y
153	Y	N	N			Y		Y		Y	N	N	Y
154												N	
155	Y	N	N	204	104	Y	6,6	Y		N	N	N	N
156	Y	Y	Y	151	134	Y	5,6	Y	75	N	N	Y	Y
157	N	N	Y	252	238	Y	8,2	Y	90	Y	Y	Y	Y
158	N	Y	Y			Y		Y		N	N	Y	Y
159	Y	Y	N	272	237	Y	7,3	Y	105	Y	Y	N	Y
160	N	N	Y	199	108	N	5,2	Y	75	N	N	N	N
161	Y	N	N			Y		Y		N	N	Y	Y
162	N	Y	Y	160	121	Y	4,1	Y		N	N	Y	Y
163	N	Y	N	191	197	Y	6,8	Y		Y	N	N	Y
164	N	N	N			N		N		Y	N	Y	Y
165	N	Y	N	179	110	Y	10,0	Y		N	N	Y	Y
166	N	N	N	187	195	N	5,3	N	84	N	N	N	N
167	Y	N	N	149	155	Y	4,1	Y	62	N	N	N	N
168	Y	N	N			Y		Y		N	N	N	N
169	Y	N	Y	222	385	Y	6,2	Y		N	N	Y	Y
171	N	N	Y	198	142	N	6,0	Y	80	N	N	N	N
172	Y	N	N	308	262	Y	5,5	Y	62	N	N	Y	Y

Tabelle Anhang 2: Zusammenfassung der Testergebnisse in tabellarischer Form**Legende zu Tabelle 2**

Erklärungen der Abkürzungen in Tabelle 2:

IgG	Immunglobulin G
IgA	Immunglobulin A
Ag	Antigen
PCR	Polymerase chain reaction
Num	Patientennummer
OD	optische Dichte
?	Testergebnis fraglich

Leerwerte, cut off und Wiederholungsbereiche (IgG-/IgA- ELISA) zu Tabelle 2**IgG-ELISA**

Patientennummer	Leerwert	Cut off	Wiederholungsbereich
1 – 95 *	0,062	0,510	0,394 – 0,510
96 – 196 *	0,080	0,626	0,484 – 0,626
197 – 289 *	0,069	0,586	0,452 – 0,586
290 – 378 *	0,079	0,550	0,427 – 0,550
10, 17, 42, 43, 59, 67, 80, 150, 159, 182, 190, 208, 238, 246, 255, 294, 308, 315, 320, 322, 329, 344, 350	0,080	0,611	0,469 – 0,611

* Proben, die gesondert getestet wurden, sind in der Tabelle einzeln aufgeführt

IgA –ELISA

Patientennummer	Leerwert	Cut off	Wiederholungsbereich
1 – 95 *	0,084	1,0895	0,789 – 1,090
96 – 99 *	0,018	0,150	0,109 – 0,150
101 – 122 *	0,075	0,744	0,539 – 0,744
124 – 188 *	0,070	0,799	0,579 – 0,799
189 – 281 *	0,078	0,961	0,696 – 0,961
282 – 289 *	0,077	0,735	0,532 – 0,735
290 – 378 *	0,079	0,893	0,649 – 0,893
4, 13, 19, 32, 41, 61, 77, 112, 116, 125, 141, 155, 160, 164, 166, 179, 184, 199, 205, 210, 225, 245, 247, 271, 273, 277, 286, 302, 304, 312, 322, 332, 335, 352, 353, 358	0,085	0,861	0,647 – 0,861

