

Universitätsklinikum Ulm
Aus der Abteilung Epidemiologie
Leiter der Abteilung: Prof. Dr. phil. Richard Peter

**Die Rolle der *Helicobacter pylori* Infektion bei dyspeptischen
Beschwerden und Hyperemesis gravidarum während der
Schwangerschaft**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Zemine Yasar

Keles

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich Rothenbacher

2. Berichterstatter: PD Dr. Günter Bode

Tag der Promotion: 23. Oktober 2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Pathologie von <i>Helicobacter pylori</i>	1
1.1.1 Entdeckungsgeschichte, Verbreitung und Prävalenz	1
1.1.2 Pathogenese der <i>Helicobacter pylori</i> Infektion, Virulenzfaktoren und Übertragungswege	3
1.1.3 <i>Helicobacter pylori</i> assoziierte Erkrankungen	4
1.1.4 Diagnostik und Therapie einer <i>Helicobacter pylori</i> Infektion.....	5
1.2 Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft; Hyperemesis gravidarum	7
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Übelkeit und des Erbrechens in der Schwangerschaft.....	7
1.2.2 Hyperemesis gravidarum	11
1.3 <i>Helicobacter pylori</i> und Schwangerschaftsbeschwerden.....	12
1.4 Ziel und Fragestellungen der Studie	13
 2. Material und Methoden	 14
2.1 Studiendesign und Studienpopulation	14
2.2 Datenerhebungen	15
2.2.1 Probandeninformation, Einverständniserklärung, Untersuchungsablauf	15
2.2.2 Fragebögen.....	17
2.2.3 ¹³ C-Harnstoff-Atemtest.....	18
2.3 Datenverarbeitung, statistische Analysen.....	19
 3. Ergebnisse	 21
3.1 Beschreibung der Studienpopulation	21
3.2 Prävalenz der <i>Helicobacter pylori</i> Infektion.....	23
3.2.1 Prävalenz der <i>Helicobacter pylori</i> Infektion in der Studienpopulation...	23
3.2.2 Prävalenz der <i>Helicobacter pylori</i> Infektion in Abhängigkeit von soziodemographischen Faktoren	24

3.3 Gastrointestinale Symptome während der Schwangerschaft.....	27
3.3.1 Gastrointestinale Beschwerden während der Schwangerschaft in der Gesamtpopulation	27
3.3.2 Gastrointestinale Beschwerden in Abhängigkeit von einer <i>Helicobacter pylori</i> Infektion	29
4. Diskussion	38
4.1 Prävalenz der <i>Helicobacter pylori</i> Infektion	39
4.2 Gastrointestinale Beschwerden und <i>Helicobacter pylori</i>	40
4.3 Hyperemesis gravidarum und <i>Helicobacter pylori</i>	44
4.4 Grenzen der Aussagekraft	48
4.5 Schlussfolgerungen.....	50
5. Zusammenfassung.....	51
6. Literaturverzeichnis	53
7. Anhang	64

Abkürzungsverzeichnis

α	Alpha
β	Beta
BabA	Blood group antigen binding adhesin A
BMI	Body Mass Index
CagA	Cytotoxin-assoziiertes Antigen
CO ₂	Kohlendioxid
DOB	Delta over baseline
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
Hb	Hämoglobin
g	Gramm
hCG	humanes Choriongonadotropin
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>H.p.</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IL	Interleukin
IgG	Immunglobulin G
IARC	International Agency for Research of Cancer
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
min	Minute
N, n	Anzahl
NDIRS	Nicht-dispersives Infrarot-Spektrometer
OR	Odds ratio

PCR	Polymerase chain reaction
pH	pH-Wert
PPI	Protonenpumpeninhibitor
SabA	Sialic acid binding adhesin A
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
USA	Unites States of America
VacA	Vakuolisierendes Cytotoxin A
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Pathologie von *Helicobacter pylori*

1.1.1 Entdeckungsgeschichte, Verbreitung und Prävalenz

Helicobacter pylori ist ein spiralförmiges, gramnegatives Stäbchen, das die Magenschleimhaut des Menschen besiedelt. Die Entdeckungsgeschichte dieses Bakteriums reicht bis in das 19. Jahrhundert zurück, denn der erstmalige Nachweis von Bakterien in der Magenschleimhaut ist bereits vor über 100 Jahren gelungen: Bizzozzo beschrieb 1893 das Vorkommen von spirochätenähnlichen Mikroorganismen im Hundemagen [4]. 1906 veröffentlichte der deutsche Arzt W. Krienitz in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift eine Arbeit, in der er über spiralförmige Bakterien im Mageninhalt eines Patienten mit Magenkarzinom berichtete [43].

Das Interesse der Forscher weltweit an diesem Bakterium wurde jedoch erst 1983 richtig geweckt, als es den beiden australischen Ärzten Barry Marshall und J. Robin Warren erstmals gelang, diesen Keim zu kultivieren [96]. Diese Entdeckung löste in Fachkreisen zunächst jedoch überwiegend Skepsis und Kritik aus. Die damals gängige Lehrmeinung besagte, dass der Magen aufgrund seines sauren pH-Wertes steril sei und Bakterien darin nicht überleben könnten. Um auch die letzten Skeptiker zu überzeugen - und weil Versuche, Tiere mit dem Keim zu infizieren, fehlschlagen - entschloss sich Marshall zu einem Selbstversuch: er trank eine hochkonzentrierte Bakterienlösung und entwickelte tatsächlich nach einigen Tagen eine Magenschleimhautentzündung [55].

Nach weiterer molekularbiologischer Charakterisierung wurde das Bakterium letztlich von Goodwin und seinen Kollegen 1989 von *Campylobacter pylori* in *Helicobacter pylori* umbenannt [25]. Im Jahre 2005 wurden die beiden Australier B. Marshall und J.R. Warren für die Entdeckung des Bakteriums und seiner Rolle bei der Entstehung von Gastritis mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

Inzwischen weiß man, dass *H. pylori* weltweit vorkommt. Nach Schätzungen der WHO ist über die Hälfte der Weltbevölkerung mit dem Bakterium infiziert. In Industrienationen findet sich eine deutlich niedrigere Prävalenz als in Entwicklungsländern: im Erwachsenenalter erreicht sie in Industrieländern 10-50 % und in Entwicklungsländern bis zu 90% [77]. In der Altersgruppe der 55-64 Jährigen waren 1993 in Dänemark 30% *H. pylori* positiv, in Japan und Polen 80%. Die Prävalenz der *H. pylori* Infektion betrug in der Eurogast-Studie insgesamt bei den 25-34 Jährigen 35% und bei den 55-65 Jährigen 62% [91].

In vielen Studien konnte sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrienationen eine Zunahme der Durchseuchung mit steigendem Lebensalter festgestellt werden, welche durch den sogenannten Kohorten- oder den Alterseffekt erklärt werden könnte: ältere Probanden waren in ihrer Kindheit einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt [91, 2] oder ältere Menschen haben aufgrund der längeren Lebenszeit ein erhöhtes Infektionsrisiko [80]. Bei *H. pylori* scheint vor allem der Kohorteneffekt von Relevanz zu sein [2]. Mehrere Studien fanden zudem heraus, dass ein niedriger sozioökonomischer Status, gemessen an Schulbildung, Beruf und niedrigem Einkommen, ein Indikator für eine Infektion mit *H. pylori* darstellt [91, 52, 53].

Einen ebenso begünstigenden Effekt konnte in verschiedenen Arbeiten für die ethnische Zugehörigkeit festgestellt werden. Seit 1996 wurden in Ulm und Umgebung mehrere epidemiologische Studien an Kindern und teilweise deren Eltern durchgeführt. Hierbei zeigten sich erhebliche Variationen der Prävalenz der *H. pylori* Infektion zwischen deutschen Kindern (6%), türkischen Kindern (44%) und Kindern anderer Nationalität (24%) [76, 79].

Eine Studie zur Abklärung des Einflusses von bestimmten Ernährungsgewohnheiten und Verhaltensweisen fand eine erhöhte Prävalenz einer *H. pylori* Infektion bei Kaffeegenuss, keine signifikante Assoziation für Tabakkonsum und einen dosisabhängigen, inversen Zusammenhang für Alkoholkonsum heraus [7].

1.1.2 Pathogenese der *Helicobacter pylori* Infektion, Virulenzfaktoren und Übertragungswege

Die Magenschleimhaut ist durch vielfältige Mechanismen gegen das Eindringen von Bakterien geschützt. Dennoch ermöglicht eine Kombination von verschiedenen Eigenschaften und Fähigkeiten *H. pylori*, im sauren Milieu des Magenlumens zu überleben, in den hochviskösen Magenschleim einzudringen, sich dort fortzubewegen, an die Epithelzellen anzuheften und letztendlich die Eradikation durch die körpereigene Immunantwort abzuwehren. Das Ergebnis dieser Kombination ist die Fähigkeit, eine persistierende Kolonisation der Magenschleimhaut hervorzurufen, die Jahrzehnte andauern kann. Mit Hilfe des Enzyms Urease kann *H. pylori* den im Magen vorhandenen Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniumionen spalten, die eine lokalisierte Neutralisierung der Magensäure bewirken [81]. Die Urease soll auch bei der Entstehung der *H. pylori* -induzierten Gastritis durch eine direkte Epithelschädigung eine ursächliche Rolle spielen [59].

Die spiralförmige Form und die unipolar vorhandenen 3-7 Flagellen, die wahrscheinlich zum Schutz vor der Zerstörung durch die Magensäure von einer Membran aus Lipiden, Lipopolysacchariden und Proteinen umgeben sind, sorgen für eine gute Beweglichkeit im Mukus des Magens [90]. Spezielle Adhäsine vermitteln die Bindung an die Epithelzelle des Magens: die Proteine BabA und SabA vermitteln die Bindung an glykosylierende Blutgruppenantigene [51].

Ein weiterer Virulenzfaktor ist das vakuolisierende Zytotoxin VacA, das von etwa der Hälfte aller *H. pylori* -Stämme exprimiert wird. Es führt zur Bildung von charakterisierenden großen Vakuolen im Zytoplasma der Epithelzellen. Zudem hemmt es die T-Zellen, bewirkt die Auflockerung von Kontaktstellen zwischen den Epithelzellen und kann eine Apoptose induzieren [5].

Das Zytokin-assoziierte Protein Cag A ist ein weiterer viel erforschter Virulenzfaktor des *H. pylori*. Nach Translokation des Proteins in die Epithelzelle und Phosphorylierung von zellulären Kinasen löst es Veränderungen intrazellulärer Signalvorgänge aus, die zu veränderten Migrations- und

Wachstumseigenschaften der Zellen führen [62, 83]. *H. pylori* -Stämme, denen die sogenannte *cagA*-Pathogenitätsinsel fehlt oder bei denen sie inaktiv ist, sind signifikant weniger mit Folgekrankheiten assoziiert als *CagA*-positive Stämme [65]. Als weitere Virulenzfaktoren sind die Synthese von Superoxiddismutase und die Katalase zu erwähnen, die Superoxid-Ionen und Wasserstoffperoxid aus neutrophilen Granulozyten inaktivieren und die Aktivierung und Stimulation zellulärer Produkte (TNF, IL usw.) mindern [29].

Der genaue Übertragungsmodus der *H. pylori* Infektion ist bisher nicht vollständig geklärt. Vieles deutet auf eine Übertragung im frühen Kindesalter hin, wobei die Übertragung innerhalb der Familie und von Person zu Person eine große Bedeutung zu haben scheint [77, 79, 78, 97]. Insbesondere die Mütter spielen offensichtlich eine Schlüsselrolle bei der Übertragung der Infektion: in einer epidemiologischen Studie in Ulm und Umgebung waren 25% der Kinder infizierter Mütter ebenfalls *H. pylori*- positiv, dagegen nur 2% der Kinder nichtinfizierter Mütter [76, 79].

Bezüglich der Übertragungswege werden oral-orale Transmissionen diskutiert, zumal es gelang den Keim im Speichel und Zahnbelag infizierter Personen nachzuweisen [39]. Auch ein fäkal-oraler Übertragungsweg kommt in Betracht. Der Nachweis von *H. pylori* im Stuhl von Kindern oder Patienten mit dyspeptischen Beschwerden und vorhandener aktiver Infektion ist bereits gelungen [37]. In den Entwicklungsländern könnte zudem eine fäkal-orale Übertragung durch Wasser und mit menschlichem Fäzes gedüngtes Gemüse eine Rolle spielen [24, 30]. Für eine sexuelle Übertragung liegen keine Anhaltspunkte vor [68].

1.1.3 *Helicobacter pylori* assoziierte Erkrankungen

Die Infektion der Magenschleimhaut mit *H. pylori* führt bei den Menschen zu einer entzündlichen Reaktion. Die Anheftung von *H. pylori* an die Epithelzellen [90] und die direkte Zellschädigung mit Hilfe von Enzymen wie Proteasen, Phospholipasen und Zytokinen [88] führen initial zu einer starken Infiltration der Lamina propria mit neutrophilen Granulozyten. Zytokine, wie Interleukin 1- β , TNF- α und Interleukin 8,

die nun vermehrt in der *H. pylori* besiedelten Mukosa exprimiert werden, bewirken die Anlockung und Aktivierung weiterer Granulozyten. Gelingt es dem Körper im Rahmen dieser akuten Entzündungsreaktion nicht, das Bakterium zu eliminieren, so kommt es zu einem chronischen Verlauf mit nachfolgender Einwanderung von T- und B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in die gastrische Mukosa [15]. Das histologische Bild zeigt nun eine chronisch aktive Gastritis (eine sogenannte Typ-B- Gastritis) [58]. Diese Gastritis-Form umfasst insgesamt 80-90% aller Gastritiden [11]. Durchschnittlich 20-30% der Patienten mit chronischer Gastritis erleiden im Verlauf ein peptisches Ulcus [87]. Nahezu 95% der Ulcus duodeni und 70% der Ulcus ventriculi sind auf eine Infektion mit *H. pylori* zurückzuführen [77, 54, 89]. In mehreren Studien konnte auch gezeigt werden, dass eine bestehende *H. pylori* Infektion das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, um das Mehrfache erhöht [63, 61, 22].

1994 wurde deswegen die Infektion mit *H. pylori* von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als definitives Karzinogen erster Klasse eingestuft [31]. MALT-Lymphome des Magens, die 5 % der Magenmalignome ausmachen, sind in 72-98% der Fälle mit *H. pylori* Infektionen assoziiert [89, 64, 101].

1.1.4 Diagnostik und Therapie einer *Helicobacter pylori* Infektion

Die Diagnostik einer *H. pylori* Infektion kann invasiv oder nicht invasiv erfolgen. Als invasiv gelten alle Untersuchungsmethoden, die mit einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes verbunden sind. Dabei werden Biopsien entnommen, die entweder enzymatisch (Urease-Schnelltest), mikroskopisch (Bakterioskopie), kulturell (Bakteriologie) oder mit molekulargenetischen Methoden (PCR, Sonden) auf *H. pylori* untersucht werden [89]. Nicht invasive Nachweisverfahren erfordern keine vorausgehende Endoskopie, sondern basieren entweder auf einer im Magen erfolgenden Urease-Reaktion, deren $^{13}\text{CO}_2$ -Reaktionsprodukt in der Atemluft nachgewiesen wird, oder auf einen enzym-immunologischen Nachweis von Antigenen, die vor allem mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Mit serologischen Methoden können Antikörper gegen *H. pylori* vor allem im Serum, aber auch im Urin oder Speichel detektiert werden. Im Unterschied zum ^{13}C -Harnstoff-

Atemtest, der bei positivem Ausfall eine aktuelle Kolonisation anzeigt, kann aus einer positiven Serologie nicht in jedem Fall auf eine solche geschlossen werden, da die spezifische Immunantwort nach einer durchgemachten Infektion bis zu einem Jahr positiv bleiben kann [38]. Mit einer nahezu 89-98% - igen Sensitivität und über 90%-igen Spezifität bietet der ¹³ C-Atemtest ein äußerst geeignetes Verfahren für epidemiologischen Studien, zumal keine Nebenwirkungen für Probanden bekannt sind [92, 14].

