
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και εξωγαστρικές εκδηλώσεις

Ιωάννης Κουντουράς

Η *H. pylori* (*Hp*) λοίμωξη θεωρείται μία από τις συχνότερες μικροβιακές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Ο επιπολασμός της είναι περίπου 80% στις αναπτυσσόμενες χώρες και 20-50% στις ανεπτυγμένες. Ο κίνδυνος μόλυνσης αυξάνεται με την ηλικία, κυμαινόμενος σε χαμηλά ποσοστά στην παιδική ηλικία (10%) και στο ~50% του πληθυσμού σε ηλικία των 50 ετών. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα παιδιά μολύνονται σε ηλικία <10 ετών¹ και στην ηλικία των 20 ετών έως το 75% του πληθυσμού φέρει τον μικροοργανισμό, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες ο ρυθμός εμφάνισης της νόσου βαίνει αυξανόμενος με την ηλικία και πλησιάζει το 25% στις ηλικίες 18-23 ετών.

Το *Hp* αποτελεί καρκινογόνο 1^{ης} κλάσεως σύμφωνα με την WHO και σχετίζεται με την ανάπτυξη πεπτικού έλκους, γαστρικού καρκίνου και MALT λεμφώματος. Εκτός της γαστρικής παθολογίας, μια πλειάδα γαστρεντερικών και εξωγαστρικών κλινικών συνδρόμων, όπως καταγράφεται στη νεότερη αλλά και πρόσφατη βιβλιογραφία, έχει συσχετισθεί με την *Hp* λοίμωξη και περιλαμβάνουν αγγειο-εγκεφαλικές παθήσεις, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, αθηροσκλήρωση, χρόνια κνίδωση, σύνδρομο Raynaud's, σύνδρομο Sjögren's, ημικρανία, επιληψία, αιματολογικές παθήσεις (αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα), ηπατικά νοσήματα (πρωτοπαθής χολική κίρρωση), ροδόχρους ακμή, νευροεγκευλιστικές νόσους [νόσος Alzheimer's (AD), πολλαπλή σκλήρυνση (MS), σύνδρομο Guillain-Barre (GBS), γλαύκωμα], αυτοάνοση παγκρεατίτις, κληρονομικό αγγειοοίδημα, γαστροοισοφαγική

παλινδρομική νόσο, οισοφαγό Barrett's, οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα, βρογχικό άσθμα, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρκίνο παχέος ή άλλες εξωεντερικές νεοπλασίες (καρκίνωμα πνευμόνων, μαστών, παγκρέατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνο).²⁻²⁰

Επισημαίνεται ότι η ενεργός *Hr* λοίμωξη επάγει χυμικές και κυτταρικές ανοσιακές αποκρίσεις που μέσω μοριακής μίμησης προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις με στοιχεία του ξενιστή προκαλώντας εκδήλωση ποικίλων αυτοανώσων νοσημάτων που περιλαμβάνουν αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος, νοσήματα συνδετικού ιστού και αυτοάνοσα νευροεκφυλιστικά νοσήματα.^{10,21-24}

Όσον αφορά τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, η *Hr* λοίμωξη εμπλέκεται σε εξωγαστρικές αγγειακές διαταραχές (προκαλούμενες από αγγειακή δυσλειτουργία, υπέρταση, αρτηριοσκλήρυνση μέσω αυτοάνοσης διεργασίας έναντι του ενδοθηλίου ή αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης αίματος λόγω μείωσης φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12, ισχαιμική νόσο καρδιάς-εγκεφάλου) οι οποίες συχνά αποτελούν παράγοντες κινδύνου για νευροεκφυλιστικά νοσήματα τα οποία περιλαμβάνουν AD, ήπια νοητική έκπτωση (MCI), γλαύκωμα (χαρακτηριζόμενο ως «οφθαλμική AD»), GBS και MS.^{3,10,23-31} Οι αναφερθέντες παράγοντες κινδύνου κυρίως προκαλούν βλάβη του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) που αποτελεί κοινό παρανομαστή της άνοιας ποικίλου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της AD συμβάλλοντας στις κλινικές εκδηλώσεις και επιδεινώνοντας τη AD.^{10,23,32} Στη συνάφεια αυτή, πολύ πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η *Hr* λοίμωξη διεγείρει τα μαστοκύτταρα τα οποία σε καταστάσεις στρες εκλύουν μεσολαβητές που περιλαμβάνουν ισταμίνη, ιντερλευκίνη (IL)-8, τρυπτάση και αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα προκαλώντας διάσπαση του ΑΕΦ.³³ Επιπλέον, η *Hr* λοίμωξη καθαυτή διεγείρει τους αναφερθέντες μεσολαβητές και ποικίλες κυτταροκίνες όπως τον TNF-α που δρα συστηματικά προκαλώντας διάσπαση του ΑΕΦ.³³

