

2. Ulkuskrankheit

2.1. Pathogenese

Das peptische Ulkus ist ein umschriebener Wanddefekt, der die Muscularis mucosae des Magens und des Duodenums penetriert. Für eine präzise Ulkustherapie ist die ätiologische Zuordnung der Ulzera erforderlich (Tab).

- Helicobacter-pylori-Infektion
- Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika
- Säurehypersekretion, Zollinger-Ellison-Syndrom
- Anastomosenulkus
- Tumoren (Karzinom, Lymphom)
- Andere seltene Ursachen (Morbus Crohn, Ischämie, eosinophile Gastroduodenitis)

Tab1.: Ätiologie der Ulzera im Magen und Duodenum [50,87]

Die Helicobacter-pylori-Infektion darf heute als wichtigster ätiologischer Faktor der Pathogenese der Ulkuskrankheit angesehen werden. Die Entdeckung von Helicobacter-pylori als Ursache des Ulkus, die Möglichkeit der effektiven Behandlung dieser Infektion und der damit verbundenen dauerhaften Heilung der Ulkuskrankheit haben das Verständnis über die pathophysiologischen Abläufe revolutioniert [91].

Bei der Mehrzahl der Betroffenen ist das gramnegative Stäbchen Helicobacter-pylori der Erreger einer Typ B-Gastritis [50]. Ungefähr 10-15% aller Patienten mit Helicobacter-pylori-Gastritis entwickeln ein rezidivierendes Magen- oder Duodenalulcus, von diesen wiederum etwa 10% eine Komplikation ihres Ulkusleidens wie Blutung, Magenausgangsstenose oder Perforation. Helicobacter-pylori ist die Ursache der Gastritis, das Ulcus die mögliche Komplikation einer Helicobacter-pylori-Gastritis [54].

Unterstützt wird die Annahme einer bakteriellen Komponente bei der Ulkulentstehung durch die hohe Prävalenz von Helicobacter-pylori (90-99% bei Ulcus duodeni und etwa 75% bei Ulcus ventriculi-Patienten) [10,110,111]. Die Beobachtung, dass sich bei Patienten mit Keimnachweis ohne Eradikation bei 80% ein Ulcusrezidiv, ohne Keimnachweis dagegen nur bei 10% Rezidive entwickeln, unterstreicht die pathogenetische Bedeutung der Helicobacter-pylori-Infektion [11].

In den Industrienationen zeigen derzeit 60% der über 60- Jährigen eine Helicobacter-pylori-Kolonisation [54].

Die Eradikation der Helicobacter-pylori-Infektion führt zur Heilung der Ulkuskrankheit mit einer Rezidivrate zwischen 0% und 5%. Die häufigste Ursache für Ulkusrezidive nach einer vollständigen Eradikation ist durch das Wiederauftreten der Helicobacter-pylori-Infektion bedingt, wenn manchmal nicht alle Keime durch die Behandlung beseitigt wurden. Echte Reinfektionen im Erwachsenenalter sind selten [91]. Die Reinfektionsrate liegt bei 1% pro Jahr [87].

Eine weitere wichtige Ursache für das Wiederauftreten von Ulzerationen ist die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika [91].

Komplikationen der Ulkuskrankheit wie die Blutung können durch eine Helicobacter-pylori-Therapie effektiver verhindert werden als dies bisher mit einer säuresuppressiven Dauertherapie möglich war.

Die Eradikation gilt auch für das Ulkus als sinnvoll, das sich unter der Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika als zusätzlichem ätiologischem Faktor entwickelt hat, ebenso wie für das inaktive Ulkus unter einer säuresuppressiven Dauertherapie [50].

Semler et al. beschreiben die Pathogenese des Ulcus duodeni im nachfolgendem Schema [88]:

Infektion mit Helicobacter-pylori (H.p.)

abhängig u.a. von sozialem Status (Hygiene) und Geographie (Rasse)

Vermuteter Infektionsweg: oral-oral/ fäkal-oral

⇒ **H.p.-Gastritis**

Grad der Entzündung abhängig von der H.p.-Virulenz (Urease, Motilität, Adhärenz an der Magen-Epithelzelle, Gewebeschädigung durch Zytotoxine u.a.)

⇒ H.p.-Antrumgastritis mit Erosionen (polypoider Rand)

⇒ Stimulierung der G-Zellen => **Hypergastrinämie** => **Stimulierung der Parietalzellen** zu vermehrter **Säuresekretion** => **Bulbus-Erosionen** durch Säure-Einwirkung

⇒ („**Ohne Säure kein Ulkus**“- von Schwarz 1910)

⇒ Regeneration in Form einer **gastralen Metaplasie Besiedelung der Metaplasie-Inseln durch H.p.**

⇒ **H.p.-Bulbitis**

⇒ **Ulcus duodeni**

Tab.2: Pathogenese des Ulcus duodeni [88]

Nichtsteroidale Antirheumatika können zu einer Mukosaschädigung entlang des gesamten Gastrointestinaltraktes führen. Hierbei sind zwei Pathomechanismen zu diskutieren: Die direkte Schädigung der Schleimhaut aufgrund der physikochemischen Eigenschaften des Antirheumatikums (Säurecharakter) sowie die indirekte Schädigung aufgrund der Hemmung der protektiv wirksamen Prostaglandine. Im Alter besteht aufgrund von Begleiterkrankungen wie Polyarthrose eine gehäufte Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika. Daher sind Magen- und Duodenalulzerationen beim älteren Menschen häufig als Komplikationen dieser Medikamenteneinnahme anzusehen [54].