* Proben, die gesondert getestet wurden, sind in der Tabelle einzeln aufgeführt

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)								
	IgG		IgA		IgG				IgA				
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	
1	0,249	neg	0,474	neg	neg					neg			
2	0,247	neg	0,356	neg									
3	2,135	pos	2,356	pos	pos	neg	neg	2	neg				
4	0,802	pos	0,876	pos	neg				neg				
5	2,065	pos	2,721	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
6	2,179	pos	3,248	pos	pos	neg	neg	2	neg				
7	1,308	pos	2,197	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
8	2,222	pos	2,181	pos	pos	pos	pos	1	?				
9	1,656	pos	1,501	pos	neg				neg				
10	0,809	pos	0,204	neg	neg				neg				
11	2,372	pos	3,311	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	neg	1	
12	2,077	pos	3,971	pos	pos	pos	neg	1	pos	pos	pos	1	
13	2,035	pos	1,104	pos	pos	neg	pos	1	neg				
14	1,207	pos	0,447	neg	neg				neg				
15	0,863	pos	0,522	neg	neg				neg				
16	1,965	pos	1,408	pos	pos	neg	neg	2	pos	pos	neg	1	
17	0,534	?	0,191	pos	neg				neg				
19	1,484	pos	1,336	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
21	1,754	pos	1,492	pos	pos	neg	pos	1	neg				
22	0,648	pos	0,789	neg	neg				neg				
23	2,441	pos	2,312	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	neg	1	
24	1,155	pos	1,392	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
25	1,902	pos	2,022	pos	pos	neg	pos	1	neg				
26	0,701	pos	0,360	neg	pos	neg	pos	1	neg				
27	2,256	pos	1,531	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1	
28	0,548	pos	0,858	neg	neg				?				
29	1,928	pos	3,467	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	neg	1	
30	2,217	pos	2,150	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1	
31	1,435	pos	0,825	neg	pos	neg	neg	2	pos	neg	pos	1	
32	1,061	pos	1,005	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	pos	1	
33	1,478	pos	1,295	pos	pos	neg	pos	1	neg				
34	0,331	neg	0,713	neg	neg				neg				
35	1,229	pos	0,717	neg	neg				neg				
36	1,267	pos	0,837	neg	pos	neg	pos	1	neg				
37	0,855	pos	0,364	neg	neg				?				
38	1,226	pos	1,863	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	neg	1	
39	1,015	pos	0,747	neg	pos	neg	neg	2	neg				
40	0,922	pos	0,299	neg	neg				neg				
41	1,497	pos	0,828	?	pos	neg	neg	2	pos	pos	neg	1	
42	0,569	?	0,252	neg	neg				neg				
43	0,594	?	0,169	neg	neg				neg				
44	0,604	pos	0,367	neg	neg				neg				
45	1,011	pos	0,602	neg	pos	neg	pos	1	neg				
46	2,203	pos	1,275	pos	pos	neg	neg	2	neg				
48	1,936	pos	1,456	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2	
49	1,695	pos	1,878	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
50	2,021	pos	2,480	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
51	2,221	pos	3,419	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1	
52	1,756	pos	1,426	pos	pos	neg	neg	2	?				
53	1,582	pos	1,898	pos	neg				neg				
54	0,935	pos	0,731	neg	pos	pos	neg	1	neg				
55	0,966	pos	1,176	pos	neg				neg				
56	1,806	pos	3,325	pos	pos	neg	neg	2	pos	pos	neg	1	

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)							
	IgG		IgA		IgG				IgA			
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2
57	2,269	pos	2,752	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
58	1,952	pos	3,228	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
59	0,617	pos	0,370	neg	neg				neg			
60	0,669	pos	0,588	neg	?				?			
61	0,583	pos	0,852	?	neg				neg			
62	1,994	pos	2,712	pos	pos	neg	neg	2	?			
63	0,939	pos	0,296	neg	neg				?			
64	0,669	pos	0,548	neg	neg				neg			
65	2,100	pos	2,747	pos	pos	neg	neg	2	neg			
66	1,512	pos	1,181	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
67	0,673	pos	0,365	neg	neg				neg			
68	1,273	pos	1,363	pos	pos	neg	pos	1	neg			
69	0,773	pos	0,567	neg	neg				neg			
70	0,203	neg	0,212	neg								
71	1,064	pos	0,516	neg	neg				neg			
72	1,986	pos	1,376	pos	pos	pos	neg	1	pos	neg	pos	1
73	0,533	pos	0,351	neg	neg				neg			
74	1,667	pos	1,378	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	neg	2
75	0,319	neg	0,213	neg								
76	1,604	pos	1,709	pos	neg				neg			
77	1,662	pos	1,226	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
78	0,536	pos	0,377	neg	neg				neg			
79	1,289	pos	1,244	pos	pos	neg	neg	2	neg			
80	0,755	pos	0,658	neg	neg				neg			
81	1,882	pos	2,013	pos	neg				neg			
82	0,808	pos	1,193	pos	neg				neg			
83	2,066	pos	3,199	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
84	1,705	pos	1,276	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
85	0,945	pos	3,177	pos	neg				neg			
86	0,207	neg	0,311	neg	neg				neg			
87	2,127	pos	1,900	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
88	1,639	pos	2,678	pos	pos	pos	pos	1	neg			
89	0,303	neg	0,375	neg								
90	2,409	pos	2,610	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	neg	1
91	0,713	pos	0,848	neg	neg				neg			
92	0,520	pos	1,398	pos	neg				neg			
93	1,077	pos	0,750	neg	neg				pos	pos	neg	1
94	2,456	pos	1,620	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
95	1,369	pos	3,888	pos	pos	pos	pos	1	?			
96	1,807	pos	0,176	pos	neg				neg			
97	2,869	pos	0,586	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	neg	1
98	2,797	pos	0,261	pos	pos	pos	pos	1	neg			
99	1,589	pos	0,076	neg	pos	neg	neg	2	neg			
101	2,667	pos	2,040	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
102	1,319	pos	0,500	neg	neg				neg			
103	2,771	pos	1,785	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
104	1,491	pos	0,341	neg	pos	neg	neg	2	neg			
105	0,215	neg	0,998	pos	neg				neg			
106	1,426	pos	1,789	pos	?				neg			
107	1,379	pos	1,030	pos	pos	neg	pos	1	neg			
108	0,727	pos	0,415	neg	pos	neg	neg	2	neg			
109	2,663	pos	3,118	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
110	1,500	pos	1,949	pos	?				pos	neg	pos	1

