

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II - Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor:

Prof. Dr. med. Burkhard Göke

Verhältnis der Gallenblasenfunktion und der Helicobacter pylori-
Infektion zur Magenschleimhautentzündung bei Patienten mit
symptomatischer Cholezystolithiasis

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig- Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Lasse Kolligs

aus Bottrop

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Jüngst

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Gabriele Rieder

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2010

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Gastritis-Formen	1
1.1.1	Akute Gastritis	1
1.1.1.1	Prävalenz	1
1.1.1.2	Pathogenese	1
1.1.1.3	Symptomatik	1
1.1.1.4	Therapie	2
1.1.2	Chronische Gastritis	2
1.1.2.1	Pathogenese und Prävalenz	2
1.1.2.2	Symptomatik	3
1.1.2.3	Therapie	3
1.2	Magengeschwür	3
1.2.1	Ursachen	4
1.2.2	Epidemiologie und Einteilung	4
1.2.3	Lokalisation	5
1.2.4	Folgen	5
1.2.5	Diagnosestellung	5
1.2.6	Therapie	6
1.3	Helicobacter pylori	7
1.3.1	Magenerkrankungen	7
1.3.2	Pathogenese	7
1.3.3	Übertragungsweg	9
1.3.4	Prävalenz und Verbreitung	10
1.3.5	Diagnostik	10
1.3.5.1	Nicht-Invasive Diagnostik	10

1.3.5.2	Invasive Diagnostik – Endoskopie, Biopsie.....	13
1.3.6	Therapie.....	13
1.3.7	Genomforschung	16
1.4	Gallensteine	16
1.4.1	Epidemiologie	18
1.4.2	Pathogenese.....	19
1.4.3	Symptome.....	20
1.4.4	Diagnostik	21
1.4.5	Komplikationen der Cholezystolithiasis.....	22
1.4.5.1	Akute Cholezystitis	22
1.4.5.2	Choledocholithiasis.....	22
1.4.5.3	Akute Cholangitis.....	22
1.4.5.4	Akute Pankreatitis.....	23
1.4.6	Gallenblasensteine als sonographischer Zufallsbefund.....	23
2	Fragestellung.....	25
3	Patienten und Methoden.....	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Sammlung von Galle und Analyse der Gallenlipid-Zusammensetzung.....	26
3.3	Cholesterin	27
3.4	Gesamtgallensäuren	27
3.5	Phospholipide.....	28
3.6	Reagenzien und Geräte	29
3.6.1	Phospholipidbestimmung.....	29
3.6.1.1	Chemikalien	29
3.6.2	Cholesterinbestimmung	29
3.6.2.1	Chemikalien	29
3.6.3	Gallensäurebestimmung.....	30
3.6.3.1	Chemikalien	30
3.7	Gastritis-Klassifikation.....	30

3.8	Statistische Analyse	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Verteilung der Patientenmerkmale in den verschiedenen Gastritis- Gruppen	32
4.2	Obere gastrointestinale Endoskopie	32
4.3	Gastritis-Klassifikation und Entwicklung der Pathologie	33
4.4	Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit.....	36
5	Diskussion.....	40
5.1	Gastritisklassifikation nach dem „Updated Sydney System“	41
5.2	Refluxgastritis und duodenogastraler Reflux.....	42
5.3	Veränderung der Gallenblasenfunktion.....	43
5.4	Biochemische Gallenanalyse	44
6	Zusammenfassung.....	45
7	Literaturverzeichnis	46
8	Lebenslauf	54

1 Einleitung

1.1 Gastritis-Formen

1.1.1 Akute Gastritis

1.1.1.1 Prävalenz

Die Typ-A-Gastritis macht etwa 3-6% aller Gastritiden aus. 50% der Menschen mit einem Alter von über 50 Jahren haben eine Gastritis. Nach Schätzungen haben 80% von diesen eine Typ-B-Gastritis. Die zurückgehende Prävalenz von *Helicobacter pylori*-Infektionen hat in den Industriestaaten zu einem Rückgang von Gastritiden geführt [10, 28].

1.1.1.2 Pathogenese

Die akute Gastritis tritt plötzlich auf. Meist kann ein Bezug zum auslösenden Mechanismus hergestellt werden. Die Entstehung der akuten Gastritis ist oft verbunden mit übermäßiger Einnahme von NSAIDs (nicht steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten wie Acetylsalicylsäure), Lebensmittelvergiftungen, starkem Alkoholkonsum, starkem Rauchen, Stress, schweren Verletzungen und Verätzungen durch Säuren und Laugen. Diese Faktoren beeinträchtigen die Schutzfunktion der Mukosa, so dass die Magensäure Ulzerationen der Magenwand hervorruft. Die akute Gastritis ist gekennzeichnet durch das Einwandern neutrophiler Granulozyten.

1.1.1.3 Symptomatik

Die Symptome einer Gastritis können Bauchschmerzen sein, die oft fehlgedeutet und daher nicht richtig diagnostiziert werden. Das Spektrum reicht von milden Sympto-

men über kleine petechiale Einblutungen in die Magenschleimhaut bis zur lebensgefährlichen Magenblutung mit Erbrechen das zunächst kaffeesatzartig ist, weil das Blut von der Magensäure zersetzt wird. Häufig werden jedoch ein Blutverlust und eine Blutarmut lange nicht bemerkt, da das Blut mit dem Stuhl in so geringen Mengen ausgeschieden wird, dass es nur immunologisch oder biochemisch dort diagnostiziert werden kann.

1.1.1.4 *Therapie*

Die Behandlung der akuten Gastritis ist abhängig von der Schwere. Eine Magenblutung stellt einen medizinischen Notfall dar. Ansonsten werden Antazida, Protonenpumpenhemmer und Antihistaminika gegeben. Wichtig ist die Beseitigung der Ursachen, wie zum Beispiel Medikamentenmissbrauch oder Stress.

1.1.2 Chronische Gastritis

1.1.2.1 *Pathogenese und Prävalenz*

Die Pathogenese der chronischen Gastritis unterscheidet sich bei verschiedenen Formen der Erkrankung:

- Die **A**(utoimmun)-**Gastritis** ist eine [Autoimmunkrankheit](#), deren Ursachen noch nicht völlig geklärt sind. Sie macht etwa 5% der chronischen Gastritiden aus. Die A-Gastritis kann zu einem [Vitamin B12](#)-Mangel führen.
- Die **B**(akterielle)-**Gastritis** wird durch das Bakterium [Helicobacter pylori](#) verursacht. Sie ist die häufigste Form der chronischen Gastritis. Das Bakterium produziert eine Große Menge des Enzyms *Urease*, welches in der Lage ist, Harnstoff in Ammoniak und CO₂ zu spalten. Durch den basischen Ammoniak wird die Magensäure neutralisiert. Dies sichert dem Bakterium das Überleben. Das Einnisten in der Schleimschicht des Magens hat jedoch eine chronische Immunreaktion zur Folge, die die Magenschleimhaut vermutlich zerstört. Die Pathogenese ist nicht vollständig aufgeklärt.

- Die **C**(hemische)-**Gastritis** wird durch chemische Substanzen verursacht. Bestimmte chemische Substanzen können die **Magensäureproduktion** anregen, oder die Schutzschicht der **Magenschleimhaut** schwächen. Regelmäßiger Alkohol- oder **Nikotin**-Missbrauch kann zum Beispiel eine C-Gastritis hervorrufen.
- Die **D**-Gastritis fasst diverse Sonderformen zusammen. Hierunter fallen z. B. die Gastritis durch seltene Erreger, der Morbus Crohn und die kollagene Gastritis.
- Die **R**(eflux)-Gastritis ist refluxbedingt (häufiges Sodbrennen). Die Pathogenese ist ähnlich der der akuten Gastritis, jedoch kommt es schleichend zum Fortschreiten der Krankheit.

1.1.2.2 *Symptomatik*

Die Symptome einer chronischen Gastritis sind unspezifisch, Unwohlsein, Bauchschmerzen und Erbrechen.

1.1.2.3 *Therapie*

Die Therapie erfolgt ähnlich wie bei der akuten Gastritis. Bei der A-Gastritis werden die Parietalzellen zerstört, die den Intrinsic-Faktor bilden. Daher ist die Aufnahme von Vitamin B12 gestört und muss lebenslang substituiert werden. Zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei der B-Gastritis stehen verschiedene Therapie-Konzepte zur Verfügung. Diese bestehen meistens aus einer Dreifachtherapie mit einem Protonenpumpenhemmer und zwei Antibiotika, die je nach Schema über einen Zeitraum von 7-10 Tagen eingenommen werden müssen. Eine Gastritis – gerade die B-Gastritis – stellt eine Präkanzerose dar, d. h. die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Magenkrebses ist erhöht.

1.2 Magengeschwür

Ein Magengeschwür (Magenulkus, *Ulcus ventriculi*) ist eine gutartige entzündliche Schädigung der Magenschleimhaut. Dabei handelt es sich um eine Läsion der Ma-

genschleimhaut, bei der im Gegensatz zur Magenschleimhauterosion die Muscularis mucosae durchbrochen ist. Die Lokalisation des *Ulcus ventriculi* ist meist im distalen Corpus und Antrum an der kleinen Kurvatur lokalisiert. Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei ca. 0,3%. Das *Ulcus ventriculi* betrifft Männer und Frauen gleichermaßen, meist nach dem 50. Lebensjahr. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 60. Lebensjahr. Ursächlich für das Geschwür ist ein Ungleichgewicht zwischen aggressiven Faktoren (Säure, Pepsin) und defensiven Schleimhautfaktoren (Bikarbonat- und Schleimhautproduktion, Durchblutung) des Magens. Bei ca. 75% der Patienten mit *Ulcus ventriculi* ist eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachweisbar, die vermutlich die defensiven Faktoren schwächen. [61].

1.2.1 Ursachen

Häufigste Ursache ist der Befall durch bestimmte Stämme von *Helicobacter pylori* (80%). Seltener Ursachen sind eine erhöhte Produktion von Magensäure, gestörte Magenmotorik, Nikotin- und Alkoholmissbrauch, die längere Einnahme bestimmter Medikamente (nichtsteroidale Antiphlogistika), körperlicher Stress (z. B. schwere Krankheit) oder andere Erkrankungen (z. B. Hyperparathyreoidismus, Zollinger-Ellison-Syndrom).

Ursache und Entwicklung des *Ulcus ventriculi* sind noch nicht vollständig geklärt.

1.2.2 Epidemiologie und Einteilung

Das Magengeschwür betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Etwa jeder 20. Mann über 35 erkrankt im Laufe seines Lebens an einem Magengeschwür. In Deutschland gibt es etwa 40.000 Fälle von Neuerkrankungen jährlich. Die Zahl der Erkrankungen nimmt nach dem 40. Lebensjahr zu.

Außerdem sind große geographische Unterschiede bei der Epidemiologie des Magengeschwürs zu beobachten. So ist in den meisten westeuropäischen Ländern das Zwölffingerdarmgeschwür (*Ulcus duodeni*) 3-9 mal häufiger, während in Japan, Süd-Norwegen und in Peru das Magengeschwür überwiegt.

Ulzera werden nach Johnson in 4 Typen unterteilt:

- Typ I: Hochsitzendes Ulcus ventriculi
- Typ II: Gastroduodenales Kombinationsulkus (betrifft Magen und Zwölffingerdarm)
- Typ III: Distales Ulcus ventriculi (präpylorisch)
- Typ IV: Duodenalulkus (Zwölffingerdarmgeschwür)

1.2.3 Lokalisation

Das chronische Magengeschwür liegt meist an der Grenze des Antrum zum Pylorus und Korpus, welche der Hauptlokalisationen der Helicobacter-pylori-Gastritis entspricht.

1.2.4 Folgen

Häufigste Folge von Magengeschwüren sind drückende und brennende Magenschmerzen, vor allem nach dem Essen, da die aggressive Magensäure die Magenschleimhaut schädigt. Lebensbedrohliche Komplikationen sind Blutungen aus dem Geschwür, Magendurchbruch und Blutsturz. Lange bestehende Geschwüre können zu einer Pylorusstenose führen und Magenkrebs begünstigen.

1.2.5 Diagnosestellung

Eine sichere Diagnose kann durch eine Gastroskopie erfolgen. Hierbei werden zwei Biopsate entnommen, jeweils eins aus Antrum und Corpus, in denen häufig Helicobacter pylori nachgewiesen werden kann. Außerdem kann die Gastroskopie mit multiplen Biopsien des Ulkus zur Ausschlussdiagnose einer Malignität dienen.

Klinisch äußert sich ein Magenulkus häufig durch epigastrische Schmerzen sowohl nüchtern als auch postprandial. Bei *Ulcus ventriculi* verursacht durch nichtsteroidale Antiphlogistica können diese Schmerzen fehlen. Falls es zu einer Ulkusperforation kommt, können Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken auftreten. Weitere klinische Symptome sind Erbrechen, Übelkeit und Gewichtsverlust.

1.2.6 Therapie

Die früher übliche operative Therapie (z. B. Magenteilresektion nach Billroth) ist in den zurückliegenden Jahren von effektiven medikamentösen Behandlungen verdrängt worden und heute nur noch bei Komplikationen notwendig.

Wenn bei einem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür *Helicobacter pylori* nachgewiesen wurde, wird eine Eradikation angestrebt. Hierzu wird eine Antibiotikakombination zusammen mit einem Protonenpumpenhemmer über eine Woche verabreicht. Zur Abheilung des Geschwürs wird die Säureproduktion des Magens mit einem Protonenpumpenhemmer vermindert. Schleimhautschädigende Faktoren (Rauchen, säurehaltige Getränke, Kaffee, fettes Essen, einige Schmerz-Medikamente) sollten gemieden werden. Unter einer solchen Therapie heilt im Regelfall das Geschwür ab.

