

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Trans-
plantationschirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

**Risikofaktoren und Komplikationen des Ulcus duodeni
an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
im Zeitverlauf von 1989 bis 2000**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Caroline Miriam Ademi
aus Tübingen**

2005

Dekan: Professor Dr. C. Claussen
1. Berichtserstatter: Privatdozent Dr. T. T. Zittel
2. Berichtserstatter: Privatdozentin Dr. I. Kötter

Meinen Großeltern

Meinen Eltern

Und meinem Mann

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Epidemiologie des Ulcus duodeni | 6 |
| 1.2 | Klinisches Erscheinungsbild des Ulcus duodeni | 7 |
| 1.3 | Diagnose | 13 |
| 1.4 | Therapie | 14 |
| | 1.4.1 Medikamentöse Therapie | 15 |
| | 1.4.2 Operative Therapie | 19 |
| | 1.4.3 Operationsverfahren | 22 |
| 1.5 | Zielsetzung und Fragestellungen | 24 |

2. Patienten, Methoden

| | | |
|-----|------------------------|----|
| 2.1 | Patientengut | 25 |
| 2.2 | Material und Methoden | 25 |
| 2.3 | Dokumentationsbogen | 27 |
| 2.4 | Statistische Verfahren | 28 |

3. Ergebnisse

| | | |
|-----|---|----|
| 3.1 | Patientengut | 29 |
| 3.2 | Häufigkeit kombinierter Ulcera | 30 |
| 3.3 | Alters- und Geschlechtsverteilung bei Ulcus duodeni | 31 |
| 3.4 | Risikofaktoren bei Patienten mit Ulcus duodeni | 36 |
| 3.5 | Dauer des stationären Aufenthaltes bei Patienten mit Ulcus duodeni | 42 |
| 3.6 | Anzahl der Komplikationen bei Patienten mit Ulcus duodeni | 44 |
| 3.7 | Ulcustherapie | |
| | 3.7.1 Medikamentöse Therapie | 50 |
| | 3.7.2 Operative Therapie/ Operationsverfahren | 51 |
| 3.8 | Letalität bei Ulcus duodeni | 58 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 4. Beantwortung der Fragen | 59 |
| 5. Diskussion | 62 |
| 6. Zusammenfassung | 73 |
| 7. Literaturverzeichnis | 75 |
| 8. Tabellarischer Anhang | 89 |
| 9. Danksagung | 93 |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Ulcus duodeni

Nach Autopsiebefunden bildete das Ulcus ventriculi den Hauptanteil der peptischen Ulcuserkrankungen bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts, wobei überwiegend Frauen betroffen waren. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts stieg die Zahl der peptischen Ulcuserkrankungen. Die Anzahl der Ulcera duodeni nahm so stark zu, dass sie nun die Anzahl der Ulcera ventriculi überstieg. Im gleichen Zeitraum verschob sich das Geschlechterverhältnis der an einem Ulcus duodeni erkrankten Patienten mehrheitlich zu den Männern (Langmann MJS 1976). Diese Entwicklung setzte sich in der 1. Hälfte des 20. Jahrhunderts fort. Ab 1960 war erst in den USA, dann auch in Europa ein Rückgang des Ulcus duodeni zu beobachten sein (Üexküll T, Schüffel W 1996).

In verschiedenen Studien über die jährliche Inzidenz des Ulcus duodeni wurden Werte zwischen 0,38 und 2,70 pro 1000 Einwohner ermittelt, wobei das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen zwischen 1,7 - 4,2 : 1 lag (Arnold R 1978; Watanabe Y, Kurata JH, Kawamoto K 1992; Kuremu RT 2002). Die letzte größere epidemiologische Studie an 1475 Ulcus duodeni Patienten wurde im Jahre 1975 in Kopenhagen durchgeführt und ergab für das Ulcus duodeni ein mittleres Erkrankungsalter von 49 Jahren, die größte Ulcusinzidenz kam in der Altersgruppe von 35. bis zum 55. Lebensjahr vor (Bonnievie O 1975).

Klinische Symptome können bei der Ulkuskrankheit völlig fehlen, entsprechend sind nur Schätzungen der wahren Auftretungshäufigkeiten möglich (Sonnenberg A, Blum AL et al. 1980). Hierdurch lassen sich variierende Zahlen erklären. Die Prävalenz des Ulcus pepticum (Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi gemeinsam) liegt in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland bei etwa 2%, wobei das Ulcus duodeni etwa doppelt so häufig auftritt wie das Ulcus ventriculi (Üexküll T, Schüffel W 1996). Ein anderer Autor gibt an, dass die Prävalenz des Ulcus duodeni mit 1,4% der Bevölkerung fünffach höher sei als die des Ulcus ventriculi (Schepp W 1998).

1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Definition

Ausschließlich auf die Mukosa beschränkte Läsionen werden als Erosionen bezeichnet (Schaube H et al. 1994), während ein Schleimhautdefekt, der kraterförmig über die Lamina muscularis mucosae hinaus in die Duodenalwand penetriert, als *Ulcus duodeni* bezeichnet wird (Arnold R 1978; Hölscher AH, Siewert JK 1992).

Die Diagnose *Ulcus duodeni* wird gestellt, wenn das Geschwür im Bulbus duodeni oder im Duodenum lokalisiert ist. Beim *Ulcus duodeni* handelt es sich fast immer um eine benignes Geschwür (Arnold R 1978). Bei einer Ulkus-Lokalisation im Pylorus spricht man von einem *Ulcus ventriculi*.

Äthiologie und Pathogenese

Die Entstehung eines *Ulcus duodeni* kann auf die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen protektiven und aggressiven Faktoren im Bereich der Duodenalschleimhaut zu Gunsten der aggressiven Faktoren zurückgeführt werden.

Die Feststellung von Schwartz (1910) wonach „ohne sauren Magensaft kein peptisches Geschwür“ entsteht, ist weiterhin gültig. Gleichzeitig spielen aber auch Störungen protektiver Mechanismen eine Rolle (Arnold R 1978; Üexküll T, Schüffel W 1996). Die wesentlichen protektiven Faktoren sind dabei die Schleimbarriere der Schleimhaut, deren wichtigsten Bestandteile NANA (N-azetylneuramin-säurehaltige Glykoproteine) sowie HCO_3^- (Bikarbonat) sind. Auch spielt EGF (epidermaler Wachstumsfaktor) bei der schnellen Regeneration des Oberflächenepithels eine Rolle. Prostaglandine, wie z.B. Prostaglandin E_2 , werden in der Duodenalschleimhaut produziert und hemmen über PGE_2 - Rezeptoren der Parietalzellen die Säuresekretion und stimulieren die Bikarbonatproduktion. Weiter ist die subepitheliale Schleimhautdurchblutung von Bedeutung, da sie zur Aufrechterhaltung der Schleimbarriere und der Regeneration des Oberflächenepithels beiträgt, hierbei spielt Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide, NO) eine wichtige Rolle. Die Säuresekretion und die Durchblutung der Magenschleimhaut werden stimuliert durch den N. vagus, durch

Prostaglandine, durch Histamin und durch Gastrin. Hemmende Faktoren der Durchblutung sind Stress, Rauchen, NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika), H₂-Antagonisten und H⁺/K⁺ - ATPase-Blocker. Aufgrund familiärer Häufungen sind an der Ulcusgenese möglicherweise hereditäre Faktoren beteiligt.

Die aggressiven Faktoren werden in endogene und exogene Faktoren unterteilt. Zu den endogenen Faktoren gehören neben der Magensäure (HCl) auch Pepsin, Gallensäuren und Lysolecithin. Zu den exogenen Faktoren gehören Helicobacter pylori, Rauchen, NSAR, Corticosteroide und Stress (Bredung R, Hager K 1995; Gross M, Herrmann C 1999).

Die Hypersekretion von Magensäure und Pepsin ist ein entscheidender pathogenetischer Faktor, mehr als 50% der Patienten mit Ulcus duodeni weisen im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Sekretion auf. Studien belegen, dass die Parietalzellmasse und Parietalzelldichte erhöht sind (Lam SK, Sircus W 1975; Schepp W 1998). Diese weisen eine erhöhte Sensibilität gegenüber Pentagastrin und Histamin auf (Arnold R 1978). Die nächtliche Sekretion ist deutlich gesteigert, die Sekretionsrate pro Tag ist doppelt so hoch wie bei Gesunden (Schepp W 1998). Eine Zunahme der Säuresekretion kann u. a. durch einen erhöhten Vagotonus verursacht werden, worauf Günzberg schon im Jahre 1852 aufmerksam machte (Günzberg 1852).

Eine Zunahme von Säure und Pepsin im Bulbus duodeni kann auch durch eine gesteigerte Magenmotilität oder durch eine gestörte Neutralisation von Magensäure und Pepsin durch zu kurze Verweildauer im Magen entstehen. Ältere Studien scheinen diese These zu belegen (Fordtran J, Walsh J 1973; Malagelada JR et al. 1977). Andere Autoren stellten diese beschleunigte Entleerung nicht fest (George 1968, Hunt 1957).

Fiddian – Green und seine Mitarbeiter fanden in einer Studie 1976 heraus, dass es eine enge Korrelation zwischen dem Risiko einer Erkrankung an einem Ulcus duodeni und einer erhöhten Säuresekretion gibt. Jedoch kann nicht bei allen Patienten eine Zunahme der Säuresekretion der alleinige pathophysiologische Faktor sein, da weitere Beobachtungen zeigten, dass trotz maximaler Suppression der Säuresekretion, die durch chirurgische Eingriffe

wie Vagotomie und Antrektomie erreicht werden kann, in 5 – 10% der Fälle Rezidive auftraten (Fiddian-Green 1976).