Es wird noch diskutiert, ob die Helicobacter-pylori-Gastritis das Risiko eines durch nichtsteroidale Antirheumatika bedingten Ulkus erhöht oder senkt. Die Stimulation der Prostaglandinsynthese durch die Gastritis und die erhöhte Effizienz von Säureblockern bei gleichzeitiger Helicobacter-pylori-Infektion könnten auch für eine protektive Wirkung der Helicobacter-pylori-Gastritis bei gleichzeitiger Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika sprechen [54].

Mit dem 1989 eingeführten Omeprazol als erstem Protonenpumpenhemmer und der überragenden Wirkung der Säuresekretionshemmung rücken die auf anderen Wirkprinzipien basierenden Therapeutika für die Ulkusbehandlung in den Hintergrund. Das gilt sowohl für Medikamente, die ihren Effekt über eine Förderung der Schleimbildung und Hemmung der Salzsäure-Sekretion ausüben (Prostaglandinanaloga) als auch für Sucralfat und Wismutsalze.

Trotz Abheilung des peptischen Ulkus waren nach Beendigung der säuresupprimierenden Therapie Ulkusrezidive in 70% der Fälle pro Jahr zu beobachten. Selbst eine Dauertherapie mit H₂-Rezeptor-Blockern konnte die Rezidivrate nur auf maximal 10-20% senken. Die Rezidivneigung konnte auch durch die Langzeittherapie mit den stärker wirksamen Protonenpumpen-Inhibitoren nicht unter die 10%-Grenze gebracht werden [50].

Erst die Beseitigung der Helicobacter-pylori-Gastritis führte zur Heilung der „Infektionskrankheit“ Ulcus duodeni [91].

Ulcus ventriculi

Da Magengeschwüre häufig asymptomatisch sind, ist die exakte Angabe der Prävalenz schwierig. In Westeuropa liegt sie bei 0,2-0,3% [10,91]. Die Rate der Neuerkrankungen wird mit 40-50/100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Der Altersgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres [2,8,10,111].

Allgemein ist die Einteilung der Magengeschwüre nach ihrer Lokalisation (Klassifikation nach Johnson) üblich [2,8,10]:

- Typ 1: Ulkus an der kleinen Kurvatur oberhalb des Angulus; Magensaft subazid
- Typ 2: Ulkus an der kleinen Kurvatur zusammen mit aktivem Ulcus duodeni oder Narbe im Pylorus-Duodenal-Bereich; Magensaft normal bis hyperazid.
- Typ 3: präpylorisches Ulkus; Magensaft normal - bis hyperazid.

Beim Ulcus ventriculi ist der histologische Ausschluss eines exulzerierten Magenkarzinoms unerlässlich. Ein Magenulkus, das nach sechs bis acht Wochen nicht abgeheilt oder kleiner geworden ist, sowie ein Ulkus bei Patienten unter 40 Jahren, ist karzinomverdächtig. Je nach anatomischer Lage liegt die maligne Entartung bei 0,1-0,5% [2,8,10,111].

Die Spontanheilungsrate beim Magenulkus ist zwar mit 50-57% in acht Wochen hoch, höher jedoch ist die Rezidivneigung mit 70% in 12 Monaten [8].

Ulcus duodeni

Die Prävalenz ist mit 1,4% fünffach höher als die des Magenulkus [10]. Die Rate der Neuerkrankungen wird in Europa mit etwa 130-150/100.000 Einwohner jährlich angegeben [10,54]. Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei etwa 3,5:1.

Duodenalulzera entwickeln sich meist zwischen dem 20. und 65. Lebensjahr und zeigen sowohl eine hohe Spontanheilungsrate als auch eine hohe Rezidivneigung von 85% in 12 Monaten [2,8,10].

Ulcus Dieulafoy

Eine weitere Ursache der oberen gastrointestinalen Blutung ist die Exulceratio simplex Dieulafoy. Es handelt sich um eine kardianahe oder entlang der kleinen

Kurvatur lokalisierte Gefäßanomalie. Die atypisch submukös verlaufenden Arterien werden durch eine oberflächliche Schleimhautläsion (z.B. Grund einer flachen Ulzeration) arrodirt, so dass eine oft spritzende, massive Blutung die Folge ist [11]. Ulkuskomplikationen wie Blutung, Perforation und Penetration treten akut und oft ohne Vorboten auf. Die Ulkusblutung ist die häufigste Komplikation der Ulkuskrankheit. Ungefähr 20% der Ulkuskranken sind davon betroffen, zu denen auch schmerzfreie Patienten zählen. In der Mehrzahl kommt es zu einer Blutung aus der A. gastroduodenalis oder der A. pancreaticoduodenalis superior [1].

