

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. T. Gress
Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie
ehemaliger Leiter: Prof. Dr. med. R. Arnold

Verlaufsbeobachtung von Patienten mit funktionellen Oberbauchbeschwerden. Untersuchungen zur klinischen Symptomatik, Gastritis und Komplikationen über einen Zeitraum von 20 Jahren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Anna Papatriantafillou-Schmieder
aus Athen

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. R. Eissele

1. Korreferent:

Meinen Eltern

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Funktionelle Dyspepsie	1
1.2 Gastritis und Helicobacter pylori	4
1.3. Hintergrund der Arbeit	6
1.4. Fragestellung	7
2. Material und Methoden	9
2.1. Patientenkollektiv	9
2.2 Fragebogen	9
2.2.1. Fragebogen Teil 1 (Anhang 1)	9
2.2.2 Fragebogen Teil 2 (Anhang 2)	10
2.2.3 Semiquantitative Erfassung der Beschwerden	10
2.2.4 Fragebogen der gastrointestinalen Lebensqualität (GLQ-Index)	10
2.2.5 Semiquantifizierung des GLQ-Index	11
2.2.6 Auswertung des GLQ-Index	11
2.3. Laborbestimmungen	11
2.4 ¹³ C -Urease Atemtest	12
2.5 Endoskopische Untersuchung	12
2.6 Histologie	12
2.7 Urease-Schnelltest (CLO-Test)	13
2.8 Statistische Auswertung	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Patientenkollektiv 1974 – 1980	14
3.2 Aktuelles Patientenkollektiv	14
3.3 Histologie	15
3.3.1 Histologie 1974 – 1980	15
3.3.2 Kontroll-ÖGD und Histologie	15
3.4. Helicobacter Status	16
3.4.1 ¹³ C -Urease Atemtest	16
3.4.2 Vergleich ¹³ C -Urease Atemtest und Urease-Schnelltest	16

3.4.3	Helicobacter pylori Eradikationstherapie	17
3.5	Korrelationen zwischen initialer Histologie und Helicobacter pylori Status	18
3.6	Verlauf der Symptomatik	19
3.7	Klinischer Verlauf und Lebensqualität	20
3.8.	Korrelation zwischen dem Verlauf der klinischen Symptomatik und der Ausgangshistologie	21
3.9	Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und Helicobacter pylori Status	22
3.10	Korrelation zwischen dem Helicobacter pylori Status und Lebensqualität	23
3.11	Auftreten von Komplikationen	23
3.12	Potenzielle Risikofaktoren von Komplikationen	24
3.12.1	Ausgangshistologie und Komplikationen	24
3.12.2	Helicobacter pylori Status und Komplikationen	25
3.12.3	Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen in Abhängigkeit vom Geschlecht	29
3.12.4	Alter und Komplikationen	30
3.12.5	Symptomatik als Risikofaktor für Komplikationen	32
3.12.6	NSAR als Risikofaktor für Komplikationen	35
3.13	Serumgastrinspiegel	36
3.13.1	Serumgastrinspiegel des Gesamtkollektivs	36
3.13.2	Serumgastrinspiegel und Helicobacter pylori Status	36
3.13.3	Serumgastrinspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht	37
3.13.4	Gastrinspiegel in Abhängigkeit vom Alter	37
3.13.5	Gastrinkonzentration im Serum in Abhängigkeit von Histologie	38
3.13.6	Gastrinspiegel und Komplikationen	39
4.	Diskussion	40
4.1	Langzeitverlauf der Beschwerden	41
4.2.	Alter	42
4.3.	Klinische Symptome und Histologie	42
4.4.	Klinische Symptome und Helicobacter pylori	42

4.4.1	Helicobacter pylori Infektion in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie	42
4.4.2.	Korrelation von Beschwerden und Helicobacter pylori	44
4.5.	Komplikationen	46
4.6	Die Rolle von Gastrin	49
4.7	Lebensqualität	50
5. Schlussfolgerung		54
6. Epilog		55
7. Zusammenfassung		56
8. Anhang I (1-3)		61
9. Anhang II (4-18)		66
10. Literaturverzeichnis		74
11. Anhang III		82

Abkürzungsverzeichnis

CLO Test	Campylobacter like Organism Test (Urease Schnelltest)
GLQ-Index	Gastrointestinal LifeQuality IndexI
Hp	Helicobacter pylori
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1. Funktionelle Dyspepsie

Unter dem Begriff "Funktionelle Dyspepsie" werden nahrungsabhängige Beschwerden im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes ohne fassbares morphologisches Korrelat zusammengefasst (Haug et al 1995; Quatero et al 1999). Dabei wird ein breites Spektrum von persistierenden oder periodisch auftretenden Symptomen beschrieben, die überwiegend im Oberbauch, definiert als die Region zwischen Xiphoid und Nabel, lokalisiert sind. Zu den Symptomen der funktionellen Dyspepsie zählen:

- Völlegefühl
- sichtbares Aufgeblähtsein
- vorzeitige Sättigung
- epigastrischer Druck
- Übelkeit, Brechreiz
- Erbrechen
- Nüchternschmerz
- streng lokalisierter Schmerz
- Sodbrennen
- saures Aufstoßen
- Rülpsen und Blähungen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der "funktionellen Dyspepsie" sind mit jeweils 20-25% das peptische Ulkus und die gastroösophageale Refluxerkrankung. Eine chronische funktionelle Dyspepsie, deren Verlauf sehr häufig rezidivierend ist, liegt dann vor, wenn ein oder mehrere Symptome (Tabelle 1) über drei Monate bestehen und die Symptome mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben (Malfeiner et al 2001). Von diesen Symptomen sind in Westeuropa 25% der erwachsenen Bevölkerung betroffen (Locke et al 2000; Locke et al 1998; Talley et al 1992). Bei etwa 30% der deutschen Bevölkerung treten mindestens einmal jährlich dyspeptische Beschwerden auf. Pro Jahr sucht etwa 1% der städtischen Bevölkerung deshalb einen Arzt auf. Bei 50% der Patienten mit dyspeptischen Beschwerden liegt eine funktionelle Form vor (Hotz 1992).

Die systematische Einteilung der dyspeptischen Beschwerden ist wegen der Überschneidung vieler, z.T. unspezifischer Symptome (Tabelle 1) äußerst problematisch. Lange Zeit wurde die funktionelle Dyspepsie nach den klinischen

Symptomen in den Ulkustyp, den Dysmotilitätstyp den Refluxtyp und den unspezifischen Typ (Tabelle 1) unterteilt.

Diese Klassifikation (Agreus & Talley 1997) der funktionellen Dyspepsie nach klinischen Gesichtspunkten (Tabelle 1) ist inzwischen aber wieder verlassen worden, da weder die pathophysiologischen Zusammenhängen sich in dieser Einteilung widerspiegeln, noch war sie für die therapeutische Vorgehensweise hilfreich.

Tabelle 1 Einteilung der funktionellen Dyspepsie nach Symptomenkomplexe (Agreus & Talley 1997).

Ulkustyp	Epigastrischer Druckschmerz Verschlechterung nach der Mahlzeiten Nüchternschmerz
Dysmotilitätstyp	Epigastrischer Schmerz Vorzeitiges Sättigungsgefühl Postprandiales Völlegefühl Nausea
Refluxtyp	Epigastrischer Schmerz Sodbrennen Herzdruck Reflux
Unspezifischer Typ	Nicht klassifizierbare dyspeptischen Beschwerden (Mischform).

Entsprechend den Rom III Kriterien (Tabelle 3) wird die funktionelle Dyspepsie jetzt in zwei Entitäten unterteilt (Malfertheimer et al 2001; Tack et al 2006):

- vorwiegend mahlzeitbezogene Beschwerden, nach Rom III Kriterien als postprandiales Beschwerdesyndrom bezeichnet (Tabelle 3)
- vorwiegend mahlzeitenunabhängige Schmerzen im Epigastrium, nach Rom Kriterien III als epigastrisches Schmerzsyndrom definiert (Tabelle 4).

Leitsymptom der funktionellen Dyspepsie ist der epigastrische Schmerz (Tabelle 2 und 4).

Die Pathogenese der funktionellen Dyspepsie ist multifaktoriell: es werden Gastrin- bzw. vermehrte Säuresekretion, Hypomotilität, genetische Faktoren, Ernährung und psychosoziale Faktoren als mögliche Ursachen diskutiert (Carella et al 1999). Erwähnenswert ist auch die Rolle bestimmter Medikamente, insbesondere der nicht steroidalen Antirheumatika (Larkai et al 1989).

Tabelle 2 Die vier wichtigsten dyspeptischen Symptome entsprechend den Rom III Kriterien (Tack et al 2006).

<p>Ein oder mehrere der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unangenehmes postprandiales Völlegefühl • Frühes Sättigungsgefühl • Epigastrische Schmerzen • Epigastrisches Brennen <p>Ausschluss organischer Ursachen, die die Beschwerden erklären könnten (endoskopische Abklärung)</p>
--

Tabelle 3 Diagnostische Kriterien des postprandialen Beschwerdesyndrom nach Rom III Kriterien (Tack et al 2006).

Vorliegen müssen eines oder beide der folgenden Symptome:
1. unangenehmes Völlegefühl nach einer Mahlzeit normaler Größe mehrmals pro Woche
2. frühes Sättigungsgefühl, das das Aufessen einer Mahlzeit normaler Größe verhindert und mehrmals pro Woche auftritt.
<i>Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen 3 Monate und die Symptome müssen mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben.</i>
Unterstützende Kriterien:
1. Blähungen im Oberbauch, postprandiale Übelkeit, oder exzessives Aufstoßen.
2. Das epigastrische Schmerzsyndrom kann koexistieren.

Tabelle 4 Diagnostische Kriterien des epigastrischen Schmerzsyndroms nach Rom III-Kriterien (Tack et al 2006).

Vorliegen müssen alle folgenden Symptome:
Schmerz oder Brennen im Epigastrium von mindestens moderate Intensität und mindestens einmal pro Woche.
Dieser Schmerz oder das Brennen ist intermittierend.
Dieser Schmerz oder das Brennen ist weder generalisiert noch lokalisiert in anderen abdominellen oder thorakalen Regionen.
Dieser Schmerz oder das Brennen bessert sich nicht nach Defäkation oder nach Abgang von Winden.
Dieser Schmerz oder das Brennen erfüllt nicht die Kriterien für Gallenblase- oder Sphincter-Oddi Störungen.
<i>Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen 3 Monate und die Symptome müssen mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben.</i>
Unterstützende Kriterien:
Der Schmerz darf einen brennenden Charakter, dabei aber keine retrosternale Komponente haben (also kein Sodbrennen).
Die Beschwerden können im Nüchternzustand auftreten und werden durch Essen häufig verschlimmert, nicht selten auch gelindert.
Das postprandiale Beschwerdesyndrom kann koexistieren.

1.2. Gastritis und Helicobacter pylori Infektion

Bis in die 80er Jahre hinein beruhte das Paradigma der Ulkuskrankheit auf dem Schwarzschen Diktum "ohne Säure kein Ulkus" (Schwarz 1910). Die damals vorherrschenden Therapieansätze zielten demzufolge auf eine Reduktion der Säuresekretion und eine Stärkung der Mukosaregeneration ab (Holt & Isenberg 1985).

Mit der Entdeckung des Bakteriums Helicobacter pylori (Warren & Marshall 1983) hat in den letzten 30 Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Inzwischen ist erwiesen, daß Helicobacter pylori die bakterielle Gastritis (Typ B Gastritis) induziert (Stolte & Eidt 1996). Diese Form der Gastritis ist weltweit verbreitet und insgesamt eine der häufigsten chronischen Infektionskrankheiten (El Omar et al 1993). In Deutschland geht man von einer etwa 40%igen Durchseuchung der Bevölkerung aus (Breuer et al. 1996).

Die *Helicobacter pylori* induzierte Typ B Gastritis persistiert unbehandelt in der Regel lebenslang (Eissele et al 2000).

Helicobacter pylori ist ein 0,5-3mm großes, gebogenes gramnegatives Bakterium mit 4-7 Polgeißeln. Sequenzanalysen haben einen großen genetischen Polymorphismus aufgezeigt. Es besteht eine selektive Affinität zum Oberflächenepithel des Magens (Eissele et al 2000).

Geburtskohorten verschiedener Nationalitäten weisen eine unterschiedlich hohe Durchseuchung mit *Helicobacter pylori* auf (Pounder and Ng 1995). In den westlichen Industrienationen steigt die Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion mit dem Lebensalter an. Die Kohorte der zwischen 1920 und 1930 geborenen Menschen weist beispielsweise einen höheren Durchseuchungsgrad als die jüngere Kohorte mit den zwischen 1960 und 1970 geborenen Personen (Parsonnet 1995) auf. Die Ursache der Altersabhängigkeit der *Helicobacter pylori* Infektion liegt nicht in dem mit dem Lebensalter zunehmenden kumulativen Risiko der Erlangung einer *Helicobacter pylori* Infektion, sondern vielmehr an den verbesserten hygienischen Verhältnissen, die über die Jahre entstanden sind (Parsonnet 1995). Demzufolge hängt die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion im Kindesalter mit *Helicobacter pylori* von den gegebenen sozialen Verhältnissen ab. Die Gefahr einer Neuinfektion im Erwachsenenalter ist dagegen relativ gering (Stolte & Meining 1998). Weltweit wird die Infektion mit *Helicobacter pylori* also vornehmlich im Kindesalter akquiriert (Logan & Hirschl 1996).

Bei der Schädigung der Schleimhaut durch *Helicobacter pylori* werden verschiedene Mechanismen aufgeführt:

Veränderungen der gastralen Funktion mit einer konsekutiv gesteigerten Säuresekretion. Durch die *Helicobacter pylori* Infektion wird über Hemmung der Somatostatinsynthese und Somatostatinfreisetzung die vermehrte Sekretion von Gastrin induziert. Die Gastrinerhöhung ihrerseits führt zur einer Zunahme der Parietalzellmasse, sowie der enterochromaffin-ähnlichen Zellen (ECL-Zellen) mit konsekutiv gesteigerter Histaminfreisetzung, die ebenfalls die Säuresekretion stimuliert. Damit führt *Helicobacter pylori* über die vermehrte Gastrin-Freisetzung zur erhöhten Säuresekretion im Magen (El Omar et al 1995; Peterson et al 1993).

Auch auf nervaler Ebene kommt es durch die *Helicobacter pylori* Infektion zur Störung eines inhibitorischen Feedbacksystems, was nicht nur zur gesteigerten Säureproduktion führt sondern auch zu einer beschleunigter Magenentleerung beiträgt. Die erhöhte

Säurebelastung im Duodenum führt zur Ausbildung einer gastralen Metaplasie. Diese schafft im Duodenum die Voraussetzung für die Besiedlung mit *Helicobacter pylori*. In Folge kommt es auch im Duodenum zur Aktivierung der Entzündungskaskade wie im Magen (Mirbagheri et al 2011; Li XB et al 2007; Atherton JS 2006). Die Schädigung erfolgt weiter durch direkte Toxizität von Bakterienprodukten. Verschiedene Stämme von *Helicobacter pylori* unterscheiden sich in ihrer Pathogenität durch Expression unterschiedlicher Virulenzfaktoren. Auch die von *Helicobacter pylori* gebildete Urease kann zur Schleimhautschädigung beitragen, wenn toxische Reaktionsprodukte wie Ammoniumchlorid entstehen (Censini et al. 1996).

Ein zusätzlicher Mechanismus der Schädigung der Schleimhaut erfolgt über die Entzündungsreaktion mit Freisetzung von verschiedenen Zytokinen. Die unspezifische Immunantwort auf die Beeinträchtigung der Mukosa führt einerseits zu einem massiven Einwandern von neutrophilen Granulozyten, andererseits kommt es zur Freisetzung von lysosomalen Enzymen, Sauerstoffradikalen, chemotaktischen Faktoren und Entzündungsmediatoren. Durch bakterielle Antigene wird die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten induziert, die durch Freisetzung weiterer proinflammatorischen Zytokinen zur Schädigung der Mukosashleimhaut beitragen (Nilius & Malfertheiner 1996).

In 10-20% der Personen entwickelt sich auf dem Boden der chronischen Gastritis ein peptisches Ulkus ventriculi oder duodeni (Axon 1991). Weiterhin wurde die Infektion mit *Helicobacter pylori* und konsekutiver chronisch atrophischer Gastritis als Risikofaktor erster Ordnung für die Entstehung eines Magenkarzinoms von der WHO definiert (Pisani et al 1997). Es wird dabei eine Sequenz von chronisch aktiver Gastritis, chronisch atrophischer Gastritis, interstinaler Metaplasie, Dysplasie und Karzinom angenommen (Kuipers & Meuwissen 1996). Darüber hinaus induziert eine persistierende *Helicobacter pylori* Infektion bei den infizierten Personen Lymphfollikel in der Mukosa und Submukosa der Magenwand. Diese können infolge der permanenten Stimulation des zellulären Immunsystems zur Quelle der Entwicklung eines MALT-Lymphoms werden (Fischbach et al 2009).

1.3 Hintergrund der Arbeit

Inwieweit die *Helicobacter pylori* induzierte Gastritis eine wichtige Ursache der funktionellen Dyspepsie darstellt, ist nach den bisherigen Befunden umstritten

(Zevering 2001). Eine chronische *Helicobacter pylori* assoziierte Typ B Gastritis könnte beispielsweise über eine vermehrte Säuresekretion, eine Hemmung der Magenentleerung, einen verstärkten duodenogastralen Reflux, eine verminderte Pankreassekretion von Bicarbonaten und eine erhöhte nervale Sensitivität der entzündeten Magenschleimhaut für die subjektiven Beschwerden verantwortlich sein (Mimidis K 2008; Turkkan E et al 2009). Gegen die Beteiligung von *Helicobacter pylori* in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie sprechen jedoch zahlreiche epidemiologische Studien und die enttäuschenden Ergebnisse der *Helicobacter pylori* Eradikation (Veldhuyzen van Zanten & Sherman 1994).

Die Prognose und der Langzeitverlauf der klinischen Symptomatik der funktionellen Dyspepsie sind bisher unzureichend bekannt. Es existieren keine ausführlichen klinischen Studien, die den klinischen Verlauf über einen längeren Zeitraum als von 4-5 Jahren dokumentieren (Kay et al 1995; Locke et al 1996). Die bisher längste Follow-up Studie dokumentiert einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren (Heikkiken et al 2004). In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass die funktionelle Dyspepsie eine gute langfristige Prognose aufweist. Allerdings wurden in dieser Studie bei den mit *Helicobacter pylori* infizierten Patienten zusätzlich eine *Helicobacter pylori* Eradikation durchgeführt. Um jedoch eine abschließende Bewertung des Einflusses der *Helicobacter pylori* Infektion und der assoziierten Gastritis auf das Krankheitsbild der funktionellen Dyspepsie vornehmen zu können, sind Langzeituntersuchungen an größeren Patientenkollektiven und längeren Zeiträumen erforderlich.

In den Jahren zwischen 1974 und 1980 wurden von Masserat und Mitarbeitern an der Medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik Marburg 602 Patienten mit funktionellen Oberbauchbeschwerden im Rahmen einer Gastritis-Studie untersucht. Ausgewählt wurden Patienten, bei denen endoskopisch keine Läsionen im Magen nachgewiesen wurden und organische Ursachen der Oberbauchbeschwerden ausgeschlossen werden konnten. Bei diesen Patienten wurden Biopsien aus dem Magen entnommen. Anhand dieser Biopsien (damals noch ohne *Helicobacter pylori*) wurde eine Klassifikation der Gastritis vorgenommen (Masserat et al 1983).

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Untersuchung sollen im Rahmen einer Nachuntersuchung der von Masserat und Mitarbeitern erstellten Patientenkollektiv (Masserat et al 1983) folgende Hauptzielkriterien untersucht werden:

1. Der klinische Langzeitverlauf, d.h. Verbesserung versus Verschlechterung der klinischen Symptomatik oder Ausheilung
2. Auftreten von Komplikationen, wie Ulkus ventriculi, Ulkus duodeni, Magenperforation, Magenblutung oder Magenkarzinom während des Beobachtungszeitraum
3. Ist die Prognose der funktionellen Dyspepsie abhängig vom Geschlecht, dem Alter des Patienten bzw. wird sie durch die Ausgangshistologie beeinflusst.
4. Der aktuelle Helicobacter pylori Status wird erhoben. Die Helicobacter pylori positiven Patienten werden im Verlauf den Patienten ohne Helicobacter pylori Infektion gegenüber gestellt. Hier stellen sich zwei wichtige Fragen :
zum einen, ob allein das Bakterium für die Entwicklung von Komplikationen verantwortlich ist
oder ob andere Faktoren mit eine bedeutsame Rolle spielen. Von Interesse ist insbesondere ob aus dem Helicobacter pylori Status, auf den subjektiven Verlauf der Beschwerdesymptomatik geschlossen werden kann. Weiterhin wird überprüft, ob der Helicobacter pylori Status mit der primär erhobenen Histologie positiv oder negativ korreliert.
5. Die aktuelle Lebensqualität wird mit dem gastroenterologischen Lebensqualitäts-Index (GLQ-Index) untersucht. Folgende Fragen sollen geklärt werden :
 - a. Inwieweit beeinflussen das Geschlecht, der Helicobacter pylori Status oder das Auftreten von Komplikationen die Lebensqualität der Patienten.
 - b. Welchen Einfluss haben psychische und psychosoziale Faktoren, wie Angst, Leidensdruck und Stressbewältigung auf den Langzeitverlauf der funktionellen Dyspepsie, speziell auf die Entwicklung von Komplikationen.
6. Mit der Bestimmung der Konzentration des Serumgastrinspiegels soll die Frage beantwortet werden: wird das Auftreten von Komplikationen im Langzeitverlauf der funktionellen Dyspepsie durch das Auftreten einer Hypergastrinämie mitbeeinflusst?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Patientenkollektiv (n = 602) mit funktionellen Oberbauchbeschwerden nachuntersucht, bei dem zwischen 1974 bis 1980 im Rahmen einer Studie zur Klassifizierung der Gastritis die Diagnose „funktionelle Dyspepsie“ in der Medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik Marburg gestellt wurde (Masserat et al 1983).

Bei den Patienten wurden endoskopisch makroskopische Läsionen im Bereich des Ösophagus, Magen und Duodenum, sowie andere potentiellen Ursachen der Oberbauchbeschwerden ausgeschlossen. Mit den Studienteilnehmern der damaligen Untersuchung wurde mittels eines Rundbriefes Kontakt aufgenommen und die Ziele und der Ablauf der geplanten Studie erläutert. Weiterhin wurde auf die Entwicklung und die Bedeutung der Helicobacter pylori Infektion für die Entstehung der Gastritis und der potentiellen Rolle für die Pathogenese der "funktionellen Dyspepsie" hingewiesen. Die Patienten wurden mittels eines Rückantwortschreibens gefragt, einer Nachuntersuchung zuzustimmen und einen Fragebogen über den klinischen Verlauf auszufüllen. Der an die Patienten übersandte Fragebogen bestand aus 3 Teilen.

2.2 Fragebogen

Der Fragebogen bestand aus drei Teilen:

- aktuelle Beschwerden, Komplikationen etc. in Form von offenen Fragen;
- aktuelle Beschwerden und Krankheitsverlauf seit Beginn der Untersuchung und
- Fragen zur gastrointestinalen Lebensqualität (GLQ-Index) .

2.2.1 Fragebogen Teil 1 (Anhang 1)

Die Patienten sollten durch offene Fragen Ihre Beschwerdesymptomatik dokumentieren und die Entwicklung ihrer Beschwerden beurteilen, d.h. Besserung bzw. Ausheilung, Verschlechterung oder keine Veränderung der Beschwerdesymptomatik. Sie sollten Komplikationen erwähnen, falls welche aufgetreten waren. Sie sollten ebenfalls ihre Medikation angeben, um insbesondere das Vorhandensein von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder von Kortikosteroiden zu erfassen (Fragebogen Anhang 1). Sie sollten berichten, ob bei

ihnen eine Infektion mit *Helicobacter pylori* diagnostiziert wurde, und wenn ja, ob eine Eradikationsbehandlung durchgeführt wurde.

2.2.2 Fragebogen Teil 2 (Anhang 2)

In einem weiteren Fragebogen wurden die Beschwerden erfasst und in 4 Kategorien unterteilt :

1. Refluxähnliche Symptome
2. Dysmotilitätssymptome
3. Ulkusähnliche Symptome
4. Reizdarm Symptome

2.2.3 Semiquantitative Erfassung der Beschwerden

Die semiquantitative Erfassung der Beschwerden erfolgte auf einer Skala von 0 bis 3. Auf dieser Skala bedeuten:

- 0 = Patient hat keinerlei Beschwerden
- 1 = es bestehen leichte Beschwerden, die in den täglichen Verrichtungen zu keiner Einschränkung führen und nicht behandlungsbedürftig sind
- 2 = es bestehen Beschwerden, die behandlungsbedürftig sind, aber zu keiner Einschränkung im täglichen Leben führen
- 3 = es bestehen Beschwerden, die eine Behandlung erfordern und zu einer Beeinträchtigung in den täglichen Verrichtungen führen.

Der Fragebogen Teil 2 sollte zweimal ausgefüllt werden, einmal für den Zeitraum der ersten Untersuchung zwischen 1974 und 1980 und einmal für den zurückliegenden Monat der aktuellen Befragung.

2.2.4 Fragebogen der gastrointestinalen Lebensqualität (Anhang 3, Standardisierte Fragebogen GLQ-Index)

In dem vorliegenden Fragebogen wurde die Lebensqualität der Patienten in Bezug auf die dyspeptischen Beschwerden mit Hilfe des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GLQ-Index) nach Eypasch und Mitarbeitern dokumentiert (Eypasch et al., 1993). Der „GLQ-Index“ ist ein validierter und getesteter Fragebogen mit dessen Hilfe die

Lebensqualität von Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darmtraktes bewertet werden kann.

Bei der Erstellung dieses Fragebogens wurden folgende Bereiche berücksichtigt:

- das psychologische Wohlbefinden
- mögliche Einschränkungen bedingt durch die Dyspepsiesymptome
- soziale Funktionen physische Funktionen und Psychosomatik der Erkrankung

2.2.5 Semiquantifizierung des GLQ-Index

Bei der Beantwortung der 36 Fragen müssen sich die Patienten auf einer 5-stufigen Skala von 0 bis 4 entscheiden. Die Punktzahl 4 ist gleichzusetzen mit einer unbeeinträchtigten Lebensqualität durch das jeweilige Symptom oder den Befindlichkeitsaspekt. Der Zahlenwert "0" repräsentiert eine maximale Beeinträchtigung. Durch Addition der jeweils erzielten Punkte wird der GLQ-Index berechnet. Die maximal erreichbare Gesamtpunktzahl von 144 entspricht dabei einer vollkommen unbeeinträchtigten Lebensqualität.

2.2.6 Auswertung des GLQ-Index

Die Auswertung des GLQ-Index erfolgte einmal als Gesamtscore (alle 36 Fragen) und einmal für die 3 Parameter „Stressbewältigung“ (Frage Nr. 10), „Leidensdruck“ (Frage Nr. 11) und „Angst“ (Frage Nr. 12).