Der *Helicobacter pylori* (HP), welcher zum ersten Mal 1983 in der Literatur beschrieben wurde (Warren JR, Marshall BJ 1983) ist heute als Hauptverursacher des *Ulcus duodeni* anzusehen (Calam J 1998; Calam J 1999). Der Anteil HP-assoziiierter *Ulcerata duodeni* wird in älteren Studie mit bis zu 95% (Graham DY 1993; Gustavson LE et al. 1995; Calam J 1998), in neueren mit etwa 90% aller *Ulcerata duodeni* angegeben (Gross M, Herrmann C 1999; Hirschowitz BI 2003). Die Mehrheit der mit HP infizierten Bevölkerung entwickelt aber nie eine klinische Symptomatik. Nur ungefähr 10% entwickeln ein peptisches *Ulcus* (Kashiwagi H 2003). Der Übertragungsweg von HP ist von Mensch zu Mensch auf oralem und fäkal – oralem Weg möglich (Breuer T, Malaty HM 1997). Bei der Mehrzahl der HP-infizierten Menschen kommt *Helicobacter pylori* auch im Mundspeichel, eventuell auch in dentalen Plaques vor (Leung WK et al. 1999; Parsonnet J et al. 1999). In entwickelten Ländern liegt die Prävalenz einer *Helicobacter pylori*-Infektion bis zum 20. Lebensjahr unter 20%, danach steigt sie in der älteren Bevölkerung auf bis zu 50% an. In ärmeren Ländern liegt die Prävalenz deutlich höher. Das Bakterium findet im Magen unter dem Mucus eine Existenznische und entkommt so der Magensäure (Icatlo FC et al. 2000). Durch Flagellen ist das Bakterium mobil und durchdringt den Mucus. Mit Hilfe des Enzyms Urease wird aus Harnstoff Ammoniak gebildet, wodurch sich um das Bakterium ein alkalisches Mikromilieu bildet. Da eine zu starke Alkalisierung wiederum das Bakterium schädigt, kann es durch die P – Typ – ATPase NH_4^+ gegen H^+ Ionen austauschen, um sich selbst ein ideales Mikromilieu zu schaffen. Mit seinen Adhäsionsmolekülen bindet sich *H. pylori* an die Epithelzellen der Magenschleimhaut (= Gewebstropismus). Krankmachende Eigenschaften erlangt *H. pylori* durch bestimmte Toxine (vakuolisierendes Zytotoxin, VacA) und durch bestimmte Oberflächenantigene (Zytotoxin – assoziiertes Antigen A, CagA). Besonders das CagA-positive und VacA s1-positive Bakterium wird mit der Ulcuserkrankung in Verbindung gebracht (Warburton VJ et al.1998; Hamlet A et al. 1999; Blaser MJ, Smith PD 1999). Weitere Pathogenitätsfaktoren des

Bakteriums sind GIF (wachstumshemmender Faktor), Hämolyisin, Urease, Neuramindase und Hitzeschockproteine.

Weiterhin erzeugt *Helicobacter pylori* Fettsäuren, die die Protonenpumpe hemmen. Durch die Bindung des Bakteriums an die Epithelzellen findet eine Aktivierung der Produktion epithelialer Zytokine und Interleukin 8 statt. Die Entzündung des Magenepithels regt weitere Zellen zur Mediatorenfreisetzung an, welche Neutrophile und andere Entzündungszellen aktivieren. T-Helferzellen erkennen die Antigene und bilden Zytokine, B-Zellen transformieren sich in Plasmazellen und produzieren IgG – und IgA – Antikörper. Die Antikörper erkennen mikrobielle Antigene auf dem Epithel, wodurch es zur Epitheldestruktion kommt. Neutrophile produzieren proteolytische Enzyme und Sauerstoffmetaboliten, welche die Epithelzellen ebenfalls schädigen (Schepp W 1998). Die letztendlich resultierende Gastritis und die weiter bestehende *H. pylori*-Infektion steigert die Freisetzung des Hormons Gastrin, indem die Dichte der Somatostatin-produzierenden D-Zellen im Antrum reduziert wird (Mc Coll 1997; Calam J 1999; Calam J 2000). Da Somatostatin die Gastrinzellen hemmt, resultiert daraus eine Zunahme der Gastrin- und Magensäuresekretion.

Die durch NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) induzierten Ulcera duodeni nehmen zu (Rösch W, Malfertheiner P 1997). NSAR sind derzeit die zweithäufigste Ursache für die Ulcus duodeni Erkrankung (Calam J 1998) und verantwortlich für etwa 10% der Ulcera duodeni. Weiterhin sind sie an den meisten Komplikationen, wie z.B. Blutungen, Perforationen oder Stenosen (Lanas A 2001), ursächlich beteiligt. Hierbei spielen die neutrophilen Granulozyten eine wichtige Rolle. Durch Bildung freier Radikale nach endothelialer Adhäsion kommt es zum Spasmus submuköser Venolen und dadurch zu einer ischämischen Nekrose. Auch ändern sie die Schleimhautintegrität durch Hemmung der Cyclooxygenase des Magens, hierdurch wird z.B. das protektive Prostaglandin E₂ vermindert gebildet (Junginger T 1999).

Acetylsalicylsäure (ASS) als wichtigstes NSAR reduziert die Mucosabarriere, hemmt die Prostaglandinsynthese, beeinträchtigt die

interzellulären Verbindungen und die Schleimzusammensetzung und führt in der Summe zu Erosionen und Ulcera der Magenschleimhaut (Arnold R 1978; Graham DY, Smith JL 1986). Bereits die Einnahme niedriger Dosen von ASS (ab 75 mg/die), z.B. zur Reduzierung des Herzinfarkttrisikos, kann zu Ulcera im Gastrointestinaltrakt führen (Shiotani A, Graham DY 2002). Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung erhöht sich um 2,5% pro Jahr durch die Einnahme von ASS (Derry S, Loke YK 2000). 1-2% der Patienten werden durch die Einnahme von ASS eine Komplikation, am häufigsten die Blutung, entwickeln (Frezza M, Gorji N, Melato M 2001).

Nikotin führt zu einem duodenogastrischen Reflux, wodurch Stoffe wie Gallensäure, Lysolecithin in den Ulcusgrund gelangen. Weiterhin wird die Bikarbonatsekretion der Pankreas gehemmt (Arnold 1978; Konturek et al. 1972). Nikotin steigert die nächtliche Säuresekretion und wirkt so ulzerogen. Eine Studie aus Japan belegt, dass Raucher häufiger an Ulcus duodeni erkranken als Nichtraucher oder ehemalige Raucher (Ishii T, Kuyama Y 2002). Auch steigt das Risiko mit steigendem Konsum. Auf eine gesteigerte Ulcusprävalenz in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum wies Brown hin. Die Prävalenz betrug 6,6% bei Nichtrauchern, 9,2% bei bis zu 19 Zigaretten pro Tag, und 13% bei mehr als 20 Zigaretten pro Tag (Brown 1976). Außerdem steigert das Rauchen das Risiko einer Ulcusperforation um das zehnfache (Svanes C et al. 1997).

Genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle bei der Ätiologie des Ulcus duodeni. Ein gehäuftes familiäres Vorkommen, insbesondere bei eineiigen Zwillingen, beweist dies. Eine genetische Disposition erhöht das Risiko etwa um das 2- bis 3-fache (Doll R, Kellock TD 1951). Weiter ist das Risiko für Träger der Blutgruppe 0 um das 30- bis 50-fache erhöht, an einem Ulcus duodeni zu erkranken (Aird I et al. 1954). Da bei Patienten mit Ulcus duodeni die Blutgruppenantigene seltener in den Speichel sezerniert werden als bei Patienten mit Ulcus ventriculi, bezeichnet man sie als „non-secretors“ (Clarke CA, Cowan WK 1955). Neuere Befunde zeigten, dass bei Trägern des Lymphozytenantigens (HLA) B 5 ein Ulcus duodeni signifikant häufiger auftritt. Dieses genetische Merkmal bedeutet eine um das 2,9 fache höhere

Prädisposition, an einem Ulcus duodeni zu erkranken, als die Kombination Blutgruppe 0 und „non-secretor“ (Rotter JI, Rimoin DL 1977).

Eine seltene Ursache des Ulcus duodeni kann auch das Zollinger-Ellison-Syndrom mit Hypergastrinämie sein (Soll AH 1993; Khuroo MS et al. 1997).

Symptome des Ulcus duodeni

Epigastrische Schmerzen sind das häufigste Symptom des Ulcus duodeni. Der Schmerz tritt im mittleren Epigastrium oberhalb des Nabels auf, kann aber auch in das rechte Epigastrium, den Unterbauch oder den Rücken ausstrahlen. Bei Ausstrahlung der Schmerzen in den Rücken muss eine Penetration in Betracht gezogen werden.

Für das Ulcus duodeni ist der Nüchternschmerz charakteristisch. Die Schmerzen treten vor allem mehrere Stunden nach der Nahrungsaufnahme oder nachts auf. Nach Nahrungsaufnahme kann es durch Pufferung der Säure zu einer Besserung der Beschwerden kommen. Andererseits ist es möglich, dass säurehaltigen Getränke oder Speisen die Beschwerden verstärken.

Übelkeit und Erbrechen können ebenfalls auftreten, da das Ulcus duodeni durch eine Schwellung im Bulbus duodeni oder in Folge Vernarbungen im Bulbus duodeni die Magenentleerung behindern kann. Weiterhin kann es durch Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme und durch Erbrechen zu Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust kommen. Blutungen können sich als Bluterbrechen oder Teerstuhl manifestieren.

