

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin gis til Barry Marshall og Robin Warren, som påviste at *Helicobacter pylori* er årsaken til gastritt og magesår

Nobelpris for *Helicobacter pylori*

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin er gitt til legene som viste at gastritt og magesår (ulcus pepticum) skyldes en infeksjon med bakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (1). På den tiden de først beskrev sine funn, ble ulcus pepticum sett på som en typisk psykosomatisk sykdom. Man kjente til at magesyre var nødvendig for utvikling av ulcus pepticum, noe man benyttet seg av ved kirurgisk behandling, der den gastrinproduserende del av magesekken ble fjernet (antrektomi), eller der vagusnerven, som stimulerer produksjonen av magesyre, ble kuttet. I 1970-årene kom så histamin 2-blokkerne (H_2 -blokkere) som effektivt hemmer syreproduksjonen. Disse medikamentene fikk magesår til å gro, men de helbredet ikke, for residiv var vanlig etter seponering. Det var kjent at pasienter med ulcus duodeni også hadde gastritt i canalis (2), men årsaken til dette var ikke forstått.

Patologer hadde lenge kjent til at det fantes en bakterieliknende organisme i ventrikkelslimhinnen (3). I midten av 1970-årene rapporterte Steer & Colin-Jones forekomsten av en gramnegativ bakterie på overflaten av ventrikkelslimhinnen hos pasienter med gastritt (4). Den australske patologen Robin Warren interesserte seg for dette og fant at en slik bakterie var til stede ved både gastritt og ulcus pepticum. Sammen med den unge kliniker Barry Marshall forsøkte han å dyrke bakterien fra ventrikkelbiopsier. Ved en tilfældighet – en gjenglemt prøve i varmeskap under en påskeferie – lyktes de. Det ble snart klart at de aller fleste pasienter med gastritt var infisert med bakterien. Det samme gjaldt pasienter med ulcus duodeni og ulcus ventriculi. For å overbevise tvilerne om at denne bakterien virkelig var årsak til gastritt, lot Marshall seg selv infisere med bakterien (5). Forut for og like etter peroral inntak av bakteriesuspensjonen og en tid etter bakterieeradikasjon med antibiotika, ble han gastroskopert og biopsert. Det ble da påvist gastrittforandringer mens han var infisert med bakterien, men ikke ellers (5).

Både eksperimentelt og epidemiologisk ble det nå klart at *H. pylori* måtte være årsak til gastritt. Det var imidlertid vanskelig å forstå hvordan en bakteriell infeksjon i canalis kunne forårsake ulcus duodeni. Mekanismen ble først avklart ved påvisningen av forhøyede gastrinnivåer i blod som følge av infeksjonen, noe som stimulerer til økt syresekresjon (6). Stimulering av gastrinfrigjøringen beror på bakteriens ureaseproduksjon, som fører til lokal alkalisering og dermed beskyttelse mot syre og frigjøring av gastrin. Antibiotika-behandling for å eradicere bakterien hindret ulcusresidiv, med andre ord helbredet sykdommen (7).

Det har lenge vært kjent at cancer ventriculi er sterkt assosiert med gastritt. Med påvisning av *H. pylori* som dominerende årsak til gastritt, var det naturlig å vurdere om bakterien også kunne være årsak til magekreft, hvilket ble bekreftet (8). Assosiasjonen mellom gastritt og cancer ventriculi er kun til stede ved gastritt og atrofi i oksyntisk mucosa og ikke ved isolert canalisgastritt. Isoleret canalisgastritt disponerer for ulcus duodeni og virker samtidig beskyttende mot utvikling av cancer ventriculi.

Mekanismen for den karsinogene effekt av gastritt med *H. pylori* er ikke avklart. Effekten kan altså ikke være betinget i inflammasjon alene, siden pasienter med isolert canalisgastritt er beskyttet. Ved atrofisk gastritt i oksyntisk mucosa oppstår hypoaciditet og

sekundær hypergastrinemi. Det er mulig at gastrin er en patogenetisk faktor for den karsinogene effekt av *H. pylori* (9). *H. pylori*-infeksjon er også årsak til såkalt MALT-lymfom (mucosa associate lymphatic tissue) i ventrikkelen (8).

Det er nå fastslått at *H. pylori* er den dominerende årsak til de aller fleste sykdommer som affiserer ventrikkel og bulbus duodeni. Antibiotikabehandling og eradikasjon av bakterien helbreder ulcus pepticum og tidlig MALT-lymfom og stopper utvikling av gastritt. Det kan muligens også beskytte mot utvikling av cancer ventriculi. Det var årets nobelprisvinnere som identifiserte og beskrev bakterien og etablerte de viktigste sammenhenger mellom *H. pylori*-infeksjon og sykdommer i ventrikkel og duodenum.

Det hører til sjeldenhetene at enkeltindividets innsats så raskt fører til så mye positivt for så mange. Man kan ikke annet enn å bli imponert over den standhaftighet og engasjement prisvinnerne viste for å overvinne den utbredte skepsis mot sine hypoteser i fagmiljøene verden over. Biologisk sett illustrerer saken det kompliserte samspillet mellom eksogene agens og vertsorganismen. Dette gir håp om at også andre sykdommer man i dag ikke vet årsaken til, kan skyldes infeksjoner som det er mulig å behandle.

Helge L. Waldum
helge.waldum@ntnu.no

*Helge L. Waldum (f. 1946) er spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer, dr.med. og professor ved Universitetet i Tromsø fra 1980 og ved Norsk teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) fra 1986. Han har siden 1974 arbeidet med syresekresjonsregulering og gastrin og var lenge tilbakeholden med å godta *H. pylori* som årsak til ulcus pepticum.*

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311–4.
2. Schragr J, Spink R, Mitra S. The antrum in patients with duodenal and gastric ulcers. *Gut* 1967; 8: 497–508.
3. Doenges JL. Spirochaetes in gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38: 536–8.
4. Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975; 16: 590–7.
5. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142: 436–9.
6. Levi S, Haddad G, Ghosh P et al. Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* 1989; 1: 1167–9.
7. Marshall BJ, Warren JR, Blincow ED et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of campylobacter pylori. *Lancet* 1988; 2: 1437–41.
8. Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinomas and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89: 313–44.
9. Hansen S, Vollset SE, Ardill JES et al. Hypergastrinemia is a strong predictor on distal gastric adenocarcinoma among *Helicobacter pylori* infected persons. *Gastroenterol* 1997; 112: A575.