Aus jedem Magengeschwür müssen Gewebeproben entnommen werden, um bösartige Geschwüre zu diagnostizieren. Zusätzlich ist eine Kontroll-Gastroskopie nach etwa 6 Wochen erforderlich, um eine vollständige Abheilung zu verifizieren, da nicht abheilende Geschwüre immer als krebsverdächtig gelten.

1.3 Helicobacter pylori

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives, mikroaerophiles Bakterium, das im menschlichen Magen vorkommt. Das Genom ist vollständig sequenziert.

1.3.1 Magenerkrankungen

Bestimmte Stämme von Helicobacter pylori werden heute für eine Reihe von Magenkrankheiten (beispielsweise Ulkus: 80 Prozent der Magengeschwüre, praktisch alle Zwölffingerdarmgeschwüre) verantwortlich gemacht, bei denen eine verstärkte Sekretion von Magensäure auftritt. Traditionelle Behandlungen gegen Entzündungen der Magenschleimhaut bestanden darin, entweder Mittel zu verabreichen, die die Magensäure neutralisierten, oder Medikamente, welche die Säureproduktion des Magens reduzierten. Heute wird zuerst untersucht, ob eine Infektion mit Helicobacter pylori vorliegt. Im Falle einer Infektion ist eine Behandlung zur Elimination des Bakteriums wirksam (Eradikationstherapie).

1.3.2 Pathogenese

Helicobacter pylori ist ein Überlebenskünstler mit besonderen Eigenschaften. Es nistet sich bevorzugt im menschlichen Magen ein. Normalerweise ist die Magensäure tödlich für Bakterien, Viren oder Pilze; Helicobacter pylori hat jedoch eine Reihe von Fähigkeiten entwickelt, um in diesem Milieu zu überleben: So produziert der Keim das Enzym Urease, mit dem er Harnstoff in Ammonium (NH_4^+), OH^- und Kohlensäure (HCO_3^-) umwandelt. Vor allem durch das Hydroxylion wird der pH-Wert in direkter Umgebung des Bakteriums gesenkt und ein für Helicobacter pylori günstigeres Milieu geschaffen.

Durch die Aktivität der Urease an seiner Oberfläche entseht in der unmittelbaren Umgebung eine „Ammoniumwolke“ mit höherem pH-Wert. Diese „Ammoniumwolke“ ist bei einer normal funktionierenden Magenschleimhautbarriere mäßig ausgebildet und führt nur zu einer geringen "Begleitentzündung" (B-Gastritis). Wird dagegen die

Magenschleimhautbarriere geschwächt, so wird der Keim nicht mehr geschützt, er reagiert mit einem hundertfachen Anstieg der Ammoniakbildung (Ammoniakspung), um sich selbst zu schützen [1]. Dieser Zustand kann nur vorübergehend aufrecht erhalten werden. Dringt weiter Magensäure ein, so wird die *Helicobacter pylori* Kolonie und die umgebende Schleimhaut zerstört und es entsteht ein tiefes rundes Geschwür. Hierbei spielt die zellschädigende Wirkung des Ammoniums eine zusätzliche Rolle. Im „Ruhezustand“ provoziert der Keim außerdem eine Immunantwort. Somit ist die Entzündung der Magenschleimhaut ein Prozess, der durch die ungenügende Reaktion des Körpers auf *Helicobacter pylori* entsteht. Die Infektion mit dem Bakterium bedingt im Allgemeinen eine verstärkte Sekretion von Magensäure.

Wenn die chronische Magenschleimhautentzündung über längere Zeit fortbesteht, kann es zur Entstehung von Krebs kommen [56]. Gut wissenschaftlich nachgewiesen ist dies besonders für eine spezielle Form des Lymphdrüsenkrebs im Magen (MALT-Lymphom). In diesen Fällen kann die Behandlung der chronischen *Helicobacter pylori*-Infektion zu einer Heilung führen.

Die chronische Infektion der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* wurde schon vor langer Zeit als Risikofaktor für ein Magenkarzinom erkannt, das als Prototyp einer entzündungsassoziierten Krebserkrankung angesehen wird. Zudem können Gastrinpeptide und ihre Rezeptoren (Cholezystikininrezeptor) bei Vorliegen entzündlicher Vorgänge die Progression des Magenkarzinoms und anderer gastrointestinaler Erkrankungen verstärken [26].

Eine Eradikationstherapie vermindert – statistisch gesehen – die Prävalenz eines klinischen manifesten Magenkarzinoms um ein Drittel [56].

Einen weiteren, möglicherweise noch wichtigeren Faktor für die Entstehung der Entzündungsreaktion, entdeckte ein internationales Forscherteam am Institut Pasteur in Paris. Demnach dringt das Bakterium mit einem nadelartigen Fortsatz in die Zellen der Magenschleimhaut ein. Hierbei wird ein Peptidoglycan injiziert. Im Inneren der Zellen bindet das Peptidoglycan an ein spezifisches Rezeptormolekül, wodurch eine Reaktionskette in Gang gesetzt wird, die letztlich zur Entzündung der Magenschleimhaut führt. Offensichtlich wird *Helicobacter pylori* im Gegensatz zu vielen anderen pathogenen Keimen ohne diesen Eindringvorgang nicht vom Immunsystem erkannt,

da die dafür zuständigen Oberflächenrezeptoren der Zellen nicht an das Bakterium binden.

Der von den Forschern entdeckte Injektionsmechanismus kommt nicht bei allen Stämmen von *Helicobacter pylori* vor. Dies erklärt warum nur ein Teil der infizierten Menschen an Magenschleimhautentzündung erkranken [2].

1.3.3 Übertragungsweg

Der Übertragungsweg des Bakteriums ist bis heute ungeklärt. Es scheint sich über den fäkal-oralen Weg zu verbreiten, das heißt Ausscheidung des Bakteriums über den Stuhlgang und vermutliche Wiederaufnahme durch Wasser beziehungsweise kontaminierte Speisen. Der Mensch gilt als das einzige Reservoir für *Helicobacter pylori*. Die Prävalenz ist abhängig von ethnischer Zugehörigkeit, sozioökonomischem Status und Alter, möglicherweise auch von genetischer Empfänglichkeit und von bakteriellen, speziesspezifischen Virulenzfaktoren.

Eine Übertragung erfolgt am ehesten von Mensch zu Mensch, in der Regel durch Schmierinfektionen. Kinder sind für eine Infektion empfänglicher als Erwachsene, so dass die Infektion meist bereits in der Kindheit stattfindet [58].

Epidemiologische Daten weisen außerdem auf die Möglichkeit von oral-oralen oder gastro-oralen Übertragungswege hin. Ferner wird auch eine mögliche Übertragung durch Schmeißfliegen diskutiert. Es wurde zeitweise behauptet, dass das Vorkommen des Bakteriums im Zusammenhang mit dem sozioökonomischen Status steht. Jedoch haben Arbeiten aus der Schweiz und Deutschland diese Ansicht nicht stützen können. So sind etwa sieben Prozent der Jugendlichen in der Schweiz und Deutschland von *Helicobacter pylori* befallen – unabhängig vom sozialen Status. Nach bisherigen Untersuchungen sind etwa 50% der älteren Erwachsenen mit dem Bakterium infiziert. Jedoch entwickelt von diesen nicht jeder ein Ulkus. Nach einer Beseitigung des Bakteriums besteht nur ein einprozentiges Risiko einer Wiederaansteckung.

1.3.4 Prävalenz und Verbreitung

Mit einer Prävalenz von weltweit etwa 50% ist die *Helicobacter pylori*-Infektion eine der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen. Die Infektionsrate in Entwicklungsländern ist sehr viel höher als in den Industrienationen. In Deutschland sind insgesamt etwa 33 Millionen Menschen mit *Helicobacter pylori* infiziert, von denen ungefähr 10 bis 20% eine peptische Ulkuskrankheit entwickeln. Als Faustregel gilt: Die Anzahl der Lebensjahre entspricht in Industrienationen ungefähr der Prävalenz in Prozent.

Die *Helicobacter pylori* Dichte ist mit der Schwere z. B. der nodulären Gastritis assoziiert [5].

Für das weltweit verbreitete Bakterium konnten insgesamt 370 Stämme nachgewiesen werden, die in Details ihrer DNA-Sequenzen sehr große Unterschiede aufweisen. Für Epidemiologen und Ethnologen gleichermaßen interessant ist die Tatsache, dass die Völkerwanderungen des Menschen und die Verbreitung von *Helicobacter pylori* gemeinsame Wurzeln haben.

1.3.5 Diagnostik

Für die Diagnose der Infektion mit *Helicobacter pylori* stehen sowohl invasive als auch nicht-invasiver Verfahren zur Verfügung.

1.3.5.1 *Nicht-Invasive Diagnostik*

1. Serologie

Indikation: Screening dyspeptischer Patienten im Rahmen einer „Test und Therapie-Strategie“ bei Patienten unter 45 Jahren ohne Alarmsymptome (NRH, Universität Freiburg); Prophylaxe des Magenkarzinoms bei entsprechender Familienanamnese.

Die Serologie ist eine häufig verwendete Technik zum Nachweis einer Infektion mit *Helicobacter pylori*. Dabei wird dem Patienten Blut entnommen, welches mit speziellen Testverfahren (ELISA und Westernblot) auf Antikörper gegen *Helicobacter pylori*

untersucht wird. Serologische Untersuchungen sollten als Stufendiagnostik durchgeführt werden. Als 1. Stufe werden die *Helicobacter pylori*-IgA- und IgG-Antikörper bestimmt. Als 2. Stufe sollte der hochspezifische Westernblot zum Ausschluss falsch-positiver Ergebnisse bzw. zur Bestätigung positiver Ergebnisse angeschlossen werden. Die Stufendiagnostik erhöht die Sensitivität und Spezifität der Tests auf über 98%. Sind Antikörper nachweisbar, deutet dies auf einen Kontakt mit dem Erreger hin. Je nach der Konstellation des Befunds können Rückschlüsse auf eine aktuell bestehende oder eine zurückliegende Infektion gezogen werden. Da die Antikörper nach einer erfolgreichen antimikrobiellen Behandlung noch über Monate nachweisbar sind, eignet sich die serologische Untersuchung nicht zur unmittelbaren Kontrolle des Therapieerfolgs. Ein positives serologisches Ergebnis ist nur dann beweisend für eine aktive Infektion, wenn in den letzten 6 Monaten vor der Untersuchung keine Antibiotikatherapie durchgeführt wurde.

2. Atemtest („Urea-Breath-Test“)

Indikation: Personen unter 45 Jahren mit Dyspepsie (Maastricht-2-Konsensus [60]); klinische Symptomatik ohne Indikation für eine endoskopische Untersuchung unabhängig von antibiotischer Vorbehandlung; Erfolgskontrolle einer Eradikationstherapie (nach 4-6 Wochen).

Der Atemtest beweist eine aktuelle Infektion. Der Patient nimmt ^{13}C -markierten Harnstoff in einem zitronensäurehaltigen Getränk zu sich. *Helicobacter pylori* verfügt über das Enzym Urease, das ein Mol Harnstoff zu 2 Mol NH_4^+ , einem Mol OH^- und einem Mol HCO_3^- umsetzt. Das HCO_3^- wird zum Teil als CO_2 ausgeatmet und enthält das ^{13}C -markierte Kohlenstoffatom des eingenommenen Harnstoffs. Die ^{13}C -Konzentration der Ausatemluft kann in einem Massenspektrometer gemessen werden. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die Menge des umgesetzten Harnstoffs und somit auf die *Helicobacter pylori*-bedingte Ureaseaktivität im Magen. Nachgewiesen werden nur stoffwechselaktive Erreger. Der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest ist empfindlicher (Sensitivität und Spezifität >95 %) als biopsieabhängige Verfahren (Histologie, Urease-Schnelltest und mikrobiologische Ausstrichtests), da die Infektion der gesamten

Magenschleimhaut erfasst wird, während Biopsien nur punktuell an wenigen Stellen entnommen werden können.

Die gleichzeitige Einnahme von säurehemmenden Medikamenten (Protonenpumpeninhibitoren, PPI) oder Antibiotika kann durch Hemmung der Ureaseaktivität falsch negative Ergebnisse liefern. PPI müssen mindestens eine Woche, Antibiotika ca. 6 Wochen vor der Durchführung des Tests abgesetzt werden. Auch auf den Konsum von Kaffee sollte kurz vorher verzichtet werden.

Material: Atemprobe (basal und nach 30 Minuten Atemtest).

Es zeigte sich, dass der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest den Gold-Standard in der Helicobacter pylori-Diagnose darstellt. Dieser nicht-invasive Test kombiniert höchste Sensitivität mit hervorragender Spezifität. Der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest liefert quantitative Angaben über das Ausmaß des Befalls mit Helicobacter pylori [37] und gilt als die zuverlässigste, wenngleich nicht empfindlichste diagnostische Methode.

3. Stuhluntersuchung

Indikation: Personen unter 45 Jahren mit Dyspepsie (Maastricht-2-Konsensus); Personen mit klinischer Symptomatik ohne Indikation für eine endoskopische Untersuchung unabhängig von antibiotischer Vorbehandlung; Erfolgskontrolle einer Eradikationstherapie (nach 4-6 Wochen); Diagnostik bei Kindern.

Mittels eines Immunoassays können Antigene von Helicobacter pylori im Stuhl des Patienten nachgewiesen werden. Der Test kann neben der Diagnostik einer Helicobacter pylori-Infektion auch für die Überprüfung der Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie (Eradikationstherapie) herangezogen werden.