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)							
	IgG		IgA		IgG				IgA			
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2
111	1,821	pos	0,936	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
112	1,012	pos	0,956	pos	neg				neg			
113	1,303	pos	2,064	pos	pos	neg	neg	2	neg			
114	0,343	neg	0,172	neg	neg				neg			
115	2,725	pos	2,397	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
116	1,006	pos	1,134	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
117	2,077	pos	1,684	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
120	0,693	pos	1,040	pos	neg				neg			
121	2,218	pos	1,471	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
122	1,873	pos	1,830	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
124	2,182	pos	2,434	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
125	0,860	pos	1,197	pos	neg				pos	pos	pos	1
126	1,069	pos	0,380	neg	neg				neg			
127	2,902	pos	3,179	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
128	0,974	pos	0,259	neg	neg				neg			
131	2,532	pos	1,636	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
134	2,769	pos	1,836	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
135	0,868	pos	0,239	neg	neg				neg			
136	2,378	pos	2,273	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
137	1,324	pos	1,613	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
138	1,783	pos	0,552	neg	pos	neg	pos	1	pos	neg	neg	2
139	1,990	pos	1,726	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
140	2,938	pos	1,420	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
141	1,317	pos	0,775	?	neg				neg			
142	0,842	pos	0,596	neg	neg				neg			
143	1,418	pos	1,111	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
144	0,308	neg	0,259	neg								
145	1,752	pos	1,886	pos	pos	neg	neg	2	pos	pos	neg	1
146	0,369	neg	1,015	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
147	0,288	neg	0,626	neg								
148	1,886	pos	0,575	neg	pos	pos	pos	1	neg			
149	0,145	neg	0,482	neg								
150	0,840	pos	1,530	pos	pos	neg	pos	1	neg			
151	0,248	neg	0,408	neg	neg				neg			
152	1,427	pos	1,195	pos	pos	neg	neg	2	neg			
153	1,253	pos	0,971	pos	pos	pos	neg	1	?			
154	1,987	pos	0,592	neg	pos	pos	pos	1	?			
155	1,780	pos	0,794	?	neg				neg			
156	1,404	pos	1,121	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
157	1,998	pos	1,956	pos	neg				pos	neg	pos	1
158	0,217	neg	0,241	neg	neg				neg			
159	1,272	pos	0,309	neg	neg				neg			
160	1,926	pos	2,619	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
161	0,204	neg	0,410	neg								
162	1,699	pos	1,071	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
163	1,249	pos	0,355	neg	pos	neg	neg	2	neg			
164	2,052	pos	0,817	?	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
165	0,187	neg	0,140	neg								
166	0,360	neg	0,804	?	neg				neg			
167	1,718	pos	0,977	pos	pos	neg	neg	2	neg			
168	1,133	pos	1,271	pos	neg				neg			
169	0,909	pos	1,245	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
171	2,308	pos	0,509	neg	pos	pos	neg	1	pos	neg	neg	2

