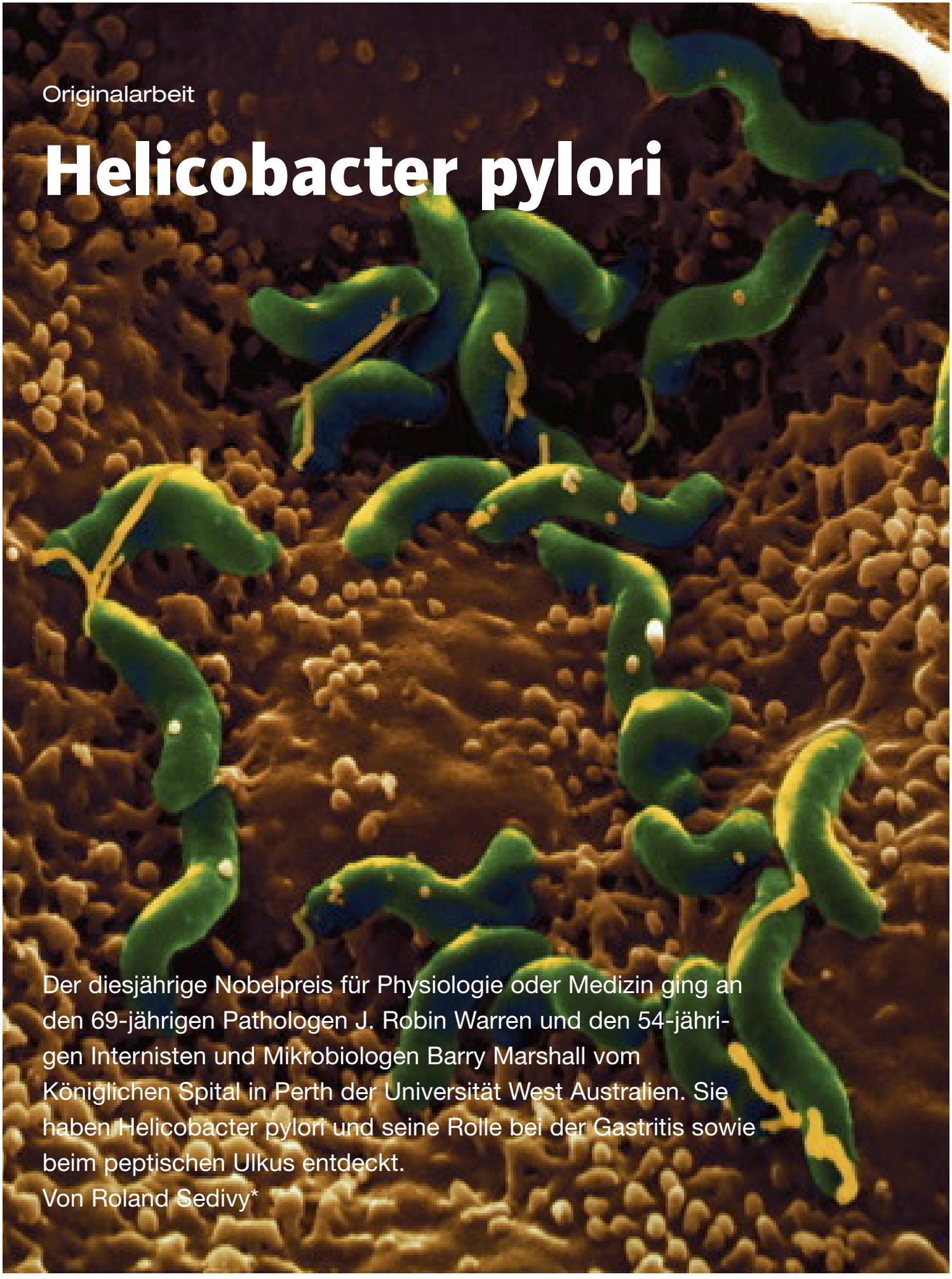
Originalarbeit

Helicobacter pylori



Der diesjährige Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ging an den 69-jährigen Pathologen J. Robin Warren und den 54-jährigen Internisten und Mikrobiologen Barry Marshall vom Königlichen Spital in Perth der Universität West Australien. Sie haben Helicobacter pylori und seine Rolle bei der Gastritis sowie beim peptischen Ulkus entdeckt.

