

GASTROENTEROLOGIE

Offizielles Organ der
Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
mit Sektion für Gastroenterologische Endoskopie

Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie

INHALT

IV. Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft
zum Studium der Leber

German Association for the Study of the Liver (GASL)
Berlin, 29./30. 1. 1988

Autorenreferate der Vorträge und Poster	1
Alphabetisches Verzeichnis der Autoren	100
Kommentiertes Referat – Qualität des Refluates und Schwere der Refluxösophagitis H. Koop	104
Kommentiertes Referat – Kolontransit und Stuhlmasse: Schlechte Karten für Obstipierte S. Müller-Lissner	106
Buchbesprechungen	108
Zeitschriftenübersicht	XXI

Januar 1988
Band XXVI

1

INHALTSVERZEICHNIS

XXVI. BAND · 1988

HEFT 1

IV. Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber

German Association for the Study of the Liver (GASL) Berlin, 29./30. 1. 1988

Autorenreferate der Vorträge und Poster	1
<i>H. Koop</i> : Kommentiertes Referat – Qualität des Refluates und Schwere der Refluxösophagitis . . .	104
<i>S. Müller-Lissner</i> : Kommentiertes Referat – Kolontransit und Stuhlmasse: Schlechte Karten für Obstipierte	106

HEFT 2

<i>W. Klepetko, M. Starlinger</i> und <i>R. Schiessel</i> : Langzeitbougieungsbehandlung bei Verätzungsstenosen des Ösophagus	111
<i>H. E. Wagner, P. A. Barbier, P. J. Luder</i> und <i>U. Niederhäuser</i> : Die Prognose des synchronen kolorektalen Karzinoms	117
<i>P. Herzog, R. Edenharder, S. Wiebels, U. König</i> und <i>K. H. Holtermüller</i> : Bakterieller Hämoglobinabbau im Stuhl – Ursache falsch negativer Okkultblut-Tests. Ergebnisse einer In-vitro-Studie	121
<i>I. Albers, H. Hartmann</i> und <i>W. Creutzfeldt</i> : Vergleich quantitativer Leberfunktionsprüfungen zu klinischen, laborchemischen und bioptischen Befunden bei Patienten mit Lebererkrankungen	130
<i>E. Hermann, W. J. Mayet, Th. Poralla</i> und <i>K.-H. Meyer zum Büschenfelde</i> : Rheumatologische Syndrome bei Magen-Darm-Erkrankungen. Klinik und pathogenetische Aspekte	137
<i>M. Zeitz</i> : Kommentiertes Referat – Ein spezifisches Oberflächenantigen auf darmassozierten Lymphozyten	145

HEFT 3

<i>E. Bayerdörffer, Th. Pirlet, A. Sommer, G. Kasper</i> und <i>R. Ottenjann</i> : Ofloxacin in der Therapie „resistenter“ Ulcera duodeni – Eine Pilotstudie –	155
<i>H. J. Ehrlein</i> : Dopamin hemmt die Magenentleerung und erzeugt retrograde Riesenkontraktionen mit enterogastrischem Reflux	160
<i>M. K. Müller, N. F. Breuer, K. Balzer</i> und <i>H. Goebell</i> : Behandlung einer chronischen nichtsekretorischen Diarrhoe bei Ileotomie mit dem langwirkenden Somatostatinanalog SMS 201–995	166
<i>U. Karbach, C. C. Singe</i> und <i>K. Ewe</i> : Vereinfachte Methode zur Bestimmung der intestinalen Eiweißausscheidung mit Hilfe der Alpha ₁ -Antitrypsin-Clearance	169
<i>K. Friedrich</i> und <i>H. Henning</i> : Kwashiorkor-Syndrom bei exsudativer Enteropathie	174
<i>M. Jung, H. J. Meier, C. Mennicken, H. O. Barth</i> und <i>B. C. Manegold</i> : Endoskopische und chirurgische Therapie maligner kolorektaler Polypen	179
<i>P. Hermanek</i> : Editorial-Kurative Behandlung eines kolorektalen Karzinoms allein durch endoskopische Polypektomie	185



<i>H. K. Seitz, U. A. Simanowski, B. Simon und B. Kommerell: Einfluß von Omeprazol auf die Äthanol-Oxidation und die Anilin-Hydroxylierung in Lebermikrosomen der Ratte</i>	188
<i>P. Layer: Kommentiertes Referat – Die „normale“ Malassimilation von Stärke</i>	192

