

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

han blevet intuberet, og han havde fået hjertemassage i halvanden time. Der var ventrikelflimren, som ikke reagerede på DC-konvertering. Blæretemperaturen var 23,8 °C. pH var 6,7 og p-kalium var 5,2 mmol/l. Under igangværende hjertemassage blev der anlagt kanyler i lyskekarrene, og der blev påbegyndt ECC. Efter to en halv times ECC var temperaturen 34 °C, og ECC blev afviklet. Det første døgn var patienten sederet og blev kølet eksternt for at holde temperaturen på 33-34 °C. I den lyske, hvor det relativt store arteriekateter var indlagt, opstod der problemer, der krævede karkirurgi, men han kom sig, og cerebralt virkede han umiddelbart til at være i orden.

Korrespondance: *Benedict Kjærgaard*, Kardiovaskulært Forskningscenter, Aalborg Sygehus, Afsnit Syd, DK-9100 Aalborg. E-mail: benedict.kjærgaard@rn.dk

Antaget: 3. december 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Jessen K, Hagelsteen JO, Graae J et al. Behandling af dyb accidental hypotermi. *Ugeskr Læger* 1974;136:2590-5.
- Jørgensen PE, Jessen K, Vanggaard L. Accidental hypotermi ved immersion. *Ugeskr Læger* 1985;147:2503-8.
- Olsen DH, Gothgen IH. Behandling af accidental hypotermi. *Ugeskr Læger* 2000;162:4790-4.
- Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med* 1997;337:1500-5.
- Gilbert M, Busund R, Skagseth A et al. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet* 2000 ;355:375-6.
- Davies IK. Hypothermia: Physiology and clinical use. I: Gravle PG, Davis RF, Kurusz M et al, red. *Cardiopulmonary bypass*. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2000:197-213.
- Lloyd EL. Accidental hypothermia. *Resuscitation* 1996;32:111-24.
- Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM* 2002;95:775-85.
- Rudolph SF, Mantoni T, Belhage B. Patofysiologi ved accidental hypotermi. *Ugeskr Læger* 2007;169:3845-9.
- Weinberg AD. Hypothermia. *Ann Emerg Med* 1993;22:370-7.
- American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part IV. Special resuscitation situations. *J Am Med Assoc* 1992;268:2244-6.
- American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for doctors*. Student Course Manual 2004.
- Jurkovich GJ, Greiser WB, Luteran A et al. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma* 1987;27:1019-24.
- American Heart Association. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Guidelines 2005 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care – An International Consensus on Science. *Circulation* 2006;112:136-8.
- Auerbach PS. Some people are dead when they're cold and dead. *JAMA* 1990;264:1856-7.
- Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia. *JAMA* 1990;264:1842-5.
- Bender PR, Debehne DJ, Swart GL et al. Serum potassium concentration as a predictor of resuscitation outcome in hypothermic cardiac arrest. *Wilderness Environ Med* 1995;6:273-82.
- Kjærgaard B, Bach P. Warming of patients with accidental hypothermia using warm water pleural lavage. *Resuscitation* 2006;68:203-7.
- Kjærgaard B, Tolboll P, Lydych S et al. A mobile system for the treatment of accidental hypothermia with extracorporeal circulation. *Perfusion* 2001;16:453-9.
- Bierens JJLM. *Handbook on drowning*. Berlin: Springer-Verlag, 2006.

Helicobacter-arters mulige betydning ved leversygdomme

Stud.med. Maria Engedal Rasmussen,
læge Liv Ebbeskov Lauritsen & overlæge Leif Percival Andersen

Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 9301 og
Infektionshygiejnisk Enhed 9101, og
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Resume

Helicobacter-arter er fundet i ekstragastrisk væv hos mennesker og mus, og det er påvist, at hepatisk infektion med *H. hepaticus* forårsager kronisk hepatitis og hepatocellulært karcinom (HCC) hos mus. Der er gennemgået 18 studier, der omhandler mennesker med sygdomme i det hepatobiliære system. I studier med HCC-patienter blev der fundet resultater, der kunne tyde på en patogen effekt af *Helicobacter*-arter, hvorimod der i andre studier ikke blev fundet en lignende tendens. Samlet set foreligger der

ikke beviser for *Helicobacter*-arters mulige involvering i udviklingen af sygdomme i det hepatobiliære system.