Ειδικότερα, η *Hr* λοίμωξη θεωρείται ότι σχετίζεται με αυτοάνοσα συμβάματα που παρατηρούνται σε περιφερικές νευροπάθειες και το GBS όπου αυτοαντισώματα έναντι ειδικών νευρικών στόχων προκαλούν βλάβη του νευρικού ιστού πιθανόν μέσω αποπτώσεως.^{31,34} Πρόσφατα δεδομένα επισημαίνουν, επίσης, ότι η AD σχετίζεται με την παρουσία αντισωμάτων έναντι των νευρώνων και τον σχετιζόμενο αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο.^{10,35}

Με τη χρήση ιστολογικού ελέγχου του γαστρικού βλεννογόνου, ως πρακτικού gold standard διαγνώσεως ενεργού *Hr* λοιμώξεως, αρχικά δεδομένα μας έδειξαν συσχέτιση *Hr* λοιμώξεως και GBS.³¹ Πράγματι, ιστολογική παρουσία *Hr* παρατηρήθηκε σε 12 από 13 (92%) ασθενείς με GBS και μόνο σε 10 από 30 (50%) μάρτυρες ($p=0,02$), ο δε τίτλος των anti-*Hr* IgG αντισωμάτων αντανάκλουσε προχωρημένη κλινική βαρύτητα του συνδρόμου (τα αντισώματα αυτά σχετίζονταν με εμπλοκή των κεντρικών τρημάτων των περιφερικών νευρώνων των ασθενών με GBS).³¹ Τονίζεται ότι οι λοιμώξεις με τα

γαστρεντερικά παθογόνα *Campylobacter jejuni* and *Hp* προηγούνται και συνδέονται με την ανάπτυξη GBS.^{31,34} Άλλοι ερευνητές ανέφεραν παρουσία αντιγαγγλιοσιδικών αντισωμάτων ορού στο 78% και 83% των ασθενών με GBS και AD, αντίστοιχα.³⁴