HEFT 4

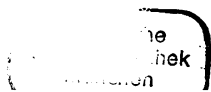
<i>A. R. Baunack, G. Froese, P. Demol, M. Wagenau, H.-J. Ruoff und T. R. Weihrauch: Einfluß von Rioprostil, einem oralen Prostaglandin E₁ (PGE₁)-Derivat, auf den unteren Ösophagussphinkterdruck und die Motilität der distalen Speiseröhre bei gesunden Probanden</i>	199
<i>R. Raedsch, A. Stiehl, B. Pasch, R. Waldherr, J. Plachky und B. Kommerell: Prospektive Untersuchung über die Häufigkeit von Campylobacter pylori im unselektionierten Krankengut einer Endoskopie-Abteilung in der Bundesrepublik Deutschland</i>	204
<i>G. Lepsien und K. Dietrich: Peptonstimulation des unteren Ösophagussphinkters (UOS) bei Patienten mit Refluxkrankheit</i>	209
<i>21. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie, 22. und 23. 4. 1988, Innsbruck/Österreich – Abstracts der Vorträge und Poster</i>	217
<i>V. Schusdziarra: Kommentiertes Referat – Diabetes mellitus und intestinales Nervensystem</i>	237

HEFT 5

<i>D. Brachtel und E. Richter: Einfluß einer veränderten Magenentleerung auf die Coffeinresorption</i>	245
<i>O. Aziz und H.-J. Möisinger: Zum Mechanismus der Elektrolyt- und Wasserbewegungen in den ersten zwei Minuten der hypotonen Wasserresorption</i>	252
<i>H. Heckers, F. W. Melcher, W. Kamenisch und K. Henneking: Chemisch aufbereitetes Fett und Morbus Crohn. Eine Pilotstudie zum Vorkommen von trans-Fettsäuren im Unterhautfettgewebe von Crohn-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen als Parameter des Langzeit-Fettverzehr</i>	259
<i>K. Friedrich und H. Henning: Cyclosporin A bei aktiver chronischer Hepatitis. Ergebnisse einer Pilotstudie bei 20 Patienten</i>	265
<i>R. Müller: Zur Therapie der aktiven chronischen Hepatitis viraler Genese</i>	271
<i>D. Jüngst, G. Brenner, E. Pratschke und G. Paumgartner: Lipidkomposition und Nukleationszeit von Cholesterin in der Blasengalle von Patienten mit Cholesterinsteinen unter einer choleretischen Behandlung mit Febuprol</i>	275
<i>A. Rambow, M. Staritz, M. Manns, Th. Hütteroth und K.-H. Meyer zum Büschenfelde: ERCP: Welches Kontrastmittel ist geeignet?</i>	279
<i>T. Sauerbruch: Kommentiertes Referat – Ändert sich die Behandlung des Aszites?</i>	283

HEFT 6

<i>J. F. Riemann und B. Kohler: AIDS und gastroenterologische Endoskopie. Umfrage zur gegenwärtigen Handhabung</i>	293
<i>R. W. Stockbrügger, U. Armbrrecht und W. Reul: Die Wirkung des M1-selektiven Antimuskarinikums Telenzepin auf die Säureverhältnisse des distalen Ösophagus bei gesunden Versuchspersonen</i>	297
<i>F. Niedobitek, S. Habedank, G. Volkheimer, P. Mostertz und Ch. Pietrkiewicz: Zur immunhistochemischen Darstellung der Proliferationszone der Magenschleimhaut</i>	303
<i>B. Simon, K.-H. Beckers, W. Biewer, M. H. Bouzo, H.-G. Dammann, H.-J. Gebest, P. Müller und E. Schütz: Ranitidin in der Therapie NSA-induzierter Schleimhautschäden an Magen und Duodenum. Ergebnisse einer randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie an Rheumapatienten</i>	310
<i>B. Möller, U. Hopf, H. Hoffmann, M. Alexander und H. Lobeck: Frequenz und klinische Relevanz der Delta-Virus-Infektion bei HBsAg-Trägern im Berliner Raum</i>	314
<i>A. Jorge, J. Findor, C. Esley und E. Bruch: Primär sklerosierende Cholangitis</i>	322
<i>B. Noll, B. Göke, H. Printz, J. Gerberding, V. Keim und R. Arnold: Einfluß einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage auf Pankreas, Dünndarm und Blutgastrinspiegel bei erwachsenen Ratten</i>	331
<i>H. Koop: Kommentiertes Referat – Streßulkusprophylaxe und nosokomiale Pneumonie</i>	337



