

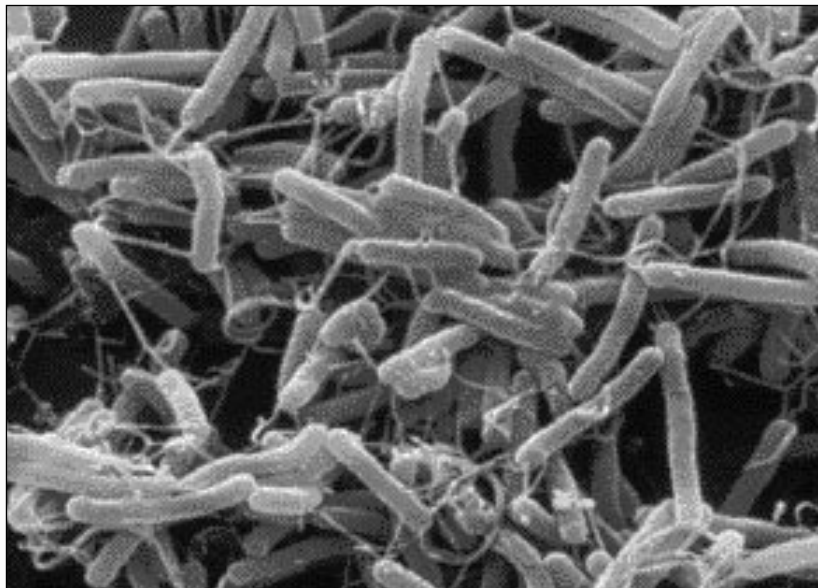
# När ger H pylori ulcus duodeni?

Hypersekretion av syra, aktiv duodenit och nedsatt bikarbonatsekretion är länkar i kedjan

## Sammanfattat

Viktiga faktorer för utveckling av ulcus duodeni vid Helicobacter pylori-infektion:

- Antrumgastrit.
- Hypersekretion av sur magsaft.
- Gastrisk metaplasi i duodenalbulben med kolonisering av Helicobacter pylori.
- Hög täthet av virulenta Helicobacter pylori-stammar i bulben.
- Aktiv duodenit.
- Nedsatt bikarbonatsekretion i bulben.



**Helicobacter pylori**-infektion kan leda till uppkomst av ulcus. Det är en komplicerad händelsekedja – inte alla H pylori-infekterade individer drabbas.

## Författare

### LARS OLBE

docent, gastroenterologiska laboratoriet, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

### LARS FÄNDRIKS

docent, Centrum för gastroenterologisk forskning, Göteborgs universitet

### ANN-CATRIN THORESON

med dr, institutionen för medicinsk mikrobiologi och immunologi, Göteborgs universitet

### ANN-MARI SVENNERHOLM

professor, institutionen för medicinsk mikrobiologi och immunologi, Göteborgs universitet

### ANNIKA HAMLET

med dr, Department of Medicine, Intestinal Disease Research Programme, McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario, Kanada.

Ulcus duodeni (UD) kan uppkomma via flera olika mekanismer. Hypersekretion av sur magsaft är emellertid en gemensam nämnare. Om hypersekretionen av syra är massiv räcker denna enda faktor för att utlösa ett UD, exempelvis vid Zollinger–Ellisons syndrom (gastrinproducerande tumör). Oavsett uppkomstmekanismen för UD kan kraftfull antisekretorisk behandling läka såret och förhindra recidiv.

Hypersekretionen av syra hos UD-patienter är väl karakteriserad (se Faktaruta). Den maximala sekretionskapaciteten är ökad hos hälften av patienterna [1], sannolikt beroende på förhöjd trofisk effekt av gastrin på den syrasecnerande slemhinnan. Flera mekanismer [2-4] som normalt hämmar syrasekretionen är satta ur spel, ledande bl a till ökad gastrinfrisättning [2]. Slutresultatet blir ett förhöjt och förlängt syrasvar på varje måltid [5].