2.3. Laborbestimmungen

Zur Bestimmung des Serumgastrinspiegels (nüchterner Patient) wurde in einer Monovette (Citrat) 10ml venöses Blut entnommen. Die Analyse des Serumgastrinspiegels erfolgte radioimmunologisch (Stadll et al 1973).

Die Gastrinkonzentration im Serum wurde in pg/ml angegeben (oder ng/l). Ein Normalwert lag vor, wenn die Gastrinkonzentration im Serum unter 100pg/ml lag. Serumgastrinkonzentrationen über 1000pg/ml gelten als hochpathologisch und sind für das Vorliegen eines Gastrinoms hinweisend.

2.4 ^{13}C -Urease Atemtest

Bei den Patienten wurde ein ^{13}C -Urease Atemtest für den Nachweis einer Helicobacter pylori Infektion durchgeführt. Der ^{13}C -Urease Atemtest weist eine hohe Spezifität und Sensitivität auf (Graham DY et.al. 1987).

Bei ^{13}C handelt es sich um ein natürlich vorkommendes, stabiles Isotop. Der Test ist somit nicht invasiv und findet heutzutage eine breite klinische Anwendung (Ortiz-Olvera Nayeli et.al, 2007). Der oral verabreichte ^{13}C Harnstoff wird vom menschlichen Körper normalerweise nicht gespalten und nicht resorbiert. Nur bei einer Besiedlung des Magens mit Helicobacter pylori wird ^{13}C -Harnstoff durch die bakterielle Urease zu Kohlenstoffdioxid ($^{13}\text{CO}_2$) und Ammoniak verstoffwechselt. Anschließend erfolgen die Resorption und die Ausscheidung von $^{13}\text{CO}_2$ durch die Atemluft. Bei dem ^{13}C -Urease Atemtest atmet der nüchterne Patient in einen Sammelbeutel aus (Probe1: Ausgangswert). Aus diesem wird mittels Infrarot-Spektrometrie die basale Konzentration des stabilen Isotops ^{13}C bestimmt. Bei dem ^{13}C -Urease Atemtest wird eine definierte Menge von ^{13}C -markiertem Harnstoff in Orangensaft aufgelöst (75mg ^{13}C Harnstoff in 200ml Orangensaft) und von dem Patienten getrunken. Nach 30 Minuten atmet der Patient wieder in einen 2. Sammelbeutel aus, dem wiederum eine Infrarot-Spektrometrie durchgeführt wird. Als Helicobacter pylori positiv gilt ein Anstieg des Verhältnisses zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ in der Atemluft um mehr als 3,5 - 5 % im Vergleich zum Basalwert.

2.5 Endoskopische Untersuchung

Nach einer ausführlichen Aufklärung und dem schriftlichen Einverständnis wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) bei entsprechender Prämedikation (wenn gewünscht) mit Diazepam oder Midazolam und einer Rachenanästhesie mit 1% Xylocain durchgeführt.

2.6 Histologie

Die bei der ÖGD entnommenen Gewebeproben wurden in 4% igen Formaldehyd sofort fixiert und zur histologischen Untersuchung weitergeleitet. Patienten, die bereits bei niedergelassenen Kollegen endoskopiert wurden, brachten ihre histologischen Befunde mit.

2.7 Urease-Schnelltest (CLO-Test)

Eine der bei der ÖGD entnommenen Biopsien wurde für die Durchführung eine Urease-Schnelltest (CLO-Test) verwendet.

Beim Urease-Schnelltest wird eine Biopsie in harnstoffreichem Agar mit Phenolrot als Indikator über einen Zeitraum von 20-30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Die Urease von *Helicobacter pylori* spaltet den Harnstoff. Es entsteht Ammonium, wodurch der pH-Wert ansteigt und zu einem Farbumschlag „rot“ führt. Der Farbumschlag wird als positiver *Helicobacter pylori* Nachweis gewertet (Marshall et al 1987, Levin D et al 2007).

2.8 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel 97 für Windows XP (Microsoft Excel für Window XP) tabellarisch erfasst und anschließend mit diesem Programm ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte durch Erstellung der Kaplan-Meier-Schätzungskurve (Kaplan and Meier 1958). Die statistische Signifikanz wurde mit dem Breslow Test oder dem Log.-rank Test (Mantel 1966) ermittelt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant, von $< 0,001$ als hochsignifikant betrachtet. Die Auswertung von *Helicobacter pylori* positiven und negativen Patienten erfolgte getrennt und es wurde ein Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen für die einzelnen Parameter mittels dem χ^2 -Test erstellt.

Der Gastrinspiegel im Serum wurde getrennt für *Helicobacter pylori* positive sowie *Helicobacter pylori* negative Patienten berechnet. Die Korrelation zwischen Serumgastrinspiegel und *Helicobacter pylori* Status wurde mit dem Welch Two Sample -t-Test ermittelt. Weiterhin wurde der Serumgastrinspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt. Die Korrelation der Serumgastrin-Messwerte bezüglich des Alters wurde mit dem Scatter Plot (Punkt Wolke) dokumentiert und die Korrelation auf statistische Signifikanz mit dem Pearson Test ermittelt. Die Korrelation zwischen Serumgastrin und Komplikationen erfolgte durch Erstellung der Kaplan Meier Kurve (Kaplan et al 1958). Die Korrelation zwischen Serumgastrinspiegel und Gastritis wurde mit dem Statistik Programm SPSS 10 (Boxplot) vorgenommen. Die Bestimmungen der Korrelation zwischen Serumgastrin und Ausgangshistologie erfolgte mit dem χ^2 -Test.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv 1974 – 1980

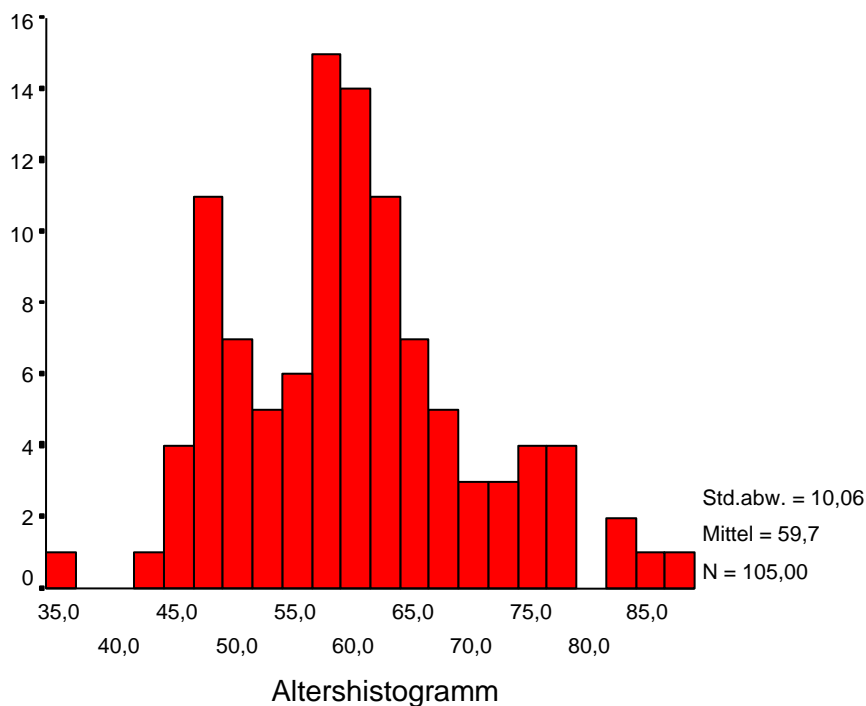
Zwischen 1974-1980 wurde bei 602 Patienten wegen Oberbauchbeschwerden eine ÖGD durchgeführt. Dabei wurden bei allen Patienten makroskopisch eine unauffällige Magenschleimhaut dokumentiert und andere potentielle Ursachen der Oberbeschwerden ausgeschlossen und somit die Diagnose der funktionellen Dyspepsie gestellt. Allerdings wurde histologisch bei der Mehrzahl dieser Patienten eine Gastritis mit und ohne Metaplasie nachgewiesen.

Von den 602 untersuchten Patienten mit funktioneller Dyspepsie waren 281 Männer und 268 Frauen, das mittlere Alter betrug 44 ± 17 Jahre.

3.2 Aktuelles Patientenkollektiv

Wir erhielten von 602 angeschriebenen Patienten eine positive Rückmeldung von 105 Patienten. Dies entspricht einer Rückmeldequote von 17,5%.

Es handelte sich um 61 Männer und 44 Frauen. Die Altersverteilung war zweigipflig (Altershistogramm), das mittlere Alter lag bei $59,7 \pm 10,1$ Jahren.



Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $20,5 \pm 2,7$ Jahren. Bei 99 Patienten (von den 105 Patienten: drei verstorben, drei nicht erschienen) konnte eine ausführliche standardisierte Befragung im Hinblick auf aktuelle Beschwerden, den Krankheitsverlauf seit Beginn der Untersuchung und die Erstellung des GLQ Index erfolgen. Bei den drei verstorbenen Personen, handelte es sich um Patienten, die an Magenkrebs verstarben. Drei weitere Patienten, hatten zugesagt an der Nachuntersuchung teilzunehmen, sind aber zum vereinbarten Termin nicht erschienen.

3.3 Histologie

Bei der initialen Untersuchung zwischen 1974 und 1980 war bei allen 105 Patienten eine makroskopisch unauffällige Magenschleimhaut nachgewiesen worden. Bei allen Patienten wurde ein histologischer Ausgangsbefund der Magenschleimhaut erhoben.

3.3.1 Histologie 1974 - 1980

Bei den 99 jetzt nachuntersuchten Patienten, bei denen zwischen 1974 und 1980 die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie gestellt wurde, lag bei der damals durchgeführten Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) bei 32% (31/99) der Patienten ein histologisch unauffälliger Befund der Magenschleimhaut vor. Bei 58% (68/99) der Patienten fand sich eine Oberflächengastritis im Antrum bzw. im Korpus. Bei 10% (10/99) der Patienten fand sich außer einer Gastritis zusätzlich eine intestinale Metaplasie.

3.3.2 Kontroll-ÖGD und Histologie

Alle 99 Patienten waren mit einer Kontroll-ÖGD einverstanden. Bei 43 Patienten erfolgte die ÖGD sowohl bei den niedergelassenen Ärzten als auch in der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg, 56 Patienten wurden von niedergelassenen Ärzten endoskopiert, die entsprechenden schriftlichen ÖGD-Befunde einschließlich der Histologiebefunde wurden angefordert und übersandt.

Bei allen Patienten erfolgte im Rahmen der ÖGD auch eine histologische Untersuchung der entnommenen Magenschleimhaut, bei 46,5% der Patienten fand sich eine unauffälliger histologischer Befund, bei 53,5% wurde eine Gastritis und bei 8,1% eine intestinale Metaplasie nachgewiesen.

Von 31 Patienten, bei denen bei der Erstuntersuchung zwischen 1974 und 1980 ein unauffälliger histologischer Befund vorlag, fand sich jetzt bei 61,3% der Patienten ein unauffälliger Befund und bei 38,7% der Patienten ein pathologischer Befund im Sinne einer Gastritis.

Von den 68 Patienten mit einer Gastritis fand sich jetzt bei 38,3% der Patienten ein unauffälliger histologischer Befund, während bei 61,7% der Patienten weiterhin eine Gastritis nachweisbar war.

Von den ursprünglich 10 Patienten mit Gastritis und intestinaler Metaplasie war die Metaplasie nur noch bei 8 Patienten nachweisbar (Tabelle 5).

Tabelle 5: Histologische Befunde bei 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie vor und nach einer mittleren Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren.

Ausgangshistologie	Aktuelle Histologie: o.B.	Aktuelle Histologie: Gastritis
Unauff. Histologie: 31	19 (61,3%)	12 (38,7%)
Gastritis: 68	26 (38,3%)	42 (61,7%)
Gesamt: 99	45 (100%)	54 (100%)

3.4 Helicobacter Status

Die Erstuntersuchung fand vor Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* zwischen 1974 und 1980 Jahre statt. Insofern liegt von der damaligen Untersuchung kein *Helicobacter pylori* Status vor.

3.4.1 ¹³C-Urease Atemtest

Bei der jetzt erfolgten Nachuntersuchung wurden 42,4% der 99 Patienten *Helicobacter pylori* positiv getestet. Dabei zeigten 39 Patienten einen positiven ¹³C-Urease Atemtest und 27 Patienten einen positiven Urease-Schnelltest. Bei allen 27 Patienten mit positiven Urease-Schnelltest war auch der ¹³C-Urease Atemtest positiv.

3.4.2 Vergleich ¹³C-Urease Atemtest und Urease-Schnelltest

Bei zwei Patienten mit negativen ¹³C-Urease Atemtest war bei der aktuell durchgeführten ÖGD der Urease-Schnelltest positiv, bei einem dritten Patienten mit

negativen ¹³C-Urease Atemtest war der Urease-Schnelltest ebenfalls positiv, er hatte versehentlich vor dem ¹³C-Urease Atemtest Antazida eingenommen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Helicobacter pylori (H.p.) Status bei 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie

H.p.	Urease Atemtest (n)	CLO Test (n)	H. p. Status (n)
Positiv	39 (39,4%)	27 (81,8%)	42 (42,4%)
Negativ	60 (59,4%)	6 (18,18%)	57 (57,6%)
Gesamt	99 (100%)	33 (100%)	99 (100%)

3.4.3 Helicobacter pylori Eradikationstherapie

Bei 18 Patienten wurde im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine Helicobacter pylori Eradikationstherapie durchgeführt, bei acht dieser Patienten wurde nach der Therapie ein Helicobacter pylori negativer Status dokumentiert (Tabelle 7). Ein Patient mit Ulkus duodeni hatte über einen längeren Zeitraum NSAR eingenommen.

Tabelle 7: Patienten mit funktioneller Dyspepsie, bei denen erfolgreich eine Eradikationstherapie durchgeführt wurde. U.v. = Ulkus ventriculi; U.d.= Ulkus duodeni; GI-Blut = GI-Blutung; Verb. = Symptome verbessert oder ausgeheilt; Verschl. = Symptome gleich geblieben oder verschlechtert; Histo=Histologie

Patient	U.v.	U.d.	GI-Blut	Verb.	Verschl.	Histo.	Gastrin (ng/l)	NSAR
H.V.					+	pos	30	-
E.E.					+	neg	39	-
K.L.					+	pos	45	-
H.B.	+	+			+	pos	Nein	-
H.B.			+	+		pos	76	-
A.K.		+		+		pos	112	-
E.H.	+				+	pos	125	-
C.L.		+				neg	Nein	+

3.5. Korrelationen zwischen initialer Histologie und Helicobacter pylori Status

Bei 54,4% der Helicobacter pylori negativen Patienten war die Ausgangshistologie unauffällig. Bei 36,8% fand sich histologisch eine Gastritis und bei 8,8% zusätzlich eine Metaplasie (Tabelle 8).

Bei 97,6% (85,7% + 11,9%) der Helicobacter pylori positiven Patienten war die Ausgangshistologie pathologisch verändert (Gastritis, Metaplasie). Somit korreliert der histologische Ausgangsbefund mit dem aktuellen Helicobacter pylori Status signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelationen zwischen ursprünglicher Histologie und Helicobacter pylori-Status. Kreuztabelle (* $p < 0,001$).

Histologie	H.p. negativ(n)	H.p. positiv(n)	Alle Patienten(n)
Unauffällig	31 (54,4%)	1 (2,4%)	32 (32,3%)
Gastritis*	21 (36,8%)	36 (85,7%)	57 (57,7%)
Metaplasie*	5 (8,8%)	5 (11,9%)	10 (10,1%)
Gesamt	57 (100%)	42 (100%)	99 (100%)

In der Abbildung 1 wird die Korrelation zwischen dem positivem ^{13}C -Urease Atemtest und der pathologischen Histologie dargestellt. Die Helicobacter pylori positiven Patienten korrelieren hochsignifikant mit der auffälligen Ausgangshistologie ($p < 0,001$).

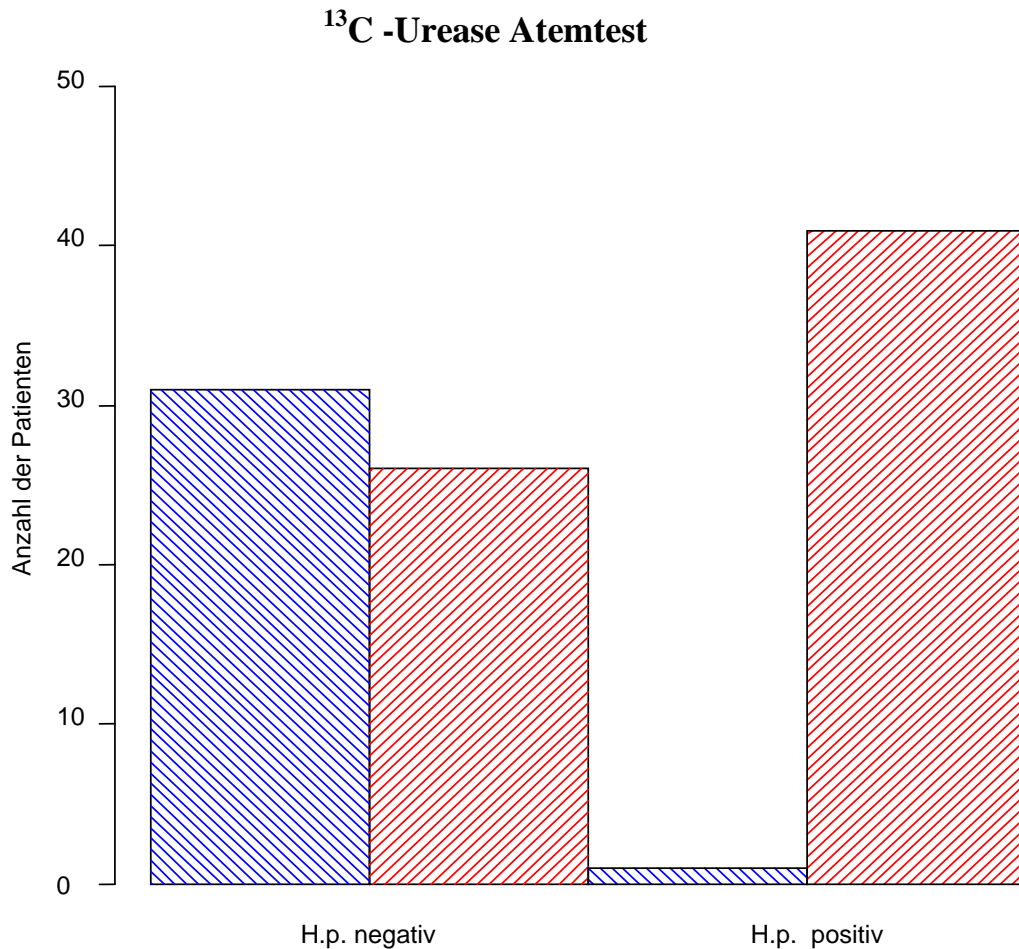


Abbildung 1: Helicobacter pylori ¹³C-Urease Atemtest in Korrelation zur der primären Histologie (p<0,001) bei 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie. Blau: unauffällige Histologie; /Rot: pathologische Histologie

3.6 Verlauf der Symptomatik

Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit klagten weiterhin 56,4% Patienten über eine Persistenz, bzw. eine Verschlechterung der dyspeptischen Beschwerden (Tabelle 9). Nur 43,6% der Patienten berichteten zum Zeitpunkt der Untersuchung über eine Besserung bzw. Verschwinden der Beschwerden (Tabelle 9). Bei den männlichen Patienten blieb der Befund in 45,8% (26/58) der Fälle stabil oder verschlechterte sich, bei den weiblichen Patienten hingegen in 71,4% der Fälle (29/41). Dieser Unterschied war, mit dem Chi²-Test nach Pearson, statistisch signifikant p<0,019.

Tabelle 9: Entwicklung der Beschwerdesymptomatik bei 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie über den Zeitraum von $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit vom Geschlecht

Symptome	Männer (n)	Frauen (n)	Gesamt (n)
Verschlechtert/idem	26 (45,8%)	29 (71,4%) *	55 (56,4%)
Verbessert/ausgeheilt	32 (54,2%)	12 (28,6%)	44 (43,6%)
Gesamt	58	41	99

* $p < 0,019$

Zwischen den einzelnen unspezifischen Symptomen der funktionellen Dyspepsie und dem Krankheitsverlauf bestanden keine eindeutigen Korrelationen (siehe auch Anhang II: 4-15).

3.7 Klinischer Verlauf und Lebensqualität

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die funktionelle Dyspepsie war in der Patientengruppen mit weiter bestehender bzw. einer Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik stärker ausgeprägt als bei Patienten, bei denen sich die Beschwerden gebessert bzw. vollkommen verschwunden waren. So lag der GLQ-Index bei den Patienten, bei denen die Beschwerden gleich geblieben waren oder sich verschlechtert hatten bei 90 Punkten und bei der Patientengruppe, bei denen die Beschwerden besser geworden waren oder nicht mehr bestanden bei 102 Punkten. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Die subjektiv wahrgenommene Einschränkung der Lebensqualität war bei Frauen stärker als bei Männern dar. Der GLQ-Index betrug bei Frauen 98, bei Männern 107 (siehe auch Anhang 16-18).

Das Stressempfinden unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (1,7 versus 1,5 Punkte), während der Leidensdruck (2,5 versus 3,6) und die Angst (2,9 versus 3,6) in der Patientengruppe mit bestehenden oder verstärkten Beschwerden ausgeprägter war. Diese Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 10).

Tabelle 10: Korrelation zwischen dem Verlauf der klinischen Symptomatik in Abhängigkeit zu Lebensqualität (GLQ-Index)

Verlauf der Symptome	Stressbewältigung (GLQ-Index)	Leidensdruck (GLQ-Index)	Angst (GLQ-Index)
Verschlechtert/idem	1,5	2,5	2,9
Verbessert/ausgeheilt	1,7	3,6	3,6
Alle Patienten	1,6	3,2	3,0

3.8. Korrelation zwischen dem Verlauf der klinischen Symptomatik und der Ausgangshistologie

Weiterhin wurde die Korrelation zwischen dem subjektiven Verlauf der Beschwerden (Verbesserung der Symptome/Ausheilung versus Verschlechterung der Symptome) und der Ausgangshistologie überprüft. Hierbei zeigten 71,4% der Patienten mit auffälliger Histologie (Gastritis und Metaplasie) und 27,6% der Patienten mit unauffälligem histologischem Befund eine Verschlechterung bzw. keine Änderung der Intensität der Beschwerden im Verlauf von Zeitraum von $20,5 \pm 2,7$ Jahren (Tabelle 11). Die pathologische Ausgangshistologie korreliert positiv mit der Verschlechterung der Beschwerden, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (mit dem Pearson's Chi²-Test, $p=0,453$).

Tabelle 11: Korrelation zwischen Ausgangshistologie und der klinischer Symptomatik bei 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie über den Zeitraum von $20,5 \pm 2,7$ Jahren

Ausgangshistologie	Verlauf: schlechter/gleich	Verlauf: besser/geheilt	Gesamt
Unauffällig (n)	15 (27,6%)	16 (36,4%)	31 (31,0%)
Auffällig (n)	40 (71,4%)*	28 (63,6%)	68 (68,0%)
Gesamt (n)	55 (100%)	44 (100%)	99 (100%)

* Pearson's Chi²-Test, $p=0,453$

3.9 Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und Helicobacter pylori Status

Wurde der Einfluss des Helicobacter pylori Status im Hinblick auf die klinische Symptomatik der funktionellen Dyspepsie untersucht, fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 12; X-quadrat-Test nach Pearson, $p=0.916$).

Tabelle 12: Einfluss des Helicobacter pylori (H.p.) Status auf die klinische Symptomatik der funktionellen Dyspepsie ($p=0.916$)

H.p Status	Schlechter/gleich (n)	Besser/geheilt (n)	Gesamt (n)
Negativ	32 (57,1%)	25 (59,1%)	57 (58,0%)
Positive*	24 (42,9%)	18 (40,9%)	42 (42,0%)
Gesamt(%)	56 (100%)	43 (100%)	99 (100%)

* $p=0.916$

Wurden die acht Helicobacter pylori negativen Patienten, bei denen erfolgreich eine Eradikationstherapie durchgeführt wurde, der Helicobacter pylori positiven Gruppe zugeordnet, ergaben sich folgende Ergebnisse : In 46,8% der Helicobacter negativen Patienten persistierten oder verschlechterten sich die klinischen Symptome. Im Vergleich hierzu war dies bei 53,6% der Helicobacter pylori positiven Patienten der Fall. Eine Verbesserung bzw. Verschwinden der klinischen Beschwerden wurde bei 53,5% der Helicobacter negativen und bei 46,5% der Helicobacter positiven Patienten beobachtet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss des Helicobacter pylori (H.p.) Status auf die Symptome der funktionellen Dyspepsie. Der H.p. positiven Patientengruppe wurden 8 primär H.p. positive Patienten zugeordnet, bei denen eine erfolgreiche Eradikation erfolgte ($p=0,53$).

H.p Status	Schlechter/gleich (n)	Besser/geheilt (n)	Gesamt (n)
Negativ	26 (46,4%)	23 (53,5%)	49 (100%)
Positive*	30 (53,6%)	20 (46,5%)	50 (100%)
Gesamt	56 (100%)	43 (100%)	99 (100%)

* $p=0.53$

3.10 Korrelation zwischen dem Helicobacter pylori Status und der Lebensqualität

Der mittlere GLQ-Index im Gesamtkollektiv von 99 Patienten betrug 108 Punkte. Zwischen Helicobacter pylori positiven und Helicobacter pylori negativen Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied; bei den Helicobacter pylori positiven Patienten lag der Mittelwert bei 107, bei den Helicobacter pylori negativen bei einem Mittelwert von 108 Punkten. Auch die Geschlechterverteilung der Helicobacter pylori positiven oder negativen Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die GLQ-Index der nachuntersuchten Patienten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Einfluss des Helicobacter pylori Status(H.p.) auf die Lebensqualität (GLQI) bei Männern und Frauen mit funktioneller Dyspepsie.

Geschlecht	GLQ-Index (Punkte) H.p. positiven	GLQ-Index (Punkte) H.p. negativen
Männer	111 (n=21)	105 (n=35)
Frauen	103 (n=21)	93 (n=22)

3.11 Auftreten von Komplikationen.

Im Verlauf von $20,5 \pm 2,7$ Jahren traten bei 34 Patienten seit der Erstuntersuchung folgende Komplikationen auf: 28 Patienten wurden wegen Ulzera ventriculi, Ulzera duodeni oder der Kombinationen von beiden behandelt. Bei 13 Patienten trat ein isoliertes Ulkus ventriculi, bei 7 Patienten ein Ulkus duodeni auf und 8 Patienten hatten gleichzeitig Ulzera im Magen und im Duodenum. Bei 1 Patienten mit Ulkus ventriculi kam es zu Magenperforation. Bei 2 weiteren Patienten kam es zu einer akuten gastrointestinalen Blutung (Tabelle 15).