HEFT 7

<i>H. Koop, M. Klein, A. Bauer und R. Arnold:</i> Verminderte Säuresuppression unter Ranitidin bei schwerer Refluxösophagitis. Eine Pilotstudie	345
<i>F. Prantl:</i> Kaposi-Sarkom des Gastrointestinaltraktes bei AIDS. Morphologische Befunde, differentialdiagnostische Aspekte	351
<i>M. Wegener, G. Börsch, E. Reitemeyer und K. Schäfer:</i> Kolonmetastase eines primären Bronchialkarzinoms mit okkultur unterer Gastrointestinalblutung – Eine Kasuistik	358
<i>J.-W. Gröticke, G. Gerken, J. Steinmann und W. Arnold:</i> Quantitative und qualitative Befunde Hepatitis-B-Virus-assoziiierter Antigene, -Rezeptoren und -Antikörper im Verlauf der Akutphase der Hepatitis-B-Infektion	363
<i>G. Gerken, M. Manns, A. Kyriatsoulis, G. Hess und K.-H. Meyer zum Büschenfelde:</i> Nachweis von Prä-S-Genprodukten bei HBsAg-Trägern und in Hepatitis-B-Vakzinen	374
<i>G. Hess, Ch. Weber, S. Rossol, R. Voth, N. Drees und K.-H. Meyer zum Büschenfelde:</i> Behandlung der Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg)-positiven chronischen Hepatitis mit rekombinantem alpha-A-Interferon. Ergebnisse einer Phase-II-Studie	380
<i>M. Zeitz:</i> Kommentiertes Referat – Regulation der Immunglobulin-A-Antwort durch Lymphokine	388

HEFT 8

<i>H. J. Lübke, R. S. Winkelmann, W. Berges, W. Mecklenbeck und M. Wienbeck:</i> Endoskopische Entfernung eines Phytobezoars des Magens mit der Lithotriptor-Spirale	393
<i>Ch. Herfarth, J. Stern und K. Buhl:</i> Der Dünndarmbeutel als therapeutisches Prinzip zum Magen- und Mastdarmersatz	397
<i>P. Schmitz-Moormann, G. W. Himmelmann und H. Malchow:</i> Veränderungen der Ileumschleimhaut beim Morbus Crohn. Endoskopische und histologische Untersuchung	404
<i>K. Grüngreif, K. Abicht, M. Kluge, H.-J. Presser, D. Franke, F.-D. Kleine, S. Klauack und U. Diete:</i> Klinische Untersuchungen zur Bedeutung von Zink bei chronischen Lebererkrankungen	409
<i>P. Both, M. Frank, H.-G. Merkel und M. Doss:</i> Rotor-Syndrom: Relevanz der Koproporphyrin-Isomerenbestimmung im Urin im Vergleich zur intrahepatischen (alkoholtoxischen) Cholestase	416
<i>J. R. Siewert und H. Feussner:</i> Die Angelchik-Prothese – Zwischenbilanz und Wertung	421
<i>W. P. Fritsch:</i> Kommentiertes Referat – Kausaltherapie der chronischen Gastritis?	430
<i>A. Knuth:</i> Kommentiertes Referat – Adjuvante Therapie beim Dickdarmkarzinom?	434
<i>G. Ramadori:</i> Kommentiertes Referat – Interleukin-1 und Leberzirrhose	437

HEFT 9

43. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion für Gastroenterologische Endoskopie, Heidelberg, 21.–24. September 1988: Kurzfassungen	441
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

HEFT 10

<i>S. A. Müller-Lissner:</i> Ist duodeno-gastraler Reflux pathogen?	637
<i>H. Koop, W. Spill, H. Schwarting und R. Arnold:</i> Einfluß einer Langzeitbehandlung mit Antazida auf die Magenschleimhaut der Ratte	643
<i>G. H. Paar, U. Bezenberger und H. Lorenz-Meyer:</i> Über den Zusammenhang von psychosoziallem Streß und Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	648
<i>J. Purrmann, J. Bertrams, S. Cleveland, R. Gerns, W. Berges und G. Strohmeyer:</i> Assoziation des Morbus Crohn mit HLA-Phänotyp B44, Cw5	658
<i>G. E. Feurle und A. Mundinger:</i> Hepatitis A bei 5 Krankenhausangestellten – übertragen durch einen Koch	663