Et paradigmeskift tog form, da *Warren & Marshall* i 1982 isolerede bakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) og påviste dens ætiologiske rolle i udviklingen af mavesår [1, 2].

En opdagelse, som de i 2005 modtog nobelprisen i medicin og fysiologi for.

I dag ved man, at denne bakterie også er den vigtigste årsag til andre gastroduodenale sygdomme herunder kronisk gastritis, mucosaassocieret lymfoidt væv (MALT) lymfom og ventrikeltumor, og *H. pylori* klassificeres som et klasse I-karcinogen [3].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Helicobacter-arter

H. pylori er en gramnegativ, krum og bevægelig stavformet bakterie, som inficerer ventriklens slimhinde og inducerer kronisk inflammation heri. Adskillige virulensfaktorer er blevet identificeret, herunder enzymet urease, der ved omdannelse af urinstof skaber et pH-neutralt mikromiljø omkring bakterien, flageller og adhæsioner, hvilket muliggør penetration af mucinlaget og adhæsion til epitelcellerne. Toksinet vakuolerende cytotoxin A (Vac A) inducerer beskadigelse og apoptose af celler. En anden vigtig virulensfaktor er *Cytotoxin-Associated Gene Pathogenicity Island (cag-PAI)*, et sekretionsapparat, der translokerer proteinproduktet CagA ind i ventriklens epitelceller. Sammenlignet med CagA-negative *H. pylori*-stammer er infektion med CagA-positive *H. pylori*-stammer associeret med øget risiko for udvikling af mavesår og ventrikeltumor [4].

H. pylori-infektion forekommer globalt, dog med signifikante forskelle i prævalens både lokalt og internationalt. Generelt er prævalensen højest i udviklingslande. Dette tilskrives de ringere hygiejneforhold, der kan øge risikoen for erhvervelse af bakterien. Man mener, at smitte hovedsagelig sker i barndommen, og at risikoen for at blive smittet herefter er dalende. Efter kolonisering af ventriklens epitelceller der resten af livet, medmindre den behandles.

Kilder til infektion diskuteres til stadighed, og forurenede drikkevand er blevet foreslået som potentiel smittekilde. Desuden mener man, at interfamilær transmission af smitte er almindelig [5]. Der benyttes flere metoder til påvisning af *H. pylori*. Af disse metoder er polymerasekædereaktion (PCR)-analyse den mest følsomme, idet selv meget små mængder materiale kan måles. Generelt bruges primere, der er rettet mod 16S rRNA-genet og kan identificere 26 forskellige *Helicobacter*-arter, hvoraf hovedparten ikke er dyrkbare [6].

I det sidste årti er nye *Helicobacter*-arter blevet isoleret fra dyr, og lejlighedsvis er disse nye arter blevet påvist hos mennesker. Arterne inddeles i tre grupper efter tilholdssted (Tabel 1) [7]. Der findes således ventrikulære, intestinale og hepatobiliære *Helicobacter*-arter.

Lever sygdomme

Cirrhosis hepatis er en af hepatologiens store områder grundet den alvorlige prognose, denne patientgruppes jævnlige kontakt med sundhedsvæsenet og den betydelige kliniske indsats, som sygdommen kræver. Det er en forholdsvis almindelig sygdom med en incidens i Danmark på ca. 1.500 personer pr. år og en prævalens på ca. 8.000 personer. Cirrose anses for at være en risikofaktor for udvikling af hepatocellulært karcinom (HCC). Forskellige leversygdomme resulterer i cirrose heriblandt immunologiske leversygdomme, såsom autoimmun hepatitis (AIH), primær biliær cirrose (PBC) og primær skleroserende kolangitis (PSC), alle sammen sygdomme, hvor man endnu ikke kender de ætiologiske faktorer eller patogenesen. Fælles for disse er, at de både har genetiske og immu-

Tabel 1. Oversigt over *Helicobacter*-arter.