Die Spezifität dieses Testverfahrens ist sehr hoch (85-98%). Er wird durch die Gabe von PPI oder Antibiotika genauso negativ beeinflusst wie der Urease-Schnelltest und der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest. Daher sollte dieser Stuhltest frühestens 2 Wochen nach PPI- bzw. 4 Wochen nach Absetzen von Antibiotika durchgeführt werden.

Material: gekühlte oder tiefgefrorene Stuhlprobe (mindestens erbsengroß)

1.3.5.2 *Invasive Diagnostik – Endoskopie, Biopsie*

Indikation: Verdacht auf Ulkus, chronische Gastritis, Magenschleimhaut-Atrophie, Risiko einer neoplastischen Veränderung in der sechsten Lebensdekade, Antibio-grammerstellung beim Verdacht auf *Helicobacter pylori*-Therapieresistenz, Kinder mit dyspeptischen Beschwerden nach ESPGHAN-Konsensus (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition).

Bei Vorliegen der Indikationen für eine endoskopische Abklärung der klinischen Symptomatik kann der Nachweis von *Helicobacter pylori* über den Urease-Schnelltest oder über die *Helicobacter pylori*-Kultur im Biopsiematerial durchgeführt werden.

Im Urease-Schnelltest (HUT = *Helicobacter Urease Test*) wird Harnstoff durch die Aktivität der bakteriellen Urease gespalten. Das dabei entstehende Ammoniumion wird durch ein Indikatorsystem in Form eines Farbumschlag nachgewiesen. Dieses Verfahren weist eine hohe Sensitivität und Spezifität (>90%) auf, die aber von der Koloniesierungsdichte im Biopsat und der Stoffwechselaktivität des Erregers abhängt. Die gleichzeitige Einnahme von säurehemmenden Medikamenten (PPI) oder Antibiotika kann durch Hemmung der Ureaseaktivität falsch-negative Ergebnisse liefern. PPI müssen also auch hier – wie schon oben erwähnt – mindestens eine Woche, eine Antibiose ca. 6 Wochen vor der Durchführung des Tests abgesetzt werden. Im mikrobiologischen Labor wird *Helicobacter pylori* aus dem Magengewebe angezchtet und seine Empfindlichkeit gegenüber gebräuchlichen Antibiotika (Metronidazol, Clarithromycin, Amoxicillin, Tetracyclin, Rifampicin) bestimmt. Dies ermöglicht eine gezielte Therapie gegen den Erreger unter Einsatz sicher wirksamer Antibiotika.

1.3.6 Therapie

In Europa und Nordamerika besteht die empfohlene First-Line-Therapie von Erkrankungen, an denen *Helicobacter pylori* beteiligt ist, aus der Kombination eines Protonenpumpenhemmers mit zwei Antibiotika (Eradikationstherapie) [63]. Als Protonen-

pumpenhemmer wird häufig Pantoprazol, Omeprazol oder Esomeprazol verwendet (Tabelle 1).

Therapieform	Protonenpumpenhemmer u. a.	Antibiotikum	Antibiotikum	Bemerkung zur Therapie
„French triple“	Pantoprazol	Clarithromycin	Amoxicillin	gutes Ansprechen
„Italian triple“	Pantoprazol	Clarithromycin	Metronidazol	25% Resistenz bei Metronidazol
Mit Azithromycin	Pantoprazol	Azithromycin	Amoxicillin	gutes Ansprechen, weniger Nebenwirkungen
Mit Wismut	Wismut	Metronidazol	Tetrazyklin	Eradikationsraten bis 97%
Quarduple Therapie	Pantoprazol und Wismut	Metronidazol	Tetrazyklin	Eradikationsraten bis 95%

Tabelle 1: Eradikationstherapien von Helicobacter pylori

Bei den Antibiotika werden Amoxicillin oder Metronidazol zusammen mit Clarithromycin kombiniert. Nach 7-tägiger Behandlung ist mit einer Erfolgsrate von >95% zu rechnen. Die Therapie mit Protonenpumpenhemmer, Amoxicillin und Clarithromycin („french triple“) erzielt die höchsten Eradikationsraten. Die zweite, gängige Therapie-

option besteht aus Protonenpumpenhemmer, Metronidazol und Clarithromycin („italian triple“). Diese bietet sich besonders bei Penicillinallergie an, da in diesem Fall Amoxicillin nicht verwendet werden darf.

Nach einer aktuellen Metaanalyse randomisierter Studien führt der Einsatz von Azithromycin bei einer Tripel-Therapie zu gleichwertigen Ergebnissen bei signifikant geringeren Nebenwirkungen [33].

Die Eradikationsraten mit solchen Tripel-Therapien sind in den zurückliegenden Jahren auf nicht mehr akzeptable Werte gesunken, so dass eine sequentielle Therapie als neue Therapieform vermehrt eingesetzt wurde. Hier liegen vielversprechende Ergebnisse von zehn randomisierten Studien vor [46]. Die nachlassenden Eradikationsraten werden auf eine Kombination von zunehmenden Antibiotikaresistenzen – vor allem gegen Clarithromycin – und einer mangelnden Therapie-Compliance zurückgeführt [63].

Eine Tripel-Therapie mit einer Kombination aus Wismut, Metronidazol und Tetrazyklin erzielte Eradikationsraten von 84-97% mit ähnlichen Eradikationsraten für Clarithromycin- und Metronidazol-resistente Stämme [64].

Als Second-Line-Therapie bietet die Quadruple-Therapie die Möglichkeit zur Eradikation. Hierbei wird ein Protonenpumpenhemmer mit Tetrazyklin und Metronidazol sowie Wismut kombiniert. Bei 10-tägiger Anwendung ist der Erfolg 95%. Hierbei wird der Protonenpumpenhemmer über die Tage 1 bis 10 der Therapie appliziert, die beiden Antibiotika und Wismut über die Tage 4 bis 10.

Durch den ¹³C-Harnstoff-Atemtest kann etwa sechs Wochen nach Therapie-Ende der Erfolg kontrolliert werden. Die Rezidivrate beträgt 5% pro Jahr.

Nicht jede *Helicobacter pylori*-Infektion muss behandelt werden. Bei einem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür mit nachgewiesenem *Helicobacter pylori* sowie beim *Helicobacter*-assoziierten MALT-Lymphom ist die Therapie jedoch zwingend erforderlich.

1.3.7 Genomforschung

Bereits im Jahr 1997 wurde die erste komplette Genomsequenz eines Vertreters der Art *Helicobacter pylori* publiziert. 1999 wurde eine zweite Sequenz veröffentlicht womit sich erstmals die Möglichkeit ergab, die Genomsequenzen von zwei Isolaten derselben Bakterienart zu vergleichen. Dabei zeigte sich, dass sich die beiden Isolate in etwa 10% der Gene unterschieden [3, 4]. Unterschiede in der Pathogenität der Bakterienstämme und der Suszeptibilität des Wirtes erklären, warum nur ein Teil der Infizierten einen peptischen Ulkus oder ein Magenkarzinom entwickelt. Hier spielt die genetische Diversität der Bakterien eine wichtige Rolle bei der Kolonisierung des Wirtes. Ebenso sind die Zusammensetzung der äußeren Membranproteine und Veränderungen in der Expression der Adhäsionsmechanismen von Bedeutung [27].

1.4 Gallensteine

Die Gallenblase ist ein Bestandteil des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren (Abbildung 1), der die Aufgabe hat, für die Resorption von 85 bis 95 Prozent der Gallensäuren vor allem im hinteren Dünndarmabschnitt zu sorgen. Eine Menge von drei bis vier Gramm zirkuliert pro Tag etwa vier- bis zwölfmal zwischen Leber und Darm, wodurch der Bedarf an Neusynthese von Gallensäuren in der Leber mit 200 bis 600 Milligramm pro Tag nur ein Bruchteil der Menge beträgt, die ohne einen solchen zirkulierenden Pool neu gebildet werden müsste. Auch für den Gallenfarbstoff Bilirubin ist der enterohepatische Kreislauf mit einer Rückresorptionsrate von 15 bis 20 Prozent von Bedeutung, ebenso wie für Cholesterin.

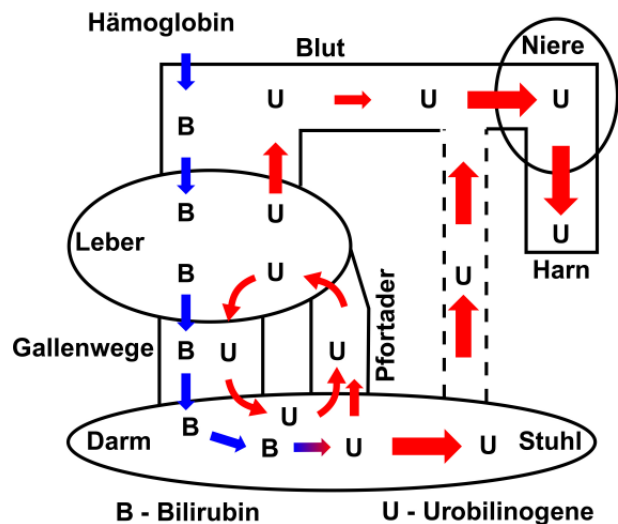


Abbildung 1: Schematische Darstellung des enterohepatischen Kreislaufs.

Durch ein Ungleichgewicht löslicher Stoffe kann es zur Bildung von Gallenblasensteinen kommen.

Ein Gallenstein ist ein festes, kristallisiertes Ausfallprodukt der Gallenflüssigkeit (Abbildung 2). Findet sich der Gallenstein in der Gallenblase, so spricht man von einer Cholezystolithiasis (Gallenblasenstein). Bei einem Gallenstein im Ductus choledochus wird von einer Choledocholithiasis gesprochen. Gallensteine sind häufig und verursachen oft gar keine Beschwerden. Wenn Gallensteine den Ductus cysticus verlegen, kann es allerdings zu heftigen Koliken und Entzündungen (Cholezystitis) kommen.

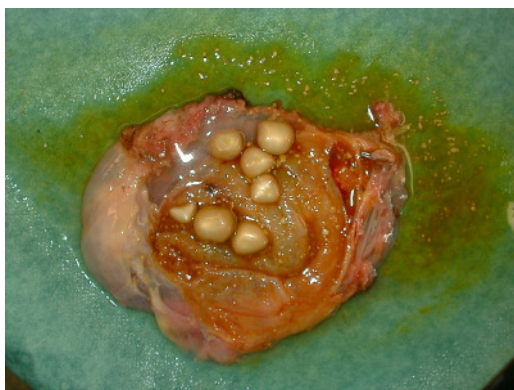


Abbildung 2: Gallensteine in einer eröffneten Gallenblase. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Autors, Herrn Dr. med. Andreas Olah, Chirurgie FMH, St. Gallen.

1.4.1 Epidemiologie

In Ländern mit westlicher Zivilisation sind Steine in der Gallenblase häufig [7, 11] mit entsprechend hoher gesundheitsökonomischer Bedeutung. So werden in Deutschland jährlich mehr als 190.000 Cholezystektomien durchgeführt [66], und das Gallensteinleiden ist damit nach der Refluxerkrankung die gastroenterologische Erkrankung, die die höchsten Kosten verursacht [65]. Gallensteine sind kristalline Ablagerungen im biliären System, die sich aus normalen oder atypischen Bestandteilen der Galle zusammensetzen. Über 80% der Gallenblasensteine sind Cholesterinsteine oder gemischte Steine, die Übrigen sind meistens braune oder schwarze Pigmentsteine. Cholesterinsteine bestehen zu mehr als 50% aus Cholesterinmonohydrat und einem Gemisch aus Calciumsalzen, Gallenfarbstoffen, Proteinen und Fettsäuren. Bei gemischten Steinen liegt der Cholesteringehalt zwischen 10 und 50%, bei Pigmentsteinen beträgt er weniger als 10%. Als Risikofaktoren für cholesterinhaltige Steine gelten neben dem weiblichen Geschlecht, Schwangerschaft und der Zufuhr von Östrogenen, genetische Faktoren, Übergewicht, rasche Gewichtsabnahme, Inaktivität und eine Hyperlipoproteinämie mit erhöhten Triglyceriden und niedrigem HDL-Cholesterin sowie besonders das zunehmende Lebensalter. So liegt die Prävalenz von Gallenblasensteinen bei 5-8% bei jüngeren Frauen und steigt an bis auf 25-30% bei Frauen, die älter als 50 Jahre alt sind [7, 11]. Auch bei Männern ist ein Prävalenzanstieg zu beobachten, er setzt aber später ein. Der frühere Anstieg der Gallensteinbildung bei Frauen ist in erster Linie auf das Auftreten von Gallensteinen während Schwangerschaften zurückzuführen. So liegt die Inzidenz von Gallensteinen während einer Schwangerschaft bei 1-3%, und entsprechend steigt die Prävalenz der Gallensteine auch mit der Zahl der Geburten an. Während die cholesterinhaltigen Gallensteine auch schon bei vergleichsweise jungen Frauen auftreten können, sind Pigmentsteine unterhalb einer Altersgrenze von 50 Jahren nur ausnahmsweise anzutreffen.

Zehn bis 15 Prozent der erwachsenen Bevölkerung sind Gallensteinträger. Frauen sind häufiger betroffen, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern ungefähr 2 zu 1 beträgt.

1.4.2 Pathogenese

Während über die Ursachen der Pigmentsteinbildung nur wenig bekannt ist, sind die pathogenetischen Grundlagen der Cholesterinsteinbildung in der Gallenblase vergleichsweise gut untersucht. Zugrunde liegt eine erhöhte Ausscheidung von Cholesterin in die Lebergalle, die nach Aufkonzentrierung in der Gallenblase mit Cholesterin übersättigt ist. Zusätzliche Faktoren wie pronukleatorische Proteine, besonders Mucin, beeinflussen die Löslichkeit von Cholesterin in der Blasengalle [71]. Obligate Vorstufe der Cholesterinsteine sind Cholesterinmonohydratkristalle, die bei guter Kontraktionskraft der Gallenblase via Choledochus ins Duodenum entleert werden. Bei verschlechterter Kontraktilität der Gallenblase können sie dort bleiben und zu Cholesterinsteinen heranwachsen.