Von Roland Sedivy*

Die Entdeckung von Helicobacter pylori begann im Südwesten Australiens, wo ein Pathologe seit 1961 im Königlichen Spital von Perth routinemäßig Biopsien des Magens befundete. Im Jahr 1979 fällt ihm eine spiralige Struktur auf, die sich im Schleim an der Oberfläche des Magens befindet. Er realisiert, dass es sich um Bakterien handeln müsse. Bakterien im Magen? Seit ewigen Zeiten wurde damals gelehrt, dass der saure Magensaft jedwede Keime abtötet und daher keinerlei Bakterien darin gedeihen können. „Well, I saw the bacteria there. That's all. And once I'd seen them, they were easy to find", schildert der nunmehr mit dem Nobelpreis ausgezeichnete J. Robin Warren der Wissenschaftsautorin Joanna Rose am Telefon.

Es ist jener Moment der Entdeckung, der erst nach weiteren 15 Jahren Arbeit seine volle Anerkennung und schließlich seinen Höhepunkt nach 26 Jahren finden wird. Zunächst galt es, die Existenz und das Überleben dieses Keimes bei einem sauren pH-Wert zu beweisen. Hier setzte die Arbeit von Warrens Kollegen, dem Internisten und Mikrobiologen Barry J. Marshall an, der ebenso im Königlichen Krankenhaus von Perth der Universität West Australien tätig war. In zahlreichen Versuchen wurden Gewebeproben des Magens auf Nährböden aufgebracht, um die Bakterien darauf zu vermehren. Die Versuche scheiterten und es sah ganz so aus, als würde die alte Lehrmeinung Recht behalten.

Der Zufall kam den beiden zu Hilfe. Kulturplatten mit den Gewebeproben blieben aus Versehen zu Ostern 1982 über die Feiertage hinaus vier bis fünf Tage im Brutschrank. Die Nährböden wurden ja sonst nach rund 24 bis 48 Stunden Stunden untersucht. Aufgrund dieses Irrtums wurde die Inkubation erheblich verlängert. Dies war der Durchbruch – die Bakterien konnten in gering vermehrter Zahl nachgewiesen werden !

Dieses Ergebnis publizierten Warren und Marshall im renommierten Fachjournal „The Lancet" und benannten das entdeckte Bakterium „Campylobacter pyloridis". Die Veröffentlichung wurde durch zahlreiche andere Arbeitsgruppen bestätigt, die diesen Keim ebenso isolieren konnten. Jedoch stellte sich heraus, dass das Bakterium nicht eindeutig in die Gattung der Campylobacter zu reihen ist. Daher wurde es in Helicobacter pylori (grch helikos – helix f: alles Gewundene; grch bakter – bakterion n: Stäbchen) umbenannt und eine eigene Gruppe geschaffen.

Die Gastritis und der Selbstversuch

Helicobacter pylori ist für die Mehrheit der Gastritiden verantwortlich. Der Durchseuchungsgrad in der Bevölkerung ist sehr hoch, womit der so genannten HP-Gastritis ein sehr hoher Stellenwert zukommt. Vor Jahrzehnten wurde die erhöhte Säureproduktion im Magen für die klinischen Symptome verantwortlich gemacht. Der „Reizmagen" wurde zum klassischen Bild des gestressten, unter dem Managersyndrom leidenden, teils zuviel Alkohol konsumierenden, teils intensiv rauchenden Betroffenen. Das Stressulkus/peptische Geschwür war geboren. Die therapeutischen Bemühungen gingen konsequenter Weise dahin, die Säureproduktion zu mindern und die Lebensgewohnheiten zu ändern. Letztlich blieben aber eine große Zahl „Therapieversager" bestehen. Wie kam es also zu dieser Gastritis, die oftmals zu einem Geschwür führte, das wiederum durch die Magenwand durchbrechen und sogar in eine lebensgefährlichen Magen-Darm-Blutung münden konnte? (Abb. 1). In diese Phase kam die Entdeckung von Warren und Marshall, die zeigen konnten, dass Helicobacter pylori mit entzündlichen Veränderungen der Magenmukosa assoziiert ist. Allein diese Assoziation reichte jedoch nicht aus, die skeptischen Kollegen zu überzeugen, dass Helicobacter pylori eine Gastritis bewirken könne.