Ein Ulcus duodeni kann auch asymptomatisch bleiben. Studien aus der Schweiz haben gezeigt, dass junge, gesunde Patienten mit Ulcus duodeni nur etwa zur Hälfte über typische Ulcussymptome klagen, ältere Patienten haben sogar in unter 10% der Fälle Symptome (Sonnenberg A, Blum AL et al. 1980). Häufig werden Symptome auch durch Komplikationen verursacht. Etwa 20% der Ulcera duodeni führen zu Komplikationen, am häufigsten treten Blutung, seltener eine Perforation, eine Penetration oder eine Stenose auf (Häring R 1997; Junginger T 1999).

Die Symptome der Blutung werden durch die Blutungsintensität bestimmt. Dies kann bei niedriger Blutungsintensität in Form von hellrotem oder

kaffeesatzartigem Erbrechen oder in Form von Teerstuhl (schwarzgefärbter Stuhl aufgrund geringer Blutbeimischung) auftreten. Bei stärkerer Blutung tritt hellroter Stuhl auf oder es kann zur Kreislaufreaktionen kommen (Tachykardie bis hin zum Volumenmangelschock). Die Symptome der Perforation sind davon abhängig, ob es sich um eine freie oder um eine gedeckte Perforation handelt. Bei einer Perforation in die freie Bauchhöhle mit konsekutiver Peritonitis kommt es zum akuten Abdomen mit der Notwendigkeit einer Operation. Bei der gedeckten Perforation ist die Peritonitis lokal begrenzt und kann inapparent bleiben oder zu einer verspäteten Diagnosestellung oder Operation führen.

Bei der Penetration liegt ein Durchbruch in ein benachbartes Organ vor (Pankreas, Leber, Kolon), was entsprechend zu einem lokalisierten Schmerz führen kann.

Zu den Spätkomplikationen gehört die narbige Magenausgangsstenose im Bulbus duodeni. Die Symptome sind ein Völlegefühl nach der Nahrungsaufnahme, Aufstoßen, Übelkeit und Erbrechen, in seltenen Fällen auch eine Gewichtsabnahme (Häring R 1997).

1.3 Diagnose

Anamnese einschließlich der Frage nach der Einnahme von NSAR und die körperliche Untersuchung mit Palpation und rektal-digitaler Untersuchung können Hinweise auf einen Ulcus duodeni geben. Bei klinischen Symptomen wie z.B. epigastrischen Beschwerden oder Teerstuhl besteht der Verdacht auf ein Ulcus duodeni. Eine Differenzierung zum Ulcus ventriculi ist in der Regel nicht eindeutig möglich, weshalb eine Gastroduodenoskopie erforderlich ist. Sie dient der Diagnose und der Kontrolle des Therapieerfolgs. Bei der Endoskopie kann eine Biopsie entnommen werden, einerseits zur Dignitätsbestimmung bei Ulcus ventriculi, andererseits für den Urease-Test zum Nachweis einer H. pylori-Infektion. Eventuell bestehende Blutungen können durch endoskopische Techniken umgehend gestillt werden. Generell kann man bei einem unauffälligen Ulcus duodeni auf die Biopsie verzichten, da dies im Gegensatz zum Ulcus ventriculi praktisch nie maligne ist (Ottenjann R 1978).

Da bei etwa 90% der Ulcera duodeni eine Helicobacter pylori-Infektion zugrunde liegt, muss ein Helicobacter pylori-Test möglichst immer durchgeführt werden. Hierzu werden bei Patienten mindestens zwei Biopsien aus dem Antrum entnommen. Bei einer antibiotischen Vorbehandlung müssen zwei weitere Proben aus dem proximalen Magen entnommen werden, da es durch die Behandlung zu einer Abnahme der Keimzahl im distalen Magen kommen kann. Beim Urease-Test wird durch die Urease-Aktivität des Bakteriums aus zugegebenem Harnstoff Ammoniak abgespalten, wodurch der pH-Wert der Probelösung steigt. Dies kann mit Hilfe eines Farbstoffindikators sichtbar gemacht werden durch einen Farbumschlag von gelb nach rot (Junginger T 1997). Bei unkompliziertem Ulcus duodeni ist eine Kontrolle der Helicobacter pylori-Eradikation durch den ^{13}C -Harnstoff-Atemtest mit radioaktiv markierten Kohlenstoff ausreichend. Hierbei wird durch die Urease des Helicobacter pylori aus dem ^{13}C -Harnstoff radioaktiv markiertes CO_2 freigesetzt, welches in der Atemluft nachgewiesen wird (Junginger T 1999; Graham DY, Klein PD 2000).

Bei der Labordiagnostik ist das Blutbild der wichtigste Parameter. Eine Änämie durch akute oder chronische Blutung kann so bestätigt oder ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom mit einem Gastrin-bildenden Tumor muss der Gastrinspiegel mehrfach nüchtern, gegebenenfalls auch nach Stimulation mit Sekretin untersucht werden (Ottenjann R 1978).

1.4 Therapie des Ulcus duodeni

1.4.1. Medikamentöse Therapie

Das Ziel der Therapie ist die Heilung des Ulcus duodeni und die Vermeidung eines Rezidivs. Da ein Ulcus duodeni nicht maligne entartet, wird ein unkompliziertes Ulcus duodeni immer medikamentös behandelt. Hierbei muss zwischen Helicobacter-positiven und Helicobacter-negativen Ulcus duodeni unterschieden werden. Bei einem Helicobacter-positiven Ulcus duodeni ist die kausale Therapie die Eradikation des Helicobacter pylori, zur Beschleunigung der Abheilung erfolgt eine Hemmung der Säuresekretion für 3-4 Wochen. Bei

Helicobacter-negativen und NSAR-induziertem Ulcus duodeni muss das NSAR abgesetzt werden, gleichzeitig erfolgt eine Säureblockade für 3-4 Wochen.

Erwähnt sei hier die hohe Spontanheilungsrate bei der Ulcuserkrankung. In einer Studie von Scheurer und Mitarbeitern zeigte sich, dass unter einer Therapie mit Placebo 73,3% der Ulcera duodeni innerhalb von 6 Wochen abheilten (Scheurer U et al. 1977).

Antazida

Antazida sind Basen auf Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Basis, die zur Neutralisierung der sezernierten Magensäure eingesetzt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Retention von resorbiertem Magnesium oder Phosphat kommen.

H₂-Blocker

H₂-Rezeptoren sind die Histaminrezeptoren der Belegzellen des Magens. Histamin wird in den Mastzellen des Magens gebildet und durch vagale Stimulation und Gastrin freigesetzt. Durch die Stimulation der H₂-Rezeptoren wird die Säureproduktion der Belegzellen angeregt, H₂-Blocker können die Histaminwirkung an den H₂-Rezeptoren antagonisieren und entfalten so eine kompetitive, dosisabhängige sekretionshemmende Wirkung (Hentschel E 1978).

Protonenpumpenhemmer

Protonenpumpenhemmer hemmen die H⁺/K⁺ ATPase, die das Schlüsselenzym der Säuresekretion darstellt (Steinhausen M, Gulbins E 2003). Durch sie wird der aktive Transport von H⁺-Ionen aus den Parietalzellen in das Magenlumen gehemmt.

Mukosaprotektive Substanzen

Prostaglandine spielen beim Erhalt der Schleimhautintegrität eine entscheidende Rolle. Das protektive Prostaglandin E₂ stimuliert die

Bikarbonatproduktion, die Mucussekretion, den Blutfluss, sowie die Zellproliferation.

ASS vermag in therapeutischen Dosen wie ein NO-Donor in den Endothelzellen den NO-cGMP-Signalübertragungsweg zu aktivieren. Ein Anstieg von NO und cGMP verbessert die Schutzfunktion des Endothels vor Antioxidantien und die Endothelintegrität (Wu R et al. 2002; Großer N, Schröder H 2003).

Antibiotische Therapie

Seit der Entdeckung von *H. pylori* wurde zunehmend klar, dass dauerhafte Therapieerfolge nur durch eine *Helicobacter pylori*-Eradikation zu erzielen sind, sofern eine Infektion vorliegt (Hopkins RJ et al. 1996). Auch bei permanenter Einnahme eines Säurehemmers waren bei *Helicobacter pylori*-Infektionen nur 13-20% der Patienten mit *Ulcus duodeni* nach einem Jahr rezidivfrei (Armstrong D et al. 1994; Dammann HG, Walter TA 1993), während nach einer erfolgreichen Eradikationstherapie die Rezidivrate nur 2% betrug (Bayerdörffer E et al. 1995).

Duale Therapie

Die erste Therapie mit zufriedenstellenden Eradikationsergebnissen bei guter Verträglichkeit war die duale Therapie mit Omeprazol, einem Protonenpumpeninhibitor, und Amoxicillin (Bayerdörffer E et al. 1992). Ein Nachteil der Kombinationstherapie ist die Misserfolgsrate aufgrund mangelnder Compliance der Patienten. Werden weniger als 90% der Tabletten eingenommen, so sinkt die Eradikationsrate deutlich. Hinzu kommt, dass die Therapiedauer 14 Tage betragen sollte (Labenz J et al. 1994). Eine höhere Omeprazoltagesdosis führte zu einer höheren Eradikationsrate (Miehlke S et al. 1997). Die Tagesdosis sollte auf mindestens zwei Gaben verteilt werden, was bei schlechter Compliance ein Problem darstellen kann (Axon ATR 1994). Rauchen beeinträchtigte ebenfalls den Therapieerfolg (Labenz J et al. 1994).