Νεώτερα δεδομένα έδειξαν παρουσία υψηλού τίτλου anti-*Hp* IgG αντισωμάτων σε 30 ασθενείς με AD συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων.³⁶ Εντούτοις, ενώ το ορολογικό τεστ (τίτλος anti-*Hp* αντισωμάτων) βεβαιώνει την παρουσία *Hp* λοιμώξεως, δεν διαφοροποιεί ενεργό από παλιά *Hp* λοίμωξη.³⁷ Αυτή η διάκριση είναι ουσιώδης, επειδή η ενεργός *Hp* λοίμωξη επάγει τις αναφερόμενες χυμικές και κυτταρικές αποκρίσεις οι οποίες, μέσω μοριακής μίμησης, προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις με συστατικά του νευρικού ιστού, συμβάλλοντας και πιθανόν διαιωνίζοντας την ιστική βλάβη των νευρώνων.²⁵ Επιπλέον, η εκρίζωση της λοιμώξεως πιθανόν να μεταβάλλει την παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών αυτών νόσων συμπεριλαμβανομένης της AD (επιβράδυνση της προόδου ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της AD).¹⁰ Στη συνάφεια αυτή, αρχικά μας δεδομένα δείχνουν ιστολογική και ορολογική συσχέτιση *Hp* λοιμώξεως και γλαυκώματος (χρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα) που επονομάζεται «οφθαλμική» AD.³⁰ Επιπλέον, η επιτυχής εκρίζωση της λοιμώξεως βελτιώνει την ενδοφθάλμια πίεση και παραμέτρους του οπτικού πεδίου.²⁹ Επιπρόσθετα, ο αυξημένος τίτλος των anti-*Hp* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των οφθαλμών φαίνεται ότι σχετίζεται με τη βαρύτητα του γλαυκώματος.³⁸ Τα ευρήματά μας αυτά έρχονται σε συμφωνία με τις ακόλουθες σχετικές μελέτες από Τουρκία, Κίνα, Ινδία και Περσία³⁹⁻⁴² και σε αντίθεση με ορολογικές μελέτες από Καναδά και Ισραήλ.⁴³⁻⁴⁴ Εκτός από τις σύμφωνες μελέτες, υφίσταται κριτική όσον αφορά κυρίως την επιλογή των μαρτύρων από τις μελέτες του Καναδά και Ισραήλ.^{45,46}

Ανάλογα δεδομένα με το γλαύκωμα, παρατηρήθηκαν στη συνέχεια σε σχετικές μελέτες μας που αφορούσαν την AD.²³ Πράγματι, εδείχθη ιστολογική και ορολογική συσχέτιση *Hp* λοιμώξεως και AD.²³ Επίσης, διαπιστώθηκαν υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό των ασθενών με συνοδό παρουσία πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας.²³ Επιπλέον, η επιτυχής εκρίζωση της λοιμώξεως βελτίωσε τις κλινικές παραμέτρους της AD [MMSE: Mini Mental State Examination; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination for the Elderly; FRSSD: Functional Rating Scale for Symptoms of Dementia].⁴⁷ Επιπρόσθετα, ο αυξημένος τίτλος των anti-*Hp* IgG αντισωμάτων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σχετιζόταν με τη βαρύτητα της νόσου.⁴⁸

Παρόμοια δεδομένα με την AD παρατηρήθηκαν σε σχετικές μελέτες μας που αφορούσαν την ήπια άνοια.²⁴ Πράγματι, εδείχθη ιστολογική και ορολογική συσχέτιση *Hp* λοιμώξεως με την MCI, τα δε υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό των ασθενών συνοδεύονταν από σημαντική παρουσία πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας.²⁴ Τέλος, πρόσφατη πιλοτική μας μελέτη έδειξε, επίσης, συσχέτιση *Hp* λοιμώξεως και MS.²⁵ Πράγματι ιστολογική παρουσία *Hp* παρατηρήθηκε σε 24 από 29 (82,75%) ασθενείς με MS και μόνο σε 12 από 25 (48%) μάρτυρες [$p=0,007$, odds ratio (95% CI) 3, (1,102-13,8025)].²⁵

Συνοπτικά, η *Hp* λοίμωξη φαίνεται να επηρεάζει την παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών νόσων: 1) προάγοντας την αρτηριοσκληρυνση μέσω επαγωγής συσσωμάτωσης-συγκολλησεως αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων, ή μέσω αυτοανόσου διεργασίας έναντι του ενδοθηλίου ή με αύξηση της ομοκουστεΐνης του αίματος, 2) παράγοντας τοξικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen metabolites, ROMs) που συμμετέχουν στην οξειδωτική βλάβη και απώλεια του νευρικού ιστού, 3) μετατρέποντας το ινωδογόνο σε ινική, 4) λόγω μοριακής μίμησης με αντιγόνα του ξενιστή, 5) εκλύοντας ποικίλους ευ-φλεγμονώδεις και αγγειοδραστικούς παράγοντες και 6) επηρεάζοντας την αποπτωτική διεργασία.^{3,10,23,29}

