

# Eine bedrohte Art im Magen

Seit Urzeiten lebt im Magen von Menschen das Bakterium *Helicobacter pylori*. In entwickelten Ländern wird es nun selten. Gesundheitlich bringt das Vor-, aber auch Nachteile.

Von Martin J. Blaser

**E**igentlich könnte *Helicobacter pylori* seit über hundert Jahren bekannt sein. Schon im Jahr 1875 entdeckten deutsche Anatomen spiralförmige Bakterien in dem dicken, zähen Schleim, der das Mageninnere auskleidet und den Magen vor Selbstverdauung schützt. Weil sie die Mikroben nicht im Labor züchten konnten, geriet ihre Arbeit jedoch in Vergessenheit.

Erst 1982 gelang es schließlich den australischen Ärzten Barry J. Marshall und J. Robin Warren, den beweglichen Erreger zu isolieren. Nun endlich ließ sich die Rolle eines der ältesten und engsten Begleiter des Menschen im Magen genauer erforschen. Mediziner erkannten bald, dass Personen, die damit infiziert sind, ein erhöhtes Risiko für Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre tragen. Sie wiesen auch nach, dass *Helicobacter pylori* die häufigste Form des Magenkrebses einleiten kann (siehe meinen Artikel in SdW 4/1996, S. 68).

Zur gleichen Zeit beobachteten Forscher, dass dieses Magenbakterium in Europa und Nordamerika immer seltener vorkommt. In den entwickelten Nationen ist die erwachsene Bevölkerung inzwischen nur noch zu etwa einem Drittel betroffen. In den weniger entwickelten Ländern dagegen beherbergen noch fast alle Erwachsenen das Bakterium, das der Mensch wohl meist früh durch enge Kontakte aufnimmt. Nach Ansicht von Epidemiologen verdanken die Industriestaaten den Rückgang in den vergangenen hundert Jahren zum ei-

nen der besseren Hygiene, zum anderen dem häufigen Einsatz von Antibiotika. Zeitgleich hiermit sank die Rate von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren und von Magenkrebs. Allerdings nahmen Erkrankungen der Speiseröhre parallel dazu dramatisch zu. Unter anderem gilt das für die so genannte Refluxkrankheit, zu deren Symptomen das Sodbrennen zählt, sowie eine besonders fatale Form von Speiseröhrenkrebs.

## Ökologische Netze im Magen

Sollte sich der Verdacht eines Zusammenhangs erhärten, hätte das für die derzeitigen Behandlungskonzepte weitreichende Folgen. Beispielsweise müsste die Medizin überdenken, ob es grundsätzlich richtig ist, das Bakterium mit Antibiotika zu bekämpfen – weil es nun einmal nicht in den Magen gehöre. Vordringlich gilt abzusichern, dass der Nutzen einer solchen Therapie größer bleibt als daraus entstehende Risiken. Dazu müssen wir das komplexe Netzwerk an Wechselwirkungen – für uns nützliche wie schädliche – zwischen *Helicobacter pylori* und seinen Wirten erforschen. Diese Studien könnten letztendlich auch die Bedeutung anderer Bakterien verstehen helfen, die den Menschen besiedeln. Außerdem versprechen die Forschungen Einsicht in die Wege der Evolution, wenn sich solche engen Beziehungen zwischen völlig verschiedenen Organismen ausbilden.

Äußerlich sieht *Helicobacter pylori* zwar stets gleich aus, doch es gibt von dem Erreger etliche völlig verschiedene Stämme, die genetisch teils stark vonei-

inander abweichen. Forscher entdeckten bald, dass einzelne Menschen ganz verschiedene Versionen beherbergen, oft eine Anzahl von Stämmen gleichzeitig. Das Bakterium besitzt ein einziges Chromosom mit annähernd 1,7 Millionen Nukleotiden, den genetischen Buchstaben. Die komplette Entschlüsselung der Erbsequenzen von zwei getrennten Stämmen ergab jeweils ungefähr 1550 Gene. (Das Darmbakterium *Escherichia coli* besitzt rund fünf Millionen Nukleotide, der Mensch drei Milliarden.) Bemerkenswert erscheint, dass etwa sechs Prozent ihrer Gene nicht übereinstimmen. Sogar die den beiden Stämmen gemeinsamen Gene variieren in ihren Erbsequenzen teilweise beträchtlich.

Eine derart hohe Vielfalt bei derselben Art ist selbst unter Mikroben selten. Nimmt man zum Beispiel den Menschen, so gleicht er genetisch sogar dem Schimpansen mehr, der doch immerhin eine andere Art darstellt: Die Nukleotidsequenzen beider Primaten stimmen zu rund 99 Prozent überein. Bewohnt *H. pylori* den Menschen seit Urzeiten und bildete darum so viele Linien? Oder war keine Variante stark genug, um die anderen zu verdrängen? Ich werde zeigen, dass beides zutrifft. ▶

▶ Zwischen Mensch und *Helicobacter pylori* ist eine enge Beziehung entstanden. Im Magen (rot) und im Zwölffingerdarm löst der Erreger Entzündungen aus. Die Speiseröhre (grün) hingegen scheint von dem Bakterium zu profitieren.



▷ Meine Arbeitsgruppe konnte bei dem Magenbakterium zwei spezielle Fälle von Variation identifizieren. Im Jahr 1989 erstellten wir mit Hilfe von E.-coli-Bakterien eine so genannte Bibliothek von H.-pylori-Genen. Dazu bringt man selektiv Fragmente des zu untersuchenden Erbguts in das Darmbakterium ein, damit es die fremden Gene abliest und die zugehörigen Proteine bildet. Um in den einzelnen Proben jeweils die neuen Proteine – und somit dann die zugehörigen Gene – zu finden, benutzten wir Blutserum eines Helicobacter-Wirts, und zwar meines. Weil ich infiziert war, sollte mein Blut Antikörper gegen einige der betreffenden Proteine aufweisen.