Triple-Therapie

Durch Entwicklung der 7tägigen Triple-Therapie mit geringerer Anfälligkeit bezüglich der Compliance wird die duale Therapie nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt, wie z.B. bei Resistenzproblemen. Die gastrale Mukusschicht weist luminal einen sauren pH-Wert von unter 2, an der gastralen Epitheloberfläche einen neutralen pH-Wert von 7 auf. Durch die Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor wird nicht nur eine schnellere Abheilung des Ulcus duodeni durch die Hemmung der Säuresuppression erzielt, sondern auch eine Anhebung des luminalen pH-Wertes, wodurch die antibakterielle Wirkung von Amoxicillin und Clarithromycin verstärkt wird. Ein Vorteil von Metronidazol ist, dass es auf Grund seines niedrigen pK-Werts im Magen in der nicht ionisierten Form vorliegt und so wahrscheinlich besser durch die Bakterienwand dringt (Kareemi M et al. 1996).

Folgende Therapieschemata kommen zum Einsatz

► Clarithromycin, Metronidazol, PPI (= Protonenpumpeninhibitor)

Therapiedauer 7 Tage:

- Clarithromycin 2 X 250 mg
- Metronidazol 2 X 400 mg
- Omeprazol 1-2 X 20 mg

Die Eradikationsrate liegt bei 85% (Lerang F et al. 1997). Eine primäre Resistenz gegen Metronidazol senkt die Eradikationsrate um ca. 15% (Peitz U et al. 1996).

► Clarithromycin, Amoxicillin, PPI

Therapiedauer 7 Tage:

- Clarithromycin 2 X 500 mg
- Amoxicillin 2 X 1 g
- Omeprazol 1-2 X 20 mg

Die Rate von unerwünschten Nebenwirkungen ist im Vergleich zur obigen Triple-Therapie höher, die Therapie wurde aber in weniger als 2% der Fälle in Folge dessen abgebrochen (Labenz J et al. 1997).

► Amoxicillin, Metronidazol, PPI

| | | |
|-------------------------|----------------|------------|
| Therapiedauer 12 Tage : | - Amoxicillin | 3 X 750 mg |
| | - Metronidazol | 3 X 400 mg |
| | - Omeprazol | 2 X 20 mg |

Die letztgenannte Triple-Therapie ist den beiden vorigen Triple-Therapien unterlegen (Lind T et al. 1996). Eine Ursache hierfür könnte die längere Einnahmedauer mit eventuellen Problemen bei der Compliance sein. Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte hat die Triple-Therapie mit Clarithromycin, Amoxicillin und PPI empfohlen. Bei Amoxicillinunverträglichkeit kann auf die Tripel-Therapie mit Clarithromycin, Metronidazol und PPI zurückgegriffen werden.

Bei einer Reinfektion (ungefähr 0,5 bis 2%) kann die Eradikation mit einer Triple-Therapie wiederholt oder eine Langzeittherapie angewandt werden (Junginger T 1999). Bei Versagen der Therapie muss über eine alternative Therapie nachgedacht werden. Die erneute Therapiewahl wird von eventuell vorliegenden Resistenzen gegenüber Metronidazol und Clarithromycin beeinflusst (Dore MP et al. 2000). Zum Einsatz kommen auch Bismut-haltige Vierfach-Regimes, die auch bei Resistenzen noch greifen können.

Bei der medikamentösen Therapie eine Helicobacter-negativen, NSAR-induzierten Ulcus duodeni gilt der Leitsatz, dass allein das Absetzen der Noxe und eine vorübergehende Säuresuppression in der Regel eine Heilung herbeiführen. Zu Rezidiven kommt es meist nach erneuter Einnahme von NSARs (Rösch W et al. 1997). Kann auf eine weiterführende NSAR-Einnahme nicht verzichtet werden, so erfolgt die Ulcustherapie mit einem PPI oder einem H₂-Rezeptorantagonisten für 4 bis 6 Wochen (Junginger T 1999). PPIs sind in dieser Konstellation den H₂-Blockern deutlich überlegen (Rösch W et al. 1997), der Therapieerfolg muss nach 4 bis 6 Wochen kontrolliert werden. Zum Teil ist auch eine Dauertherapie mit einem PPI oder einem H₂-Blocker erforderlich.

1.4.2. Operative Therapie

Die Indikation zur operativen Therapie besteht heutzutage ausschließlich bei Komplikationen. Diese können eine endoskopisch nicht stillbare Blutung, eine Perforation, eine Penetration oder eine Pylorusstenose mit symptomatischer Magenentleerungsstörung sein (Zittel TT et al. 2000; Shiotoni A, Graham I 2002). 2/3 der Operationen werden aufgrund einer Perforation mit begleitender Peritonitis durchgeführt, 1/3 aufgrund einer endoskopisch nicht stillbaren Blutung (Bulut O et al. 1996). In seltenen Fällen ist die operative Therapie auch bei der Penetration (Hermansson M et al. 1997) und bei Pylorusstenosen (Khullar SK, DiSario JA 1996) induziert. Elektive Ulcus-Operationen gehören seit der Umstellung der medikamentösen Therapie auf PPI und HP-Eradikation praktisch der Vergangenheit an (Paimela H et al. 2004). In den achtziger Jahren sank die Zahl elektiver Ulcus-Operationen allein um 70% (Mc Connell DB et al. 1989).

Die Anzahl der Notfalloperationen bei peptischen Ulcera blieb allerdings zum Teil konstant (Paimela H et al. 1991; Taylor TV 1989; Tokunaga Y et al. 1998), oder nahm in Finnland zwischen 1987 bis 1999 sogar signifikant zu (Paimela H et al. 2004).

Blutung

Die häufigste Ursache für gastrointestinale Blutungen sind peptische Ulcera (Rockall TA et al. 1995; Laine L, Peterson WL 1994), und die häufigste Komplikation des Ulcus duodeni ist die Blutung (Vaira D et al. 1997). Der größte Teil der Blutungen, etwa 80–85%, kommt spontan zum Stillstand (Stabile BE, Passaro E 1993; Laine L, Peterson WL 1994; Chung SCS 1997).

Die Indikationsstellung zur endoskopischen oder chirurgischen Therapie hängt von der Blutungsaktivität, der Blutungsintensität und der Lokalisation ab. Zur Einteilung der Blutungsaktivität durch die Endoskopie benützt man die Klassifikation nach Forrest (1974):

| Forrest Klasse | Merkmale | Häufigkeit | Häufigkeit von Rezidivblutungen | Letalität |
|----------------|--------------------------|--------------|---------------------------------|-------------|
| I a | Spritzende Blutung | 18% (4-26%) | 55% (17-100%) | 11% (0-23%) |
| II b | Sickerblutung | | | |
| II a | Sichtbarer Gefäßstumpf | 17% (4-35%) | 43% (0-81%) | 11% (0-21%) |
| II b | Koagelbedecktes Ulcus | 17% (0-49%) | 22% (14-36%) | 7 % (5-12%) |
| III | Unauffällige Läsion | 20% (0-42%) | 10% (0-13%) | 3 % (0-10%) |
| | Unauffälliger Ulcusgrund | 42% (19-52%) | 5% (0-10%) | 2 % (0-3%) |

Die Daten von Forrest aus dem Jahr 1974 (Forrest JAH et al. 1974) gelten heute nur noch bedingt und wurden deshalb zusätzlich mit Daten aus dem Jahr 1994 aktualisiert (Werte in Klammern; Laine L, Peterson WL 1994). Mittlerweile konnte die Häufigkeit der Rezidivblutung und die Letalität deutlich gesenkt werden.

Die Notfallendoskopie zur initialen Blutstillung gelingt in 95-99% der Fälle, in 85-95% der Fälle ist die endoskopische Blutstillung ausreichend (Kapetanakis AM et al. 1997; Wang BW et al. 1998; Lau JYW et al. 1999).

Bei 1,5-2% ist die Blutung trotz endoskopischer Therapie nicht stillbar, so dass ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist (Lau JYW et al. 1999). Bei insgesamt 5-10% der Patienten mit blutenden Ulcera ist eine Notfalloperation unabdingbar, sei es aufgrund von einer nicht stillbaren Blutung oder aufgrund von einer Rezidivblutung, die bei ungefähr 15-20% der Patienten trotz der endoskopischen Blutstillung auftritt. (Khuroo MS et al. 1997; Sivak MV et al. 1997; Rutgeerts P et al. 1997; Sontheimer J 1998). Ulcera duodeni haben im Vergleich zu Ulcera ventriculi eine niedrigere Rezidivblutungs- und Mortalitätsrate (Vaira D et al. 1997). Die initiale endoskopische Blutstillung eines blutenden peptischen Ulcus kann bei Sickerblutungen (Forrest Ib) oder fibrinbelegten Ulcera mittels Injektion von Adrenalin (1:100000) und bei Forrest Ia oder IIa mittels Applikation von Hämoclips bei sichtbarem Gefäß erfolgen. Eine Überlegenheit des kostenintensiven Fibrins gegenüber dem Adrenalin ist nicht belegt (Mössner J, Caca K 2003). Weiterhin kommt eine neuere Metanalyse zu dem Schluss, dass eine nach 24 Stunden durchgeführte Kontrollendoskopie mit erneuter Unterspritzung das Rezidivblutungsrisiko senkt bei gleichzeitiger hochdosierter PPI-Gabe (Lin HJ et al. 1998). Die

Operationsfrequenz und die Letalität werden jedoch nicht signifikant reduziert (Marmo R et al. 2003).

Beim operativen Vorgehen wird das in der Regel an der Bulbushinterwand liegende Ulcus duodeni durch eine Duodenotomie der Vorderwand freigelegt. Dann erfolgt eine Umstechung des blutenden Gefäßes im Ulkusgrund und eine extraluminale Ligatur der A. gastroduodenalis zur Vermeidung einer Rezidivblutung (Siewert JR et al. 1998).

