



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 21 369 T2 2006.05.24

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 173 770 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 21 369.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FI00/00377

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 922 684.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/67035

(86) PCT-Anmeldetag: 28.04.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 09.11.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.01.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 20.07.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.05.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: G01N 33/74 (2006.01)

G01N 33/573 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

990992 30.04.1999 FI

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Biohit OYJ, Helsinki, FI

(72) Erfinder:

SIPPONEN, Pentti, FIN-02160 Espoo, FI;  
HÄRKÖNEN, Matti, FIN-02110 Espoo, FI;  
SUOVANIEMI, Osmo, FIN-00570 Helsinki, FI;  
FORSBLOM, Erik, FIN-02360 Espoo, FI

(54) Bezeichnung: Verfahren zur Abschätzung eines Magengeschwürsrisikos

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Abschätzung des Risikos von Ulcus pepticum durch die Bestimmung des Vorliegens und des topographischen Phänotyps einer Gastritis bei einem Individuum.

**[0002]** Die chronische Gastritis ist eine extrem häufige Erkrankung. Es wird geschätzt, dass annähernd die Hälfte der Weltbevölkerung während ihres Lebens eine Gastritis haben wird. Die chronische Gastritis wird am häufigsten durch eine Helicobacter pylori-Infektion verursacht und kann in einer großen Mehrheit der Fälle als immunologische Reaktion gegen dieses Bakterium angesehen werden [1–6].

**[0003]** Die chronische Gastritis ist eine eher einzigartige bakterielle Infektion mit einer charakteristischen Chronizität und lebenslangem Anhalten. Ein spontanes Ausheilen der Gastritis, Normalisierung der Magen-Mucosa sowohl im Antrum als auch im Corpus, ist ein seltenes Ereignis. Für gewöhnlich ist der natürliche Verlauf der chronischen Gastritis eine Abfolge von Veränderungen von der Entzündung bis zur Atrophie, welche die Struktur und Funktion der Magen-Mucosa signifikant verändert. Die Folgen der chronischen Gastritis stellen einige wichtige Erkrankungen dar, welche alle einen Zusammenhang mit einer spezifischen Veränderung oder mit einem bestimmten Stadium im Verlauf der Gastritis aufzuweisen scheinen.

**[0004]** Die bakterielle Infektion führt zu einer einfachen Entzündung, die immunkompetente Lymphocyten, Plasmazellen und häufig Granulocyten in der Magen-Mucosa umfasst [7–11]. Untersuchungen in Kindern und jungen Menschen legen nahe, dass diese chronischen Entzündung der überwiegende, anfängliche Phänotyp der Gastritis im Jugendalter ist. Bei älteren sind Atrophie und intestinale Metaplasie der darunterliegenden Mucosa häufige Phänomene und ihre Prävalenz nimmt mit dem Alter zu [12–18].

**[0005]** Untersuchungen legen ein langsames Fortschreiten der chronischen Gastritis in die Atrophie nahe. Die Gastritis und die nachfolgende Atrophie sind wichtige Ursachen für einige funktionelle und homöostatische Beeinträchtigungen der Magen-Mucosa. Die Atrophie führt, parallel mit der Entwicklung der Atrophie (Verlust der normalen Mucosa-Drüsen), zu einem Versagen der Sekretion von Säure, Pepsinogenen und Gastrin aus der Mucosa des Corpus und des Antrums.

**[0006]** Die Helicobacter pylori-Infektion und die Gastritis sind wichtige Risikofaktoren für Ulcus pepticum sowohl des Zwölffingerdarms als auch des Magens. Die Gastritis geht sowohl dem Zwölffingerdarm- als auch dem Magengeschwür voraus, was einen Kausalzusammenhang zwischen der H. pylori-Infektion, der Gastritis und der Ulcus-Entstehung nahe legt [19, 20]. Die Antrum-Gastritis (auf das Antrum beschränkte Entzündung) und die Pangastritis (Entzündung sowohl des Antrums als auch des Corpus) steigern das Risiko für ein Zwölffingerdarmgeschwür etwa um das 10fache [19]. Die Antrum- und die Pangastritis mit gleichzeitig bestehender Atrophie des Antrums können, im Vergleich mit dem Risiko von Personen mit einem normalen Magen, insbesondere das Risiko eines Magengeschwürs sowohl in kumulativer als auch in relativer Weise um das Mehrfache des Faktors 10 erhöhen [21, 22].