Helicobacter-arter	Sygdom hos mennesker	Vært
<i>I ventriklens</i>		
<i>H. pylori</i>	Gastritis, ulcus	Mennesker
<i>H. heilmannii</i>	Gastritis, ulcus	Mennesker
<i>H. felis</i>	?	Katte
<i>H. salmonis</i>	?	Katte, hunde
<i>H. muridarum</i>	?	Gnavere
<i>I intestinalkanalen</i>		
<i>H. cinaedi</i>	Enteritis, sepsis	Hamstere
<i>H. fennelliae</i>	Enteritis, sepsis	Mennesker
<i>H. westmeadii</i>	Enteritis, sepsis	Mennesker? ^a
» <i>H. rappini</i> «	Enteritis, sepsis	Gnavere
<i>H. pullorum</i>	Enterocolitis	Fjerkræ
<i>H. canadensis</i>	Enteritis	Mennesker? ^a
<i>I det hepatobiliære system</i>		
<i>H. bilis</i>	Kolecystitis	Katte, hunde
<i>H. rappini</i>	Kolecystitis	Gnavere
<i>H. pullorum</i>	Kolecystitis	Fjerkræ
<i>H. pylori</i>	Biliær hepatitis? ^a	Mennesker

a) Sporadiske/kasuistiske beskrivelser, der ikke er konfirmerede eller sandsynliggjorte.

nologiske relationer, og at de i starten arter sig som kronisk hepatitis for senere at udvikle sig til cirrose. Defekten i immunsystemet kunne være sekundær til en bakteriel infektion eksempelvis med *Helicobacter*-arter.

Incidensen for PBC og PSC er henholdsvis ca. 50 og 35 personer pr. år, mens den for AIH er ca. 250 personer pr. år.

Hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) er velkendte ætiologiske faktorer for levercirrose og er blevet klassificerede som type I-levercarcinogener af International Agency for Research on Cancer (IARC) [3, 8]. Både virale egenskaber og værtsforhold menes at have indflydelse på udfaldet af HBV- og HCV-infektion og udvikling af cirrose, men disse kan ikke forklare den epidemiologiske variation af sygdommen. Ikke alle med hepatitis får cirrose, og ikke alle med cirrose får HCC [9]. Dette har rejst spørgsmålet om, hvorvidt koinfektion med *Helicobacter*-arter kan være en faktor, der fører til progression.

Hepatocellulært karcinom (HCC) er globalt set en af de hyppigst forekommende cancerformer. Den er fremherskende især i Asien og Afrika og er relateret til kronisk hepatitis og cirrose. I Danmark er incidensen af HCC ca. 250 personer pr. år, og hovedparten ses i forbindelse med cirrose. Patogenesen for HCC er ikke klarlagt i detaljer, men man ved, at for cirrotiske patienter er risikoen for udvikling af HCC 50 gange forøjet. Sygdommen er dødelig, og de fleste patienter dør inden for et år efter diagnose.

For de fleste af de ovenfor nævnte sygdomme findes der ingen kausal behandling ud over levertransplantation [10].

Lever sygdomme og Helicobacter-arter

I de seneste år har man i studier påvist, at *Helicobacter*-arter kan være associeret til leversygdomme hos visse dyrearter, så-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Søgeresultater fra PubMed, maj 2007.

Søgeord	Antal artikler	Antal artikler benyttet
<i>Helicobacter</i> + lever + hepatocellular carcinoma	49	6
<i>Helicobacter</i> + lever + cirrhosis + hepatitis	36	6
<i>Helicobacter</i> + lever + primary biliary cirrhosis	20	1
<i>Helicobacter</i> + lever + primary sclerosing cholangitis	13	4
<i>Helicobacter</i> + lever + chronic cholecystitis	3	1
I alt	121	18

som hunde (*H. canis*), fjerkræ (*H. pullorum*), mus (*H. hepaticus* og *H. bilis*), og aber (*H. cinaedi*) [11-14].

I 1992 påviste Ward *et al*, at hepatisk infektion med *H. hepaticus* inducerede hepatocellulært karcinom hos mus [15]. Efterfølgende har man i eksperimentelle studier med mennesker koblet forskellige *Helicobacter*-arter til andre hepatobiliære sygdomme, såsom PSC og PBC. Hos patienter med HCC er der påvist en høj forekomst af *Helicobacter*-arter i leverbiopsier, hvilket kan tyde på, at *Helicobacter*-arter spiller en rolle i karcinogenesen af HCC ligesom det er tilfældet med *H. pylori* i forbindelse med cancer ventriculi [16].