Den vanligaste orsaken till UD är Helicobacter pylori-infektion. Det är emellertid endast en mindre andel, 10–15 procent, av alla H pylori-infekte-

rade individer som utvecklar UD. Det händelseförlopp som leder fram till UD inkluderar hypersekretion av syra, utveckling av gastrisk metaplasi i duodenalbulben med kolonisering av H pylori i bulben, stor mängd virulenta H pylori-stammar i bulben med en uttalad aktiv och kronisk inflammation, samt en nästan helt uttraderad bikarbonatsekretion i bulben. Följande översikt är en kortfattad presentation av hållpunkter för detta koncept.

## H pylori-effekter på syrasekretionen

En uttalad H pylori-inflammation i antrum med samtidig förekomst av en intakt syrasecnerande slemhinna resulterar i hypersekretion av syra beroende på blockad av mekanismer som normalt hämmar syrasekretionen [6, 7]. Denna hypersekretion av syra finns hos alla individer där H pylori-infektionen är väsentligen lokaliserad till antrum, och är således inte ett särdrag för UD-patienter.

Om emellertid H pylori-infektionen

också innefattar den syrasecnerande slemhinnan reduceras i stället syrasekretionen via hämning av H pylori-utlöst inflammation på parietalcellsnivå, och utveckling av atrofisk gastrit blir följden [8].

### Maximal syrasekretionskapacitet

UD-patienter har en högre maximal syrasekretionskapacitet än individer utan ulcus, men det föreligger en betydande överlappning mellan de båda grupperna. H pylori-infektion i antrum orsakar en måttlig ökning av gastrinfrisättning från antrum. Gastrin har en trofisk effekt på den syrasecnerande slemhinnan, vilket kan resultera i en klart förhöjd maximal syrasekretionskapacitet, t ex vid Zollinger–Ellisons syndrom. Även måttligt förhöjda gastrinnivåer tycks kunna ge ökad maximal syrasekretionskapacitet [9, 10].

Exempelvis har eradikation av H pylori följts av sänkt maximal sekretionskapacitet [9]. Denna tolkning stärks av det faktum att resektion av antrum med kvarlämnande av hela den syrasecnerande slemhinnan hos UD-patienter markant sänker den maximala syrasekretionskapaciteten [11].

Den betydande överlappningen i maximal syrasekretionskapacitet mellan UD-patienter och individer utan ulcus kan förklaras dels genom att många individer utan ulcus har en H pylori-infektion och därmed förhöjd gastrinfrisättning, dels genom att balansen mellan de gastrinformer som har syrastimulerande effekt och de som har enbart trofisk effekt [12] skulle kunna variera från individ till individ.

### Defekta hämningsmekanismer

Vid antral H pylori-infektion är gastrinfrisättningen förhöjd basalt, vid måltid och vid experimentell tillförsel av »gastrin releasing peptide» (GRP) [6, 13–17], vilket torde vara en följd av att H pylori-infektionen reducerar somatostatinetts effekt i antrum [18, 19]. Somatostatin tjänstgör som fysiologisk hämmare av gastrinfrisättningen. Efter eradikation av H pylori normaliseras gastrinfrisättningen. Vid intravenös infusion av GRP var gastrinfrisättningen och syrasekretionen signifikant större hos H pylori-infekterade individer; dessa svar normaliserades efter eradikation av H pylori [20].

Intressant nog var syrasvaret vid GRP-infusionen två gånger större hos H pylori-infekterade UD-patienter än hos H pylori-infekterade individer utan ulcus, trots att båda grupperna hade samma gastrinsvar. Huruvida denna experimentella situation återspeglar fysiologiska förhållanden kan ifrågasättas av flera skäl, men resultaten antyder att

### FAKTA

#### Kännetecknen för hypersekretion av sur magsaft hos patienter med ulcus duodeni, sannolikt utlösta av H pylori-infektion:

*Ökad maximal syrasekretionskapacitet*

Ökad parietalcellsmassa (trofisk effekt av gastrin?)

*Ökad basal syrasekretion*

Ökad basal gastrinfrisättning

*Ökat och förlängt syrasvar på måltid*

Ökad gastrinfrisättning

Defekta hämningsmekanismer:

Antral surgörning

Antral distension

Fett i duodenum

(H pylori-utlöst?)