Ειδικότερα, η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα που παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών μας με AD και MCI ως συνέπεια της *Hp* λοιμώξεως ή η γαστρίτιδα καθαυτή δύναται να προκαλέσει δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος με αποτέλεσμα την απώλεια μεθυλίωσης του 5-μεθυλ-τετρα-υδρο-φυλλικού οξέος^{10,26} και τελικά την αύξηση της ομοκουστεΐνης η οποία πυροδοτεί την ενδοθηλιακή βλάβη συμβάλλουσα στην παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών νόσων.¹⁰ Πράγματι, η ομοκουστεΐνη φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για AD και αγγειακή νόσο, σχετίζεται με τη βαρύτητα της άνοιας και εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή βλάβη και νευροεκφύλιση μέσω οξειδωτικής βλάβης, επάγοντας τη διάσπαση του DNA, το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση.^{10,49}

Το *Hp* προκαλεί ενεργοποίηση και ωρίμανση των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (APCs), έκφραση MHC τάξης II αντιγόνων στο γαστρικό επιθήλιο και επαγωγή κυρίως των *Hp*-ειδικών Th1 T-λεμφοκυτταρικών (TLs) αποκρίσεων χαρακτηριζόμενων από υπερπαραγωγή TNF-α, IFN-γ, IL-2 και IL-12 που οδηγούν σε γαστρική επιθηλιακή αποπτωτική βλάβη. Ο TNF-α δρώντας συστηματικά, προκαλεί την αναφερθείσα διάσπαση του ΑΕΦ³³ και αποπτωτική βλάβη στις νευροεκφυλιστικές νόσους.^{10,50} Η εμπλοκή της εξωγενούς οδού αποπτώσεως επισημαίνεται από την εμπλοκή του Fas/FasL συστήματος στην *Hp* επαγόμενη απόπτωση και την TL-μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα μέσω της Fas/FasL αποπτωτικής οδού κατά τη διάρκεια της *Hp* λοίμωξεως.^{10,25} Εκτός της εξωγενούς οδού αποπτώσεως, το *Hp* επάγει και τη μιτοχονδριακή ενδογενή αποπτωτική οδό, ενεργοποιώντας τις ευ-αποπτωτικές Bax και Bak πρωτεΐνες και τις κασπάσες ή μέσω επαγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (NO).^{10,25}

Συγκριτικά δεδομένα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) δείχνουν ότι η μικρογλοία (μη νευρικά μεταναστευτικά κύτταρα που δρουν ως φαγοκύτταρα και αποτελούν μέρος της εξωτερικής δομής του ΚΝΣ), όπως επίσης τα αστροκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (πλέον δραστικά APCs) απαρτίζουν δραστικά ανοσιακά κύτταρα του ΚΝΣ συνυφασμένα με φλεγμονώδη νόσο εγκεφάλου, εξασκώντας σημαντικό ρόλο άμυνας του ξενιστή έναντι εισβολέων συμπεριλαμβανομένων και μικροοργανισμών.¹⁵ MHC τάξης II (HLA-DR) αντιγόνο-θετική δραστική μικρογλοία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με AD ή MS,^{7,15} καλλιέργειες δε πλούσιες σε μικρογλοία διεγείρουν καθαυτές