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)							
	IgG		IgA		IgG				IgA			
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2
172	2,881	pos	2,335	pos	pos	neg	neg	2	pos	pos	neg	1
173	2,583	pos	1,507	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
174	2,324	pos	2,267	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
175	2,819	pos	2,326	pos	pos	neg	neg	2	neg			
176	0,187	neg	0,237	neg								
177	2,562	pos	2,972	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
178	0,150	neg	0,410	neg	neg				neg			
179	2,265	pos	0,898	pos	pos	neg	neg	2	neg			
180	1,357	pos	1,128	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
181	0,208	neg	0,416	neg	neg				pos	neg	pos	1
182	1,044	pos	0,383	neg	neg				neg			
183	0,210	neg	0,277	neg								
184	2,820	pos	2,285	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
185	2,857	pos	3,412	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
186	2,984	pos	2,775	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
187	1,306	pos	0,493	neg	pos	neg	neg	2	neg			
188	0,855	pos	0,375	neg	neg				pos	neg	pos	1
189	1,975	pos	1,637	pos	pos	neg	neg	2	neg			
190	1,030	pos	0,681	neg	neg				neg			
191	0,940	pos	1,614	pos	pos	neg	pos	1	neg			
192	0,143	neg	0,230	neg								
193	2,205	pos	1,754	pos	pos	neg	neg	2				
194	1,683	pos	1,487	pos	pos	pos	neg	1	pos	neg	neg	2
195	0,403	neg	1,407	pos	neg				pos	neg	pos	1
196	3,036	pos	3,539	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
197	2,000	pos	2,241	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
198	2,588	pos	3,504	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
199	0,662	pos	0,467	neg	neg				neg			
201	1,710	pos	1,458	pos	pos	neg	pos	1	?			
202	0,402	neg	0,313	neg								
203	2,616	pos	3,297	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
204	2,008	pos	2,106	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
205	0,980	pos	0,576	neg	pos	pos	neg	1	neg			
206	0,905	pos	0,466	neg	pos	neg	neg	2	neg			
207	2,054	pos	2,786	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
208	0,504	?	0,509	neg								
209	1,053	pos	1,254	pos	pos	neg	neg	2	neg			
210	1,817	pos	0,747	?	pos	neg	neg	2	pos	pos	neg	1
211	2,165	pos	1,221	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	pos	1
212	0,739	pos	0,470	neg	neg				neg			
213	0,329	neg	0,397	neg								
214	0,657	pos	1,361	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
215	2,416	pos	2,751	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
216	1,331	pos	1,710	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
217	2,222	pos	1,729	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
218	2,488	pos	3,514	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
219	2,173	pos	3,421	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
220	0,346	neg	0,306	neg								
221	2,067	pos	0,516	neg	pos	neg	neg	2	neg			
222	0,712	pos	0,394	neg	neg				neg			
223	0,842	pos	0,243	neg	neg				neg			
224	0,894	pos	0,328	neg	?				neg			
225	1,849	pos	0,866	pos	pos	neg	neg	2	?			

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)								
	IgG		IgA		IgG				IgA				
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	
226	0,616	pos	0,392	neg	neg					neg			
227	1,248	pos	1,764	pos	pos	neg	pos	1		neg			
228	1,742	pos	1,372	pos	pos	neg	neg	2		neg			
229	1,061	pos	0,176	neg	neg					neg			
230	0,241	neg	0,273	neg									
231	0,925	pos	0,751	neg	neg					pos	neg	pos	1
232	0,685	pos	0,287	neg	pos	neg	pos	1		neg			
233	0,987	pos	0,627	neg	pos	neg	pos	1		neg			
234	0,966	pos	0,204	neg	neg					pos	neg	pos	1
235	0,788	pos	0,303	neg	neg					neg			
236	0,421	neg	0,313	neg									
237	2,297	pos	1,214	pos									
238	0,529	?	0,389	neg	pos	neg	neg	2		?			
239	1,327	pos	2,005	pos	pos	neg	pos	1		pos	neg	pos	1
240	1,107	pos	0,340	neg	neg					neg			
241	2,182	pos	1,159	pos	pos	pos	pos	1		pos	pos	pos	1
242	2,565	pos	2,131	pos	pos	pos	pos	1		pos	neg	pos	1
243	0,964	pos	0,687	neg	pos	neg	pos	1		neg			
244	2,204	pos	1,134	pos	pos	neg	neg	2		neg			
245	0,638	pos	0,885	pos	neg					neg			
246	0,393	neg	0,310	neg									
247	1,735	pos	1,700	pos	?					neg			
248	1,510	pos	1,776	pos	pos	neg	pos	1		neg			
249	0,801	pos	0,231	neg	neg					?			
250	0,719	pos	1,042	pos	neg					neg			
251	2,707	pos	2,358	pos	pos	pos	pos	1		pos	pos	pos	1
252	1,131	pos	2,088	pos	pos	neg	neg	2		pos	neg	neg	2
253	2,700	pos	1,894	pos	pos	pos	pos	1		pos	neg	pos	1
254	0,271	neg	0,432	neg									
255	0,740	pos	0,331	neg	neg					neg			
256	2,420	pos	2,675	pos	pos	neg	pos	1		pos	neg	neg	2
257	1,904	pos	2,945	pos	pos	neg	pos	1		pos	neg	pos	1
258	0,765	pos	0,269	neg	pos	neg	neg	2		neg			
259	0,297	neg	0,374	neg									
260	0,359	neg	0,472	neg									
261	0,815	pos	0,715	neg	neg					neg			
262	0,875	pos	0,458	neg	?					neg			
263	1,922	pos	1,914	pos	pos	neg	pos	1		neg			
264	0,683	pos	0,429	neg	neg					neg			
265	1,765	pos	2,612	pos	pos	neg	pos	1		?			
266	2,908	pos	0,094	neg	pos	pos	pos	1		neg			
267	1,721	pos	3,376	pos	pos	neg	pos	1		pos	pos	pos	1
268	2,448	pos	2,486	pos	pos	pos	pos	1		pos	pos	neg	1
269	0,262	neg	0,541	neg									
270	1,238	pos	1,473	pos	pos	pos	pos	1		pos	neg	pos	1
271	2,322	pos	0,569	neg	pos	neg	neg	2		neg			
272	1,920	pos	2,386	pos	pos	neg	pos	1		?			
273	2,006	pos	0,997	pos	pos	neg	pos	1		pos	pos	pos	1
274	1,392	pos	1,300	pos	pos	neg	neg	2		?			
275	0,962	pos	2,572	pos	neg					neg			
276	2,669	pos	2,745	pos	pos	neg	neg	2		pos	neg	neg	2
277	0,699	pos	1,064	pos	pos	neg	pos	1		neg			
278	2,006	pos	1,076	pos	pos	neg	neg	2		neg			