**[0007]** Die Gastritis kann das Risiko eines Geschwürs auch verringern. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Gastritis im Corpus auftritt und in eine ausgeprägte Atrophie fortschreitet. Unabhängig vom Vorliegen oder dem Schweregrad der Läsionen im Antrum wird das Risiko des Ulcus pepticum auf ein Niveau reduziert, welches sogar niedriger ist als das von Personen mit einem normalen Magen.

**[0008]** Im allgemeinen erhöht sich das Risiko für Ulcus pepticum exponentiell mit einem zunehmenden Schweregrad von Läsionen des Antrums (Gastritis und Atrophie), verringert sich aber exponentiell mit einem zunehmenden Schweregrad der Läsionen im Corpus.

**[0009]** Es ist möglich, elektrophoretisch 7 verschiedene Pepsinogene aus der Magen-Mucosa des Menschen zu unterscheiden. Von diesen bilden die 5 schnellsten die immunologisch einheitliche Gruppe des Pepsinogen I. Die anderen zwei bilden die Pepsinogen II-Gruppe. Die Pepsinogene der Gruppe I werden nur in den Hauptzellen und den Schleim sezernierenden Zellen des Corpus-Bereichs des Magens synthetisiert. Im Gegensatz dazu, werden die Pepsinogene der Gruppe II in den Drüsen des gesamten Bereichs des Magens und bis zu einem gewissen Grad auch im oberen Teil des Zwölffingerdarms in den Brunnerschen Drüsen gebildet. Im Serum einer gesunden Person ist die Pepsinogen I-Konzentration ungefähr 6 mal so hoch wie die Pepsinogen II-Konzentration. Bei der atrophenischen Gastritis des Corpus-Bereichs des Magens verringert sich die Pepsinogen I-Konzentration des Serums, wohingegen die Pepsinogen II-Konzentration des Serums auf dem vorherigen Niveau bleibt. Somit spiegelt die Pepsinogen I-Konzentration relativ gut die Zahl der Pepsinogen sezernierenden Zellen im Corpus-Bereich des Magens und ihren Zustand wieder. Je schwerwiegender die atrophi-

sche Gastritis des Corpus-Bereichs des Magens ist, um so niedriger ist die Pepsinogen I-Konzentration des Serums. Eine niedrige Pepsinogen I-Konzentration im Serum zeigt mit einer Sensitivität von über 90% und einer Spezifität von fast 100% eine schwere, atrophische Gastritis des Corpus an [23].

**[0010]** Gastrin wird im Gastrointestinaltrakt in wenigstens drei verschiedenen Formen sezerniert, wobei die immunreaktive Aktivität von all diesen Formen gemessen wird, wenn das Serum-Gastrin bestimmt wird (totales Serum-Gastrin).

**[0011]** Gastrin-Subtypen sind das sogenannte Minigastrin (G-14), das Little-Gastrin (G-17) und das Big-Gastrin (G-34). Physiologisch am wichtigsten sind Gastrin-17 und Gastrin-34. Die Wirkung von Gastrin-17 auf die Sekretion von Salzsäure ist 6 mal so groß wie die von Gastrin-34. Gastrin wird von den sogenannten G-Zellen sezerniert, welche sowohl im Antrum als auch im Duodenum auftreten. Die wichtigsten, beschleunigenden Faktoren der Gastrin-Sekretion sind der Tonus des Nervus Vagus und Protein-Abbauprodukte. Die Sekretion von Gastrin wird von einer Absenkung des pH-Wertes unter 2,5 verzögert. Das vom Antrum sezernierte Gastrin ist zu über 90% vom Gastrin-17-Typ, wohingegen das Gastrin des Duodenums im Wesentlichen vom Gastrin-34-Typ ist [24]. Im nüchternen Zustand wird im Wesentlichen Gastrin-34 im Serum vorgefunden, wohingegen nach einer Mahlzeit das Serum-Gastrin vom Gastrin-17-Typ ist [25]. Die Sekretion von Gastrin-17 kann auch unter Verwendung des sogenannten Proteinstimulationstests untersucht werden. Bei einem solchen Test wird am Morgen eine Blutprobe bei Nüchternheit abgenommen, wonach der Patient eine proteinreiche Standard-Mahlzeit isst und über zwei Stunden Blutproben im Abstand von 15 Minuten abgenommen werden. Die maximale Steigerung zeigt sich nach etwa 20 Minuten.