τις TL αποκρίσεις ή τα CD4+ T_H1. Η αλληλεπίδραση ενεργοποιημένων CD4+T_H1 με τη μικρογλοία οδηγεί σε ευ-φλεγμονώδη Th1 απόκριση με Th1-έκφραση κυτταροκινών που εμπλέκεται στην παθογένεση του αποπρωτικού θανάτου νευρώνων στις αναφερόμενες νευροεκφυλιστικές νόσους.^{7,15} Για παράδειγμα, σημαντική έκκριση της ευ-φλεγμονώδους Th1-κυτταροκίνης TNF-α οδηγεί στον TNF-α-σχετιζόμενο αποπρωτικό κυτταρικό θάνατο στις αναφερόμενες νόσους. Επισημαίνεται, ότι ο αποπρωτικός παρά νεκρωτικού τύπου νευρωνικός θάνατος σχετιζόμενος με τη μικρογλοία, αποτελεί τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό συχνών νευρολογικών παθήσεων που περιλαμβάνουν AD, νόσο Parkinson's, γλαύκωμα και MS.^{7,15} Για παράδειγμα, η ανάπτυξη της τελευταίας νόσου, εξαρτάται από ενεργοποίηση των ευ-φλεγμονωδών Th1 T_H1 από τα APCs. Επιπλέον, αντίσταση των T_H1 στον Fas-μεσολαβούμενο κυτταρικό θάνατο εμπλέκεται στην επιδείνωση της νόσου, αυτο-δραστικά δε Th1 κύτταρα δύνανται να προκαλέσουν νόσο χορηγούμενα σε μη νοσούντα πειραματόζωα.^{25,51,52}

Το *Hr* προκαλεί την αναφερθείσα απόπτωση μέσω επαγωγής του NO το οποίο αποτελεί ένα αέριο που ταχέως διαχέεται και είναι ισχυρή νευροτοξίνη που πιθανόν συμβάλλει στον αποπρωτικό θάνατο των νευρώνων στις νευροεκφυλιστικές νόσους.²⁵

Το *Hr* μέσω της αναφερθείσης μοριακής μίμησης με στοιχεία του ξενιστή επάγει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων που πιθανόν εμπλέκονται στον αποπρωτικό θάνατο των νευρώνων. Για παράδειγμα, μοριακή μίμηση των δομικών στοιχείων του ξενιστή με το σακχαριδικό τμήμα λιποπολυσακχαριτών των γαστρεντερικών παθογόνων *Campylobacter jejuni* and *Hr* θεωρούνται ότι συνδέονται με την ανάπτυξη των αυτοανώσων συμβαμάτων που παρατηρούνται στο GBS.^{10,31,53} Έχει αναφερθεί ότι μόρια στόχοι των ειδικών αντισωμάτων έναντι της *Hr* κυτταροτοξίνης VacA στο ENY των ασθενών με GBS προφανώς συνδέονται με συστατικά της μυελίνης των περιφερικών νευρώνων, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο των ανοσιακών αποκρίσεων στην απομυελίνωση ασθενών με GBS.^{10,31,54} Ειδικότερα, βρέθηκε ομολογία ακολουθίας μεταξύ της *Hr* VacA κυτταροτοξίνης και της ανθρώπινης Na⁺/K⁺-ATPάση A υποομάδας, υποδηλώνοντας ότι τα αντισώματα έναντι της VacA εμπλέκουν κανάλια ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου Schwann, η οποία περιβάλλει ελικοειδώς τους άξονες των εμμέλων περιφερικών νευρώνων (ion channels in abaxonal Schwann cell plasmalemma), προκαλώντας απομυελίνωση σε μια αναλογία ασθενών.^{10,31} Μερικά δεδομένα επίσης, δείχνουν πιθανή παθογενετική αντισωματική απάντηση της γηγενούς μυελινικής ολιγοδενδροκυτταρικής γλυκοπρωτεΐνης σε ασθενείς με MS.²⁵ Επιπλέον, ο τίτλος των anti-*Hr* αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των οφθαλμών²¹ και στο ENY φαίνεται ότι σχετίζεται με την αναφερθείσα βαρύτητα του γλαυκώματος και της AD, αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, μοριακή μίμηση με μεταβολές της χυμικής ανοσιακής απάντησης παίζει ρόλο στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Τέλος το *Hp* επάγει την έκλυση μεγάλων ποσοτήτων ποικίλων ευ-φλεγμονωδών και αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ), εικοσανοειδή (λευκοτριένια, προσταγλανδίνες που καταλύονται από ένζυμα κυκλο-οξυγενάσης), πρωτεΐνες οξείας φάσεως (όπως ινωδογόνο), ROMs, ενδοθηλίνη-1 (ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας) με συνοδό ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, παράγοντες οι οποίοι εκτός από απόπτωση προκαλούν αγγειακές βλάβες και θρομβώσεις που εμπλέκονται στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών νόσων.^{10,55-62}