Gemeinsam mit seinem neuseeländischen Kollegen Arthur Morris beschloss Barry Marshall, einen Cocktail der kultivierten Keime zu sich zu nehmen. Zunächst wurde bei beiden eine Kontrollgastroskopie durchgeführt, um zu belegen, dass sie keim- und entzündungsfrei sind. Nach dem Trinken der

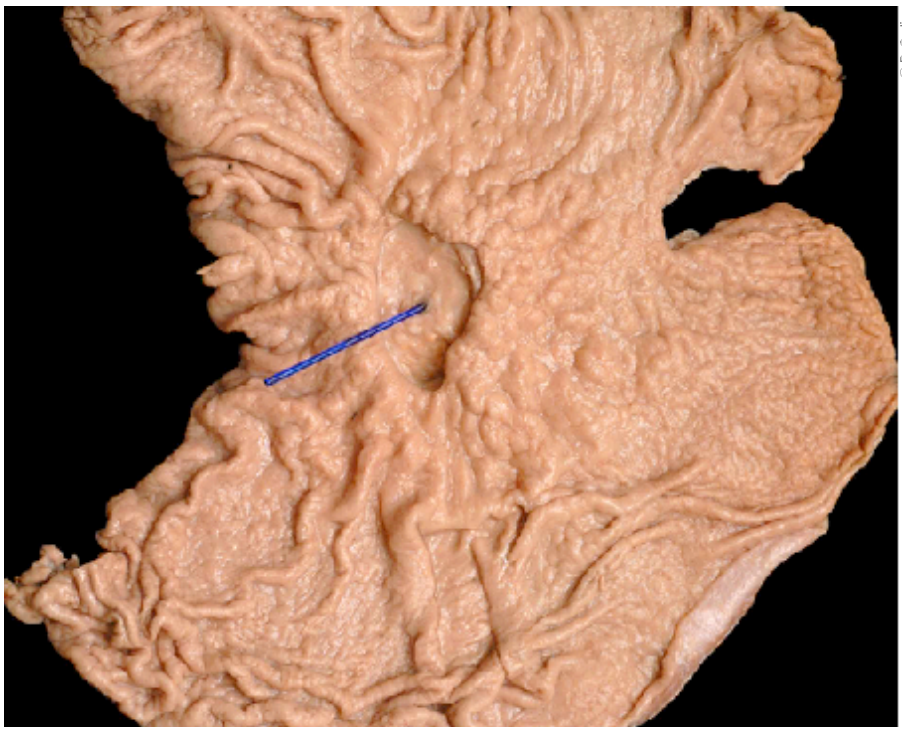
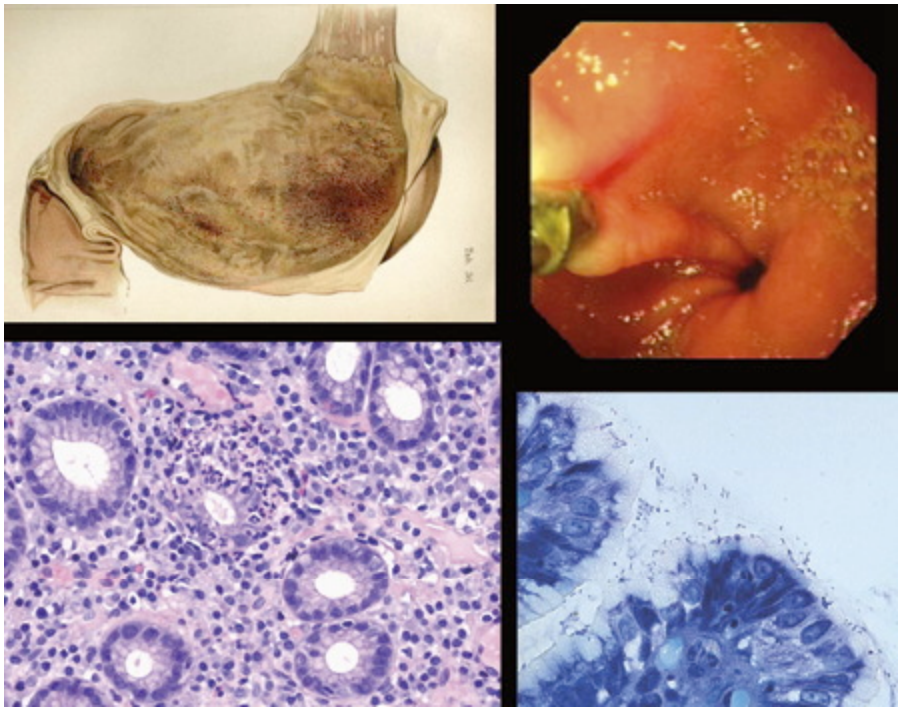