Die erste E.-coli-Probe, auf die meine Antikörper ansprachen, enthielt ein Gen, das wir inzwischen *cagA* nennen. Es kodiert das Protein CagA. Dies war bei H. pylori der erste Fall für ein Gen, das nur einige der Bakterienstämme besitzen. Wie nachfolgende Forschungen ergaben, besteht bei einer Infektion mit einem Stamm, der dieses Gen trägt, ein höheres Risiko für Geschwüre und Magenkrebs. Andere Stämme sind offenbar nicht so gefährlich.

Inzwischen kennen wir auch den Grund. In der gleichen Region auf dem Bakterienchromosom wie das *cagA*-Gen befinden sich andere Gene, aus deren Proteinen die Bakterien regelrechte Miniatur-Injektionsnadeln bilden. Dadurch injizieren sie das CagA-Protein in Wirtszellen, also in Zellen der Magenwand (siehe Kasten rechts). Diesen Mechanismus bei Helicobacter pylori – den ähnlich oder in abgewandelter Form auch viele andere Bakterien für Toxine verwenden – klärten Forschergruppen in Deutschland, Japan, Italien und den USA im Jahr 2000 auf.

In den Wirtszellen wandeln wirtseigene Enzyme das CagA-Protein um, so-

das verschiedene menschliche Proteine Kontakt mit ihm aufnehmen können. Hierdurch wiederum verändern sich schließlich Form und Sekretion der Zellen sowie ihre Signalgebung an andere Zellen. Mit dem *cagA*-Gen ausgestattete H.-pylori-Stämme sind für unseren Magen gefährlicher als andere. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass solche Stämme in der Magenschleimhaut heftigere Entzündungen und Schäden verursachen.

**Gefährliche Kombination: Gifte plus riskante Anlagen**

Den zweiten Fall für einen genetischen Unterschied fanden wir, als sich mein damaliger Mitarbeiter Timothy Cover einige H.-pylori-Stämme vornahm, die in der Zellkultur bewirkten, dass in Magenepithelzellen regelrechte große Löcher entstanden. Verantwortlich dafür war, wie wir zeigten, wiederum ein bakterielles Toxin. Wir nannten dieses giftige Protein VacA und das betreffende Gen *vacA*. Diese Substanz verursacht nicht nur solche Löcher, sondern dämpft auch die menschliche Immunreaktion auf das Bakterium: Sie setzt im Magengewebe die weißen Blutkörperchen außer Gefecht, die eigentlich den Erreger bekämpfen müssen (siehe Kasten rechts). Nun enthalten zwar alle H.-pylori-Stämme ein *vacA*-Gen. Jedoch produzieren nur manche von ihnen das voll funktionfähige toxische Protein – was daran liegt, dass die Erbsequenz dieses Gens beträchtlich variiert.

Ein anderer Laborgast, John C. Atherton, entdeckte zu dem Gen vier Hauptvarianten: bei m1 und m2 sind mittlere Bereiche des Gens verschieden; bei s1 und s2 ist die Region anders, welche den Signalabschnitt des Proteins kodiert, der die Passage durch die Zellmembran ermöglicht. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die s1-Variante in

mindestens drei Untertypen vorkommt, genannt s1a, s1b und s1c.

Das schädlichste VacA-Protein entsteht, wenn in einem H.-pylori-Stamm m1 und s1 zusammen auftreten. Da verwundert es nicht, dass die Magenkrebsgefahr am höchsten ist, sofern Stämme mit einem m1/s1-Genotyp zusätzlich auch noch das *cagA*-Gen aufweisen. Allerdings hängt das individuelle Risiko auch von eigenen genetischen Anlagen ab. Manche Menschen besitzen Genvarianten, welche von Helicobacter hervorgerufene Entzündungen noch verstärken. Das bedeutet: Die ungünstigste Konstellation besteht, wenn eine Person mit diesen Genvarianten von besonders aggressiven H.-pylori-Stämmen besiedelt ist. Tatsächlich scheint ein Magenkrebs meistens auf das unglückliche Zusammentreffen hoher eigener Anfälligkeit und derart ausgestatteter Erreger zurückzugehen.

Sobald die Wissenschaftler wussten, wie sie einzelne H.-pylori-Stämme unterscheiden konnten, begannen Untersuchungen über die weltweite Verteilung von Varianten. Damals hatten Forscher die Bakterien bereits in verschiedenen Regionen gesammelt. Die Zusammenarbeit mit Leen-Jan van Doorn aus Delft erbrachte, dass sich die einzelnen *vacA*-Varianten – wie auch deren Untertypen – nicht gleichmäßig verteilen. So häufen sich beispielsweise in Ostasien bei der s1-Variante Stämme des Typs s1c; in Mittel- und Nordeuropa herrschen s1a-Stämme vor, im westlichen Mittelmeerraum s1b-Stämme (siehe Kasten S. 86).

Solche Befunde versprachen Aufschluss über die Verbreitungswege und möglicherweise das Alter des Bakteriums. Mein Kollege Guillermo I. Perez-Perez und ich interessierten uns speziell für dessen Herkunft und Ankunftszeit in Amerika. Darum untersuchten wir verfügbares Material aus Lateinamerika. In diesen Proben trat der auf der Iberischen Halbinsel vorherrschende s1b-Subtyp weitaus am häufigsten auf. War der Erreger etwa erst mit den spanischen und portugiesischen Siedlern oder den afrikanischen Sklaven nach Amerika eingeschleppt worden? War Helicobacter pylori vielleicht viel jünger als vermutet?