<i>F. Stöckmann</i> und <i>W. Creutzfeldt</i> : Behandlung gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren mit dem Somatostatin-Analog Octreotide (Sandostatin)	665
<i>W. H. Schmieg</i> : Konferenzbericht – Antigene humaner Pankreasadenokarzinome: Ihre Bedeutung für die Diagnostik und Therapie	676
<i>G. Ramadori</i> : Kommentiertes Referat – Prostaglandine und Glukosestoffwechsel in der Leber	678
<i>V. Schusdziarra</i> : Kommentiertes Referat – Amylasehemmer und Behandlung des Diabetes mellitus Typ II	681

HEFT 11

<i>R. W. Stockbrügger, J. Cronstedt, G. Dotevall, L. Hellner, P. Hoffmann, M. Hradsky, B. H. Jaup</i> und <i>S. Seeberg</i> : Das intragastrale Milieu bei Behandlung des <i>Ulcus ventriculi</i> mit Pirenzepin 50 mg b.i.d. oder Cimetidin 400 mg b.i.d.	685
<i>T. Frieling, P. Enck, G. Bremer, H. J. Lübke, W. Berges</i> und <i>M. Wienbeck</i> : Anorektale Motilität bei systemischer Sklerodermie	689
<i>R. Gladisch, R. Elfner, D. Schlauch, T. Filser</i> und <i>D. L. Heene</i> : Ein einfaches Verfahren zur sonographischen Abschätzung des Lebervolumens	694
<i>K. Zatloukal, H. P. Dinges, M. Thurnher, H. Redl</i> und <i>G. Schlag</i> : Eine neue Leberbiopsietechnik mit gleichzeitigem Verschluss des Punktionskanales mit Hilfe einer Doppelkanalbiopsieeinrichtung	699
<i>N. Bethge</i> und <i>R. E. Hintze</i> : Spontane und iatrogene choledochoduodenale Fisteln – endoskopische Diagnostik und Therapie	704
<i>W. Blank</i> und <i>B. Braun</i> : Die Sonographie in der Diagnostik der Appendizitis – Eine prospektive Untersuchung	708
<i>R. Göke, B. Göke, G. Richter</i> und <i>R. Arnold</i> : Entero-insuläre Achse: Der neue Inkretinkandidat Glucagon-like peptide-1(7-36)-amid (GLP-1(7-36)amid)	715
<i>S. Müller-Lissner</i> : Kommentiertes Referat – Langzeit-Manometrie der Speiseröhre: Ist das Ei des Kolumbus faul?	720
<i>M. K. Müller</i> und <i>M. V. Singer</i> : Kommentiertes Referat – Prophylaktische Sklerosierung großer Ösophagusvarizen. Eine sinnvolle therapeutische Maßnahme?	722

HEFT 12

<i>J. F. Erckenbrecht, H. J. Winter, I. Cicmir</i> und <i>M. Wienbeck</i> : Korreliert die rektale Inkontinenz bei Diabetes mellitus mit der diabetischen autonomen oder peripheren Neuro-pathie	731
<i>A. Polensky, H. Kekarda</i> und <i>E. O. Riecken</i> : Diffuses Magenkarzinom bei der Minor-Form der familiären Adenomatosis coli. Zusammenhang oder Zufall?	737
<i>E. Richter, D. Brachtel, G. Hofstetter, R. Joeres, H. Klinker, J. Junggeburt, J. Epping</i> und <i>W. Zilly</i> : Einpunktbestimmung der oralen Koffeinclearance bei Patienten mit Lebererkrankungen	744
<i>P. Janowitz, J. G. Wechsler, W. Swobodnik, S. Fischer, J. Förstner</i> und <i>H. Ditschuneit</i> : Nukleationszeit und lithogener Index bei Adipösen und Patienten mit Cholezystolithiasis	750
<i>R. Porschen, S. Pieper, L. Bernhardt, B. Schade</i> und <i>M. Wienbeck</i> : In-vivo-Effekte von Nifedipin und BAY I 8201 auf die durch Ceruletid induzierte Gallenblasenkontraktion	755
<i>V. Schusdziarra</i> und <i>M. Classen</i> : Thr ²⁸ , Nle ³¹ CCK-9 – ein neues CCK-Analogon für die Diagnostik der exokrinen Pankreasfunktion	762
<i>M. Zeitz</i> : Kommentiertes Referat – Welche Rolle spielen intestinale T-Lymphozyten in der Pathogenese des hyperregeneratorischen (Sprue-typischen) Schleimhautumbaus?	767
<i>H. Koop</i> : Kommentiertes Referat – Omeprazol-Langzeittherapie: Wie groß ist das Risiko der Karzinoid-Entstehung?	769
<i>G. Kleber</i> : Kommentiertes Referat – Müssen Ösophagusvarizen vor der Sklerosierung manometriert werden?	772

Lipid composition and cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones under choleric treatment with Febuprol

JÜNGST, D., BRENNER, G., PRATSCHKE, E.⁺ and PAUMGARTNER, G.