Perforation

Bei Perforationen unterscheidet man zwischen einer gedeckten oder einer freien Perforation. Möglicherweise gibt es bei der gedeckten Perforation keinen Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber dem konservativen Vorgehen (Crofts TJ et al. 1989). Aus diesem Grund kann zunächst eine Laparoskopie erwogen werden, unter Umständen in Kombination mit einer laparoskopischen Ulcusübernähung (Naesgaard JM et al. 1999; Khoursheed M et al. 2000). Die Indikation zur chirurgischen Therapie ist gegeben, wenn die Symptome innerhalb von 12 Stunden zunehmen, das oral gegebene Kontrastmittel sich frei im Abdomen ausbreitet, eine verzögerte Diagnosestellung (> 24 Stunden) vorliegt oder klinisch ein akutes Abdomen oder eine Sepsis vorliegen (Donovan AJ et al. 1998; Marshall C et al. 1999). Die Letalität steigt erheblich bei zunehmendem Intervall zwischen Perforation und Operation. Erfolgt der operative Eingriff innerhalb der ersten 6 Stunden, so liegt die Letalität zwischen 1,5%-5% (Siewert JR et al. 1998; Junginger T 1999). Verlängert sich das Zeitintervall auf über 12 Stunden, so steigt die Letalität auf über 30% (Siewert JR et al. 1998).

Stenose

Die narbige Magenausgangsstenose aufgrund rezidivierender Ulcera ist eine relative Operationsindikation, die nur bei Beschwerden gestellt wird. Über 80% der Magenausgangsstenosen aufgrund eines Ulcusleiden werden durch Ulcera duodeni verursacht (Mäkela J et al. 1996).

Penetration

Bei der Penetration ist die Operationsindikation ebenfalls abhängig von den Symptomen, das Operationsverfahren erfolgt in Abhängigkeit von den penetrierten Organen und kann die Resektion benachbarter Organe beinhalten.

1.4.3. Operationsverfahren

1. Resezierende Verfahren

Bei der Magenresektionen werden ausschließlich distale Resektionen durchgeführt, je nach Ausdehnung die Antrum-, die 2/3- oder die 4/5-Resektion. Durch die Resektion werden die Parietalzellmasse und die Gastrinausschüttung reduziert, was zu einer Reduktion der Säureproduktion führt. Zur Rekonstruktion der Magendarmpassage bedient man sich der zwei Verfahren nach Billroth I und II. Bei der Rekonstruktion nach Billroth I wird das Antrum reseziert und eine Anastomose zwischen Magen und Duodenum hergestellt. Bei der Rekonstruktion nach Billroth II kommt es zur Ausschaltung des Duodenums von der Nahrungspassage durch einen Blindverschluss desselben. Die Rekonstruktion des Speisewegs erfolgt durch eine Anastomosierung zwischen Magenstumpf und Jejunumschlinge (Seit-Seit-Anastomose), in der Regel kombiniert mit einer Braun'schen Fußpunktanastomose (Seit-zu-Seit Entero-Enterostomie).

2. Vagotomie

Bei der trunkulären Vagotomie wird der Nervus vagus beidseits am ösophago-kardialen Übergang durchtrennt. Postoperativ kann dies erhebliche Magenentleerungsstörungen und Diarrhöen verursachen. Die selektive gastrale Vagotomie beinhaltet die Durchtrennung sämtlicher gastraler Vagusfasern mit Ausnahme der extragastralen Äste. Bei der selektiven proximalen Vagotomie (SPV) wird nur der exokrine Magenanteil des Magenkorpus und des Antrums durch Skelettierung an der kleinen Kuvatur denerviert. Auf diese Weise bleibt die Magenentleerung ungestört, da die Innervation des Pylorus bestehen bleibt (Junginger T 1999). Die SPV beinhaltet von allen Ulkusoperationen am Magen das geringste operative Risiko (Mortalität: 0,1-0,3%; unerwünschte

Nebenwirkungen: <10%; Rezidive: 0-10%). Bei der SPV liegt die Rezidivrate im Vergleich zur Resektion zwar etwas höher, aufgrund der deutlich höheren Komplikationsraten nach Resektionen war dies jedoch vor der Einführung der H₂-Rezeptorantagonisten das favorisierte Therapieverfahren beim rezidivierendem Ulcus duodeni (Feuerle GE 1978).

3. Pyloroplastik

Bei der Pyloroplastik wird der Pyloruskanal zur Verbesserung der Magenentleerung mittels Längsinzision und querem Verschluss mit dem Verfahren nach Heinecke-Mikulicz erweitert. Indikationen sind Pylorusstenosen oder die Kombination einer Vagotomie mit einer Pyloroplastik zur Vermeidung einer Magenentleerungsstörung.

4. Ulcusexcision und Ulcusübernähtung

Hierbei wird der Ulcus exzidiert und die Excisionsstelle übernäht. Am Magen wird dieses Verfahren oft zur Gewinnung einer aussagekräftigen Histologie, am Bulbus duodeni zur Schaffung nahtfähiger Darmränder eingesetzt. Am Duodenum muss der Verschluss quer zur Längsrichtung erfolgen, um eine Stenosierung zu vermeiden.

1.5 Zielsetzung und Fragestellungen

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war, anhand eines möglichst großen Patientenguts die Häufigkeit von Risikofaktoren und Komplikationen des Ulcus duodeni im Zeitverlauf zu untersuchen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob die Einführung der Protonenpumpeninhibitoren Ende der 80er Jahre eine Veränderung der Häufigkeiten im Zeittrend herbeigeführt haben. Ergänzend erfolgte eine Analyse der operativen Therapie des Ulcus duodeni an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Welche Altersgruppen sind vom Ulcus duodeni betroffen, und sind Veränderungen im Zeitverlauf festzustellen?
2. Wie häufig sind Risikofaktoren in Form von Allgemeinerkrankungen beim Ulcus duodeni, und ist eine Veränderung des Risikoprofils im Zeitverlauf festzustellen?
3. Sind Zusammenhänge zwischen verschiedenen Risikofaktoren und Komplikationen, wie z.B. Nikotinabusus oder NSAR-Einnahme, feststellbar?
4. Welche Komplikationen treten beim Ulcus duodeni am häufigsten auf, und sind Veränderungen im Zeittrend feststellbar?
5. Wie hat sich die operative Therapie bei Ulcus duodeni im Zeitverlauf verändert?
6. Welche Komplikationen beeinflussen die Letalität, und lassen sich Veränderungen im Zeittrend feststellen?

2. Patienten, Methoden

2.1 Patientengut

Das Patientengut der vorliegenden retrospektiven Studie stammt aus der Chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen. Es umfasst 532 Patienten, die zwischen 1989 und 2000 ambulant oder stationär behandelt wurden und deren Hauptbehandlungsdiagnose „Ulcus duodeni“ lautete.

2.2 Material und Methoden

Grundlage dieser Statistik sind die Patientenakten, die von den jeweils behandelnden Ärzten ausgefüllt wurden. Zunächst wurden Listen von Patienten mit der Hauptbehandlungsdiagnose „Ulcus duodeni“ mittels des elektronischen Datenverarbeitungssystems der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen erstellt. Folgende Suchbegriffe wurden zusätzlich verwendet: Blutung, Ulcus, Ulcus ventriculi, obere Gastrointestinalblutung, Penetration, Perforation, Magenausgangsstenose und Magenresektion. Die Suchergebnisse waren die Grundlage der erstellten Liste.

Nach Bestellung und Erhalt der Akten aus dem Archiv erfolgte die Überprüfung der Diagnose „Ulcus duodeni“ anhand der Patientenakten. Bei positivem Ergebnis wurde ein konzipierter Dokumentationsbogen zur standardisierten und kategorisierten Aktendurchsicht ausgefüllt (siehe Seite 27, Abb.1). Er beinhaltete neben Behandlungsjahr, Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und Ulcusart auch Aussagen über Risikofaktoren, präoperative Medikamenteneinnahme, Komplikationen, vormalige Ulcusterapien, stationäre Aufenthaltsdauer und Letalität im Rahmen der Behandlung.

Zur Vollständigkeitskontrolle wurde später ein Listenabgleich mit den Endoskopiebüchern durchgeführt. Hierzu wurden die Endoskopiebücher der Jahre 1989-2000 von Hand durchgesehen und sämtliche Patienten mit den Diagnosen Blutung, Ulcus, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, obere Gastrointestinalblutung, Penetration, Perforation, Magenausgangsstenosen und Magenresektionen in eine Liste eingetragen und mit der oben genannten Liste abgeglichen. Akten von Patienten, deren Namen zum ersten Mal auftraten, wurden ebenfalls durchgesehen.

Nach dem gleichen Prinzip wurden die OP-Bücher nach oberen gastrointestinalen Blutungen, Blutungen, Magenausgangsstenosen, Penetrationen, Perforationen, Magenresektionen oder Vagotomien durchgesehen und diese Listen mit den beiden zuvor genannten Listen abgeglichen. Sämtliche Akten mit einer derart bestätigten Hauptbehandlungsdiagnose „Ulcus duodeni“ wurden mittels des erstellten Dokumentationsbogens aufgearbeitet.