Allerdings stammten diese Proben aus Küstenstädten mit einer europäisch-afrikanisch-indianischen Mischbevölkerung. Die Zusammenarbeit mit Maria Gloria Dominguez Bello vom Institut für Wissenschaftliche Forschung in Caracas ▷

**IN KÜRZE**

- ▶ Das Magenbakterium *Helicobacter pylori* erweist sich als ein **alter Begleiter des Menschen**. Verbesserte Hygiene und Antibiotika haben sein Auftreten in den Industrieländern stark verringert.
- ▶ Infizierte Personen tragen ein erhöhtes Risiko für **Magengeschwüre und Magenkrebs**, ein verringertes allerdings für manche Erkrankungen der Speiseröhre. Magenkrebs geht bei uns heute zurück, **Speiseröhrenkarzinome nehmen zu**.
- ▶ Die Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen *H. pylori* und Mensch könnte zu **neuen Behandlungsmethoden** unter anderem von Magenkrankheiten verhelfen. Zugleich dürfte dies unser Wissen von anderen Bakterien verbessern, die den menschlichen Körper besiedeln.

# Schaden und Nutzen eines Magenbewohners

Oft behauptet sich *Helicobacter pylori* über Jahrzehnte im Magen. Trotz Immunabwehr des Wirts richtet der Erreger fortlaufend Schaden an. Vermutlich tauschen Erreger und Wirt in ei-

ner so genannten negativen Rückkopplungsschleife Signale aus, die den Gewebsschaden mäßigen sowie den Bakterien ein gleichförmigeres Milieu erhalten.

## Besiedelung mit *H. pylori*

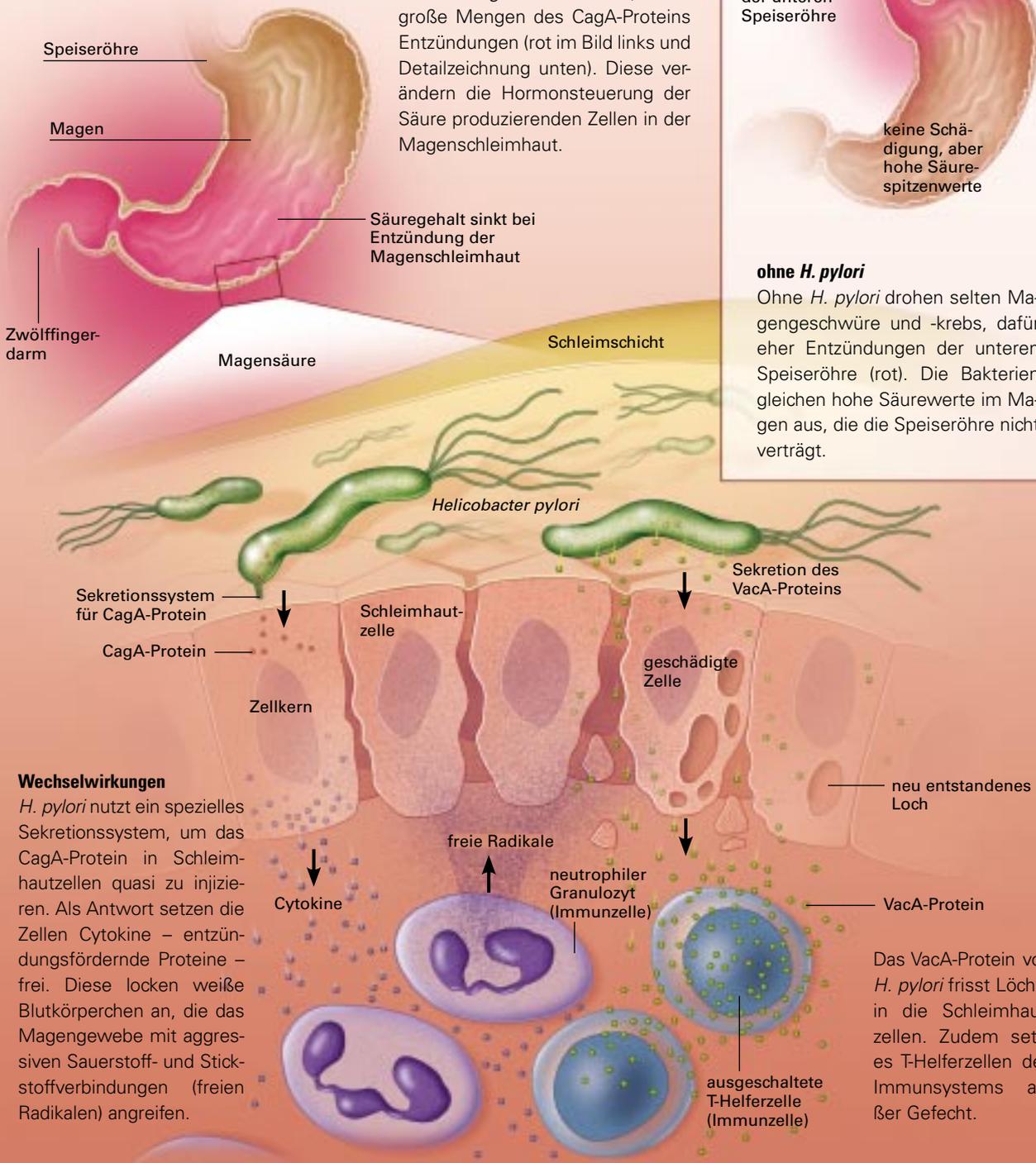
Ein Trick von *H. pylori* ist, den Magensäuregehalt zu seinen Gunsten zu beeinflussen. In einem zu sauren Milieu provozieren Stämme, die das *cagA*-Gen besitzen, durch große Mengen des CagA-Proteins Entzündungen (rot im Bild links und Detailzeichnung unten). Diese verändern die Hormonsteuerung der Säure produzierenden Zellen in der Magenschleimhaut.