UD-patienter kan ha en mer uttalad hypersekretion av syra än H pylori-infekterade individer utan ulcus.

Antral H pylori-infektion ger även upphov till blockad av en hämningsreflex till den syrasecnerande slemhinnan [7]. Normalt utlöser distension av antrum en reflektorisk hämning av syrasekretionen, och denna hämning blockeras helt av H pylori-infektion. Blockaden av hämningsreflexen är med all sannolikhet ett resultat av den inflammatoriska processen i antrum, och hämningsreflexen återkommer således först efter det att den inflammatoriska processen avklingat efter eradikation av H pylori.

De defekta hämningsmekanismer som orsakas av en H pylori-infektion ger en hypersekretion av syra under fysiologiska förhållanden. Gastrinfrisättningen under måltid är förhöjd hos H pylori-infekterade individer [6, 13–15], och bidrar till ett förhöjt och förlängt syrasvar på måltid [15]. Den välkända hämningen av gastrinfrisättningen vid sur miljö i antrum fungerar dåligt hos H pylori-infekterade individer [14, 15], och förklarar delvis hypersekretionen av syra. Hypersekretionen av syra resulterar i en ökad syrabelastning i duodenalbulben [15]; detta gäller alla H pylori-infekterade individer oavsett om ulcussjukdom föreligger eller ej. Förklaringen till att endast ett mindre antal av alla H pylori-infekterade individer får UD måste då sökas i duodenalbulben, även om hypersekretion av syra är en förutsättning för uppkomst av UD.

### Gastrisk metaplasi

Gastrisk metaplasi (GM) är öar av ventrikelslemhinna i duodenalbulben.

GM bildas vid ökad syrabelastning i bulben, och är således extensiv vid Zollinger–Ellisons syndrom [21]. GM har påvisats hos 90 procent av H pylori-infekterade UD-patienter och hos 60 procent av H pylori-infekterade individer utan ulcus [22–24], i överensstämmelse med att dessa grupper har en ökad syrabelastning i bulben. GM är en förutsättning för att H pylori skall kunna kolonisera duodenalbulben. Det är möjligt att utbredningen av GM underlättas av den inflammatoriska processen vid H pylori-infektion i bulben, eftersom en kombination av H pylori-eradikation och antisekretorisk terapi reducerade GM i större utsträckning än någon av dessa behandlingar var för sig [25, 26].

Hypersekretion av syra, och därmed utveckling av GM, föreligger således hos såväl UD-patienter som H pylori-infekterade individer utan ulcus, dock något mer uttalat hos UD-patienter. En rimlig hypotes kan då vara att en avgörande faktor i utvecklingen av UD är en stor mängd av, eller speciellt virulenta, H pylori i duodenalbulben.

### Multipla biopsier för bestämning av utbredning

Tidigare har i ett flertal studier mängd och virulens av H pylori hos UD-patienter bestämts i biopsimaterial från antrum. I dessa studier kunde endast en marginell skillnad påvisas mellan UD-patienter och H pylori-infekterade individer utan ulcus. Det är emellertid inte självklart att fynd i antrum återspeglar situationen i bulben. I en nyligen genomförd studie [24] bestämdes därför på ett mer systematiskt sätt utbredningen av GM i duodenalbulben med hjälp av multipla (n=8) biopsier. Samtidigt granskades såväl prevalens och mängd av virulenta H pylori som typ (akut och kronisk) och grad av inflammatorisk reaktion i både antrum och bulb hos UD-patienter (n=20) och H pylori-infekterade individer utan ulcus (n=21).

GM, som förekommer fläckvis i bulben, kan inte makroskopiskt lokaliseras vid gastroduodenoskopi, vilket nödvändiggjorde ett stort antal biopsier. De multipla biopsierna innehöll en fyra gånger större utbredning av GM hos UD-patienter än hos H pylori-infekterade individer utan ulcus [24].