Metode

Der blev søgt artikler i PubMed-databasen i maj 2007. Resultaterne fremgår af Tabel 2. Det skal bemærkes, at flere artikler gik igen i de forskellige søgninger.

Inklusionskriterierne var: 1) Artiklerne skulle være engelsksprogede, 2) artiklerne skulle være originalarbejder, 3) artiklerne skulle bero på studier med mennesker, og 4) *Helicobacter*-arter og leversygdom skulle være artiklernes primære tema. De fleste serologiske test påviser antistoffer mod *H. pylori*. Da mavesækken er det primære infektionsfokus ved *H. pylori*-infektion, og leveren er et eventuelt sekundært fokus, kan man ved påvisning af antistoffer mod *H. pylori* ikke skelne mellem infektion på de to lokalisationer. Derfor er studier, der kun er baseret på påvisning af antistoffer mod *H. pylori*, ekskluderet.

Resultater

Helicobacter-arter og hepatocellulært karcinom

Der blev fundet seks artikler (Tabel 3), hvori associationen mellem hepatisk *Helicobacter*-infektion og primær HCC er blevet undersøgt [8, 17, 20, 22, 23, 26]. Der er stor overensstemmelse mellem resultaterne. I alle undersøgelser med undtagelse af et studie [17] detekteredes *Helicobacter*-arter signifikant hyppigere i levervæv fra HCC-patienter end i væv fra patienter uden ondartede leverlidelser. Avenaud *et al* [17] opnåede ikke signifikans formodentlig grundet et lille materiale, men konkluderede alligevel, at hepatisk *Helicobacter*-infektion var hyppigere hos HCC-patienter end hos patienter uden ondartede leverlidelser.

Resultaterne i de gennemgåede studier er således sammenfaldende, hvorfor konklusionerne også er enslydende: *Helicobacter*-arter kan detekteres i levervæv fra HCC-patienter og indgår muligvis i hepatokarcinogenesen.

Helicobacter arter og primær biliær cirrose/ primær skleroserende kolangitis og kronisk cholecystitis

Fra de fem artikler (Tabel 3), der omhandler PBC og PSC udledes der ikke en kausal sammenhæng mellem *Helicobacter*-infektion og udvikling af PBC eller PSC [12, 18, 19, 24, 25]. Nilsson *et al* [12] fandt dog signifikant forskel i forekomsten af *Helicobacter*-arter hos patienter med PBC/PSC og en kontrolgruppe og kunne derfor ikke udelukke, at *Helicobacter*-arter muligvis har en udløsende effekt på disse sygdomme. Krasinskas *et al*'s [24] undersøgelse for forekomsten af *Helicobacter* hos patienter med PSC viste et lavere antal end Nilssons og var ikke signifikant. Tanaka *et al* [25] konkluderede, at der ikke foreligger noget bevis for, at PBC er associeret med bakteriel infektion. En konklusion Boomkens *et al* [18] tilsluttede sig.

Fallone *et al* [19] undersøgte galde opsamlet via endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP). Ud af 125 patienter var ingen positive for *Helicobacter*-DNA. Dette resultat stemmer ikke overens med resultater fra studiet foretaget af Fox *et al* [21]. Heri undersøgte man galdeblærevæv og galde fra chilenerne med kronisk kolekystitis, og der blev detekteret *Helicobacter*-arter hos henholdsvis 39% og 57%.

Helicobacter-arter og cirrose og/eller hepatitis

I to ud af seks studier, hvori man har undersøgt *Helicobacter*-arter i forbindelse med cirrose og/eller hepatitis, har man opnået signifikante resultater (Tabel 4) [9, 16, 27-30]. Dore *et al* [16] fandt signifikant oftere *Helicobacter*-arter i leveren hos HCC-patienter med HCV-relateret cirrose end hos patienter uden HCC, mens Rocha *et al* [9] signifikant oftere fandt *Helicobacter*-arter hos patienter med HCV-relateret cirrose med og uden HCC end hos patienter kun med HCV. Caséra *et al* [30] fandt en højere forekomst af *Helicobacter*-arter hos patienter med HCV og cirrose end hos patienter med HCV uden cirrose og en kontrolgruppe, men forskellen var dog ikke signifikant.