**[0012]** Bei der atrophischen Antrum-Gastritis ist die Schleimhaut des Antrums atrophiert und somit nimmt deren Gastrin-17-Sekretion ab und dessen Konzentration im Serum ist verringert. Eine verringerte Gastrin-17-Konzentration im Serum wäre somit ein Indikator für eine Antrum-Atrophie und für ein erhöhtes Risiko für Krebs in diesem Bereich. In dem Fall, dass die Schleimhaut des Antrums atrophiert ist, gibt es auch eine verringerte Reaktion im Proteinstimulationstest, was ein sensitiverer Indikator für eine Atrophie als die alleinige Konzentrationsbestimmung zu sein scheint. In der Veröffentlichung WO 96/15456, wird ein Verfahren für ein Screening auf das Risiko für Krebs durch die Bestimmung der Atrophie in verschiedenen Teilen des Magens beschrieben.

**[0013]** Aufgrund der hohen Prävalenz der chronischen Gastritis insbesondere in der älteren Bevölkerung, wäre es jedoch wichtig auch ein Verfahren zur Bestimmung des Vorliegens und der topographischen Phänotypen der chronischen Gastritis zu entwickeln, um das Risiko des damit assoziierten Ulcus pepticum einzuschätzen. Es wäre insbesondere vorteilhaft ein Verfahren zu entwickeln, welches es erlauben würde, diese Bestimmung in einer nicht invasiven Weise durchzuführen, das bedeutet, ohne auf die Entnahme von Biopsieproben der Schleimhaut während einer diagnostischen Magenspiegelung zurückzugreifen zu müssen. Es wäre auch vorteilhaft, ein Verfahren zu entwickeln, welches es nicht nur die Einschätzung des Risikos für ein Ulcus pepticum erlauben würde, sondern ein Verfahren, welches die Unterscheidung zwischen einem Risiko für ein Magengeschwür und jenem für ein Zwölffingerdarmgeschwür erlauben würde.

**[0014]** Die vorstehend genannten Ziele werden mit dem erfundungsgemäßen Verfahren erreicht, welches ein Verfahren zur Einschätzung des Risikos von Ulcus pepticum in einem Individuum betrifft, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

- quantitatives Bestimmen der Pepsinogen I- und Gastrin-17-Konzentrationen in einer Serumprobe des Individuums
- Auswählen eines Verfahrens-spezifischen Referenz- und Grenzwertes für die jeweiligen Analyte,
- Vergleichen der so bestimmten Pepsinogen I- und Gastrin-17-Konzentrationen mit ihrem jeweiligen Verfahren-spezifischen Referenz- und Grenzwert, wobei eine Pepsinogen I- und Gastrin-17-Konzentration des Serums oberhalb der Obergrenze des jeweiligen Referenzwertes, oder eine Pepsinogen I-Konzentration des Serums oberhalb der Obergrenze ihres Referenzwertes in Kombination mit einer Gastrin-17-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches oder unterhalb ihres Grenzwertes ein erhöhtes Risiko für Ulcus pepticum im Individuum anzeigt.

**[0015]** Die vorliegende Erfindung schließt somit einen Schritt der Identifizierung eines Individuums, das entweder eine Pepsinogen I- und Gastrin-17-Konzentration oberhalb der Obergrenze des jeweiligen Referenzwertes oder eine Pepsinogen I-Konzentration des Serums oberhalb der Obergrenze ihres Referenzwertes in Kombination mit einer Gastrin-17-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches oder unterhalb ihres Grenzwertes, als Individuum mit einem erhöhten Risiko oder einer Prädisposition für Ulcus pepticum ein.

**[0016]** Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung schließt das Verfahren auch den Schritt einer Diagnose des Individuums auf eine Helicobacter pylori-Infektion durch die Bestimmung von Helicobacter pylori-Antikörpern in der Serum-Probe ein.