Εντούτοις, υφίστανται μερικοί περιορισμοί υποδηλώνοντας μελλοντικές προοπτικές. Για παράδειγμα, τα δεδομένα μας που αφορούν την MS δεν αποδεικνύουν την αιτιολογική συσχέτιση της MS με το *Hp* επειδή για το τελευταίο πρέπει να αποδειχθεί ότι η εκρίζωση της λοιμώξεως μεταβάλλει την πορεία της MS. Επιπλέον, τα δεδομένα μας δυνατόν να εξηγηθούν από την ύπαρξη ενός κοινού (γενετικού;) παράγοντα που προδιαθέτει για *Hp* λοίμωξη και τις αναφερόμενες νευροεκφυλιστικές νόσους. Μια επέκταση της τελευταίας υποθέσεως δυνατόν να δηλώνει ότι η εκρίζωση της *Hp* λοιμώξεως δεν είναι απαραίτητο να έχει επίπτωση στην ανάπτυξη ή την πρόοδο των νευροεκφυλιστικών νόσων. Κατά συνέπεια απαιτούνται μελλοντικές σχετικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών για την διαλεύκανση αυτών των θεωριών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Graham DY, et al. *Helicobacter pylori*. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, Saunders, Philadelphia 2006: pp. 1049-66.
2. Kountouras J, et al. Ultra-short Barrett's esophagus (US-BE) and tumors of breast and ovaries (BO-Tu). *Gut* 2001;49 (Suppl3):1099.
3. Kountouras J, et al. Primary open-angle glaucoma: pathophysiology and treatment. *Lancet* 2004;364:1311-1312.
4. Kountouras J, et al. Risk of extra-oesophageal malignancies in Barrett's oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1314.
5. Kountouras J, et al. Induction of interleukin-8 expression by *Helicobacter pylori* infection in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2500-2501.
6. Kountouras J, et al. In situ *H. pylori* infection and oncogenes' expression in patients with colorectal cancer. *Gut* 2004;53 (Suppl VI):A270.
7. Kountouras J, et al. Less *H. pylori* not necessarily more GERD. *Am J Gastroenterol* 2005;100:249-250.
8. Kountouras J, et al. Pathogenetic links between colorectal neoplasia and Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:298.
9. Kountouras J, et al. *Helicobacter pylori* is not "protective" against gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;368:986.

10. Kountouras J, et al. Alzheimer's disease and *Helicobacter pylori* infection: defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses* 2007;68:378-388.
11. Kountouras J, et al. New aspects of *Helicobacter pylori* infection involvement in gastric oncogenesis. *J Surg Res* 2008;146:149-158.
12. Kountouras J, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease - Barrett's esophagus - esophageal carcinoma sequence. Nova Science Publishers, Inc. New York 2009 (in press).
13. Gocyk W, et al. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000;6:1085-1092.
14. Ece F, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005;99:1258-1262.
15. Roussos A, et al. Respiratory diseases and *Helicobacter pylori* infection: is there a link? *Respiration* 2006;73:708-714.
16. Moss SF, et al. *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:23-30.
17. Hart AR, et al. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:275-282.
18. Xuan SY, et al. Association between the presence of *H. pylori* in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:307-312.
19. Ozturk A, et al. *Helicobacter pylori* infection in epileptic patients. *Seizure* 2007;16:147-152.
20. Prelipcean CC, et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007;111:575-583.
21. Kountouras J, et al. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005;9:196-207.
22. Kountouras J, et al. Autoimmune pancreatitis, *Helicobacter pylori* infection and apoptosis: a proposed relationship. *Pancreas* 2005;30:192-193.
23. Kountouras J, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:938-940.
24. Kountouras J, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2007;14:976-982.
25. Gavalas E, et al. *Helicobacter pylori* and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007;188:187-189.
26. Kountouras J, et al. *Helicobacter pylori* may be involved in cognitive impairment and dementia development through induction of atrophic gastritis, vitamin B-12 folate deficiency, and hyperhomocysteinemia sequence. *Am J Clin Nutr* 2007;86:805-806.
27. Kountouras J, et al. Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: *Helicobacter pylori* as a possible common underlying risk factor. *Med Hypotheses* 2007;68:228-229.
28. Kountouras J, et al. *Helicobacter pylori* and glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:2433-2434.
29. Kountouras J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Intern Med* 2002;162:1237-1244.
30. Kountouras J, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:599-604.