Abb. 1: Ein eröffneter Magen, der ein ovales, wie ausgestanzt wirkendes Ulkus aufweist. Die blaue Sonde zeigt die Stelle des Durchbruches durch die Magenwand (=Perforation), an dessen Basis eine Magenarterie eröffnet wurde. Der Patient verstarb an der folgenden massiven MagenDarmblutung.



© R. Seeliy

Abb. 2:

A: Ein makroskopisches Bild einer Gastritis, die schon im 19. Jahrhundert sehr gut bekannt war.

B: Ein modernes Endoskopiebild einer Magenbiopsie im Magenausgang (Antrum) bei bestehender HP-Gastritis.

C: Eine histologische Aufnahme des Biospiegewebes, die das Bild einer akuten (aktiven) Gastritis zeigt. Oberflächenepithelzellen, die von Granulozyten umgeben und infiltriert werden (Pfeile).

D: Spezialfärbung (Modifizierter Giemsa), die reichlich H. pylori an der Oberfläche inmitten von Schleim erkennen lässt.

Lösung wurden nach zehn und mehr Tagen insgesamt drei Endoskopien mit weiteren Biopsien zur Beweisführung angeschlossen. Das Ergebnis: Beide litten unter den typischen Merkmalen einer Gastritis. Dieser mutige Schritt ebnete den Weg zur Akzeptanz.

Die beiden Ärzte sind mit dieser Art der Beweisführung in sehr guter Gesellschaft. John Hunter (1728-1793), der schottische Chirurg und Anatom, inokulierte 1767 ein Trippersekret an seinem Penis, um so die Übertragbarkeit der Erkrankung zu beweisen. Aber auch der Münchner Hygieniker Max Pettenkofer (1818-1901) nahm eine Reinkultur von Choleravibrionen zu sich. Um den Keimen auch beste Bedingungen zu liefern, trank Pettenkofer zuvor ein in Wasser gelöstes doppeltsaures Natron, um die Magensäure weitgehend zu neutralisieren.

Infektionsweg

Der Mensch ist der Wirt von Helicobacter pylori und infiziert sich peroral meist schon in der Kindheit durch Verunreinigung von Wasser und Speisen mit Fäkalien. Ungewaschenes Obst oder Schmeißfliegen (Calliphoridae) sind potenzielle Quellen der Infektion. Fast jeder Zweite ist zunächst ein asymptomatischer Keimträger. Unter bestimmten Rahmenbedingungen entwickelt sich dann eine Gastritis mit oder ohne Symptome. Nur bei einem Prozent der Betroffenen kommt es in Folge zu einem Ulcus im Duodenum) oder im Magenausgang (Antrum/Pylorus namensgebend: H. pylori). Trotz des sauren Milieus im Magen, das anderen Keimen ein Überleben unmöglich macht, behauptet sich Helicobacter pylori hier. Der Grund dafür besteht in der Fähigkeit der Produktion des Enzyms Urease, das Harnstoff, der durch die Verstoffwechslung von Proteinen anfällt, in Ammoniak und Kohlendioxid aufspaltet. Dadurch kommt es zu einer Alkalisierung, die den Keimen für das Überleben entgegenkommt. Zusätzlich wird durch die gesteigerte Schleimproduktion ein verstärkter Oberflächenfilm auf der Schleimhaut des Magens gebildet, in dem sich die Bakterien ansiedeln (Abb. 2). Die Begeißelung der Keime erlaubt ihnen dabei eine sehr gute Beweglichkeit. Darüber hinaus produzieren bestimmte HP-Stämme das VacA-Protein, das als Toxin das Magenepithel