Pellicano *et al* [28] påviste en høj prævalens af hepatisk *Helicobacter*-infektion hos patienter med HCV-relateret cirrose og HCC og mente trods manglende signifikans at have påvist en association mellem *Helicobacter*-arter og progression af hepatitis. Ponzetto *et al* [29] udledte samme konklusion dog uden at have benyttet en kontrolgruppe. Coppola *et al* [27] mener ikke, at deres studie kan understøtte en sådan associationshypotese. De mener derimod, at *Helicobacter*-arter muligvis optræder som harmløse organismer, der kan kolonisere leveren sekundært til leversygdom, og at studier med fund af positiv association er et udtryk for dette. I en kommentar til Coppolas publikation, stiller Wadström *et al* [31] spørgsmålstegn ved de benyttede undersøgelsesmetoder og rejser dermed tvivl om dette studies resultater.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Resultater fra studier med patienter med hepatocellulært karcinom (HCC), primær skleroserende kolangitis (PSC) eller primær biliær cirrose (PBC).

Reference	Studiedesign	Væv	Studeret sygdom	Helicobacter-arter i casegruppen n/N	Helicobacter-arter i kontrolgruppen n/N	Identificeret organisme	Signifikans
Avenaud et al [17]	Case-kontrol	Lever	HCC	8/8 (HCC)	1/8 (kontrol)	<i>H. pylori</i> , <i>H. felis</i>	-
Boomkens et al [18]	Case-kontrol	Lever	PSC, PBC	4/18 (PBC) 5/13 (PSC)	3/9 (HBV) 5/14 (AC) 2/6 (NCML)	<i>H. pylori</i> , <i>H. pametensis</i>	-
Fallone et al [19]	Observation	Galde	PSC, pankreatitis, sten, maligne tilstande	0/125	Ingen kontrolgruppe		
Fan et al [20]	Case-kontrol	Lever	HCC	9/15 (HCC)	0/13 (kontrol)	<i>H. pylori</i>	+
Fox et al [21]	Case-kontrol	Galde, galdeblære	Kronisk kolecytitis	13/23 (fra galde) 9/23 (fra galdeblærevæv)	0/2 (kontrol)	<i>H. bilis</i> , <i>H. pullorum</i> , » <i>H. rappini</i> «	-
Huang et al [22]	Case-kontrol	Lever	HCC	8/20 (HCC)	0/16 (kontrol)	<i>H. pylori</i>	+
Ito et al [23]	Case-kontrol	Lever	HCC	13/15 (HCC)	0/10 (cirrose) 0/7 (kontrol)	<i>H. pylori</i>	+
Krasinskas et al [24]	Case-kontrol	Lever	PSC	7/25 (PSC)	3/31 (NBS)	<i>H. pylori</i> , andre <i>Helicobacter</i> -arter	-
Nilsson et al [12]	Case-kontrol	Lever	PSC, PBC	9/12 (PSC) 11/12 (PBC)	1/13 (NCLC) 0/10 (kontrol)	<i>H. pylori</i>	+
Tanaka et al [25]	Case-kontrol	Lever	PBC	1/29 (PBC)	0/8 (PSC) 0/6 (HCV) 0/4 (HBV) 0/7 (kontrol)	<i>H. pylori</i> , <i>H. pullorum</i>	+
Verhoef et al [26]	Case-kontrol	Lever	HCC	9/20 (HCC)	3/31 (kontrol)	<i>H. pylori</i>	+
Xuan et al [8]	Case-kontrol	Lever	HCC	17/28 (HCC)	17/25 (ventrikelcancer) 1/52 (kontrol)	<i>H. pylori</i>	+

AC = alkoholisk cirrose; HBV = hepatitis B-virus; HCV = hepatitis C-virus; NCML = noncirrotisk metabolisk leversygdom; NBS = nonbiliær sygdom; NCLC = non-kolestatisk levercirrose.

Tabel 4. *Helicobacter*-positive leverbiopsier fra studier af patienter med hepatitis C-virus (HCV), cirrose og hepatocellulært karcinom (HCC).