Die klinischen Indikationen zur einer *H. pylori* Eradikationstherapie orientieren sich im Wesentlichen an den Maastricht-Konsensus-Leitlinien, die im März des Jahres 2005 von der European Helicobacter Study Group aktualisiert worden sind. Streng empfohlene Indikationen sind dabei Ulcera des Magens und Duodenums, das MALT-Lymphom, atrophische Gastritis, Zustände nach Magenteilresektion wegen Magenkarzinom oder peptischem Ulkus, das Vorkommen von Magenkarzinom bei Verwandten 1. Grades. In Betracht zu ziehen ist die Eradikationstherapie bei funktioneller Dyspepsie, gastrooesophageale Refluxkrankheit, wenn eine Langzeitbehandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor vorgesehen ist und vor Verabreichung von nicht steroidalen Antirheumatika [19].

Die Eradikationstherapie wird entweder nach der klassischen italienischen Tripeltherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI, 2-mal täglich Normaldosis), Clarithromycin 2x 250 mg und Amoxicillin 2x 1000 mg oder nach der sogenannten französischen Tripeltherapie bestehend aus einem PPI, Clarithromycin 2x500 mg und Metronidazol 2x 500 mg durchgeführt [56, 10].

1.2 Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft; Hyperemesis gravidarum

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Übelkeit und des Erbrechens in der Schwangerschaft

Übelkeit und Erbrechen in der Frühschwangerschaft werden von vielen Menschen als „normale Begleiterscheinungen“ angesehen. Die Beschwerden der Schwangeren können in ihrem Ausmaß und ihrer Manifestation stark variieren. Diese reichen von leichten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen bis hin zur Hyperemesis gravidarum, einem schwerem Krankheitsbild, das bei übermäßigem und anhaltendem Erbrechen und gleichzeitiger unzureichender Nahrungsaufnahme zu ausgeprägten Störungen des Stoffwechsels führen kann. Daneben können auch andere dyspeptische Beschwerden wie Sodbrennen und erhöhte Speichelproduktion auftreten [100].

Übelkeit und Erbrechen zählen jedoch zu den häufigsten Symptomen, die schwangere Frauen beklagen. Rund 70-85 % aller werdenden Mütter leiden in ihrer Frühschwangerschaft unter Übelkeit und Erbrechen [16, 9]. Bei ungefähr 80% der Schwangeren beginnen diese Beschwerden in der vierten bis siebten Schwangerschaftswoche und sistieren in circa 90% der Fälle nach der zwanzigsten Schwangerschaftswoche [69]. Eine über den gesamten Tag anhaltende Übelkeit beklagen ungefähr 80% der betroffenen Frauen, weswegen der gängige Begriff der „morgendlichen Schwangerschaftsübelkeit“ das Beschwerdebild unzureichend beschreibt [100, 45].

Gehäuftes Auftreten dieser Beschwerden während der Frühschwangerschaft wurde unter anderem in folgenden Fällen beobachtet: junges Alter der werdenden Mutter, erste Schwangerschaft, Adipositas, Stress. Auch bei Hausfrauen und arbeitslosen Frauen sowie Frauen, deren Mütter und Schwestern ebenfalls an diesen Symptomen litten wurden Übelkeit und Erbrechen in der

Frühschwangerschaft häufiger beobachtet. Rauchen und die Einnahme von Vitaminpräparaten in der Frühschwangerschaft verringert die Prävalenz dieser Beschwerden [16, 34].

Die eindeutige Ursache der Übelkeit und des Erbrechens in der Schwangerschaft ist bisher noch ungeklärt. Es sind jedoch bereits eine Vielzahl von möglichen Faktoren in zahlreichen Studien untersucht worden. Am ehesten wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen [91, 103].

Diese Beschwerden in der Frühschwangerschaft könnten womöglich als Schutzmechanismus für Mutter und ihr Neugeborenes dienen. Die werdende Mutter vermeidet aufgrund der verspürten Beschwerden die Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel, die potentiell teratogen bzw. mit potentiell pathogenen Erregern kontaminiert sein könnten. Eine Forschergruppe aus den Vereinigten Staaten fand im Jahre 2002 in einer kulturübergreifenden Untersuchung heraus, dass in sieben von 27 Kulturen Übelkeit und Erbrechen in der Frühschwangerschaft unbekannt sind. Es waren vor allem Gesellschaften, in denen nur wenig tierische Produkte gegessen werden. Denn gerade gegen fleischliche Kost (unter anderem auch gegen Fisch und Geflügel) entwickeln Schwangere eine starke Abneigung. Speisen, die mit potentiellen Krankheitserregern oder Toxinen kontaminiert sein könnten, stellen in diesem Fall eine Gefahr für die Mutter und ihren Nachwuchs dar, vor allem im ersten Trimenon der Schwangerschaft, in der die Embryonalentwicklung äußerst empfindlich auf äußere toxische Einflüsse ist. Interessant ist, dass gerade in diesem Zeitraum auch die Beschwerden der werdenden Mütter am stärksten sind [69, 84, 21]. In mehreren Studien wurde auch aufgezeigt, dass die Häufigkeit an Fehlgeburten bei Schwangeren, die zu Beginn ihrer Schwangerschaft an Erbrechen litten, signifikant niedriger war [84, 21, 99]. Eine aktuelle Studie bestätigte die geringere Abortrate bei werdenden Müttern, die in der Frühschwangerschaft unter Übelkeit und Erbrechen litten [98]. Eine mögliche Assoziation von Fehlbildungen des Neugeborenen bei Schwangeren, die in ihrer Frühschwangerschaft bezüglich Übelkeit und Erbrechen beschwerdefrei waren, konnte in mehreren Studien nicht aufgezeigt werden [98, 6].

Eine mögliche Bedeutung in der Genese des Schwangerschaftserbrechens haben auch psychologische und soziale Faktoren. Die Persönlichkeitsstruktur, die Lebenssituation und die daraus resultierende Einstellung zur Schwangerschaft können einen Einfluss auf die Entwicklung der Übelkeit und des Erbrechens haben. Unbestimmte Ängste, Verunsicherung und fehlendes Verständnis in der Umgebung der Schwangeren werden in Zusammenhang mit dem Schwangerschaftserbrechen beschrieben [50, 73, 74].

Funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts, unter anderem der Magenmotilität könnten ebenso eine Ursache der Beschwerden schwangerer Frauen sein [26]. Die dyspeptischen Beschwerden der schwangeren Frauen könnten somit in einer Störung der myoelektrischen Aktivität im Magen begründet liegen [42, 41, 33]. Mit Hilfe einer Elektrogastrographie gelingt es, diese Aktionsströme im Magen über Hautelektroden abzuleiten und zu messen, ähnlich dem Prinzip des Elektrokardiogramms. Hierbei beträgt der gastrale elektrische Grundrhythmus 3 Zyklen pro Minute. Niedrigere Frequenzen unter 2 Zyklen/min werden allgemein als Bradygastrie und erhöhte Frequenzen über 4 Zyklen/min als Tachygastrie bezeichnet [67, 70]. 1989 beschrieben K. Koch und seine Mitarbeiter erstmalig einen Zusammenhang zwischen einer Alteration der myoelektrischen Aktivität im Magen und beklagten Beschwerden wie Übelkeit in der Schwangerschaft [41, 42].

J. Walsh und seine Mitarbeiter fanden 1996 heraus, dass eine Kombination von Progesteron und Östrogen auch bei nichtschwangeren Frauen Störungen der Aktionsströme im Magen bewirken kann [95].

Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Übelkeit und des Erbrechens in der Frühschwangerschaft scheinen jedoch die hormonellen Veränderungen und die Anpassungsvorgänge des Stoffwechsels der werdenden Mutter an den veränderten physiologischen Zustand zu spielen. Von Trophoblasten werden im Falle einer Befruchtung der Eizelle humanes Choriongonadotropin gebildet (hCG), welches die Aufgabe hat, das Corpus luteum in einem funktionsfähigen Zustand zu erhalten, da die dort synthetisierten Gestagene für den Erhalt der Schwangerschaft essentiell sind. Nach der 10. Schwangerschaftswoche

übernimmt dann die Plazenta die erforderliche Progesteronsekretion, der hCG-Spiegel fällt ab.

Obwohl zwischen dem Schwangerschaftserbrechen und den hCG- Spiegeln im Serum keine eindeutige Korrelation besteht, wird eine höhere Inzidenz von Erbrechen bei Schwangerschaften beobachtet, die mit einer erhöhten hCG-Produktion einhergehen. Hierzu gehören unter anderem Mehrlingsschwangerschaften, Blasenmolen, Trisomie 21 und das Austragen eines weiblichen Embryos [26, 20, 94]. Interessant ist auch, dass die Beschwerden der Schwangeren in dem Zeitraum auftreten, in der auch der hCG-Spiegel am höchsten ist [26, 16]. Auch könnte die Stimulation der Schilddrüse durch hCG in einer kausalen Verbindung mit den Beschwerden in der Frühschwangerschaft stehen.

Das humane Choriongonadotropin besteht aus zwei Untereinheiten, der α - und β -Untereinheit. Die β - Untereinheit ist spezifisch für das hCG. Die α - Untereinheit kommt dagegen auch in anderen Hormonen vor, unter anderem in Thyreotropin (TSH). Durch die Stimulation der TSH-Rezeptoren der Schilddrüse durch hCG konnte bereits in vielen Studien aufgezeigt werden, dass es im ersten Trimenon der Schwangerschaft zu einer vorübergehenden Schilddrüsenüberfunktion kommt, die in den meisten Fällen keine spezifische Behandlung erfordert [28, 104, 20, 75].

Eine *H. pylori* Infektion als Ursache der Beschwerden in der Frühschwangerschaft wurde erstmalig durch den Wiener Gynäkologen Frigo und seinen Mitarbeitern untersucht [23]. In einer Studie verglich er 105 Frauen mit Hyperemesis gravidarum mit einer Gruppe von 129 Schwangeren, die keine Probleme mit Übelkeit hatten. Er konnte nachweisen, dass 95% der Schwangeren, die unter dem schweren Schwangerschaftserbrechen litten, Antikörper gegen *H. pylori* im Serum aufwiesen. In der Kontrollgruppe der gesunden Schwangeren hatten nur 46% Antikörper gegen *H. pylori*. Seine Schlussfolgerung lautete: eine Infektion mit *H. pylori* steht in einem kausalen Zusammenhang mit Hyperemesis gravidarum. Eine Erklärung hierfür sah er in einer Veränderung des Flüssigkeitshaushalts durch die Schwangerschaftshormone, die zu einer Verschiebung des pH-Werts im

Magen führt. Eine latente Infektion mit dem Bakterium könnte nun so manifest werden [23].

Nach dieser Studie untersuchten Forscher auf der ganzen Welt in zahlreichen weiteren Untersuchungen, den Zusammenhang einer *H. pylori* -Infektion mit den Beschwerden in der Frühschwangerschaft [103, 85, 71, 102, 1]. Da vor allem die kausale Verbindung einer *H. pylori* Infektion mit Hyperemesis gravidarum von Interesse ist, soll nachfolgend dieses Krankheitsbild näher betrachtet werden.

1.2.2 Hyperemesis gravidarum

Die Hyperemesis gravidarum stellt die schwerste Form des Schwangerschaftserbrechens dar. Das übermäßige und anhaltende Erbrechen bei gleichzeitig fehlender Nahrungsaufnahme kann dabei innerhalb kurzer Zeit zu einem schweren Krankheitsbild mit ausgeprägten Störungen des Stoffwechsels führen. Die Prävalenz bei allen Schwangeren beträgt ungefähr 0,5-1,5 % [17, 94]. Die Diagnosestellung der Hyperemesis gravidarum erfolgt klinisch nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Eine standardisierte Definition ist allerdings noch nicht vorhanden [66]. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch anhaltendes Erbrechen, einen Gewichtsverlust der Schwangeren (> 5% des Gewichtes vor Beginn der Schwangerschaft), Exsikkose, Elektrolytentgleisungen, wie z.B. Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypochloridämie (durch Verlust von Magensäure), sowie einem Nachweis von Ketonkörpern im Serum und Urin [16]. Eine ausgeprägte Hyperemesis gravidarum kann zu folgenden schwerwiegenden Komplikationen führen: Leberfunktionsstörungen mit Ikterus und Anstieg der Transaminasen, Wernicke Encephalopathie aufgrund eines Vitamin-B₁- Mangels [13], zentrale pontine Myelinolyse durch eine zu schnellen Ausgleichs einer Hyponatriämie, Oesophagusruptur, Polyneuropathie aufgrund eines Vitamin B₆ - Mangels, Blutungskomplikationen bei Gerinnungsstörungen aufgrund eines Vitamin- K- Mangels [44, 17, 94].

1.3 *Helicobacter pylori* und Schwangerschaftsbeschwerden

Der Wiener Gynäkologe Peter Frigo und seine Mitarbeiter untersuchten 1995 bis 1996 erstmalig den Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion mit Hyperemesis gravidarum [23]. Durch einen Zufall vermutete er, dass hinter der den Beschwerden in der Frühschwangerschaft womöglich eine Infektion mit dem Bakterium *H. pylori* stecken könnte. Der Mediziner hatte einer schwangeren Frau aufgrund einer Harnwegsinfektion ein Antibiotikum verschrieben. Drei Wochen später war nicht nur der Harnwegsinfekt zur Ausheilung gebracht worden, sondern auch die Übelkeit, unter der die damals Schwangere litt, war verschwunden. Er initiierte daraufhin eine vergleichende Studie, in der er 105 Schwangere mit Hyperemesis gravidarum mit einer Kontrollgruppe von 129 Schwangeren verglich, die beschwerdefrei waren. Er konnte beobachten, dass 90,5 % der Schwangeren, die unter der schweren Form des Schwangerschaftserbrechens litten, Antikörper gegen *H. pylori* im Serum aufwiesen. In der Kontrollgruppe der gesunden Schwangeren hatten nur 46,5 % Antikörper gegen *H. pylori*. Statistische Auswertungen ergaben einen signifikanten Unterschied. Seine Schlussfolgerung lautete: eine Infektion mit *H. pylori* kann Hyperemesis gravidarum verursachen [23].

Die Pathogenese könnte in einer Veränderung des pH-Werts im Magen aufgrund der Veränderungen im intra- und extrazellulären Flüssigkeitshaushalt durch die Schwangerschaftshormone begründet liegen. Diese pH -Wertsänderung könnte eine latente Infektion mit dem Bakterium manifest werden lassen [23, 94]. Eine weitere Erklärung könnte in einer Veränderung der Immunreaktion der werdenden Mutter mit einer erhöhten Anfälligkeit gegen über diesem Bakterium in der Frühschwangerschaft liegen [47].

In den nächsten Jahren nahmen sich die Forscher weltweit dieser Idee an und untersuchten in weiteren zahlreichen kleineren Studien den Zusammenhang einer *H. pylori*- Infektion mit den Beschwerden der Frauen in der Frühschwangerschaft [103, 85, 71, 102, 1]. Bisher gelang es jedoch nicht, eine *H. pylori* Infektion als Ursache der Beschwerden der werdenden Mütter nachzuweisen. Große epidemiologische Untersuchungen zu diesem Thema sind bisher noch keine durchgeführt worden. Auch war ein Großteil der bisher durchgeführten Studien

nicht für mögliche Störgrößen oder konkurrierende Einflussgrößen kontrolliert worden.

1.4 Ziel und Fragestellungen der Studie

Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen gehören zu den häufigsten Symptomen in der Frühschwangerschaft, unter der nahezu alle werdenden Mütter in unterschiedlichem Ausmaß leiden. Trotz zahlreicher Untersuchungen sind die eigentlichen Ursachen dieser Beschwerden bisher unklar. Viele Studien untersuchten bisher den Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion mit Hyperemesis gravidarum, der schwersten Form des Schwangerschaftserbrechens, deren Prävalenz nur 0,5-1,5 % beträgt. Nur wenige Untersuchungen gingen auf gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen ein, obwohl 70-80 % der werdenden Mütter in ihrer Frühschwangerschaft unter derartigen Beschwerden leiden.