**[0017]** Das erfindungsgemäße Verfahren verwendet somit in Kombination zwei oder bevorzugt drei Bestimmungen, nämlich eine Bestimmung des Serum-Pepsinogens I (PGI), des Gastrin-17 (G-17) und gegebenenfalls auch von Helicobacter pylori-Antikörpern, aus einer Serumprobe eines Patienten, der auf das Risiko für Ulcus pepticum hin untersucht werden soll.

**[0018]** Die unterschiedlichen Verfahren zur Bestimmung des PGI, des G-17 und der Helico-Antikörper sind als solche dem Fachmann wohl bekannt und es gibt auch kommerziell erhältliche Kits zur Durchführung der Bestimmungen. Solche Verfahren sind für gewöhnlich immunologische Verfahren, die mono- oder polyclonale Antikörper gegen die Analyte verwenden. Die zu verwendenden Nachweisverfahren schließen zum Beispiel die Messung der Absorption, Fluoreszenz oder Lumineszenz ein. Es ist auch möglich, alle drei Messungen gleichzeitig, zum Beispiel in verschiedenen Vertiefungen auf der gleichen Mikroplatte, durchzuführen, wobei das kombinierte Testsystem eine besonders praktisches Verfahren zur Diagnose bereitstellt.

**[0019]** Die Erfindung schließt einen Schritt des Vergleichs der gemessenen Analyt-Konzentrationen mit Verfahren-spezifischen Grenz- und Referenzwerten für die Analyte ein. Die Auswahl von solchen Werten ist dem Fachmann wohl bekannt und hängt von der für das Bestimmungsverfahren zur Bestimmung der Anlayt-Konzentrationen gewählten Spezifität und Sensitivität ab, siehe zum Beispiel William J Marshall, Clinical Chemistry, dritte Ausgabe (1995), Mosby.

**[0020]** Für die Bestimmung von Helicobacter pylori-Antikörpern sind eine Vielzahl von kommerziellen Kits erhältlich (zum Beispiel: Orion Pyloriset EIA-G, Pyloriset EIA-A, EIA 2G von Roche und Pyloristat von Whittaker Bioproducts). Antigene können aus Helicobacter pylori-Bakterien in verschiedener Weise hergestellt werden [26] und sie sind ebenfalls kommerziell erhältlich.

In den anhängenden Zeichnungen

**[0021]** veranschaulicht [Fig. 1](#) die topographischen Phänotypen der chronischen Gastritis und die assoziierten Risiken für Erkrankungen des Magens und

**[0022]** veranschaulicht [Fig. 2](#) den Zusammenhang zwischen den serologischen Untersuchungen für SPGI, G-17 und der Helicobacter pylori-Infektion und den topographischen Phänotypen der chronischen Gastritis.

**[0023]** In der Erfindung wird der Ausdruck "Topographie" oder "topographisch" als Bezug auf die Lokalisierung der Gastritis im Magen verwendet. Sowohl in der Corpus- als auch in der Antrum-Mucosa unterscheidet man zwischen den Phänotypen: normal, Gastritis (oberflächliche Gastritis) und atrophische Gastritis, wobei die atrophische Gastritis dann ihrerseits wieder gemäß dem Schweregrad in gering-, mittel- und hochgradige atrophische Gastritis eingeteilt wird.

**[0024]** Wie aus der [Fig. 1](#) ersichtlich ist, besteht ein erhöhtes Risiko (im Vergleich zu Individuen mit einem gesunden Magen, in den Figuren mit R gekennzeichnet) für ein Magen- und insbesondere für ein Zwölffingerdarmgeschwür, wenn die Gastritis sowohl in der Corpus- als auch in der Antrum-Mucosa einen oberflächlichen oder geringgradig atrophischen Phänotyp hat, wobei das Risiko insbesondere mit zunehmendem Schweregrad der Antrum-Gastritis zunimmt. In diesem Fall sind sowohl die Pepsinogen-I als auch die Gastrin-17 Konzentration des Serums über ihre Referenzwerte erhöht, wobei die Obergrenze des Referenzwertes, abhängig von der für das fragliche Verfahren vereinbarten Spezifität und Sensitivität, für PGI 25–120 µg/l ist. Das Gastrin-17 wird auch über seinen Normal- oder Referenzwerten liegen, welche im Bereich von 2–25 pmol/l liegen. Für die Positivität bezüglich Helicobacter pylori liegt der Grenzwert des Titers bei 200–500.