### Bakterietäthet och virulensgrad hos H pylori i duodenalbulben

H pylori-kolonisation av GM i duodenalbulben tycks vara vanlig. En frekvens på 95 procent hos UD-patienter och 80 procent hos H pylori-infekterade individer utan ulcus [24] har påvisats när kolonisationen bestämts med hjälp av kvantitativ odling [27]. Rigorösa säkerhetsåtgärder vidtogs vid biopsitag-

ningen för att undvika kontamination av duodenalbiopsierna med *H pylori* från ventrikeln. Epitelceller i ventrikeln uttrycker blodgruppsantigener av Lewis-b-typ. *H pylori* har förmåga att binda till dessa antigener, vilket ökar möjligheterna för kolonisation av slemhinnan [28].

*H pylori* kan också uttrycka olika Lewis-antigener, vilket skulle kunna innebära större möjligheter att undgå värdorganismens immunförvar. Nyligen visades [29] att *H pylori* som uttrycker olika Lewis-antigener förekommer i betydligt högre frekvens i duodenalbulben hos UD-patienter (90 procent) än hos *H pylori*-infekterade individer utan ulcus (42 procent).

*H pylori*-tätheten var mycket mindre i duodenalbulben än i antrum, även efter korrigering för GM-ytan [24], vilket talar för att miljön i duodenalbulben gör *H pylori*-kolonisering svårare. Bakterietätheten i bulben var emellertid i genomsnitt 20 gånger större hos UD-patienter än hos *H pylori*-infekterade individer utan ulcus, trots att bakterietätheten i antrum var densamma i båda grupperna [24].

Det förelåg dock en påtaglig överlappning i duodenal bakterietäthet mellan UD-patienter och *H pylori*-infekterade individer utan ulcus.

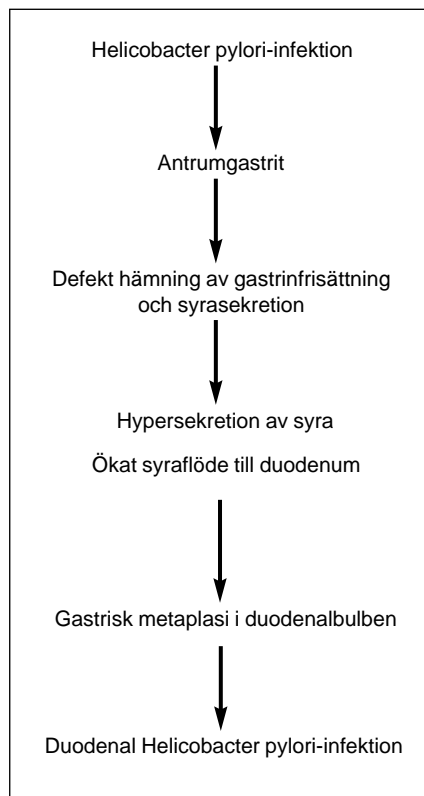
### Virulensmarkerande *cagA*-gen

Virulensfaktorn (-erna) hos *H pylori* har ännu ej specificerats. Närvaro av *cagA*-genen, »cytotoxin associated gene A», är för närvarande den bästa virulensmarkören. *H pylori*-stammar som är *cagA*-positiva har förmåga att mer kraftfullt inducera frisättning av proinflammatoriska cytokiner med slemhineskadande potential [30].

Proportionen *cagA*-positiva stammar kan därför vara en betydelsefull faktor för den lokala slemhineskadande effekten. UD-patienter hade en mycket högre prevalens av *cagA*-positiva stammar i duodenalbulben (81 procent) än *H pylori*-infekterade individer utan ulcus (30 procent), trots att prevalensen *cagA*-positivitet i antrum var av samma storleksordning (86 respektive 75 procent) [24]. Individer med dominerande *cagA*-positivitet i duodenalbulben visade sig dessutom ha tio gånger större bakterietäthet än individer med *cagA*-negativa stammar [24].