Mit dieser großen epidemiologischen Studie soll nun geklärt werden, ob eine Infektion mit *H. pylori* mit diesen Beschwerden assoziiert oder ursächlich beteiligt ist. Dabei sollen insbesondere auch mögliche Stör- und Einflussgrößen einer *H. pylori* Infektion mitberücksichtigt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die vorliegende Querschnittsuntersuchung ist ein Teil der „Ulmer Säuglingsstudie“, die von der Abteilung Epidemiologie des Deutschen Zentrums für Altersforschung an der Universität Heidelberg in Zusammenarbeit mit der Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe und der Abteilung Innere Medizin I der Universität Ulm durchgeführt wurde. Die prospektiv angelegte Kohortenstudie will hauptsächlich Daten zur Epidemiologie der *H. pylori* Besiedlung im frühen Kindesalter gewinnen. Insbesondere soll das Alter bei Keimakquisition, Fragen der Persistenz der Infektion, der genaue Übertragungsweg und Auswirkungen der Infektion weiter abgeklärt werden.

Alle Frauen der Basisrekrutierung, die im Rekrutierungszeitraum in der Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik ein gesundes Kind zur Welt gebracht haben, dienten in dieser Analyse als Studienpopulation. Der Zeitraum der Rekrutierung umfasste insgesamt ein Jahr (vom 20. November des Jahres 2000 bis zum 9. November 2001). Zuvor erfolgte die Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Universität Ulm.

In der Abteilung Geburtshilfe der Uniklinik finden die meisten Geburten der Schwangeren aus Ulm und der Umgebung statt. Die Teilnahme an der Studie war allen Müttern freigestellt und konnte jederzeit widerrufen werden.

Die Einschlusskriterien waren folgendermaßen festgelegt: das Gestationsalter sollte mindestens 32 Wochen betragen haben, das Geburtsgewicht des Kindes sollte nicht weniger als 2500 g sein, und das Neugeborene sollte nicht unmittelbar nach der Geburt aus medizinischen Gründen in die Kinderklinik verlegt worden sein.

Von insgesamt 2137 Frauen, die in diesem Zeitraum in der Klinik entbunden haben, erfüllten 1593 (75%) die Einschlusskriterien der Studie. 544 Mütter wurden

aus der Studie ausgeschlossen. Die Gründe hierfür waren Sprachprobleme (eine Verständigung mit Frauen, die weder deutsch, türkisch oder russisch sprachen war nicht möglich), ambulante Geburten oder Nichterfüllen der Einschlusskriterien. Von den 1593 Müttern, die die Einschlusskriterien erfüllten, beteiligten sich 1066 (Teilnahmequote von 66,9 %) an der Studie.

2.2 Datenerhebungen

2.2.1 Probandeninformation, Einverständniserklärung, Untersuchungsablauf

Die Probandenrekrutierung fand von Montag bis Samstagsvormittag in der Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm statt. Diese Feldarbeit wurde von vier Doktoranden (einschließlich der Autorin dieser Arbeit) und einer medizinischen Dokumentarin der Abteilung Epidemiologie durchgeführt.

Nach der Geburt erhielt jede Mutter bereits im Kreissaal von der betreuenden Hebamme ein Aufklärungsschreiben, das Hintergrundinformationen und den genauen Untersuchungsablauf der Studie beschrieb. Für türkische und russische Eltern stand zusätzlich eine in ihre Landessprache übersetzte Form des Aufklärungsschreibens zur Verfügung. Die Mütter wurden von der betreuenden Hebamme darauf hingewiesen, dass am Folgetag ein Besuch durch einen Studienmitarbeiter stattfinden würde.

Anhand des Geburtenbuches im Kreissaal wurde vormittags zu Beginn der Rekrutierungsarbeit eine Liste mit den Namen der potentiellen Probandinnen auf einem Laufzettel zusammengestellt. Die Mütter wurden dann auf den drei Wochenstationen der Frauenklinik aufgesucht. Bei Bedarf wurde noch einmal über den Inhalt und die Vorgehensweise des Projekts ausführlich aufgeklärt, Bedenken eingearbeitet und dann nach der Teilnahmebereitschaft gefragt. Bei einer Zusage zur Teilnahme wurden die teilnehmenden Mütter am vereinbarten Termin gebeten, zuerst eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Mit dieser Einverständniserklärung stimmten sie der

Testdurchführung und der EDV-mäßigen Verarbeitung der erhobenen Daten in anonymisierter Form zu.

Nach Gabe eines Paraffinkaugummis, der den Speichelfluss der Mutter anregte, wurde Speichel in einem Gefäß gesammelt. Danach wurde mit der Durchführung des Atemtest am Wochenbett der Frau begonnen. Während der 30-minütigen Wartezeit im Rahmen des Atemtest wurden dann in einem persönlichen Interview durch die medizinische Dokumentarin oder den Doktoranden/innen der Studie anhand eines standardisierten Fragebogens Informationen zu Lebensgewohnheiten, zur Wohnsituation, Daten zum Kind und zur Familie, Erkrankungen in der Familie und Beschwerden während der Schwangerschaft erfragt. Im Rahmen dieses Besuchs der Mutter erfolgte auch die Aushändigung einer adressierten und frankierten Versandtasche mit Stuhlprobengefäßen für Mutter, Vater und Kind mit einem Einwilligungs- und Übereignungsvertrag, einem Paraffinkaugummi und einem Speichelprobengefäß für den Vater. Es wurde darum gebeten, die Versandtasche mit den Proben nach ungefähr einer Woche an den Studienstützpunkt zurückzusenden.

Zudem wurden die teilnehmenden Mütter um eine Serumprobe gebeten, deren Abnahme im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme in der Klinik erfolgte. Die Mütter mussten hierfür ebenso einen Übereignungsvertrag unterschreiben. Die abgenommene Serummonovette wurde auf den Wochenstationen abgeholt und entsprechend aufbereitet.

Zuletzt erfolgte noch die Übertragung der Daten aus dem Mutterpass in vorbereitete Formulare und die Abholung des Nabelschnurblutes aus dem Kreissaal. Die Blut- und Speichelproben wurden am selben Tag aliquotiert, mit Kennnummern versehen und bei -80°C im Gefrierschrank eingefroren.

2.2.2 Fragebögen

Der anonyme, vierseitige Fragebogen gliederte sich wie folgt: es wurden insgesamt 27 Fragen gestellt, wobei die ersten zehn Fragen Angaben zum Kind und dessen zukünftiges Lebensumfeld (Geschlecht, Gewicht, Größe, Geschwisteranzahl, Personen im gleichen Haushalt), zur Mutter (Nationalität, Alter, Stillabsichten) und Angaben zum Vater des Kindes (Nationalität, Größe, Gewicht) erfragten.

Die Fragen 11-14 bezogen sich auf Erkrankungen in der Familie (allergische Erkrankungen wie Heuschnupfen, Asthma, atopische Dermatitis und Urtikaria, Ulkusleiden des Magens und Duodenums sowie Magenkrebs).

In der Frage 15 wurde eine bereits durchgeführte Therapie einer *H. pylori* Infektion erfragt. Die Fragen 16 und 17 erfassten die berufliche Tätigkeit (Art der Tätigkeit, Zeitraum) der Mütter.

Die Frage 18 bezog sich auf Beschwerden während der Schwangerschaft: neben Fragen nach Bluthochdruck, Infektionen und Anämie wurden speziell Fragen zum Auftreten von gastrointestinalen Symptomen wie morgendliche Übelkeit, morgendliches Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages, verstärkter Speichelfluss sowie Sodbrennen, Reflux und Aufstoßen gestellt. Auch wurde danach gefragt, wann diese Beschwerden genau auftraten, bis zu welcher Schwangerschaftswoche sie anhielten und ob diese Beschwerden so stark waren, so dass mindestens einmal ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden musste.

Die Frage 19 ging auf die Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft ein. Lebensgewohnheiten wie Rauchen, Alkoholkonsum wurden in den Fragen 20-24 in Erfahrung gebracht. In den Fragen 25-27 wurden letztlich Angaben zur Wohnsituation (Größe in Quadratmetern, Anzahl der mitwohnenden Personen, Zigarettenkonsum in der Wohnung) erfasst.

Wegen des zu erwartenden hohen Anteils an türkischen und russischen Müttern wurde der Fragebogen auch in diese Sprachen übersetzt. Die deutschsprachige

Version des Fragebogens ist im Anhang zu sehen. Des Weiteren wurden auf einem sogenannten Mutterpass-Bogen Daten über den Schwangerschaftsverlauf (Gewichtszunahme, Risikofaktoren, Hb-Werte u.a.) aus den Mutterpässen der Frauen in standardisierter Form erfasst. Alle Angaben auf den Fragebögen wurden streng vertraulich und in anonymisierter Form erhoben.

2.2.3 ¹³C-Harnstoff-Atemtest

Der *H. pylori* Infektionsstatus bei den Müttern wurde anhand des ¹³C-Harnstoff-Atemtests ermittelt. Dies ist ein nicht-invasives Testverfahren zur Feststellung einer aktuellen *H. pylori* Besiedlung des Magens ohne jegliche Belastung und ohne bekannte Nebenwirkungen für den Probanden. Die sehr hohe Sensivität und Spezifität (nahezu 100%) machten diesen Test zum Goldstandard beim Nachweis einer *H. pylori* Infektion, wenn eine Endoskopie und eine damit verbundene Magenschleimhautbiopsie nicht indiziert ist [92].

Der Test wurde nach folgendem Standardprotokoll durchgeführt: zu Beginn wurde eine Ausgangsatemprobe der Mutter in einem aluminiumbeschichteten Beutel gesammelt, aus dem später der Leerwert ermittelt wurde. Danach bekamen die Studienteilnehmerinnen 200 ml Apfelsaft zu trinken, in dem zuvor 75 mg eines nichtradioaktiv-markierten ¹³C-Harnstoffes (Mass Trace, Woburn, (MA) USA) aufgelöst wurden. Falls nun die Magenschleimhaut der Probandin durch *H. pylori* besiedelt war, vermochte dieser aufgrund seiner Ureaseaktivität diesen Harnstoff zu Ammoniak und ¹³C-markiertem Kohlendioxid zu spalten [89]. Das markierte Kohlendioxid wurde ins Blut resorbiert und anschließend über die Lungen ausgeatmet und so im zweiten Beutel, den die Probandinnen nach 30 Minuten aufblasen mussten, aufgefangen.

Die Messung der beiden Atembeutel erfolgte am selben Tag durch ein Isotopen-selektives nicht-dispersives Infrarotspektrometer (NDIRS; Wagner Analytical Systems, Bremen, Deutschland) im gastroenterologischen Labor der Inneren Medizin I der Universitätsklinik in Ulm.

Der Gehalt von ^{13}C -markiertem Kohlenstoff im 30-min-Atembeutel wurde mit dem Leerwert der Ausgangsatempore verglichen und der sogenannte DOB (delta over baseline) berechnet. Bei einer Änderung dieses $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ - Quotienten von mehr als 4 ‰ über dem Basiswert war der Atemtest positiv. Damit wurde eine bestehende *H. pylori* Infektion bei den teilnehmenden Müttern festgestellt.

Um falsch negative Atemtestergebnisse auszuschließen, die nach Einnahme von Antibiotika beschrieben wurden und auf eine kurzfristige Keimsuppression zurückzuführen sind [92, 46], fragte man die Studienteilnehmerinnen in einem gesonderten Fragebogen, ob in den letzten vier Wochen Antibiotika eingenommen wurden. Im weiteren wurde auch die Frage nach einer kürzlich zurückliegenden Einnahme von Vitamin-C-Tabletten geklärt, da hohe Dosen von Ascorbinsäure die Ureaseaktivität und das Bakteriumwachstum hemmen und somit auch zu falsch negativen Ergebnissen führen können [92]. Auch mussten nach Lungenparenchymerkrankungen wie einer akuten Pneumonie oder nach restriktiven Lungenerkrankungen gefragt werden, da diese zu einer eingeschränkten Diffusionskapazität führen und somit den CO_2 – Gehalt in der Ausatemluft beeinflussen können. Auf diesem Fragebogen wurden auch das aktuelle Gewicht und die Größe der Teilnehmerinnen erfasst.

2.3 Datenverarbeitung, statistische Analysen

Die erhobenen Daten aus dem Fragebogen, dem Atemtestergebnis und dem Atemtestfragebogen wurden in eine Datenbank (Epi-Info 0.04a 1996) aufgenommen. Dabei erfolgte die Dateneingabe als doppelte Eingabe durch zwei verschiedene Personen mit Plausibilitätskontrollen und anschließendem Abgleich und einer Korrektur von eventuellen Eingabefehlern, um eine möglichst genaue Datenerfassung zu gewährleisten.

Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Darstellung des Untersuchungskollektivs in Bezug auf die soziodemographischen Merkmale der Mütter. Danach wurde der Anteil der *H. pylori* -positiven Mütter insgesamt kollektiv als auch in den einzelnen Gruppen in Bezug auf die Nationalität bzw. auf die Herkunft berechnet. Um den

Zusammenhang zwischen dem Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden während der Schwangerschaft und der Prävalenz der *H. pylori* Infektion zu untersuchen, wurden neben bivariaten Zusammenhangsanalysen auch multivariate Analysemethoden benutzt, um den unabhängigen Zusammenhang der *H. pylori* Infektion mit den verschiedenen gastrointestinalen Beschwerden nach Adjustierung für verschiedene Stör- und Einflussgrößen zu berechnen. Dabei wurde sowohl die rohe Odds ratio (OR) als auch die adjustierte Odds ratio und deren 95% Konfidenzintervall (KI) ermittelt.

Die multivariable Analyse wurde folgendermaßen durchgeführt:

Die verschiedenen Beschwerden der Mütter während der Schwangerschaft wurden als abhängige Variable und der Infektionsstatus und die folgenden möglichen Determinanten (Störgrößen) als unabhängige Variable definiert: Alter (in Jahren), Schulbildung (Kategorien: ≤ 9 Jahre; ≥ 10 Jahre), Nationalität (Kategorien: deutsch; türkisch; andere), Body Mass Index (Kategorien: <20 kg/m²; ≥ 20 kg/m² bis <25 kg/m²; ≥ 25 kg/m² < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²) und Anzahl der Geburten (Kategorien: 1; >1).

Diese Auswertungen wurden mit dem SAS-Software-Paket (SAS Institute, Inc. SAS Language: Reference. Version 8, 1st ed. Cary, North Carolina) durchgeführt. Bei allen statistischen Test wurde von einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ ausgegangen.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt fanden in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsklinik Ulm im Rekrutierungszeitraum von Mitte November 2000 bis Mitte November des darauffolgenden Jahres 2137 Geburten statt. 413 Neugeborene erfüllten nicht die Einschlusskriterien der Studie, die wie folgt festgelegt waren: Schwangerschaftswoche ≥ 32 , Geburtsgewicht ≥ 2500 g, keine Verlegung in die Kinderklinik gleich nach der Geburt. Ihre Mütter wurden folglich nicht nach einer Teilnahme gefragt. Weitere 131 Mütter kamen für die Studie nicht in Frage, da eine Verständigung mit ihnen in deutscher, türkischer oder russischer Sprache nicht möglich war oder sie nach der Geburt aus dem Kreißsaal direkt nach Hause gingen. Von den 1593 Müttern, die als potentielle Studienteilnehmerinnen in Frage kamen, waren 1066 zur Teilnahme bereit. Die Teilnahmequote betrug demnach 66,9%.

Aufgrund einer Antibiotikatherapie in den vergangenen vier Wochen (meist im Rahmen einer Sectio) vor der Rekrutierung wurden außerdem 167 Mütter wegen der Möglichkeit eines falsch negativen Atemtestergebnisses für die nachfolgenden Analysen dieser Arbeit ausgeschlossen. Von einer Studienteilnehmerin fehlte zum Nachweis einer *H. pylori* Infektion der Atemtest. Die Größe der Gesamtpopulation der Studie für die nachfolgenden Auswertungen belief sich somit auf 898 Mütter.

Die soziodemographischen Merkmale der in die Studie eingeschlossenen 898 Mütter gibt Tabelle 1 wieder.

Tabelle 1: Soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation (BMI = Body Mass Index)

	[N] (gesamt n= 898)	[%]
Alter		
16 - 25 Jahre	164	18,2
26 - 35 Jahre	569	63,4
36 - 45 Jahre	165	18,4
Schulbildung		
≤ 9 Jahre	220	24,5
10 - 11 Jahre	339	37,8
≥ 12 Jahre	313	34,9
nicht bekannt	26	2,9
Nationalität		
Deutsch	678	75,5
Türkisch	54	6,0
Andere	166	18,5
Parität		
1	420	46,8
2	333	37,1
3	106	11,8
≥4	38	4,2
BMI zu Beginn der Schwangerschaft (kg/m²)		
< 20	112	12,5
≥ 20 - < 25	528	58,8
≥ 25 - < 30	183	20,4
≥ 30	72	4,2

Das Alter der Frauen lag zwischen 16 und 45 Jahren, das mittlere Alter betrug 30,7 Jahre (Standardabweichung: 5,4). Die meisten Mütter waren zwischen 26-35 Jahre alt (63,4%).