2.3 Dokumentationsbogen

Patientenprofil

Lfd. Nummer : _____ Behandlungsjahr : _____
 Vorname : _____ Name : _____
 Geburtsdatum : _____ Alter : _____
 Gewicht : _____ Größe : _____

Geschlecht : 1=männlich 2=weiblich
 Ulcusart : 1=U. duodeni 2=U. ventriculi

Risikofaktoren

Raucher : 1=nein 2=<20 Zig./Tag 3=>20 Zig./Tag 4=n. b.
 Herzkrankung : 1=nein 2=KHK 3=Herzinsuffizienz 4=Klappenfehler 5=n. b.
 Lungenerkrankung : 1=nein 2=COPD 3=Ca 4=Fibrose 5=n. b.
 Lebererkrankung : 1=nein 2=Zirrhose 3=andere 4=n. b.
 Nierenerkrankung : 1=nein 2=ja 3=n. b.
 Chron. Gelenkerkrankung : 1=nein 2=Polyarthritus 3=Gicht 4=Arthrose 5=n. b.
 Helicobacter : 1=neg. 2=pos. 3=n. b.

Präoperative medikamentöse Therapie

Cortison : 1=nein 2=ja 3=n. b.
 NSAID : 1=nein 2=ja 3=n. b. (ASS, Ibuprofen, Prostaglandinsynthesehemmer)
 H₂-Blocker : 1=nein 2=ja 3=n. b. (Ranitidin"Zantic", Cimetidin"Tagened", Ranitic, Famotidin)
 H⁺/K⁺ ATPase-Blocker : 1=nein 2=ja 3=n. b. (Omeprazol"Antra", Pantoprazol)
 Antacida : 1=nein 2=ja 3=n. b. (Maolox)

Therapie

Stat. Aufnahme wegen : 1=Blutung 2=Perforation 3=Penetration 4=Schmerz 5=Stenose
 6=andere
 Endoskop. Blutstillung : 1=nein 2=ja
 Wenn ja, wie oft :
 Operation : 1=nein 2=Notfall 3=verzögert 4=elektiv
 Wenn verzögert : Stunden nach Aufnahme
 Operationsart : 1=U.V. Excision/Übernähung 2=U.V. Magenresektion
 3=U.D. Excision/Pylorusplastik + SPV 4=U.D. Umstechung, Verschluss
 5= andere
 Dauer stat. Aufenthalt : Tage
 Verstorben während des stat. Aufenthalts : 1=nein 2=ja 3=n. b.

Abb. 1: Dokumentationsbogen zur Aufarbeitung der Patientenakten.

2.4 Statistische Verfahren

Die Statistik wurde mit einem Personalcomputer, dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft) und dem Statistikprogramm Jmp (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt. Die empirisch ermittelten Daten wurden als Punktwolke dargestellt, durch welche eine Regressionsgerade gelegt wurde. Die Regressionsgerade ist dabei die Gerade, für die die Summe der Abstandsquadrate zu den empirischen Werten minimal ist (Harms V 1992).

Der p-Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese zutrifft. Unterschreitet der p-Wert eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, so wird die Nullhypothese abgelehnt, es liegt ein signifikant differentes Ereignis vor.

Der Korrelationskoeffizient r ist ein Maß für die lineare Abhängigkeit zweier Größen.

Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren und Komplikationen wurden mit Hilfe des χ^2 - Tests überprüft, eine Signifikanz bestand ebenfalls bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$. Die Odds-Ratio ($=ad/bc$) gibt eine relative Risiko- oder Abnahme an und wurde mittels Vierfeldertest berechnet.

Der ungepaarte t-Test dient dazu, die Mittelwerte zweier Stichproben, z.B. das Durchschnittsalter aller männlichen Patienten mit Ulcus duodeni mit dem aller weiblichen zu vergleichen. Als Nullhypothese wird dabei die Gleichheit der Gruppenmittelwerte angenommen. Diese wird verworfen, wenn die errechnete Wahrscheinlichkeit unter 5% liegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut

Im Untersuchungszeitraum zwischen 1989 und 2000 wurden 532 Patienten aufgrund eines Ulcus duodeni an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen behandelt. Obwohl die Behandlungsfälle erheblich schwanken, lag keine signifikante Zu- oder Abnahme im untersuchten Zeitraum vor ($p=0,80$ für Zeittrend).

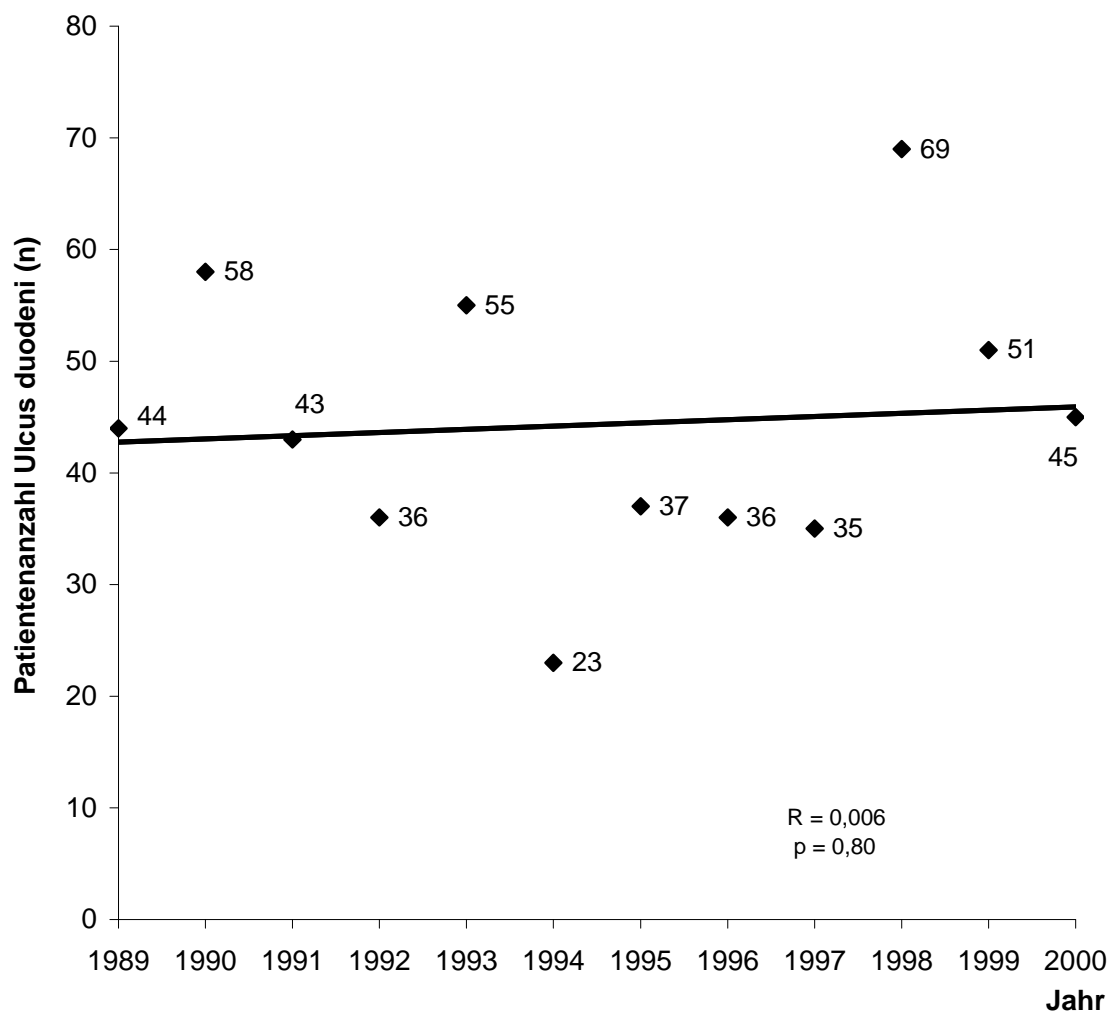


Abb. 2: Anzahl der Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

3.2 Häufigkeit kombinierter Ulcera

Von 879 endoskopisch gesicherten Ulcera der Jahre 1989 bis 2000 der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen waren 453 Ulcera duodeni, 347 Ulcera ventriculi und 79 kombinierte Ulcera.