Entzündung der unteren Speiseröhre

keine Schädigung, aber hohe Säurespitzenwerte

## ohne *H. pylori*

Ohne *H. pylori* drohen selten Magengeschwüre und -krebs, dafür eher Entzündungen der unteren Speiseröhre (rot). Die Bakterien gleichen hohe Säurewerte im Magen aus, die die Speiseröhre nicht verträgt.



## Wechselwirkungen

*H. pylori* nutzt ein spezielles Sekretionssystem, um das CagA-Protein in Schleimhautzellen quasi zu injizieren. Als Antwort setzen die Zellen Cytokine – entzündungsfördernde Proteine – frei. Diese locken weiße Blutkörperchen an, die das Magengewebe mit aggressiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen (freien Radikalen) angreifen.

Das VacA-Protein von *H. pylori* frisst Löcher in die Schleimhautzellen. Zudem setzt es T-Helferzellen des Immunsystems außer Gefecht.

TAMI TOLPA

▷ (Venezuela) ermöglichte es, Proben der indigenen Bevölkerung des venezuelanischen Marktstädtchens Puerto Ayacucho am Orinoko zu gewinnen. Und tatsächlich: In dieser Gruppe trugen die meisten Bakterienstämme den Subtyp s1c, die vorherrschende Form Ostasiens. Folglich hatten vermutlich schon die Vorfahren der heutigen Indianer *Helicobacter pylori* über die Beringstraße mitgebracht. Mindestens seit 11 000 Jahren dürfte der Erreger demnach im Menschen leben.

Eine jüngere, große Analyse von genetischen Abschnitten einiger hundert *H.-pylori*-Stämme aus verschiedenen Regionen der Welt lässt annehmen, dass die heutigen Stämme auf fünf alte Populationen zurückgehen. Zwei dürften in Afrika aufgekommen sein, zwei in West- beziehungsweise Zentraleurasien und einer in Ostasien. An diesen Studien waren maßgeblich Forscher um Mark Achtman

und Daniel Falush vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und um Sebastian Suerbaum, damals Universität Würzburg (jetzt Medizinische Hochschule Hannover), beteiligt.

**Indiz für Wanderwege des Menschen**

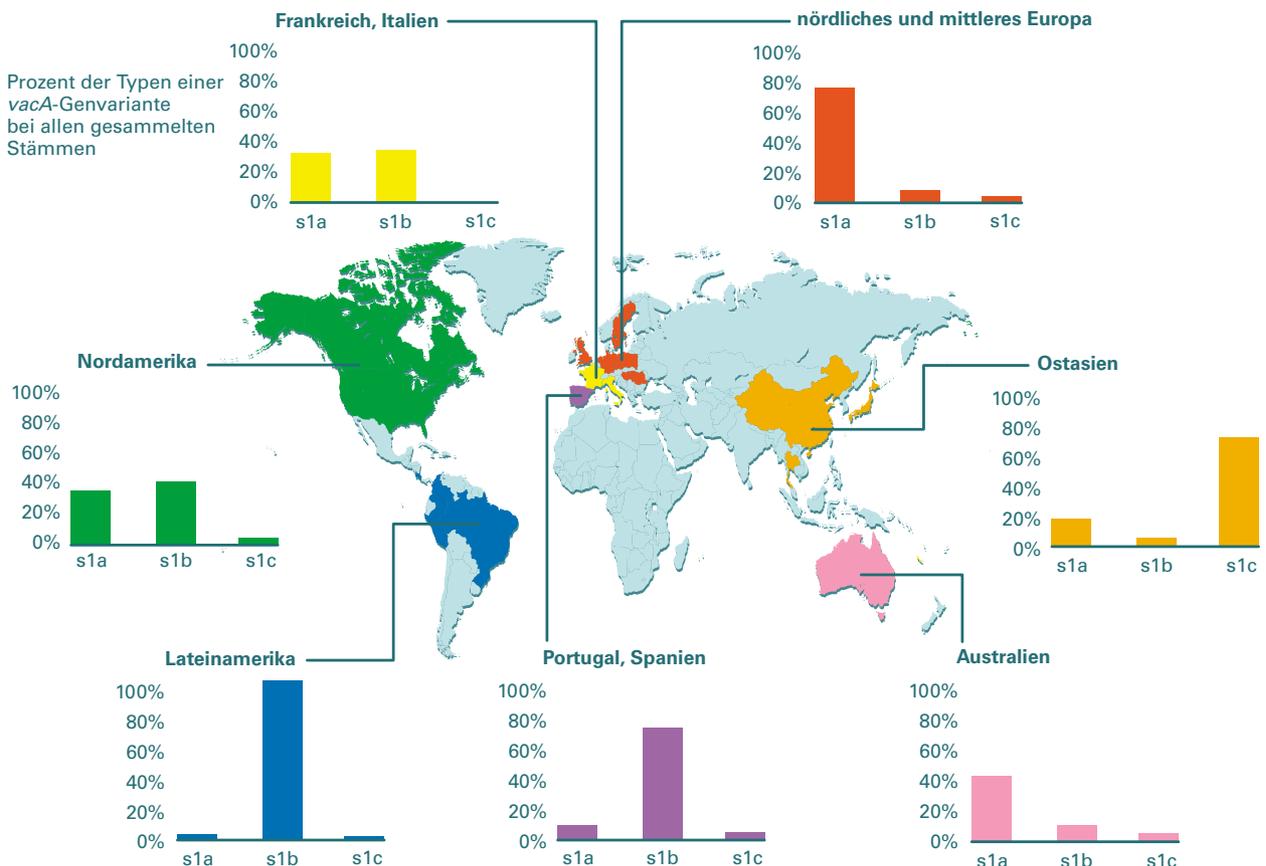
Offenbar spiegeln die genetischen Varianten von *H. pylori* die Siedlungs- und Verbreitungsgeschichte menschlicher Bevölkerungen in den letzten 60 000 Jahren recht gut. Das Genom des Magenbakteriums könnte im Einzelfall sogar genaueren Aufschluss über diese Phase der Menschheitsgeschichte liefern als das gewöhnlich dazu herangezogene Mitochondriengenom des Menschen – schon wegen der deutlich größeren genetischen Variabilität. Bildlich gesprochen gibt die Mitochondrienuhr für die menschlichen Entwicklungslinien eher den Stundenzeiger, *Helicobacter* den Minutenzeiger.