Drei Patienten entwickelten im Verlauf der Beobachtungszeit ein Adenokarzinom des Magens. Zwei Patienten starben 10 bzw. 12 Jahre nach der initialen ÖGD. Bei dem dritten Patienten wurde 3 Jahre vor der Nachuntersuchung (1993) endoskopisch ein Adenokarzinom im Magen nachgewiesen und operiert. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lebte der Patient, nahm an der Nachuntersuchung aber nicht teil.

Tabelle 15: Komplikationen bei 105 Patienten mit funktioneller Dyspepsie während des Zeitraums von $20,5 \pm 2,7$ Jahren.

Komplikationen:	Patienten (%)
Ulkus ventriculi	13 (12,4)
Ulkus duodeni	7 (6)
Ulzera ventriculi/duodeni	8 (8)
Magenkarzinom	3 (3)
Gastrointestinale Blutung	2 (2)
Magenperforation	1 (1)
Komplikationen insgesamt	34 (32)
Patienten ohne Komplikation	71 (68)
Gesamt:	105 (100)

3.12 Potenzielle Risikofaktoren von Komplikationen.

Bei 32% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie traten während des Beobachtungszeitraumes von $20,5 \pm 2,7$ Jahren Komplikationen auf.

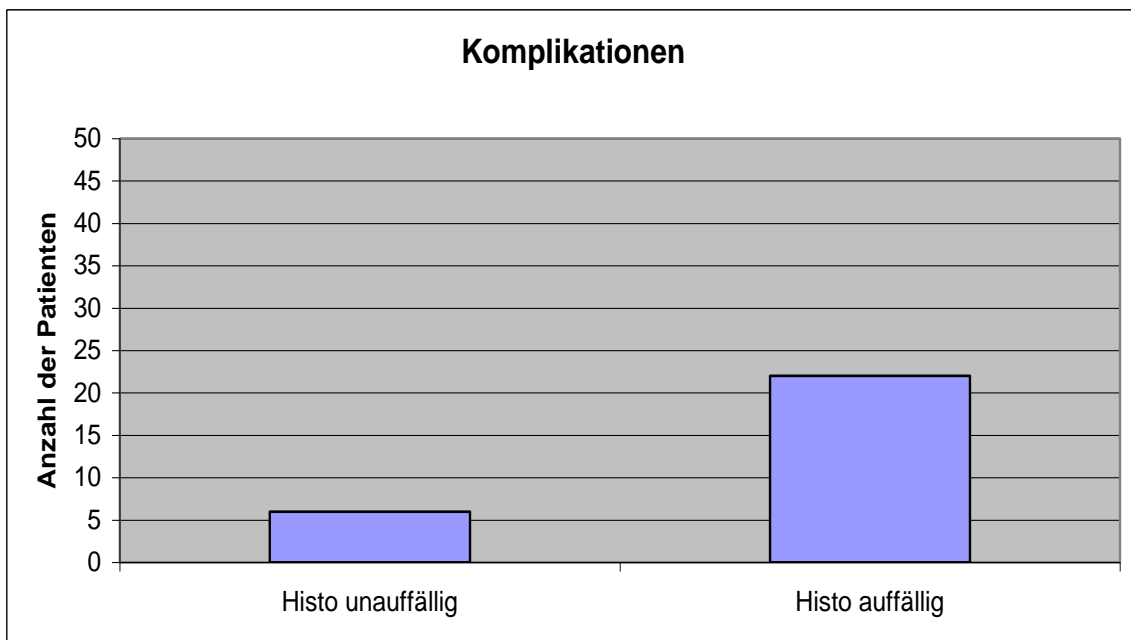
3.12.1 Ausgangshistologie und Komplikationen

Zwischen der in der Ausgangshistologie nachgewiesenen Gastritis und dem Auftreten von Komplikationen fand sich eine positive Korrelation in dem x-quadrat-Test nach Pearson ($p=0,039$). Von 28 Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes von $20,5 \pm 2,7$ Jahren Ulzera im Magen oder Duodenum entwickelten, hatten 22 Patienten in der initialen Histologie eine Antrum- und/oder Korpusgastritis. Bei zwei Patienten mit Ulzera ventriculi et duodeni wurde in der Ausgangshistologie zusätzlich eine intestinale Metaplasie nachgewiesen. Nur bei drei Patienten mit Ulkus ventriculi, zwei Patienten mit Ulkus duodeni und bei einem Patienten mit Ulzera ventriculi und duodeni fand sich bei der Erstuntersuchung ein unauffälliger histologischer Befund des Magens bzw. des Duodenums (Tabelle 16 und Abbildung 2)

Tabelle 16: Komplikationen in Korrelation zur Ausgangshistologie bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie nach einer mittleren Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren (mit dem χ^2 -Test nach Pearson $p=0,039$)

Komplikationen	Gastritis (n)	Intestinale Metaplasie (n)	Unauffällige Histologie (n)	Gesamt (n)
U. ventriculi	10	-	3	13
U. duodeni	5	-	2	7
U.ventriculi/duodeni	7	2	1	8
Magenkarzinom	1	2	-	3

* χ^2 -Test nach Pearson $p=0,0394$



* $p < 0,05$ mit dem x-Quadrat-Test nach Pearson

Abbildung 2: Korrelation zwischen Ausgangshistologie und Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie während des Zeitraumes von $20,5 \pm 2,7$ Jahren.

3.12.2 Helicobacter pylori Status und Komplikationen

Insgesamt traten bei 17 der Helicobacter pylori positiven Patienten im Beobachtungszeitraum von $20,5 \pm 2,7$ Jahren Komplikationen auf. Überraschend hoch

war der Anteil der *Helicobacter pylori* negativen Patienten mit Komplikationen. So waren 15 von 34 Patienten mit Komplikationen *Helicobacter pylori* negativ (Tabelle 17).

Tabelle 17: Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie in Korrelation zum *Helicobacter pylori* (H.p.) Status im Zeitraumes von $20,5 \pm 2,7$ Jahren.

Komplikationen:	N	H.p. negativ	H.p. positiv
Ulkus ventriculi	13	6	7
Ulkus duodeni	7	3	4
Ulzera ventrikuli/duodeni	8	4	4
Magenblutung	2	2	
Magenperforation	1	-	1
Magenkarzinom	3	?	(1)
Gesamt	34	15	17

Geht man davon aus, dass die Patienten, bei denen eine Eradikationstherapie durchgeführt wurde, initial *Helicobacter* positiv waren, steigt die Anzahl der ursprünglich *Helicobacter* positiven Patienten, bei denen im Verlauf der Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren Komplikationen auftraten von 17 auf 25 Patienten. Dies bedeutet, dass Komplikationen häufiger bei Patienten mit *Helicobacter pylori* positiven Status (66,6 versus 33,4%) auftraten.

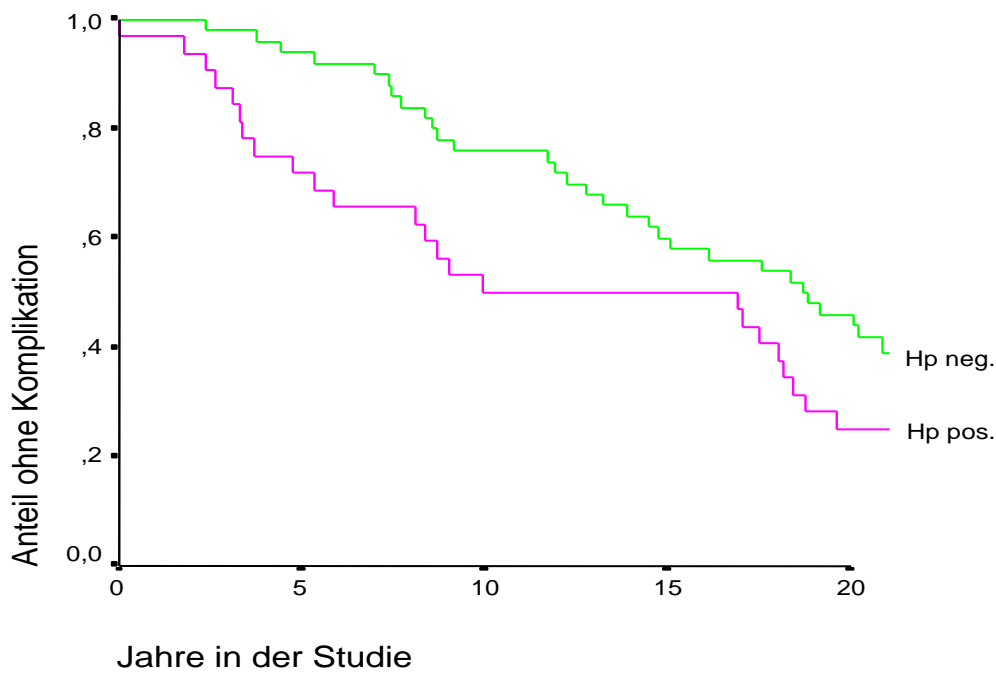


Abbildung 3: Kaplan-Meier Schätzung des Langzeitverlaufes bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie bezogen auf die gastrointestinalen Komplikationen. Die erfolgreich eradizierten und jetzt *Helicobacter pylori* negativen Patienten wurden der *H.p.* positiven Kollektiv zugeordnet. Breslow Test: $p=0,020$.

Wurden die 8 der 18 *Helicobacter pylori* negativen Patienten, bei denen eine erfolgreiche Eradikationstherapie durchgeführt wurde, den *Helicobacter* positiven Patienten zugerechnet, fand sich ein signifikanter Unterschied für die Patienten mit Ulkus ventriculi oder duodeni (Abbildung 3) in Hinblick auf den *Helicobacter pylori* Status.

Wurde die Inzidenz der Ulzera ventriculi/duodeni in Hinblick auf den *Helicobacter pylori* Status untersucht, fanden sich bei 13 Patienten mit Ulkus ventriculi bei 8 Patienten ein *Helicobacter pylori* positiver und bei 5 Patienten ein *Helicobacter* negativer Status. Bei 6 Patienten mit Ulkus duodeni war der *Helicobacter pylori* Status positiv und bei 1 Patienten der *Helicobacter pylori* Status negativ. Bei den 8 Patienten mit Ulkus ventriculi und duodeni waren 5 Patienten *Helicobacter pylori* positiv und 3 Patienten negativ (Tabelle 17a).

Tabelle 17a: Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie in Korrelation zum Helicobacter pylori (H.p.) Status vor einer erfolgreichen Eradikationstherapie im Zeitraumes von 20,5±2,7Jahren.

Komplikationen :	N	H.p. negativ	H.p. positiv
Ulkus ventriculi	13	5	8
Ulkus duodeni	7	1	6
Ulzera ventriculi/duodeni	8	3	5
Magenblutung	2	2	
Magenperforation	1	-	1
Magenkarzinom	3	?	(1)
Gesamt	34	11	21

Bei 2 Patienten trat eine obere gastrointestinale Blutung auf. Der Helicobacter pylori Status dieser Patienten war aktuell negativ. Eine Eradikation wurde nicht durchgeführt. Ein weiterer Patient berichtete über eine Magenperforation, die auf dem Boden eines Magenulkus entstanden war. Dieser Patient war jetzt Helicobacter pylori positiv. 3 Patienten entwickelten ein Magenkarzinom, bei keinem der 3 Patienten wurde ein Magenlymphom nachgewiesen. 2 von den 3 Patienten starben vor der Nachuntersuchung so dass bei diesen Patienten der Helicobacter Status unbekannt blieb. Bei dem 3. Patient, bei dem 1993 ein Adenokarziom des Magens diagnostiziert und operiert wurde, wurde Helicobacter pylori nachgewiesen.

In der Kaplan-Meier Schätzer Kurve des Langzeitverlaufes über den Zeitraum von 20,5 ± 2,7 Jahren bezüglich gastrointestinalen Komplikationen (nach Eradikationstherapie) war der Anteil der Helicobacter pylori positiven Patienten ohne Komplikation niedriger als der von H pylori negativen Patienten. Dieser Unterschied war nach dem Log-rank Test statistisch mit p=0,271 nicht signifikant (Abbildung 4, siehe auch Tabelle 17).

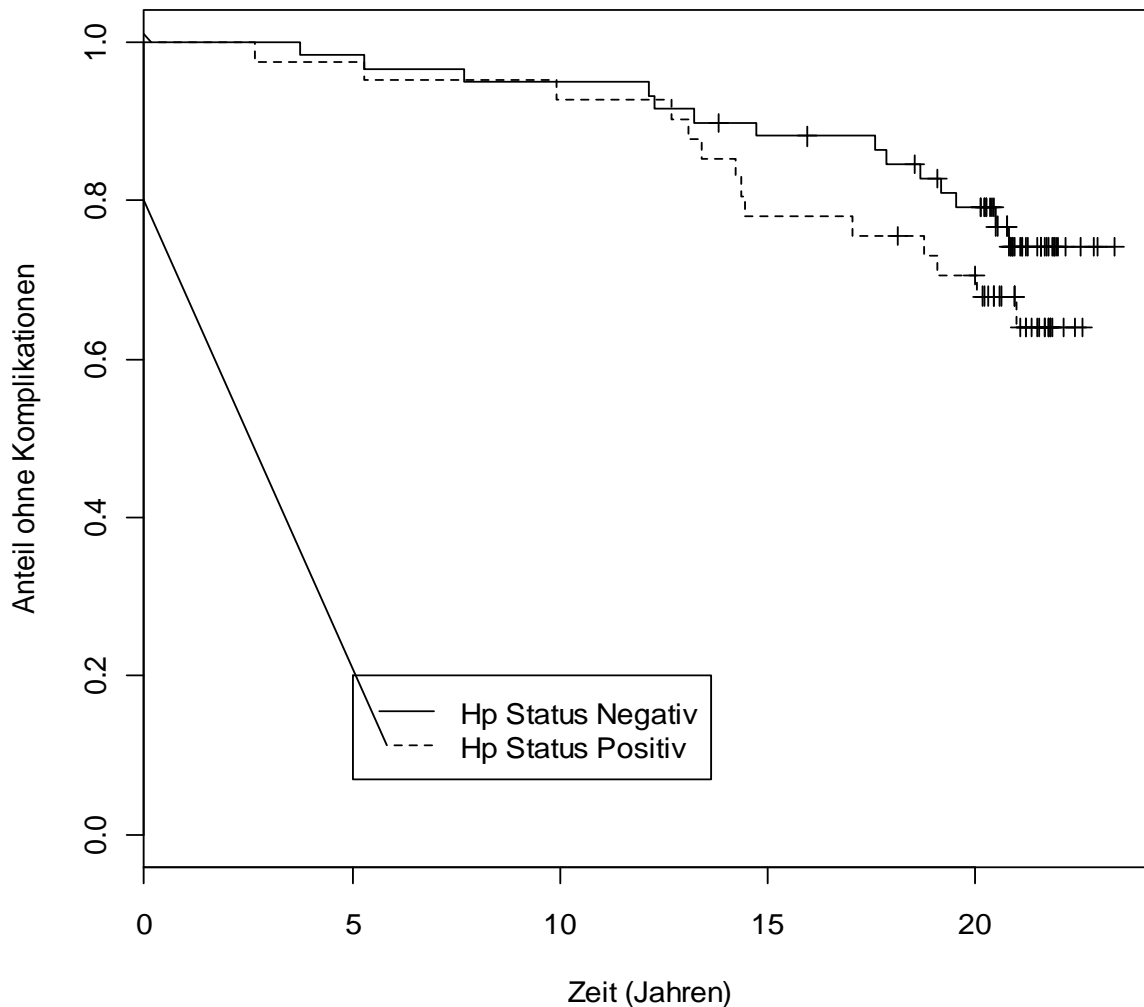


Abbildung 4: Auftreten von gastrointestinalen Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zum *Helicobacter pylori* Status mit Hilfe der Kaplan-Meier Schätzungskurve. Log.-rank Test : $p=0.271$.

3.12.3 Inzidenz der gastrointestinalen Komplikationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das Geschlecht wurde als ein weiterer potenzieller Risikofaktor für das Auftreten von gastrointestinalen Komplikationen untersucht. Unter den 13 Patienten, bei denen während des Zeitraums von $20,5 \pm 2,7$ Jahren ein Ulkus ventriculi diagnostiziert wurde, waren 7 Männer und 6 Frauen, dies entspricht einer gleichmäßigen Verteilung.

Die Verteilung für das Ulkus duodeni war ebenfalls gleich, von den 7 Patienten waren 4 Frauen und 3 Männer.

Von den 8 Patienten, bei denen sowohl ein Ulkus ventriculi und ein Ulkus duodeni auftraten, waren 5 männlich und 3 weiblich (Abbildung 5). Eine gastrointestinale Blutung wurde bei 2 Männern, eine Magenperforation bei 1 Mann beobachtet. An Magenkrebs erkrankten 1 Frau und 2 Männer.

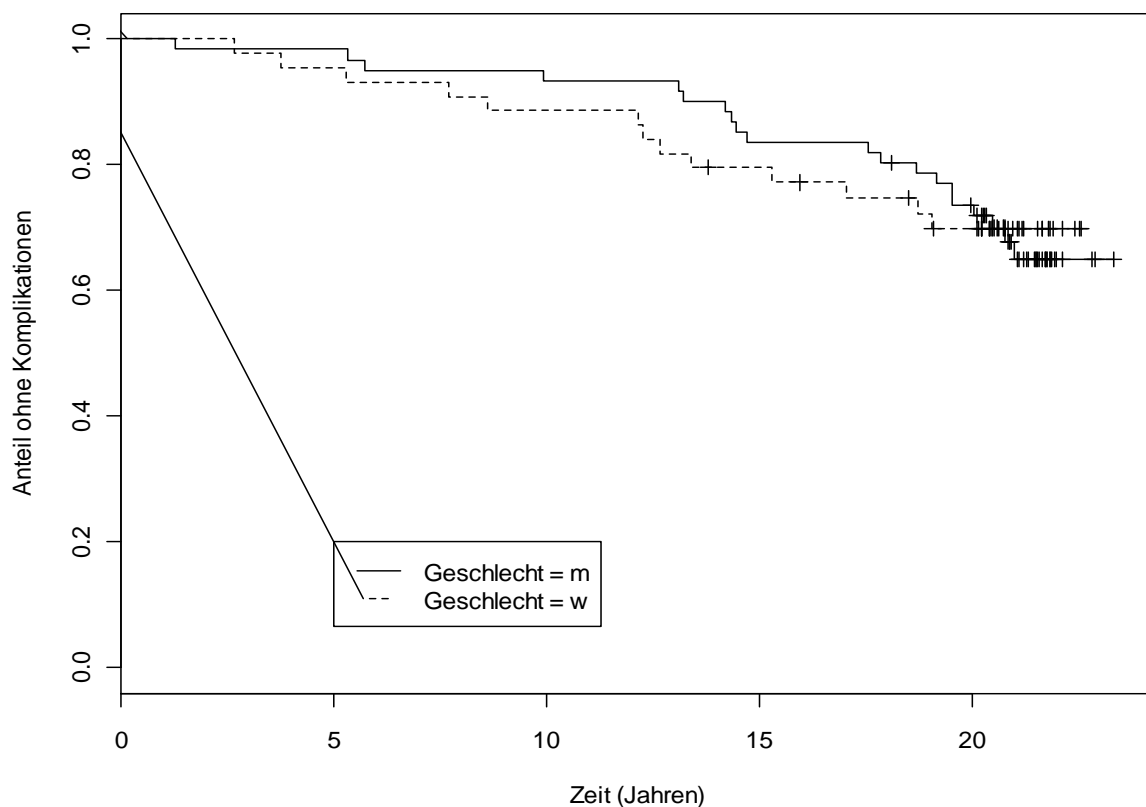


Abbildung 5: Kaplan-Meier Schätzungscurve von gastrointestinalen Komplikationen (Ulkus duodeni/ventriculi, Magenkarzinom, Magenblutung/Perforation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zum Geschlecht. Breslow Test: $p=0,9$.

3.12.4 Alter und Komplikationen

Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen unterteilt. Von den 105 untersuchten Patienten waren 59 Patienten jünger und 46 Patienten älter als 60 Jahre. Es wurde

überprüft, ob eine Korrelation zwischen Alter und Komplikationen hergestellt werden konnte

Für die jüngere Hälfte der Patienten (jünger als 60 Jahre) war am Ende der Beobachtungszeit der Anteil der Patienten ohne Komplikationen bei pathologischen Ausgangshistologie mit ca. 60% tendenziell niedriger als für die vergleichbaren Patienten mit unauffälliger Histologie (ca. 70%) (Abbildung 6).

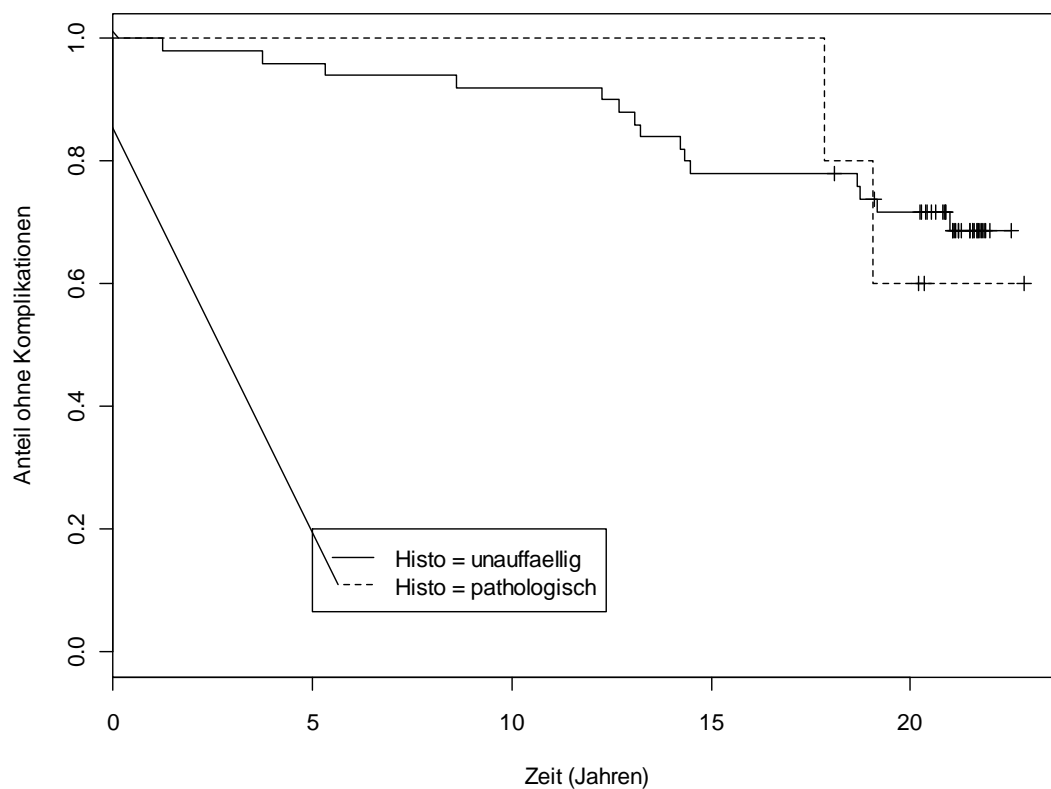


Abbildung 6: Kaplan-Meier Schätzungskurve von gastrointestinalen Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie (<60 Jahre) während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zur Ausgangshistologie. Log.-rank Test: $p=0,761$.

Für die Patientengruppe älter als 60 Jahre konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Komplikationen und Ausgangshistologie nachgewiesen werden (Abbildung 7).

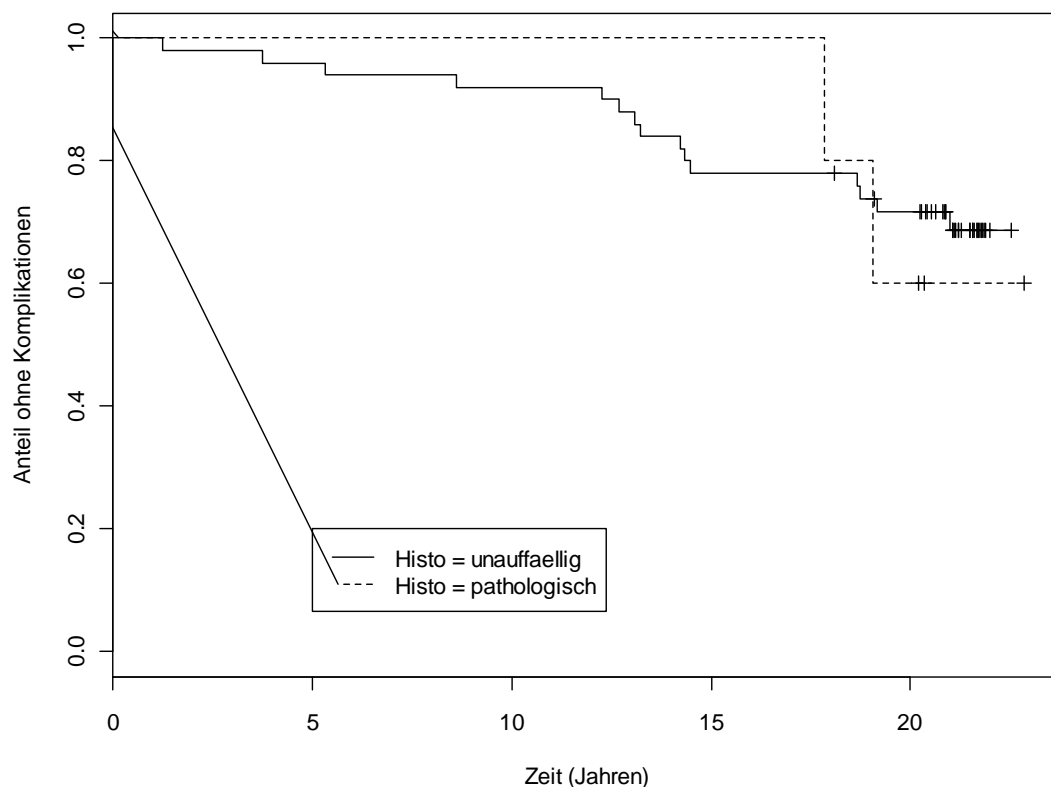


Abbildung 7: Kaplan-Meier Schätzungskurve von gastrointestinalen Komplikationen bei 46 Patienten mit funktioneller Dyspepsie (> 60 Jahre) während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zur Ausgangshistologie. Log-rank Test: $p=0,865$.

Insgesamt fand sich somit bei jüngeren Patienten, die in der Ausgangshistologie eine Gastritis und/oder intestinale Metaplasie zeigten, im Vergleich zu den jüngeren Patienten mit unauffälliger Ausgangshistologie ein gering erhöhtes Risiko Komplikationen zu entwickeln.