Department of Medicine II and Surgery⁺, Klinikum Großhadern, University of Munich

Summary

The effect of a new potent choleric drug (Febuprol) on lipid composition and cholesterol nucleation time in gallbladder bile was studied in 8 patients with cholesterol gallstones. Nine untreated patients with cholesterol cholecystolithiasis and functioning gallbladder served as controls.

Under Febuprol treatment (3 × 100 mg for 6-10 days) mean concentrations of total bile acids (125,4 vs. 59,5 mmol/l), phospholipids (46,1 vs. 25,6 mmol/l) and total lipids (10,4 vs. 5,9 g/dl)

were significantly higher ($p < 0,01$) than in controls. No significant difference between both groups was calculated for the mean values of cholesterol (17,8 vs. 13,3 mmol/l), cholesterol saturation index (1,5 vs. 2,1) and cholesterol nucleation time (2,1 vs. 2,6 days).

Our findings are compatible with a choleric effect of Febuprol but no alteration of the rapid cholesterol crystallisation in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones was found.

(Lipidkomposition und Nukleationszeit von Cholesterin in der Blasengalle von Patienten mit Cholesterinsteinen unter einer cholericen Behandlung mit Febuprol)

Zusammenfassung

Der Einfluß eines neuen Cholericums (Febuprol) auf die Lipidzusammensetzung sowie die Nukleationszeit von Cholesterin in der Blasengalle wurde bei 8 Patienten mit Cholesteringallensteinen untersucht. Neun unbehandelte Patienten mit Cholesterinsteinen und funktionierender Gallenblase dienten als Kontrollen. Unter einer Behandlung mit Febuprol (3 × 100 mg über 6-10 Tage) fand sich eine signifikant höhere mittlere Konzentration ($p < 0,01$) der Gesamtgallensäuren (125,4 vs. 59,5 mmol/l), der Phospholipide (46,1 vs. 25,6 mmol/l) und der Gesamtlipide (10,4 vs. 5,9 g/dl)

als bei den Kontrollpatienten. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den Gruppen für die mittlere Cholesterinkonzentration (17,8 vs. 13,3 mmol/l), die Cholesterinsättigung (1,5 vs. 2,1) und die Nukleationszeit von Cholesterin (2,1 vs. 2,6 Tage).

Die Befunde sind vereinbar mit einem cholericen Effekt von Febuprol, zeigen aber keinen Einfluß auf die abnorm verkürzte Nukleationszeit von Cholesterin in der Blasengalle bei Patienten mit Cholesteringallensteinen.

Previous studies have shown that a nucleation defect plays an important role in the pathogenesis of cholesterol cholelithiasis (1). Gallbladder bile from patients with cholesterol cholelithiasis almost always contained cholesterol crystals (2, 3, 4) and bile from these patients nucleated cholesterol more rapidly in vitro than bile samples from patients with pigment stones or from healthy con-

trols (5, 6). The nucleation defect persists in most patients after successful litholytic therapy and may contribute to stone recurrence after termination of bile acid therapy (7). This nucleation defect can be quantified by measuring the nucleation time of cholesterol in gallbladder bile (5). Drugs which prolong the cholesterol nucleation time in bile might prevent the recurrence of cholesterol gallstones. The present study was performed to investigate whether a new choleric drug, 3-butoxy-1-phenoxypropanol (Febuprol) would prolong the rapid formation of cholesterol crystals in bile of patients with cholesterol gallstones.

Manuskript eingegangen: 21. 4. 1987
angenommen: 22. 12. 1987

Address for correspondence: PD Dr. D. Jüngst, Medizinische Klinik 2, Klinikum Großhadern, Marchioninstraße 15, D-8000 München 70

Patients and Methods

Seventeen patients with radiolucent gallstones were selected for the study. Eight patients (mean age: 46,8 years) were treated 6 to 10 days (mean: 7,8 d) prior to cholecystectomy with 3×100 mg/d Febuprol and 9 patients (mean age: 50.2 years) served as controls. Gallbladder bile was aspirated during surgery by puncture of the gallbladder after ligation of the cystic duct using a sterile needle and syringe. Particular care was taken to aspirate gallbladder bile completely, in order to avoid effects of stratification of bile (8). The stones removed with the gallbladder during surgery contained $> 60\%$ cholesterol in all patients.