**[0025]** In einer Situation, in der das Corpus normal ist oder die Gastritis im Corpus einen oberflächlichen Phänotyp hat und die des Antrums einen mittelgradig oder hochgradig atrophischen Phänotyp hat, besteht ein erhöhtes Risiko insbesondere für ein Magengeschwür (ebenso für Magenkrebs). In dieser Situation ist die Pepsinogen I-Konzentration, wie oben gezeigt, immer noch oberhalb der Obergrenze ihres Referenzwertes, aber der Gastrin-17-Wert ist im Normalbereich, an seinem unteren Referenzwert oder unterhalb seines Grenzwertes für hochgradige Atrophie, welcher abhängig von der Spezifität und Sensitivität des Verfahrens bei 0,1–2 pmol/l liegt. Dieses Verfahren kann mit einem Proteinstimulationstest durch Messen der Gastrin-17-Konzentration im Serum in der Grundliniensituation und dann nach einer Protein-Stimulation, zum Beispiel nach einer

proteinreichen Standardmahlzeit, kombiniert werden. Eine fehlende Reaktion in diesem Test begründet das Risiko für ein Magengeschwür.

**[0026]** Aus den Figuren kann ebenfalls ersehen werden, dass bei zunehmendem Schweregrad der atrophischen Corpus-Gastritis mit keiner oder nur oberflächlicher Antrum-Gastritis, die Pepsinogen I-Konzentration des Serums unter den Grenzwert fällt, was ein erhöhtes Risiko für Krebs und perniziöse Anämie anzeigt, wobei der Grenzwert, abhängig von der Spezifität und Sensitivität des gewählten Verfahrens, 20–30 µg/l ist. Die Gastrin-17-Konzentration ist, wie oben angedeutet, immer noch über ihrem Referenzwert.

**[0027]** Bei zunehmendem Schweregrad sowohl der atrophischen Gastritis des Antrum als auch des Corpus ist die Pepsinogen I-Konzentration des Serums unterhalb ihres Grenzwertes, was auf ein erhöhtes Risiko für Krebs hinweist und die Gastrin-17-Konzentration des Serums ist bei der Untergrenze ihres Referenzwertes oder unterhalb ihres Grenzwertes, was ein erhöhtes Risiko für Krebs anzeigt. Diese Phänotypen der Gastritis sind mit einem sehr hohen Risiko für Magenkrebs assoziiert.

**[0028]** Die Verwendung des kombinierten Verfahrens zur Ermittlung von Phänotypen der Gastritis der Mucosa in den verschiedenen Bereichen des Magens wird, wie sie voranstehend beschrieben ist, in Tabelle 1 gezeigt.

**[0029]** Tabelle 1 Kombiniertes Verfahren für Pepsinogen I und Gastrin-17 zur Bestimmung der Phänotypen einer Gastritis der Mucosa des Corpus-Bereichs oder Antrum-Bereichs des Magens.

Tabelle 1

Topographie & Phänotyp		CORPUS		
		1 – 3	4 - 5	Test
A	1- 3	> Obergr. d. Referenzw.	< Grenzwert	SPGI
		> Obergr. d. Referenzw. (+)	>> Obergr. d. Referenzw. (+) / (-)	SG-17 Helico
R	4- 5	> Obergr. d. Referenzw.	< Grenzwert	SPGI
		Normal oder ≤ Grenzwert (+)	< Grenzwert (-)	SG-17 Helico

Phänotyp:

- 1 = normal,
- 2 = oberflächliche Gastritis,
- 3 = geringgradige,
- 4 = mittelgradige,
- 5 = hochgradige atrophische Gastritis
- SPGI = Serum-Pepsinogen I
- SG-17 = Serum-Gastrin-17

Literaturverzeichnis:

1. MARSHALL, BJ, WARREN JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancer* 1984, i: 1311–1314.
2. GOODWIN CS: The Sydney System: microbial gastritis. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991, 6: 235–237.
3. DIXON MF: Helicobacter pylori and peptic ulceration: histopathological aspects. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991, 6: 125–130.
4. RAUWS EAJ, LANGENBERG W, HOUTHOFF HJ ZANEN HC, TYTGAT GNJ: Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 1988, 94: 33–40.
5. SIURALA M, SIPPONEN P, KEKKI M: Campylobacter pylori in a sample of Finnish population: relation to