Reference	Kontrol n/N	HCV n/N	Cirrose + HCV, n/N	HCC + cirrose + HCV, n/N	Identificeret organisme	Signifikans
Coppola et al [27]	0/7	0/27		0/21		-
Dore et al [16]		4/18	1/12	16/11	<i>H. pylori</i>	+
Pellicano et al [28]	2/6			17/20	<i>H. pylori</i> , <i>H. pullorum</i>	-
Rocha et al [9]	1/24	1/29	17/25	19/31	<i>H. pylori</i>	+
Ponzetto et al [29]				23/25	<i>H. pylori</i> , <i>H. pullorum</i>	-
Castéra et al [30]	4/26	7/41	5/12		<i>H. pylori</i>	-

Diskussion

I alle de gennemgåede studier anvendes PCR-analyse som detekteringsmetode. Der er flere problemer forbundet med denne metode. Dels risikoen for falsk positive, da vævet kan være kontamineret med *Helicobacter*-DNA, dels det faktum, at man ikke med sikkerhed ved, hvad der detekteres med disse primere. I princippet kunne der eksistere vævskomponenter med samme sekvenser, således at det er disse, der træder frem ved elektroforesen. Med PCR-analyse kan man desuden ikke differentiere mellem levende, dormante og døde organismer. Detektering af *Helicobacter*-DNA kan således hidrøre fra eksempelvis fagocyterede bakterier bragt fra ventriklen til leveren af professionelle antigenpræsenterende celler.

Dyrkning af *Helicobacter*-arter fra levervæv kan give det endegyldige svar på, om disse bakterier er levedygtige i et ekstragastrisk miljø, men denne metode har vist sig at være ubrugelig, måske grundet ukendte næringsbehov blandt *Helicobacter*-arter [19].

I alle tilfælde er de nuværende dyrkningsmetoder langt fra optimale. Størstedelen af de gennemgåede artikler bygger på retrospektive undersøgelser. Dette studiedesign har sine begrænsninger, da flere oplysninger går tabt. Det er således umuligt at udtale sig om, hvornår en kolonisering med *Helicobacter*-arter har fundet sted, og netop denne viden er alt afgørende for at påvise en eventuel ætiologisk rolle. Forudgås levercancer af *Helicobacter*-infektion, eller er *Helicobacter*-in-

Faktaboks

Helicobacter pylori er en gramnegativ, krum og bevægelig stavformet bakterie, som inficerer ventriklens slimhinde og forårsager mavesår

Smitte sker hovedsageligt i barndommen

H. pylori og andre *Helicobacter*-arter er fundet i ekstragastrisk væv hos mennesker og mus, og det er påvist, at eksperimentel hepatisk infektion med *H. hepaticus* forårsager kronisk hepatitis og hepatocellulært karcinom (HCC) hos mus. Man har i flere studier fundet *Helicobacter*-arter i leveren hos patienter med HCC, cirrose, primær biliær cirrose og primær skleroserende kolangitis

HCC er globalt set en af de hyppigst forekommende cancerformer

Hvorvidt *Helicobacter* er af væsentlig betydning ved udvikling af leversygdomme, skal afklares ved yderligere forskning

fektion følgen af ændrede strukturelle forhold i leveren grundet sygdom?

Ligeledes vil konfoundingsfaktorer i høj grad kunne påvirke resultaterne, således at fejlagtige associationer og konklusioner antages. Selektionsbias er endnu et problem, der skal holdes for øje. Da levervæv kun udtages fra patienter med leverlidelser eller fra autopsier, kan det være svært at korrigere for kontrolgruppens konfoundere og risikofaktorer. Derfor er kontrolgruppen måske ikke repræsentativ for den population, der ønskes undersøgt.

I fem ud af seks studier [8, 17, 20, 22, 23, 26], der omhandler *Helicobacter*-arter og primær HCC, fik man signifikante resultater, der kunne støtte tesen om hepatisk *Helicobacter*-infektion som ætiologisk faktor. Et generelt problem med disse studier er de små materialer. Jo mindre materialet er, des større er risikoen for, at tilfældigheder påvirker udfaldet. Da flere uafhængige undersøgelser har givet sammenfaldende resultater, svækkes mistanken om tilfældighedernes spil dog.

I seks studier [9, 16, 27-30] fokuserede man på *Helicobacter*-infektion som korisikofaktor for udvikling af cirrose og HCC hos HCV-inficerede patienter. To studier gav signifikante resultater, der kunne støtte denne tese [9, 16]. De resultater, der er opnået af Dore *et al* [16], kunne understøtte en association mellem hepatisk *Helicobacter*-infektion og progression af hepatitis til cirrose. De resultater, der er opnået af Rocha *et al* [9] kunne være et tegn på, at patienter med leverskader er ekstra modtagelige for bakterielle infektioner, således at *Helicobacter*-arterne er tilfældigt og harmløse tilstedeværende. En anden tolkning kunne være, at hepatisk *Helicobacter*-infektion fører til progression af HCV-relateret cirrose, men ikke af hepatitis alene.