Die Entdeckung und ihre Bedeutung

Die Leistung der beiden Nobelpreisträger liegt nicht allein in der Entdeckung von H. pylori. Dieser wurde schon 1875 von deutschen Anatomen entdeckt; allerdings konnten die Bakterien nicht gezüchtet werden. Die Bakterien gerieten in Vergessenheit. Im Jahr 1940 wurden diese in operativ entfernten Mägen wiederentdeckt, konnten aber in Gewebeproben aus dem Magen nicht nachgewiesen werden. Der Grund lag vermutlich darin, dass diese Arbeitsgruppe den Keim in den kleinen Gewebeproben ohne Spezialfärbung nicht sehen konnte. Warren verwendete hingegen eine Silberfärbung (nach Warthin-Starry) und konnte damit auch eine geringe Besiedlung eindeutig feststellen.
Erst in den 70-er Jahren des vorigen Jahrhunderts konnten mit modernen Endoskopen im Magenausgang gut beurteilbare Biopsien entnommen werden, wo sich Helicobacter pylori in einem weit größerem Ausmaß beim Infizierten findet. Die Koinzidenz von H. pylori mit Magengeschwüren wurde auch schon vor Warrens Beschreibung in „The Lancet“ in Autopsien und Operationspräparaten erkannt. Allerdings wurde das postmortale Auftreten den Fäulnisprozessen zugeordnet. In den Randbereichen der Geschwüre meinte man ein zufälliges und für die Pathogenese nicht relevantes Phänomen vor sich zu haben. In einer großen Studie von 1.140 Saugbiopsien wurden die „Spirochaeten“ des Magens einer oralen Kontamination zugeordnet und gerieten damit erneut in Vergessenheit.

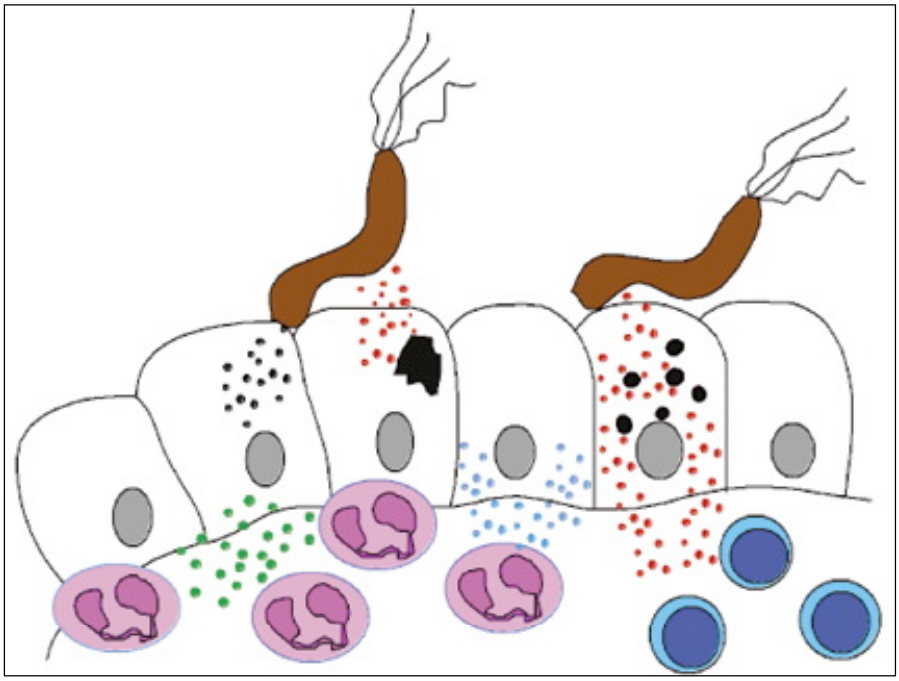


Abb. 3:

Helicobacter pylori (spiraliges, begeißeltes Bakterium; braun) produziert die beiden Proteine CagA (schwarz) und VacA (rot). CagA wird in die Magenzelle (weiß mit grauem Kern) durch ein spezielles Einschleusungssystem eingebracht, wodurch die Ausschüttung von Zytokinen (Signalstoffe; grün) ausgelöst wird, die ihrerseits Granulozyten (zyklamfarbene runde Zellen mit unregelmäßig gefalteten Kern) anlocken.