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)							
	IgG		IgA		IgG				IgA			
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2
279	0,364	neg	0,299	neg								
280	0,746	pos	1,919	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
281	1,504	pos	1,112	pos	pos	neg	neg	2	neg			
282	2,227	pos	2,398	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	neg	1
283	2,639	pos	3,219	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
284	1,005	pos	2,947	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
285	2,144	pos	1,650	pos	pos	neg	pos	1	neg			
286	2,624	pos	0,900	pos	pos	neg	neg	2	neg			
287	2,435	pos	3,501	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
288	1,987	pos	1,364	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
289	1,792	pos	1,829	pos	pos	neg	neg	2	pos	pos	pos	1
290	0,552	pos	1,050	pos	neg				pos	neg	neg	2
291	0,767	pos	1,263	pos	neg				pos	neg	pos	1
292	2,434	pos	2,799	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
293	1,289	pos	2,769	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
294	0,537	?	0,233	neg								
295	1,519	pos	1,931	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
296	0,307	neg	0,370	neg								
297	0,309	neg	0,162	neg								
298	2,390	pos	2,712	pos	pos	pos	pos	1	neg			
299	1,034	pos	1,386	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
300	1,384	pos	1,701	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
301	2,081	pos	2,497	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
302	1,066	pos	0,897	pos	pos	neg	neg	2	neg			
303	1,667	pos	3,133	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
304	0,643	pos	1,236	pos	neg				pos	neg	pos	1
305	2,151	pos	2,495	pos	pos	pos	pos	1	neg			
306	2,140	pos	3,310	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
307	2,241	pos	1,520	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
308	0,772	pos	0,173	neg	neg				neg			
309	0,861	pos	0,522	neg	?				pos	neg	pos	1
310	1,840	pos	4,000	pos	pos	pos	neg	1	pos	pos	pos	1
311	0,296	neg	0,329	neg								
312	1,913	pos	1,106	pos	pos	neg	neg	2	neg			
313	0,787	pos	0,470	neg	neg				neg			
314	1,287	pos	1,455	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	neg	1
315	0,908	pos	0,243	neg	neg				neg			
316	1,580	pos	1,994	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
317	2,185	pos	1,623	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
318	0,685	pos	0,387	neg	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
319	0,365	neg	0,496	neg								
320	0,887	pos	0,141	neg	neg				neg			
321	1,494	pos	1,673	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
322	0,843	pos	1,115	pos	neg				neg			
323	2,120	pos	3,147	pos	pos	pos	pos	1	neg			
324	1,027	pos	0,670	neg	pos	neg	neg	2	neg			
325	2,332	pos	2,131	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
326	1,659	pos	0,657	neg	pos	neg	neg	2	pos	neg	neg	2
327	2,600	pos	2,969	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
328	0,421	neg	0,371	neg								
329	0,998	pos	0,318	neg	neg				?			
330	0,621	pos	0,578	neg	neg				neg			
331	0,739	pos	1,953	pos	neg				neg			