I fire studier har man forsøgt at påvise en sammenhæng mellem *Helicobacter*-infektion og PSC eller PBC [12, 18, 19, 25]. Af disse fik man i et enkelt studie [12] signifikante resultater, men måtte afvise en specifik rolle for *Helicobacter*-arter i forbindelse med PSC, da der ikke var signifikant forskel på forekomsten af *Helicobacter*-arter hos patienter med denne sygdom og patienter med PBC. Der kunne dog foreslås en sammenhæng mellem *Helicobacter*-arter og kolestatiske sygdomme.

Fallone *et al* [19] fandt ikke *Helicobacter*-DNA i deres undersøgelse af galde. Det kunne tænkes, at bakterien adhærer til galdevæggen og derfor ikke detekteres frit i galden. Det kan derfor ikke udelukkes, at bakterien findes i galdeslimhinden. Krasinskas *et al* [24] og Fallone *et al* [19] mener, at det er sandsynligt, at infektiøse organismer fra gastrointestinkanalen kan migrere til galdegangene via papilla Vateri, og at der ikke kan udelukkes en association mellem *Helicobacter*-arter og PSC. Sygdomme i galdeapparatet kan sænke pH i galden, hvorfor bakteriens mulighed for overlevelse fremmes [32]. Det er derfor tænkeligt, at *Helicobacter*-arter kan inficere vævene i dette område sekundært til hepatobiliær sygdom.

Det er tankevækkende, at der i langt de fleste undersøgelser med fund af *Helicobacter*-arter er tale om *H. pylori*. Denne art koloniserer ventriklen, og dette forhold kunne som tidligere nævnt betyde, at *H. pylori* som fagocyterede bakterier kommer fra ventriklen til det hepatobiliære system via blodet. Der kan således være tale om kolonisering af leveren.

Konklusion

Samlet set foreligger der endnu ikke beviser for *Helicobacter*-arters mulige involvering i udviklingen af HCC, cirrose, PBC, PSC eller kronisk kolecystitis. I flere studier har man detekteret *Helicobacter*-arter i leveren hos patienter med disse leversygdomme. Der findes især sammenfaldende resultater i studier af patienter med primær HCC, hvilket styrker mistanken om, at *Helicobacter*-arter kan spille en rolle ved denne sygdom. Resultaterne fra studier af andre hepatobiliære sygdomme er langt mere divergerende. Grundet retrospektive studiedesign og PCR som detektionsmetode kan der ikke siges noget om, hvornår bakterierne har indfundet sig i leveren, eller om, hvorvidt positive fund er tegn på levedygtige organismer. Spørgsmålet om, hvorvidt *Helicobacter*-infektion har fundet sted forud for sygdomsudviklingen og dermed muligvis bærer hele eller dele af skylden, eller om der er tale om sekundær kolonisering som følge af hepatiske forandringer forårsaget af leversygdommen, forbliver ubesvaret.