- morphology and functions of the gastric mucosa. *Gut* 1988, 29: 909–916.
6. PRICE AB, LEVI J, DOLBY JM, DUNSCOMBE PL, SMITH A, CLARK J, ET AL: *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease; microbiology, pathology and scanning electron microscopy. *Gut* 1985, 26: 1183–1188.
  7. MISIEWICZ JJ: The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991, 6: 207–208.
  8. PRICE Ab: The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991, 6: 209–222.
  9. WHITEHEAD R, TRUELOVE SC, GEAR MWL: The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972, 25: 1–11.
  10. CORREA P: Chronic gastritis: a clinico-pathological classification *Am J Gastroenterol* 1988, 83: 504–509.
  11. YARDLEY, JH. Pathology of chronic gastritis and duodenitis. In *Gastrointestinal Pathology Herausg.* Goldman H, Appelman HD, Kauffman N Baltimore: Williams und Wilkins, 1990, S. 69–143.
  12. SIURALA M, SIPPONEN P, KEKKI M: Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1985, 20 (Suppl. 109): 69–76.
  13. SIURALA M, VARIS K, KEKKI M: New aspects on epidemiology, genetics, and dynamics of chronic gastritis. *Front Gastrointest Res* 1980, 6: 148–165.
  14. CHELI R, SANTI I, CIANCAMERA G, CANCIANI G: A clinical and statistical follow-up of atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973, 18: 1061–1066.
  15. CHELI R, PERASSO A, GIACOSA A: *Gastritis*, Berlin: Springer Verlag, 1987.
  16. SIPPONEN P, KEKKI M, SIURALA M: Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Br J Cancer* 1984, 49: 521–530.
  17. VILLAKO K, SIURALA M: The behaviour of gastritis and related conditions in different population samples. *Ann Clin Res* 1981, 13: 114–118.
  18. CHELI R, SIMON L, ASTE H, FIGUS IA, NIGOLD G, BAJTAI A, ET AL: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in asymptomatic Hungarian and Italian population. *Endoscopy* 1980, 12: 105–108.
  19. SIPPONEN P: Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25: 193–196.
  20. SIPPONEN P, AARYNEN M, KAARIAINEN I, KETTUNEN P, HELSKE T, SEPPALA K: Chronic antral gastritis, Lewis a+ phenotype and male sex in predicting coexisting duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1989, 24: 581–588.
  21. SIPPONEN P, SEPPALA K, AARYNEN M, HELSKE T, KETTUNEN P: Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal and gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989, 30: 922–929.
  22. SIPPONEN P, VARIS K, FRAKI O, KORRI U-M, SEPPALA K, SIURALA M: Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without gastritis. A clinical follow-up of 454 patients. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25: 966–973.
  23. VARIS K, KEKKI M, HÄRKÖNEN M, SIPPONEN P & SAMLOFF IM 1991: Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. *Scand J Gastroenterology* 26 (Suppl. 186): 117–123.
  24. BERSON SA & YALOW RS, (1971): Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 60: 215–222.
  25. LAMERS C, HARRISON A, IPPOLITI A & WALSH J (1979): Molecular forms of circulating gastrin in normal subjects and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 76: 1179.
  26. LELWALA-GURUGE J, NILSSON I, JUNGH A & WADSTRÖM T (1992): Cell surface proteins of *Helicobacter pylori* as antigens in an ELISA and a comparison with three commercial ELISA. *Scand J Infect Dis* 24: 457–465.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Einschätzung des Risikos von *Ulcus pepticum* in einem Individuum, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:
  - quantitatives Bestimmen der Pepsinogen I- und Gastrin-17-Konzentrationen in einer Serumprobe des Individuums,
  - Auswählen eines Verfahrens-spezifischen Referenz- und Grenzwertes für die jeweiligen Analyte,
  - Vergleichen der so bestimmten Pepsinogen I- und Gastrin-17-Konzentrationen mit ihrem jeweiligen Verfahren-spezifischen Referenz- und Grenzwert, wobei eine Pepsinogen I- und Gastrin-17- Konzentration des Serums oberhalb der Obergrenze des jeweiligen Referenzwertes, oder eine Pepsinogen I-Konzentration des Serums oberhalb der Obergrenze seines Referenzwertes in Kombination mit einer Gastrin-17-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches oder unterhalb seines Grenzwertes ein erhöhtes Risiko für *Ulcus pepticum* im Individuum anzeigt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei auch eine *Helicobacter pylori*-Antikörper-Bestimmung einer Serum-