Bei einem Ungleichgewicht der löslichen Stoffe in der Gallenflüssigkeit, begleitet von einer Entzündung oder einer Flussbehinderung in den Gallenwegen, kann es zur Steinbildung kommen. Liegt ein Ungleichgewicht von Gallensäuren und Lecithin auf der einen Seite und Calciumcarbonat oder Bilirubin auf der anderen Seite vor, so entstehen Calcium- bzw. Bilirubinsteine. Bei einem Überangebot von Cholesterin und (seltener) einem Unterangebot von Gallensäuren entstehen Cholesterinsteine.

Gefördert wird die Entstehung durch verschiedene Faktoren:

- Schwangerschaft
- Familiäre Disposition
- Zustand nach Dünndarmoperationen (Gallensäureverlustsyndrom)
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Hyperparathyreoidismus
- Morbus Crohn
- Adipositas
- Fettreiche Ernährung

- Chronische Verstopfungen (Obstipation)
- Bewegungsmangel
- Einnahme bestimmter Medikamente (Ovulationshemmer, Clofibrat-Präparate)
- Hämolytischer Ikterus
- Schnelle Gewichtsabnahme bei sehr fettarmer Ernährung

Die Gallenflüssigkeit enthält Cholesterin, Phospholipide und Gallensäuren im Verhältnis von 5:25:70. Typisch für die lithogene Galle ist der hohe Anteil von Cholesterin und/oder der verminderte Anteil von Gallensäuren, so dass die Galle mit Cholesterin übersättigt ist. Folgende Faktoren, die mit einer verlängerter Verweildauer der Gallenflüssigkeit in der Gallenblase verbunden, begünstigen die Entstehung von Cholesteringallensteinen:

- Hypomotilität der Gallenblase
- Unvollständige Entleerung der Gallenblase

1.4.3 Symptome

Nur in etwa 25% der Fälle werden die Gallensteine symptomatisch und nur in solchen Fällen muss auch eine Therapie erfolgen. Symptomatisch bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es zu Koliken kommt. Diese treten besonders nach fettreichem Essen oder nachts durch Gallenblasenkontraktionen auf. Hierbei kommt es zu einem sich anfallsartig steigenden Schmerz im rechten Oberbauch der auch in den Rücken oder die rechte Schulter ausstrahlen kann. Weitere Symptome sind:

- Druckschmerz im rechten Oberbauch
- Allgemeine Krankheitssymptome (Völlegefühl, Blähungen, Erbrechen, Schweißausbrüche, Appetitlosigkeit)
- Gelbsucht (Ikterus)

Die Häufigkeit, mit der Patienten mit Gallenblasensteinen Symptome entwickeln, variiert. Dabei wird nur die biliäre Kolik als eindeutig dem Gallensteinleiden zuzuordnendes klinisches Symptom anerkannt. Sie entsteht durch eine schnelle Drucksteigerung in der Gallenblase, beispielsweise durch einen Steinverschluss des Ductus cysticus. Das Risiko einer ersten Kolik bei Patienten mit neu diagnostizierten Gallenblasensteinen liegt bei etwa 10% innerhalb von zwei Jahren, 15% innerhalb von vier Jahren und etwa 20% innerhalb von 10 Jahren [8]. Das Risiko einer zweiten biliären Kolik liegt bei annähernd 50% innerhalb der folgenden zwei Jahre. Dagegen bleiben etwa 30% aller Patienten mit Gallenblasensteinen und stattgehabter erster biliärer Kolik für die Dauer von 10 Jahren von weiteren Koliken verschont. Die biliäre Kolik tritt häufig, aber nicht immer postprandial auf und ist gekennzeichnet durch einen ansteigenden epigastrischen Schmerz über etwa 15 Minuten, der bis zu drei Stunden anhalten kann und dann allmählich abklingt. Besteht noch nach sechs Stunden eine Symptomatik, muss der dringende Verdacht auf eine akute Cholezystitis, der häufigsten Komplikation der Cholezystolithiasis, geäußert werden. Abzugrenzen von der biliären Kolik sind gastrointestinale Symptome, wie Dyspepsie, Sodbrennen, Fettunverträglichkeit und Blähungen, die sowohl beim Gallensteinträger als auch bei Patienten ohne Gallensteine häufig vorkommen.

1.4.4 Diagnostik

Die Oberbauchsonographie ist die Methode der Wahl für die Diagnostik von Steinen in der Gallenblase. Das Verfahren kann zusätzlich die Dicke der Gallenblasenwand beurteilen und Erweiterungen der extra- und intrahepatischen Gallenwege sichtbar machen. Die Ultraschalluntersuchung erkennt etwa 90-95% der Gallenblasensteine, wobei sich kleine Konkremente unter 3 mm (Mikrolithiasis) dem Nachweis entziehen können. Die Untersuchung sollte standardisiert erfolgen unter Einsatz der aktuellen Gerätetechnik. Unabdingbar ist die komplette Darstellung der Gallenblase in variablen Schnittebenen. Weitergehende sonographische Funktionsprüfungen der Gallenblase zur Bestimmung der Kontraktilität haben keine größere praktische Bedeutung erlangt.

Neben der klinischen Untersuchung gibt es verschiedene apparative Untersuchungen zur Diagnostik und Befundsicherung bei Verdacht auf Gallensteine, z. B. die ERCP (Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie).

1.4.5 Komplikationen der Cholezystolithiasis

1.4.5.1 *Akute Cholezystitis*

Wichtigste Komplikation von Steinen in der Gallenblase ist die akute Cholezystitis. Diese wird bedingt durch einen Verschluss des Ductus cysticus, der zu einer Obstruktion der Gallenblase mit konsekutiver Entzündung führt. Eine bakterielle Infektion ist häufig, aber sekundär bedingt. Die meisten Patienten mit akuter Cholezystitis hatten biliäre Koliken. Neben einem anhaltenden epigastrischen Schmerz mit Verlagerung in den rechten Oberbauch ist die klinische Untersuchung mit dem Murphy-Zeichen ein wichtiger Hinweis auf eine Cholezystitis.

1.4.5.2 *Choledocholithiasis*

Die Choledocholithiasis kann symptomlos sein oder eine biliäre Kolik hervorrufen. Sie ist häufig assoziiert mit der akuten Cholangitis oder der akuten biliären Pankreatitis. Wenn Symptome auftreten, ähneln sie der klassischen biliären Kolik, wobei als Hinweis für eine persistierende Obstruktion des Choledochus ein Ikterus auftreten kann. Der natürliche Verlauf der Choledocholithiasis ist nicht gut definiert, aber Komplikationen sind häufiger und schwerer als bei asymptomatischen Steinen in der Gallenblase.

1.4.5.3 *Akute Cholangitis*

Die akute Cholangitis ist eine häufige Komplikation der Choledocholithiasis und soll als medizinischer Notfall behandelt werden. Typisch ist die Charcot-Trias mit Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Fieber und Ikterus. Der Schmerz ist vergleichbar einer biliären Kolik. Die Cholangitis entwickelt sich nach Impaktion eines

Konkrementes im Ductus choledochus mit nachfolgender biliärer Stase und bakterieller Superinfektion. Bei fehlender oder zu später Therapie kommt es zur Translokation von Bakterien in den Kreislauf mit nachfolgender Sepsis.

1.4.5.4 Akute Pankreatitis

Gallensteine sind die häufigste Ursache für eine akute Pankreatitis, bei der die Mortalität zwischen 2 und 10% liegt [62]. Häufigste Todesursache ist dabei die Sepsis bei infizierter Pankreasnekrose. Bei leichter biliärer Pankreatitis ist keine umgehende endoskopische Intervention erforderlich. Liegen jedoch begleitend ein obstruktiver Ikterus und/oder eine Cholangitis vor, so ist der Wert einer möglichst raschen endoskopischen Intervention innerhalb von wenigen Stunden gesichert [62].

1.4.6 Gallenblasensteine als sonographischer Zufallsbefund

Nach sonographischer Diagnostik von Gallenblasensteinen ist für das weitere Vorgehen die Erhebung einer ausführlichen Anamnese mit klinischer und laborchemischer Untersuchung unerlässlich. Sie dient der Erkennung oben angeführter Risikofaktoren und bildet die Basis für eine eventuelle Therapie.

Die überwiegende Zahl der Patienten mit sonographisch zufällig entdeckten Gallenblasensteinen weist keine abdominellen Beschwerden auf. Entsprechend konzentriert sich hier die Empfehlung auf die Behandlung eventuell vorliegender Risikofaktoren, wie Übergewicht, körperliche Inaktivität und Hyperlipoproteinämie.

Eine weitere Gruppe von Patienten mit Gallenblasensteinen als sonographischem Zufallsbefund leidet unter gastrointestinalen Symptomen, wie Dyspepsie, Sodbrennen, Fettunverträglichkeit und Blähungen und ist dadurch beeinträchtigt. Diese Patienten werden in der Regel auch als „asymptomatische“ Gallenblasensteinträger eingestuft und nicht behandelt. In zwei umfassenden randomisierten Doppelblindstudien konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Patienten von einer Therapie mit niedrigdosierter Ursodeoxycholsäure (250-500 mg täglich) profitieren [44, 55].

Gallensteine, die keine Symptome verursachen, bedürfen keiner Therapie. Koliken erfordern Bettruhe, Nahrungskarenz, Schmerzmittel (z. B. Metamizol), Spasmolytika und bei gleichzeitiger Cholezystitis: Antibiotika.

Nach Abklingen der akuten Symptomatik stehen mehrere Verfahren zum Entfernen der Gallensteine zur Verfügung:

- Cholezystektomie: Bei Steinen in der Gallenblase: Operation mit Entfernung der Gallenblase, entweder durch laparoskopische oder (heute selten) konventionelle Chirurgie. Erstere stellt die Therapie der Wahl dar, da sie wegen des minimal-invasiven Eingriffs eine sehr niedrige Komplikationsrate aufweist und das Leiden definitiv behebt.
- ERCP mit Steinextraktion und/oder Erweiterung der Papilla duodeni major im Duodenum (Papillotomie), bei im Gallengang eingeklemmten Steinen.

2 Fragestellung

Entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut kommen bei symptomatischer Cholezystolithiasis vor [1, 2, 3]. In Studien, bei denen histologisch auf *Helicobacter pylori* getestet wurde, fand man heraus, dass eine Gastritis in 32-88% vorlag [4, 6, 9, 12]. Im Vergleich hierzu traten Magenschleimhautveränderungen nur in 20% bei der asymptomatischen Cholezystolithiasis oder einer anderen Kontrollgruppe auf, die endoskopisch untersucht worden war [13, 14]. Sobald jedoch eine Gastritis histologisch diagnostiziert war, betrug die Häufigkeit einer asymptomatischen Cholezystolithiasis 37% [15], 60% [17], oder sogar 70% [12].

Aufgrund eines Anstiegs des duodenogastralen Reflux im klinischen Zusammenspiel mit einem nach einer Cholecystektomie auftretenden sauren gastroösophagealen Reflux [18, 19, 21, 22], gibt es auch Hinweise darauf, dass eine eingeschränkte Funktion des Sphinkter oddi einen erhöhten duodenogastralen Reflux und auch Gastritis verursacht [12]. Bei Untersuchungen von Patienten nach Cholecystektomie, wurde ein Anstieg des duodenogastralen Reflux durch Szintigraphie, Aspiration von Magensaft, 24 Stunden pH-Wert Überwachung und das Bilitec Device [23, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37] diagnostiziert. Dennoch scheiterten einige Studien an dem Versuch, einen erhöhten duodenogastralen Reflux nach Cholecystektomie nachzuweisen, auch bei Einsatz von Szintigraphie [39] oder des Bilitec Device [40].

Patienten mit niedriger Gesamtlipid-Konzentration weisen offenbar eine verminderte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase auf. Dies könnte einen Reflux von Galle in den Magen fördern.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Gastritiden bei Patienten mit symptomatischer Cholezystolithiasis vor Cholecystektomie histologisch zu definieren und eine mögliche Korrelation zwischen *Helicobacter pylori*-Infektion und Gallenblasenfunktion zu aufzuzeigen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 73 aufeinanderfolgende Patienten, durchschnittliches Alter $49,6 \pm 15,5$ (Mittelwert \pm SD) Jahre eingeschlossen. Davon waren 17 Männer (Durchschnittsalter $48,2 \pm 13,5$ Jahre) und 56 Frauen (Durchschnittsalter $50,4 \pm 16,2$ Jahre). Alle Patienten wurden vor einer geplanten laparoskopischen Cholezystektomie bei einer vorliegenden symptomatischen Cholezystolithiasis durch eine obere gastrointestinale Endoskopie und Biopsie untersucht. Die Vorgeschichte der Patienten bezüglich des Konsums von Nikotin und Alkohol sowie der Einnahme von NSAID, PPI, Antazida und Antibiotika wurde ermittelt.

Es wurden zwei Patienten ausgeschlossen, da sie endoskopiert aber nicht biopsiert worden waren. Ein Patient wurde ausgeschlossen, da er nur im Fundus/Kardia biopsiert worden war und sechs weitere Patienten, bei denen zusätzliche chirurgische Eingriffe vorgenommen worden waren.