For at verificere eller falsificere tesen om *Helicobacter*-arters patogene effekt i leveren kræves der yderligere forskning. Især vil man med prospektive studier med større materiale og korrekt selekterede kontrolgrupper kunne tegne et bedre billede af de faktiske forhold.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 27. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med JAust* 1985;142:436-9.
- International agency for research on cancer W. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC, 1994.
- Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005;10:14-20.
- Mitchell HM. *Epidemiology of Infection*. I: Mobley HLT, Mendz GL, Hazel SL, red. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington D.C: ASM Press, 2001: 7-18.
- Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005;10(suppl. S):5-13.
- Andersen LP. New *Helicobacter* species in humans. *Dig Dis* 2001;19:112-5.
- Xuan SY, Li N, Qiang X et al. *Helicobacter* infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2006;12:2335-40.
- Rocha M, Avenaud P, Menard A et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut* 2005;54:396-401.
- Vilstrup H, Ring-Larsen H. *Lever- og galdevejssygdomme*. Medicinsk Kompendium. 16 ed. København: 2004:1647-723.
- Fox JG, Yan L, Shames B et al. Persistent hepatitis and enterocolitis in germ-free mice infected with *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 1996;64:3673-81.
- Nilsson HO, Taneera J, Castedal M et al. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:1072-6.
- Fox JG, Handt L, Sheppard BJ et al. Isolation of *Helicobacter cinaedi* from the colon, liver, and mesenteric lymph node of a rhesus monkey with chronic colitis and hepatitis. *J Clin Microbiol* 2001;39:1580-5.
- On SLW, Hynes S, Wadstrom T. Extragastric *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2002;7:63-7.
- Ward JM, Fox JG, Anver MR et al. Chronic active hepatitis and associated liver-tumors in mice caused by a persistent bacterial-infection with a novel *Helicobacter* species. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1222-7.
- Dore MP, Realdi G, Mura D et al. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2002;47:1638-43.
- Avenaud P, Marais A, Monteiro L et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000;89:1431-9.
- Boomkens SY, de Rave S, Pot RGJ et al. The role of *Helicobacter* spp. in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;44:221-5.
- Fallone CA, Tran S, Semret M et al. *Helicobacter* DNA in bile: correlation with hepato-biliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:453-8.
- Fan XG, Peng XN, Huang Y et al. *Helicobacter* species ribosomal DNA recovered from the liver tissue of Chinese patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clin Infect Dis* 2002;35:1555-7.
- Fox JG, Dewhirst FE, Shen ZL et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;114:755-63.
- Huang Y, Fan XG, Wang ZM et al. Identification of *Helicobacter* species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:1273-7.
- Ito K, Nakamura M, Toda G et al. Potential role of *Helicobacter pylori* in hepatocarcinogenesis. *Int J Molecul Med* 2004;13:221-7.
- Krasinskas AM, Yao Y, Randhawa P et al. *Helicobacter pylori* may play a contributory role in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2265-70.
- Tanaka A, Prindiville TP, Gish R et al. Are infectious agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach. *J Hepatol* 1999;31:664-71.
- Verhoef C, Pot RGJ, de Man RA et al. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1171-4.
- Coppola N, de Stefano G, Marrocco C et al. Absence of *Helicobacter* spp in the liver of patients with primary or metastatic liver cancer. *Hepatology* 2002;36:1300-1.
- Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF et al. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroent* 2004;10:598-601.
- Ponzetto A, Pellicano R, Leone N et al. *Helicobacter* infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? *Med Hypotheses* 2000;54:275-7.
- Castera L, Pedeboscq A, Rocha M et al. Relationship between the severity of hepatitis C virus-related liver disease and the presence of *Helicobacter* species in the liver: a prospective study. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(45):7278-84.
- Wadstrom T, Abu Al-Soud W, Ljungh A et al. Absence of *Helicobacter* species in the liver of patients with primary or metastatic liver cancer. *Hepatology* 2003;38:532-3.
- Leong RWL, Sung JY. *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1037-45.

Central serøs korioretinopati

Reservelæge Sara Brandi Bloch,
stud.med. Mette-Marie Orebo Hansen, overlæge Per Haamann &
professor Michael Larsen

Glostrup Hospital, Øjenafdelingen, og
Københavns Universitet, Sundhedsvidenskabeligt Institut

Central serøs korioretinopati (CSC) er en akut indsættende, undertiden asymptomatisk og kronisk forløbende øjensygdom, der er karakteriseret ved ophobning af klar væske mellem neuroretina og retinas pigmentepitel (**Figur 1**) [1]. Væskeansamlingen ses i relation til svær fokal angiografisk lækage af

fluorescein, en markørsubstans, der vidtgående følger bevægelsen af vand gennem pigmentepitelet ind i lakunen mellem dette og den afløste neuroretina.

I mange tilfælde er der dog ingen sikre tegn på lækage, hvorfor man har overvejet, om der i sådanne tilfælde også kan være en defekt resorption af den subretinale væske [1].

Epidemiologi

CSC forekommer fra tidlig voksenalder, med maksimal incidens nær 45-års-alderen. Sygdommen er noget hyppigere hos mænd end hos kvinder [1].

Forekomsten på hospitalsniveau i København var ti tilfælde pr. 100.000 indbyggere pr. år i perioden 1996-2000. Det