24,5 % der Mütter (n=220) hatte eine Schulbildung von höchstens neun Jahren. Bei 34,9 % (n=313) der Teilnehmerinnen dauerte sie länger als 12 Jahre. Die meisten der Mütter besuchten 10 - 11 Jahre die Schule (n=678; 75,5%). 26 Frauen machten hierzu keine Angaben.

Die meisten Mütter (n=678; 75,5%) waren deutscher Nationalität. Die türkischen Mütter machten 6% (54) aus, 166 Frauen waren anderer Nationalität (18,5%). Für den größten Anteil der Frauen war es die Geburt ihres ersten Kindes (n=420; 46,8%). 38 der 898 (4,2%) Frauen hatten vier oder mehr Kinder.

Der Body Mass Index (BMI; kg/m^2) der meisten Frauen (n=528; 58,8%) lag zu Beginn der Schwangerschaft zwischen 20 und 25. Einen BMI kleiner als 20 wiesen 112 (12,5%) Mütter auf. 72 (4,2%) Mütter hatten am Anfang der Schwangerschaft einen BMI von über 35 (kg/m^2).

3.2 Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion

3.2.1 Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion in der Studienpopulation

Von den 898 Müttern, die in diese Analyse einbezogen wurden, waren 206 im ^{13}C -Harnstoff-Atemtest *H. pylori*- positiv. Das entspricht einer Prävalenz von 22,9%.

Tabelle 2 : Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion in der Gesamtpopulation

Anzahl der untersuchten Mütter [N]	<i>Helicobacter pylori</i> positiv	
	[N]	[%]
898	206	22,9

3.2.2 Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion in Abhängigkeit von soziodemographischen Faktoren

Es fanden sich erhebliche Unterschiede in der *H. pylori* Prävalenz in Hinblick auf verschiedene soziodemographische Faktoren. Die Daten sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion in Abhängigkeit vom Alter, Schulbildung, Nationalität, Parität und Body Mass Index (BMI) zu Beginn der Schwangerschaft

	Anzahl der untersuchten Mütter [N]	<i>Helicobacter pylori</i> positiv	
		[N]	[%]
Alter			
16 - 25 Jahre	163	61	37,4
26 - 35 Jahre	568	120	21,1
36 - 45 Jahre	165	24	14,6
Schulbildung			
≤ 9 Jahre	220	89	40,4
10 - 11 Jahre	339	65	19,1
≥ 12 Jahre	313	42	13,4
nicht bekannt	26	10	38,5
Nationalität			
Deutsch	678	73	10,8
Türkisch	54	40	74,1
Andere	166	93	56,0
Parität			
1	420	89	21,1
2	333	67	20,1
3	106	33	31,1
≥ 4	38	17	44,7
BMI zu Beginn der Schwangerschaft (kg/m²)			
< 20	112	23	20,5
≥ 20 - < 25	528	118	22,4
≥ 25 - < 30	183	43	23,5
≥ 30	72	20	27,8

Alter:

In der Altersgruppe der 16 - 25 jährigen Frauen fand sich die höchste Prävalenz der *H. pylori* Infektion (61 von 163; 37,4%). Von den 568 Teilnehmerinnen zwischen 26 und 35 Jahren wiesen 120 (21,1%) ein positives Atemtestergebnis auf. Die geringste Prävalenz der *H. pylori* Infektion zeigte sich bei den 36 - 45 jährigen Frauen (14,6%).

Schulbildung:

Eine kurze Dauer der Schulbildung war mit einer deutlich erhöhten Infektionsprävalenz verbunden. Von den 220 Müttern, die höchstens 9 Jahre in die Schule gegangen sind, waren 89 (40,4%) mit *H. pylori* besiedelt. Frauen mit einer höheren Schulbildung zeigten dagegen niedrigere Prävalenzen: bei einem Schulbesuch zwischen 10 -11 Jahren betrug die Prävalenz 19,1%, bei einem Schulbesuch von mehr als 12 Jahren betrug die Prävalenz nur 13,4%.

Nationalität:

Große Unterschiede zeigten sich in der Prävalenz der *H. pylori* Infektion auch zwischen den Nationalitäten. Nur 10,8% (73 von 678) der deutschen Probandinnen waren *H. pylori* positiv. Im Vergleich dazu waren die türkischen Mütter deutlich häufiger mit dem Bakterium besiedelt: bei 40 der 54 teilnehmenden Türcinnen war eine *H. pylori* Infektion festzustellen und hatten somit die höchste Prävalenz mit 74,1%. Von den 166 Frauen, die weder deutscher noch türkischer Nationalität waren, hatten 93 einen positiven Atemtest, die Prävalenz betrug in der letzten Gruppe demnach 56%.

Parität:

Bei Betrachtung der Anzahl der Geburten lassen sich folgende Unterschiede in Bezug auf die Infektionsprävalenz feststellen: die Infektionsrate der Mütter mit vier oder mehr Kindern war höher als bei den Müttern mit weniger Kindern: 17 der 38 Mütter (44,7%) mit 4 oder mehr Kindern waren *H. pylori* positiv, während 21,1% der Mütter, die ihr erstes Kind zur Welt gebracht haben, einen positiven Atemtest hatten. Auch die Infektionsrate bei den Müttern mit 3 Kindern (31,1%) war höher, als bei den Frauen mit zwei Kindern (20,1%).

BMI zu Beginn der Schwangerschaft:

Frauen mit einem Body Mass Index kleiner 20 kg/m^2 zu Beginn ihrer Schwangerschaft zeigten die niedrigste Prävalenz (20,5%). Mit steigendem BMI stieg auch die Prävalenz der *H. pylori* Infektion. 27,8 % der Frauen mit einem BMI größer 30 kg/m^2 hatten einen positiven Infektionsstatus.

3.3 Gastrointestinale Symptome während der Schwangerschaft

3.3.1 Gastrointestinale Beschwerden während der Schwangerschaft in der Gesamtpopulation

In dem Fragebogen wurde nach morgendlicher Übelkeit, morgendliches Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages, verstärkter Speichelfluss und Sodbrennen gefragt. Zudem mussten die Mütter angeben, ob diese Beschwerden so stark waren, dass ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden musste.

Morgendliche Übelkeit und Sodbrennen gehörten zu den häufigsten von den Müttern angegebenen Beschwerden während der Schwangerschaft: 465 der 898 Mütter (51,8%) gaben an, während ihrer Schwangerschaft unter morgendlicher Übelkeit gelitten zu haben. Bei 116 (13,1%) von ihnen führten diese Beschwerden zu mindestens einem Arztbesuch.

599 (66,7%) Teilnehmerinnen klagten über Sodbrennen, 178 von ihnen mussten deswegen ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Morgendliches Erbrechen kam bei 239 Müttern (26,6%) vor. Bei 282 Frauen (31,4%) hielten die Übelkeit und das Erbrechen während des ganzen Tages an. Eine verstärkte Speichelproduktion gaben nur 64 der teilnehmenden 898 Mütter (7,1%) an.

Insgesamt klagten 83,6% der Frauen während ihrer Schwangerschaft über mindestens eines der in Tabelle 4 angeführten dyspeptischen Beschwerden. Bei 272 (30,3%) Frauen führten die aufgetretenen Beschwerden zu mindestens einem Arztbesuch. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Auftreten und Schwere (mindestens ein Arztbesuch wegen diesen Beschwerden) von gastrointestinalen Symptomen während der Schwangerschaft

Art der gastrointestinalen Symptome		[N] (gesamt n=898)	[%]
Morgendliche Übelkeit			
	ja	465	51,8
	mindestens ein Arztbesuch	116	13,1
Morgendliches Erbrechen			
	ja	239	26,6
	mindestens ein Arztbesuch	77	8,6
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages			
	ja	282	31,4
	mindestens ein Arztbesuch	81	9,0
Starker Speichelfluss			
	ja	64	7,1
	mindestens ein Arztbesuch	8	0,9
Sodbrennen			
	ja	599	66,7
	mindestens ein Arztbesuch	178	19,8
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome			
	ja	751	83,6
	mindestens ein Arztbesuch	272	30,3

3.3.2 Gastrointestinale Beschwerden in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* Infektion

Die Feststellung des Infektionsstatus der Mutter erfolgte durch einen ¹³ C-Atemtest. Betrachtet man das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen der werdenden Mütter in Abhängigkeit von einer *H. pylori* Infektion kann man folgendes feststellen: während 50,4% der nicht-infizierten Mütter über morgendliche Übelkeit klagten, litten 56,3% der *H. pylori* positiven Mütter unter diesem Symptom. 16,0% der besiedelten Mütter nahmen aufgrund dessen mindestens einmal ärztliche Hilfe in Anspruch. Bei den nicht-infizierten Müttern gingen 12,0% aufgrund der morgendlichen Übelkeit mindestens einmal zum Arzt.

31,5% der infizierten Mütter berichteten über morgendliches Erbrechen. Dieses Symptom führte 12,1% von ihnen zu mindestens einem Arztbesuch. Dagegen gaben 25,1% der *H. pylori* negativen Frauen diese Beschwerden an und 7,5% dieser Frauen tätigten aufgrund dessen einen Arztbesuch.

Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages traten bei 31,7% der nicht-infizierten Mütter und bei 30,6% der mit *H. pylori* besiedelten Mütter auf. 8,8 % der *H. pylori* negativen Mütter und 9,7 % der infizierten Mütter tätigten wegen diesen Beschwerden einen Arztbesuch.

70,4% der *H. pylori* positiven Frauen klagten über Sodbrennen während der Schwangerschaft. Dieses Sodbrennen veranlasste 25,3% von diesen Müttern mindestens einmal einen Arzt aufzusuchen. Von den nicht-besiedelten Müttern wurde dieses Symptom in nur 65,6% der Fälle angegeben und führte in 18,2 % der Fälle zu einem Arztbesuch.

Über einen verstärkten Speichelfluss klagten insgesamt nur wenige Mütter: 6,8 % der *H. pylori* negativen Frauen und 8,3% der infizierten Mütter hatten während der Schwangerschaft dieses Symptom. Einen ärztlichen Rat mussten die Frauen aufgrund dessen nur selten in Anspruch nehmen.

Zusammenfassend betrachtet beklagten 82,9 % der *H. pylori* negativen Müttern während ihrer Schwangerschaft über mindestens einen der aufgeführten Beschwerden (morgendliche Übelkeit, morgendliches Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen während des gesamten Tages, verstärkter Speichelfluss, Sodbrennen). 28,3 % dieser werdenden Mütter nahm aufgrund dessen mindestens einmal ärztliche Hilfe in Anspruch. Bei den *H. pylori* positiven Müttern hatten 85,9% der Schwangeren mindestens eine der oben aufgeführten Beschwerden. Bei 36,9% der Schwangeren führte dies zu mindestens einem Arztbesuch. Die Tabelle 5 gibt das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen während der Schwangerschaft in Abhängigkeit von einer *H. pylori* Infektion wieder. Die Tabelle 6 stellt die Notwendigkeit eines Arztbesuches aufgrund der aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden in Abhängigkeit von einer *H. pylori* Infektion dar.

Tabelle 5: Auftreten von gastrointestinalen Symptomen während der Schwangerschaft in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion gemessen mittels des ¹³ C-Atemtest

Art der gastrointestinalen Symptome	<i>Helicobacter pylori</i> Infektionsstatus			
	H.p. negativ		H.p. positiv	
	[N]	[%]	[N]	[%]
Morgendliche Übelkeit	349	50,4	116	56,3
Morgendliches Erbrechen	174	25,1	65	31,5
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages	219	31,7	63	30,6
Starker Speichelfluss	47	6,8	17	8,3
Sodbrennen	454	65,6	145	70,4
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome	574	82,9	177	85,9

Tabelle 6: Tätigen von mindestens einem Arztbesuch aufgrund der aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion gemessen mittels des ¹³ C-Atemtest

Mindestens ein Arztbesuch aufgrund der gastrointestinalen Symptome	<i>Helicobacter pylori</i> Infektionsstatus			
	H.p. negativ		H.p. positiv	
	[N]	[%]	[N]	[%]
Morgendliche Übelkeit	83	12,0	33	16,0
Morgendliches Erbrechen	52	7,5	25	12,1
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages	61	8,8	20	9,7
Starker Speichelfluss	5	0,7	3	1,5
Sodbrennen	126	18,2	52	25,3
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome	196	28,3	76	36,9

Nachfolgend wird der Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion mit dem Risiko von gastrointestinalen Beschwerden während der Schwangerschaft dargestellt. Dabei wird mittels multivariabler Methoden die Assoziation zwischen einer *H. pylori* Infektion und den jeweiligen Beschwerden als Chancenverhältnis (Odds ratio) mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall geschätzt. Da das Alter und die Nationalität wichtige Determinanten einer *H. pylori* Infektion sind, wird in den Modellen sowohl für das Alter, das Alter und die Nationalität, und zudem für weitere wichtige Determinanten kontrolliert.

Nach Adjustierung für das Alter betrug die Odds Ratio der Mütter mit einer *H. pylori* Infektion und beklagter morgendlicher Übelkeit 1,2 (95% KI 0,9-1,7), nach Adjustierung für Alter und Nationalität fiel die Odds Ratio auf 1,1 (95% KI 0,8-1,6) und nach Adjustierung für multiple Kovariablen fiel die Odds Ratio weiter ab auf 1,0 (95% KI 0,7-1,5). Beim morgendlichen Erbrechen ließ sich für die Odds Ratio nach Adjustierung für das Alter ein Wert von 1,2 (95% KI 0,8-1,7) berechnen, nach Adjustierung für das Alter und Nationalität 1,0 (95% KI 0,6-1,5) und nach Adjustierung für multiple Kovariablen 0,9 (95% KI 0,6-1,3).

Nach Adjustierung für das Alter betrug die Odds Ratio bei den infizierten Müttern für einen erhöhten Speichelfluss und Sodbrennen 1,2 (95% KI 0,7-2,1; 0,9-1,8 jeweils). Betrachtet man die Odds Ratio dieser beiden Symptome nach Adjustierung der Kovariablen Alter, Nationalität, Schulbildung, Parität und BMI lässt sich folgendes feststellen: für den verstärkten Speichelfluss ließ sich eine Odds Ratio von 0,6 (95% KI 0,3-1,2) und für das Sodbrennen eine Odds Ratio von 1,2 (95% KI 0,8-1,8) errechnen.

Für Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages betrug die Odds Ratio nach Adjustierung für das Alter 1,0 (95% KI 0,7-1,4). Adjustiert für multiple Kovariablen blieb die Odds Ratio gleich bei 1,0 (95% KI 0,7-1,5).

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer der gastrointestinalen Beschwerden während der Schwangerschaft und einer *H. pylori* Infektion konnte nicht gefunden werden. Für das Auftreten mindestens einer der möglichen Symptome in Anwesenheit einer *H. pylori* Infektion lag die Odds Ratio nach Adjustierung aller möglichen Kovariablen bei 1,1 (95% KI 0,6-1,8). Die Tabelle 7 stellt die adjustierte Odds ratio mit 95% Konfidenzintervall für aufgetretene gastrointestinale Symptome in Abhängigkeit von einer *H. pylori* Infektion dar.