Der Mensch ist der einzige Wirt von *Helicobacter pylori*. Wir infizieren uns wahrscheinlich von Mund zu Mund oder auch durch Verunreinigungen etwa mit Fäkalien – meist wohl schon als Kind durch die Mutter, anscheinend kaum als Erwachsene. Das abnehmende Vorkommen in den Industriestaaten im Verlauf der letzten hundert Jahre mag zum Teil durchaus auf die immer besseren sanitären Verhältnisse in diesen Ländern zurückgehen. Ich halte allerdings auch den dort verbreiteten Antibiotikaeinsatz für wesentlich. Schon kurze Therapien mit den Bakterienkillern, gegen welchen Erreger auch immer eingesetzt, können unter Umständen den Magenbewohner mit eliminieren. In den Entwicklungsländern, wo die Menschen viel seltener Antibiotika erhalten, sind Kinder schon mit zehn Jahren zu 70 bis 100 Prozent mit *H. pylori* infiziert. Meist be-

**Regionale Unterschiede**

Die Verbreitung der Stämme von *Helicobacter pylori* spiegelt menschliche Bevölkerungsbewegungen. Gezeigt ist hier die Verteilung verschiedener Typen der s1-Variante des Gens *vacA*. In

Nord- und Mitteleuropa sowie in Australien herrscht s1a vor, in der Mischbevölkerung Lateinamerikas s1b – wie auch auf der Iberischen Halbinsel –, in Ostasien s1c.



LUCY READING/IRKANDA

halten diese Personen den Erreger dann lebenslang. Dagegen haben beispielsweise in den USA weniger als 10 Prozent der dort geborenen Zehnjährigen das Bakterium, ähnlich in Deutschland. Daran sieht man, wie stark sich die Mikrobiologie des Menschen in letzter Zeit wandelt.

Vielleicht ist der Rückgang von *H. pylori* zugleich ein Anzeiger oder Vorbote für das Aussterben anderer mikrobieller Begleiter des Menschen. Da *Helicobacter* als einziges Bakterium das saure Magenmilieu verträgt, lässt sich sein Vorkommen relativ gut durch Untersuchungen von Magengewebe, Atemluft, Blut oder Stuhl nachweisen. Dagegen sind andere Körperregionen – wie Mund, Dickdarm, Haut oder Scheide – von komplexen regelrechten Bakteriengemeinschaften besiedelt. Wenn dort eines der Mitglieder selten würde oder verschwände, würden wir das mit den vorhandenen diagnostischen Verfahren oft wohl nicht einmal bemerken.

Was bedeutet nun der Schwund von *Helicobacter pylori* für die menschliche Gesundheit? Wie gesagt, treten in den Industrieländern Magengeschwüre und auch Magenkrebs immer seltener auf. (Anders ist das mit durch bestimmte entzündungshemmende Medikamente hervorgerufenen Symptomen.) Diese Erkrankungen, insbesondere Magenkrebs, entwickeln sich über lange Zeiträume hinweg. Darum hinkt ihr Rückgang in der Bevölkerung um Jahrzehnte hinter dem des Bakteriums her – was dieses Ereignis nicht weniger eindrucksvoll macht.

### Refluxkrankheit als Ursache für Speiseröhrenkrebs

Um 1900 forderten in den USA Magenkarzinome die meisten Krebstoten. Hundert Jahre später sind deren Auftreten sowie die Magenkrebssterberate um über 80 Prozent zurückgegangen. Magenkrebs rangiert nun weit hinter Dickdarm-, Prostata-, Brust- und Lungenkrebs. Die Daten besagen deutlich genug, dass diese erfreuliche Entwicklung wesentlich mit dem Rückgang von *H. pylori* zusammenhängt. Soweit die gute Nachricht.