Pat. Num	Serum-ELISA (Virion)				Serum-Immunblot (Viramed)							
	IgG		IgA		IgG				IgA			
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2
332	0,828	pos	0,845	?	pos	pos	pos	1	neg			
333	2,329	pos	2,673	pos	pos	pos	pos	1	neg			
334	2,084	pos	2,807	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
335	1,585	pos	0,956	pos	pos	neg	neg	2	neg			
336	0,346	neg	0,346	neg								
337	1,676	pos	1,645	pos	pos	neg	pos	1	neg			
338	0,142	neg	0,584	neg								
339	1,696	pos	0,690	neg	pos	pos	pos	1	neg			
340	1,852	pos	1,546	pos	pos	neg	neg	2	pos	neg	pos	1
341	1,524	pos	3,011	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
342	2,354	pos	1,979	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
343	1,155	pos	2,017	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
344	0,846	pos	2,380	pos	neg				neg			
345	1,962	pos	2,747	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
346	0,158	neg	0,256	neg								
347	0,191	neg	0,249	neg								
348	1,379	pos	1,500	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
349	1,566	pos	0,504	neg	pos	pos	pos	1	neg			
350	1,191	pos	0,413	neg	?				neg			
351	0,161	neg	0,543	neg								
352	0,752	pos	1,236	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
353	1,074	pos	0,872	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
354	1,225	pos	1,282	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
355	1,521	pos	1,505	pos	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
356	0,103	neg	0,158	neg								
357	0,227	neg	0,162	neg								
358	0,665	pos	0,838	?	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
359	2,160	pos	1,180	pos	pos	neg	neg	2	neg			
360	0,368	neg	0,427	neg								
361	0,395	neg	0,339	neg								
362	1,493	pos	1,268	pos	pos	neg	neg	2	neg			
363	2,078	pos	2,083	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
364	2,662	pos	2,494	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
365	0,398	neg	0,230	neg								
366	0,335	neg	0,287	neg								
367	0,177	neg	0,320	neg								
368	0,270	neg	0,347	neg								
369	2,005	pos	1,554	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
370	1,491	pos	1,760	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
371	0,627	pos	1,088	pos	pos	neg	pos	1	pos	neg	pos	1
372	1,731	pos	1,686	pos	pos	neg	neg	2	neg			
373	0,639	pos	1,416	pos	neg				neg			
374	2,313	pos	3,300	pos	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
375	0,118	neg	0,508	neg								
376	2,508	pos	3,087	pos	pos	neg	pos	1	pos	pos	pos	1
377	0,191	neg	0,190	neg								
378	1,596	pos	0,613	neg	pos	neg	neg	2	neg			

Pat. Num	Serum-Immunblot (Mikrogen)							
	IgG				IgA			
	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2	pos/neg	VacA	CagA	Typ 1/2
1	neg				?			
3	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
4	neg				pos	neg	pos	1
5	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
9	neg				?			
10	?				?			
11	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
13	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
14	pos	neg	neg	2	?			
15	?		pos		neg			
27	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
31	pos	neg	neg	2	pos	pos	pos	1
34	neg				pos	neg	pos	1
35	pos	neg	pos	1	neg			
42	neg				?			
43	neg				neg			
50	pos	pos	pos	1	neg			
55	neg				pos	pos	pos	1
56	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
64	neg				neg			
65	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
67	pos	pos	pos	1	pos	neg	pos	1
71	neg				?			
76	pos	pos	pos	1	?			
79	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
81	pos	pos	pos	1	?			
85	neg				?			
86	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
91	pos	neg	pos	1	?			
92	neg				neg			
93	pos	pos	pos	1	?			
96	pos	neg	neg	2	neg			
97	pos	pos	pos	1	?			
103	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
114	neg				neg			
117	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
122	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
125	neg				pos	pos	pos	1
138	pos	pos	pos	1	neg			
142	neg				?			
143	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
151	neg				neg			
155	pos	neg	neg	2	?			
157	pos	neg	neg	2	pos	neg	pos	1
158	neg				neg			
162	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
166	neg				?			
167	pos	neg	neg	2	?			
168	neg				?			
169	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1

Pat. Num	Serum-Immunblot (Mikrogen)							
	IgG				IgA			
	pos/neg	<i>VacA</i>	<i>CagA</i>	Typ 1/2	pos/neg	<i>VacA</i>	<i>CagA</i>	Typ 1/2
172	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
173	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
175	pos	pos	pos	1	?			
177	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
178	neg				?			
179	pos	pos	pos	1	pos	neg	neg	2
181	neg				pos	neg	pos	1
182	neg				neg			
184	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
185	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
186	pos	pos	pos	1	pos	pos	pos	1
188	?				pos	neg	pos	1
189	pos	neg	neg	2	pos	neg	pos	1
190	neg				neg			
193	pos	neg	neg	2	neg			