Nach Saltzman und Zawacki ist die Abschätzung des Risikos einer Rezidivblutung abhängig von der Blutungsaktivität nach den Forrest-Stadien [70]. Die Einteilung erfolgt dabei in die aktiven Blutungen Forrest-Stadium IA,IB und in die sistierenden Blutungen Forrest-Stadium IIA, IIB und IIC.

Saltzman et al. beschreiben das Risiko einer Rezidivblutung bei Forrest IA-Blutung mit 90%, Forrest IB mit 30%, Forrest IIA mit >50% und Forrest IIB mit 20-40% [70].

Stadium	Symptomatik	Therapie	Risiko einer Rezidivblutung
Forrest IA	spritzende arterielle Blutung	Ulkus unterspritzen oder Operation	90%
Forrest IB	sickernde Blutung	Ulkus unterspritzen	30%
Forrest IIA	stehende Blutung mit sichtbarem thrombosiertem Gefäßstumpf	Gefäßstumpf unterspritzen oder Gefäßklipp, dringende Operationsindikation wegen Rezidivgefahr	50%
Forrest IIB	stattgefundene Blutung mit Koagel	Koagel belassen oder entfernen, bei Gefäßstumpf unterspritzen	20%
Forrest IIC	Ulkusgrund mit Hämatinfleck	keine endoskopische Therapie	<5%
Forrest III	Ulkus ohne Hinweis für eine stattgefundene Blutung	Keine endoskopische, aber medikamentöse Therapie	<5%

Tab.3: Einteilung, Befund und Therapie bei akuten Ulkusblutungen [2,7,27,70]

2.2. Diagnostik

2.2.1. Bildgebende Diagnostik

Sowohl das Ulcus duodeni als auch das Ulcus ventriculi werden heute endoskopisch diagnostiziert. Die Sensitivität des Ulkusbefundes ist in der Endoskopie, die eine schnelle und sichere Aussage zur Ulkusdiagnose, Ulkuslokalisation sowie Blutungsaktivität liefert, höher als die der Röntgenuntersuchung. Darüber hinaus kann bei der Endoskopie die Dignität des Ulkus bioptisch geklärt und zeitgleich ein therapeutisches Eingreifen ermöglicht werden [54].

Radiologische Untersuchungen gehören aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft und der fehlenden therapeutischen Eingriffsmöglichkeit heute nicht mehr zum Standard.

2.2.2. Histologische Diagnostik

Die feingewebliche Untersuchung des endoskopisch gewonnenen Biopsiematerials aus Magenantrum und -korpus ergibt die genaue Diagnose. Helicobacter-pylori lässt sich besonders gut in der Warthin-Starry-Silberfärbung nachweisen. Beim Ulcus duodeni findet sich histologisch in >90% eine Helicobacter-pylori-positive Antrumgastritis, beim Ulcus ventriculi in rund 70%. Wenn man die 20-30% der Ulcera ventriculi abzieht, die durch nichtsteroidale Antirheumatika verursacht sind, ist der kausale Zusammenhang zwischen Helicobacter-pylori-positiver Antrumgastritis und dem Ulcus ventriculi fast 100%.

Da im Duodenum nur extrem selten Karzinome entstehen, ist eine endoskopische Kontrollbiopsie bei Ulcus duodeni nicht indiziert, wohl aber beim Ulcus ventriculi mit einer Kontrollbiopsie aus Antrum und Corpus. Differentialdiagnostisch zum Ulcus ventriculi ist immer ein Magenkarzinom auszuschließen. Daher sind Biopsien (mindestens acht) obligat. Im Gegensatz zum Ulcus duodeni muss die Abheilung des Ulcus ventriculi nach 6-8 Wochen endoskopisch und bioptisch dokumentiert werden. Biopsien aus der Ulkusnarbe sind erforderlich, da auch Ulzerationen auf dem Boden eines Magenkarzinoms oberflächlich abheilen können [54]

2.2.3. Weitere Verfahren zur Helicobacter-pylori-Diagnostik

2.2.3.1. Invasive Tests

Urease-Schnell-Test

Das Biopsiematerial wird in ein Kulturmedium gegeben. Bei Vorliegen von Helicobacter-pylori kommt es durch Freisetzung von Ammoniumionen zu einer pH-Änderung, die sich durch einen Farbumschlag von gelb nach rot nachweisen lässt. Sensitivität und Spezifität liegen zwischen 90% und 95% [110].

Der Ureasetest kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen, wenn gleichzeitig Protonenpumpenblocker und H₂-Rezeptorblocker eingesetzt werden, da die Säureblockade die Wachstums- und Stoffwechselbedingungen für den Keim reduzieren.

Schnelligkeit, einfache Anwendbarkeit und Kosteneffizienz rechtfertigen den Einsatz des Ureasetests bei jeder Gastroskopie mit Verdacht auf eine Helicobacter-pylori-Gastritis [54].

Helicobacter-pylori-Kultur

Helicobacter-pylori lässt sich unter bestimmten laborchemischen Bedingungen auf speziellen Blutagarböden anzüchten. Diese Methode ist zurzeit noch offenen wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten, wie der Antibiotikaresistenzprüfung oder der molekulargenetischen Charakterisierung der Bakterienstämme [54,110].