Es scheint allerdings eine Kehrseite zu geben. Ärzte registrieren seit einigen Jahrzehnten zunehmend einst praktisch unbekannte schwere Erkrankungen der Speiseröhre. Seit den frühen 1970er Jahren erfassen Epidemiologen in den USA, in Großbritannien, Schweden und Aus-



PHOTO RESEARCHERE / PHOTO INSOLITE REALITE & V. GREMET

tralien einen alarmierenden Anstieg von Karzinomen der Speiseröhrenschleimhaut. Dieser höchst aggressive Krebs entsteht in Zonen gleich oberhalb des Magens. Kaum zehn Prozent der Patienten leben nach der Diagnose noch länger als fünf Jahre. In den USA steigt die Zahl der Neuerkrankungen jährlich um sieben bis neun Prozent: der Rekord unter den häufigen Krebsarten.

Was könnte der Hintergrund sein? Als Hauptrisikofaktor für diesen Speiseröhrenkrebs gilt die so genannte Refluxkrankheit, eine chronische Entzündung, bei der saurer Mageninhalt in die Speiseröhre aufsteigt. Die Refluxkrankheit – oder Refluxösophagitis – haben Mediziner in der 1930er Jahren erstmals beschrieben. Seither nahm dieses Leiden schnell zu. Heute gehört es in den USA und anderen westlichen Ländern zu den eher häufigen Krankheiten. Das Fatale: Diese Krankheit kann sich zu einem so genannten Barrett-Ösophagus entwickeln, ein Zustand, den der englische Chirurg Norman Barrett 1950 beschrieb. Die Schleimhautzellen haben sich da bereits zu einem Krebsvorstadium verändert. Ein großer Teil dieser Patienten bekommt irgendwann den aggressiven Speiseröhrenkrebs.

Die Zunahme beider Erkrankungen in den Industriestaaten verlief parallel (siehe Bild S. 88). Anscheinend kann die Refluxkrankheit bei manchen Patienten eine Entwicklung einleiten, bei der sich über zwanzig bis fünfzig Jahre hinweg ein Barrett-Ösophagus ausbildet und schließlich ein Karzinom. Der Vorgang ist durchaus den langsamen Veränderungen bei anderen, ähnlichen Krebsformen an Epithelien vergleichbar.

Der Anstieg dieser Speiseröhrenerkrankungen setzte gerade in der Zeit ein, als *H. pylori* seltener wurde. Man ist versucht, beides in Zusammenhang zu bringen. Als ich das aber 1996 tat, erhielt ich

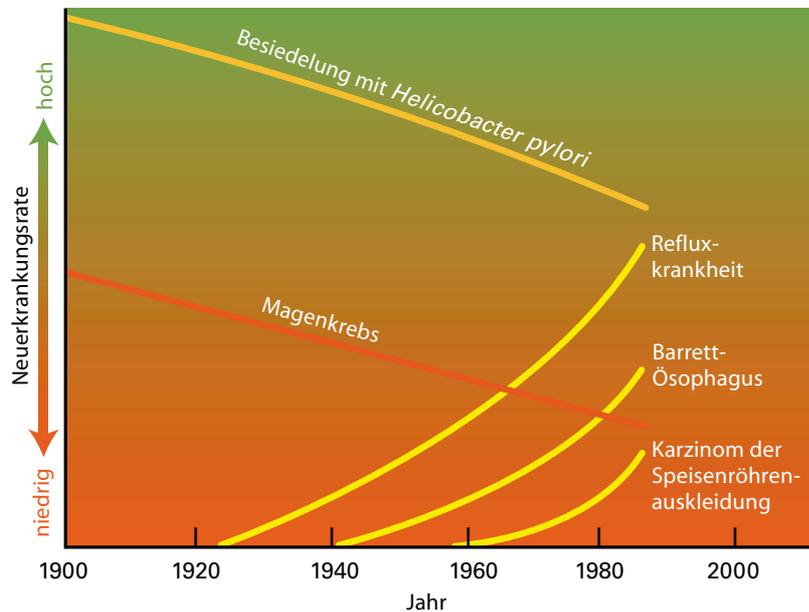
▲ Das Bakterium *Helicobacter pylori* lebt in der Schleimschicht, die den Magen innen auskleidet.

anfangs keine Resonanz und dann harte Kritik. Doch nun häufen sich seit einigen Jahren Befunde, die annehmen lassen, dass *H. pylori* vor der Refluxkrankheit und ihren Folgen schützen kann. Die Studien besagen sogar, dass insbesondere Stämme mit einem *cagA*-Gen dieses Speiseröhrenleiden abwehren.

### Erhärteter Verdacht

Die Zusammenarbeit mit Forschern vom Nationalen Krebsinstitut der USA in Bethesda (Maryland) ergab 1998, dass mit solchen Stämmen Infizierte ein signifikant vermindertes Risiko für die aggressiven Schleimhautkarzinome der unteren Speiseröhre und des Mageneingangs aufweisen. Eine ähnliche Korrelation erwiesen Studien sowohl zur Refluxkrankheit als auch zum Barrett-Ösophagus, die Wissenschaftler an der Cleveland-Klinik (Ohio) und vom Erasmus-Medizinzentrum in Rotterdam gemeinsam mit uns durchführten. Arbeiten, die unabhängig davon in Großbritannien, Brasilien und Schweden stattfanden, bestätigten diese Resultate. Zwar gab es auch Untersuchungen, die den Zusammenhang nicht fanden – vielleicht weil die Forscher methodisch anders vorgegangen waren. Doch insgesamt sind die Hinweise überzeugend.