VacA wirkt als Toxin wie Kanonenkugeln, die Membranlöcher (schwarz) quasi in die Zellwand schießen. Die Interaktion zwischen Bakterien und Entzündungsreaktion in Form einer Aktivierung der Granulozyten, bewirkt das Auftreten von freien Radikalen (blau) d.s. Sauerstoffradikale wie Hyperoxid (O_2^-) und das Hydroxylradikal (•OH). Auch die Radikale beschädigen wie VacA die Zellmembran. VacA hat überdies eine hemmende Wirkung auf weitere Immunzellen (T-Helferzellen; helle/dunkelblaue Zellen mit runden Kern), wodurch die Immunantwort geschwächt wird.

schädigt. Durch diesen Zelldefekt und Zytokine, die durch das CagA-Protein, welches ebenso von H. pylori produziert wird, entwickelt sich eine akute Entzündungsreaktion. Diese ist durch segmentkernige, neutrophile Granulozyten charakterisiert, deren Aufgabe in der Elimination von Keimen und kleinen Zelltrümmern besteht.

Der durch das Bakteriengift verursachte Zellstress und die angelockten, aktivierten Granulozyten bedingen weiters die Bildung so genannter freier Radikale. Freie Radikale sind Atome beziehungsweise Moleküle mit einem ungepaarten Elektron in der äußeren Elektronenwolke, wodurch sich ein hoher Grad an Instabilität und Reaktivität ableitet. Die hohe Affinität der freien Radikale zu den Fett-hältigen Zellmembranen schädigt diese in einer Art Lochbildung (Abb. 3). VacA hat überdies eine hemmende Wirkung auf weitere Immunzellen (T-Helferzellen), wodurch die Immunantwort geschwächt wird.

Die Zellen beziehungsweise die betroffene Magenschleimhaut reagieren nun mit Reparations- und Regenerationsvorgängen. Die Chronifizierung dieser beiden führt nach vielen Jahren zu zellulären Atypien mit der Gefahr einer bösartigen Entartung. Damit besteht ein unmittelbarer Konnex der HP-Gastritis mit der Entstehung von Magenkrebs. Es konnte weiters nachgewiesen werden, dass durch die chronische Entzündung das mit der Schleimhaut assoziierte Lymphgewebe (MALT) aktiviert wird, woraus sich letztlich ein Malignom eben dieses speziellen lymphatischen Systems entwickeln kann (MALT-Lymphom).

H. pylori moduliert überdies den Säurehaushalt des Magens. Jene Stämme, die das CagA-Protein produzieren, haben einen sehr dämpfenden Einfluss auf den Magensäuregehalt. Bei niedrigem pH werden große Mengen CagA hergestellt, so dass die Säureproduktion der Magenzellen abnimmt. Aber auch die anderen Stämme dämpfen bereits die Spitzenwerte der Übersäuerung. Der übermäßige Säuregehalt des Magens führt in Kombination mit einem Reflux langfristig zu einem Barrett-Karzinom (Ösophagus-Karzinom); daher kann der asymptomatischen H. pylori Besiedelung in gewisser Weise ein prophylaktischer Nutzen abgewonnen werden.

Migrationsbewegungen der Menschheit und H. pylori

Die weltweite Verteilung der H. pylori-Stämme spiegelt die Wanderbewegung der menschlichen Bevölkerung der letzten 60.000 Jahre wider. Eine globale Untersuchung, an der deutsche Forscher aus Berlin und Würzburg maßgeblich beteiligt waren, erkannte unter 370 Isolaten aus verschiedenen Kontinenten, das H. pylori in sieben Gruppen und Subgruppen unterteilt werden kann. Diese Populationen zeigen ein bestimmtes geografisches Verteilungsmuster und stammen von fünf Urstämmen aus Afrika, Zentral- und Ostasien ab. Die polynesische Migration vor 12.000 Jahren über die Bering-Straße führte zur Ausbreitung dieses HP-Stammes über Amerika, das durch die afrikanische Sklavenemigration und die koloniale Expansion Europas durch zwei weitere Subpopulationen bereichert wurde. Diese prähistorische Kolonisierung erfasste auch Neuseeland, wobei aber Australien erst mit dem aus Europa ausgehenden Bakterienstamm erfasst wurde. Europa selbst wurde durch das neolithische Einwandern von nachher Sesshaften aus dem Nahen Osten und dem Ural mit seinen Urstämmen definiert. ⏮

Literatur beim Verfasser

[*] Univ. Prof. Dr. Roland Sedivy,
AKH/ Medizinische Universität Wien,
Klinisches Institut für Pathologie,
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien;
Tel. 01/40 400/ 36 50,
E-Mail: roland.sedivy@meduniwien.ac.at