3.2 Sammlung von Galle und Analyse der Gallenlipid-Zusammensetzung

Alle Patienten gaben ihre Zustimmung, nachdem detailliert erklärt wurde welches Verfahren für die intraoperative Entnahme von Gallenflüssigkeit angewendet wird. Das Studienprotokoll entsprach den „Ethischen Richtlinien der Erklärung von Helsinki von 1975“. Während der laparoskopischen Operation wurde die Gallenblase punktiert und ein flexibler Schlauch mit seitlichen Öffnungen eingeführt; wegen der bekannten Schichtung der menschlichen Galle wurde sie soweit wie möglich aufgesogen. Die zur Analyse der Gallenzusammensetzung vorgesehenen Proben wurden auf zwei Proben aufgeteilt und nach Zentrifugation (1 h bei $10000 \times g$) bei -30°C gelagert.

Aus der Summe der Gallensäuren-, Phospholipid- und Cholesterinkonzentrationen wurde die Gesamtlipidkonzentration in g/dl berechnet. Die ermittelten Werte wurden ins Verhältnis zu Referenzwerten aus früheren Untersuchungen gesetzt [20].

3.3 Cholesterin

Der Gesamtcholesteringehalt der Galle wurde kolorimetrisch mit der von Abell [2] beschriebenen Methode nach Liebermann und Burchard, modifiziert nach Watson ermittelt [72]. Das Cholesterin musste wegen der starken Eigenfärbung der Galle zunächst zweimal mit Phenoläther extrahiert werden. Dazu werden zu 100 µl Galle 1 ml Methanol gegeben und das Gemisch in 3 ml Petrolbenzin verschüttelt. Die Petrolbenzinphase wurde abgenommen und unter N₂ getrocknet. Anschließend wurde das verbliebene Cholesterin in einem Farbreagenz bestehend aus 7 mmol/l Essigsäure und 6,5 mmol/l Essigsäureanhydrid gelöst. Nach 10 Minuten Inkubationszeit bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit 0,3 ml konzentrierter Schwefelsäure untermischt und weitere 10 Minuten zur Entwicklung des Farbkomplexes stehen gelassen. Dieser Farbkomplex wurde im Anschluss bei 578 nm photometrisch vermessen. Als Standard wurde eine Konzentrationsreihe von Cholesterin mitbestimmt.

3.4 Gesamtgallensäuren

Die Bestimmung der Gesamtgallensäuren erfolgte mit einem von Talalay modifizierten 3- α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Assay [67], optimiert nach einer Methode von Turley und Dietschy [68].

Das Prinzip basiert auf der Umwandlung der 3- α -Hydroxygruppe der Gallensäure in eine Ketogruppe durch die NAD⁺-abhängige 3- α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase aus *Pseudomonas testosteroni*. Das hierbei entstandene NADH kann bei einer Wellenlänge von 340 nm photometrisch quantifiziert werden.

20 µl Galle wurden mit 200 ml Methanol über Nacht bei -18° C inkubiert, um die Gallensäure zu extrahieren. Anschließend wurde nach 4-minütiger Zentrifugation 20 ml des Überstandes mit 1000 ml einer 1 M Glycinpufferlösung überlagert und mit der 3- α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (0,07 U/Test) und 100 ml 5,4 mM NAD⁺-Lösung oxidiert. Dann wurde die Extinktionszunahme des reduzierten NADH bei 340 nm gemessen und mit Hilfe einer Standardreihe die Gallensäurekonzentration berechnet.

3.5 Phospholipide

Der Phospholipidgehalt in der Galle wurde durch die Bestimmung des anorganischen Phosphors nach einem Assay von Fiske und Subarow ermittelt [43]. Das Prinzip beruht auf der Bildung eines blauen Farbkomplexes, der bei der Veraschung von Phosphor mit Wasserstoffperoxid entsteht, unter Zugabe von Schwefelsäure und Ammoniumheptamolybdat. Als Reduktionsmittel dient hierbei das Fiske-Subbarow-Reagenz.

Die Galle wurde im Verhältnis 1:10 verdünnt und je 2 ml 10 N Schwefelsäure hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch für 3 Stunden bei 150° C verascht. Danach wurden 2 Tropfen Wasserstoffperoxid hinzugegeben und das Gemisch erneut für 1,5 Stunden stehen gelassen. In dieser Phase wird der Phosphatrest abgespalten und bildet mit Ammoniumheptamolybdat durch Reduktion von Natriumdisulfit einen blauen Farbstoffkomplex. Diese Reaktion wird durch Amino-2-Hydroxy-Naphtaleinsulfonsäure katalysiert. Die Absorption des Farbstoffs wird bei 830 nm im Spektralphotometer gemessen.

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte anhand einer aus einer Verdünnungsreihe von L- α -Phosphatidylcholin-Dimyristol (0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 mmol/l) erstellten Standardkurve.

3.6 Reagenzien und Geräte

3.6.1 Phospholipidbestimmung

3.6.1.1 Chemikalien

1-Amino-2-hydroxynaphtalin-4-sulfonsäure	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 100099
Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 101182
Schwefelsäure 10 N (aus 95-97 % iger hergestellt)	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 100732
Wasserstoffperoxid 30%, p. a. (Perhydrol)	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 107209
Natriumsulfit, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 106657
Natriumsulfit, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 106528
Phosphatidylcholindimyristoyl	Fa. Sigma, Deisenhofen	Nr. P-0888

3.6.2 Cholesterinbestimmung

3.6.2.1 Chemikalien

Essigsäure (Eisessig), p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 100063
Essigsäureanhydrid, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 100042
Methanol, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 106009
Petroleumbenzin (40-60%)	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 101775
Schwefelsäure 95-97%, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 100732

3.6.3 Gallensäurebestimmung

3.6.3.1 Chemikalien

Glycin 99%, p. a.	Fa. Sigma-Aldrich, Deisenhofen	Nr. G 7403
3- α -Hydroxysteroid-dehydrogenase (0,81 U/mg)	Fa. Worthington Biochemical Corp., USA	
Methanol, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 106009
NAD Grad I 100%	Fa. Boehringer, Mannheim	Nr. 127965
Titriplex III (EDTA)	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 108418
Hydrazinsulfat, p. a.	Fa. Merck, Darmstadt	Nr. 104603
Cholsäure, p. a.	Fa. Sigma-Aldrich, Steinheim	Nr. C-1129

3.7 Gastritis-Klassifikation

Die Klassifikation der Gastritiden erfolgte nach pathologischen Untersuchungen der Biopsien gemäß dem aktualisierten Sydney System [30]. Die morphologischen Befunde wurden mit Hilfe von vier gestaffelten Variablen (0-3) und anderen nicht-gestaffelten Variablen klassifiziert. Für die morphologische Klassifikation in der vorliegenden Arbeit wurden zwei der gestaffelten Variablen (akute Entzündung und chronische Entzündung) genauer betrachtet. Das Vorkommen von *Helicobacter pylori* wurde durch eine Giemsa-Färbung nachgewiesen (im Falle eines Patienten durch eine Toluidin-Blau-Färbung). Das Vorkommen von intestinalen Metaplasien, von Atrophien und foveolaren Hyperplasien wurde anhand von Färbungsversuchen mit Alcian Blau dargestellt. Die Patienten wurden in die drei folgenden Gruppen unterteilt:

1. Patienten ohne Gastritis, die kein entzündliches Infiltrat in der Biopsie zeigten
2. Patienten mit mäßiger bis ausgeprägter Gastritis, die eine chronische Entzündung ohne akute Entzündung hatten
3. Patienten mit einer starken bis sehr starken Gastritis, die eine chronische und akute Entzündung im Antrum, im Corpus oder in beiden hatten

Die pathologische Befundung war in der Studie verblindet. Die Topologie der Gastritis wurde auch qualitativ untersucht, um zwischen Corpus- oder Antrum-Mustern einer Gastritis zu unterscheiden.

3.8 Statistische Analyse

Da die Verteilung der Parameter nicht normal war und die Fallzahlen in den verschiedenen Gastritisgruppen relativ klein, wurde mit Hilfe des Statistik-Software-Pakets SPSS nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney-U Test, Kruskal-Wallis Test und χ^2 -Test) durchgeführt. Ein $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Verteilung der Patientenmerkmale in den verschiedenen Gastritis-Gruppen

Vierzehn Patienten gaben nach Befragen an, Raucher zu sein (ehemals oder noch rauchende Patienten); vier hatten eine mittlere bis schwere Gastritis, fünf eine milde und weitere fünf gar keine Gastritis. Vierzehn Patienten hatten eine Vorgeschichte von gelegentlichem Alkoholkonsum. Bezüglich der kombinierten Vorgeschichte von Nikotin plus Alkoholkonsum wurde festgestellt, dass von den sechs Patienten aus dieser Gruppe drei gar keine Gastritis hatten, zwei eine milde und ein Patient eine schwere Gastritis hatte. Drei Patienten hatten eine Vorgeschichte mit Einnahme von nicht-steroidalen, entzündungshemmenden Medikamenten (einschließlich kleiner Mengen von Aspirin). Zwei von ihnen gehörten zu der Gruppe mit milder und einer zu der mit mäßiger bis ausgeprägter Gastritis. Ein Patient hatte eine Vorgeschichte mit Einnahme eines Protonenpumpen-Inhibitors (Gruppe „Milde Gastritis“) und einer hatte Antibiotika eingenommen (Gruppe „Keine Gastritis“).

4.2 Obere gastrointestinale Endoskopie

Es wurden keine Patienten mit einer akuten Gastritis oder Duodenalulzera diagnostiziert, aber drei Patienten hatten Erosionen der Magenschleimhaut (zwei von ihnen hatten eine mäßige bis ausgeprägte Gastritis, einer war *Helicobacter pylori*-negativ, hatte aber Gastritis-Symptome. Ein weiterer Patient hatte eine milde Gastritis und war *Helicobacter pylori*-negativ). Fünf Patienten hatten endoskopische oder pathologische Befunde einer duodenalen Entzündung. Einer von ihnen hatte auch im Duodenum Polypen. Bei den Patienten mit Duodenitis, hatten vier eine mäßige bis ausgeprägte und einer eine milde Gastritis. Acht Patienten hatten kleine (<3 cm) und vier große (≥ 3 cm) axiale Hernien. Fünfundzwanzig Patienten waren Cardiainsuffizient,

was bei fünf von ihnen mit axialen Hernien einherging. Ein Patient hatte Ösophagus Varizen <5 mm mit einer ausgeprägten Gastritis. Vierzehn Patienten hatten endoskopische oder pathologische Befunde von Ösophagus Entzündungen, drei von ihnen hatten pathologische Befunde von Barrett-Schleimhaut und zwei eine erhöhte PAS-Reaktion aber keinen Hinweis auf Barrett-Schleimhaut. Zehn dieser Patienten hatten endoskopisch nachweisbare axiale Hernien oder Cardiainsuffizienz. Weiterhin hatten fünf Patienten mit Ösophagitis eine milde, sieben eine mäßige bis ausgeprägte und zwei keine Gastritis.

4.3 Gastritis-Klassifikation und Entwicklung der Pathologie

Es wurden drei Patientengruppen unterschieden:

1. Keine Gastritis (n=15);
2. Milde Gastritis (n=39) und
3. Mäßige bis ausgeprägte Gastritis (n=19) mit entzündlicher Infiltration der Magenschleimhaut

Patienten der Gruppe 1 waren alle *Helicobacter pylori*-negativ und nur einer der Patienten in der Gruppe 2 war *Helicobacter pylori*-positiv. Andererseits waren 74% der Patienten (14/19) der Gruppe 3 *Helicobacter pylori*-positiv und 26% (5/19) negativ (Abbildung 3). Drei von Ihnen hatten mikroskopische Befunde von Lymphfollikeln. Lymphfollikel wurden einerseits auch bei sechs *Helicobacter pylori*-positiven Patienten mit mäßiger bis ausgeprägter Gastritis festgestellt. Andererseits wurden Lymphfollikel bei zwei *Helicobacter pylori*-negativen Patienten mit milder Gastritis festgestellt (Abbildung 3).

Es wurden keine außergewöhnlichen topologischen Muster beobachtet, obwohl kleinere Differenzierungen vorkamen (auffälliger Antrum oder Corpus-Übergewicht). Genauer gesagt, zeigten neun Patienten kleinere topologische Muster. Zwei von ihnen zeigten kleinere Corpus-Übergewichtsmuster, einer war *Helicobacter pylori*-negativ mit mäßiger bis ausgeprägter Gastritis, und einer hatte eine milde Gastritis mit der pathologischen Diagnose einer chemischen Corpus-Gastritis. Die anderen sieben

Patienten zeigten kleinere Antrum-Übergewichtsmuster, sechs dieser Patienten gehörten zu der mäßigen bis ausgeprägten Gastritis Gruppe und einer zur milden Gastritis Gruppe. Alle diese sieben Patienten waren *Helicobacter pylori*-positiv im Antrum-Muster.