3.12.5 Symptomatik als Risikofaktor für Komplikationen

Bei 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie wurden während des Beobachtungszeitraums von $20,5 \pm 2,7$ Jahren insgesamt 34 gastrointestinale Komplikationen registriert. Bei diesen Patienten lag der mittlere Wert des Lebensqualitätscors (GLQI-Wert) bei 101 während der Wert der Lebensqualität bei den

Patienten ohne Komplikationen 111 Punkte betrug. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Wurde die Komplikationsrate bei den 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie nicht in Bezug auf die Gesamtpunktzahl des GLQ-Index gesehen, sondern zu den einzelnen Parametern Angst, Leidensdruck oder Stressempfinden untersucht, fanden sich folgende Ergebnisse:

Bei der Auswertung „Angst“ im GLQI-Test zeigten Patienten mit einem niedrigen Angstscore 3 bis 4 im Verlauf der Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren eine tendenziell niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zu der Patientengruppe mit einem höheren Angstscore von 0, 1 oder 2. Der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen war statistisch nicht signifikant $p=0,437$ (Abbildung 8).

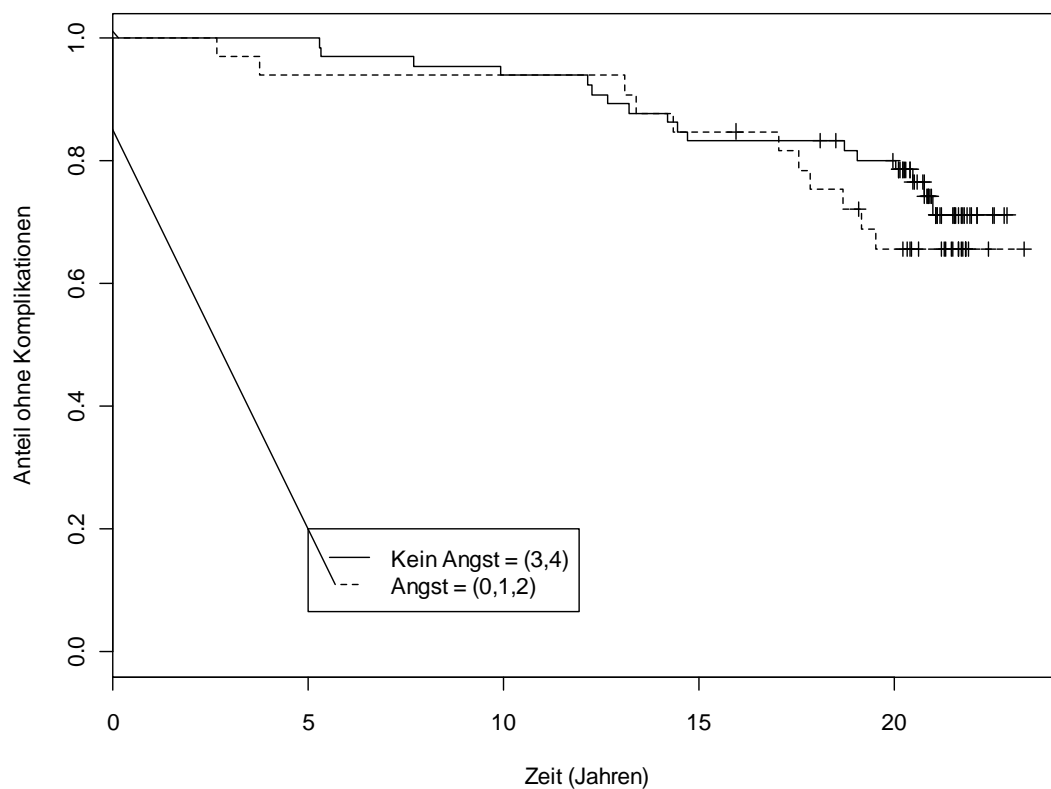


Abbildung 8: Kaplan-Meier Schätzungskurve von gastrointestinalen Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zum Faktor Angst. Log-rank Test: $p=0,437$.

Bei der Auswertung „Leidensdruck“ im GLQI-Test zeigten Patienten mit einem niedrigen Leidensdruckscore 3 bis 4 im Verlauf der Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren eine tendenziell niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zu der Patientengruppe mit einem höheren Leidensscore von 0, 1 oder 2. Der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen war statistisch nicht signifikant $p=0,682$ (Abbildung 9)

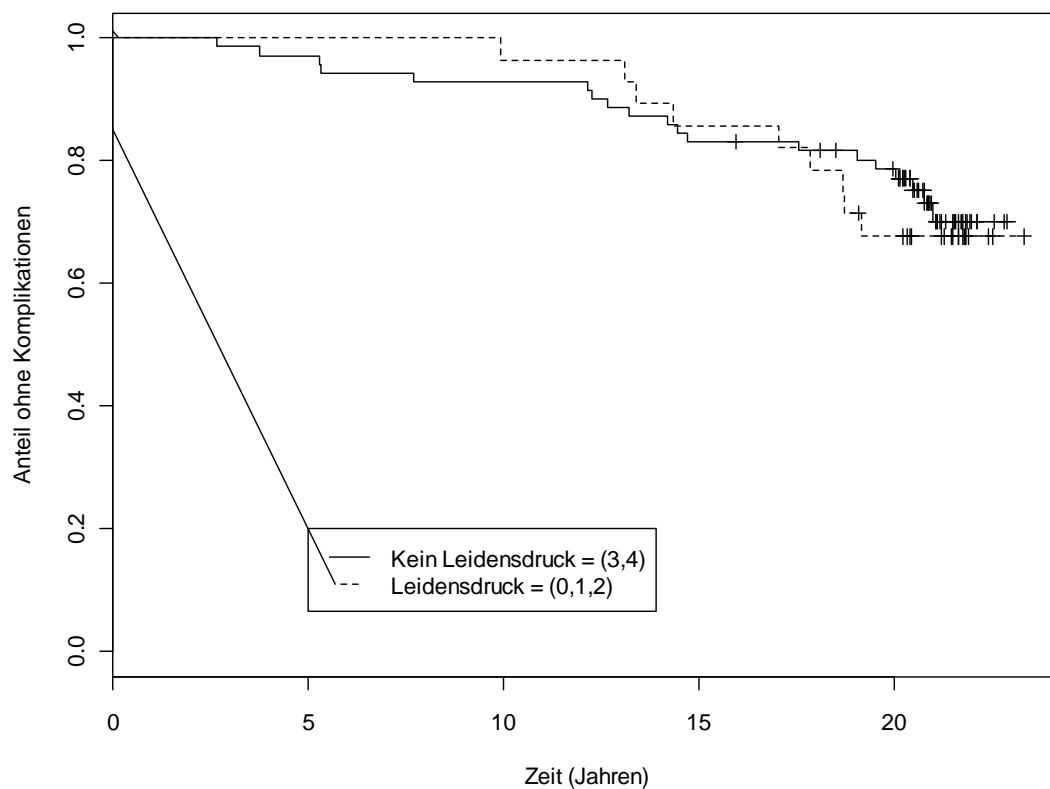


Abbildung 9: Kaplan-Meier Schätzung von gastrointestinalen Komplikationen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zum Faktor Leidensdruck. Log-rank Test: $p=0,682$.

Bei der Auswertung „Stressempfinden“ im GLQI-Test zeigten Patienten mit einem niedrigen Stressempfindenscore 3 bis 4 im Verlauf der Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren eine gleich hohe Komplikationsrate im Vergleich zu der Patientengruppe mit einem höheren Stressempfindenscore von 0, 1 oder 2. Der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen war statistisch nicht signifikant $p=0,83$ (Abbildung 10).

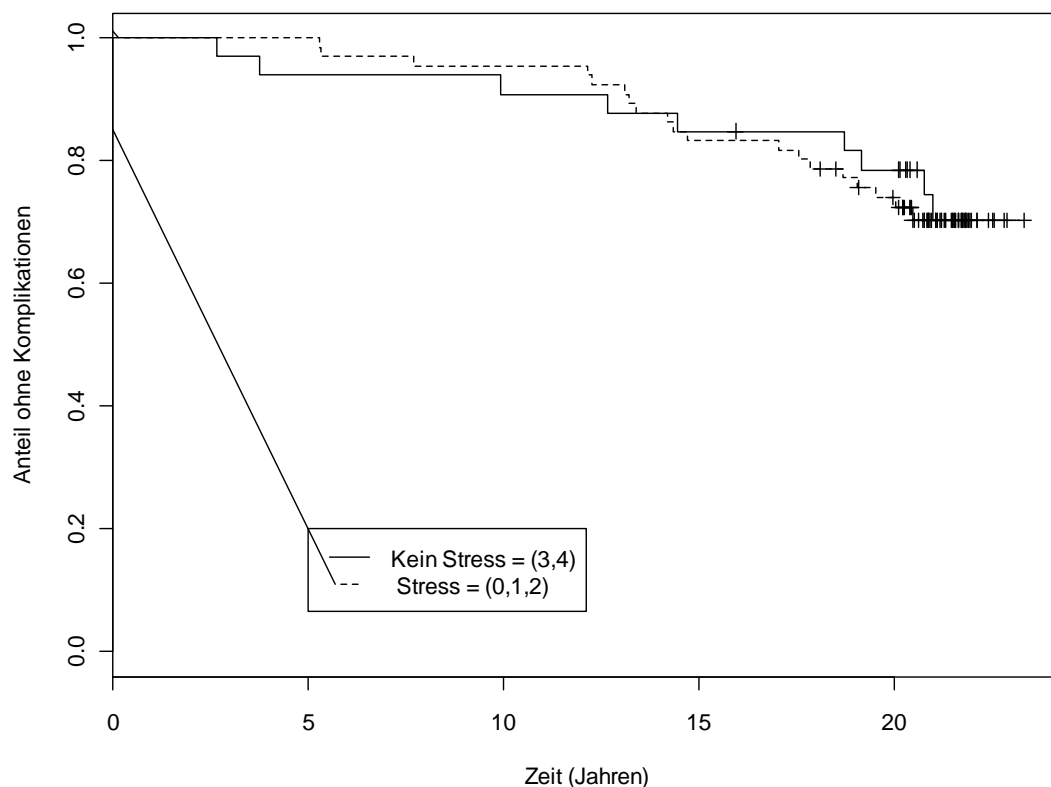


Abbildung 10: Kaplan-Meier Schätzung von gastrointestinalen Komplikationen Patienten mit funktioneller Dyspepsie während $20,5 \pm 2,7$ Jahren in Abhängigkeit zum Faktor Stressempfinden. Log-rank Test: $p=0,83$.

3.12.6 NSAR als Risikofaktor für Komplikationen

26 Patienten nahmen über einen längeren Zeitraum NSAR ein. Von diesen 26 Patienten wurde bei 3 Patienten ein Ulkus ventriculi, bei 3 Patienten ein Ulkus duodeni und bei 1 Patienten eine gastrointestinale Blutung dokumentiert. Alle 7 Patienten waren Helicobacter pylori negativ, eine Eradikationstherapie war nicht durchgeführt worden. Bei 2 der Patienten, die NSAR eingenommen hatten, war der Helicobacter pylori Status positiv, bei 1 Patienten war anamnestisch ein Ulkus duodeni und bei 1 Patienten ein Ulkus ventriculi zu erheben.

3.13 Serumgastrinspiegel

3.13.1 Serumgastrinspiegel des Gesamtkollektivs

Bei 97 von 99 Patienten wurde der Gastrinspiegel im Serum bestimmt. Der Serumgastrinspiegel war im Gesamtkollektiv mit 119,2 pg/ml bei einem Normalwert von unter 100 pg/ml mäßiggradig erhöht.

3.13.2 Serumgastrinspiegel und Helicobacter pylori Status.

Bei den Helicobacter pylori positiven Patienten (n=41) lag am Ende der Nachbeobachtungszeit ein statistisch signifikant höherer Gastrinspiegel mit 154,7 pg/ml im Serum vor als bei der Helicobacter pylori negativen Patientengruppe (n=56) mit 91,1 pg/ml ($p=0.0054$ mit dem Welch Two Sample Test) (Abbildung 11).

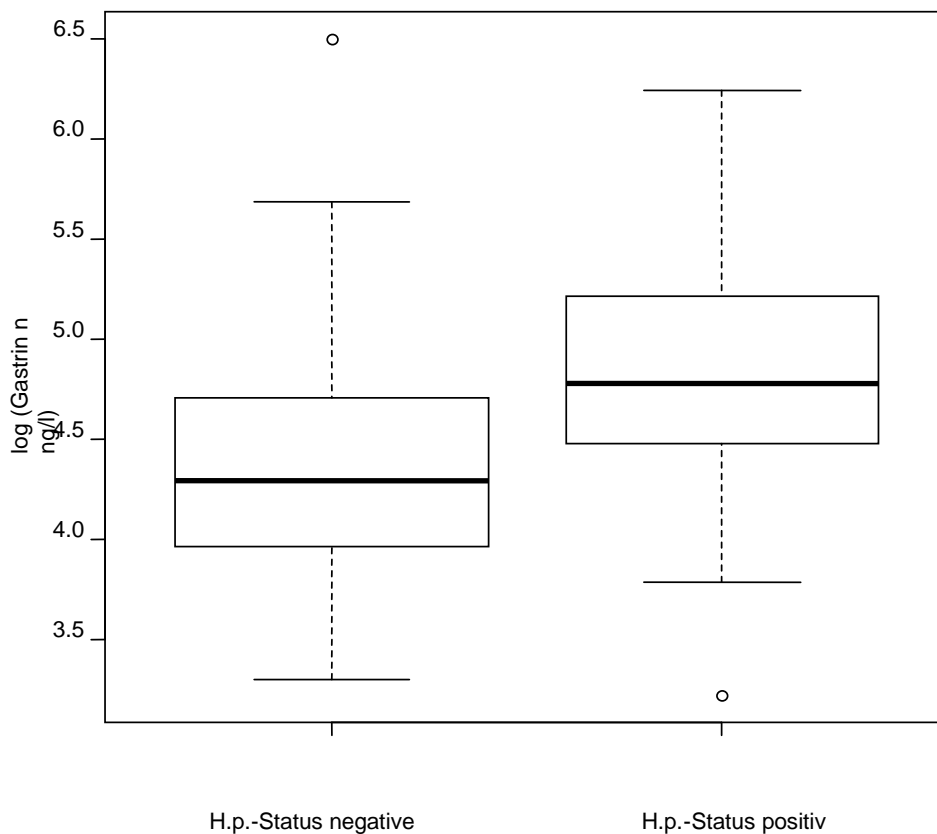


Abbildung 11: Serumgastrinspiegel bei 97 Patienten mit funktioneller Dyspepsie und positiven oder negativen Helicobacter pylori Status. Welch Two Sample Test $p=0,0054$.

3.13.3 Serumgastrinspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht

Der Serumgastrinspiegel lag bei Frauen mit 127,4 pg/ml etwas höher als bei Männern mit 113,4 pg/ml. Dieser Unterschied war mit $p=0,5$ statistisch nicht signifikant (Tabelle 18).

Tabelle 18: Serumgastrinspiegel bei 97 Patienten mit funktioneller Dyspepsie in Abhängigkeit vom Geschlecht (61 Männern, 44 Frauen).

Geschlecht	Mittelwert(ng/l)	Standartabweichung
Männlich*	113,4	82,1
Weiblich*	127,3	122,1
Insgesamt	119,3	100,6

* $p=0,5$

3.13.4 Gastrinspiegel in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Gastrinbestimmung im Serum fanden sich bei den 97 Patienten mit funktioneller Dyspepsie mit zunehmendem Alter höhere Serumgastrinkonzentrationen (Abbildung 12)

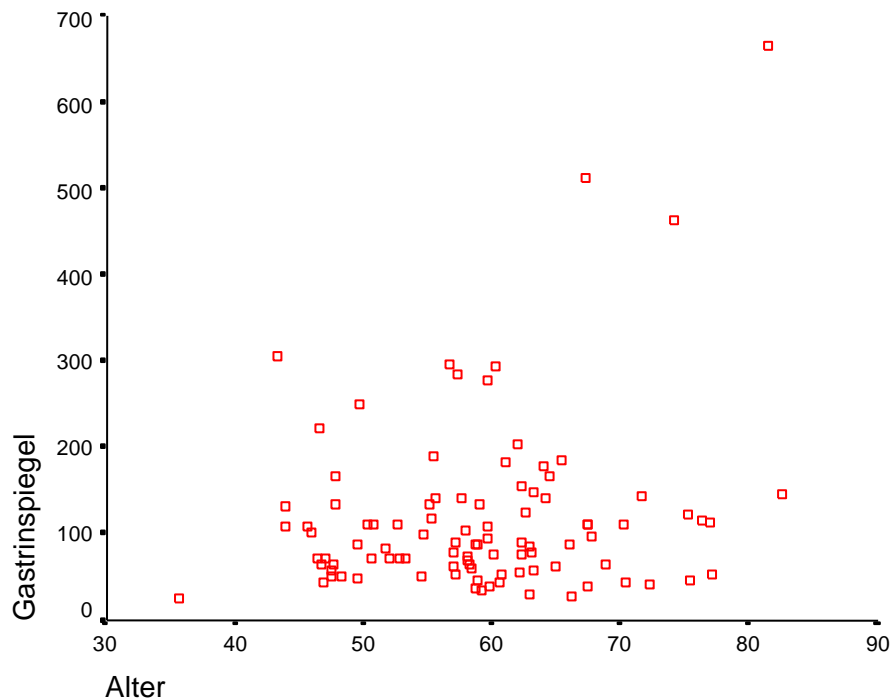


Abbildung 12: Verteilung der Serumgastrinwerte bei 97 Patienten mit funktioneller Dyspepsie in Abhängigkeit vom Alter.

Bei den Patienten älter als 60 Jahre waren die Serumgastrinkonzentrationen signifikant höher als bei den Patienten, die 60 Jahre oder jünger waren. Dieser Unterschied ist nach Pearson signifikant ($p=0,032$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelation zwischen Gastrinspiegel im Serum und Alter von 97 Patienten mit funktioneller Dyspepsie.

	Gastrin	Alter
Gastrin: Korrelation nach Pearson	1,000	0,218 ^{**}
Signifikanz		0,032
(2-seitig) N	97	97
Gastrin: Korrelation nach Pearson	0,218 ^{**}	1,000
Signifikanz	0,032	
(2-seitig) N	97	97

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,032 (2-seitig) signifikant.

3.13.5 Gastrinkonzentration im Serum in Abhängigkeit von der Histologie

Der Serumgastrinspiegel war bei Patienten mit pathologischer Ausgangshistologie mit $p=0,012$ signifikant höher als bei Patienten mit unauffälliger Histologie im Rahmen der Ausgangsuntersuchung (Abbildung 20).

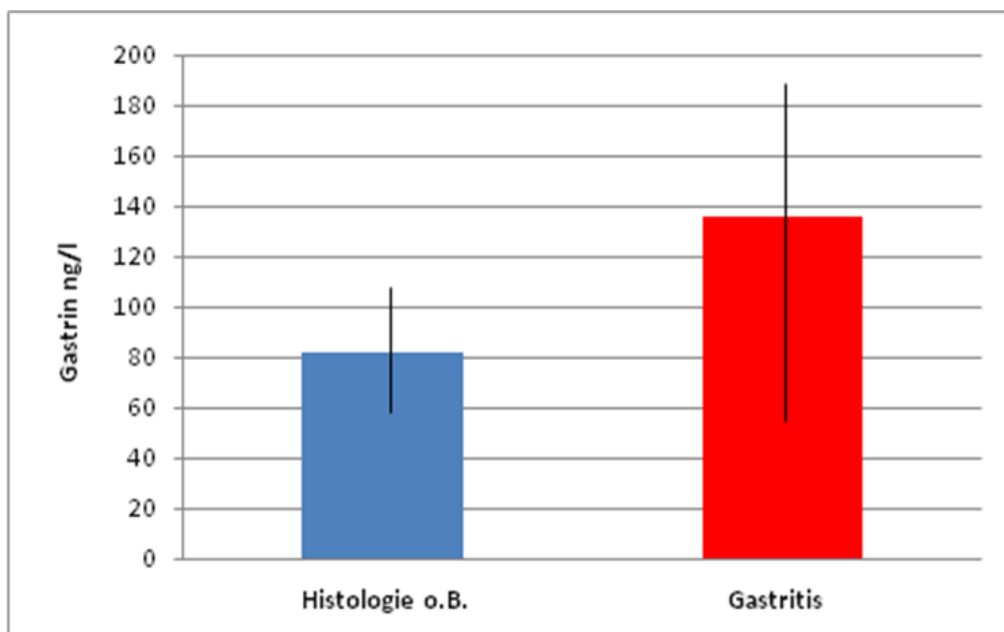


Abbildung 20: Korrelation zwischen Serumgastrinspiegel und Ausgangshistologie bei 97 Patienten mit funktioneller Dyspepsie ($p=0,012$).

Bei Patienten, bei denen bei der Nachuntersuchung histologisch eine Gastritis nachgewiesen wurde, fanden sich auch höhere Gastrinkonzentrationen im Serum (Abbildung 14) als bei Patienten mit unauffälligem histologischen Befund. Dieser Befund war aber nicht signifikant (Boxplot $p=0,21$).

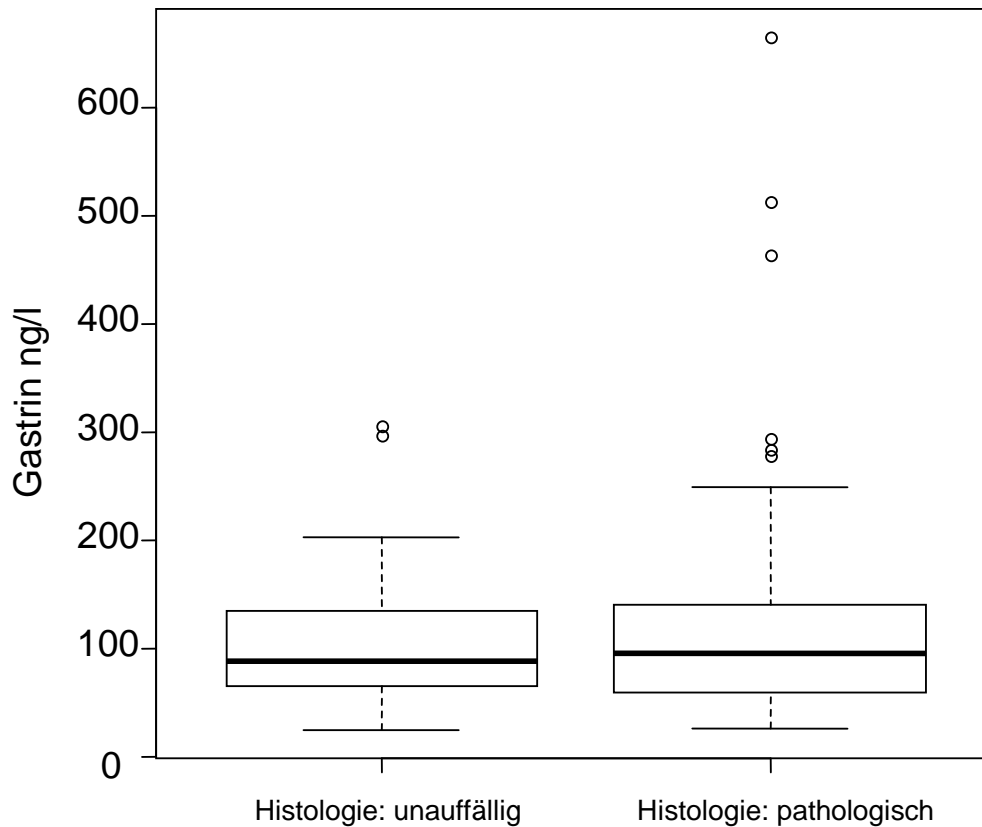


Abbildung 14: Korrelation zwischen Serumgastrinspiegel und Histologie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie ($p=0,21$).

3.13.6 Gastrinspiegel und Komplikationen

Bei Patienten, bei denen gastrointestinale Komplikationen auftraten, fanden sich häufiger höhere Serumgastrinspiegel (Abbildung 15), dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (Boxplot-Test $p= 0,5$).

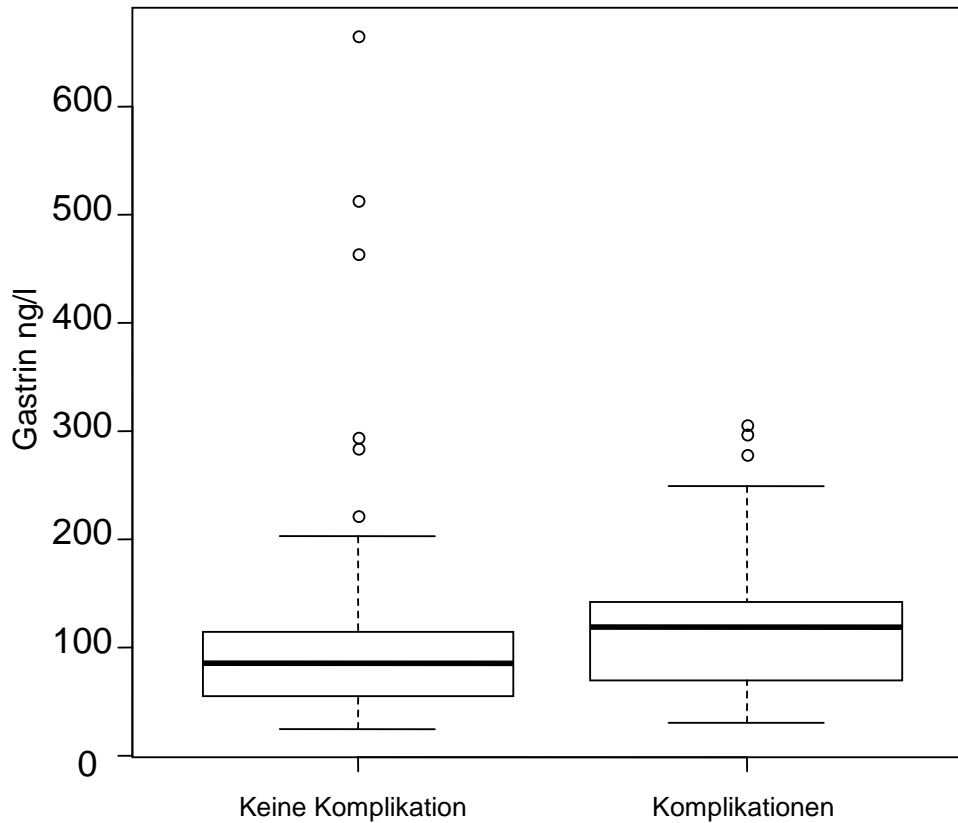


Abbildung 15: Korrelation zwischen Serumgastrinspiegel bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie und gastrointestinalen Komplikationen. Die Korrelation ist nicht signifikant ($p=0,5$).

4. Diskussion

In der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie werden als Ursachen der gastrointestinalen Beschwerden neben der *Helicobacter pylori* Infektion, der Gastritis auch psychosoziale Faktoren diskutiert (Piacentino et al 2011; Miwa H et al 2011). Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beschreibung des Langzeitverlaufes einer Kohorte von Patienten, bei der zwischen 1974 und 1980 die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie gestellt wurde (Masserat et al 1983).