Tabelle 7: Adjustierte Odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für aufgetretene gastrointestinale Symptome in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion

Art der gastrointestinalen Symptome	Nach Alter adjustiert		Nach Alter und Nationalität adjustiert	
	OR	95% KI	OR	95% KI
Morgendliche Übelkeit				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,2	0,9; 1,7	1,1	0,8; 1,6
Morgendliches Erbrechen				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,2	0,8; 1,7	1,0	0,6; 1,5
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,0	0,7; 1,4	1,0	0,7; 1,5
Verstärkter Speichelfluss				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,2	0,7; 2,1	0,6	0,3; 1,2
Sodbrennen				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,2	0,9; 1,8	1,3	0,9; 1,9
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,2	0,8; 1,9	1,1	0,7; 1,9

Fortsetzung Tabelle 7: Adjustierte Odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für aufgetretene gastrointestinale Symptome in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion

Art der gastrointestinalen Symptome	Nach Alter, Nationalität, Schulbildung, Parität und Body Mass Index adjustiert	
	OR	95% KI
Morgendliche Übelkeit		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,0	0,7; 1,5
Morgendliches Erbrechen		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	0,9	0,6; 1,3
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,0	0,7; 1,5
Verstärkter Speichelfluss		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	0,6	0,3; 1,2
Sodbrennen		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,2	0,8; 1,8
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,1	0,6; 1,8

Die Mütter wurden in dem Interview nach der Notwendigkeit mindestens eines Arztbesuches aufgrund der Schwere der auftretenden Beschwerden gefragt (Häufigkeit siehe Tabelle 4).

Insgesamt nahmen 116 (13,1%) der Mütter aufgrund der verspürten morgendlichen Übelkeit ärztlichen Rat in Anspruch. Die Prävalenz des Arztbesuches war bei den infizierten Müttern mit 16,0 % im Vergleich zu den nicht besiedelten Müttern mit 12,0% höher.

Die Odds Ratio für einen Arztbesuch wegen morgendlicher Übelkeit bei einer bestehenden *H. pylori* Infektion betrug nach Adjustierung für das Alter 1,4 (95% KI 0,9-2,3). Nach Adjustierung für Alter und Nationalität fiel die Odds Ratio auf 1,1 (95% KI 0,6-1,9), nach Adjustierung für multiple Kovariablen auf 1,0 (95% KI 0,6-1,8). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Für die anderen gastrointestinalen Beschwerden und dem deswegen notwendigen Arztbesuch lässt sich ein ähnlicher Zusammenhang feststellen: die Häufigkeit eines Arztbesuches aufgrund der jeweiligen Beschwerden bei den Müttern mit einer nachgewiesenen *H. pylori* Infektion war tendenziell höher als bei den nichtinfizierten Müttern, die adjustierte Odds Ratio zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Arztbesuch aufgrund der Schwere der Symptomatik für eines der gastrointestinalen Beschwerden und einer *H. pylori* Infektion.

Tabelle 8: Adjustierte Odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für den Arztbesuch aufgrund der aufgetretenen gastrointestinalen Symptome in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion

Art der gastrointestinalen Symptome	Nach Alter adjustiert		Nach Alter und Nationalität adjustiert	
	OR	95% KI	OR	95% KI
Morgendliche Übelkeit				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,4	0,9; 2,3	1,1	0,6; 1,9
Morgendliches Erbrechen				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,5	0,9; 2,6	1,0	0,6; 1,9
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,1	0,6; 1,9	1,0	0,5; 1,8
Verstärkter Speichelfluss				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,7	0,4; 7,5	0,6	0,1; 3,5
Sodbrennen				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,6	1,0; 2,5	1,6	0,9; 2,6
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome				
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}		1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,5	0,9; 2,5	1,3	0,8; 2,3

Fortsetzung Tabelle 8: Adjustierte Odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für den Arztbesuch aufgrund der aufgetretenen gastrointestinalen Symptome in Abhängigkeit von einer *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion

Art der gastrointestinalen Symptome	Nach Alter, Nationalität, Schulbildung, Parität und Body Mass Index adjustiert	
	OR	95% KI
Morgendliche Übelkeit		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,0	0,6; 1,8
Morgendliches Erbrechen		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,0	0,5; 1,8
Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	0,95	0,5; 1,8
Verstärkter Speichelfluss		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	0,7	0,1; 3,9
Sodbrennen		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,5	0,9; 2,5
Auftreten von mindestens einem dieser Symptome		
H.p. negativ	1,0 ^{Referenz}	
H.p. positiv	1,3	0,7; 2,3

4. Diskussion

Übelkeit und Erbrechen gehören vor allem in den ersten drei Monaten zu den häufigsten Schwangerschaftsbeschwerden. Ungefähr 70-85% der werdenden Mütter leiden unter diesen Symptomen [16, 9]. Die eindeutige Ursache dieser Beschwerden in der Frühschwangerschaft ist bisher noch ungeklärt [69]. Neben zahlreichen anderen Faktoren wird eine Infektion mit *H. pylori* als Auslöser vermutet [102, 48, 86, 72].

In dieser großen, epidemiologischen Studie untersuchten wir einen möglichen Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion mit gastrointestinalen Beschwerden von Frauen in der Schwangerschaft. Insgesamt wurden 898 Frauen, die im Zeitraum von Mitte November 2000 bis Mitte November 2001 in der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Ulm ein gesundes Kind zur Welt brachten, in diese Untersuchung eingeschlossen. Wir untersuchten diese Frauen mit Hilfe des ¹³C-Harnstoff- Atemtests auf eine *H. pylori* Infektion. Im Rahmen eines persönlichen Interviews wurden die Mütter anhand eines standardisierten Fragebogens zu gastrointestinalen Beschwerden wie unter anderem nach Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft befragt.

Diese Querschnittsuntersuchung konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion mit dem Auftreten und der Schwere von dyspeptischen Beschwerden von Frauen in der Schwangerschaft feststellen, für mögliche Störgrößen wurde in den Analysen korrigiert. Es besteht deswegen in dieser Studie kein Hinweis dafür, dass durch eine Eradikationstherapie einer *H. pylori* Infektion vor Beginn einer Schwangerschaft, derartige Beschwerden während der Schwangerschaft vermindert oder verhindert werden könnten.

4.1 Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion

Eine Infektion mit *H. pylori* konnte bei 206 der 898 teilnehmenden Mütter der Studie im ¹³C-Harnstoff-Atemtest nachgewiesen werden. Das entspricht einer Prävalenz von 22,9%.

Wir stellten einen deutlichen Unterschied in den einzelnen Altersgruppen der Mütter fest. Frauen im Alter von 16-25 Jahren waren am häufigsten mit dem Bakterium besiedelt. Hier fand sich die höchste Prävalenz mit 37,3%. In der Altersgruppe der 26-35 Jährigen fiel sie auf 21,1%. Bei den Müttern im Alter von 36-45 Jahren fand sich erstaunlicherweise die niedrigste Infektionsprävalenz mit 14,6%.

Zunächst ist es überraschend, dass die Infektionsprävalenz in unserer Studie mit steigendem Lebensalter abfällt. Diese Abnahme der Infektionsprävalenz mit zunehmendem Alter deckt sich nicht mit den Ergebnissen anderer Studien.

In zahlreichen vorausgegangenen Studien konnte in den Industrienationen eine Zunahme der Durchseuchung mit dem Alter festgestellt werden [91, 57, 82, 8]. Bei Erwachsenen zeigte eine epidemiologische Studie aus Brasilien einen Anstieg der Seroprävalenz von 23,4% bei Studenten zu Beginn ihres Medizinstudiums auf 38,6% bei Ärzten im fortgeschrittenen Alter [57]. Im Rahmen eines Bundes-Gesundheitssurveys wurden 1997/1998 in Deutschland 6748 Probanden im Alter von 18-79 Jahren mittels einer spezifischen Antikörperbestimmung auf einer *H. pylori* Infektion untersucht. Die Infektionsprävalenz betrug bei den 18-29 Jährigen 22% und stieg auf 61% bei den 70-79 Jährigen an [82]. In der Eurogast-Studie betrug die Prävalenz einer *H. pylori* Infektion bei den 25-34 Jährigen 35% und stieg auf 62% bei den 55-65 Jährigen an [91].

Die inverse Assoziation in unserer Studie zwischen dem Alter und einer *H. pylori* Infektion sind durch Verzerrungen aufgrund des Einflusses der Nationalität der Mütter sowie soziodemographische Faktoren bedingt. Das Durchschnittsalter der deutschen Mütter war in unserer Untersuchung höher als das der Mütter anderer Nationalität. Darüber hinaus hatten ältere Mütter eine höhere Schulbildung.

In verschiedenen anderen Arbeiten wurde bereits eine Variation der Prävalenz einer *H. pylori* in Abhängigkeit von der Nationalität beschrieben [76, 79].

In Übereinstimmung mit diesen Studienergebnissen konnten wir ebenso einen Zusammenhang der Infektionsprävalenz von der ethnischen Herkunft der Mutter nachweisen. Während 10,8% der deutschen Mütter eine Infektion mit *H. pylori* hatten, waren 74,1 % der türkischen Frauen betroffen. Mütter, die weder deutscher noch türkischer Nationalität waren, wiesen eine Infektionsprävalenz von 56% auf.

Bekannt ist ebenso eine starke Assoziation zwischen einer bestehenden *H. pylori* Infektion und diversen Indikatoren eines sozioökonomischen Status wie z.B. einer niedrigen Schulbildung [52, 53, 76]. Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Studie bestätigen. Frauen mit einer kürzeren Schulbildung (≤ 9 Jahre) wiesen eine deutlich höhere Infektionsprävalenz (40,4%) auf. Dauerte die Schulbildung ≥ 12 Jahre an, waren nur noch 13,4% der Mütter mit *H. pylori* besiedelt.

4.2 Gastrointestinale Beschwerden und *Helicobacter pylori*

Übelkeit und Erbrechen sind häufige Beschwerden, die von ungefähr 70-85% aller werdenden Mütter während ihrer Schwangerschaft beklagt werden [69, 16, 100, 45]. In unserer Studie wurden Frauen retrospektiv nach der Geburt ihres Kindes nach dem Auftreten von folgenden Beschwerden befragt: morgendliche Übelkeit, morgendliches Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages, verstärkter Speichelfluss und Sodbrennen. Zudem wurde in Erfahrung gebracht, ob diese Symptome so ausgeprägt waren, dass mindestens einmal ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden musste.

Unsere bivariaten Analysen ergaben für *H. pylori* besiedelte Frauen ein tendenziell erhöhtes Risiko für einige gastrointestinale Symptome, die jedoch keine statistische Signifikanz aufwiesen. Auch in der multivariablen Analyse fand sich nach Adjustierung für multiple Kovariablen kein Hinweis auf einen Zusammenhang. Eine statistisch signifikante Assoziation für gastrointestinale

Symptome während der Schwangerschaft und einer *H. pylori* Infektion konnte nicht gefunden werden.

In unserer Studie wurden die Frauen auch nach der Notwendigkeit mindestens eines Arztbesuches aufgrund der Schwere der aufgetretenen Beschwerden wie morgendliche Übelkeit und Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages, starker Speichelfluss und Sodbrennen befragt. Es konnte auch hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem Arztbesuch aufgrund der Schwere der Symptomatik für eines der gastrointestinalen Beschwerden und einer *H. pylori* Infektion gefunden werden. Als Schlussfolgerung ist anzunehmen, dass eine Infektion mit dem Bakterium *H. pylori* bei der Ätiologie von Schwangerschaftsbeschwerden wie unter anderem Übelkeit und Erbrechen keine wesentliche Rolle spielt.

Das Ergebnis dieser Studie steht somit im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, die nachfolgend angeführt werden sollen.

In einer Studie von J. Larraz et al., der von November 2000 bis Juni 2001 in Spanien 250 Frauen nach der Geburt ihres Kindes untersuchte und befragte, klagten 38% (94 von 250) der Frauen über Erbrechen. Bei 52% der 94 Frauen hielt es den ganzen Tag an [48]. In dieser Studie konnte wie in unserer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und Erbrechen in der Schwangerschaft gefunden werden. Die Prävalenz einer *H. pylori* Infektion betrug bei den untersuchten spanischen Frauen im Alter von 19-42 Jahren 64%. 41,5% der Frauen mit Schwangerschaftserbrechen waren *H. pylori* positiv. Fast genau so viele Frauen (42,9%), die jedoch nicht unter Erbrechen in ihrer Schwangerschaft litten, waren mit *H. pylori* besiedelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

In einer anderen Studie untersuchten der spanische Forscher J. Larraz und seine Mitarbeiter 162 Frauen im Alter von 17-41 Jahren, die während ihrer Schwangerschaft unter Erbrechen litten, mittels einer Antikörperbestimmung gegen *H. pylori* auf eine Infektion mit diesem Bakterium. Auch diese

Forscherguppe konnte in ihrer Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen dem Schwangerschaftserbrechen und einer *H. pylori* Infektion finden [48].

Im Jahre 2000 untersuchten Wu et al. in einer Querschnittsstudie in Taiwan 54 Frauen nach einem möglichen Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und Appetitminderung und einer *H. pylori* Infektion. Sie konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich einer Infektion mit *H. pylori* und den beklagten gastrointestinalen Beschwerden feststellen. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie im Einklang mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Da die Prävalenz einer *H. pylori* Infektion bei den Frauen mit gastrointestinalen Beschwerden (69%) höher war als die Prävalenz der *H. pylori* Infektion in der Normalbevölkerung in Taiwan (50-55%) vermuteten Wu et al., dass rezidivierendes Erbrechen womöglich prädisponierend für eine Infektion mit *H. pylori* sein könnte [102].

Es gilt jedoch kritisch anzumerken, dass beide Studien von Wu et al. und Larraz et al. eine relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen aufwiesen. Aufgrund der geringen Anzahl von untersuchten Frauen konnten diese beiden Studien auch den Einfluss möglicher Störgrößen nicht kontrollieren.

Zu bedenken ist auch, dass in diesen beiden Studien der Infektionsstatus der Frauen anhand des serologischen Nachweises von Antikörpern gegen *H. pylori* ermittelt wurde. Im Unterschied zum ¹³ C-Harnstoff-Atemtest, den wir in unserer Studie verwendeten und der bei positivem Ausfall eine aktuelle Kolonisation der Magenschleimhaut des Probanden anzeigt, kann aus einer positiven Serologie nicht in jedem Fall auf eine aktuelle Infektion geschlossen werden [92]. Die spezifische Immunantwort kann nach einer durchgemachten Infektion noch bis zu einem Jahr positiv bleiben [38].

In einer anderen Studie konnte auch gezeigt werden, dass eine Serokonversion mit Bildung von IgG-Antikörpern gegen *H. pylori* zwischen 22 bis 33 Tage nach einer akuten Infektion mit dem Bakterium stattfindet [60]. So kann es durchaus sein, dass es bei diesem serologischen Nachweisverfahren zur Bestimmung des Infektionsstatus der Studienteilnehmerinnen zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann.

Der ¹³ C-Harnstoff-Atemtest dagegen weist eine sehr hohe Spezifität und Sensivität auf und gilt als Goldstandard beim Nachweis einer Infektion mit *H. pylori*, wenn eine Endoskopie und eine damit verbundene Biopsie nicht indiziert ist [92]. Um falsch negative Atemtestergebnisse zu vermeiden, schlossen wir in unserer Studie von vornherein insgesamt 167 Frauen, die in den vergangenen vier Wochen vor der Rekrutierung eine antimikrobielle Therapie erhalten hatten, aus. Aufgrund einer kurzfristigen Keimsuppression nach Einnahme von Antibiotika ist die Möglichkeit von falsch negativen Atemtestergebnissen beschrieben worden [92, 46].

Die Untersuchung einer möglichen Assoziation einer Infektion mit *H. pylori* und Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen waren das Ziel weiterer Studien, die jedoch eine positive Korrelation feststellen konnten.

H. Shirin et al. befragte im Jahre 2000 in Israel 185 Frauen nach der Geburt ihres Kindes nach gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und abdominelle Schmerzen vor und während der Schwangerschaft [86]. Der *H. pylori* Infektionsstatus wurde mittels der Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern ermittelt. Insgesamt waren 45,9% der 185 Frauen *H. pylori* positiv. Die Forschergruppe fand eine statistisch signifikante Assoziation einer *H. pylori* Infektion mit Erbrechen im ersten Trimenon der Schwangerschaft heraus. Für die anderen gastrointestinalen Beschwerden konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Reymunde et al. untersuchten 45 puertoricanische Frauen mit schwerer Übelkeit und Erbrechen auf spezifische Antikörper gegen *H. pylori*. Als „schwere“ Form definierten sie das tägliche Auftreten von morgendlicher Übelkeit und Erbrechen. In der Kontrollgruppe befanden sich 44 schwangere Frauen, die asymptomatisch bezüglich dieser Beschwerden waren. Die Prävalenz der *H. pylori* Infektion, die mittels der Bestimmung von spezifischen Antikörpern bestimmt wurde, betrug bei den Frauen mit täglichem morgendlichem Erbrechen 89%. Frauen, die beschwerdefrei waren, zeigten nur eine Prävalenz von 7%. Dieser Unterschied wies eine statistische Signifikanz auf. Aufgrund dieser Ergebnisse empfahlen Reymunde et al. die Durchführung einer Eradikationstherapie für Frauen, die

beabsichtigen in näherer Zukunft schwanger zu werden, um das Risiko von schwerem Schwangerschaftserbrechen zu reduzieren [72].