2.2.3.2. Nicht-invasive Tests

13-C-Urease Atemtest

Es handelt sich um ein sehr sensibles, aber teures Nachweisverfahren. Die Sensitivität des Tests liegt bei >95% und ist damit höher als beim Urease-Schnell-Test und der Histologie. Der Test eignet sich frühestens vier Wochen nach Therapieende zur Kontrolle des Eradikationserfolges [54,110].

Serologie

Ein Nachweis von Antikörpern der IgG-Klasse gegen Helicobacter-pylori ist möglich. Nach erfolgreicher Eradikationstherapie des Keims fällt der Antikörpertiter innerhalb eines halben Jahres um 50% ab [112]. Der Therapieerfolg lässt sich mit dieser Methode nicht sicher überprüfen, denn die Sensitivität ist niedriger als bei anderen Tests.

2.3. Therapie der Ulkuskrankheit

2.3.1. Konservative Therapie

Durch die konservative Behandlung soll eine rasche

- Beschwerdefreiheit, die
 - Beschleunigung der Abheilung und die
 - Verhinderung des Rezidivs eines Ulkus
- erreicht werden.

Die Therapie hat einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung [40,46,70].

Hierbei stehen drei mögliche Ansätze zur Verfügung:

- Eradikationstherapie der Helicobacter-pylori-Infektion
- Weglassen der Noxen (z.B. von Medikamenten, wie nichtsteroidaler Antirheumatika)
- Unterstützung der Schleimhautprotektion (Sucralfat und Prostaglandine) zur Verbesserung der Schleimhautdurchblutung und der Schleimbildung.

2.3.1.1. Medikamentöse Therapie

Obwohl der Säuresekretion weiterhin eine wesentliche Bedeutung in der Pathogenese peptischer Ulzera beizumessen ist, sind mittlerweile die Helicobacter-pylori-Eradikation sowie Therapie und Prävention von unerwünschten Nebenwirkungen bei Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika von zentraler Bedeutung.

2.3.1.1.1. Helicobacter-pylori-Eradikation

Die einzigen klaren Therapieindikationen sind zurzeit die Helicobacter-pylori-assoziierten Magen- und Duodenalulzera sowie das seltene niedermaligne B-Zell-MALT-Lymphom.

Bei der Behandlung sind die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und die Maastricht-Empfehlung der European Helicobacter-pylori Study Group aus dem Jahr 2000 zu berücksichtigen.

Dringende Empfehlung einer Eradikation bei

- allen Ulcera duodeni und ventriculi (akut, chronisch oder kompliziert)
- niedrig malignen MALT-Lymphomen (Stadium 1)
- Gastritis mit schweren Läsionen
- Riesenfaltengastritis (M. Ménétrier)
- makroskopischer Atrophie, intestinaler Metaplasie Typ IIb u. Typ III sowie Dysplasie
- Magenkarzinom in der Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)
- vorangegangene Magenresektion bei Magenfrühkarzinom
- Patientenwunsch (nach intensiver Aufklärung durch den behandelnden Arzt)

ratsam bei

- Langzeittherapie mit PPI bei Refluxkrankheit

umstritten bei

- geplanter oder bestehender NSAR-Therapie
- funktioneller Dyspepsie
- Magenkarzinomprophylaxe

Tab.4: Indikationen zur Helicobacter-pylori-Eradikation (Maastricht Empfehlung der European Helicobacter-pylori Study Group 2000)

Das Versagen einer Monotherapie führte zur Entwicklung eines Therapieschemas mit mehreren Medikamenten.

Am erfolgreichsten waren Dreier- und Viererkombinationen, die in kontrollierten Studien (in 90%) und in der klinischen Praxis (in 70%) eine Helicobacter-pylori-Eradikation zeigten [5]. Das empfohlene Therapieschema besteht aus einem

Protonenpumpeninhibitor und zwei oder drei antimikrobiellen Medikamenten und erfordert oft nur eine zweimalige Einnahme pro Tag.

Die European Helicobacter-pylori Study Group empfiehlt zur Helicobacter-pylori-Eradikation eine Kombination von Protonenpumpeninhibitor+ Clarithromycin+ Amoxicillin [5]:

Protonenpumpeninhibitoren Omeprazol (Lansoprazol,Pantoprazol)	2x20mg täglich	Nebenwirkungen bei 21-30% Compliance bei 100% Kosten 101-130 Euro
Clarithromycin	2x500mg täglich	
Amoxicillin oder Metronidazol	2x1000mg täglich 2x500mg täglich	

Tab.5: Standardtherapie zur Helicobacter-pylori-Eradikation

Die Therapie erfolgt über mindestens sieben Tage und ist nahezu nebenwirkungsfrei. Zwei erst kürzlich erschienene Metaanalysen [89,90] über die Ergebnisse einwöchiger Dreifachtherapien konnten ein vergleichbares Eradikationsergebnis für die Kombination Clarithromycin/Amoxicillin versus Clarithromycin/Metronidazol zeigen. Beide Kombinationen führten zu Heilungsraten von mindestens 85-90%.