Hierbei wird der histologische Ausgangsbefund, sowie der Einfluss einer *Helicobacter pylori* Infektion auf den klinischen Verlauf (Verbesserung/Verschlechterung) bzw. auf

die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen der funktionellen Dyspepsie untersucht.

Von den zwischen 1974 und 1980 untersuchten 600 Patienten mit funktioneller Dyspepsie erhielten wir von 105 Patienten eine positive Rückmeldung. 99 Patienten waren bereit die standardisierten Fragebögen im Hinblick auf die Beschwerdesymptomatik, den Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zwischen 1974 und 1980 und die aktuellen Beschwerden vollständig zu beantworten. Weiterhin wurde bei den Patienten ein Helicobacter pylori Nachweis mittels des ¹³C-Urease Atemtest, bei zusätzlich 33 Patienten ein Helicobacter pylori Urease-Schnelltest in den gewonnenen Biopsien durchgeführt.

Bei 97 von 99 Patienten wurde zusätzlich noch eine Gastrinbestimmung im Serum durchgeführt.

4.1 Langzeitverlauf der Beschwerden

Bei der Nachuntersuchung der 99 Patienten bei einer mittleren Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren berichten 56,4% der befragten Patienten über eine Persistenz bzw. sogar eine Verschlechterung der dyspeptischen Beschwerden. Bei der weiteren Differenzierung der Beschwerdesymptomatik in Reflux-, Dysmotilitäts-, Ulkustyp oder Reizdarmsyndrom fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Zu berücksichtigen ist hier allerdings die Schwierigkeit für die Patienten retrospektiv spezifische Symptome differenziert für einen bestimmten Zeitpunkt bei einer Zeitspanne von $20,5 \pm 2,7$ Jahren anzugeben.

Die Tatsache aber, daß nach einer Zeitspanne von $20,5 \pm 2,7$ Jahren 56,4% des untersuchten Patientenkollektivs über eine Persistenz mit zum Teil sogar Verschlechterung der dyspeptischen Beschwerden berichtet, unterstreicht die Bedeutung der funktionellen Dyspepsie als Krankheitsbild mit hoher Chronizität.

Wird das Patientenkollektiv nach Geschlecht unterteilt, fällt der hohe prozentuale Anteil von 71% Frauen auf, bei denen die dyspeptischen Beschwerden nach der Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren persistieren oder sich verschlechtern haben. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind signifikant. Das bedeutet, dass Frauen eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des klinischen Verlaufes aufweisen. Ob diese Ergebnisse auf eine unterschiedliche Wahrnehmung der Beschwerden durch das weibliche Geschlecht oder durch verschiedene antinozizeptive Mechanismen, wie von

Ahlawat und Mitarbeitern (Ahlawat et al 2006) diskutiert, zurückzuführen sind, kann hier nicht beantwortet werden.

4.2 Alter

Bei dem jetzt nachuntersuchten Patientenkollektiv findet sich bei der Altersverteilung eine Zweigipfligkeit, die im Rahmen der Erstuntersuchung nicht zu beobachten war (Masserat et al 1983). Eine Erklärung hierfür existiert nicht. Zu diskutieren sind die gleichen Ursachen, wie bei der unterschiedlichen Geschlechterverteilung.

4.3 Klinische Symptome und Histologie

Bei den Patienten mit Persistenz und/ oder Verschlechterung der dyspeptischen Beschwerden findet sich schon bei der primären Voruntersuchung in 71,4% ein pathologischer histologischer Befund im Sinne einer Gastritis und/oder intestinalen Metaplasie. Hingegen findet sich nur bei 27,6% der gleichen Patientengruppe eine primär unauffällige Histologie. Diese Unterschiede sind aber statisch nicht signifikant. Diese Befunde sind im Einklang mit Untersuchungen von Johnsen (Johnsen et al 1991) und Tahara (Tahara et al 2008), die ebenfalls keine positive Korrelation nachweisen konnten.

Bei 38% der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine Gastritis nachgewiesen wurde, findet sich jetzt ein unauffälliger histologischer Befund, eine positive Korrelation zur klinischen Symptomatik besteht aber nicht. Auch bei den 38,2% der Patienten, bei denen sich im Laufe der Beobachtungszeit eine Gastritis entwickelt hat, kann keine Korrelation zu den klinischen Beschwerden hergestellt werden. Diese Befunde sprechen für die Annahme, dass der histologisch nachgewiesenen Gastritis für die Beschwerdesymptomatik der funktionellen Dyspepsie nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

4.4 Klinische Symptome und Helicobacter pylori

4.4.1 Helicobacter pylori Infektion in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie

Die Rolle der Helicobacter pylori Infektion in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie ist umstritten:

1. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen der *Helicobacter pylori* Infektion und chronisch aktiver Gastritis ist gut belegt (Blum et al 2000; Hatlebak et al 1999; McColl et al 1998; Dixon et al 1996; Heikkinen 2004; Vorobjoba et al 2008). Die Gastritis selbst ist nicht immer als Ursache der meisten Patienten mit funktioneller Dyspepsie anzusehen. Eine positive Korrelation zwischen Endoskopie und funktioneller Dyspepsie besteht ebenfalls nicht (Johnsen et al 1991).
2. Die *Helicobacter pylori* Infektion führt zu einer Dysfunktion der glatten Muskelzellen mit konsekutiver Entzündung und/oder Antikörperreaktion (Talley et al 1997). Im Gegensatz hierzu kann aber in den meisten Studien keine Assoziation zwischen *Helicobacter pylori* und einer gestörten gastralen Motilität bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie nachgewiesen werden (Minocha et al 1994).

In der vorliegenden Untersuchung sollte daher der Einfluss der Infektion mit *Helicobacter pylori* bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie im Rahmen einer Langzeitbeobachtung über $20,5 \pm 2,7$ Jahren retrospektiv untersucht werden.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zwischen 1974 und 1980 war die Infektion mit *Helicobacter pylori* noch unbekannt (Warren und Marschall 1983), so dass zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine Untersuchung auf eine *Helicobacter pylori* Infektion nicht erfolgte.

Die Aussagen dieser Studie stützen sich auf den aktuell dokumentierten *Helicobacter pylori* Status, der mit Hilfe des ^{13}C -Urease Atemtests und/oder des Urease-Schnelltests (CLO-Test) dokumentiert wurde. Ausgehend, dass die *Helicobacter pylori* Infektion schon in der Kindheit erworben wird (Mendall 1995) und die Infektion selten spontan ausheilt (Eissele et al 2000), kann davon ausgegangen werden, dass die in der vorliegenden Studie nachuntersuchten *Helicobacter pylori* positiven Patienten schon im Kindesalter mit *Helicobacter pylori* infiziert waren und somit auch während der Erstuntersuchung zwischen 1974 und 1980 *Helicobacter* positiv waren.

Bei 42% der nachuntersuchten Patienten kann eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden. Addiert man zu dieser Patientengruppe noch die 8 jetzt *Helicobacter pylori* negativen Patienten, bei denen im Verlauf der Beobachtungszeit eine Eradikationstherapie erfolgreich durchgeführt wurde und geht man davon aus, dass eine Reinfektion bei heute deutlich gebesserter Hygieneverhältnissen (Mitchell et al

1998) ausgeschlossen werden kann, kann von einer Infektionsrate von ca 50,% bei der Erstuntersuchung ausgegangen werden

Bei 98% der Patienten, bei denen jetzt mittels ^{13}C -Urease Atemtest und Urease-Schnelltest (CLO-Test) eine Helicobacter pylori Infektion nachgewiesen wurde, wurde zwischen 1974 und 1980 im Rahmen der durchgeführten ÖGD bei der mikroskopischen Aufarbeitung der entnommenen Biopsien eine Gastritis und/oder Metaplasie gefunden. Somit korreliert auch in der vorliegenden Untersuchung der histologische Befund signifikant mit dem positiven Helicobacter pylori Status und bestätigt die Ergebnisse vorausgegangener Untersuchungen (Moss et al 1992; Censini et al 1996; Stollte 1997; Bermejo et al 2000; Zhang et al 2005).

4.4.2. Korrelation zwischen Beschwerden und Helicobacter pylori

Bei der Nachuntersuchung findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Helicobacter- positiven und negativen Patienten bezüglich des Verteilungsmusters der dyspeptischen Symptome. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit früher durchgeführten Studien (Collin et al 1991; Glasbrenner et al 1998). Darüber besteht auch im Hinblick auf die Entwicklung der Beschwerdesymptomatik innerhalb des Beobachtungszeitraumes von $20,5 \pm 2,7$ Jahren in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen Helicobacter pylori positiven und negativen Patienten. Im Gegensatz dazu findet sich in einer Studie von Werdmüller und Mitarbeiter eine signifikant höhere Inzidenz der Symptome Reflux, retrosternaler Schmerz und Erbrechen bei Helicobacter pylori positiven Patienten (Werd Müller et al 2000). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz kann in der längeren Beobachtungszeit der vorliegenden Untersuchung liegen.

Die fehlende Korrelation zwischen klinische Symptomen der funktionellen Dyspepsie und dem Helicobacter pylori Status untermauert somit die Ergebnisse von Koelz und Mitarbeitern, dass von den klinischen Symptomen nicht auf den Helicobacter pylori Status geschlossen werden darf und somit auch eine Eradikationsbehandlung bei unbekanntem Helicobacter pylori Status nicht indiziert ist (Koelz et al 1998). In Analogie zu der effektiven, antibiotischen Keimeradikation im Hinblick auf die Heilung des Ulkus ventriculi et duodeni, die erfolgreiche Reduzierung der Ulkusrezidivquote und die positive Magenkarzinomprophylaxe (Fischbach et al 2009), ist man davon ausgegangen, dass eine konsequente Helicobacter pylori Eradikation auch den

Langzeitverlauf der funktionellen Dyspepsie günstig beeinflussen kann (Kyzekove et al 2001). In kontrollierten Studien, die den Effekt einer *Helicobacter pylori* Eradikation bei funktioneller Dyspepsie untersuchten, konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Blum et al 1998). Auch Mc Coll und Mitarbeiter berichten über eher enttäuschende Ergebnisse bezüglich Symptombesserung trotz erfolgreicher *Helicobacter pylori* Eradikation. Nur maximal 5% der eradizierten Patienten profitierten von der Behandlung (Mc Coll et al 1998, Allescher et al 2001). Auf der Grundlage dieser Auswertung kann der Schluss gezogen werden, daß der *Helicobacter pylori*-Eradikation zumindest für die mittelfristige Besserung der Symptome bei der Mehrzahl der Patienten mit funktioneller Dyspepsie keine wesentliche Bedeutung zukommt (Laine et al 2001).

Eine mögliche Erklärung warum nach einer erfolgreichen *Helicobacter pylori* Eradikation die Symptome weiter persistieren, ist, dass die Infektion Veränderungen initiiert, die auch nach Eradikation des Keimes fortbestehen. So kann z.B. eine akute Entzündungsreaktion über einen längeren Zeitraum anhaltende Veränderungen der sensorischen Funktionen des enterischen Nervensystems bewirken (Gschossmann et al 1999).

Wenn die Eradikation von *Helicobacter pylori* nur bei dem kleinsten Teil der Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine Besserung bewirkt, stellt sich die Frage nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten. Hierbei kommt eine medikamentöse Säuresekreteionshemmung (Talley et al 1998) oder eine prokinetische Therapie in Frage. Beide medikamentöse Therapien bewirken aber leider auch nur bei einem Teil der Patienten eine Besserung (Gorard et al 2000).

Itoprid ist ein Dopamin-(D2-)Rezeptoragonist mit acetylcholinesteraseinhibitorischer Wirkung. Holtmann und Mitarbeiter (Holtmann et al 2006) konnten bei 523 Patienten mit funktioneller Dyspepsie zeigen, das Itoprid eine signifikante Verbesserung dyspeptischer Beschwerden im Vergleich zu Placebo erzielt und damit ein vielversprechendes Medikament in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie zu sein scheint.

Für die Entstehung der *Helicobacter pylori* negativen funktionellen Dyspepsie werden hauptsächlich folgende pathophysiologische Mechanismen diskutiert, die auch für die Entstehung der dyspeptischen Beschwerden mitverantwortlich sind. Von besonderer Bedeutung sind: die gastrale Motilität, im Sinne einer verzögerten gastralen Entleerung

und/oder die enterale Hypersensitivität besser bekannt als viszerale Hyperalgesie mit abnormaler Reizwahrnehmung oder die Empfindung während der gastralen Dehnung (Holtmann et al 2000).

4.5 Komplikationen

In dem Beobachtungszeitraum von $20,5 \pm 2,7$ Jahren konnten bei 34% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie gastrointestinale Komplikationen dokumentiert werden. Am häufigsten traten Ulzera ventriculi mit 12,4%, Ulzera ventriculi et duodeni mit 8% und Ulzera duodeni mit 7% auf. Bei 3 Patienten wurde ein Adenokarzinom des Magens (2 Patienten verstarben), bei 2 Patienten eine gastrointestinale Blutung und bei 1 Patienten eine Magenperforation nachgewiesen.

Zwischen der Ausgangshistologie, die im Zeitraum zwischen 1974 und 1980 gewonnen wurde, und dem Auftreten von Komplikationen besteht eine positive Korrelation. Bei 78,6% der Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen bei funktioneller Dyspepsie finden sich initial eine Antrum und/ oder Korpusgastritis, bei 2 Patienten mit Ulzera ventriculi et duodeni und bei 2 Patienten mit einem malignen Prozess eine Metaplasie.

Das Auftreten von Magen- und Duodenalulzera bei bestehender chronischer Gastritis ist kein überraschendes Ergebnis und steht im Einklang mit einer früheren Arbeit, bei der bei 14% bis 21% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie peptische Ulzera nachgewiesen wurden (Matysiak-Budnik et al 1992). Das Ulkus duodeni entwickelt sich in Folge der *Helicobacter pylori* assoziierten Gastritis mit vorwiegend antraler Ausprägung, die meist mit einer hohen Entzündungsaktivität einhergeht. Dieses Entzündungsmuster führt zu einer gesteigerten basalen und stimulierten Magensäuresekretion. Dabei spielt die Dysregulation der Somatostatin- (erniedrigt) und Gastrinfreisetzung (erhöht), sowie der Freisetzung von Entzündungsmediatoren eine entscheidende Rolle (Mc Coll et al 1996; Elios et al 2003).

Durch die erhöhte Säurebelastung im Duodenum kommt es zur Ausbildung einer gastralen Metaplasie, die im Duodenum die Voraussetzung für die Besiedlung mit *Helicobacter pylori* schafft. Die bakterielle Infektion führt auch im Duodenum zur Aktivierung der Entzündungskaskade wie im Antrum. Die Ursache des Ulkus duodeni liegt somit in der immunpathogenetischen Auseinandersetzung der Schleimhaut mit dem *Helicobacter pylori* (Elios et al 2003).

Beim Magenulkus ist die *Helicobacter pylori* Infektion mit etwa 70% seltener. Beim Ulkus ventriculi ist die Korpus Schleimhaut in stärkerem Maße als beim Ulkus duodeni von der Infektion und Entzündungsreaktion betroffen, wodurch es häufig zu einer reduzierten Säuresekretion - der Hypochlorhydrie - kommt (Atherton 2006).

Bei 46% der *Helicobacter pylori* negativen Patienten wird eine pathologische Histologie im Sinne einer Gastritis und/oder Metaplasie in der Erstuntersuchung beschrieben. Eine im Jahr 2008 veröffentlichte Studie zeigt, dass unter den Patienten, die ein Ulkusleiden entwickeln 5% bis 20% *Helicobacter pylori* negativ sind (Choung et al 2008). Dies bedeutet, dass bei diesen Patienten andere Ursachen für die Schädigung der Mucosa verantwortlich sind. Hier ist in erster Linie die Einnahme von nicht steroidal Antirheumatika zu nennen (Spiegel et al 2006). Weitere exogene Noxen sind Alkohol und chronischer Nikotinabusus (Martin et al 1989), die in der vorliegenden Untersuchung weitgehend ausgeschlossen werden konnte.

Die Inzidenz des Magenkarzinoms betrug 2006 in der BRD 21/100000 Einwohner/ Jahr (Statistische Bundesamt 2009). In der vorliegenden Untersuchung wird bei 3 von ursprünglich 600 Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren ein Magenkarzinom beobachtet, das entspricht einer Inzidenz von 25 Karzinomen/ 100000 Personen/Jahr.

Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass die Patienten, die ein Magenkarzinom entwickelten, in der initialen Histologie schon eine intestinale Metaplasie aufwiesen. Die Entwicklung von der chronischen Gastritis über die Metaplasie bis hin zum Magenkarzinom ist bekannt (Meining et al 2001, Lawers 2003). Die chronische Gastritis wird durch verschiedene Ursachen wie zum Beispiel durch die Infektion mit *Helicobacter pylori* angestoßen und unterhalten. Als Folge kommt es zum Untergang der Belegzellen und es wird weniger Salzsäure produziert. Der pH im Antrum steigt und in der Folge überwuchern bakterielle Anaerobier im Magen (Tahara E 2004). Diese können in der Nahrung erhaltene Nitrate in Nitrite umwandeln. Unter dem zusätzlichen Einfluss von Gallensalzen und einem eventuell Mangel an Antioxidanzien in der Nahrung können dann Nitrosamine mit mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften entstehen. Diese führen über die chronisch-atrophische Gastritis zu Dysplasien in der Magenschleimhaut und schließlich zum Magenkarzinom (Al Awadi et al 2011).

In mehreren Studien wird die Hypothese der Dysplasie-Metaplasie Sequenz diskutiert (Meining et al 2001, Lawers 2003), in den Untersuchungen von Stolte werden jedoch

die Metaplasie und Atrophie als Parakanzerosen und nicht als Präkanzerosen beschrieben (Vieth et al 2006).

Die zentrale Rolle der *Helicobacter pylori* Infektion in der Pathogenese des distalen Magenkarzinoms ist unbestritten. In einer Studie, in der Patienten nach erfolgreicher Eradikationstherapie über 12 Jahre nachverfolgt wurden, konnte eine Rückbildung der intestinalen Metaplasien und der atrophischen Gastritis beobachtet werden (Mera et al 2005).

In 4 weiteren randomisierten Studien, die alle in Asien durchgeführt wurden, konnte nur ein positiver Trend nachgewiesen werden, dass durch die Eradikationstherapie die Inzidenz des Magenkarzinoms gesenkt wird (You et al 2006; Zhou et al 2005; Wong et al 2004; Saito et al 2005).

Eine Erklärung hierfür kann die Tatsache sein, dass die *Helicobacter pylori*-Infektion eine Kaskade von Prozessen induziert, die ab einem bestimmten Zeitpunkt unweigerlich zum Karzinom führen, egal ob *Helicobacter pylori* inzwischen eradiziert wurde oder nicht.

In einer Metaanalyse, in der die oben erwähnten 4 Studien mit einer weiteren Hochrisikogruppe (Fukase et al 2008) eingeschlossen wurde, zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Magenkarzinomrisikos durch die *Helicobacter pylori*-Eradikation (Fock et al 2008; Talley et al 2008). Am effektivsten scheint die Eradikationstherapie das Karzinomrisiko dann zu reduzieren, wenn sie frühzeitig durchgeführt wird: So zeigte sich in einer Studie, dass durch die *Helicobacter pylori* Eradikation die Magenkarzinominzidenz in der Gesamtpopulation zwar nicht signifikant gesenkt werden konnte, dass sich jedoch in der Gruppe von Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Eradikationstherapie eine atrophische Gastritis und intestinale Metaplasien/Dysplasien ausgeschlossen wurde, sich im Vergleich zur Kontrollgruppe kein einziges Magenkarzinom entwickelte, während bei 6% der Kontrollpatienten ein Magenkarzinom diagnostiziert wurde (Wong et al. 2004). Bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie, bei denen Veränderungen im Sinne einer intestinalen Metaplasie nachgewiesen werden, sollten sich regelmäßige endoskopische Kontrollen unterziehen, um die Entstehung des Magenkarzinoms rechtzeitig zu diagnostizieren und erfolgreich behandeln zu können.

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte der Anteil an Komplikationen zwischen männlichen und weiblichen Patienten keinen signifikanten Unterschied. Daraus lässt

sich folgern, dass das Geschlecht für die Entwicklung von gastrointestinalen Komplikationen keine Rolle spielt.

Weiterhin kann gezeigt werden, dass in der Patientengruppe, jünger als 60 Jahre, die Komplikationsrate am Ende der Beobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren tendenziell höher ausfielen, wenn eine Gastritis im Ausgangsbefund dokumentiert war, als für die Patienten mit unauffälliger Histologie. Dies bedeutet, dass jüngere Patienten mit auffälliger Histologie häufiger Komplikationen ausbilden als diejenigen mit normaler Histologie. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Für die Patientengruppe älter als 60 Jahre gilt dieselbe Aussage. In der Gruppe der älteren Patienten waren die histologischen Befunde Gastritis/Metaplasie noch häufiger. Somit wäre ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeit der Komplikationen zu erwarten. Der Unterschied war aber nicht signifikant.

Eine Erklärung für die Überrepräsentierung einer pathologisch ausfallenden Histologie im Sinne einer Gastritis, kann das bekannte Kohortenphänomen sein. Die ältere Generation ist durch die früher bestehenden ungenügenden hygienischen Verhältnisse häufiger mit *Helicobacter pylori* infiziert und bildete damit öfters chronische Gastritiden aus.

4.6 Die Rolle von Gastrin

In mehreren Studien ist nachgewiesen worden, dass *Helicobacter pylori* die Freisetzung von Gastrin stimuliert und somit die Salzsäureproduktion zunimmt. Weiterhin ist bekannt, dass das Bakterium die Somatostatin- und Cholezystokininproduktion hemmt (Moos et al 1992). Die *Helicobacter pylori* Infektion und die daraus resultierende Schleimhautentzündung beeinträchtigt dadurch wiederum die inhibitorische Wirkung auf die Gastrinsekretion (Mc Coll 1997).

Eine weitere Hypothese für den Zusammenhang von *Helicobacter pylori* und Hypergastrinämie wird in der Studie von Chen et al 1994 diskutiert. Bekannterweise produziert das Bakterium mit Hilfe von Urease Ammoniak. Durch den konsekutiven Anstieg des pH's wird dann die Gastrinproduktion in den G-Zellen des Antrums stimuliert. Diese Hypothese ist aber nicht unwidersprochen geblieben (Chitajallu et al 1992).

Eine weitere Erklärung der Hypergastrinämie im Rahmen der *Helicobacter pylori* Infektion besteht in der inhibitorischen Wirkung des Bakteriums auf die Parietallzellen

mit nachfolgender Hypochlorhydrie (Chitajallu et al 1991). Erhöhte Serumgastrinspiegel infolge der *Helicobacter pylori* Infektion gehen initial mit einer Proliferation der Parietalzellen einher. Langfristig kommt es durch die *Helicobacter pylori* Infektion und den Entzündungsprozess, zur Zerstörung von Parietalzellen mit konsekutiver Hypochlorhydrie. Das wiederum verstärkt die schon bestehende Hypergastrinämie. Die anhaltende Entzündung führt schließlich zu einer progressiven Schleimhautatrophie (Sipponen et al 1993, Wang et al.2000).

In der vorliegenden Untersuchung ist die Gastrinkonzentration im Serum bei dem nachuntersuchten Patientenkollektiv leicht erhöht, bei den *Helicobacter pylori* positiven Patienten findet sich erwartungsgemäß ein signifikant höherer Serumgastrinspiegel im Vergleich zu den *Helicobacter pylori* negativen Patienten. Dieses Ergebnis bestätigt eine ältere Studie, die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der *Helicobacter pylori* Infektion und der Hypergastrinämie zeigt (Peterson , Barnett et al 1993).

Mit dem Nachweis einer Gastritis wird auch öfters eine Hypergastrinämie beobachtet (Kai H et al 2004; Adam ME et al 2012). In der vorliegenden Untersuchung korreliert die pathologische Ausgangshistologie signifikant mit einem erhöhten Serumgastrinspiegel, während bei den Patienten, bei denen erst bei der Nachuntersuchung eine Gastritis nachgewiesen wurde, keine statistisch signifikante positive Korrelation besteht.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die jetzt nachgewiesene Gastritis noch nicht lange Zeit besteht, um eine Hypergastrinämie zu induzieren.

Bezüglich Alter und Geschlecht sind die vorliegenden Studienergebnisse mit der Literatur übereinstimmend. Schon 1993 wurde nachgewiesen, dass ältere Patienten signifikant höhere Serumgastrinspiegel aufwiesen als jüngere Personen (Katelaris et al 1993).

4.7 Lebensqualität

Die funktionelle Dyspepsie ist keine harmlose Befindlichkeitsstörung, sondern ein Krankheitsbild, das die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt, vergleichbar anderen chronischen Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes und wegen hoher direkter und indirekter Krankheitskosten ist gesundheitsökonomisch bedeutsam (Rösch et al. 2002).

Psychischer Stress ist weiterhin ein nicht leicht erfassbarer und schwer überprüfbarer Faktor, der aber bei der Beurteilung eines Krankheitsverlaufes chronischer Erkrankungen mit berücksichtigt werden sollte (Choung et al 2008).

Mehrere frühere Studien zeigen dass die Lebensqualität oder Befindlichkeit des Patienten eine greifbare, messbare und berechenbare Größe in der klinischen Praxis sein kann (Eypasch et al 1993, Boraonkar et al 2000).

Der „GLQ-Index“ ist der erste validierte Test zur Lebensqualität in deutscher und englischer Sprache, der für benigne und maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes anwendbar ist. Der GLQ-Index genügt den Qualitätskriterien in der klinischen Anwendung: dies sind Gültigkeit, Reproduzierbarkeit, Anwendbarkeit und Sensitivität (Fienstein 1983; Jones et al 2005).

Der GLQ-Index misst nicht die Lebensqualität selbst, sondern spiegelt die subjektiv wahrgenommenen Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund der Erkrankung wieder. In dem untersuchten Gesamtkollektiv von 99 Patienten mit funktioneller Dyspepsie findet sich eine Beeinträchtigung der Lebensqualität um 25%, das bedeutet, dass die funktionelle Dyspepsie bei den untersuchten Patienten die Lebensqualität negativ beeinflusst hat. Diese Ergebnisse stimmen mit Ergebnissen von Jones (Jones 2005) überein, der ebenfalls bei Patienten mit chronischer Dyspepsie eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität als bei Gesunden nachweisen konnte. Im Gegensatz hierzu wird in einer finnischen Studie, die über einen Zeitraum von maximal 7 Jahre durchgeführt wurde, die Langzeitprognose im Hinblick auf die Lebensqualität als gut bewertet. Eine Erklärung für diese Diskrepanz kann die Tatsache sein, dass bei allen Patienten, bei denen eine B-Gastritis nachgewiesen wurde, auch eine *Helicobacter pylori* Eradikationsbehandlung durchgeführt wurde (Heikkinen et al 2004).

Untersucht man den Einfluss der einzelnen Symptomenkomplexe der funktionellen Dyspepsie, wie Reflux-, Dysmotilitäts-, Ulkustyp oder Reizdarmsyndrom auf die Lebensqualität, findet sich kein signifikanter Unterschied.