After collection, bile was stored in sterile plastic syringes in the dark at 37°C with all air expelled from the syringe. Bile samples were mixed thoroughly and a drop was immediately examined by polarized light microscopy for cholesterol crystals.

For analysis of bile lipids, duplicate aliquots were stored at -40°C prior to determination. Cholesterol was determined colorimetrically after extraction with petrol ether (9). Phospholipids were measured without extraction using the colorimetric assay of Fiske-Subbarow, neglecting the small amounts of inorganic phosphate (10). Total bile salts were determined by a modified 3-hydroxysteroid dehydrogenase method (11). Methanolic bile solutions were prepared by diluting 0,1 ml of bile to a volume of 1,0 ml with methanol. The reaction mixture contained 1 ml of 1 M glycine buffer (pH 9,4) containing EDTA (5,6 mmoles/l) and hydrazine sulfate (0,4 moles/l), 0,1 ml of NAD solution (5,4 mmoles/l), 0,1 ml of hydroxysteroid dehydrogenase solution (0,7 units/ml) and 0,02 ml of methanolic bile solution. The reaction mixture was incubated at 26°C for 1 h and the extinction measured at 340 nm against appropriate blanks. The saturation index for each sample was calculated by dividing the cholesterol concentration by the maximum cholesterol solubility determined according to Carey and Small (12).

For the determination of cholesterol nucleation time 4 ml of gallbladder bile were centrifuged for 2 hours at 100000 g in a Beckman L 50 ultracentrifuge (Beckman Instruments, Fullerton, Calif, U. S. A.) to obtain crystal free bile as described by Holan et al. (5). The upper 1 ml was discarded and the next 2 ml (interphase) were removed by aspiration, placed in sterile tubes, and stored at 37°C . An aliquot of the interphase was immediately examined microscopically to confirm the absence of crystals. Twice daily for up to 3 weeks the

interphase was investigated for the appearance of cholesterol crystals.

Results

Biliary microscopy and cholesterol nucleation time

Cholesterol crystals were present in the native temperature controlled bile in 7 out of the 8 patients under choleretic therapy and in all biles of the 9 control patients. The cholesterol nucleation time in patients treated with Febuprol (mean: 2,1 days (d), range: 0,7 – 5,8 d) did not differ from the controls (mean: 2,6 d, range: 0,9 – 8,9 d).

Biliary lipid composition

Mean concentrations of total bile acids (125,4 vs. 59,5 mmol/l), phospholipids (46,1 vs. 25,6 mmol/l) and total lipids (10,4 vs. 5,9 g/dl) were significantly higher ($p < 0,01$) under Febuprol treatment than in controls (Fig. 1 and Fig. 2) but no significant difference between both groups was found for mean values of cholesterol (17,8 vs. 13,3 mmol/l) and the cholesterol saturation index (1,5 vs. 2,1) (Fig. 1 and Fig. 3).

There was no correlation of cholesterol nucleation time and cholesterol saturation index or total biliary lipids in both groups of patients (Fig. 2 and Fig. 3).

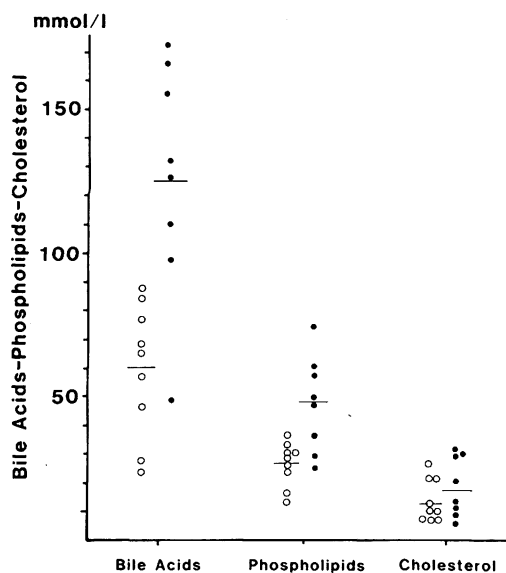


Fig. 1: Bile acid, phospholipid and cholesterol concentrations in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones; (○) control patients, (●) patients under treatment with 3×100 mg Febuprol 6 – 10 days prior to cholecystectomy