Wie ist der Effekt zu erklären? Wie kann ein Bakterium, das dem Magen schadet, der Speiseröhre nützen? Meiner Ansicht nach wirkt hier ein ausgeklügeltes Wechselspiel zwischen dem Erreger und seinem Wirt, das sich unter einem viele Jahrtausende währenden Selektionsdruck entwickelte. Sonderbarerweise hält es *Helicobacter pylori* im Magen ▷



Zwar sind die historischen Daten teilweise unvollständig, doch ein grober Trend scheint sich abzuzeichnen: Mit dem Rückgang von *H. pylori*-Infektionen sank die Magenkrebsrate. Derweil nahmen einige Krankheiten der unteren Speiseröhre drastisch zu.

▷ jahrzehntlang aus, obwohl sich unser Immunsystem dagegen wehrt. Möglich ist das nur, wenn sich der angerichtete Schaden lange genug einigermaßen in Grenzen hält. Der Wirt darf offenbar nicht zu bald sterben, damit die Mikrobe ausreichend Chancen hat, einen neuen zu finden. Darum muss sich zwischen Mikroorganismus und Mensch ein Gleichgewicht einstellen. Irgendwelche Gegenkräfte müssen bewirken, dass sich Entzündungen nicht zu sehr hochschaukeln. Ich vermute, dass die beiden Beteiligten Signale austauschen wie bei einem Regelkreis mit so genannter negativer Rückkopplung.

Rückkopplungsschleifen dieser Art kennt die Biologie viele. Zum Beispiel nutzen Zellen den Mechanismus oft, um sich abzustimmen. Nehmen wir die Blutzuckerregulation durch das Hormon Insulin: Wenn der Blutzuckerspiegel nach einer Mahlzeit ansteigt, setzt die Bauchspeicheldrüse Insulin frei. So können die Gewebe den Zucker aufnehmen. Sinkt daraufhin der Blutzucker, ist dies ein Signal für die Bauchspeicheldrüse, wieder weniger Insulin abzugeben. Das System hält in etwa ein Gleichgewicht aufrecht, indem es Höchst- und Tiefstwerte abfängt. Biologen nennen das Homöostase.

Diese Vorstellung möchte ich auf das System Mensch/*Helicobacter* übertragen, genauer gesagt auf die Mikroben und die Zellen der Magenwand. Über Jahre haben wir das Konzept verfeinert und ausgebaut – zusammen mit den Mathematikern Denise Kirschner von der Universität von Michigan in Ann Arbor und

Glenn Webb von der Vanderbilt-Universität in Nashville (Tennessee). Die aktuelle Version sei kurz skizziert.

Nach diesem Konzept gehört zu einer Population von *Helicobacter*, die in einem Magen siedelt, eine Reihe miteinander sowohl kooperierender wie konkurrierender Stämme. Und zwar wetzern sie um Nährstoffe, Lebensnischen im Magen oder auch Schutz vor menschlichen Abwehrmaßnahmen. Unser Organismus hat während der langen Koevolution gelernt, mit dem Erreger umzugehen und den Schaden möglichst gering zu halten.

### Kompromiss von beiden Seiten

Er nimmt die Äußerungen der Bakterien als Signale, auf die er zu seinen Gunsten mit gegenregulierenden Maßnahmen antwortet – wie umgekehrt die Bakterien auch auf solche für sie ungünstigen Vorgänge im Magen im Laufe der Evolution Gegenstrategien entwickelt haben, auf die der Magen zu ihrem Vorteil reagiert. Zu den Signalen von menschlicher Seite gehören etwa Immunreaktionen, Veränderungen des Magendrucks oder des Säuregehalts des Magensafts. *H. pylori* kann seinen Wirtszellen beispielsweise signalisieren, den Stress auf ihn zu verringern.

Dazu ein Beispiel: Für die Mikroben sind sowohl ein zu hoher wie ein zu niedriger Säuregrad ungünstig. Ein zu hoher Säuregehalt bringt die Bakterien um. Bei einem extrem schwachen Säurewert hingegen könnten weniger säuretolerante Mikroorganismen, wie das Darmbakterium *Escherichia coli*, im Magen

die Oberhand gewinnen. Doch *H. pylori* vermag den Säuregehalt seiner Umgebung zu regulieren. Stämme mit dem *cagA*-Gen beispielsweise nutzen dazu das CagA-Protein als Signalmolekül. Herrscht ein zu starker Säurewert, bilden sie große Mengen des Proteins – denn die dadurch beim Wirt erzeugte Entzündung wirkt sich störend auf die hormonelle Regulation der Säureproduktion von Magenzellen aus. In dieser Weise sorgen die Bakterien selbst für eine Säureabnahme. Wird der Wert geringer, vermindert sich dadurch die Bildung des CagA. Auch die Entzündung schwächt sich nun ab.

Die gesundheitlichen Auswirkungen einer *Helicobacter*-Infektion hängen weitgehend davon ab, in welchem Maße und mit welcher Intensität Wirt und Erreger sich in dieser Weise austauschen. Dass das Magenkrebsrisiko durch Stämme mit dem *cagA*-Gen erheblich steigt, hängt sicher damit zusammen, dass solche Stämme die Magenzellen über Jahrzehnte mit dem CagA-Protein malträtiert. Stämme ohne das Gen schädigen das Magengewebe viel weniger.

Andererseits aber nützen Stämme mit einem *cagA*-Gen dazu, die Magensäureproduktion zu regulieren. Schon wenn die Bakterienpopulation das Gen nicht aufweist, werden Spitzenwerte weniger gedämpft. Bei Nichtinfizierten fehlt diese Kontrolle völlig, sodass starke Säureschwankungen mit hohen Spitzenwerten auftreten können. Das mag ein wesentlicher Faktor für die Speiseröhrenkrankungen sein, die ja offensichtlich durch den Kontakt des Gewebes mit stark saurem Mageninhalt hervorgerufen werden.