Erstaunlicherweise findet sich bei der Beurteilung der Lebensqualität zwischen der Patientengruppe, die über eine Besserung oder sogar ein Sistieren der dyspeptischen Beschwerden berichtet und der Patientengruppe, bei denen die klinische Symptomatik persistiert oder sich sogar verschlechtert hat, keine signifikanten Unterschiede. So beträgt der „GLQ-Index“ in der ersten Gruppe mit Besserung der Beschwerden 102 Punkte und der Patientengruppe mit Persistenz der Beschwerden oder Verschlechterung

90 Punkte. Die gleichen überraschenden Ergebnisse finden sich, wenn die Patientengruppe mit Komplikationen mit der Gruppe ohne Komplikationen bzw. mit der Patientengruppe, die über eine Besserung berichtet haben, verglichen wird. So liegt der „GLQ-Index“ in der Patientengruppe mit anamnestic erlittenen Komplikationen bei 101 Punkte, d.h. die Lebensqualität ist in diesem Patientenkollektiv nicht stark reduziert. Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

Diese überraschenden Ergebnisse, d.h. der scheinbar fehlende Einfluss einer chronischen Erkrankung mit Verschlechterung der Symptomatik und/oder Auftreten von Komplikationen auf die Lebensqualität, kann folgendermaßen erklärt werden:

1. Die Lebensqualität ist Erfahrungsgemäß keine feste Größe, sondern unterliegt wechselnden Einflüssen, so dass der Zeitpunkt der Befragung eine wesentliche Rolle spielt.
2. bei den betroffenen Patienten liegen die aufgetretenen Komplikationen zeitlich länger als 4 Monate zurücklagen. Der „GLQ-Index“ wurde aber nur für die Zeit der Beschwerden der 4 letzten Wochen erhoben.
3. Die Patienten leben seit Jahren mit der Erkrankung. Durch eine entsprechende psychische Verarbeitung stufen sie die aktuelle gute Befindlichkeit hoch.

Ähnlich dem subjektiven Empfinden des Krankheitsverlaufs schätzen Frauen mit funktioneller Dyspepsie die Lebensqualität niedriger als Männer ein. Dieser Unterschied ist aber in unsere Patientenkollektiv nicht signifikant. Eine Signifikanz wurde aber in Studien gezeigt, in denen die Lebensqualität bei Männern und Frauen mit funktioneller Dypepsie ebenfalls mit Hilfe der GLQ-Index gemessen wurde (Flier et al 2006, Welen et al 2008). Diese Befunde wurden auch durch eine Metaanalyse bestätigt, in der zusätzlich gezeigt werden konnte, dass das Geschlecht als ein Risikofaktor für die funktionelle Dyspepsie angesehen werden kann (Ahlawat et al 2006).

Psychischer Stress ist weiterhin ein schwer überprüfbarer Einflussfaktor, der in der Literatur kontrovers diskutiert wird (Choung et al 2008).

Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Untersuchung der Zusammenhang zwischen dem Faktor Stressbewältigung und dem Auftreten von Komplikationen, insbesondere dem Ulcus ventriculi/duodeni, und dem Vorhandensein von einzelnen psychischen Faktoren, die einzeln aus der GLQ-Index entnommen wurden, untersucht.

Für die Komponente Angst und Leidensdruck kann eine relative Abhängigkeit dokumentiert werden; das Auftreten von Komplikation betrifft eher ängstliche Patienten als weniger ängstliche Menschen. Patienten mit niedrigem Leidensdruck erleiden seltener Komplikationen als diejenigen mit hohem Leidensdruck. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Für den Faktor Stressbewältigung wird kein Unterschied zwischen Patienten mit guter und schlechter Stressbewältigung sowie aufgetretene gastrointestinale Komplikationen gesehen werden.

In früheren Arbeiten werden psychische Belastungen, die chronische Angst auslösen, für die Entwicklung von Ulcera, speziell dem Ulcus duodeni, verantwortlich gemacht und die Ulkuserkrankung als psychosomatisches Leiden angesehen (Mahl et al 1950). Klinische Studien, die diese These stützen, sind jedoch spärlich und erfüllen nicht mehr die heutigen Standards an wissenschaftlichen klinischen Arbeiten (Ließ 2001). Andere Studien vermuten eher einen kausalen Zusammenhang zwischen den verschiedenen psychosozialen Faktoren und Dyspepsie bis hin zur Ulkuserkrankung (Jones 2006, Tack et al 2011). Diese Hypothese, d.h. eine positive Korrelation zwischen psychosozialen Faktoren und funktionelle Dyspepsie ist aber auch nicht unwidersprochen geblieben (Pajala et al 2006, 2012).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie die Lebensqualität gemessen mit dem GLQ-Index niedriger bewertet wird als in einer gesunden Population, eine positive signifikante Assoziationen mit psychosozialen Faktoren existiert aber nicht (Jones , Sharp 2005).

Das Auftreten von Ulzera als Komplikation ist in der Helicobacter positiven Gruppe und der nicht infizierten Gruppe nahezu gleichermaßen verteilt. Werden die 8 Patienten, bei denen eine Eradikationstherapie durchgeführt, und die jetzt Helicobacter pylori negativ sind, der Helicobacter pylori positiven Gruppe hinzugefügt, ist die Komplikationsrate in der Helicobacter pylori positiven Gruppe signifikant höher. Diese Ergebnisse stimmen mit der Untersuchung von Bermejo und Mitarbeitern überein (Bermejo 2000, Zhang 2005)

Im Gegensatz hierzu finden Xia und Mitarbeiter keine signifikanten Unterschiede zwischen Helicobacter pylori positiven und Helicobacter pylori negativen Patienten (Xia et al 2000).

5. Schlussfolgerung

Die Langzeitprognose der funktionellen Dyspepsie bezogen auf die subjektive Beschwerdesymptomatik ist nicht besonders gut. 56,4% der untersuchten Patienten berichteten über eine Persistenz oder sogar Verschlechterung der subjektiven Beschwerden, wobei dies bei Frauen signifikant häufiger (71,4%) als bei Männer (45,8%) zu beobachten war.

Die wahrgenommene Einschränkung der Lebensqualität korrelierte mit der klinischen Beschwerdesymptomatik, sie war bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männer (98 versus 107 GLQ-Index Punkte).

Zwischen der Beschwerdesymptomatik und dem Stressempfinden fand sich keine Korrelation, während der Leidensdruck und die Angstsymptomatik in der Patientengruppe mit weiter bestehenden oder vermehrten Beschwerden stärker ausgeprägt war. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigten somit nicht die immer wieder geäußerte Auffassung, dass es sich bei der funktionellen Dyspepsie um eine Bagatell-Erkrankung handelt.

Die pathologische Ausgangshistologie korrelierte positiv mit der Verschlechterung der Beschwerden. So berichteten 71,4% der Patienten mit auffälliger Histologie und nur 27,6% der Patienten mit unauffälligem histologischem Befund über eine Verschlechterung bzw. keine Änderung der Intensität der Beschwerden im Verlauf von $20,5 \pm 2,7$ Jahren.

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* war mit dem histologischen Nachweis einer Gastritis vergesellschaftet. Die relativ hohe *Helicobacter pylori* Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung unterstreicht somit die wichtige Stellung der *Helicobacter pylori* Infektion in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie.

Der subjektive Verlauf der Beschwerden zeigte keine eindeutige Abhängigkeit vom *Helicobacter pylori* Status. Eine Korrelation zwischen dem *Helicobacter pylori* Status und der Einschränkung der Lebensqualität konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Gastrointestinale Komplikationen traten bei 43% der nachuntersuchten Patienten auf. Zwischen der in der Ausgangshistologie nachgewiesenen Gastritis und dem Auftreten von Komplikationen fand sich eine positive Korrelation. So waren von den 28 diagnostizierten Ulzera ventriculi/duodeni 78,6% mit einer Gastritis mit und ohne Metaplasie in der Ausgangshistologie vergesellschaftet.

Geht man davon aus, dass die Patienten, bei denen eine Eradikationstherapie durchgeführt wurde, primär *Helicobacter pylori* positiv waren, wurden gastrointestinale Komplikationen häufiger bei Patienten mit *Helicobacter pylori* positiven Status (66,6 versus 33,4%) beobachtet.

Die intermittierende Einnahme von NSAR als potentieller Faktor der funktionellen Dyspepsie wurde bei 26 Patienten dokumentiert; bei 2 dieser Patienten, die *Helicobacter pylori* positiv und bei 7 Patienten, die *Helicobacter pylori* negativ waren, traten gastrointestinale Komplikationen auf.

In dem Gesamtkollektiv der Patienten mit funktioneller Dyspepsie lag eine nicht signifikante Hypergastrinämie vor, die mit dem Alter der Patienten zunahm. Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht.

Der Gastrinspiegel im Serum war erwartungsgemäß unter den *Helicobacter pylori* positiven Patienten signifikant höher als unter der nicht infizierten Gruppe. Diese Ergebnisse sprechen für eine Eradikationstherapie bei den mit *Helicobacter pylori* infizierten Patienten, um so eine Hyperacidität zu verhindern und damit auch gastrointestinales Komplikationen vorzubeugen. Gegen diese Annahme sprechen die nicht signifikant erhöhten Gastrinkonzentrationen bei Patienten mit gastrointestinales Komplikationen.

6. Epilog

Das Beschwerdebild der funktionellen Dyspepsie stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Dass bei einem Patienten durch diagnostische Maßnahmen keine konkrete Ursache für die dyspeptischen Beschwerden gefunden wird, bedeutet nicht, dass eine solche Ursache nicht besteht. Es liegen keine eindeutigen Hinweise vor, dass sich Patienten mit funktioneller Dyspepsie durch bestimmte pathophysiologische oder psychosoziale Charakteristika auszeichnen. Für die funktionelle Dyspepsie gibt es keine spezifische Therapie.

7. Zusammenfassung

Hintergrund:

Unter dem Begriff der funktionellen Dyspepsie werden postprandiale Beschwerden des oberen Gastrointestinaltraktes ohne fassbares morphologisches Korrelat zusammengefaßt. Die Pathogenese dieses heterogenen Beschwerdebildes ist vielfältig und insbesondere der Einfluss einer Infektion mit *Helicobacter pylori* ist unklar. Auch sind evidenzbasierte Prognosefaktoren und der klinische Langzeitverlauf unzureichend bekannt.

Patienten und Methoden:

In der vorliegenden Untersuchung wurden 105 Patienten (61 männliche, 44 weibliche, mittleres Alter 60 ± 10 Jahre), bei denen zwischen 1974 und 1980 die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie gestellt wurde, mit Hilfe einer ausführlichen standardisierten Befragung im Hinblick auf aktuelle Beschwerden, den Krankheitsverlauf seit Beginn der Ausgangsuntersuchung befragt. Alle Patienten wiesen primär eine endoskopisch unauffällige Magenschleimhaut auf. Bei allen Patienten wurde ein histologischer Ausgangsbefund der Magenschleimhaut erhoben. Der Einfluss der funktionellen Dyspepsie auf die Lebensqualität wurde mit Hilfe des gastrointestinalen Lebensqualitätsindex durchgeführt.

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie mit entsprechenden Biopsien, ein CLO-Test, ein ^{13}C -Urease Atemtest zum Nachweis von *Helicobacter pylori*, sowie eine Gastrinspiegelbestimmung im Serum durchgeführt.

Die Ergebnisse sind mit der Kaplan-Meier Schätzungs-Kurve dargestellt und wurden mit dem Breslow-Test oder dem Log-rank Test auf statistische Signifikanz untersucht.

Ergebnisse:

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $20,5 \pm 2,7$ Jahren konnte bei 99 Patienten (58 männlich, 41 weiblich) eine ausführliche standardisierte Befragung im Hinblick auf aktuelle Beschwerden, den Krankheitsverlauf seit Beginn der Ausgangsuntersuchung und auf den Einfluss auf die Lebensqualität durchgeführt werden.

Bei allen 99 Patienten wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie und ein ¹³C-Urease Atemtest zum Nachweis von Helicobacter pylori durchgeführt. Bei 97 Patienten erfolgte eine Gastrinspiegelbestimmung im Serum.

Von den nachuntersuchten Patienten lag bei 32,3% bei der Erstuntersuchung vor $20,5 \pm 2,7$ Jahren ein histologisch unauffälliger Befund der Magenschleimhaut vor, 57,7% des gesamten Patientenkollektives wiesen eine Oberflächengastritis auf. Bei 10,1% wurde zusätzlich eine intestinale Metaplasie beschrieben.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurden 39% der Patienten mit Hilfe des ¹³C-Urease Atemtest Helicobacter pylori-positiv getestet. Bei 3 weiteren Patienten, deren Atemtest negativ ausfiel, erfolgte ein positiver Helicobacter pylori Nachweis in der Magenbiopsie (Urease-Schnelltest). Bei 8 Patienten, die Helicobacter pylori negativ waren, war bereits eine Eradikationstherapie erfolgreich durchgeführt worden. Somit waren insgesamt 50 der nachuntersuchten Patienten initial Helicobacter pylori positiv.

Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit klagten 56,4% Patienten über eine Persistenz, bzw. eine Verschlechterung und 43,6% der Patienten berichteten über eine Besserung bzw. Verschwinden der Beschwerden. Bei den männlichen Patienten blieb der Befund in 45,8 % der Fälle stabil oder verschlechterte sich, bei den weiblichen Patienten hingegen in 71,4 % der Fälle.

Eine Verbesserung bzw. Verschwinden der klinischen Beschwerden wurde bei 53,5% der Helicobacter pylori negativen und bei 46,5% der Helicobacter pylori positiven Patienten beobachtet. 53,6% der Helicobacter pylori positiven Patienten berichteten, dass die Symptome der funktionellen Dyspepsie weiterhin persistierten oder sich sogar verschlechtert hatten. Bei Patienten mit Helicobacter pylori negativen Status war dies in 46,4% der Fall. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Im Verlauf von $20,5 \pm 2,7$ Jahren traten bei 34 Patienten seit der Erstuntersuchung gastrointestinale Komplikationen auf, wobei bei den Helicobacter pylori positiven Patienten die Komplikationsrate bei 38%, bei den Helicobacter pylori-negativen Patienten hingegen nur bei 26% lag. Die gastrointestinalen Komplikationen traten bei Frauen und Männer gleich häufig auf.

Die Lebensqualität, gemessen mit dem gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GLQ-Index) betrug zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen 101 Punkte, während der Wert der Lebensqualität bei den Patienten ohne Komplikationen 111 Punkte betrug. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Die psychischen Faktoren im GLQI Test, wie Leidensdruck und Angst, korrelieren tendenziell positiv mit dem häufigen Auftreten von Komplikationen in der Vergangenheit. Patienten mit guter Streßbewältigung zeigten im Vergleich zu den Patienten mit schlechter Streßbewältigung keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen.

Die *Helicobacter pylori*-positiven Patienten wiesen am Ende der Nachbeobachtungszeit einen statistisch signifikant höheren mittleren Serumgastrinspiegel auf ($154,7 \pm 101,2$ pg/l) als die *Helicobacter pylori*-negativen Patienten ($91,1 \pm 81,6$ pg/l).

Schlussfolgerung:

Die Prognose der funktionellen Dyspepsie ist bezüglich der subjektiven Beschwerdesymptomatik im Langzeitverlauf nicht befriedigend. Das weibliche Geschlecht ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* korreliert mit einem erhöhten Gastrinspiegel im Serum. Diese Patienten weisen im Verlauf tendenziell häufiger Komplikationen auf.

Summary

Background:

In the definition of functional dyspepsia are included upper abdominal symptoms occur in the absence of organic disease.

The pathogenesis of this heterogenous gastrointerstinal disorder is manifold and the effect of *helicobacter pylori* infection remains unclear. Prognosis factors and the long term clinical outcome are also still unknown.

Patients and Methods:

In the present study 105 patients (61 males, 44 females, age 60 ± 10 years) were included. They have already been diagnosed with functional dyspepsia between 1974-1980. At the time of diagnosis all patients had stomach and duodenal appearances without pathological findings in upper endoscopy. Biopsy was taken from all patients.

At the present follow up, the patients reported their recent symptoms and the progression of these symptoms. The impact of functional dyspepsia in the quality of life

was evaluated with the Gastrointestinal Life Quality Index (GLQI). The present analysis includes an upper endoscopy with biopsy, a CLO-Test (Urease Test), a ^{13}C urease breath test and the gastrin determination in serum blood. The results were constituted with the Kaplan-Meier-Curve, their statistical significance was evaluated with the Breslow test and the Log.-rank test.

Results

At the present follow up study (after $20,5 \pm 2,7$ years) we were able to interview 99 patients (58 males, 41 females) concerning their recent symptoms, the progression of their symptoms and the impact on Quality of Life. All 99 patients underwent upper endoscopy and made a ^{13}C -urease breath test, in which helicobacter pylori should be detected if present; from 97 patients blood for a gastrin assay in serum blood was taken. The biopsies taken in the initial endoscopy $20,5 \pm 2,7$ years ago showed a histologically normal gastric mucosa without any pathological findings in 32,3% of the patients-collective. In 57,7% of the patients a gastritis was found, and 10% of the whole patients-collective showed an additional intestinal metaplasia.

During the follow up examination 39% of the patients-collective were detected helicobacter pylori positive by the ^{13}C urease breath test. In three patients the ^{13}C urease breath test was negative, however they were tested positive for helicobacter pylori in the gastric biopsy. Eight patients were helicobacter pylori negative. They underwent an eradication therapy in the recent years; altogether there were 50 patients helicobacter pylori positive.

During the follow up examination 56,4% of the patients-collective complained about a persistence or a worsening of their symptoms; 43,6% reported an improvement or even a disappearance of their symptoms. 45,8% of the male patients reported an aggravation of their symptoms, the female patients in 71,4% approximately.

In the helicobacter negative patients 53,7% showed an improvement or disappearance of the symptoms. In the helicobacter positive patients this was the case for approximately 46,5%.

Persistence or aggravation of symptoms was found in 53,6% of the helicobacter positive patients and in 46,4% of the helicobacter negative patients. None of the differences were statistical significant.

In this 20,5±2,7 years follow up 34 patients have shown gastrointestinal complications; 38% of the helicobacter positive patients and only 26% of the helicobacter negative patients developed a complication. Gastrointestinal complications occurred equally frequent over male and female patients.

The Quality of Life determined by the Gastrointestinal Life Quality Index (GLQ-Index) showed a total of 101 out of 144 points for the patients with complications, while the patients without complications showed a total of 111 points. The difference was statistically not significant.

The psychological factors in the GLQI test like suffering and fear showed a tendencial positive correlation with the appearance of complications. On the other hand patients with good stress management and patients with less good stress management showed no difference in the appearance of complications.

The helicobacter positive patients have a higher mean gastrin level (154,7±101,2pg/l) than the helicobacter negative patients (91,1±81pg/l).

Conclusions:

The prognosis of functional dyspepsia according to the development of symptoms in a long term follow up for 20 years is not good. Female sex in particular has a poor prognosis.

The infection of helicobacter pylori correlates positive with high gastrin levels in serum blood. Complications occur more frequently in helicobacter pylori infected patients.

8. Anhang I

Anhang 1

Fragebogen zur Angabe der subjektiven Beschwerden und dem Verlauf seit Diagnosestellung

Wann sind die ersten abdominelle Symptome aufgetreten?
Welches waren die initialen Beschwerden?
Wie haben sich die Beschwerden seitdem entwickelt?
Welche Komplikationen sind aufgetreten?
Welche Untersuchungen wurden bisher durchgeführt?
Wie wurde behandelt und mit welchem Erfolg?
Wurde bisher auf Helicobacter pylori untersucht und therapiert?
Andere wichtige Grunderkrankungen?
Medikamentenanamnese

Anhang 2

Jetzige Beschwerden/Beschwerden zum Zeitpunkt der Gastroskopie (1970-1980)

I. Refluxähnliche Symptome				
Sodbrennen	0	1	2	3
Retrosternale Schmerzen	0	1	2	3
Aufstoßen von Luft	0	1	2	3
Regurgitation von Speisen	0	1	2	3
II. Dysmotilitätssymptome				
Übelkeit	0	1	2	3
Blähungen	0	1	2	3
Völlegefühl	0	1	2	3
Frühe Sättigung	0	1	2	3
Unschärf begrenzte Oberbauchschmerzen	0	1	2	3
III. Ulkusähnliche Symptome				
Lokalisierter epigastrischer Schmerz	0	1	2	3
Unwohlsein	0	1	2	3
Besserung nach Nahrung	0	1	2	3
Verschlechterung nach Nahrung	0	1	2	3
IV. Reizdarmsymptome				
Unterbauchschmerzen	0	1	2	3
Flatulenz	0	1	2	3
Diarrhöe	0	1	2	3
Obstipation	0	1	2	3

Anhang 3 : Standardisierter Fragebogen GLQI

1. Wie häufig in den letzten zwei Monaten hatten Sie Schmerzen im Bauch?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

2. Wie oft in den letzten zwei Monaten hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

3. Wie oft in den letzten zwei Monaten fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl, zu viel Luft im Bauch zu haben?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

4. Wie oft in den letzten zwei Monaten fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

5. Wie oft in den letzten zwei Monaten fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

6. Wie oft in den letzten zwei Monaten hatten Sie auffallende Magen- oder Darmgeräusche?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

7. Wie oft in den letzten zwei Monaten fühlten Sie sich durch heftigen Stuhlgang gestört?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

8. Wie oft in den letzten zwei Monaten hatten Sie Spaß und Freude am Essen?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

10. Wie sind Sie während der letzten zwei Monate mit dem alltäglichen Stress fertig geworden?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

11. Wie oft in den letzten zwei Monaten waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

12. Wie häufig in den letzten zwei Monaten waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

13. Wie häufig in den letzten zwei Monaten waren Sie mit Ihrem Leben allgemein unzufrieden?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

14. Wie häufig in den letzten zwei Monaten waren Sie frustriert über Ihre Erkrankung?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

15. Wie häufig in den letzten zwei Monaten haben Sie sich müde oder abgespant gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

16. Wie häufig in den letzten zwei Monaten haben Sie sich unwohl gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

17. Wie oft während der letzten Woche (eine Woche) sind sie nachts aufgewacht?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

18. In welchem Maße hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

19. Wie sehr hat sich bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

20. Wie sehr haben sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

22. Haben Sie Ihre normalen Aktivitäten z.B. Beruf, Schule, Haushalt während der letzten zwei Monate fortführen können?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

23. Haben Sie während der zwei letzten Monate Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

24. Haben Sie während der zwei letzten Monate durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

25. In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahstehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

26. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung verändert?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

27. Haben Sie sich in den letzten zwei Monaten durch Hochlaufen von Flüssigkeiten oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

28. Wie oft in den letzten zwei Monaten haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

29. Wie oft in den letzten zwei Monaten haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

30. Wie oft in den letzten zwei Monaten wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

31. Wie oft in den letzten zwei Monaten hat Durchfall Sie belästigt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

32. Wie oft in den letzten zwei Monaten hat Verstopfung Sie belästigt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

33. Wie oft in den letzten zwei Monaten haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

34. Wie oft in den letzten zwei Monaten hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?

Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

35. Wie oft in den letzten zwei Monaten fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?

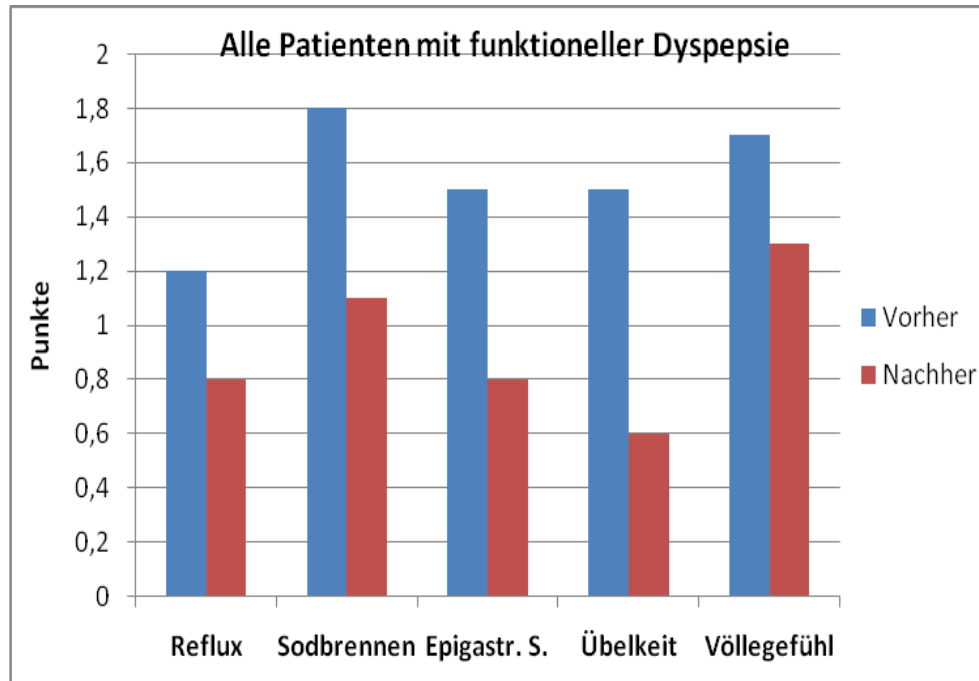
Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

36. Wie oft in den letzten zwei Monaten fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlgang gestört?

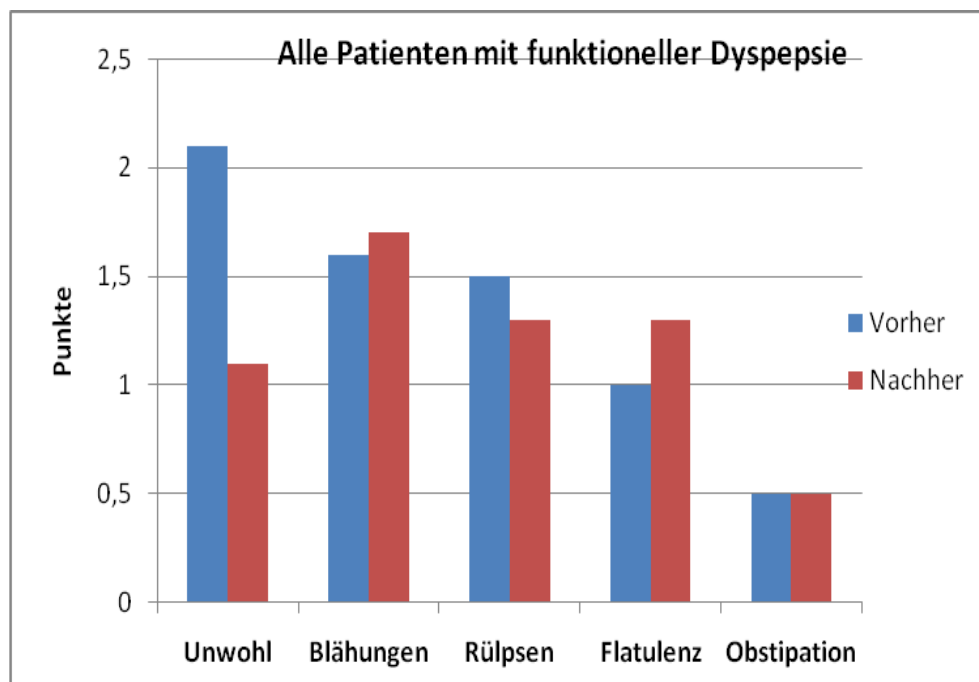
Die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