Problematisch sind die zunehmenden Resistenzen (Metronidazol 30%, Clarithromycin 10%), die vor allem bei Metronidazol sehr schnell auftreten. Deshalb ist Amoxicillin für die Primärtherapie zu bevorzugen.

Falls die primäre Therapie versagt, empfiehlt sich die Viererkombination bestehend aus Protonenpumpeninhibitor+ Wismutsalz+ Tetracyclin+ Metronidazol [5]:

Protonenpumpeninhibitoren Omeprazol	2x20mg täglich	Nebenwirkungen bei 40-80% Compliance: 85% Kosten 61 Euro
Wismut-Subcitrat	4x120mg täglich	
Tetracyclin	4x500mg täglich	
Metronidazol	2x500mg täglich	

Tab.6: Therapieschema bei Versagen der primären Therapie

Wismutsalze und Tetracyclin sind schlecht verträglich, obwohl sie eine sehr gute Helicobacter-pylori-Eradikation (90-100% innerhalb von zwei Wochen) erzielen [5].

Die duale Therapie (PPI und Amoxicillin, PPI und Clarithromycin) konnte bisher die in sie gesetzten Erwartungen nicht bestätigen. Die Eradikationserfolge werden als sehr variabel beschrieben [91].

2.3.1.1.2. Säureneutralisierende/säuresekretionshemmende Therapeutika

-Antazida (Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid)

Die Wirkweise der Antazida liegt in der Verminderung der intragastrischen Wasserstoffionenkonzentration durch Pufferung (Neutralisation) der Magensäure und durch die Absorption der Gallensäuren. Aktuell wird diese Medikamentengruppe nur noch selten in der Ulkustherapie eingesetzt [110].

-Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol)

Die Wirkungsweise der Protonenpumpenhemmer beruht auf der irreversiblen Hemmung der H^+/K^+ -ATPase, die den aktiven Transport von H^+ aus der Belegzelle in das Magenlumen katalysiert [5]. Dies führt zu einer 100prozentigen Säuresekretionshemmung in den Belegzellen.

-H₂-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin, Nizatidin, Roxatidin, Famotidin)

Alle H₂-Rezeptorantagonisten besitzen eine Strukturhomologie zu Histamin [110]. Sie sind kompetitive Antagonisten am H₂-Rezeptor der Belegzelle, die sowohl die basale als auch die pentagastrinstimulierte Säuresekretion im Magen bis zu 50% hemmen [5].

-Anticholinergika (Pirenzepin)

Die Wirkungsweise liegt in der Hemmung der Säure- und Pepsinogenbildung durch eine kompetitive antagonistische Wirkung an den M₃-Cholinorezeptoren der Belegzellen des Magens. Die benötigte Dosis liegt so hoch, dass häufig unerwünschte Wirkungen auftreten (trockene Augen, trockener Mund und Miktionsstörungen). Sie haben im Vergleich zu Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Rezeptoren-Blockern an Bedeutung verloren [5].

2.3.1.1.3. Zytoprotektive Substanzen

-Sucralfat (Ulcogant)

Verschiedene Wirkmechanismen bedingen eine physikalisch-chemische Barriere, die den Ulkusbereich vor weiterer Schädigung durch Säure und Pepsin schützt. Es stimuliert die Prostaglandinsynthese sowie die Schleim- und Bikarbonatsekretion [110].

-Wismuthaltige Präparate (Wismutsubsalylyat)

Der Wirkmechanismus ist unbekannt. Vermutungen postulieren die Bildung einer Schutzschicht an der Ulkusoberfläche, Schutz vor weiteren Pepsin- und HCl-induzierten Schädigungen, Bindung an Pepsin, Stimulation der Prostaglandin- und Bikarbonatsynthese sowie der Schleimsekretion. Sie sind seltener Bestandteil der Eradikationstherapie [110].

-Prostaglandinanaloga (Misoprostol)

Prostaglandine der E-Reihe wirken auf die protektiven und aggressiven Faktoren der Magenschleimhaut. Die Säureproduktion wird vermindert, die Durchblutung der Magenmukosa verbessert und die Schleimbildung und -sekretion angeregt.

Sie haben sich nicht bei der generellen Ulkusbehandlung bewährt, sind aber zur Therapie und Prophylaxe der durch nichtsteroidale Antirheumatika ausgelösten Magenläsionen wirksam [5].

2.3.1.2. Endoskopische Therapie

Die Endoskopie weist unter den Verfahren zur Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes die größte Sensitivität und Spezifität auf.

Eine der wichtigsten Aufgaben ist eine visuelle Beurteilung der Magen- und Darmschleimhaut sowie die Lokalisation, Beurteilung und endoskopische Therapie einer Ulkusblutung [110]. Weiterhin kann mit dem Endoskop eine Probiopsie bei Verdacht einer Helicobacter-pylori-Infektion oder einem malignomverdächtigen Areal entnommen werden. Der Erfolg der Eradikation lässt sich durch wiederholte Biopsien prüfen, und somit können mögliche Antibiotikaresistenzen aufgedeckt werden [110].