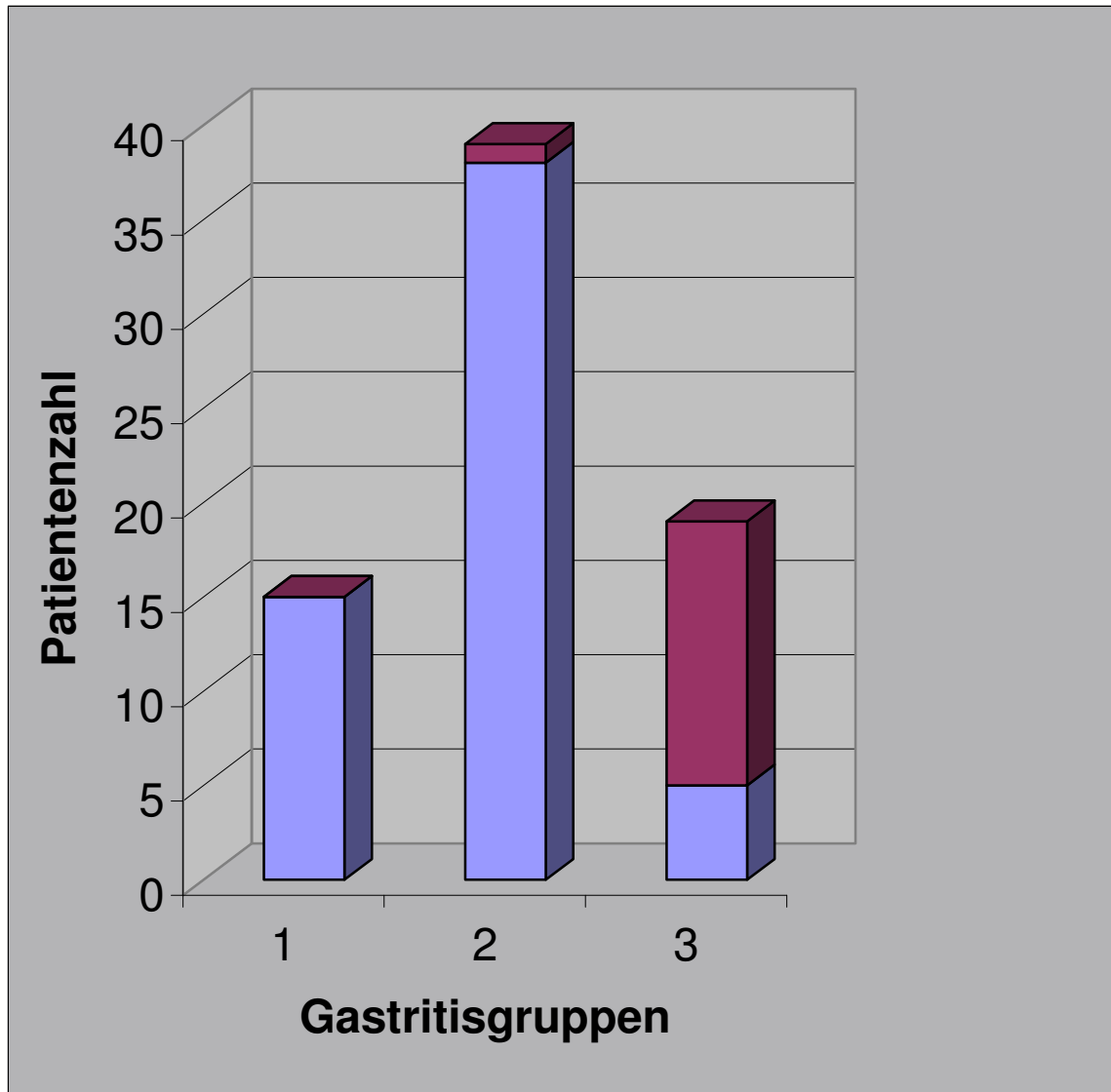


Abbildung 3: Verhältnis der entzündlichen Veränderungen der Magenschleimhaut und *Helicobacter pylori*-Vorkommen bei 73 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen. 1 = keine Gastritis; 2 = milde Gastritis; 3 = mäßige bis ausgeprägte Gastritis; violett = *Helicobacter pylori*-positiv; blau = *Helicobacter pylori*-negativ.

Eine Atrophie wurde bei acht Patienten beobachtet, vier von ihnen hatten eine mäßige bis ausgeprägte Gastritis (drei *Helicobacter pylori*-positiv, einer *Helicobacter pylori*-

ri-negativ, aber mit Lymphfollikeln) und vier mit einer milden Gastritis, *Helicobacter pylori*-negativ. Die Atrophie wurde in keinem Fall als auffallend beschrieben. Atrophie wurde bei allen Patienten nur in den Antrum-Mustern beobachtet, außer bei zwei mit starker bis ausgeprägter Gastritis (einer *Helicobacter pylori*-negativ, der andere *Helicobacter pylori*-positiv); beide wurden im Corpus- und Antrum-Muster untersucht. Eine intestinale Metaplasie wurde bei 10 Patienten festgestellt. Fünf von diesen Patienten hatten eine milde Gastritis (einer davon *Helicobacter pylori*-positiv), drei hatten eine mäßige bis ausgeprägte Gastritis (alle *Helicobacter pylori*-positiv) und einer hatte keine Gastritis. Die intestinale Metaplasie war in einem Fall auch nicht ausgeprägt. Eine intestinale Metaplasie wurde bei den Patienten nur in den Antrum-Mustern nachgewiesen, außer bei einem Patienten mit mäßiger, *Helicobacter pylori*-positiver Gastritis, bei dem sie in den Antrum- und Corpus-Mustern nachgewiesen wurde. Foveolare Hyperplasie wurde bei 20 Patienten beobachtet. Acht von diesen hatten eine mäßige bis ausgeprägte Gastritis (fünf davon *Helicobacter pylori*-positiv), acht eine milde Gastritis (einer davon *Helicobacter pylori*-positiv) und vier Patienten hatten keine Gastritis. Foveolare Hyperplasie wurde auch hier in keinem Fall als ausgeprägt eingestuft. Außer bei zwei Patienten (beide gehörten zu der Gastritis-Gruppe „mäßig“ bis „ausgeprägt“, einer war *Helicobacter pylori*-positiv) wurde eine foveolare Hyperplasie sowohl in den Antrum-Mustern als auch in den Corpus-Mustern nachgewiesen. Bei einem *Helicobacter pylori*-negativen Patienten mit einer mäßigen bis ausgeprägten Gastritis, wurde eine foveolare Hyperplasie nur im Corpus nachgewiesen.

Eine Reflux-Gastritis wurde nur bei einem Patienten diagnostiziert, obwohl sieben Patienten ein chronisches kombiniertes entzündliches Infiltrat und eine intestinale Metaplasie oder eine foveolare Hyperplasie im Antrum hatten – ohne eine *Helicobacter pylori*-Infektion (im Antrum oder Corpus-Muster), und ohne chronische Entzündungen oder Zeichen von intestinaler Metaplasie oder foveolarer Hyperplasie im Corpus. Die Diagnose bei diesem Patienten bezog sich nur auf den Corpus und nicht auf das Antrum-Muster.

Drei Patienten hatten nicht-maligne Magenpolypen.

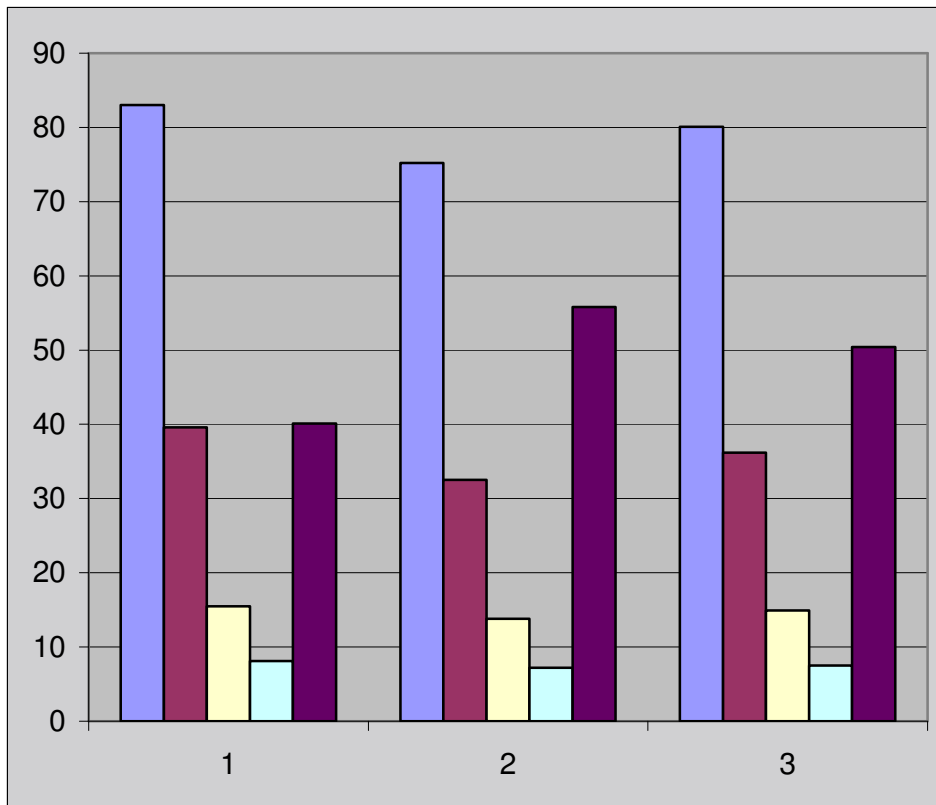
4.4 Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit

Die Absolutwerte der Gallensalze, Phospholipide, von Cholesterin und Gesamtlipiden wurden in den drei Gruppen mit unterschiedlichem Entzündungsinfiltrat der Magenschleimhaut verglichen. Weder der Kruskal-Wallis- noch der Mann-Whitney-Test zeigte für die vier Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch hinsichtlich des Alters der Patienten sowohl im Mann-Whitney- (Tabelle 2, Abbildung 4) als auch im Kruskal-Wallis-Test ($p=0,009$).

	keine Gastritis (n=15)	milde Gastritis (n=39)	mäßige bis ausgeprägte Gastritis (n=19)
Gesamtgallensalze, mmol/l	83,0±23,7	75,2±42,4	80,1±44,4
Phospholipide, mmol/l	39,6±13,4	32,5±26,0	36,2±21,6
Cholesterin, mmol/l	15,5±6	13,8±15,6	14,9±10,1
Gesamtlipide, g/dl	8,1±2,2	7,2±4,3	7,5±4,1
Alter, Jahre	40,1±11,0*	55,8±12,4	50,4±17,0*

* $p<0,05$ im Vergleich zur linken Spalte ($p=0,035$ für milde Gastritis vs. keine Gastritis und $p=0,01$ für mäßige bis ausgeprägte Gastritis vs. keine Gastritis).

Tabelle 2: Zusammensetzung der Gallenlipide (Durchschnitt ± SD) und Alter von 73 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen im Verhältnis zur Magenschleimhautentzündung.



1 = keine Gastritis; 2 = milde Gastritis; 3 = mäßige bis ausgeprägte Gastritis

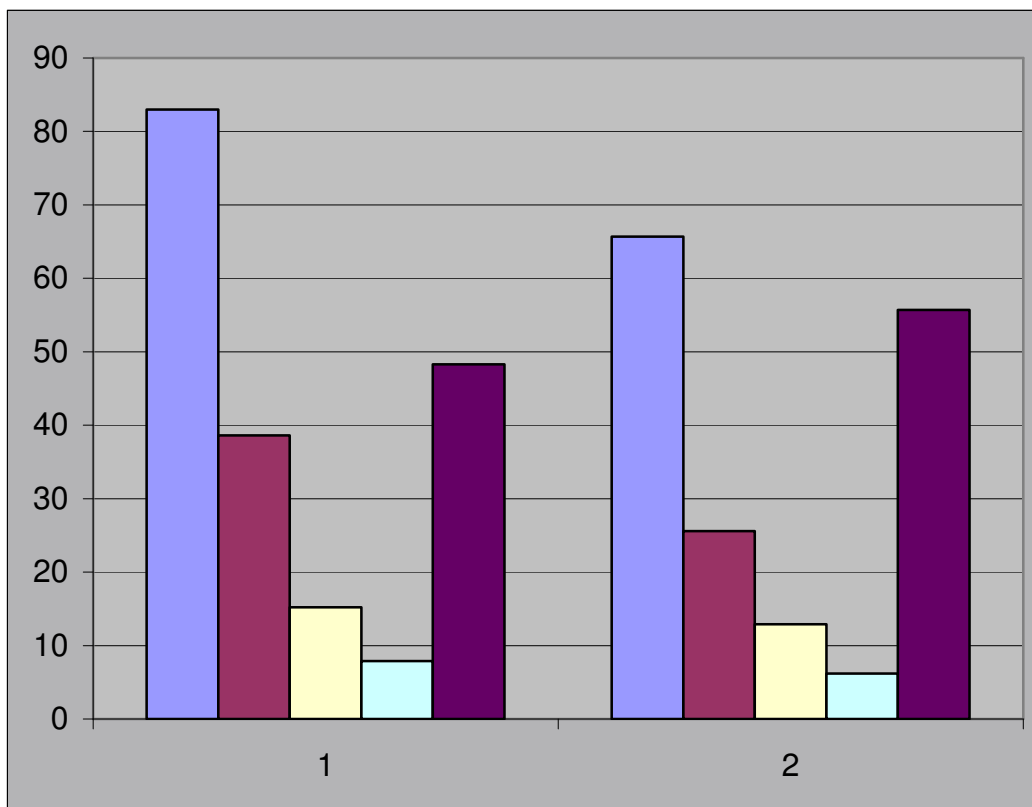
Abbildung 4: Gallenlipid-Zusammensetzung und Alter der 73 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen im Verhältnis zur Magenschleimhautentzündung. Ordinate: mmol/l bzw. g/dl bzw. Alter in Jahren, blau: Gesamtgallensalze (mmol/l), rot: Phospholipide (mmol/l), gelb: Cholesterin (mmol/l), hellblau: Gesamtlipide (g/dl), violett: Alter (Jahre). Zwischen den Mittelwerten (Standardabweichungen s. Tabelle 2) besteht kein signifikanter Unterschied, außer beim Alter.

Patienten, die *Helicobacter pylori*-positive Biopsien hatten, wurden mit denen, die negative Biopsien hatten verglichen. Diese Vergleiche zeigten geringere Phospholipid- und Cholesterinkonzentrationen der Gallenflüssigkeit bei Patienten mit einer positiv getesteten *Helicobacter pylori*-Infektion (Tabelle 3, Abbildung 5).