Discussion

Cholesterol gallstones contain crystalline cholesterol monohydrate which derived from cholesterol dissolved in bile. It has been shown that hepatic bile secreted in these patients is usually supersaturated with cholesterol which is the result of excessive secretion of cholesterol into bile, diminished secretion of bile acids and phospholipids or a combination of both (13). Furthermore,

Sedaghat and *Grundy* showed that gallbladder bile from patients with stones had cholesterol crystals or developed them within 48 hours, whereas bile from persons with pigment stones or without stones did not form crystals, although many samples were supersaturated and some highly supersaturated (2).

Poupon et al. observed cholesterol crystals in gallbladder bile in 19 of the 23 samples from patients with cholesterol stones but only in one of 59 samples from patients without stones (3). Since cholesterol saturation of bile with and without crystals did not differ significantly they concluded that the degree of cholesterol saturation is not a major determinant of cholesterol crystallisation. Recent studies have shown that a nucleation defect is important in the pathogenesis of cholesterol cholelithiasis, and that the gallbladder has a substantial role in the production of the nucleation defect (5, 6).

Obviously, this nucleation defect persists in most patients after stone dissolution by oral administration of bile acids and might contribute to recurrence of stones after termination of bile acid treatment. Pharmacological prophylaxis of stone recurrence may gain in importance, since shock wave treatment of gallstones in combination with oral bile salt administration has been proven effective in selected patients (14). Oral administration of low dose chenodeoxycholic acid (CDCA) has been shown not to be effective for the prevention of stone recurrence after successful litholytic therapy (7). Similar studies with ursodeoxycholic acid have not been reported so far.

Recent findings suggest that some cholagogues might be effective for this purpose (15).

Febuprol stimulated choleresis in the rat leaving the qualitative and quantitative composition of the bile acids and the concentration of total solids determined after drying unchanged (16).

Studies in man using a double balloon probe showed a cholagogic effect for doses ranging from 50 to 200 mg. Bile flow was stimulated in a dose dependent fashion. The excretion of bile acids, bilirubin, cholesterol and phospholipids was increased in proportion with bile secretion and the lithogenic index was found to remain unaltered (17).

Our results seem to be consistent with the previous findings of elevated biliary lipids under the treatment with Febuprol. Total bile acids, phospholipids and total lipids in gallbladder bile were significantly higher in patients treated with 3 ×

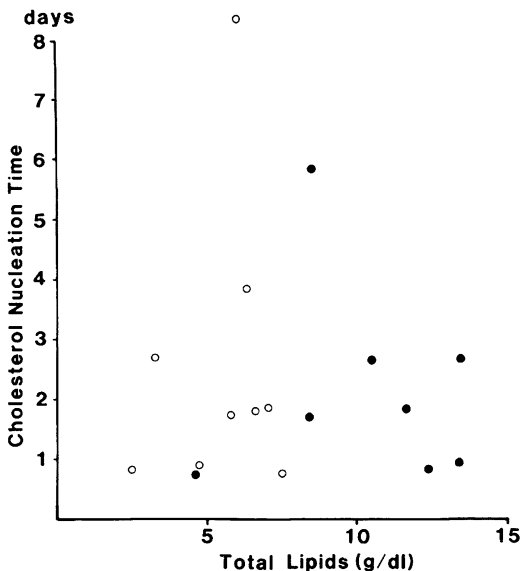


Fig. 2: Correlation of total lipids and cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones; (○) control patients, (●) patients under treatment with 3 × 100 mg Febuprol 6-10 days prior to cholecystectomy

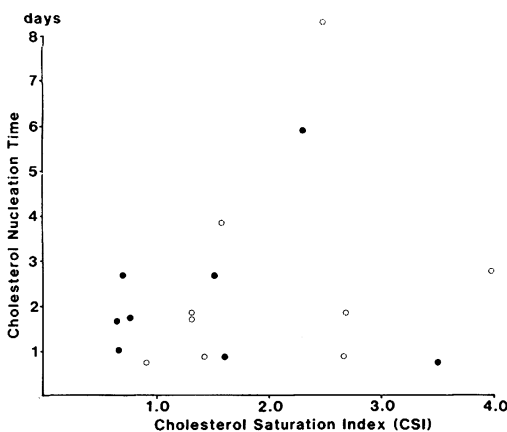


Fig. 3: Correlation of cholesterol saturation index (CSI) and cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones; (○) control patients, (●) patients under treatment with 3 × 100 mg Febuprol 6-10 days prior to cholecystectomy