Pat. Num	Rachenspülwasser						
	<i>Hp</i> -indirekter Nachweis ELISA				<i>Hp</i> -direkter Nachweis		
	IgG		IgA		<i>Hp</i> -Ag-ELISA		PCR
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg
1	0,386	neg	1,351	pos			
2	0,265	neg	0,504	neg	0,050	neg	
3	0,263	neg	1,578	pos	0,113	neg	neg
6	0,491	neg	2,290	pos	0,074	neg	neg
7	0,294	neg	2,800	pos			
9							neg
10	0,262	neg	1,070	pos			
11	0,488	neg	1,308	pos			
13	0,574	neg	0,642	neg	0,032	neg	
14					0,080	neg	
15	0,278	neg	2,134	pos			
16					0,042	neg	
17	0,254	neg	2,508	pos	0,019	neg	neg
19	0,307	neg	1,872	pos	0,054	neg	neg
21	0,478	neg	2,557	pos	0,153	pos	neg
23	0,326	neg	0,584	neg	0,471	pos	
24	0,287	neg	2,398	pos	0,029	neg	neg
25	0,454	neg	2,042	pos			
26	0,254	neg	2,423	pos	0,062	neg	neg
27					0,050	neg	neg
28	0,244	neg	0,438	neg			
29	0,524	neg	1,777	pos			
30	0,313	neg	1,677	pos			
32	0,281	neg	1,855	pos	0,056	neg	neg
33	0,254	neg	0,505	neg			
34	0,253	neg	0,711	?	-0,034	neg	
35	0,246	neg					
36	0,239	neg	3,542	pos			
37	0,240	neg	1,796	pos	0,018	neg	neg
38	0,340	neg	1,353	pos	0,054	neg	neg
39	0,254	neg	3,067	pos	0,086	neg	neg
40	0,491	neg	0,673	?			
41	0,491	neg	2,006	pos			
42	0,247	neg	1,199	pos	0,185	pos	neg
43	0,239	neg	0,704	neg	0,025	neg	neg
44	0,267	neg	0,622	neg	0,035	neg	
45	0,261	neg	0,785	neg	-0,021	neg	
46	0,278	neg	2,603	pos	0,029	neg	
48	0,449	neg	3,349	pos	0,028	neg	
49	0,240	neg	0,744	?			
50	0,746	pos	1,728	pos	0,056	neg	neg
51	0,255	neg	1,249	pos	0,014	neg	
52	0,226	neg	1,645	pos	0,049	neg	
53	0,356	neg	2,800	pos	0,050	neg	neg
54	0,358	neg	1,178	pos			
55	0,296	neg	1,540	pos	0,531	pos	neg
56	0,277	neg	1,862	pos			
57	0,586	neg	1,206	pos	0,398	pos	neg
58	0,527	neg	3,663	pos	0,011	neg	neg

Pat. Num	Rachenspülwasser						
	<i>Hp</i> -indirekter Nachweis ELISA				<i>Hp</i> -direkter Nachweis		
	IgG		IgA		<i>Hp</i> -Ag-ELISA		PCR
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg
59	0,234	neg	1,177	pos	0,333	pos	neg
60	0,278	neg	0,603	neg	0,017	neg	
61	0,241	neg	3,262	pos	0,014	neg	neg
62	0,928	pos	2,760	pos	0,017	neg	neg
63	0,244	neg	1,512	pos	0,035	neg	neg
64	0,222	neg	0,718	neg	0,026	neg	neg
65	0,309	neg	1,517	pos	0,519	pos	neg
66	0,254	neg	1,645	pos	0,009	neg	neg
67	0,332	neg	0,740	?	0,062	neg	neg
68	0,225	neg	1,313	pos	0,052	neg	neg
69	0,281	neg	0,996	pos	0,041	neg	
70	0,285	neg	1,898	pos	0,044	neg	neg
71	0,229	neg	0,988	pos			
72	0,371	neg	0,790	?			
73	0,260	neg	2,303	pos	0,032	neg	neg
74	0,241	neg	0,869	?			
76	0,240	neg	0,683	?	0,032	neg	neg
80	0,239	neg	1,482	pos	0,017	neg	neg
82	0,250	neg	1,094	pos	0,048	neg	neg
93	0,233	neg	1,242	pos	0,300	pos	neg
95	0,257	neg	1,028	pos	0,079	neg	neg
96	0,228	neg	1,756	pos	0,064	neg	neg
97	0,365	neg	3,147	pos	0,049	neg	neg
98	0,389	neg	2,364	pos	0,058	neg	neg
99	0,242	neg	2,141	pos			
101	0,279	neg	2,585	pos	0,063	neg	neg
102	0,240	neg	0,502	neg	0,217	pos	neg
103	0,537	neg	1,537	pos	0,031	neg	neg
104	0,234	neg	0,565	neg	0,040	neg	
105	0,231	neg	0,814	?	-0,192	neg	neg
106	0,249	neg	1,921	pos	0,031	neg	neg
107	0,249	neg	0,594	neg	0,032	neg	neg
108	0,239	neg	0,563	neg	0,040	neg	neg
110	0,251	neg	1,611	pos	0,035	neg	neg
112	0,289	neg	2,230	pos	0,031	neg	neg
115	0,511	neg	2,705	pos	0,037	neg	neg
116	0,246	neg	0,570	neg	0,048	neg	neg
117	0,306	neg	2,480	pos	0,083	neg	neg
120	0,233	neg	1,672	pos	-0,248	neg	neg
122	0,255	neg	2,000	pos	0,101	neg	neg
124	0,279	neg	1,180	pos	0,044	neg	neg
126	0,092	neg	1,661	pos	0,047	neg	neg
127	0,449	neg	2,450	pos	-0,002	neg	neg
128	0,159	neg	3,401	pos	0,013	neg	neg
131	0,385	neg	1,526	pos	0,030	neg	neg