31. Kountouras J, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:139-143.
32. Korczyn AD, et al. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci* 2007;257:2-4.
33. Kountouras J, et al. A concept of *Helicobacter pylori* and stress-secreted mast cells potential involvement in brain metastases. *J Neuroimmunol* 2009 (in press).
34. Kountouras J, et al. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:1080-1081.
35. D'Andrea MR. Add Alzheimer's disease to the list of autoimmune diseases. *Med Hypotheses* 2005;64:458-463.
36. Malaguarnera M, et al. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med* 2004;15:381-386.
37. Fennerty MB. *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1994;154:721-727.
38. Kountouras J, et al. Increased levels of *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:884-890.
39. Ozturk F, et al. Is *Helicobacter pylori* related to glaucoma? In: Program and abstracts of the 6th Congress of the European Glaucoma Society, London, 2000:108 [abstract].
40. Hong Y, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and open angle glaucoma in China. *Asian J Ophthalmol* 2007;9:205-208.
41. Razeghinejad MR, et al. Aqueous levels of anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody in patients with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Iran J Immunol* 2006;3:86-90.
42. Deshpande N, et al. *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor and serum of subjects with primary open angle and pseudo-exfoliation glaucoma in a South Indian population. *J Glaucoma* 2008;17:605-610.
43. Galloway P, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:922-925.
44. Kurtz S, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection or CagA-bearing strains and glaucoma. *J Glaucoma* 2008;17:223-226.
45. Kountouras J, et al. *Helicobacter pylori* and glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:2433-2434.
46. Kountouras J, et al. Greek and Israeli patterns of *Helicobacter pylori* infection and their association with glaucoma: similarities or diversities? *J Glaucoma* 2008;17:503-504.
47. Kountouras J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009 (in press).
48. Kountouras J, et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer disease. *Int J Neurosci* 2009 (in press).
49. Haan MN, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2007;85:511-517.
50. Huang Y, et al. The role of TNF related apoptosis-inducing ligand in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Immunol* 2005;2:113-122.
51. Okuda Y, et al. Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006;171:163-170.

52. Town T, et al. The microglial «activation» continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation* 2005;2:24.
53. Moran AP, et al. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides: contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity. *J Autoimmun* 2001;16:241-256.
54. Chiba S, et al. Antibodies against VacA of *Helicobacter pylori* can recognize the epitopes of the human peripheral nerve myelin protein. *Helicobacter* 2003;8:445 (abstract).
55. Pellicano R, et al. Ischemic cardiovascular disease and *Helicobacter pylori*. Where is the link? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000;41:829-833.
56. Cacquevel M, et al. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2004;5:529-534.
57. Finch CE. Developmental origins of aging in brain and blood vessels: an overview. *Neurobiol Aging* 2005;26:281-291.
58. Hallam DM, et al. Evidence for an interferon-related inflammatory reaction in the trisomy 16 mouse brain leading to caspase-1-mediated neuronal apoptosis. *J Neuroimmunol* 2000;110:66-75.
59. Ma SL, et al. The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005;26:1005-1010.
60. Sugaya K, et al. New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol* 2000;82:85-94.
61. Xia M, et al. Interleukin-8 receptor B immunoreactivity in brain and neuritic plaques of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1997;150:1267-1274.
62. Singh VK, et al. Circulating cytokines in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1997;31:657-660.