Soehendra et al. sehen das Ziel der endoskopischen Therapie in der Reduktion der Blutungsaktivität bzw. einer definitiven Hämostase. Bei kleineren Gefäßen (<2mm) wird die endoskopische Blutstillung eher möglich sein als bei großen (>2mm), bei denen die Operationsindikation früher gestellt werden sollte [91].

Die endoskopische Therapie reduziert signifikant die Rate der Rezidivblutungen, den Blutkonservenbedarf, die Krankenhauskosten und die Notfalloperationen [20,92].

Eine Reihe endoskopischer Techniken kann die Blutung stoppen und das Risiko einer weiteren Blutung reduzieren (Tab). Welches Verfahren eingesetzt wird, hängt vom Befund, seiner Zugänglichkeit sowie der Erfahrung des Untersuchers ab [91].

<p>Injektionstherapie</p> <p>Adrenalin/Suprarenin (1:10.000 bis 1:100.000)</p> <p>Äthanol</p> <p>NaCl-Lösung</p> <p>Polidocanol (1%)</p> <p>Fibrinkleber</p>
<p>Lasertherapie</p> <p>Argon-Plasma Laserkoagulation</p> <p>Nd:YAG-Laser</p>
<p>Einsatz von Gefäßklipps</p>
<p>Thermotherapie</p> <p>Mono- und bipolare Elektrokoagulation</p> <p>Hitzesonde</p>

Tab. 7: Endoskopische Therapie blutender Ulzera [42]

In einer Übersicht wurden die endoskopischen Blutstillungsmethoden nach dem Erfolg der primären und definitiven Blutstillung, dem Auftreten einer Rezidivblutung, der Notwendigkeit einer Notfalloperation und der Letalität dargestellt.

Der Einsatz und der Erfolg des endoskopischen Verfahrens hängen vom Befund und der Erfahrung des Untersuchers ab.

Methode	primäre Blutstillung (%)	Rezidiv-Blutungen (%)	definitive Blutstillung (%)	Notfall-Operation (%)	Letalität (%)
Laserkoagulation	67-100	13-57	43-80	13-61	0-30
Elektrokoagulation	79-100	0-25	57-100	0-75	0-25
Injektionsmethode	83-100	5-25	75-96	4-25	0-10

Tab 8.: Endoskopische Blutstillungstechniken bei gastroduodenalen Ulzera [42]

Injektionstherapie

Das größte Interesse gilt der Injektionstherapie. Sie erfordert keine kostspieligen Geräte und ist von der Mehrzahl der Endoskopiker sicher durchführbar.

Die primäre Hämostase von weit über 90% zeigt, dass die endoskopischen Blutstillungsmethoden eine hohe Effizienz aufweisen. Ein standardisiertes Verfahren ist nicht vorgegeben, so dass eine Reihe verschiedener Verfahren eingesetzt wird.

In einer Vielzahl von kontrollierten Studien wurden diese Blutstillungsmethoden verglichen. Dabei scheint die endoskopische Injektionsmethode gegenüber anderen Blutstillungsverfahren wie der Thermokoagulation oder der Verwendung von Hämoklipps leichte Vorteile mit Blick auf eine Prognoseverbesserung zu haben [100].

Die Injektionsmethode wird allein oder in Kombination mit Laser- oder Elektrokoagulation durchgeführt. Es werden verschiedene Substanzen sowohl um als auch in die blutende Läsion mit dem Ziel der Hämostase injiziert. Der Einsatz von gewebeschonenden Injektionsverfahren (Adrenalin, Fibrinkleber, Kochsalzlösung) wird bei etwa 60% aller therapeutischen Endoskopien favorisiert, während das gewebedestruierende Polidocanol nur selten eingesetzt wird.

Adrenalin (Suprarenin) bewirkt eine lokale Kompression durch das injizierte Flüssigkeitsvolumen und eine zusätzliche Vasokonstriktion. Bei größeren Ulzerationen wird neben den Gefäßstumpf injiziert. Durch die Applikation einer Sklerosierungssubstanz (Äthoxysklerol) kommt es nach einigen Tagen zur Gefäßobliteration. Soehendra beschreibt das Verfahren als einfach in der Anwendung und kostengünstig (Kosten pro Injektion <0,5 Euro), jedoch äußert er Bedenken hinsichtlich einer uneingeschränkten Anwendung, da nach der Injektion von sklerosierenden Substanzen Magenwandnekrosen beschrieben wurden. Deshalb werden gewebeschonenden Substanzen heute bevorzugt [17,18,46,91,93].

Die Injektionstherapie mit Fibrinkleber zählt zu den nicht-gewebedestruierenden und damit risikoarmen Methoden, durch die die Ulkusheilung beschleunigt und die Effizienz der Blutstillung verbessert werden soll [113].

Bei der Injektion von Fibrinkleber wird der Gefäßstumpf unterspritzt. Der Fibrinkleber setzt sich dabei aus den beiden Komponenten Thrombin, Ca^{++} , FX III und Fibrinogen zusammen. Es entsteht ein Fibringerinnsel. Die Kompression ist lang anhaltend. Soehendra beschreibt die Injektion von Fibrinkleber als aufwendig und kostspielig (>80 Euro pro Injektion) [91].