### Inflammation i duodenalbulben utlöst av *H pylori*

Vid *H pylori*-kolonisering i duodenalbulben påvisas de inflammatoriska cellerna i anslutning till GM. Kronisk duodenit, bestämmd genom graden av lymfocytär infiltration, var mer uttalad hos UD-patienter än hos *H pylori*-infekterade individer utan ulcus, men



Figur 1. Förutsättningar för utveckling av ulcus duodeni vid *Helicobacter pylori*-infektion.

återigen med överlappning mellan grupperna [24].

Aktiv duodenit, definierad genom närvaro av neutrofila leukocyter, är ett välkänt och vanligt fynd vid UD. Aktiv duodenit synes föreligga endast hos UD-patienter, och nästan uteslutande hos UD-patienter med *cagA*-positiva stammar i bulben [24]. Aktiv duodenit

är således ett karakteristikum för UD-patienter. Aktivering av neutrofila leukocyter leder till vävnadsskada genom frisättning av bl a proteolytiska enzymer [31] och reaktiva syreradikaler [32].

### Bikarbonatsekretion

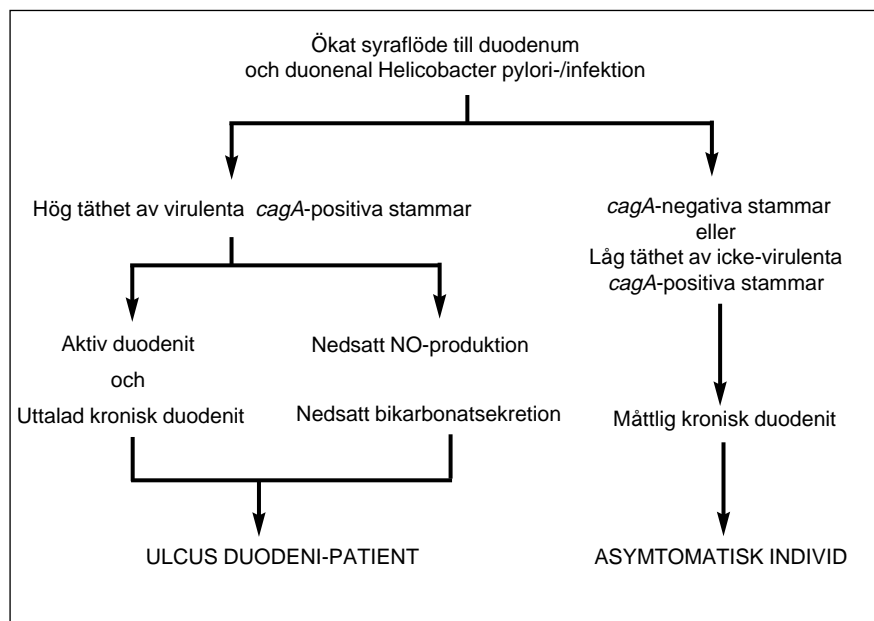
Hypersekretion av syra, och därmed ökat syraflöde till duodenalbulben, kan leda till slemhineskada och ulcusbildning. Syraflöde till duodenalbulben aktiverar emellertid under normala förhållanden omedelbart en bikarbonatsekretion från bulbslemhinnan, varvid syran neutraliseras under bildning av koldioxid och vatten. Koldioxid stimulerar i sin tur det kväveoxid(NO)-bildande enzymet NO-syntas [33], som har påvisats i bulbslemhinnan [34]. NO aktiverar slutligen bikarbonatsekretionen [35].

Det har länge varit känt att UD-patienter har en starkt reducerad bikarbonatsekretion som svar på syraflöde till duodenalbulben [36]. Senare har det visats att denna reducerade bikarbonatsekretion är ett resultat av *H pylori*-infektion, och att således bikarbonatsekretionen normaliseras efter *H pylori*-eradikation [37]. Intressant nog var bikarbonatsekretionen som svar på surgörning av bulben normal hos *H pylori*-infekterade individer utan ulcus [37]. Den *H pylori*-beroende reduktionen av bikarbonatsekretionen är således ytterligare ett karakteristikum för UD-patienter.