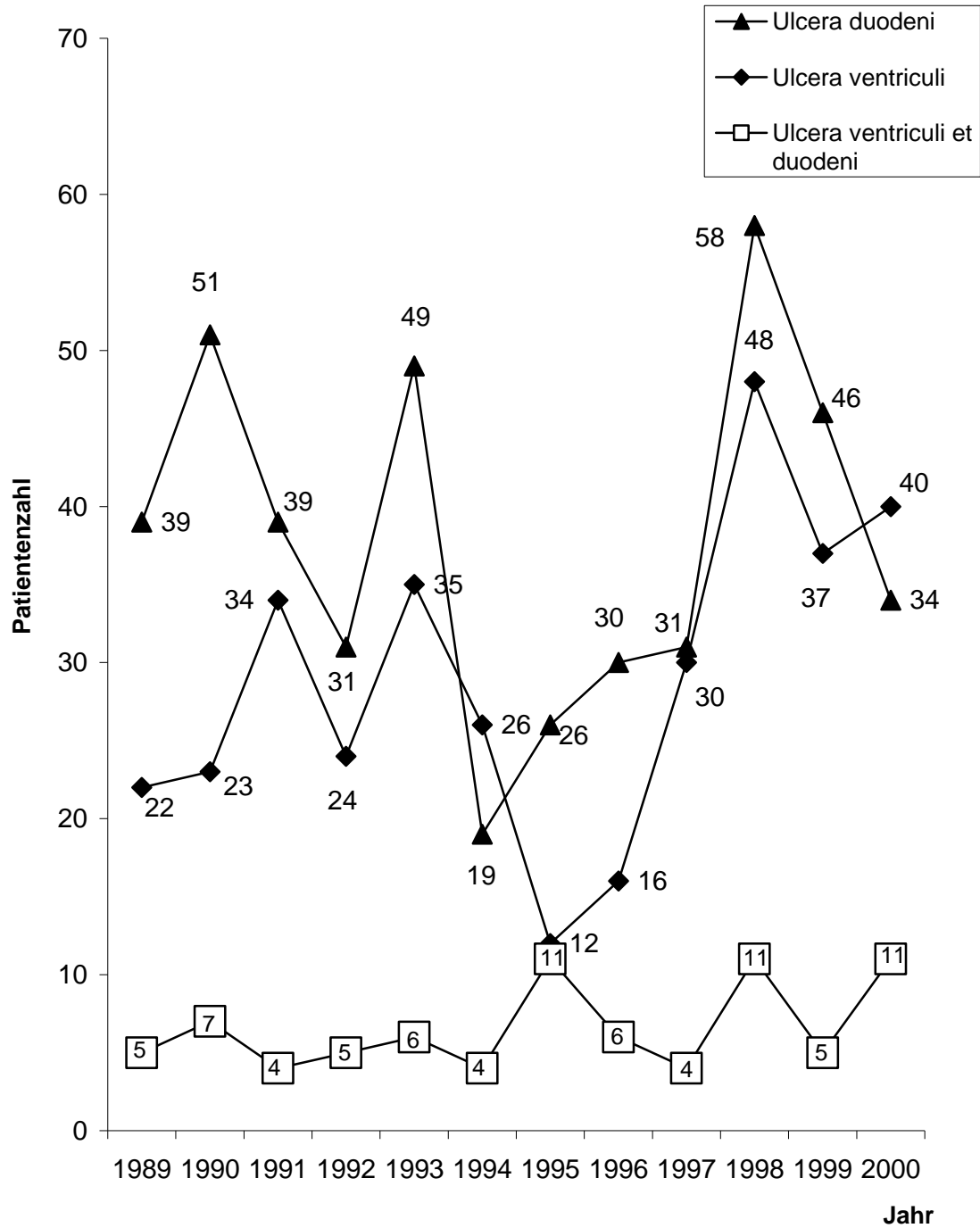


Abb. 3: Häufigkeit peptischer Ulcera.

3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung beim Ulcus duodeni

Von den 532 erfassten Patienten waren 347 Männer (65,2%) und 185 Frauen (34,8%). Das durchschnittliche Alter des Gesamtpatientengutes stieg von 50 ± 7 Jahren im Jahre 1989 auf 62 ± 13 im Jahr 2000. Der Zeittrend war signifikant ($p < 0,001$).

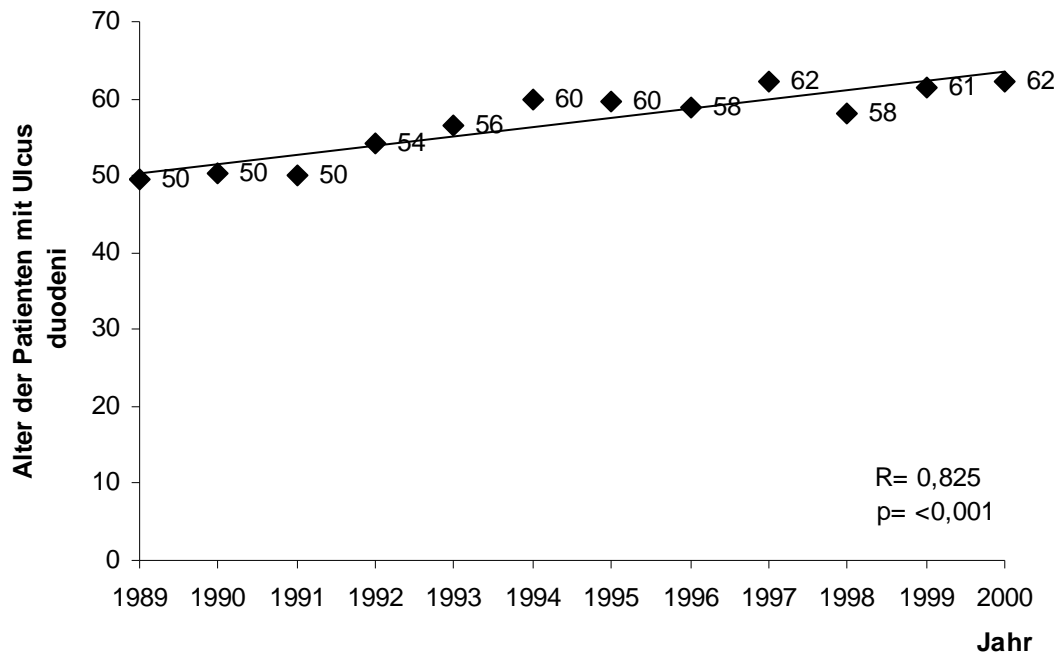


Abb. 4: Durchschnittliches Alter des Gesamtpatientengutes.

Tabelle 1: Durchschnittliches Alter der Patienten mit Ulcus duodeni (\pm Standardabweichung).

| Jahr | ♂+♀ | ♂ | ♀ |
|------|-------------|-------------|-------------|
| 1989 | 50 ± 17 | 47 ± 13 | 58 ± 23 |
| 1990 | 50 ± 16 | 46 ± 14 | 59 ± 15 |
| 1991 | 50 ± 18 | 49 ± 19 | 52 ± 16 |
| 1992 | 54 ± 20 | 53 ± 18 | 58 ± 25 |
| 1993 | 56 ± 20 | 57 ± 21 | 56 ± 21 |
| 1994 | 60 ± 19 | 56 ± 20 | 70 ± 8 |
| 1995 | 60 ± 19 | 58 ± 19 | 62 ± 18 |
| 1996 | 59 ± 19 | 59 ± 13 | 59 ± 24 |
| 1997 | 62 ± 17 | 60 ± 14 | 66 ± 21 |
| 1998 | 58 ± 18 | 59 ± 19 | 57 ± 17 |
| 1999 | 62 ± 18 | 57 ± 15 | 69 ± 21 |
| 2000 | 62 ± 13 | 64 ± 13 | 58 ± 13 |

Das Durchschnittsalter männlicher Patienten stieg von anfänglich 47 ± 13 Jahre im Jahr 1989 auf 64 ± 13 im Jahr 2000. Der Zeittrend war signifikant ($p < 0,001$).

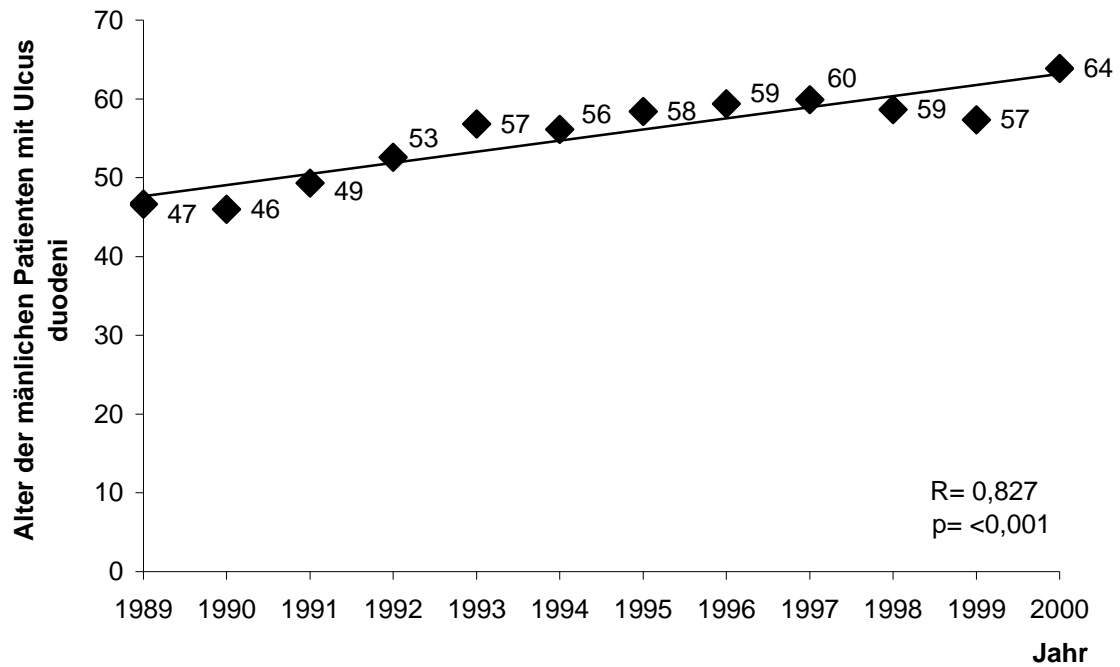


Abb. 5: Durchschnittliches Alter der männlichen Patienten mit Ulcus duodeni.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten war im Jahre 1989 und 2000 mit 58 ± 23 Jahre und 58 ± 13 Jahre gleich. Entsprechend lag keine statistisch signifikante Veränderung im Zeitverlauf vor ($p=0,232$). Der Mittelwertsunterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Patienten betrug 5 Jahre (durchschnittliches Alter der Männer $55,4 \pm 17,2$ Jahre, durchschnittliches Alter der Frauen $60,4 \pm 18,8$ Jahre), die Differenz war statistisch signifikant ($p<0,001$).