9. Anhang II

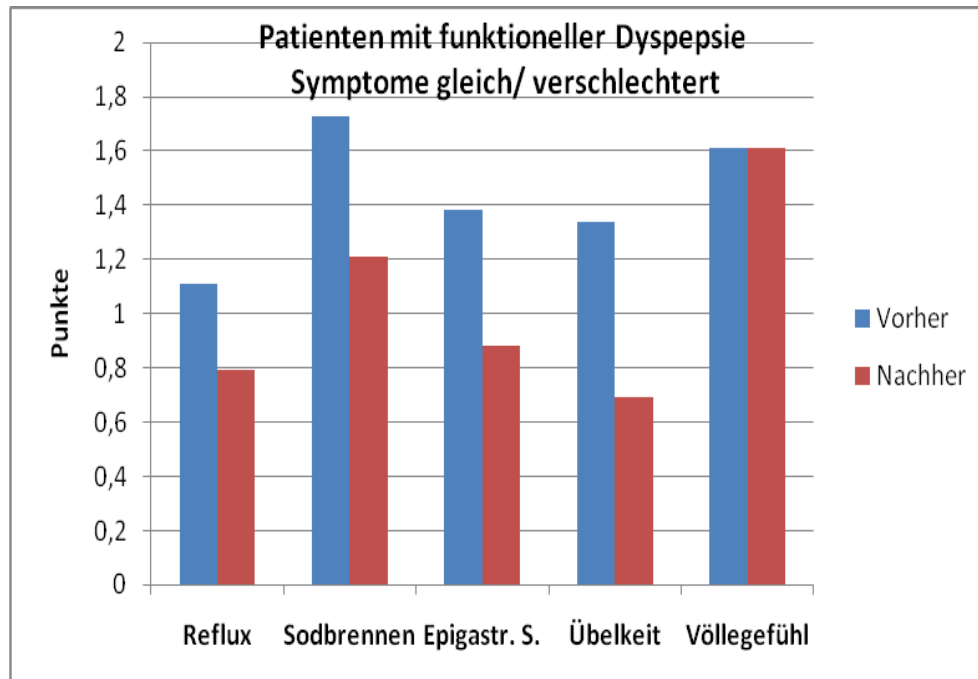
Anhang 4



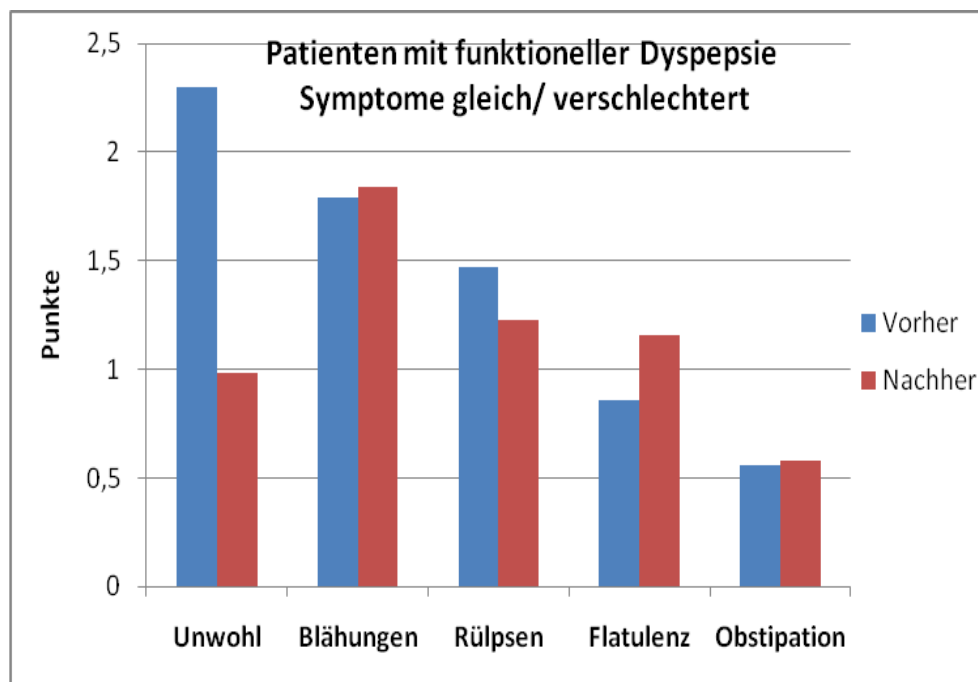
Anhang 5



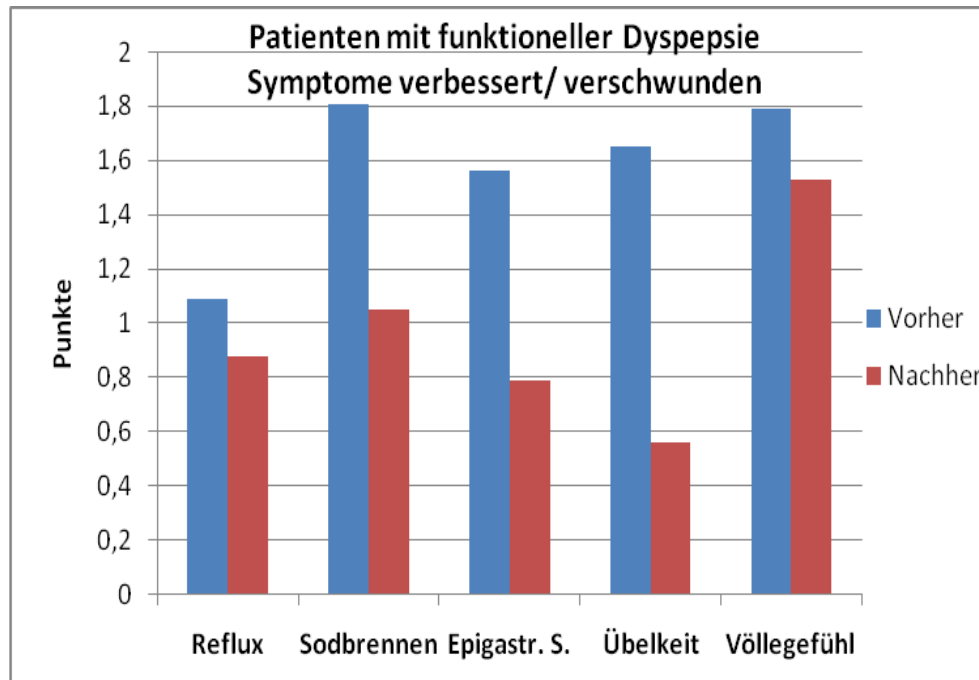
Anhang 6



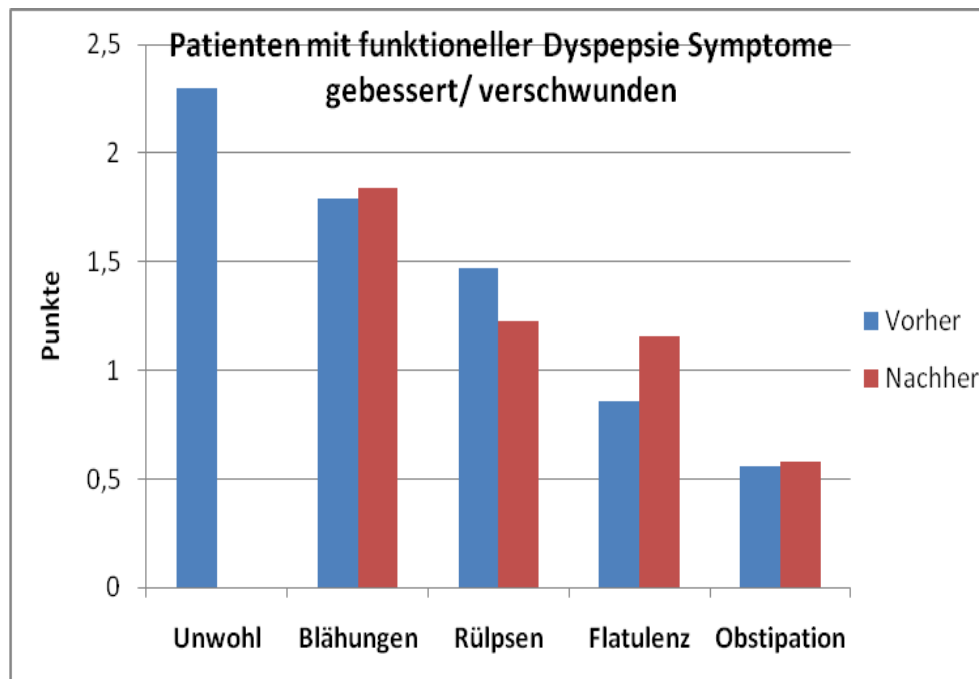
Anhang 7



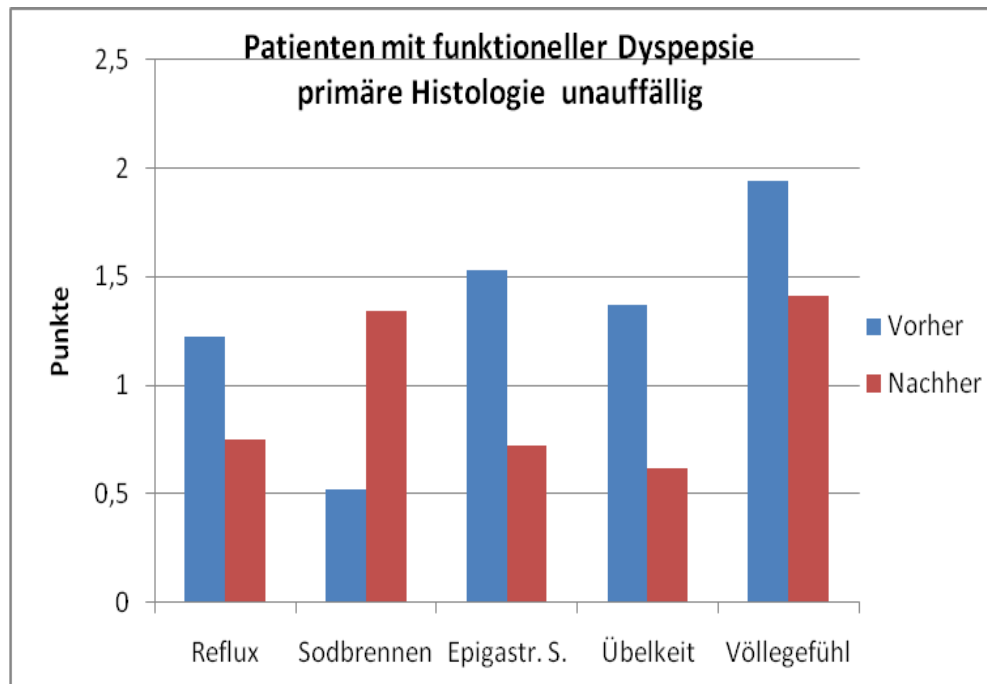
Anhang 8



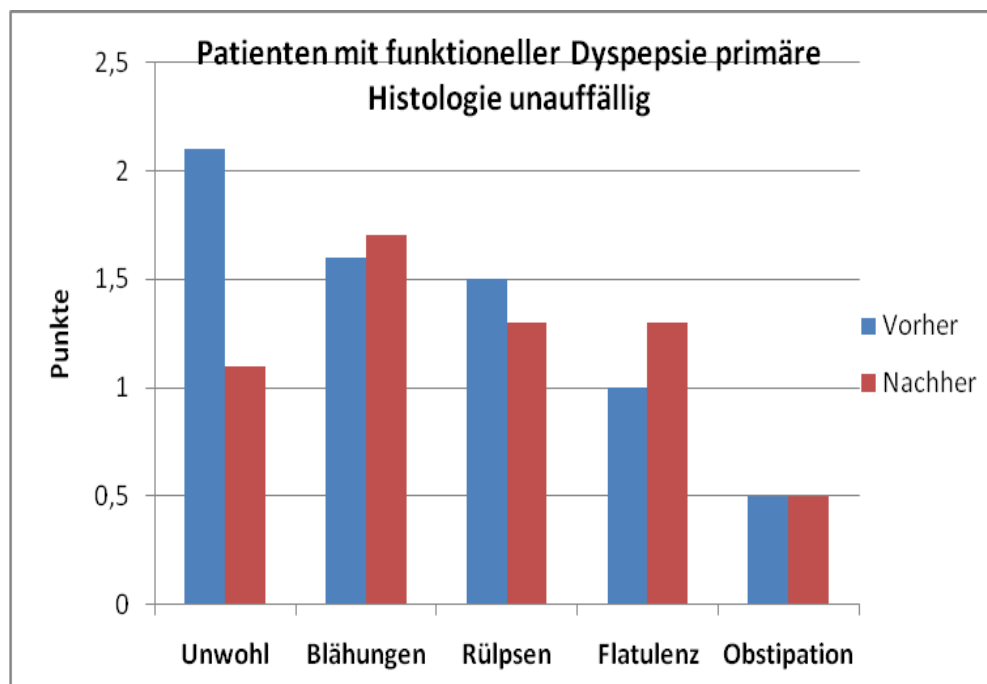
Anhang 9



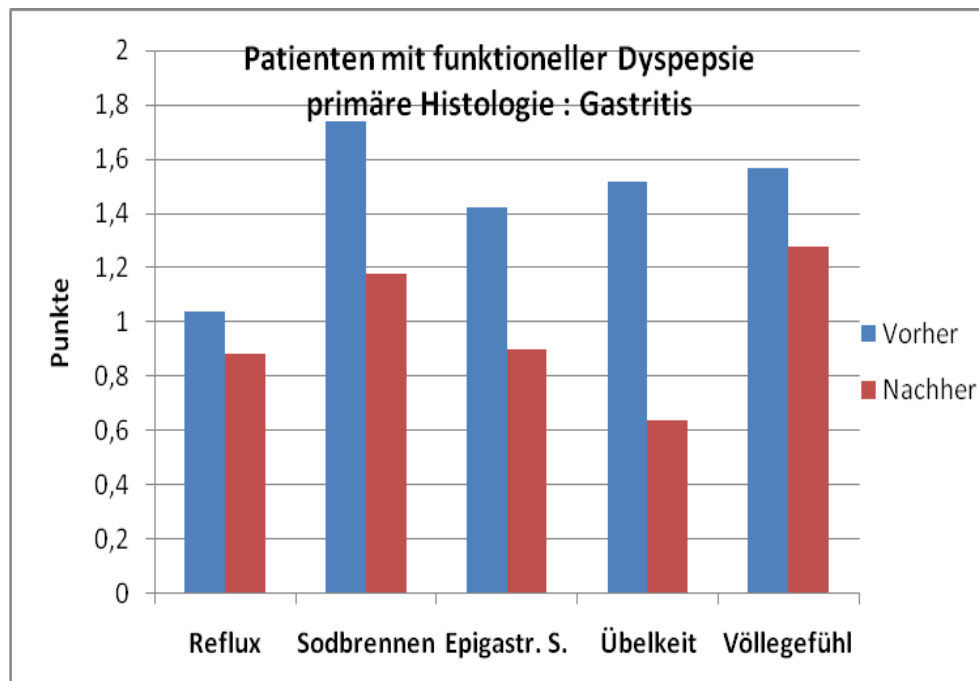
Anhang 10



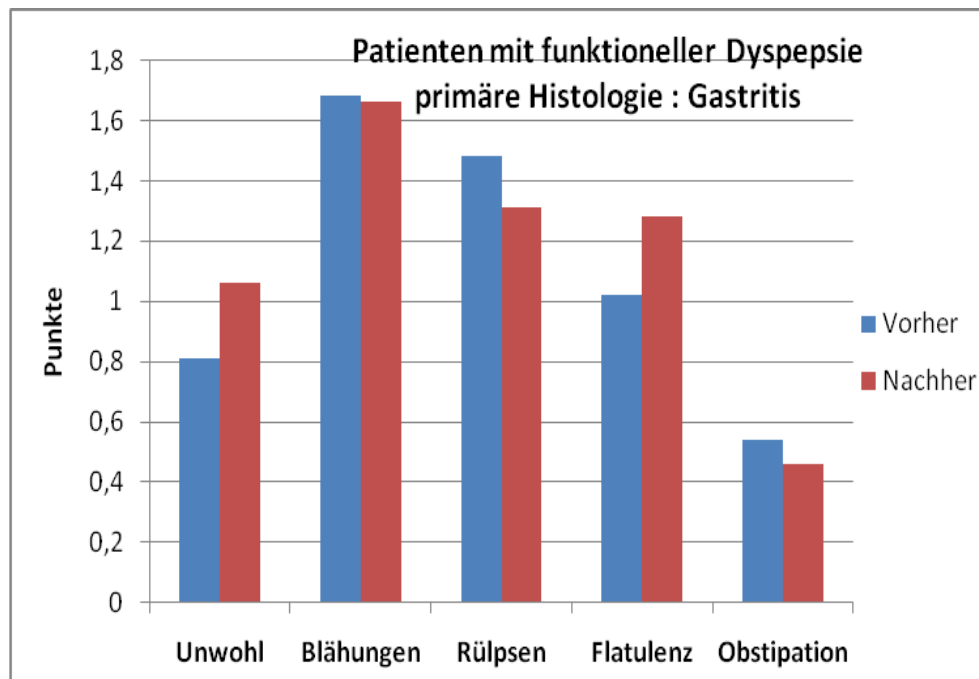
Anhang 11



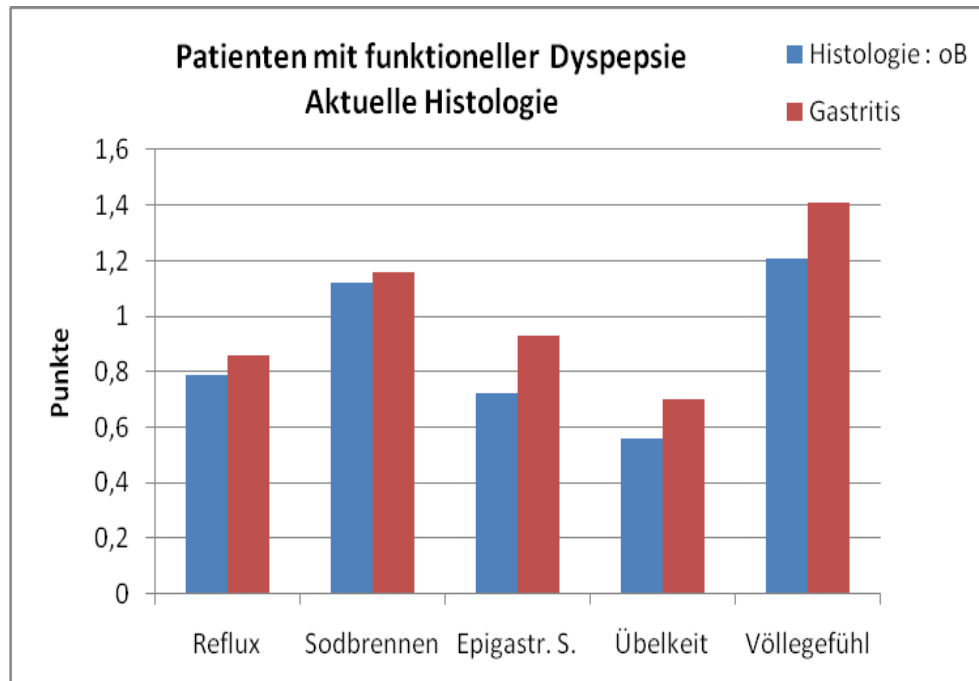
Anhang 12



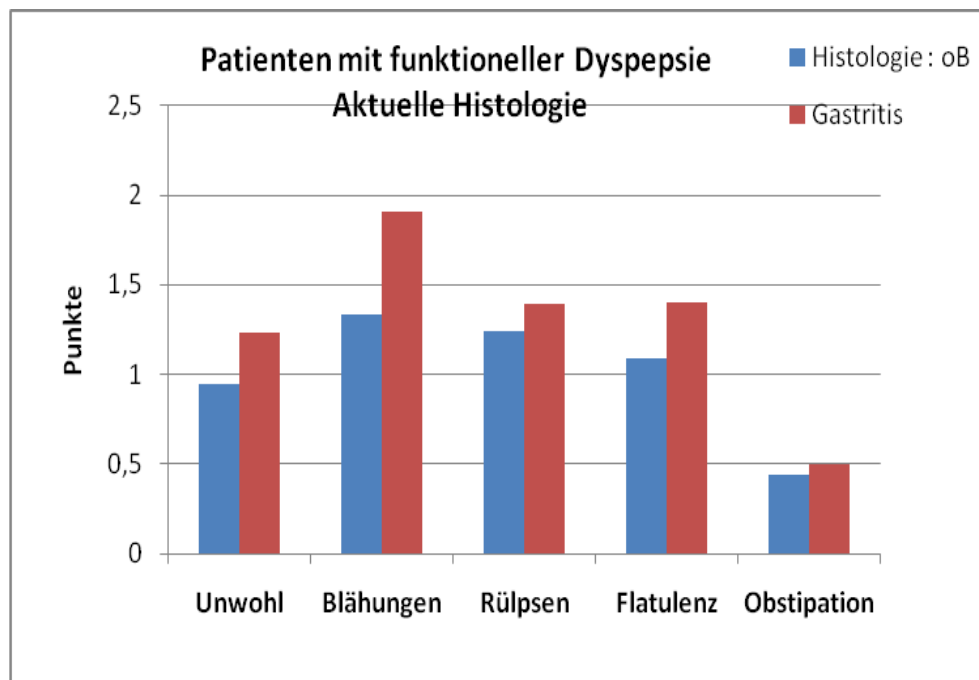
Anhang 13



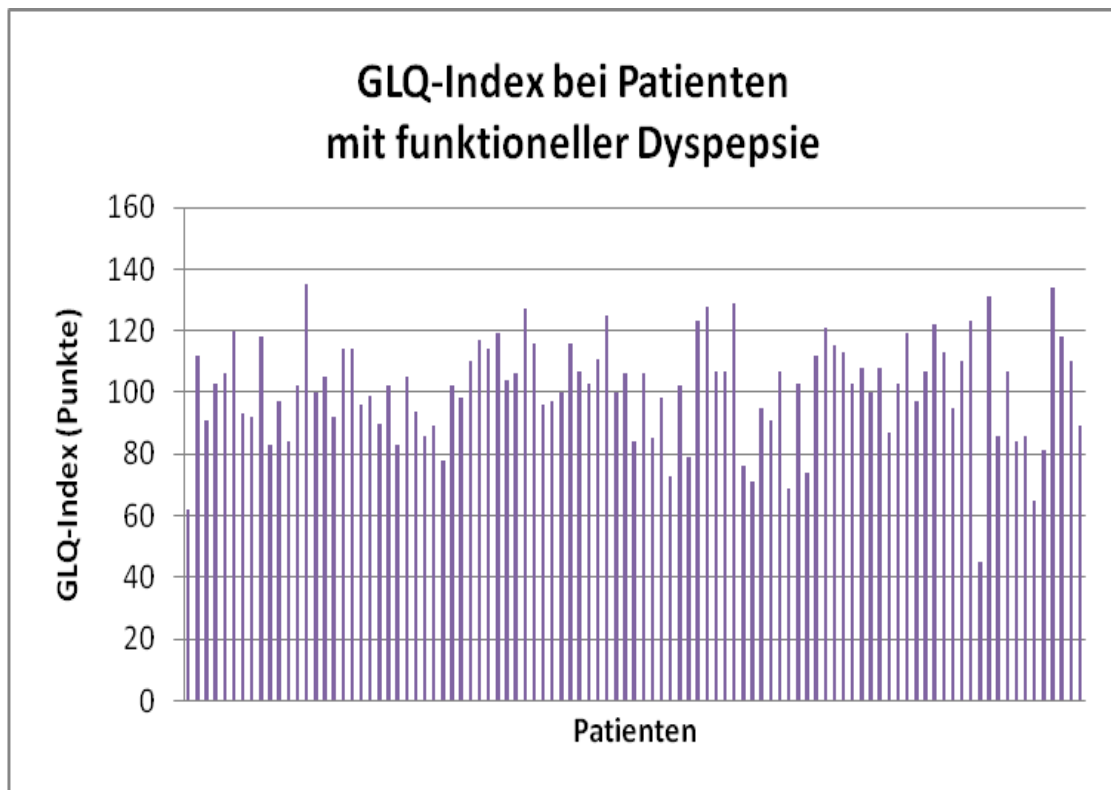
Anhang 14



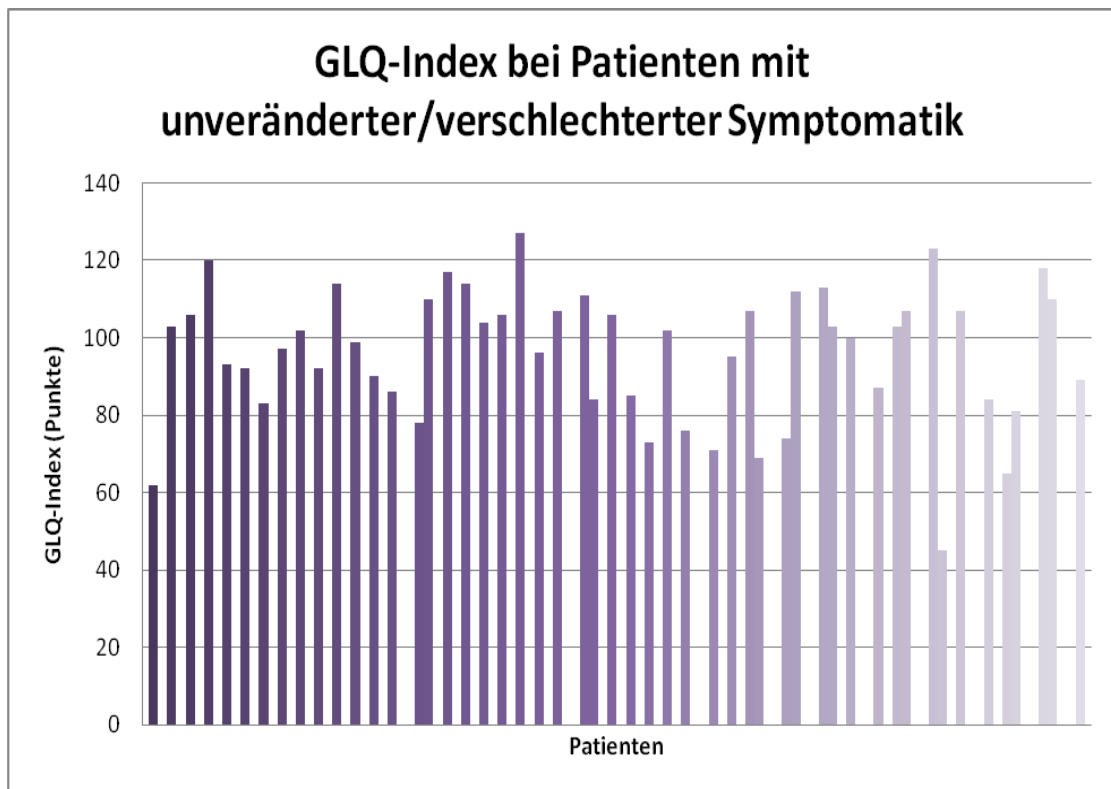
Anhang 15



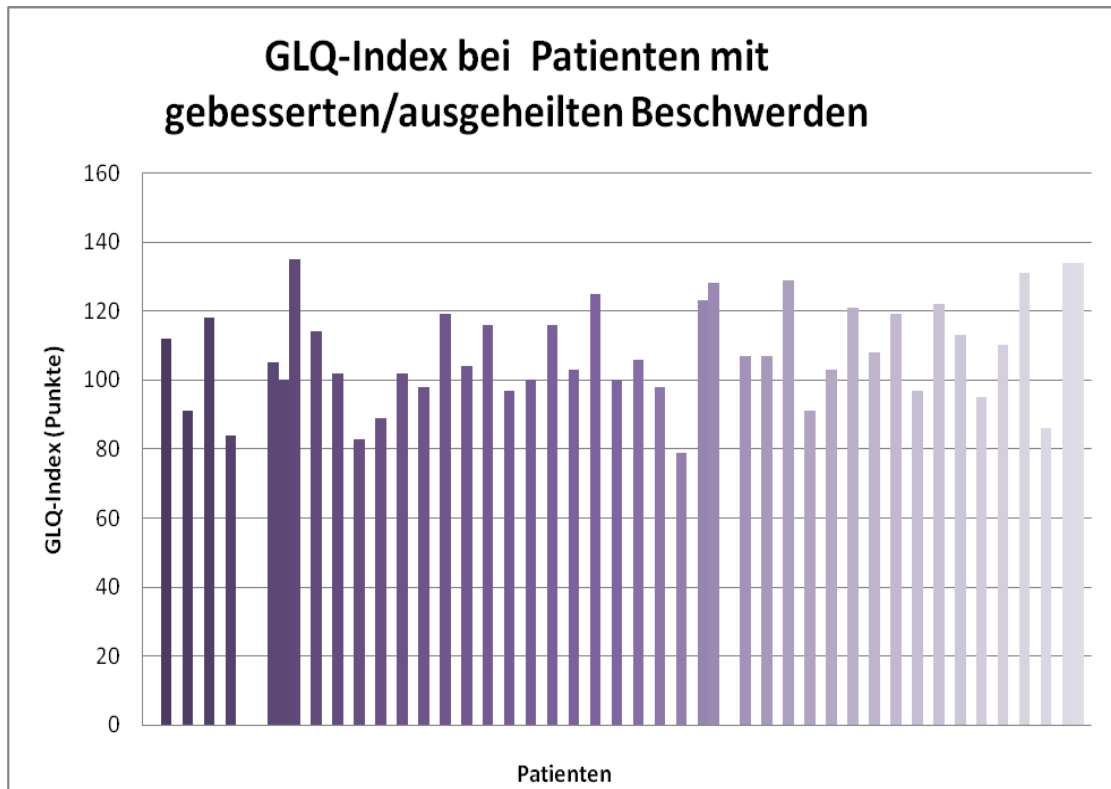
Anhang 16



Anhang 17



Anhang 18



10. Literaturverzeichnis

- Adamn MA, Schöttker B, Brenner H (07.01.2012) Helicobacter pylori infection is strongly associated with gastric and duodenal Ulcers in a large prospective study. Clin Gastroenterol. Hepatology
- Agreus L, Talley NJ (1997) Dyspepsia:current understanding and management. Annu. Rev. Med. 49:475-493.
- Ahlawat SK, Cuddihy MT, Locke GR 3rd (2006) Gender-related differences in dyspepsia: a qualitative systematic review. Gend Med. Mar;3(1):31-42.
- Al-Awadi H, John R, Karan SM (2011) Sequential alterations in gastric biopsies and tumor tissues support the multistep process of carcinogenesis. Histol. Histopathol 26(9):1153-64
- Allescher HD, Bockenhoff A, Knapp G (2001) Treatment of Non ulcer Dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies. Scand J Gastroenterol 36:934-941.
- Armstrong (1996) Helicobacter pylori Infektion and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 31 (Suppl.):38-4.
- Atherton JC (2006) the pathogenesis of Helicobacter pylori- induced gastroduodenal diseases. Annu Rev Pathol. 1:63-96.
- Axon AR (1991) Duodenal ulcer: the villain unmasked? BMJ 302: 919-921.
- Baraonkar MR, Irvire EJ (2000) Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. Gut 47:444-454
- Bermejo F, Martin de Argila C (2000) Gastric mucosa lesions in gastric ulcer disease. Initial study and one year follow up after Helicobacter pylori eradication Gastroenterol Hepatol. 23 : 269-74.
- Blum AL, Talley NJ, O`Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M., Louw JA, Stubberod A, Theodors A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, Junghard O (1998) Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazol plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect one year after Treatment (OCA Y) Study Group. N Engl J Med 339:1875-1881
- Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch T, Malfertheiner P. (1996) Prevalence of and risk factors for Helicobacter pylori infection in the western part of Germany Eur J Gastroenterol Hepatol 8: 47-52.
- Carella AM, Bianco G, D`Alessandro V, Vilella M, D`amico G, Mazzacoli G, Sperandeo M, Annese MA., Sabella G (1999) Dyspepsia and Helicobacter pylori. Clin Ther 150:67-76
- Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A (1996) cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I- specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA, 93: 14648-14653.
- Chitajallu RS, Dorian CA, Neithercut WD, Dahill S, Mc Coll KEL (1991) Is Helicobacter pylori associated hypergastrinaemia due to the bacterium's urease activity or the antral gastritis? Gut 32: 1286-1290.
- Chitajallu RS, Neithercut WD, Ardill JES (1992) Helicobacter pylori related hypergastrinaemia is not due to elevated antral surface pH. Studies with antral alcalisation. Scand J Gastroenterology 27: 218-222.
- Chomvarin C, Kulsuntiwong P, Mairiang P, Sangchan A, Kulabkhow C, Chau-in S, Waropastrakul N (2005) Detection of helicobacter pylori in dyspeptic patients and correlation with clinical outcomes. Southeast Asian J trop Med Public Health 36 : 917-22.

- Choung RS, Talley NJ (2008). Epidemiology and clinical presentation of stress-related peptic damage and chronic peptic ulcer. *Curr Mol Med*. Jun;8(4):253-7.
- Collin JS (1992) Role of Helicobacter pylori in gastritis and duodenitis in man *Agents Actions Spec No*:47-9
- Collin JS, Knill Jones RP (1991) A comparison of symptoms between nonulcer dyspepsia patients positive and negative for Helicobacter pylori *Ulster. Med J* 60: 21-27.
- Cylwik B, Dlugosz JW, Szmikowski M (2005) The effect of intragastric ammonia production on titratable gastric acid output in helicobacter pylori infected patients with chronic gastritis *Dig Dis Sci* 50:2094-2099
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH (1996) Classification and grading of Gastritis. The updated Sydney-System". *Am J Surg Pathol* 20:1161-1181.
- Dore MP, Graham DY (2008) Gastritis, dyspepsia and peptic ulcer disease. *Minerva Med* 99 : 323-333.
- Eissele R, Katschinski M, Arnold R. (2000), Erkrankungen des Magens und Duodenums. *Die Innere Medizin, W. Gerok*. Seite 457-9
- Ekstrom P (1998) Non-gastric effects of H. pylori infection: a literature review with respect to non-gastric diseases which might be associated to H. pylori infection. *Eur J Surg Suppl* (582):32-34
- Elios MM, Ammedei A, Del Prete G (2003) Helicobacter pylori antigen-specific T-cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer. *Microbes Infect* 5:723-730.
- Elios MM (2003) Helicobacter pylori and Disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 215: 32-37
- El-Omar E, Penman I, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE (1993) Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 34: 1060-1065.
- El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE (1995) Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 109 :681-691
- Eypasch E, Sharon Wood-Dauphinee JI, Williams B, Ure E, Neugebauer E, Troidl H (1993) Der gastroenterostinale Lebensqualitätsindex (GLQI). *Der Chirurg* 64: 264-274.
- Fienstein AR (1983) An additional Basis for clinical medicine: The development of clinimetrics. *Ann Intern Med*:99:813
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke St, Morgner A, Peitz U, Preiß JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M (2009) S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ *Z Gastroenterol* 47: 68-102
- Flier SN, Rose S. (2006) Is functional dyspepsia of particular concern in women? A review of gender differences in epidemiology, pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, and management. *Am J Gastroenterol*. Dec;101(12 Suppl):S644-53.
- Ford AC, Forman D, Nathan J, Crocombe WD, Axon AT, Moayyedi P (2007) Clinical trial: knowledge of negative Helicobacter pylori status reduces subsequent dyspepsia related resource use. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 1267-75.
- Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. (2008) Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 351–365

- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M (2008) For the Japan GastStudy Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 372: 392–397
- Glasbrenner B, Weilener S, Ellenvieder V (1998) Relationship between *Helicobacter* infection, histological gastritis and FD. *Hepato-Gastroenterology* 45: 2238-2243.
- Glasbrenner B, Weiler S, Ellenvieder V (1991) A comparison of symptoms between nonulcer Dyspepsia patients positive and negative for *Hel. Pylori*. *Ulster Med J* 60: 21-27
- Gorard DA., Libby GW., Farthing MJ (2000) Treating functional gastrointestinal disorders with antidepressants. *Am J Med* 108: 756
- Gschossmann J, Holtmann G, Adam B, Gerken G (1999) Strain differences in the visceromotor response to colorectal distension during trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis. *Gastroenterology* A607:116
- Haghazali M, Molaei M, Mirsattari D, Zarli MR. (2011) Proinflammatory cytokines and thrombomodulin in patients with peptic ulcer disease (PUD) and gastric cancer, infected with *helicobacter pylori*. *Indian J pathol Microbiol* 54: 103-106.
- Hang TT (1995) What are the real problems for patients with functional dyspepsia? *Scand J Gastroenterology* 30: 97-100.
- Hatlebak JG, Hyggen A, Madsen PH. (1999) Heartburn treatment in primary care: randomised, double-blind study for 8 weeks. *BMJ* 319:550-553.
- Haug TT, Wilhelmsen I, Ursin H, Berstad A (1995) What are the real problems for patients with functional dyspepsia? *Scand J Gastroenterol* 30: 97-100.
- Heikkinen M, Vornanen M, Hollmen S, Färkkilä M (2004) Prognostic significance of antrum-predominant gastritis in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 39: 227-231.
- Holt K M & Isenberg J I (1985) Peptic ulcer disease: physiology and pathophysiology. *Hosp.Pract* 20: 89-101
- Holtmann G, Goebel H, Holtmann M, Talley NJ (1994) Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of Symptoms and Association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 39:1090-1098
- Holtmann G, Talley NJ., Liebrechts T (2006) A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 354: 832-840.
- Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Huber J, Gerken G, Talley NJ (2000) Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut* 47: 332-336
- Hotz J (1992) *Reizmagen*. Goebell H, Hrsg. München: Urban & Schwarzenberg :417-426.
- Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T (2000) Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30: 413-418
- Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Førde OH, Bostad L, Burhol PG (1991) Prevalence of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia *BMJ* 302:749-752
- Jones MP, Maganti K (2005) Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. Nov-Dec; 38(10):866-72.

- Joshi A, Gupta SD, Ahuja V, Sharma MP(2001) Symptoms score does not correlate with gastritis grade and helicobacter pylori infection in non ulcer dyspepsia. *Trop Gastroenterol* 22: 194-196.
- Kai H, Ito M, Chayana K (2004) Chronic gastritis with expression of inducible nitric oxide synthase is associated with high expression of interleukin 6 and hypergastrinaemia *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 15;19(12): 1309-14
- Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observation *J Ass Stat Ass* 53:457
- Katellaris PH, Seow F, Lin BCP, Napoli J, Ngu MC., Jones DB(1993) Effect of age, Helicobacter pylori infection and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 34: 1032-1037.
- Kay L, Jorgensen T, (1995) Upper dyspepsia among 30 to 60 years-old; five year follow-up in a population study. *Ugeskr Laeger* 157: 2574-2578.
- Kenneth El., Mc Coll EL (1999) Helicobacter pylori 1988-98. *Europ J of Gastroenterol & Hepatol* 11:13-16.
- Khurana V, Singh T (2003) Gastric mucosa fibrosis:a novel explanation for dyspepsia. *Med Hypotheses* 61: 513-6.
- Koelz HR., Arnold R., Stolte M, Blum AL (1998) Treatment of Helicobacter pylori does not improve symptoms of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 114:A 182.
- Kuipers E J & Meuwissen SG. (1996) Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Scand.J.Gastroenterol Suppl*, 218: 103-105.
- Kyzekove J (2001) Is there any relationship between functional dyspepsia and chronic gastritis associated with helicobacter pylori infection? *Hepatogastroenterology* 2001 Mar-Apr;48(38)594-602
- Laine L,Schoenfeld P, Ennerty MB. (2001) Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 134: 361-369.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Sessoms, SL, Graham DY (1989) Dyspepsia in NSAID users: the size o the problem. *J Clin Gastroenterol* 11:158-162.
- Lawers G.Y (2003) Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 36 (Suppl):S37-S43
- Levin DA, Watermeyer G, Mohamed N, Epstein DP, Hiatshayo SJ, Metz DC. (2007) Evaluation of a locally produced rapid urease test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *S Afr Med J* 97:1281-12844
- Li XB, Ge ZZ, Lin WZ (2007) Duodenal gastric metaplasia and Helicobacter pylori infection in patients with diffuse nodular duodenitis . *Braz. J Med Biol Res.* Jul;40(7):897-902
- Ließ O (2001) Helicobacterisierung psychosomatischer Konzepte? *Deutsches Ärzteblatt* 98: A 886-890.
- Locke C R., Talley NJ, Nelson D K, Haruma K, Weaver A L, Zinsmeister A R, Melton L J (2000) Helicobacter pylori and dyspepsia: a population-based study of the organism and host. *Am J Gastroenterol* 95: 1906-1913.
- Locke GL., Talley NJ., Zinsmeister AR. (1996) Evidence that the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia are single disorders: a population based study. *Gastroenterology* 110: Suppl, A26
- Locke GR (1998) Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 12: 435-442.
- Logan R & Hirschl A (1996) Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Curr Opin Gastroenterol* 12: Suppl. 1, S1

- Lopez Gaston A, Andrusch A, Catuogno P (2003) Functional dyspepsia and infection mit helicobacter pylori: a causal relation does not exist. *Acta Gastroenterol Latinoam* 33:13-21
- Lu H, Yamaoka Y, Graham DY (2005) Helicobacter pylori virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 653-659.
- Mahl GF (1950) Anxiety, HCl-Secretion and peptic ulcer etiology. *Psychosom Med* 12:158-159.
- Mantel N Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. (1966) *Cancer Chemotherapy Reports* 50: 163–70
- Marshall BJ, Warren JR (1984) Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration *Lancet* I:1311-1315