Eine große europäische Multizenterstudie zeigte, dass mit wiederholten Injektionen von Fibrinkleber im 24 Stunden-Intervall in höherem Ausmaß eine dauerhafte Blutstillung zu erreichen war als durch eine einmalige Unterspritzung mit Fibrinkleber oder Polidocanol [69].

Dagegen ergab eine 1998 publizierte Studie zu dieser Fragestellung keinen Vorteil in der Wiederholung einer endoskopischen Injektionstherapie mit Unterspritzung einer Kombination aus Epinephrin und Fibrinkleber [99]. Der Anteil der Rezidivblutungen war gleich. Transfusionsbedarf, Aufenthaltsdauer, Operationsfrequenz und Letalität ergaben keine Unterschiede in beiden Gruppen.

Diese Ergebnisse lassen noch keine generelle Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz von Fibrinkleber für die endoskopische Therapie der Ulkusblutung zu [113].

Thermotherapie

Dieses Blutstillungsverfahren ist wesentlich kostspieliger und führt zu Blutstillungsraten, die mit denen der Injektionstherapie vergleichbar sind [75].

Durch die mono- oder bipolare Elektrokoagulation wird das blutende Gewebe komprimiert und koaguliert. Blutungen aus Gefäßen bis zu 2 mm Durchmesser konnten gestoppt werden.

Die Neodym-Yag-Laser Koagulation und die Argon-Plasma-Koagulation (APK) sind kontaktfreie, thermische Methoden. Kurze Energieimpulse führen zur Gefäßkoagulation.

Der Neodym-Yag-Laser zeigte im Vergleich zur Injektionstherapie mit Epinephrin-Polidocanol keine verbesserte Blutstillung. Gleiches gilt für die Argon-Plasma-Koagulation [98].

Hämoklipps

Ein mechanischer Gefäßverschluss mittels Applikation eines Gefäßklipps führt zur Blutstillung und gleichzeitig zur Markierung der Läsion für spätere Untersuchungen. Klipps erweisen sich als optimale Methode zur Blutstillung bei zumindest teilweise intakter Schleimhaut, wie zum Beispiel beim Ulcus Dieulafoy und bei Gefäßstümpfen im Randbereich eines peptischen Ulkus. Die Methode ist jedoch schwierig zu handhaben [113].

Die Kosten betragen nach Soehendra mehr als 5 Euro pro Stück [91].

Die Klippapplikation kann im Bereich der Bulbuspitze, der Kardia und proximalen Anteile der kleinen Magenkurvatur erschwert oder aus technischen Gründen unmöglich sein. Ebenso ist die Applikation innerhalb eines tiefen kallösen Ulkus häufig nicht möglich, da der Klipp hier kein Gewebe fasst oder durch die Manipulation sogar eine Blutung induziert oder verstärkt wird [113].

Wenn technisch möglich, ist die Klippapplikation ein sicheres und effektives endoskopisches Blutstillungsverfahren.

2.3.2. Chirurgische Therapie

Bei den Verfahren zur operativen Behandlung der Ulkuskrankheit sind resezierende von nicht-resezierenden Operationstechniken zu unterscheiden.

2.3.2.1. Resektionsverfahren

Bei der operativen Behandlung eines Ulcus ventriculi einschließlich des präpylorischen Ulkus wird die distale Magenresektion vorgenommen. Hierbei wird die Zahl der Belegzellen durch die Entfernung eines Teils von Korpus und Fundus reduziert. Das Antrum wird als Bildungsort des Gastrins entfernt. Das Ulcus ventriculi wird eliminiert. Die basale und maximale Säuresekretion wird um 85-90% reduziert [111].

Billroth I

Es werden 2/3 des distalen Magens unter Mitnahme des ulkustragenden Magenabschnittes reseziert. Die Magendarmpassage wird wiederhergestellt, indem der Magenquerschnitt bis zur Größe des Duodenallumens verkleinert und anschließend eine Gastroduodenostomie End-zu-End durchgeführt wird.

Billroth II

Die distalen 2/3 des Magens werden wie beim Billroth I reseziert. Das Duodenum wird blind verschlossen. Die Rekonstruktion des Speiseweges erfolgt durch eine Anastomosierung des Magenrestes End-zu-Seit mit einer antekolisch hochgezogenen Jejunalschlinge (antekolische Gastrojejunostomie). Distal davon wird zusätzlich eine Seit-zu-Seit Verbindung der zu- und abführenden Jejunalschlinge angelegt, die Braunsche-Fußpunktanastomose. Sie leitet Galle, Duodenalsekret und Pankreassekret kurzschlussartig ab und vermeidet einen Rückfluss in den Magenrest (afferent-loop-syndrom).

Die Y-Roux-Anastomose schaltet einen Gallereflux nahezu komplett aus, indem die erste Jejunalschlinge durchtrennt und deren aborales Ende End-zu-Seit mit dem Magen verbunden wird. Der orale Stumpf wird End-zu-Seit mit der aboralen Jejunalschlinge anastomosiert (y-förmige Jejunojenunostomie) [3].

Intraoperativ kann es zur Verletzung der Milz kommen. Der Milzerhalt ist aus Gründen der Infektabwehr unbedingt anzustreben.