100 mg/d Febuprol compared to untreated control patients (18). There was no significant difference of the biliary cholesterol concentrations between both groups. These data were compatible with an increased hepatic secretion of bile acids and phospholipids during the treatment with Febuprol which might explain the higher concentrations of these lipids in gallbladder bile. However, other factors have to be considered which alter the concentration of lipids in gallbladder bile. The primary function of the gallbladder is removal of water and inorganic electrolytes, thereby concentrating the organic solute molecules. Therefore, alterations of the rate of absorption of water by Febuprol might in addition influence the concentrations of lipids in the gallbladder bile. In a double-blind cross-over therapeutic trial with Febuprol in 50 patients with a cholecystopathic symptom complex after a 14 days treatment (3×100 mg/d) a significant improvement of the typical symptoms was recorded (19). This could be explained partially by the choleric effect of the drug but might be related additionally to an altered motor function of the gallbladder. A prolonged residence time of bile in the gallbladder is

likely to be associated with an increased absorption of water and electrolytes. This might contribute to the higher concentration of total lipids in the gallbladder bile under Febuprol treatment, although no measurements of gallbladder function have been performed in our study.

The effect of Febuprol on cholesterol nucleation time in bile has not yet been investigated.

Our study demonstrates that the alterations of biliary lipid concentrations observed after treatment with Febuprol were not associated with a change of cholesterol nucleation time or cholesterol saturation index.

Thus, Febuprol might have choleric properties but has no beneficial effect on the rapid cholesterol crystallisation in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones.

Acknowledgements: The authors are grateful to B. Zündt for her technical assistance and to Roehm Pharma for support of the study.

The results of the presented study are part of the thesis of G. Brenner.

References

- Small DM. Cholesterol nucleation and growth in gallstone formation. *N Engl J Med* 1980; 302: 1305-7
- Sedaghat A, Grundy SM. Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 1980; 302: 1274-7
- Poupon R, Chretien Y, Darnis F. Cristaux de cholesterol, saturation de bile en cholesterol et lithiase biliaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 260-3
- Van der Linden W, Nakayama F. Occurrence of cholesterol crystals in human bile. *Gut* 1974; 15: 630-5
- Holan KR, Holzbach RT, Hermann RE, Cooperman AM, Claffey WY. Nucleation time: a key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 611-17
- 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: 801-7
- Marks JW, Lau SP. The Steering Committee. Low dose chenodiol to prevent gallstone recurrence after dissolution therapy. *Ann Intern Med* 1984; 100: 376-81
- Tera H. Stratification of human gallbladder bile in vivo. *Acta Chir Scand* 1960; suppl: 256: 4-85
- Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952; 195: 357-66
- Fiske CH, Subbarow Y. The colorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem* 1925; 66: 375-400
- Talalay P. Enzymatic analysis of steroid hormones. *Biochem Anal* 1960; 8: 119-143
- Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. *J Clin Invest* 1978; 61: 998-1026
- Bennion LJ, Grundy SM. Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 1975; 56: 996-1011
- Sauerbruch T, Delius M, Paumgartner G, et al. Fragmentation of gallstones by extra-corporeal shock waves. *N Engl J Med* 1986; 314: 518-822
- von Bergmann K, Beck A, Engel C, Leiss O. Administration of a terpene mixture inhibits cholesterol nucleation in bile from patients with cholesterol gallstones. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 458-62
- Fukumoto Y, Oda M, Okita K, et al. Study on the choleric action of febuprol-analysis of the mode of action in the bile secretory mechanism. *Acta Hepatol Japonica* 1982; 23: 885-91
- Wolf C, Ritter U, Zschocke R, Weinert W. Untersuchungen der cholericen Wirkung von Febuprol an gesunden Versuchspersonen. *Münch Med Wochenschr* 1976; 118: 1285-8
- Brenner G. Der Einfluß von Choleretika auf die Lipidkomposition und die Nukleationszeit von Cholesterin in der Blasengalle bei Patienten mit Cholecystolithiasis »Dissertation der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, in Vorbereitung«.
- Scholing WE, Weinert W. Klinische Untersuchungen über das Choleretikum Febuprol. *Münch Med Wochenschr* 1978; 120: 143-6