probe vorgenommen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gastrin-17-Konzentration des Serums auch unter Verwendung eines Proteinstimulationstests durch Messen der Konzentration in der Grundliniensituation und nach einer proteinreichen Standardmahlzeit gemessen wird, wobei eine fehlende Reaktion auf das Risiko eines Ulcus pepticum hindeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Pepsinogen I und Gastrin-17 immunologisch unter Verwendung eines Kunststoff-, Glas- oder Celluloseträgers bestimmt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Träger eine Mikroplatte ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei ein Nachweisverfahren basierend auf dem Messen von Absorption, Fluoreszenz oder Lumineszenz für die Bestimmung von Pepsinogen I und Gastrin-17 verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei für die Bestimmung der Pepsinogen I-Konzentration ein polyclonaler oder monoklonaler Antikörper gegen Pepsinogen I verwendet wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, wobei für die Bestimmung der Gastrin-17-Konzentration ein polyclonaler oder monoklonaler Antikörper gegen Gastrin-17 verwendet wird.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Verfahren zur Bestimmung von Pepsinogen I, Gastrin-17 und Helicobacter pylori zu einem Kit-Verfahren kombiniert werden, wobei die Bestimmungen gleichzeitig auf einer Mikroplatte unter Verwendung von polyclonalen oder monoklonalen Antikörpern vollzogen werden, ebenso die Nachweisverfahren basierend auf Absorption, Fluoreszenz oder Lumineszenz.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