	Hp negativ (n=58)	Hp positiv (n=15)
Gesamtgallensalze, mmol/l	83,0±38,8	65,7±43,2
Phospholipide, mmol/l	38,6±20,7	25,6±21,6*
Cholesterin, mmol/l	15,2±8,9	12,9±17,4**
Gesamtlipide, g/dl	7,9±3,7	6,2±4,1
Alter, Jahre	48,3±15,9	55,7±12,9**

*p<0,05 im Vergleich zur linken Spalte (p=0,022). ** p<0,1 im Vergleich zur linken Spalte (p=0,052 für Cholesterin und p=0,074 für das Alter).

Tabelle 3: Zusammensetzung der Gallenlipide (Mittelwert ± SD) und Alter der 73 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen im Verhältnis zur H. pylori-Infektion.



1 = Helicobacter pylori-negativ; 2 = Helicobacter pylori-positiv

Abbildung 5: Gallenlipid-Zusammensetzung und Alter der 73 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen im Verhältnis zur Helicobacter pylori-Infektion. Ordinate: mmol/l bzw. g/dl bzw. Alter in Jahren, blau: Gesamtgallensalze (mmol/l), rot: Phospholipide (mmol/l), gelb: Cholesterin (mmol/l), hellblau: Gesamtlipide (g/dl), violett: Alter (Jahre). Nur die Mittelwerte (Standard-

abweichungen s. Tabelle 3) für Phospholipide unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$). Die Unterschiede bei Cholesterin ($p = 0,052$) und Alter ($p = 0,074$) sind nur schwach signifikant.

5 Diskussion

Ob als Folge einer Cholezystektomie eine zunehmende Häufigkeit an duodeno-gastralem Reflux oder histologisch nachgewiesener Gastritis zu verzeichnen ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [12, 23, 32, 34, 36, 41, 42]. Bei Patienten mit Cholezystolithiasis wurde beobachtet, dass der duodenogastrale Reflux zu einem geringen Grad zunahm. Vermehrte klinische Symptome oder eine vermehrte Gastritis-Häufigkeit zeigte sich dabei jedoch nicht. [11, 27, 28, 29, 31, 32].

Insbesondere bei Cholezystolithiasis mit Gallenblasendysfunktion tritt ein solcher Anstieg des duodenogastralen Reflux häufig auf, was die Bedeutung dieser Erkrankung bzw. Fehlfunktion beim Entstehungsmechanismus des duodenogastralen Reflux unterstreicht [32, 36].

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren oder Antibiotika und dem Nachweis von *Helicobacter pylori* dargestellt werden. Die Endoskopie zeigte keine aktiven peptischen Ulzera. Bei Johnsen et al., Akdamar et al. und Ihamaki et al. betrug die Häufigkeit von peptischen Geschwüren bei asymptomatischen Cholezystolithiasis-Patienten 4-6% [4, 54, 57]. Im Gegensatz dazu traten peptische Ulzera bei symptomatischer Cholezystolithiasis in den Untersuchungen von Yavorski et al., Ure et al. und Fahlke et al. in nur 0,5 bis 4 % auf [39, 70, 73]. Das Auftreten einer Gastritis in der vorliegenden Untersuchung war jedoch mit 79% sehr viel häufiger (Nachweis einer Gastritis bei 58 von 73 Patienten). Dieser Wert ist sowohl deutlich höher als bei Patienten mit vorangegangener Cholezystektomie [1, 3], als auch bei asymptomatischen Personen oder Kontrollgruppen [12, 15, 17]. Da die meisten Patienten eine chronische („Milde Gastritis“-Gruppe, n=39) Gastritis hatten, die chronische Gastritis auch in Kontrollgruppen gefunden wird [13, 17] und die Gastritis bei den Patienten der vorliegenden Studie asymptomatisch war, ist diese Feststellung einer weiteren Verbreitung der Gastritis bei Patienten mit symptomatischer Cholezystolithiasis von geringer klinischer Relevanz.

5.1 Gastritisklassifikation nach dem „Updated Sydney System“

Nachdem die Patienten klassifiziert worden waren, wurde klar, dass ein mäßiges bis ausgeprägtes entzündliches Infiltrat bei 74% dieser Patienten zusammen mit Helicobacter-Infektionen auftrat. Die 26% der Patienten, die Helicobacter-negativ waren, zeigten auch akute Entzündungen und häufig auch Lymphfollikel in den pathologischen Untersuchungen, welche auch indirekte Zeichen einer Helicobacter pylori-Infektion sind [21, 45]. Der Nachweis einer Infektion beweist, dass diese Patienten vorher falsch-negativ getestet worden waren. Andererseits, könnte das Helicobacter pylori-Infiltrat bei diesen Patienten nach der Biopsie seltener gewesen sein, so dass es nicht, wie bei den anderen 74% der Patienten, nachgewiesen werden konnte. Mit Ausnahme von zwei Patienten konnten bei der pathologischen Untersuchung der Patienten der Gruppe „Milde Gastritis“ keine Lymphfollikel gefunden werden. Die Inzidenz einer Helicobacter pylori-Infektion in der vorliegenden Studie betrug 21% (15/73), ein Wert, der niedriger ist, als die Werte, die in vorausgehenden Untersuchungen bei den asymptomatischen und Patienten der Kontrollgruppe, sowie den symptomatischen Patienten nach vorangegangener Cholezystektomie gefunden wurden. In anderen Studien lag die Helicobacter pylori-Infektion bei 32-80% [4, 12, 15, 42]. Eine Helicobacter pylori-Infektion liegt vermutlich nicht immer dann vor, wenn die primären Symptome der Patienten Gallenkoliken-ähnlich sind und Druckschmerzen im rechten Oberbauch, allgemeines Krankheitsgefühl und Ikterus auftraten. Diese Beschwerden wurden durch die Gallensteine verursacht. Also geben die Beschwerden alleine noch keinen Hinweis auf eine mögliche Helicobacter pylori-Infektion.

Bei entzündlichen Darmerkrankungen in Form einer Autoimmunkrankheit (IBD, inflammatory bowel disease) scheint die Rolle von Helicobacter pylori – im Gegensatz zur Rolle bei Gastritiden und anderen Magen-Darmerkrankungen – eher eine protektive zu sein. So lassen Labordaten vermuten, dass eine Infektion mit Helicobacter pylori eine Immuntoleranz induzieren und so eine entzündliche Reaktion limitieren kann [59]. So wird auch eine inverse Assoziation zwischen Helicobacter pylori-Prävalenz und der Häufigkeit von Asthma und Allergien beobachtet und vermutet, dass ein

Neutrophilen-aktivierendes *Helicobacter pylori*-Protein die allergische Entzündung beim Bronchialasthma hemmt [35].

5.2 Refluxgastritis und duodenogastraler Reflux

Die Refluxgastritis wurde nur einmal in einem Corpus-Muster diagnostiziert. Es ist anzunehmen, dass eine solche Diagnose auf Beobachtungen von Antrum-Mustern basiert [19, 47], wie es Kontrollgruppen zeigten. Man sollte dabei beachten, dass es verschiedene histologische Kriterien für Refluxgastritis und den pathologischen Effekt des duodenogastralen Reflux gibt [19, 22, 47, 48]. Wenn das akute und chronisch-entzündliche Infiltrat nicht durch die normale Darmpassage abgeleitet wird, kommt es zu einem duodenogastralen Reflux. Einige Autoren denken, dass das Vorkommen von aktivem und chronisch-entzündlichem Infiltrat einer von vielen Indikatoren einer Refluxgastritis und duodenogastralem Reflux ist. Andere denken, dass schon geringfügige, chronisch-lymphatische und akut-granulitische Entzündungserscheinungen Hinweise auf eine Refluxgastritis sind. Foveoläre Hyperplasie und intestinale Metaplasie im Antrum sind ebenfalls als mögliche Hinweise auf eine Refluxgastritis oder duodenogastralen Reflux diskutiert worden [19, 47, 49]. Die Atrophie der Magenschleimhaut ist ein weiteres pathologisches Merkmal, das im gleichen Zusammenhang diskutiert worden ist [50, 52]. Andererseits wurde in einer Arbeit ein Fall von duodenogastralem Reflux beschrieben, bei dem keine Kombination von intestinaler Metaplasie und Atrophie der Magenmukosa vorlag [12]. Auf der Suche nach Hinweisen auf duodenogastralen Reflux oder eine Refluxgastritis konnte bei den Patienten der vorliegenden Studie kein haupttopologisch vorherrschendes Modell gefunden werden.

Die kleineren topologischen Modelle, die beobachtet wurden, waren entweder Modelle, in denen eine Entzündung im Corpus vorherrschte oder, wenn ein Antrum-Modell vorlag, war es in direkter Assoziation mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion.

Obwohl foveolare Hyperplasie, intestinale Metaplasie und Atrophie hauptsächlich im Antrum beobachtet wurden, waren sie proportional häufiger in der Gruppe „Ausge-

prägte Gastritis“, was als unspezifische pathologische Indikatoren für jede Art der Gastritis diskutiert wurde [21].

Bei den sieben Patienten, die ein kombiniertes chronisches Entzündungsinfiltrat mit intestinaler Metaplasie, oder eine foveolare Hyperplasie im Antrum ohne eine *Helicobacter pylori*-Infektion hatten (im Antrum- oder Corpus-Muster), wurden genauso viele chronische Entzündungen oder kein Zeichen von intestinaler Metaplasie oder foveolarer Hyperplasie im Corpus gefunden. Bei diesen Patienten wurde auch keine Refluxgastritis diagnostiziert. Sie hatten aber auch keine eingeschränkte Gallenblasenfunktion (Daten nicht gezeigt). Von diesen sieben Patienten, zeigten drei eine Atrophie im Antrum-Muster.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die meisten Fälle einer ausgeprägten Gastritis tatsächlich durch eine *Helicobacter pylori*-Infektion verursacht wurden. Bei der Gruppe „Milde Gastritis“ zeigte die Analyse und statistische Auswertung von Gallenblase und der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit keine eingeschränkte Gallenblasenfunktion. Alle oben erwähnten Untersuchungen führen zu dem Schluss, dass ein vermehrtes Vorkommen einer histologisch nachweisbaren Gastritis nicht durch einen Nebeneffekt eines duodenogastralen Reflux und eine Refluxgastritis erklärt werden kann.

5.3 Veränderung der Gallenblasenfunktion

Die Analyse der Daten zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Werten für Gesamtgallensalze, Phospholipide, Cholesterin oder Gesamtlipide zwischen den Gastritis-Gruppen. Wenn jedoch *Helicobacter pylori*-positive Patienten mit *Helicobacter pylori*-negativen Patienten verglichen werden, zeigten sich geringere Konzentrationen von Phospholipiden und Cholesterin in der Gallenflüssigkeit. Geringere Konzentrationen der Gallenlipide sind durch eine eingeschränkte Konzentrierungsfähigkeit der Gallenblase verursacht. Man kann spekulieren, dass eine *Helicobacter pylori*-Infektion des Magens auch die Gallenblasenfunktion beeinträchtigt. In Gallenblasengewebe von Patienten mit Cholezystolithiasis [53] oder nach experimenteller

Induktion eines duodenogastralen Reflux konnten durch Einsatz einer PCR-Methode Antigene von *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden [54].

In der vorliegenden Arbeit wird bestätigt, dass die milde und besonders auch die moderate bis ausgeprägte Gastritis bei Patienten mit zunehmendem Alter vermehrt vorkommt.

Die vorliegenden Daten unterstützen nicht den routinemäßigen Einsatz einer oberen Gastrointestinalendoskopie bei Patienten mit symptomatischen Gallenblasensteinen vor einer elektiven Cholezystektomie. Vielmehr kann ein Atemtest als nicht-invasive Diagnostik *Helicobacter pylori* präoperativ darstellen. Dieses Vorgehen hat sich bereits bei der Behandlung von Dyspepsie-Patienten bewährt und reduziert den Einsatz der Endoskopie und antisekretorischer Medikamente [54].

5.4 Biochemische Gallenanalyse

Der Gesamtcholesteringehalt der Galle wurde kolorimetrisch mit der von Abell (1952) beschriebenen Methode nach Liebermann und Burchard, modifiziert nach Watson (1960) ermittelt [2, 72]. Eine Übersättigung der Blasengalle mit Cholesterin bei der Entstehung von Cholesterinsteinen ist in zahlreichen Studien belegt worden [16, 24, 25]. In der vorliegenden Studie lag der Cholesterinmittelwert bei der Gruppe der Patienten ohne Gastritis bei 15,5 mmol/l, in der Gruppe mit milder Gastritis bei 13,8 mmol/l und in der Gruppe mit ausgeprägter bis starker Gastritis bei 14,9 mmol/l. Diese Werte lagen im Rahmen der Angaben von Cholesterinsteinträgern in früheren Untersuchungen [51]. Erwartungsgemäß fand sich auch ein erhöhter Cholesterinsättigungsindex.

6 Zusammenfassung

Entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut bei Patienten mit symptomatischen Gallensteinen werden im Allgemeinen durch eine *Helicobacter pylori*-Infektion verursacht. Die zusätzliche pathologische Rolle einer eingeschränkten Gallenblasenfunktion, die zu einem Anstieg des alkalischen duodenogastralen Reflux führt, wird kontrovers diskutiert.

Der Zusammenhang zwischen Gallenblasenfunktion, *Helicobacter pylori*-Infektion und einer Magenschleimhautentzündung bei Patienten mit symptomatischen Gallensteinen nach Cholezystektomie sollte untersucht werden.

Es wurden 73 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen endoskopisch untersucht, und es wurde ein *Helicobacter pylori*-Test durchgeführt.