### *H pylori* hämmar NO-bildning

Mekanismen genom vilken *H pylori*-infektionen reducerar bikarbonatsek-

Figur 2. Tänkbar händelsekedja för utveckling av ulcus duodeni vid *Helicobacter pylori*-infektion (figuren modifierad från L Olbe et al: Conceivable mechanisms by which *Helicobacter pylori* provokes duodenal ulcer disease. Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 2000; 14 (1): 1-12.



retionen har nyligen studerats. Bikarbonatsekretionen vid surgörning av bulben hos rått kunde hämmas genom tillförsel av vattenextrakt från *H. pylori* [38]. I dessa experiment påvisades en kraftig ökning av en NO-syntashämmare, asymmetrisk dimetyl-arginin (ADMA), i duodenalslemhinnan. Separat tillförsel av ADMA reducerade den syrainducerade bikarbonatsekretionen markant.

Förekomst av ADMA har ännu ej bestämts i human duodenalslemhinna, däremot i antrumslimhinna från såväl *H. pylori*-infekterade som icke-infekterade individer. Koncentrationen av ADMA var 65 gånger större hos *H. pylori*-infekterade individer [39]. Det förefaller troligt att *H. pylori* levererar peptider som i antrum-bulbregionen degraderas genom proteolys till bl a NO-syntashämmaren ADMA. Härigenom blockeras NO-produktionen, vilket leder till reducerad bikarbonatsekretion. Ett rimligt antagande är att den stora tätheten av *cagA*-positiva *H. pylori*-stammar i UD-patienternas duodenalbulb kan förklara den reducerade bikarbonatsekretionen, som är ett karakteristikum för UD-patienter.

### Varför drabbas endast vissa *H. pylori*-infekterade individer?

En speciell kedja av händelser tycks leda till utvecklingen av ulcus duodeni hos *H. pylori*-infekterade individer. Den första delen av denna händelsekedja är mer att betrakta som en förutsättning för ulcusuppkomst, och är gemensam för alla individer med antrumdominerande *H. pylori*-gastrit (Figur 1). Antrumgastriten leder till hypersekretion av syra, det ökade syraflödet till duodenalbulben medför bildning av gastrisk metaplasia, varefter dessa öar av ventrikelslemhinna kan koloniserats av *H. pylori*.

Den mest betydelsefulla faktorn för utveckling av ulcus duodeni tycks vara en stor mängd av virulenta *H. pylori*-stammar i duodenalbulben. När mängden virulenta bakterier – med *cagA*-positivitet som virulensmarkör – når en hög nivå utlöses två effekter som är karakteristiska för UD-patienter:

För det första ger en stor mängd virulenta bakterier upphov till riklig frisättning av proinflammatoriska cytokiner, vilket i sin tur leder till en uttalad kronisk inflammation samt till den för UD-patienter karakteristiska aktiva duodeniten med dess vävnadsskadande potential.

För det andra tycks en stor mängd virulenta bakterier producera en tillräckligt stor mängd NO-syntashämmare för att väsentligt reducera bikarbonatsekretionen vid syraflöde till bulben hos UD-patienter. Detta medför en högre aci-

ditet i bulben, ledande till ökning av den gastriska metaplasiytan och ökad vävnadsskada.

### Sammanfattning

Sammanfattningsvis är de viktigaste komponenterna i den konceptuella utvecklingen av ulcus duodeni hypersekretion av syra samt kolonisering av duodenalbulben med en stor mängd virulenta *H. pylori*-stammar, ledande till aktiv duodenit och nedsatt bikarbonatsekretion (Figur 2).