Anzumerken ist jedoch, dass diese vorausgegangenen Studien eine Assoziation von bestimmten gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft und einer *H. pylori* Infektion aufgrund einer ungenügenden Kontrolle für mögliche Störgrößen überbewertet haben könnten. Eine multivariable Analyse zur Kontrolle von möglichen Störgrößen wurde in diesen Studien nicht durchgeführt.

Zudem beruhten die erhaltenen Ergebnisse auf sehr geringe Fallzahlen. Im Falle der Studie von Reymunde et al. waren es 45 Frauen mit schwerer Übelkeit und Erbrechen. In der anderen Studie von Shirin et al., die ebenso einen Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und dem Schwangerschaftserbrechen vermuteten, belief sich die Studienpopulation auf 185 Frauen. Die Aussagekraft dieser Studien weist aufgrund der geringen Fallzahlen eine gewisse Limitation auf.

Des Weiteren wurde in beiden Studien der Infektionsstatus der teilnehmenden Frauen durch die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper untersucht. Dieses serologische Nachweisverfahren erfasst im Gegensatz zum ¹³ C-Harnstoff-Atemtest keine aktuelle Kolonisation der Magenschleimhaut durch das Bakterium. Die spezifische Immunantwort kann nach einer durchgemachten Infektion noch bis zu einem Jahr positiv bleiben und somit zu falsch positiven Ergebnissen führen [38, 92].

4.3 Hyperemesis gravidarum und *Helicobacter pylori*

Ein übermäßiges und anhaltendes Erbrechen kann bei gleichzeitig fehlender Nahrungsaufnahme bei Schwangeren innerhalb kurzer Zeit zu einem schweren Krankheitsbild mit ausgeprägten Störungen des Stoffwechsels führen. Diese schwerste Form des Schwangerschaftserbrechens wird als Hyperemesis gravidarum bezeichnet. Da sie mit einer Prävalenz von ungefähr 0,5-1,5% [17, 94]

eine seltene Komplikation einer Schwangerschaft darstellt, wurde sie in unserer Studie nicht miteinbezogen. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen ist die Hyperemesis gravidarum dennoch von besonderem Interesse und bedarf einer näheren Betrachtung, zumal unter anderem eine kausale Verbindung zwischen einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum vermutet wird [44, 17, 94].

Der Wiener Gynäkologe Peter Frigo und seine Mitarbeiter beschrieb 1998 erstmalig einen Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum [23]. Danach wurde dieser Zusammenhang in zahlreichen weiteren Studien auf der ganzen Welt untersucht.

Die Ergebnisse einiger dieser Studien bestätigten die von Frigo erstmalig vermutete positive Korrelation zwischen einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum [103, 1, 35, 12, 18, 27, 40]. Andere Studien konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum feststellen [32, 3, 49, 36] und sollen nachfolgend näher betrachtet werden.

Jacobsen und seine Mitarbeiter initiierten in den Vereinigten Staaten im Jahre 2000 eine Studie, in der sie insgesamt 53 schwangere Frauen mit Hyperemesis gravidarum auf eine Infektion mit *H. pylori* hin untersuchten [32]. Als Kriterien zur Diagnosestellung einer Hyperemesis gravidarum galten folgende Symptome: mindestens drei mal am Tag auftretendes Erbrechen, Gewichtsverlust sowie der Nachweis von Ketonkörpern im Urin. Zudem unterteilten sie die Frauen der Studienpopulation in zwei Gruppen: Frauen, die aus der Stadt kamen und Frauen, die in der Vorstadt wohnten. In beiden Gruppen konnte Jacobsen et al. keine statistisch signifikanten Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum feststellen. Bei 50% der Frauen, die in der Stadt wohnten (17% der Frauen aus der Vorstadt), die unter der oben aufgeführten Symptome litten, konnten Antikörper gegen *H. pylori* festgestellt werden. Fast genauso viele Frauen (47% der Frauen aus der Stadt, 13% der Frauen aus der Vorstadt), die asymptomatisch waren, waren *H. pylori* positiv.

Berker und seine Mitarbeiter konnten in einer im gleichen Jahr durchgeführten prospektiven Studie ebenso keine Korrelation einer *H. pylori* Infektion mit der Hyperemesis gravidarum feststellen [3]. Sie untersuchten 80 Frauen mit Hyperemesis gravidarum mittels einer Antikörperbestimmung gegen *H. pylori*. Die Kriterien für das Krankheitsbild waren ähnlich der Studie von Jacobsen und seinen Mitarbeitern. 70% der Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum waren *H. pylori* positiv. Bei den asymptomatischen Frauen in der Kontrollgruppe wiesen 61,2 % spezifische Antikörper gegen *H. pylori* auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht gefunden werden.

In einer weiteren Studie in den Vereinigten Staaten, den Lee und seine Mitarbeiter in den Jahren 2002 bis 2004 durchführte, konnte ebenso kein Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion und Hyperemesis gravidarum gefunden werden [49]. Insgesamt 82 Frauen, von denen 40 unter der Hyperemesis gravidarum litten, wurden mittels einer spezifischen Antikörperbestimmung auf eine *H. pylori* Infektion hin untersucht. Frauen, die unter Hyperemesis gravidarum litten, waren zu 60% in der Serologie *H. pylori* positiv. Von den 42 beschwerdefreien Schwangeren wiesen 67% Antikörper im Serum gegen *H. pylori* auf. Eine statistische Signifikanz konnte bei einem p-Wert von 1,0 ausgeschlossen werden.

In einer neueren Untersuchung, die Karadeniz und seine Mitarbeiter vor zwei Jahren in der Türkei initiierten, wurde neben dem Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *H. pylori* ein weiteres Testverfahren zur Feststellung des Infektionsstatus hinzugezogen [36]. Insgesamt 60 Frauen, von denen 31 unter der Hyperemesis gravidarum litten, wurden auch auf *H. pylori* Antigen im Stuhl untersucht. 21 von den 31 Frauen (67,7%) mit Hyperemesis gravidarum wiesen spezifische Antikörper gegen *H. pylori* im Serum auf. 79,3% der Frauen, die beschwerdefrei waren, waren in der Serologie *H. pylori* positiv. Bei 7 der 31 Frauen mit Hyperemesis gravidarum (22,6%) konnte *H. pylori* Antigen im Stuhl nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe lag die Prävalenz bei 6,9% (2 von 29 beschwerdefreien Frauen). Eine statistische Signifikanz konnte nicht gefunden werden ($p = 0,08$). Interessant ist zudem, dass nur bei 22,6% der Frauen *H. pylori* Antigen im Stuhl nachgewiesen werden konnte, obwohl bei 67,7% spezifische Antikörper im Serum nachgewiesen werden konnte. Der Nachweis von *H. pylori*

Antigen im Stuhl gilt als sensibles Testverfahren, welches eine aktuelle Kolonisation des Magens mit dem Bakterium nachweist [92, 93]. Das Ergebnis dieser Studie stützt die Vermutung, dass aus einer positiven Serologie nicht in jedem Fall auf eine aktuelle Infektion geschlossen werden kann [92].

Wie oben bereits erwähnt stellten Frigo und seine Mitarbeiter 1998 erstmalig einen positiven Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und Hyperemesis gravidarum fest. Hierzu schlossen sie insgesamt 105 schwangere Frauen mit Hyperemesis gravidarum in ihre prospektive Studie ein. Als Kriterium für das Krankheitsbild zogen sie folgende Symptome heran: mehr als 3-mal pro Tag auftretendes Erbrechen, Gewichtsverlust von mindestens 3 kg und Nachweis einer Ketonurie, 91% der Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum wiesen in der Serologie Antikörper gegen *H. pylori* auf. In der Kontrollgruppe waren 47% der Schwangeren *H. pylori* positiv [23].

Ein Jahr später untersuchten Kocak et al. in der Türkei 95 Frauen mit Hyperemesis gravidarum (festgelegt als Ketonurie und Erbrechen > 3-mal/Tag). Der Infektionsstatus wurde durch die Bestimmung von Antikörpern gegen *H. pylori* ermittelt. In dieser Studie waren 91,5% der Frauen mit Hyperemesis gravidarum (44,8% der asymptomatischen Frauen) *H. pylori* positiv. Diese Forschergruppe konnte somit eine statistische signifikante Assoziation einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum bestätigen [40].

Im Jahre 2002 wurde von Bagis und seinen Mitarbeitern eine Studie durchgeführt, in der zum ersten Mal der Infektionsstatus der teilnehmenden Schwangeren durch eine histologische Untersuchung der Magenschleimhaut ermittelt wurde. Hierfür unterzogen sich 20 Schwangere mit einer therapierefraktären Hyperemesis gravidarum einer Endoskopie mit Entnahme von Biopsien aus dem Antrum und Corpus des Magens. Bei 95% der Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum konnte histologisch eine *H. pylori* Infektion nachgewiesen werden, wohingegen bei nur 50% (5/10) der asymptomatischen Frauen in der Kontrollgruppe die Magenschleimhaut mit *H. pylori* besiedelt war. Als Folge ihres Ergebnisses forderten die Forscher, dass die Diagnostik einer Hyperemesis gravidarum eine Untersuchung auf eine *H. pylori* Infektion beinhalten sollte [1]. Es wird jedoch nicht

darauf eingegangen, welches diagnostische Verfahren hierzu verwendet werden sollte.

Kritisch anzumerken ist, dass viele Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und der Hyperemesis gravidarum vermuten, eine sehr geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen aufweisen. Eine Kontrolle für mögliche Störgrößen fand aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl nicht statt, so dass dieser festgestellte Zusammenhang möglicherweise überbewertet sein könnte. Die große Anzahl der Teilnehmerinnen unserer Studie ermöglichte uns neben bivariaten Zusammenhangsanalysen auch multivariate Analysemethoden anzuwenden, um den unabhängigen Zusammenhang zwischen der *H. pylori* Infektion mit dem Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden nach Adjustierung für verschieden Stör- und Einflussgrößen zu berechnen.

Des Weiteren wurde in den meisten Studien der serologische Nachweis von Antikörpern gegen *H. pylori* zur Ermittlung des Infektionsstatus der Studienteilnehmerinnen herangezogen. Nicht immer kann wie bereits oben angeführt aus einer positiven Serologie auf eine aktuelle Infektion geschlossen werden [92]. Die Studiengruppe von Karadeniz und seinen Mitarbeitern konnte in einer neueren Studie in der Türkei einen interessanten Sachverhalt feststellen: bei 67,7 % der Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum waren spezifische Antikörper gegen *H. pylori* nachweisbar. Bei jedoch 7 der 31 (22,6%) Frauen, die unter Hyperemesis gravidarum litten, fiel der Test auf *H. pylori* Antigen im Stuhl positiv aus. Der Nachweis von *H. pylori* Antigen im Stuhl gilt als sensibles Testverfahren, welches wie der in unserer Studie verwendete ¹³ C-Harnstoff-Atemtest eine aktuelle Kolonisation der Magenschleimhaut anzeigt [92, 93].

4.4 Grenzen der Aussagekraft

Die vorliegende Studie weist aufgrund der gewissenhaften Planung, qualifizierten Auswertung, der hohen Anzahl an Teilnehmerinnen und des sehr zuverlässigen Tests zur Erfassung des Infektionsstatus eine große interne Validität auf. Dennoch

müssen mögliche Fehlerquellen und Einschränkungen zur Beurteilung der Gültigkeit diskutiert werden.

Der verwendete standardisierte Fragebogen kann keine exakten Daten erfassen, sondern ist unter anderem abhängig vom subjektiven Empfinden der befragten Frauen. Es können sowohl kognitive als auch sprachliche Missverständnisse entstanden sein. Mögliche Fehler durch sprachliche Missverständnisse versuchte man durch Übersetzung des standardisierten Fragebogens in die türkische und russische Sprache und den Einsatz von türkisch und russisch sprechenden Doktoranden im Rahmen der Basisrekrutierung zu minimieren.

Zu bedenken ist auch, dass die Frauen erst nach der Geburt zu möglicherweise aufgetretenen Beschwerden in den ersten Monaten ihrer Schwangerschaft befragt wurden. Wir waren somit darauf angewiesen, dass die Frauen sich an diese Zeit richtig erinnerten. Auch muss man bei der Beantwortung des Fragebogens den Wahrheitsgehalt durch die Probanden in Frage stellen. Bewusst oder unbewusst getätigte Falschangaben können zu Verfälschungen der Datensammlung führen. Diese Fehlerquelle ist aber in allen Studien, in den Selbstangaben von Probanden erhoben werden, möglich und nicht zu verhindern.

Zur Feststellung des Infektionsstatus mit *H. pylori* wurde bei den Studienteilnehmerinnen der ¹³C-Harnstoff-Atemtest verwendet, ein nicht-invasives Testverfahren ohne jegliche Belastungen und bekannte Nebenwirkungen für den Probanden. Fehlerquellen lassen sich dennoch trotz der hohen Sensivität und Spezifität nicht ganz ausschließen. Zur Minimierung von möglichen Fehlerquellen wurde auf eine standardisierte Durchführung des Atemtest geachtet. Faktoren, die zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisse führen könnten, wurden in einem gesonderten Fragebogen erhoben. Um falsch negative Atemtestergebnisse zu vermeiden, wurden in der Studie von vornherein insgesamt 167 Frauen ausgeschlossen, die in den vergangenen vier Wochen vor der Rekrutierung eine antimikrobielle Therapie erhalten hatten. Zudem wurde die Einnahme von Vitamin C-Tabletten sowie Lungenparenchymerkrankungen, die zu einer eingeschränkten Diffusionskapazität führen und damit den CO₂ – Gehalt in der Ausatemluft beeinflussen können, berücksichtigt. Falsch positive Ergebnisse können durchaus

auch vorkommen, z.B. durch andere ureaseproduzierende Bakterien, sind aber äußerst selten. Bei der Auswertung des Atemtests könnten Geräte- und Programmierungsfehler eine Fehlerquelle begründen, die aber durch regelmäßige Wartung und Kalibrierung möglichst klein gehalten wurden.

Durch die sehr hohe Fallzahl ist die Bedeutung eines Zufallsfehlers (unsystematischer Fehler) als gering anzusehen. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurden durch bi- und multivariable Analysen für mögliche Stör- und Einflussgrößen kontrolliert, um diese als potentielle Quellen systemischer Fehler auszuschließen. Dennoch besteht die Möglichkeit von unentdeckten Confoundern.

Alle erhobenen Daten wurden durch zwei verschiedene Mitarbeiter mit Plausibilitätskontrollen und Abgleich der Daten doppelt eingegeben, um eine möglichst genaue Datenerfassung zu gewährleisten und eventuelle Fehlerquellen so gering wie möglich zu halten.

4.5 Schlussfolgerungen

Die eindeutige Ursache der Übelkeit und des Erbrechens in der Frühschwangerschaft, unter der 70-85% der Schwangeren leiden, ist bisher noch ungeklärt [9, 16]. Die Untersuchung einer möglichen Assoziation einer *H. pylori* Infektion und den Beschwerden ist deswegen von besonderem Interesse und war bereits das Ziel vieler vorausgegangener Studien [23, 1, 32, 3, 49, 36, 40].

Die vorliegende Studie konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion mit dem Auftreten und der Schwere von dyspeptischen Beschwerden in der Schwangerschaft feststellen. Eine Kontrolle für mögliche Stör- und Einflussgrößen fand durch bi- und multivariable Analysen statt.

Es besteht demnach in Hinblick auf diese Symptomatik keine Notwendigkeit für die Testung von Frauen auf *H.pylori* vor Beginn einer Schwangerschaft. Die Durchführung einer Eradikationstherapie einer festgestellten Infektion mit *H. pylori* vor einer Schwangerschaft kann demnach dyspeptische Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen während der Gestation nicht vermindern oder verhindern.