- Marshall, BJ, Warren, JR, Francis, GJ, Langton, SR, Goodwin, CS, Blincow, E (1987) rapid urease test in management of *Campylobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 82: 200-210
- Matysiak-Budnik T, Poniericko Egasciniak G, (1992) A 5-year follow up study of chronic gastritis patients. *Ir J Med Sci* 161(Suppl): A59
- Malfertheiner P, Holtmann G, Peitz U (2001) Guidelines of the german society of digestive and metabolic diseases for treatment of dyspepsia. *Z Gastroenterol* 39: 37-956.
- Malfertheiner P, Layer P, Fischbach W, Mössner JC (2009) Helicobacter pylori eradication is not beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Therapie* 18: 615-625.
- Massarat S, Paidlik A, Pittner P, Wurbs M (1983) The Role of Certain Habits and Various Diseases in the Occurrence of Gastritis *Hepato-gastroenterology* 30:249-253
- Martin DF, Montgomery E, Dobek AS, Patrissi GA, Peura DA (1989) *Campylobacter pylori*, NSAIDS, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease *Am J Gastroenterol* 84:1268-1272
- McCull K (1997) Pathophysiology of duodenal ulcer disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 9 (Suppl): S9-12.
- McCull K, Murray L, El-Omar E (1998) Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1869-74.
- Mc Coll K, El Nujumi AM, Chitajallu RS, Bessent R (1993) A Study of the pathogenesis of Helicobacter pylori negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 34: 762-768.
- Mc Millen X, Moinpour C, Feigl P, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL, Crowley J (1989) Quality of life endpoints in cancer clinical trials: Review and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 81:485-496
- Mendall MA, Patel P, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP (1995) Helicobacter pylori infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ*. Oct 29;309(6962):1119-23.
- Meining A, Morgner A, Miehke S, Bayerdörffer E, Stolte M (2001) Atrophy-metaplasia-dysplasia-caecinoma sequence in the stomach: a reality or merely a hypothesis *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15 : 983-98.
- Mera R, Fonham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piauelo MB, Camargo MC, Correa P (2005) Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 54:1536–40.
- Microsoft Excel für Window XP, Microsoft, Seattle, WA
- Mimidis K, Tack J (2008) Pathogenesis of dyspepsia *Dig Dis* May;26(3) 194-202

- Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, Rahal PS (1994) Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 89: 1797-1800
- Mirbagheri SA, Khajaviad N, Hosseini V (2011) Impact of *Helicobacter pylori* infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia *Dig Dis Sci Nov*;12
- Mitchell HM, Hu P, Chi Y, Chen MH, Li YY, Hazell SL (1998) A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 114:256-261
- Miwa H, Watari J, Fukui H, Matsumoto T (2011) Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia *J Gastroenterol. Hepatol. April*;26 Suppl 3:53-60
- Moss S F, Legon S, Bishop A E, Polak J M, Calam J (1992) Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 340: 930-932.
- Nilius M, Malfertheiner P (1996) *Helikobakter-pylori-Infektion-Pathogenese, Entzündung und immunologische Reaktionen. Von der Grundlage zur Therapie. Thieme 1996; S 25*
- Olbe E, Hamlet A, Dalenback J, Fandriks L (1996) A mechanism by which *helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 110:1386-1394
- Ortiz-Olvera Nayeli NX, Moran Villota S, Gallardo Wong I, Blancas Valencia JM, Cabrera Muñoz L (2007) Validation of a simplified ¹³C urea breath test method for the diagnosis of *helicobacter pylori* infection. *Rev Esp Enferm Dig* 99: 392-397
- Pajala M, Heikkinen M, Hintikka J (2012) Association between mental distress, gastrointestinal symptoms, and health-care utilization in functional dyspepsia: A prospective 7-year follow-up study.P ahead.
- Parsonnet J (1995) The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 9 (Suppl): 45-51.
- Peterson WL, Barnett CC, Evans DJ, Feldman M, Carmondy T, Richardson C., Walsh J, Graham DY (1993) Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 88: 2038-2043
- Piacentino D, Cantarini R, Corazziari ES (2011) Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* Aug 26;11-94
- Pisani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:387-400.
- Pounder RE, Ng D (1995) The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries *Aliment Pharmacol Ther* 9 (Suppl): 122-133
- Quartero A O, Post M W, Numans M E, de Melker RA, de Wit N J (1999) What makes the dyspeptic patient feel ill? A cross sectional survey of functional health status, *Helicobacter pylori* infection, and psychological distress in dyspeptic patients in general practice. *Gut* 45: 15-19.
- Rösch W, Labenz J, Börsch G (2002) Dyspepsie-das unverstandene Krankheitsbild. *Dtsch Ärztebl* 99: A-718
- Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, Sato K, Sugiyama T, Takahashi S, Sato T, Emura F, Gotoda T, Wakabayashi K, Kakizoe T (2005) Impact of *H.pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A Randomized Multi-Center Trial. *Gastroenterology* : 128 (Suppl 2): A4
- Schwarz, K (1910) Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. *Beiträge Klien Chir* 67: 96-128

Sipponen P (1992). Long term consequences of gastroduodenal inflammation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 4 (Suppl 2): S25-29.

Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F (2006) Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: A meta-analysis. *Am J Med* 119:448e27-448e36

Stadll F and Rehfeldt F (1973) Determination of gastrin in serum; An evaluation of thr reliability of radioimmunassay *Scand J Gastroenterol* 8:101-112

Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, De Giorgio R, Salvioli B, Corinaldesi R (2000) The continuing dilemma of dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, Suppl 3:23-30

Stollte M (1997) .Klassifikation und Graduierung der Gastritis:was bringt das aktualisierte Sydney System *Leber Magen Darm (Suppl)* 29: 1-19

Stolte M & Eidt S (1996) *Helicobacter pylori* and the evolution of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 214 (Suppl): 13-16.

Stolte M & Meining A (1998) *Helicobacter '98* epidemiology and significance in carcinogenesis. *Chirurg* 69: 234-238.

Tack J, Talley NJ, Camlleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V (2006) Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 130:1466-1479

Tack J, Tatsuhiro Masaoka, Janssen P (2011)functional Dyspepsia. *Current opinion in Gastroenterology* 27;549-557

Tahara E(2004) Genetic pathways of two types of gastric cancer *IARC Scie Publ.* 157: 327-29

Tahara T, Arisawa T, Shibata T., Nakamura M, Okubo M., Yoshioka D, Wang F, Nakano H., Hirata I. (2008) Association of endoscopic appearances with dyspeptic symptoms. *J Gastroenterol* 43: 208-215.

Talley N J, Meineche-Schmidt V, Pare P, Schmid V (1998) Efficiency of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind randomized placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 12:1055-1065.

Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P (2008) Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 103: 510–514

Talley N J, Zinsmeister A R, Schleck C D, Melton L J (1992) Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 102: 1259-1268.

Talley NJ, Hunt RH (1997) What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 113: 67-71

Turkkan E, Uslan I, Yucksei S (2009) Does *Helicobacter pylori*-induced inflammation of gastric mucosa determine the severity of symptoms in functional dyspepsia? *J Gastroenterol* Jan;44(1): 66-70

Valle J, Sepala P, Sipponen P (1991) Disappearance of Gastritis after eradication of *H.p.* *Scand J Gastroenterology* 26:1057-1065.

Veldhuyzen van Zanten SJ & Sherman PM (1994) *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview *CMAJ* 150: 177-185.

Vieth M, Stolte M. (2006) Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol.* 14: 6109-6114.

Vorojoba T, Uibo R (2008). Immune response to *Helicobacter pylori* and ist association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus. *APMIS*: 116: 465-76.

- Walker P. (1988) Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 94: 323-330.
- Wang TC, Dangler CA, Chen D, Fox JG (2000). Synergistic interaction between Hypergastrinaemia, and helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology* 118: 36-47.
- Werdmuller BF, van der Putten TB, Balk TG., Lamers CB, Loffeld RJ (2000) Clinical presentation of Helicobacter pylori-positive and -negative functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 498-502.
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS (2004) China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 187-94.
- Xia HH, Phung N, Kalantar JS, Talley NJ (2000) Demographic and endoscopic characteristics of patients with helicobacter pylori positive and negative peptic ulcer disease. *Med J Aust* 173 : 515-19.
- You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH (2006) Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 98: 974-83
- Zeveving, Y (2001) Vaccine against Helicobacter pylori?. *Ann Med* 33:156-166
- Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N (2005) Helicobacter pylori infection, glandular atrophy, and interstinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritism gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 14: 791-796
- Zhou LY, Lin SR, Ding SG, Huang XB, Zhang L, Meng LM, Cui RL, Zhu J (2005) The changing trends of the incidence of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication in Shandong area *Chin J Dig Dis*: 114-115

11. Anhang III

Tabellarischer Lebenslauf

30.07.1973	Geburt in Athen, Griechenland
1979-1985	Grundschule Athen
1985-1988	Gymnasium Athen
1988-1990	Lyzeum Athen
1990-1991	Lyzeum Lüdenscheid
08/1991-12/1991	Goethe Institut Iserlohn
02/1992-12/1992	Deutsches Studienkolleg Münster
04/1993	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Philipps Universität Marburg
03/1995	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/1996	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/1998	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/1998-11/1999	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Athen (Kapodistrian), Oldham Hospital (University of Manchester) und an der Universitätsklinik Marburg
12/1999	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/1997-01/2000	klinische Doktorarbeit über den Langzeitverlauf der funktionellen Dyspepsie
01/2000-06/2001	Klinische Tätigkeit als Ärztin im Praktikum , an der Heinrich-Heine Universitätsklinik Düsseldorf. Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie Infektiologie und Tropenmedizin
07/2001-12/2001	Assistenzärztin im EvK (Evangelisches Krankenhaus) Düsseldorf in der Inneren Medizin, Abteilung für Gastroenterologie
01/04/2002-31/05/2006	Assistenzärztin Innere Medizin/Gastroenterologie im Lukas Krankenhaus, Neuss
04/2006	Fachärztin für Innere Medizin
06/2006-09/2008	Assistenzärztin Innere Medizin/Gastroenterologie Städtische Kliniken Solingen
04/2008	Anerkennung des Schwerpunktes Gastroenterologie

10/2008-01/2009

Assistenzärztin Innere Medizin/Hämatologie-Onkologie im
Klinikum Sankt Franziskus in Mönchengladbach

Seit 02/2009

Ambulanzärztin an der Heinrich-Heine Universitätsklinik
Düsseldorf, Medizinische Klinik für Hämatologie,
Onkologie und klinische Immunologie

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Austermann, Basler, Baum, Beato, Bertalanffy, Bien, Daut, Doss, Effendy, Eissele, Engel, Eschenbach, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Götzen, Gressner, Griss, Gröne, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Hilgermann, Huffmann, Joseph, Kern, Kleine, Klenk, Klose, Koolmann, Klause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuni, Kummer, Lammel, Lang, Lange, Lauer, Lennartz, Lorenz, Lührmann, Maisch, Mannheim, Mannherz, Mennel, Moosdorf, Müller, Niessing, Oertel, Peter, Pfab, Pollen, Radsack, Renschmidt, Riedmiller, Röhm, Rotmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Scheifart, Slenczka, Seybeth, Steiniger, Sturm, Thomas, Voigt, von Wichert, Wagner, Wessemann, Wiegend

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Rolf Eissele für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung der Arbeit herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Czygan damaligen Chefarzt des Lukas Krankenhaus in Neuss für die fachliche Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

Desweiteren bedanke ich mich bei den Ärzten, Schwestern und Pflegern der Poliklinik für Innere Medizin an der Universitätsklinik in Marburg für ihre Unterstützung.

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „ Verlaufsbeobachtung von Patienten mit funktionellen Oberbauchbeschwerden: klinische Untersuchung zur klinischen Symptomatik, Gastritis und Komplikationen über einen Zeitraum von 20 Jahren“ im medizinischen Zentrum für Innere Medizin unter Leitung von Prof. Dr. med. R. Arnold mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. R. Eissele ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 22.08.2012

Anna Papatriantafillou