Die gefährlichste Komplikation der Magenresektion ist die Anastomoseninsuffizienz oder die Duodenalstumpfsuffizienz (bei Billroth II-Anastomose) mit nachfolgender lokaler oder auch diffuser Peritonitis. Weitere Komplikationen sind Rezidivblutung, Verletzung des Gallenganges, Dumping, Refluxgastritis oder eine postoperative Darmatonie [11,111].

Zu den funktionellen postoperativen Komplikationen nach Magenresektion gehören das Früh- und Spätdumping. Aufgrund von Absorptionsstörungen kann es zu einem Vitamin B12- und Eisenmangel (agastische Dystrophie) kommen.

Operationstechnisch bedingte Beschwerden sind die des zu kleinen Magens, das seltene Syndrom der zuführenden Schlinge (afferent loop syndrom) und das Syndrom der abführenden Schlinge (efferent loop syndrom) [111].

Eine besonders wichtige Spätkomplikation nach Magenresektion ist die Möglichkeit der Entwicklung eines Magenstumpfkarcinoms auf dem Boden der atrophischen Gastritis [111]. Es empfiehlt sich daher, die Patienten ab dem 15. postoperativen Jahr in zweijährigen Abständen zu gastrokopieren.

Nach Resektionen kommt es in 1-5% zu einem Ulkusrezidiv, dessen operative Ursache die unvollständige Resektion oder verbliebene Antrumschleimhaut im Duodenalstumpf sein kann.

2.3.2.2. Nicht-resezierende Verfahren

Vagotomie

Die Vagotomie wurde in der Vergangenheit als Operationsverfahren beim Ulcus duodeni angewandt. Die präganglionären, efferenten parasymphatischen Fasern des N.vagus werden durchtrennt. Dadurch wird die vagal vermittelte Säuresekretion des Magens vermindert.

Folgende Methoden werden unterschieden:

Trunkuläre Vagotomie:

Die vagale Denervierung des Magen-Darm-Traktes wird durch das Durchtrennen des N.vagus unterhalb des Zwerchfells erreicht. Es kommt zur Säurereduktion und zu einer verlangsamten Entleerung des Magens.

Es muss wegen der gleichzeitigen Denervierung des für die Entleerungsfunktion verantwortlichen Magenabschnitts eine Erweiterungsplastik (Pyloroplastik) ergänzend durchgeführt werden [111]. Die trunkuläre Vagotomie ist heute wegen der Nebenwirkungen wie Gastroplegie und vermehrte Gallensteinbildung nicht mehr gerechtfertigt [11].

Selektive proximale Vagotomie (SPV)

Alle Fasern des Nervus vagus, die zum Fundus und Korpus führen, werden durchtrennt. Dies führt zu einer Unterbrechung der neurohumeralen Sekretionsimpulse zu den Belegzellen.

Die Fasern zum Pylorus und Antrum bleiben mit ihrer Funktion erhalten. Die Antrummotilität bleibt intakt und das Entleerungsverhalten nahezu normal. Eine Säurereduktion um 40-70% wird erreicht.

Diese Technik kann auch laparoskopisch durchgeführt werden. Die Vorteile liegen in der organerhaltenden Operation, der niedrigen Letalität und in dem kürzeren stationären Aufenthalt.

Selektive gastrale Vagotomie (SGV)

Es werden alle zum Magen führenden Äste des N.vagus durchtrennt. Wegen der Beeinträchtigung der Magenentleerung ist ein Drainageverfahren (Pyloroplastik) notwendig [1,111].

2.3.2.3. „Combined Operation“

Es wird eine 2/3-Resektion des Antrums mit einer Anastomose in Form einer Gastroduodenostomie durchgeführt. Durch die gastrale Vagotomie wird der neurohumorale Sekretionsreiz auf die Belegzellen unterbrochen und die kephale Säureproduktion ausgeschaltet.

2.3.2.4. Chirurgische Therapie bei Ulkusblutung

Die chirurgische Blutstillung des Ulcus ventriculi erfordert immer eine vollständige transmurale Exzision des Ulkus. Ein Geschwür könnte nach alleiniger Umstechung erneut bluten, da die arteriellen Gefäße in der Magenwand submukös verlaufen.

Zum anderen sollte durch die histologische Untersuchung des exzidierten Ulkus ein Karzinom ausgeschlossen werden.

Aus technischen Gründen, z.B. bei Riesenulzera oder subkardialen Ulzera, kann die Magenresektion nach Billroth I vorteilhafter sein als eine ausgedehnte Ulkusexzision. Die Resektion sollte im blutungsfreien Intervall und bei stabilen Vitalfunktionen durchgeführt werden [111].

Das blutende Ulcus duodeni an der Bulbushinterwand wird durch Duodenotomie freigelegt und das blutende Gefäß im Ulkusgrund U-förmig umstochen. Zur sicheren Vermeidung einer Rezidivblutung ist die extraluminäre Ligatur der retroduodenal verlaufenden Arterien, der A. gastroduodenalis am Oberrand des Duodenum und der A. pancreaticoduodenalis superior, obligat [11].