Pat. Num	Rachenspülwasser						
	<i>Hp</i> -indirekter Nachweis ELISA				<i>Hp</i> -direkter Nachweis		
	IgG		IgA		<i>Hp</i> -Ag-ELISA		PCR
	OD	pos/neg	OD	pos/neg	OD	pos/neg	pos/neg
134	0,286	neg	1,343	pos	0,036	neg	neg
135	0,093	neg	0,334	neg	0,074	neg	
136	0,111	neg	0,624	neg	0,039	neg	neg
137	0,098	neg	3,057	pos	0,043	neg	neg
138	0,162	neg	0,562	neg	0,055	neg	neg
139	0,091	neg	2,272	pos	0,045	neg	neg
140	0,346	neg	1,975	pos	0,052	neg	neg
141	0,080	neg	1,228	pos	0,039	neg	neg
142	0,090	neg	0,773	?	0,037	neg	neg
144	0,080	neg	0,811	pos	0,039	neg	neg
145	0,098	neg	0,405	neg	0,049	neg	neg
147	0,079	neg	1,597	pos	0,028	neg	neg
148	0,187	neg	1,673	pos	0,025	neg	neg
149	0,094	neg	0,539	neg	0,136	neg	neg
151	0,084	neg	0,790	?	0,037	neg	neg
152	0,113	neg	0,331	neg	-0,016	neg	neg
153	0,093	neg	1,639	pos	0,040	neg	neg
154	0,126	neg	0,349	neg	0,117	neg	neg
155	0,969	pos	3,124	pos	0,033	neg	neg
156	0,118	neg	0,162	neg	0,033	neg	neg
157	0,283	neg	0,281	neg	0,028	neg	neg
158	0,156	neg	1,469	pos	0,028	neg	neg
159	0,095	neg	1,450	pos	0,021	neg	neg
160	0,093	neg	1,800	pos	0,432	pos	neg
161	0,086	neg	1,320	pos	0,033	neg	neg
162	0,105	neg	1,559	pos	0,049	neg	neg
163	0,083	neg	0,897	pos	0,048	neg	neg
164	0,124	neg	1,334	pos	0,046	neg	neg
165	0,094	neg	0,508	neg	0,042	neg	neg
166	0,082	neg	0,329	neg	0,069	neg	neg
167	0,178	neg	1,765	pos	0,035	neg	neg
168	0,106	neg	0,781	pos	-0,341	neg	neg
171	0,190	neg	0,473	neg	0,033	neg	neg
172	1,070	pos	1,632	pos	0,028	neg	neg
173	0,107	neg	2,923	pos	-0,135	neg	neg
174	0,201	neg	0,794	pos	0,043	neg	neg
175	0,173	neg	1,452	pos	0,029	neg	neg
176	0,111	neg	0,900	pos	0,051	neg	neg
177	0,100	neg	0,756	?	-0,233	neg	neg
181	0,107	neg	1,028	pos	2,767	pos	pos
182	0,123	neg	1,276	pos	0,042	neg	neg
184	0,137	neg	2,080	pos	0,040	neg	neg
185	0,379	neg	0,609	neg	0,048	neg	neg
186	0,222	neg	0,819	pos	0,037	neg	neg