TOPOGRAPHISCHE PHÄNOTYPEN DER CHRONISCHEN GASTRITIS UND  
DAS RISIKO FÜR ERKRANKUNGEN DES MAGENS

**CORPUS-MUCOSA**

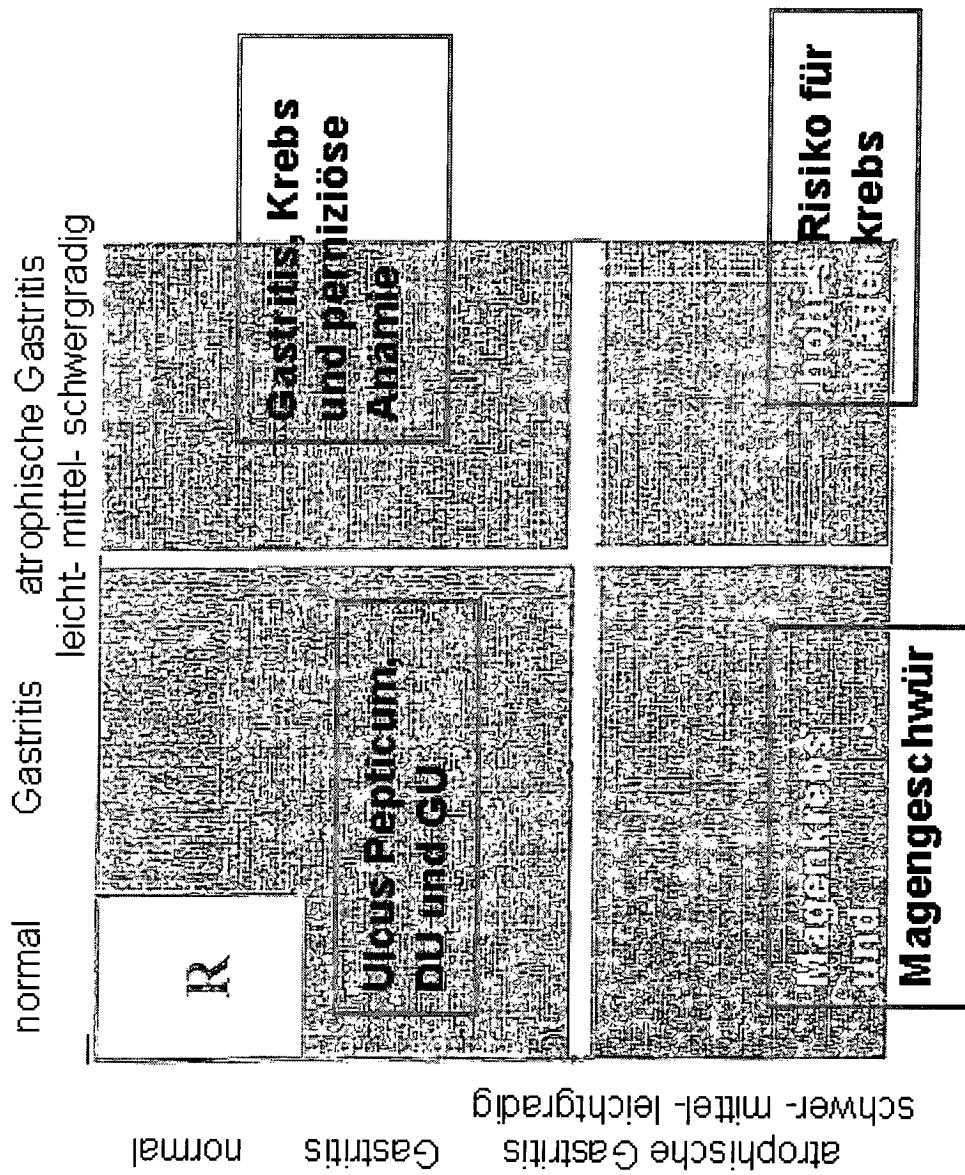


FIG. 1

# SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UND DIE TOPOGRAPHISCHEN PHÄNOTYPEN DER CHRONISCHEN GASTRITIS

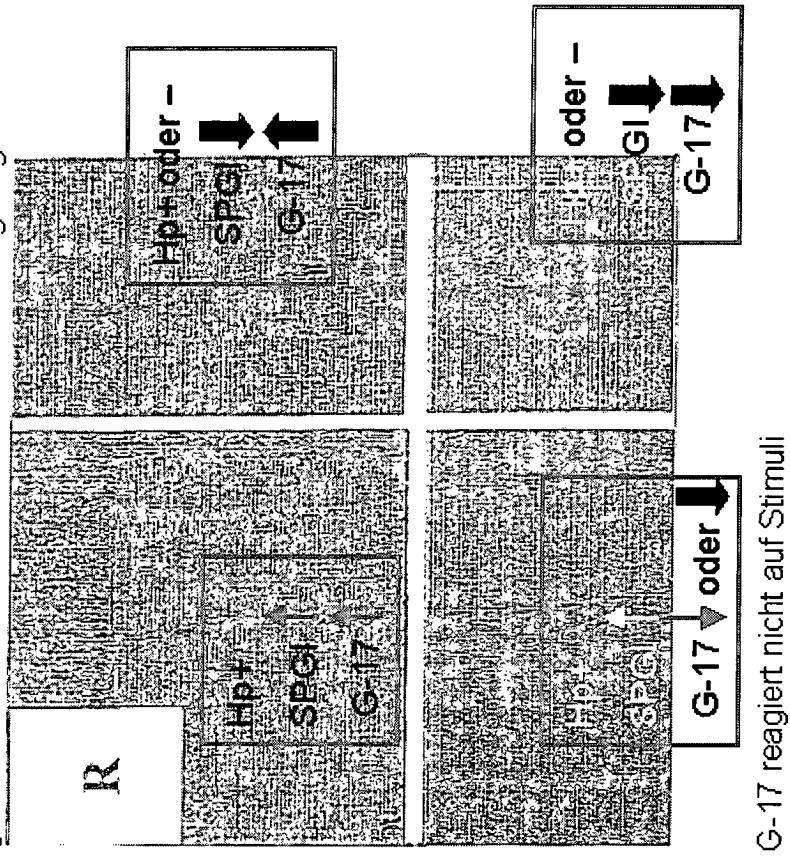
## CORPUS-MUCOSA

normal	Gastritis	atrophische Gastritis leicht- mittel- schwer gradig
--------	-----------	--

schwer- mittel- leichtgradig  
atrophische Gastritis Gastritis normal

ANTRUM-MUCOSA

2  
FIG



G-17 reagiert nicht auf Stimuli