### Referenser

- Walsh JH, Richardson CT, Fordtran JS. pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects. *J Clin Invest* 1975; 55: 462-8.
- Schöön IM, Bergegårdh S, Gröttinger U, Olbe L. Evidence for a defective inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion by antral distension in the duodenal ulcer patient. *Gastroenterology* 1978; 75: 363-7.
- Levi S, Beardshall K, Playford R, Ghosh P, Calam J. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* 1989; 1: 1167-8.
- Olbe L, Hamlet A, Dalenbäck J, Fändriks L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110: 1386-94.
- Bergegårdh S, Broman G, Knutson U, Palmer L, Olbe L. Gastric acid responses to graded *v* infusion of pentagastrin and Histalog in peptic ulcer patients before and after antrum-bulb resection. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 337-46.
- Sawada M, Dickinson CJ. The G cell. *Ann Rev Physiol* 1997; 59: 273-98.
- Peterson WL, Barnett CC, Evans DJ, Feldman M, Carmody T, Richardson C et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2038-43.
- Tarnasky PR, Kovacs TOG, Sytnik B, Walsh JH. Asymptomatic *H. pylori* infection impairs pH inhibition of gastrin and acid secretion during second hour of peptone meal stimulation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1681-7.
- Hamlet A, Olbe L. The influence of *Helicobacter pylori* on post-prandial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans. *Gastroenterology* 1996; 111: 391-400.
- Gibbons AH, Legon S, Walker MM, Ghatei M, Calam J. The effect of gastrin-releasing peptide on gastrin and somatostatin messenger RNAs in humans infected with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997; 112: 1940-7.
- El-Omar EM, Penman ID, Ardill JS, Chittajallu RS, Howie C, McColl KEL. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681-91.
- Hamlet A, Thoreson AC, Nilsson O, Svennerholm AM, Olbe L. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116: 259-68.
- Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala GM, Shallcross T, Heatley RV, Axon ATR et al. Gastric epithelium in the duodenum: Its associ-

ation with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; 43: 981-6.

- Borén T, Falk P, Roth A, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262: 1892-5.
- Thoreson AC, Hamlet A, Celik J, Byström M, Nyström S, Olbe L et al. Differences in surface-exposed antigen expression between *Helicobacter pylori* strains isolated from duodenal ulcer patients and asymptomatic subjects. *J Clin Microbiol* 2000; 8: 3436-41.
- Crabtree JE, Farmery SM, Lindley IJD, Figura N, Peichl P, Tompkins DS. *CagA*/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. *J Clin Pathol* 1994; 47: 945-50.
- Holm M, Johansson B, Pettersson A, Fändriks L. Acid-induced duodenal mucosal nitric oxide output parallels bicarbonate secretion in the anaesthetized pig. *Acta Physiol Scand* 1998; 162: 461-8.
- Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A, Koss MA, Basuk PM, Weinstein WM et al. Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 705-16.
- Fändriks L, von Bothmer C, Johansson B, Holm M, Bölin I, Pettersson A. Water extract of *Helicobacter pylori* inhibits duodenal mucosal alkaline secretion in anaesthetized rats. *Gastroenterology* 1997; 113: 1570-5.
- Fändriks L, von Bothmer C, Lönröth H, Olbe L, Pettersson A. Presence of NO-synthase inhibitor ADMA in *H. pylori* infected antral mucosa. *Gastroenterology* 1998; 114: A118, G486.

En fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

### Summary

#### ***Helicobacter pylori* infection as a cause of duodenal ulcer**

Lars Olbe, Lars Fändriks, Ann-Catrin Thoreson, Anni-Mari Svennerholm, Annika Hamlet

*Läkartidningen* 2000; 97: 5910-13.

*Helicobacter pylori* infection engaging mainly the gastric antrum causes hypersecretion of gastric acid. The increased duodenal acid load gives rise to islands of gastric mucosa in the proximal duodenum. As these bacteria thrive only on gastric mucosa it presents an opportunity for *Helicobacter pylori* to colonize the duodenum. A much higher density of virulent *Helicobacter pylori* has been found in the duodenum of duodenal ulcer patients in comparison to infected subjects without duodenal ulcer. The high density of virulent *Helicobacter pylori* in the proximal duodenum results in a strong inflammatory reaction with active duodenitis and impaired bicarbonate secretion. These characteristics of duodenal ulcer patients, together with the acid hypersecretion, seem to be the key factors in evoking a duodenal ulcer.

*Correspondence:* Lars Olbe, Laboratory of Gastroenterology, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.

*E-mail:* lars.olbe@astrazeneca.com