Eine fehlende Infektion mit *H. pylori* könnte gesundheitlich noch ganz andere Auswirkungen haben. Zwei Magenhormone beeinflussen den Appetit: Leptin zügelt und Ghrelin fördert ihn. Patienten, bei denen *H. pylori* mit Antibiotika ausgeremoviert wurde, bilden daraufhin oft weniger Leptin als vorher, aber mehr Ghrelin. Einer Studie zufolge nahm eine Patientengruppe nach einer solchen Therapie

stärker an Gewicht zu als eine Vergleichsgruppe. Da stellt sich die Frage, ob die beobachtete wachsende Zahl von Personen mit Übergewicht in den Industrienationen auch mit einer veränderten Mikroökologie des Menschen zusammenhängt. Sollte das tatsächlich zutreffen, müsste die Medizin erneut umlernen. Ärzte hätten fortan abzuwägen, ob ein Infizierter wirklich von *Helicobacter* befreit werden muss. Die Überlegung könnte schon deswegen lohnen, weil bei der Maßnahme unter Umständen auch andere einflussreiche Erreger mit verschwinden würden. Welche Therapie geraten ist, kann der Arzt nur im Einzelfall entscheiden, etwa nach dem Alter des Patienten, seiner medizinischen Vorgeschichte und seiner genetischen Veranlagung.

### Ein Modell für neue Probiotika?

Gesetzt den Fall, es würde sich tatsächlich herausstellen, dass *Helicobacter pylori* manchen Menschen eher zum Nutzen als zum Schaden gereicht – sollten Ärzte denen das Magenbakterium sogar verordnen? Seit über hundert Jahren fahnden Mediziner und Heilpraktiker nach Probiotika – Präparaten mit speziellen Mikroorganismen, die der Gesundheit halber zugeführt werden. Die ersten Erprobungen galten den Lactobacillen. Ihre Arten dienen unter anderem zur Herstellung von Joghurt und Käse. Die Einnahme von Probiotika scheint in den meisten Fällen jedoch allenfalls marginal hilfreich. Hundert Jahre Suchen haben weit gehend eher nichts gebracht.

Die geringen Chancen frisch zugeführter Keime hängen auch mit den komplexen Lebensgemeinschaften der menschlichen Bakterienflora und deren verschlungener Evolution, mit der teils extremen Spezialisierung und Anpassung an bestimmte Biotope im Menschen zusammen. Gegenüber Neankömmlingen sind die vorhandenen Erreger im Vorteil, denn sie konnten sich auf Dauer unter harten Bedingungen bewähren. Wie sollte ein fremdes Bakterium diesen Beziehungsdschungel zu seinen Gunsten neu gestalten können?

Dennoch mögen Probiotika eine Zukunft haben. Entscheidend hierfür wäre ein besseres Verständnis der mit uns lebenden Mikroorganismen, so auch ihrer Kommunikation mit dem Menschen. Meiner Meinung nach ereignen sich komplexe Wechselwirkungen, wo immer

Mikroben unseren Körper besiedeln, sei es im Dickdarm, im Mund, auf der Haut oder in der Vagina. Wegen des Andrangs konkurrierender Organismen lassen sich diese Vorgänge aber nur schwer erkennen. *Helicobacter pylori* ist in dieser Hinsicht ein Sonderfall: Der Erreger beansprucht den Magen fast für sich allein. Er könnte nun zu einem Modellorganismus werden, um die Mikroökologie des Menschen zu erforschen.

Kennen die Wissenschaftler erst seine unzähligen Stämme und deren jeweiligen Einfluss auf die Magen­zellen, könnte daraus ein ganz neues Arsenal an Maßnahmen gegen Erkrankungen des Verdauungstrakts erwachsen. Vielleicht bestimmen Ärzte zukünftig die genetische Disposition von Patienten für die erwähnten Entzündungen und Krebsformen und entscheiden dann, ob sie eine bestimmte *Helicobacter*-Mixtur verschreiben. Möglicherweise ließen sich manche Tricks des Magenbakteriums sogar anderweitig medizinisch einsetzen, zum Beispiel das VacA-Protein für eine neue Medikamentenklasse zur Unterdrückung von Immunfunktionen – so wie das Botulinustoxin zwar bedrohliche Nahrungsmittelvergiftungen hervorruft, aber inzwischen in der Schönheitschirurgie eingesetzt wird. Der mikroskopische Begleiter, der seit Urzeiten im menschlichen Magen mitreist, könnte zu einem neuen Begreifen unseres Körpers verhelfen. Das erweitert den Horizont der medizinischen Mikrobiologie. ◁

ANZEIGE



**Martin J. Blaser** gehört zu den führenden Experten für *Helicobacter pylori*. Er ist Frederick-H.-King-Professor für Innere Medizin an der New-York-Universität. Dort

leitet er die medizinische Abteilung und hat eine Professor für Mikrobiologie.

*Helicobacter-pylori*-Infektion und Magenkrebs – eine unterschätzte Beziehung. Von Hermann Brenner und Dietrich Rothenbacher in: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 102, Heft 24, 17. Juni 2005, S. A 1740

*Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. Von Martin J. Blaser und John C. Atherton in: Journal of Clinical Investigation, Bd. 113, Nr. 3, S. 321, Februar 2004

Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. Von D. Falush et al. in: Science, Bd. 299, 7. März 2003, S. 1582

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei [www.spektrum.de](http://www.spektrum.de) unter dem Stichwort »Inhaltsverzeichnis«.

AUTOR UND LITERATURHINWEISE