5. Zusammenfassung

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den häufigsten Beschwerden in der Frühschwangerschaft, unter der 70-85% der werdenden Mütter in unterschiedlichem Ausmaß leiden. Die Hyperemesis gravidarum stellt hierbei die schwerste Form des Schwangerschaftserbrechens dar. Die meisten der vorausgegangenen Studien untersuchten den Zusammenhang einer *Helicobacter pylori* Infektion mit Hyperemesis gravidarum, deren Prävalenz nur 0,5-1,5% beträgt. Nur wenige Untersuchungen gingen auf gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen ein. Die vorliegende Querschnittsuntersuchung ist ein Teil der „Ulmer Säuglingsstudie“ und ging der Fragestellung nach, ob eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* mit dem Auftreten und der Schwere von gastrointestinalen Beschwerden in der Frühschwangerschaft assoziiert ist.

Insgesamt wurden 898 Frauen, die im Zeitraum von Mitte November 2000 bis Mitte November 2001 in der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Ulm ein gesundes Kind zur Welt brachten, in diese Untersuchung eingeschlossen. Der *Helicobacter pylori* Infektionsstatus wurde anhand des ¹³C-Harnstoff- Atemtests ermittelt. Im Rahmen eines persönlichen Interviews wurden die Mütter anhand eines standardisierten Fragebogens zu gastrointestinalen Beschwerden wie unter anderem nach Übelkeit und Erbrechen sowie die Notwendigkeit des Arztbesuches aufgrund dieser Beschwerden während der Schwangerschaft befragt.

Die Ergebnisse der Studie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion betrug 22,9%.
- Den positiven Zusammenhang einer *Helicobacter pylori* Infektion mit der Nationalität und dem Bildungsniveau konnten wir bestätigen.
- Es konnte nach bivariabler Analyse eine inverse Assoziation zwischen *Helicobacter pylori* und dem Alter festgestellt werden, welches jedoch durch Verzerrungen aufgrund des Einflusses der Nationalität der Mütter sowie soziodemographische Faktoren bedingt sind.

- 83,6% der Mütter klagten während ihrer Schwangerschaft über mindestens einen der erfragten gastrointestinalen Beschwerden, unter denen die morgendliche Übelkeit und Sodbrennen zu den häufigsten angegebenen Unpässlichkeiten gehörten.
- Eine statistisch signifikante Assoziation für gastrointestinale Symptome während der Schwangerschaft und einer *Helicobacter pylori* Infektion konnte nicht gefunden werden. Die multivariable Analyse bestätigte nach Adjustierung für multiple Kovariablen den fehlenden Zusammenhang.

Es gibt in der Literatur nur wenige vorausgegangene Studien, die ebenfalls einen Zusammenhang einer *Helicobacter pylori* Infektion mit Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen untersuchten. Die Mehrzahl der Studien fand zu dem seltener auftretenden Krankheitsbild der Hyperemesis gravidarum statt. Die Teilnehmerzahl der meisten dieser Untersuchungen war sehr klein. Eine Kontrolle für mögliche Stör- und Einflussgrößen fand im Gegensatz zu unserer Studie mit 898 teilnehmenden Frauen nicht statt. Zudem wurde in den meisten Studien ein serologisches Nachweisverfahren zur Bestimmung des Infektionsstatus verwendet, das in manchen Fällen ein falsch positives Ergebnis liefern kann. Der von uns verwendete ¹³ C-Harnstoff- Atemtest dagegen zeigt eine aktuelle Besiedlung des Magens mit dem Bakterium an.

Bei fehlendem Zusammenhang einer *Helicobacter pylori* Infektion mit Beschwerden in der Frühschwangerschaft wie Übelkeit und Erbrechen besteht demnach keine Notwendigkeit für die Testung von Frauen auf *Helicobacter pylori* vor Beginn einer Schwangerschaft. Eine Eradikationstherapie vor einer Schwangerschaft kann somit dyspeptische Beschwerden während der Gestation nicht vermindern oder verhindern.

6. Literaturverzeichnis

1. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kilicdag E, Tarim E: Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. Int J Gynaecol Obstet 79: 105-109 (2002).
2. Banatvala N, Mayo K, Mégraud F, Jennings R, Deeks, JJ, Feldmann RA: The cohort effect and *Helicobacter pylori*. J Inf Dis 168: 219-221 (1993)
3. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK: Serologic assay of *Helicobacter pylori* infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? J Reprod Med 48: 809-812 (2003).
4. Bizzozero G: Über die schlauchförmigen Drüsen des Magen-Darmkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch Mikr Anat 42: 82-86 (1893)
5. Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. J Clin Invest 113: 321-333 (2004)
6. Boskovic R, Rudic N, Danieliewska-Nikiel B, Navioz Y, Koren G: Is lack of morning sickness teratogenic? A prospective controlled study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 70: 528-530 (2004).
7. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G: Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. Br Med J 315: 1489-1492 (1997)
8. Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch, Malfertheiner P: Prevalence of risk factors for *H. pylori* infection in the western part of Germany. Eur J Gastroenterol Hepatol 8: 47-52 (1996).
9. Broussard CN, Richter JE: Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 27: 123-151 (1998).
10. Bytzer P, O'Morain C: Therapy of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 10: 1523-5378 (2005)

11. Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, Behrens R, Birkner B, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, Menge H, Rösch W, Schepp W, Strauch M, Stolte M: Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion. Z Gastroenterol 34: 392-401 (1990)
12. Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S: Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in grvida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. J Obstet Gynaecol Res 30: 136-141 (2004).
13. Chiossi G, Nari I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathie: background, case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 61: 255-268 (2006).
14. Cooreman M, Hengels KJ, Krausgrill P, Stromeyer G: ¹³ C-Harnstoff-Atemtest als nicht-invasive Methode zum Nachweis von *Helicobacter pylori*. Dtsch Med Wschr 115: 367-371 (1990).
15. Crabtree JE: Immune and inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 215: 3-10 (1996).
16. Davis M: Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. J Perinat Neonatal Nurs 18: 312-328 (2004).
17. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM: Hyperemesis gravidarum: a current review. Am J Perinatol 17 : 207-218 (2000).
18. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G, Himmetoglu O: Detection of *Helicobacter pylori* seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. Am J Perinatol 19: 87-92 (2002).
19. European Helicobacter Study Group 2005. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection
20. Fantz CR, Dagogo JS, Ladenson JH, Gronowski AM: Thyreoid function during pregnancy. Clin Chem 45: 2250-2258 (1999).

21. Flaxmann SM, Sherman PW: Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *Q Rev Biol* 75: 113-148 (2000).
22. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 302: 1302-1305 (1991).
23. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirschl AM: Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 91: 615-617 (1998).
24. Goodman KJ, Correa P, Heraldo J: *Helicobacter pylori* infection in the Columbian Andes: a population based study of transmission pathway. *Am J Epidemiol* 144: 290-299 (1996).
25. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, Mc Connell W, Harper WES: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen.nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 39: 397-405 (1989)
26. Goodwin TM: Nausea and vomiting of pregnancy: An obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 186: 184-189 (2002).
27. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinga H, Arakawa Y, Satoh K, Yamamoto T: Frequent presence of *Helicobacter pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 17: 243-247 (2000).
28. Hershman JM: Physiological and pathological aspects of the effect of human gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 249-265 (2004).
29. Hirsch AM: *Helicobacter pylori*: Erreger, Pathomechanismen und Epidemiologie. *Wien Klin Wochenschr* 106: 538- 542 (1994)

30. Hopkins RJ, Vial PA, Ferrecio C, Ovalle J, Prado P, Satomayor V, Russell RG, Wassemann SS, Morns JG: Seroprevalance of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. J Infect Dis 168: 222-226 (1993).
31. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation: Infection with *Helicobacter pylori*. In IARC, Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*, IARC, Lyon 60: 177-240 (1994)
32. Jacobsen GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL: *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. J Reprod Med 48: 578-582 (2003).
33. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, Hasler WL: Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. Am J Physiol 277:G855-861 (1999).
34. Kallen B, Lundberg G, Aberg A: Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 82: 916-920 (2003).
35. Karaca C, Guler N, Yazar A, Camlica H, Demir K, Yildirim G: Is lower socio-economic status a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? Turk J Gastroenterol 15: 86-89 (2004).
36. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hize N, Haberal A: *Helicobacter pylori* seropositivity and stool antigen in patients with hyperemesis gravidarum. Infect Dis Obstet Gynecol 2006: 73073 (2006).
37. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR: Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom Gastroenterology 107: 1671-1674 (1994).

38. Kist M, Strobel S, Kirchner T, Dammann HG: Impact of ELISA and immunoblot as diagnostic tools one years after eradication of *Helicobacter pylori* in a multicenter treatment study. FEMS Immunol Med Microbiol 24: 239-242 (1999).
39. Kitagawa M, Natori M, Katoh M, Sugimoto K, Omi H, Akiyama Y, Sogo H: Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. J Obstet Gynaecol Res 27: 225-230 (2001).
40. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF: *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynaecol Obstet 66: 251-254 (1999).
41. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A: Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. Dig Dis Sci 35: 961-968 (1990).
42. Koch KL: Gastrointestinal factors in nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 186: 198-203 (2002).
43. Krienitz W: Das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Dtsch Med Wochenschr 28: 872-889 (1906)
44. Kuscu NK, Koyuncu F: Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J 78: 76-79 (2002)
45. Lacroix R, Eason E, Melzack R: Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, an patterns of change. Am J Obstet Gynecol 182: 913-917 (2000).
46. Laine L, Estrada R, Trujiillo M, Knigge K, Fennerty MB: Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 129:547-550 (1998).
47. Lancier S, Despinasse B, Mehta DI, Bllecker U: Increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 7: 195-198 (1999).

48. Larraz J, Marin N, Pineiro L, Cilla G, Perez-Trallero E. Lack of relationship between *Helicobacter pylori* and vomiting that usually occurs during pregnancy, although possible relationship with severe forms of emesis. *Rev Esp Enferm Dig* 94: 417-422 (2002).
49. Lee RH, Pan VL, Wing DA: The prevalence of *Helicobacter pylori* in the Hispanic population affected by hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 193: 1024-1027 (2005).
50. Leeners B, Sauer I, Rath W: Nausea and vomiting in early-pregnancy/hyperemesis gravidarum. Current status of psychosomatic factors. *Z Geburtshilfe Neonatol* 204: 128-134 (2000).
51. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M et al: *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 297: 573-578 (2002)
52. Malaty HM, Graham DY: Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 35: 742-745 (1994)
53. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, Graham DY: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 143: 257-262 (1996)
54. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morian C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, Forman D, Gasbarrini G, Jaup B, Misiewicz JJ, Pajares J, Quina M, Rauws E: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9: 1-2 (1997).
55. Marshall BJ, Armstrong JA: Attempt to fulfill Koch's postulates for *Pyloric Campylobacter*. *Med J Austr* 142: 436-439 (1985)
56. McLoughlin R, Racz I, Buckley M et al: Therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 9 : 42-48 (2004)

57. Melo ET, Lopes EP, Almeida JR, Albuguerque MF, Moura IM: Seorprevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in medical students and residents in Recife, Brazil. J Clin Gastroenterol 36:134-138 (2003).
58. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS: The Sydney-system: A new classification of gastritis. Proc Working Party Reports for the Sydney World Congress of Gastroenterology, Sydney, Australia, August 26-31, 1990. Melbourne, Australia: Blackwell Scientific Publications: 1-10 (1990)
59. Mobley HL: The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther 10 (supp.1): 57-64 (1996).
60. Morris A, NicholSEN G: Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 82: 192-199 (1987).
61. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Eng J Med 325: 1132-1136 (1991).
62. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B: Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. Science 287: 1497-1500 (2000).
63. Parsonnet J, Friedmann GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325: 1127-1131(1991).
64. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD: *Helicobacter plyori* infection and gastric lymphoma. N Eng J Med 330: 1276-1271 (1994).
65. Peek RM jr, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ: Hightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. Lab Invest 71: 760-770 (1995).

66. Penny DS: *Helicobacter pylori* and severe nausea and vomiting during pregnancy. J Midfery Womens Health 50: 418-422 (2005).
67. Pfaffenbach B, Adamek RJ, Kuhn K, Wegener M: Electrogastrography in healthy subjects. Evaluation of normal values, influence of age and gender. Dig Dis Sci 40: 1445-1450 (1995).
68. Polish LB, Douglas JM jr, Davidson AJ, Perez-Perez GI, Blaser MJ: Characterisation of risk factors for *Helicobacter pylori* among men attending a sexually transmitted disease clinic: lack of evidence for sexual transmission. J Clin Microbiol 29: 2139-2143 (1991).
69. Quinlan JD: Nausea and vomiting in pregnancy. Am Fam Physician 68 :121-128 (2003).
70. Reszende-Filho J: Myoelectric gastric activity using cutaneous electrogastrography. Arg Gastroenterol 32: 54-65 (1995).
71. Reymunde A, Santiago N, Perez L: *Helicobacter pylori* and sever morning sickness. Am J Gastroenterol 96: 2279-2280 (2001).
72. Reymunde A, Santiago N, Perez L: *Helicobacter pylori* and severe morning sickness. Am J Gastroenterol 96: 2279-2280 (2001).
73. Ringler M, Krizmanits A.: Psychosomatic aspects of emesis gravidarum: somatic and psychosocial status of females in early pregnancy. Z Geburtshilfe Perinatol 188: 234-238 (1984).
74. Ringler M, Krizmanits A: Psychosomatic aspects of emesis gravidarum: perceptual and attitudinal patterns of woman during early pregnancy. Z Geburtshilfe Perinatol 187: 246-249 (1983).
75. Rodien P, Jordan N, Lefevre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, Bourdelot A, Rohmer V: Abnormal stimulation of the thyreotropin receptor during gestation. Hum Reprod Update 10: 95-105 (2004).

76. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Knayer U, Gonser T, Adler G, Brenner H: *Helicobacter pylori* among pre-school and their parents: evidence for parent-child transmission. J Infect Dis 179: 398- 402 (1999)
77. Rothenbacher D, Brenner H: Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. Microbes Infect 5: 693-730 (2003)
78. Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H: Aquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high risk population occurs within the frist 2 years of life. J Pediatrics 136: 744- 748 (2000)
79. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H: Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. Pediatr Infect Dis J 21: 674- 679 (2002)
80. Sander JO, van Zanten V, Pollak T, Best LM, Bezanos GS, Marrie T: Increasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection with age: continous risk in adults rather than cohort effect. J Inf Dis 169: 434-437 (1994)
81. Scott DR, Weeks D, Hong C, Postius S, Melchers K, Sachs G: Role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 114: 58-70 (1998).
82. Seher C, Thierfelder W, Dortschy R: *Helicobacter pylori* - prevalence in the German population. Gesundheitswesen 62: 598-603 (2000).
83. Selbach M, Moese S, Hurwitz R: The *Helicobacter pylori* CagA protein induces cortactin dephosphorylation and actin rearrangement by c-Src inactivation. EMBO J 22: 515-528 (2003).
84. Sherman PW, Flaxman SM: Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. Am J Obstet Gynecol 186: 190-197 (2002).
85. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, Everon S, Glezerman M, Avni Y: Positive serology for *Heliocbacter pylori* and vomiting in the pregancy. Arch Gynecol Obstet 270: 10-14 (2004).

86. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, Everon S, Glezerman M, Avni Y: Positiv serology for *Helisobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. Arch Geynecol Obstet 270: 10-14 (2004).
87. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppälä K, Siurala M: Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with and without gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. Scand J Gastroenterol 25: 966-973 (1990)
88. Smoot DT: How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct mechanisms. Gastroenterology 113: 31-34 (1997).
89. Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. N Eng J Med 347: 1175-1186 (2002).
90. Suerbaum S: The complex flagella of gastric *Helicobacter* species. Trends Microbiol 3: 168-171 (1995)
91. The Eurogast Study Group: Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 34: 1672-1676 (1993)
92. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M, Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 16 (Suppl 1): 16-23 (2002).
93. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, O'Morain C, Pajares Garcia JM, Quina M, Tytgat GN: Noninvasive antigen-based assay for assesing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. Am J Gastroenterol 95: 925-929 (2000).
94. Verberg MF, Gillot DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG: Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update 11: 527-39 (2005).
95. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C: Progesteron and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. Am J Physiol 270: G506-14 (1996).