Die Gastritisklassifikation erfolgte in Anlehnung an das aktualisierte Sydney-System. Die Gallenblasenfunktion wurde bestimmt durch Ermitteln der absoluten Lipidkonzentration der Gallenflüssigkeit, die während der laparoskopischen Cholecystektomie gewonnen worden war.

Fünfzehn Patienten zeigten keine, 39 Patienten eine milde, und 19 eine mäßige bis ausgeprägte Gastritis. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen von Gallensalzen, Phospholipiden, Cholesterin oder absoluten Lipiden in den drei Patientengruppen gefunden. In der Gruppe der Patienten mit milder oder ohne Gastritis (n=54) war einer der Patienten *Helicobacter pylori*-positiv (<2%). In der Gruppe der Patienten mit mäßiger bis ausgeprägter Gastritis war bei 14 (74%) Patienten eine Infektion nachweisbar.

Mäßige bis ausgeprägte Magenschleimhautentzündungen bei Gallensteinpatienten werden hauptsächlich durch *Helicobacter pylori* verursacht, wogegen die Gallenblasenfunktion von der Gastritis nicht beeinflusst wird. Also scheint ein ansteigender alkalischer duodenogastraler Reflux bei Gallensteinpatienten von begrenzter pathophysiologischer Relevanz zu sein.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abdel-Wahab M, Abo-Elenin A, Fathy O, Gadel-Hak N, Elshal MF, Yaseen A, Sultan A, el-Ghawalby N, Ezzat F: Does cholecystectomy affect antral mucosa? Endoscopic, histopathologic and DNA flow cytometric study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 621-625.
- 2 Abell LL, Levy BB, Brody BB, Kendall FE: A simplified method for estimation of cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952; 195: 357-366.
- 3 Abu Farsakh NA, Roweily E, Steitieh M, Butchoun R, Khalil B: Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gall stones before and after cholecystectomy; a longitudinal study. *Gut* 1995; 36: 675-678.
- 4 Akdamar K, Ertan A, Agrawal NM, Mc Mahon FG, Ryan J: Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 78-80.
- 5 Al-Enezi SA, Alsurayei SA, Aly NY, Ismail AE, Ismail WA, Al-Brahim N, El-Dousari A. Endoscopic nodular gastritis in dyspeptic adults: prevalence and association with *Helicobacter pylori* infection. *Med Princ Pract.* 2010; 19: 40-45.
- 6 Anselmi M, Milos C, Schultz H, Munoz MA, Alvarez R, Maturana J: Effect of cholelithiasis and cholecystectomy on duodenogastric biliary reflux. *Rev Med Chil.* 1993 Oct; 121: 1118-1122.
- 7 Attili AF, Carulli N, Roda E Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Ricci G, Capocaccia R, Festi D, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol* 1995;141: 158-165.
- 8 Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: The GREPCO experience. *Hepatology* 1995; 21: 656-660.
- 9 Ashkin JR, Lyon DT, Shull SD, Wagner CI, Soloway RD. Factors affecting delivery of bile to the duodenum in man. *Gastroenterol* 1978; 74: 560-565.

- 10 Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 63-96.
- 11 Barbara L, Sama C, Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, Sapio C, Roda E, Banterle C, Puci A, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: The Sirmione study. *Hepato* 1987; 7: 91 3-917.
- 12 Bazzoli F, Palli D, Zagari RM, Festi D, Pozzato P, Nicolini G, Masala G, Fossi S, Ricciardiello L, Panuccio D, Roda E: The Loiano-Monghidoro population-based study of *Helicobacter pylori* infection: prevalence by ¹³C-urea breath test and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1001-1007.
- 13 Bechi P, Amorosi A, Mazzanti R, Romagnoli P, Tonelli L: Gastric histology and fasting bile reflux after partial gastrectomy. *Gastroenterol* 1987; 93: 335-343.
- 14 Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Amorosi A, Scubla E, Giache V, Mazzanti R, Tonelli P, Cortesini C: Gastric cell proliferation kinetics and bile reflux after partial gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1424-1432.
- 15 Benninghoff A, Drenckhahn D: Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Bd. 1. Urban & Fischer, Elsevier, 2002, ISBN 3-4374-2340-1
- 16 Bennion LJ, Grundy SM. Risk factors for the development of cholelithiasis in man (first of two parts). *N Engl J Med* 1978; 299: 1161-1167.
- 17 Beyermann K, Stinner B, Hasselmann U, Rothmund M: Consequences of routine gastroscopy before cholecystectomy. *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377: 314-316.
- 18 Brough WA, Taylor TV, Torrance HB. The surgical factors influencing duodenogastric reflux. *Br J Surg* 1984; 71: 770-773.
- 19 Brown TH, Walton G, Cheadle WG, Larson GM: The alkaline shift in gastric pH after cholecystectomy. *Am J Surg* 1989; 157: 58-65.
- 20 Burnstein MJ, Ilson RG, Petrunka CN, Taylor RD, Strasberg SM. Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1983; 85: 801-807.
- 21 Cabrol J, Navarro X, Sancho J, Simo-Deu J, Segura R: Bile reflux in postoperative alkaline refluxgastritis. *Am J Surg* 1990; 211: 239-243

- 22 Cabrol J, Navarro X, Sancho J, Simo-Deu J, Segura R: Evaluation of duodenogastric reflux in gallstone disease before and after simple cholecystectomy. *Am J Surg* 1990; 160: 283-286.
- 23 Caldwell MT, Mc Dermott M, Jazrawi S, O'Dowd G, Byrne PJ, Walsh TN, Hourihane DO, Hennessy TP: Helicobacter pylori infection increases following cholecystectomy. *Ir J Med Sci* 1995; 164; 52-55
- 24 Carey MC. Critical tables for calculating the cholesterol saturation of native bile. *J Lipid Res* 1978; 19:945-955.
- 25 Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest* 1978; 61: 998-1026.
- 26 Chao C, Hellmich MR. Gastrin, inflammation, and carcinogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17: 33-39.
- 27 Costa AC, Figueiredo C, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2009;14 Suppl 1: 15-20.
- 28 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31:450-464.
- 29 Diettrich H, Wundrich B, Kobe E, Noack S, Weber K: Gastroscopy before cholecystectomy. *Gastroenterol J* 1990; 50: 173-174.
- 30 Dixon M, Genta RM, Yardley JH, Correa P: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-1181.
- 31 Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT: Bile refluxgastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359-363.
- 32 Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D: Refluxgastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol* 1986; 39: 524-530.
- 33 Dong J, Yu XF, Zou J. Azithromycin-containing versus standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 6102-6110.

- 34 Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, Blaser MJ: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.
- 35 D'Elia MM, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2009; 14 Suppl 1: 21-28.
- 36 Emmanoulidis A, Nicolopoulou-Stamati P, Manousos O: The histology of bile gastritis. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 179-182.
- 37 Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromm M, Riecken EO, Schulzke JD. ¹³C-urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32: 308-314.
- 38 Eyre-Brook IA, Holroyd AM, Johnson AG: A single isotope method of post-prandial duodenogastric reflux assessment using ⁹⁹Tcm-labelled IDA in patients with gallstones. *Clin Phys Physiol Meas* 1983; 4: 299-307.
- 39 Fahlke J, Ridwelski K, Manger T, Grote R, Lippert H: Diagnostic workup before laparoscopic cholecystectomy – Which diagnostic tools should be used? *Hepato-gastroenterol* 2001; 48: 59-65.
- 40 Farsakh NA, Roweily E, Steitieh M, Butchoun R, Khalil B: Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gall stones before and after cholecystectomy: a longitudinal study. *Gut* 1995; 36: 675-678.
- 41 Fein M, Freys SM, Sailer M, Maroske J, Tigges H, Fuchs KH: Gastric bilirubin monitoring to assess duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2769-2774.
- 42 Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Gianatti A, Perego M, Alvisi C, Turbini F, Solcia E: *Helicobacter* colonization and histopathological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer: a morphological approach to the study of ulcerogenesis in man. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 420:489-498
- 43 Fiske CH, Subbarow Y. The colorimetric determination of phosphorus: *J Biol Chem* 1925; 66: 375-400
- 44 Frigerio G. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of dyspepsia: report of a multicenter controlled trial. *Curr Ther Res*; 1979; 26: 214-223

- 45 Gad Elhak N, Abd Elwahab M, Nasif WA, Abo-Elenein A, Abdalla T, el-Shobary M, Haleem M, Yaseen A, el-Ghawalby N, Ezzat F: Prevalence of *Helicobacter pylori*, gastric myoelectrical activity, gastric mucosal changes and dyspeptic syndroms before and after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterol* 2004; 51: 485-490
- 46 Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 3069-3079
- 47 Graham DY, Genta RM. Reinfection with *Helicobacter pylori*. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994: 113-120.
- 48 Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterol* 1991; 100: 1495-1501.
- 49 He XX, Yang J, Zheng XL, Ding YW, Shen QY, Liu W, Zhao YH. The effect of *Helicobacter pylori* infection on expression of macrophage migration inhibitory factor by T cells and macrophages in gastric mucosa. *Chin Med J (Engl)*. 2005; 118: 1201-1205.
- 50 Heilmann KL, Stolte M, Borchard F et al: Gastritis - Graduirung und Klassifikation. Ergebnisse eines Workshops, veranstaltet von der Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Pathologie in der Deutschen Gessellschaft für Pathologie am 10.12.1988 in Kronberg. *Pathologie* 1988; 10: 194-196.
- 51 Holan KR, Holzbach RT, Hsieh JY, Welch DK, Turcotte JG. Effect of oral administration of 'essential' phospholipid, beta-glycerophosphate, and linoleic acid on biliary lipids in patients with cholelithiasis. *Digestion* 1979; 19: 251-258.
- 52 Hubens A, Van de Kelft E, Roland J: The influence of cholecystectomy on the duodenogastric reflux of bile. *Hepatogastroenterol* 1989; 36: 384-386.
- 53 Hyvarinnen H, Sipponen P, Kekki M: Chronic gastritis in cholecystectomized patients. *Scand J Gastroenterol* 1987;22: 649-654.

- 54 Ihamaki T, Varis K, Siurala M: Morphological, functional and immunological state of the gastric mucosa in gastric carcinoma families. Comparison with a computer-matched family sample. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 801-812.
- 55 Inter-Hospital Clinical Research Group (G.I.R.C.). Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on dyspepsia in patients with gallstones or other biliary tract anomalies. *Curr Ther Res* 1979; 26: 230-233.
- 56 Ito M, Takata S, Tatsugami M, Wada Y, Imagawa S, Matsumoto Y, Takamura A, Kitamura S, Matsuo T, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 365-371.
- 57 Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Forde OH, Bostad L, Burhol PG: Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991; 302: 749-752.
- 58 Kindermann A, Lopes AI. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2009;14 Suppl 1: 52-57.
- 59 Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep 16.
- 60 Mana F. The Maastricht III consensus: summary and comments. *Acta Gastroenterol Belg*. 2009; 72: 344-349.
- 61 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 16:1311-1315.
- 62 Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J: Pancreatitis. *The Lancet* 2003; 361: 1447-1455.
- 63 O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2009;14 Suppl 1: 46-51.
- 64 Saleem A, Qasim A, O'Connor HJ, O'Morain CA. Pylera for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7: 793-799.
- 65 Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterol* 2002; 122: 1500-1511.

- 66 Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2005. Fachserie 12, Reihe 6.4. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2007.
- 67 Talalay P: Enzymatic analysis of steroid hormones. *Biochem Anal* 1960; 8: 119-144.
- 68 Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: A cohort analysis. *Hepatol* 1999; 30: 6-13.
- 69 Turley SD, Dietschy JM. Re-evaluation of the 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase assay for total bile acids in bile. *J Lipid Res* 1978; 19:924-928.
- 70 Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, Lefering R, Dietrich A, Sommer H: Evaluation of routine upper digestive tract endoscopy before laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1992; 79: 1174-1177.
- 71 van Erpecum KJ, Portincasa P, Dohlu MH, van Berge-Henegouwen GP, Jüngst D. Biliary pronucleating proteins and apolipoprotein E in cholesterol and pigment stone patients. *J Hepatol* 2003; 39: 7-11.
- 72 Watson D. A simple method for the determination of serum cholesterol. *Clin Chim Acta* 1960; 5:637-643.
- 73 Yavorski CC, Acosta JA, Ragland JJ: Precholecystectomy esophagogastroduodenoscopy: is it of value? *Am Surg* 1995; 61: 1032-1034.

Teile der Arbeit wurden in der Fachzeitschrift "Digestion" publiziert:

Stathopoulos P, Zundt B, Spelsberg FW, Kolligs L, Diebold J, Goke B, Jungst D. Relation of gallbladder function and Helicobacter pylori infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Digestion*. 2006; 73: 69-74.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lasse Rainer Kolligs

Geburtsdatum: 30.04.1975

Geburtsort: Bottrop

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1981-1985 Matthias-Claudius-Schule Bottrop

1985-1989 Ratsgymnasium Gladbeck

1990-1995 Vestisches Gymnasium Bottrop

Hochschulausbildung:

1995 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der RWTH Aachen

1997	Vorphysikum
1998	Physikum
2001	Staatsexamen
seit 2004	Doktorand unter Anleitung von Prof. Dr. med Dieter Jüngst, Med. II, Klinikum Großhadern

Beruflicher Werdegang:

2001-2002	Vorbereitungsassistent bei Dr. W. Gassmann, Gladbeck
2003-2004	Vorbereitungsassistent bei Dr. C. de Werth und ZA P. Tietze, Oberhausen
2005	Entlastungsassistent bei ZÄ D. Dinger und ZA J. Dinger, Wuppertal
2005	Übernahme der Praxis und seitdem selbstständig in Wuppertal