96. Warren JR, Marshall B: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration, *Lancet* I: 1311-1315 (1983)
97. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell G, Elder J, Forman D. Relationship between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 308: 750-753 (1994).
98. Weigel MM, Reyes M, Caiza ME, Tello N, Castro NP, Cespedes S, Duchicela S, Betancourt M: Is the nausea and vomiting of early pregnancy really fetoprotective? *J Perinat Med* 24: 115-122 (2006).
99. Weigel MM, Weigel RM: Nausea and vomiting in early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 96: 1304-1311 (1989).
100. Winbery SL, Baloho KE: Dyspepsia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28: 333-350 (2001).
101. Wotherspoon AC: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *Br Med Bull* 54: 79-85 (1998).
102. Wu CY, Tseng JJ, Chou MM, Lin SK, Poon SK, Chen GH: Correlation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Adv Ther* 17: 152-158 (2000).
103. Xia LB, Yang J, Li AB, Tang SH, Xie QZ, Cheng D: Relationship between hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* seropositivity. *Chin Med J (Engl)* 117: 301-302 (2004).
104. Yoshimura M, Hershman JM: Thyreotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 5: 425-434 (1995).

7. Anhang

- Einwilligungserklärung der Mutter
- Übereignungsvertrag der Mutter
- Fragebogen zur Studie
- Fragebogen zum Atemtest



UNIVERSITÄT ULM

Ulmer Säuglingsstudie

Abteilung Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg
Universität Ulm
Prittwitzstr. 43
D-89081 Ulm

Abteilung Innere Medizin I
Prof. Dr. med. Guido Adler
Universität Ulm
Robert-Koch Str. 8
D-89070 Ulm

Abteilung Epidemiologie
Deutsches Zentrum
für Altersforschung
Prof. Dr. med. Hermann Brenner
D-69115 Heidelberg

Einwilligungserklärung der Mutter

Name der Studie: **Ulmer Säuglingsstudie**

"Akquisition der *Helicobacter pylori* Infektion im frühen Kindesalter: eine prospektive Kohortenstudie"

Ich bin über den Inhalt, die Vorgehensweise und den Zweck des oben genannten Forschungsprojektes ausreichend informiert worden und habe das Informationsblatt erhalten. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Hiermit befreie ich die mit meiner Schwangerschaft und der Geburt meines Kindes befassten Ärzte und Mitarbeiter des Forschungsprojekts insoweit von der ärztlichen Schweigepflicht, als ich ihnen erlaube, alle für das Projekt notwendigen Informationen aus meinen ärztlichen Unterlagen in anonymisierter Form zu entnehmen. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme freiwillig ist und jederzeit widerrufen werden kann. Dieser Widerruf hat keinen Einfluss auf meine Behandlung. Im Falle des Rücktritts habe ich das Recht die Vernichtung sämtlicher bei mir erhobenen Daten zu fordern.

Ferner bin ich damit einverstanden, dass Mitarbeiter des Projekts die Möglichkeit haben, zum Zweck der Studie über einen Zeitraum von mind. 3 Jahren mit mir in Kontakt zu bleiben und, falls notwendig, meine Adresse in Zusammenarbeit mit dem Einwohnermeldeamt zu aktualisieren.

.....
(Name der Mutter)

.....
Ort, Datum

.....
(Unterschrift der Mutter)

Mit der edv-mäßigen Verarbeitung der bei mir im Rahmen des obengenannten Forschungsprojektes erhobenen Daten und der Verwendung in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen bin ich einverstanden.

.....
Ort, Datum

.....
(Unterschrift der Mutter)



UNIVERSITÄT ULM

Ulmer Säuglingsstudie

Abteilung Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg
Universität Ulm
Prittwitzstr. 43
D-89081 Ulm

Abteilung Innere Medizin I
Prof. Dr. med. Guido Adler
Universität Ulm
Robert-Koch Str. 8
D-89070 Ulm

Abteilung Epidemiologie
Prof. Dr. med. Hermann Brenner
Deutsches Zentrum
für Alternsforschung
Bergheimer Str. 20
D-69115 Heidelberg

Übereignungsvertrag

Zwischen dem Deutschen Zentrum für Alternsforschung (DZFA), handelnd für die Abteilung Epidemiologie vertreten durch Herrn Prof. Dr. med. Hermann Brenner (Leiter der Abt. Epidemiologie),

und
Name der Mutter

wird folgendes vereinbart:

1. Frau

wird dem DZFA das Eigentum an folgendem Körpermaterial unentgeltlich übertragen:

- | | |
|---|---|
| ☐ Blutprobe (7,5 ml) | ☐ Speichelprobe (2 ml) |
| ☐ Stuhlprobe | ☐ Nabelschnurblut (7,5 ml) |
| ☐ Muttermilchprobe (10 ml) | ☐ Stuhlprobe des Kindes |

2. Das DZFA wird das Körpermaterial zu wissenschaftlichen Zwecken, insbesondere zur Untersuchung infektionsepidemiologischer Fragestellungen, verwenden.

Eine kommerzielle Verwendung ist ausgeschlossen. Die Anonymität des Spenders bleibt gewahrt.

....., den
Unterschrift des Arztes Unterschrift der Mutter

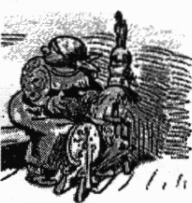
Mit der edv-mäßigen Verarbeitung der bei mir im Rahmen des obengenannten Vertrages erhobenen Daten bin ich einverstanden.

....., den
Unterschrift der Mutter

ULMER SÄUGLINGSSTUDIE

Sehr geehrte Mutter! Bitte beantworten sie alle Fragen vollständig. Alle Angaben werden streng vertraulich behandelt und nur in anonymisierter Form ausgewertet.

ANGABEN ZUM KIND UND ZUR FAMILIE

1.	Geschlecht des Kindes	☐ Junge ☐ Mädchen ☐ Zwillinge																		
2.	Wieviel hat Ihr Kind bei der Geburt gewogen?	Gramm																		
3.	Wie groß war das Kind?	cm																		
4.	Beabsichtigen Sie Ihr Kind zu stillen?	☐ Ja ☐ Nein																		
5.	Wieviele Geschwister hat Ihr Kind?	Geschwister																		
6.	 Wie alt sind diese Geschwister?	Jahre																		
7.	Wie alt sind die Eltern?	Vater:Jahre Mutter:Jahre																		
8.	Wer wohnt zukünftig mit Ihrem Kind zusammen in einem Haushalt? 	<i>Bitte in jeder Zeile ein Kreuz!</i> <table border="0"> <tr> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>Mutter</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>Vater</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>Geschwister</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>Großeltern</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>sonstige:.....</td> </tr> </table>	Ja	Nein		☐	☐	Mutter	☐	☐	Vater	☐	☐	Geschwister	☐	☐	Großeltern	☐	☐	sonstige:.....
Ja	Nein																			
☐	☐	Mutter																		
☐	☐	Vater																		
☐	☐	Geschwister																		
☐	☐	Großeltern																		
☐	☐	sonstige:.....																		
9.	Welche Nationalität haben Sie? Sind Sie in Deutschland geboren?	 ☐ Ja ☐ Nein, Geburtsland:.....																		
10.	Welche Nationalität hat der Vater des Kindes? Ist der Vater in Deutschland geboren? Wie groß ist der Vater des Kindes? Wieviel wiegt der Vater des Kindes?	Nationalität des Vaters:..... ☐ Ja ☐ Nein, Geburtsland:.....cmkg																		

ERKRANKUNGEN IN DER FAMILIE		
11.	Haben Sie oder hatten Sie oder der Vater des Kindes eine der folgenden, von einem Arzt diagnostizierten Erkrankungen? Heuschnupfen Asthma Neurodermitis (endogenes Ekzem, atopische Dermatitis) Nesselsucht (Urtikaria)	Vater: ☐ Ja ☐ Nein Mutter: ☐ Ja ☐ Nein Vater: ☐ Ja ☐ Nein Mutter: ☐ Ja ☐ Nein Vater: ☐ Ja ☐ Nein Mutter: ☐ Ja ☐ Nein Vater: ☐ Ja ☐ Nein Mutter: ☐ Ja ☐ Nein
12.	Haben oder hatte eines der Geschwister des Kindes eine der folgenden, von einem Arzt diagnostizierten Erkrankungen? (falls keine Geschwister, weiter mit 13) Heuschnupfen Asthma Neurodermitis (endogenes Ekzem, atopische Dermatitis) Nesselsucht (Urtikaria)	☐ Ja ☐ Nein ☐ Ja ☐ Nein ☐ Ja ☐ Nein ☐ Ja ☐ Nein
13.	Hat ein Arzt bei Ihnen bzw. dem Vater oder bei den Großeltern des Kindes jemals ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür (Ulcus) festgestellt?	Vater des Kindes ☐ Ja ☐ Nein dessen Vater ☐ Ja ☐ Nein dessen Mutter ☐ Ja ☐ Nein Mutter des Kindes ☐ Ja ☐ Nein deren Vater ☐ Ja ☐ Nein deren Mutter ☐ Ja ☐ Nein
14.	Hat ein Arzt bei Ihnen bzw. dem Vater oder bei den Großeltern des Kindes einen Magenkrebs festgestellt?	Vater des Kindes ☐ Ja ☐ Nein dessen Vater ☐ Ja ☐ Nein dessen Mutter ☐ Ja ☐ Nein Mutter des Kindes ☐ Ja ☐ Nein deren Vater ☐ Ja ☐ Nein deren Mutter ☐ Ja ☐ Nein
15.	Wurde bei Ihnen, bzw. dem Vater des Kindes eine Behandlung wegen einer <i>Helicobacter pylori</i> Infektion durchgeführt (Ausrottung des Magenkeims)? Wenn ja, wann zuletzt?	Vater: ☐ Ja, im Jahr..... ☐ Nein Mutter: ☐ Ja, im Jahr..... ☐ Nein
16.	Welcher Erwerbstätigkeit gehen oder gingen Sie bis zum Eintritt in den Mutterschutz bzw. geht der Vater des Kindes nach? (bitte ankreuzen) Hausfrau/Hausmann in Ausbildung teilzeit berufstätig vollzeit berufstätig sonstige	Vater Mutter ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

17.	Welche berufliche Tätigkeit übten Sie zuletzt aus?	genaue Berufsbezeichnung.....
	Bis wann wurde diese Tätigkeit ausgeübt?	bis(Monat/Jahr) oder
		bis zur Schwangerschaftswoche

BESCHWERDEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

18.	Hatten Sie im Laufe der Schwangerschaft die folgenden Beschwerden bzw. Erkrankungen und wenn ja, - wieviele Schwangerschaftswochen (SW) hielten sie an und - waren die Beschwerden so stark, daß sie deshalb mindestens einmal ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen mußten? morgendliche Übelkeit morgendliches Erbrechen Übelkeit und Erbrechen während des ganzen Tages starker Speichelfluß akute fieberhafte Erkrankung oder Infektion Bluthochdruck (Hypertonie) Blutarmut, Anämie (zu wenig rote Blutkörperchen) Sodbrennen, Reflux, Aufstoßen?	<table border="0"> <tr> <th>Beschwerden?</th> <th>Dauer</th> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein</td> <td></td> </tr> </table>	Beschwerden?	Dauer	☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein		☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein		☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein		☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein		☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein		☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein		☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein	
Beschwerden?	Dauer																	
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
☐ Nein ☐ Ja, von SW _____ bis SW _____ ärztl. Hilfe ☐ ja ☐ nein																		
19.	Nahmen Sie während der Schwangerschaft Medikamente ein? Wenn ja, welche und wie lange? 	☐ Nein ☐ Ja, und zwar: Präparat:..... von SSW..... bis SSW..... Präparat:..... von SSW..... bis SSW..... Präparat:..... von SSW..... bis SSW..... Präparat:..... von SSW..... bis SSW.....																

LEBENSGEWOHNHEITEN		
20.	Haben Sie bisher in Ihrem Leben mindestens 100 Zigaretten geraucht? Wenn ja: Wie alt waren Sie, als sie mit dem Zigarettenrauchen begonnen haben? Haben Sie im Jahr vor der Schwangerschaft geraucht? Wenn ja, wieviel pro Tag? Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht? Wenn ja, wieviel pro Tag?	☐ Ja ☐ Nein ___ Jahre ☐ Ja ☐ Nein ___ Zigaretten / Tag ☐ Ja ☐ Nein ___ Zigaretten / Tag
21.	Hat der Vater des Kindes bisher in seinem Leben mindestens 100 Zigaretten geraucht? Wenn ja: Wie alt war der Vater, als er mit dem Zigarettenrauchen begonnen hat? Hat der Vater während Ihrer Schwangerschaft Zigaretten geraucht? Wenn ja, wieviele?	☐ Ja ☐ Nein ___ Jahre ☐ Ja ☐ Nein ___ Zigaretten / Tag
22.	Haben Sie im Jahr vor dieser Schwangerschaft gelegentlich oder regelmäßig Alkohol getrunken? Wenn ja: Wieviel <i>durchschnittlich</i> pro Woche?	☐ Ja, täglich ☐ ja, gelegentlich ☐ Nein ___ Flaschen Bier (0,5 l) pro Woche ___ Gläser Wein (0,25 l) pro Woche ___ Gläser Schnaps (2 cl) pro Woche
23.	Haben Sie während dieser Schwangerschaft gelegentlich oder regelmäßig Alkohol getrunken? Wenn ja: Wieviel <i>durchschnittlich</i> pro Woche?	☐ Ja, täglich ☐ ja, gelegentlich ☐ Nein ___ Flaschen Bier (0,5 l) pro Woche ___ Gläser Wein (0,25 l) pro Woche ___ Gläser Schnaps (20 ml) pro Woche
24.	Trinkt der Vater des Kindes gelegentlich oder regelmäßig Alkohol? Wenn ja: Wieviel <i>durchschnittlich</i> pro Woche?	☐ Ja, täglich ☐ ja, gelegentlich ☐ Nein ___ Flaschen Bier (0,5 l) pro Woche ___ Gläser Wein (0,25 l) pro Woche ___ Gläser Schnaps (20 ml) pro Woche
ANGABEN ZUR WOHSITUATION		
25.	Wieviele Quadratmeter mißt Ihre Wohnung in etwa?	_____ Quadratmeter
26.	Wieviele Personen leben ständig in dieser Wohnung?	___ Personen
27.	Wurde in der Wohnung, in Sie die Schwangerschaft ausgetragen haben geraucht? Wenn ja: Wieviele Zigaretten/Zigarren/Pfeifen wurden insgesamt <i>durchschnittlich</i> in der Wohnung geraucht?	☐ Ja ☐ Nein ___ Zigaretten/Tag ___ Zigarren/Tag ___ Pfeifen/Tag



UNIVERSITÄT ULM

Ulmer Säuglingsstudie

Fragen zum Atemtest

1. Haben bzw. hatten Sie eine *Lungenerkrankung*?
☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja: * Art der Erkrankung:.....
2. Haben Sie heute oder gestern *Vitamin C-Tabletten* eingenommen?
☐ Ja ☐ Nein
3. Hat bei Ihnen bisher eine *Ausrottung (Eradikation) von Helicobacter pylori* stattgefunden?
☐ Ja ☐ Nein
4. Haben Sie in den letzten 4 Wochen *Antibiotika* eingenommen, bzw. erhalten?
☐ Ja ☐ Nein
5. Möchten Sie über das *Ergebnis Ihres Atemtests* informiert werden?
☐ Ja (dann bitte unten auf dem Blatt Adresse eintragen!) ☐ Nein
6. Ihr *Gewicht*:.....kg Ihre *Größe*:.....cm
7. Heutiges Datum:/...../.....
Tag/Monat/Jahr

Testergebnis:

8. Testergebnis UBT: ☐ negativ ☐ positiv
Mutter

DOB:.....

-----"

Sehr geehrte Mutter,

wir möchten uns noch einmal für Ihre Mitarbeit an der **Ulmer Säuglingsstudie** bedanken. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis von Erkrankungen. Anbei erhalten Sie das Ergebnis des Atemtests. Zur Beurteilung der Ergebnisse lesen Sie bitte das beiliegende Merkblatt.

.....
Vor- und Nachname:

.....
Straße/Hausnummer:

.....
PLZ/Wohnort:

Ergebnis des Atemtests
für die Mutter:

☐ negativ ☐ positiv