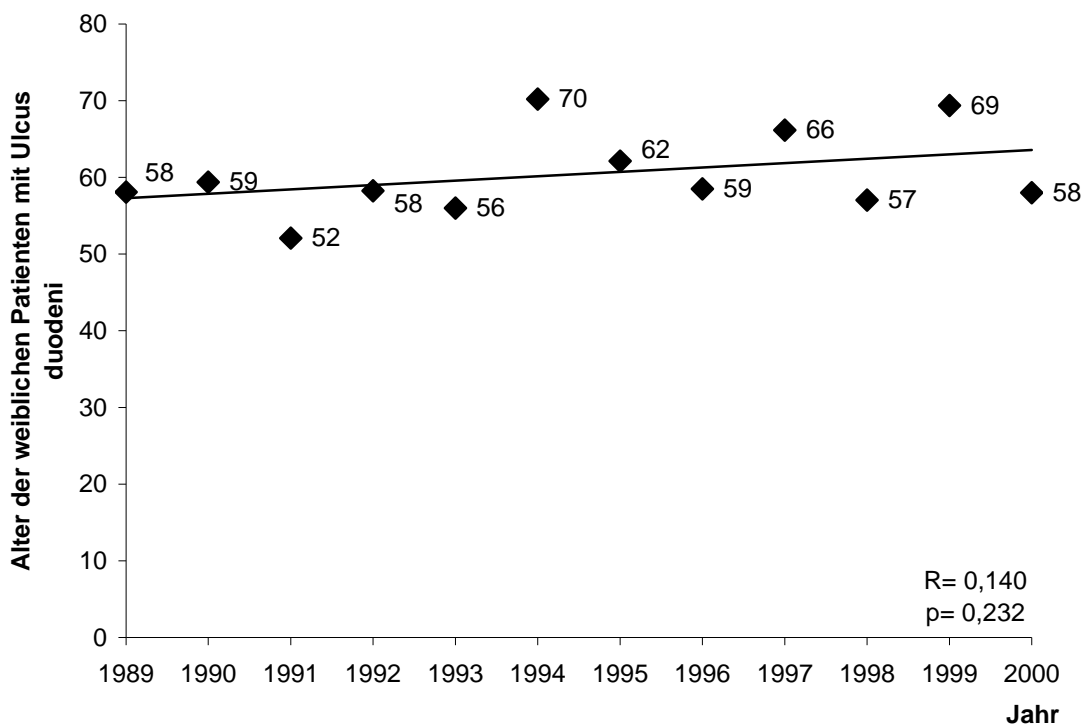


Abb. 6: Durchschnittliches Alter der weiblichen Patienten mit Ulcus duodeni.

In Abbildung 7 ist das Gesamtpatientengut in Altersklassen dargestellt und der relative Anteil der Altersdekaden angegeben. Die Gruppe der 51-60jährigen war mit insgesamt 120 behandelten Patienten die zahlenmäßig größte Altersgruppe (22,6%). Bei den weiblichen Patienten war die Gruppe der 71 bis 80jährigen mit 33 Patienten (17,8%) die zahlenmäßig größte Altersgruppe, bei den männlichen Patienten war es die Gruppe der 51 bis 60jährigen mit 91 Patienten (26,2%).

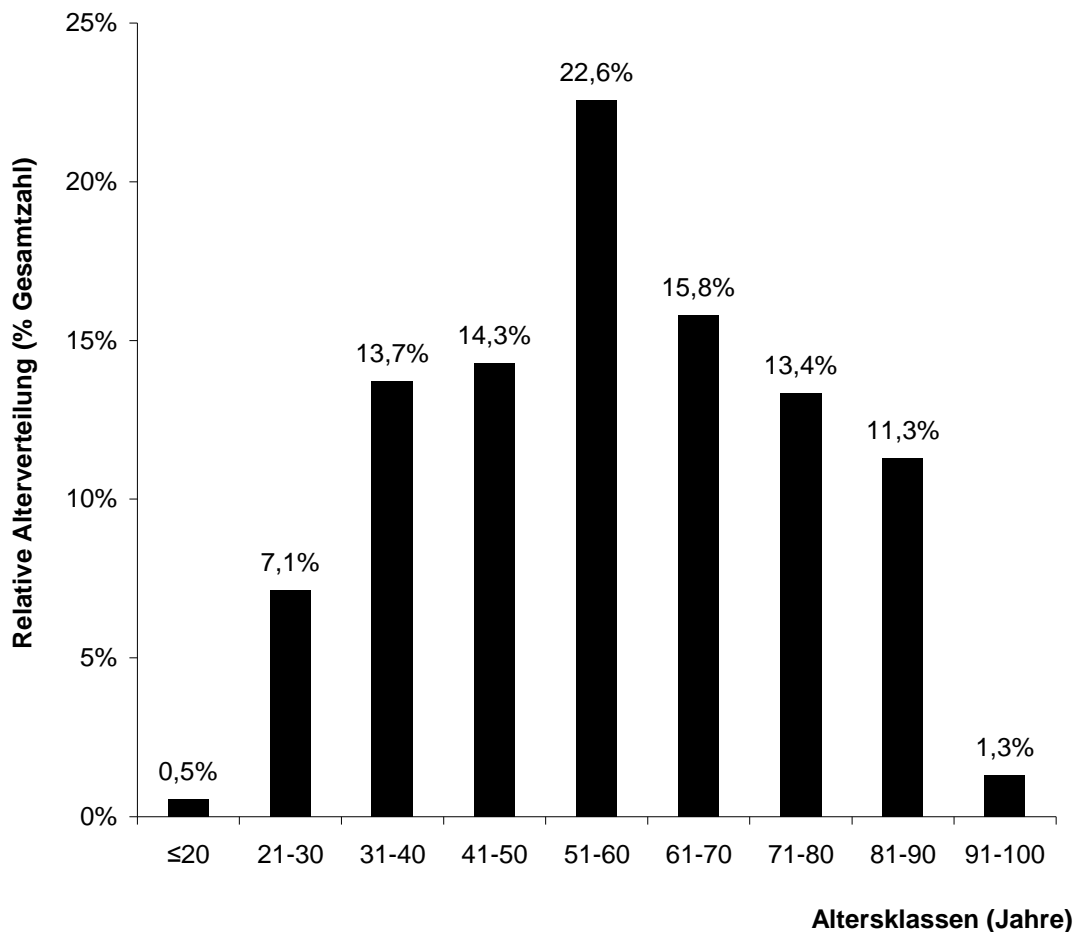


Abb.7: Relativer Anteil der Altersdekaden bei Patienten mit Ulcus duodeni.

Abbildung 8 zeigt, dass 64,3% aller Patienten mit Ulcus duodeni älter als 50 Jahre waren.

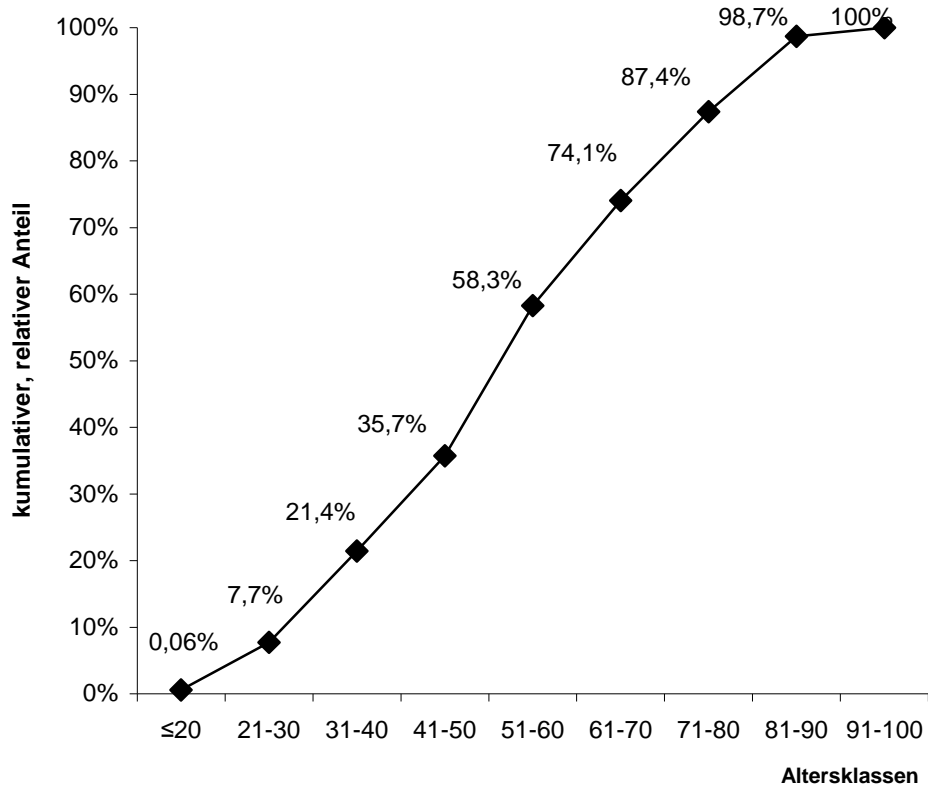


Abb.8: Kumulativer relativer Anteil der Altersdekaden bei Patienten mit Ulcus duodeni.

3.4 Risikofaktoren bei Patienten mit Ulcus duodeni

Zur Beurteilung der Bedeutung bestimmter Risikofaktoren für die Entstehung eines Ulcus duodeni wurde einerseits die Einnahme von Medikamenten berücksichtigt, die in einem Zusammenhang mit der Ulcuserkrankung stehen, andererseits wurden begleitende Allgemeinerkrankungen untersucht, die eventuell die Ulcuserkrankung begünstigen.

15% der Ulcuspatienten nahmen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ein, 4% Cortisonpräparate. Dabei nahmen 14,5% der männlichen Patienten nichtsteroidale Antiphlogistika ein, bei den weiblichen Patienten waren es 16%. Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang bezüglich der Einnahme von NSARs und dem jeweiligen Geschlecht. Der durchgeführte χ^2 - Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und NSAR-Einnahme (χ^2 -Test: $p=0,695$; Odds Ratio 1,1; Konfidenzintervall 0,9-1,4).

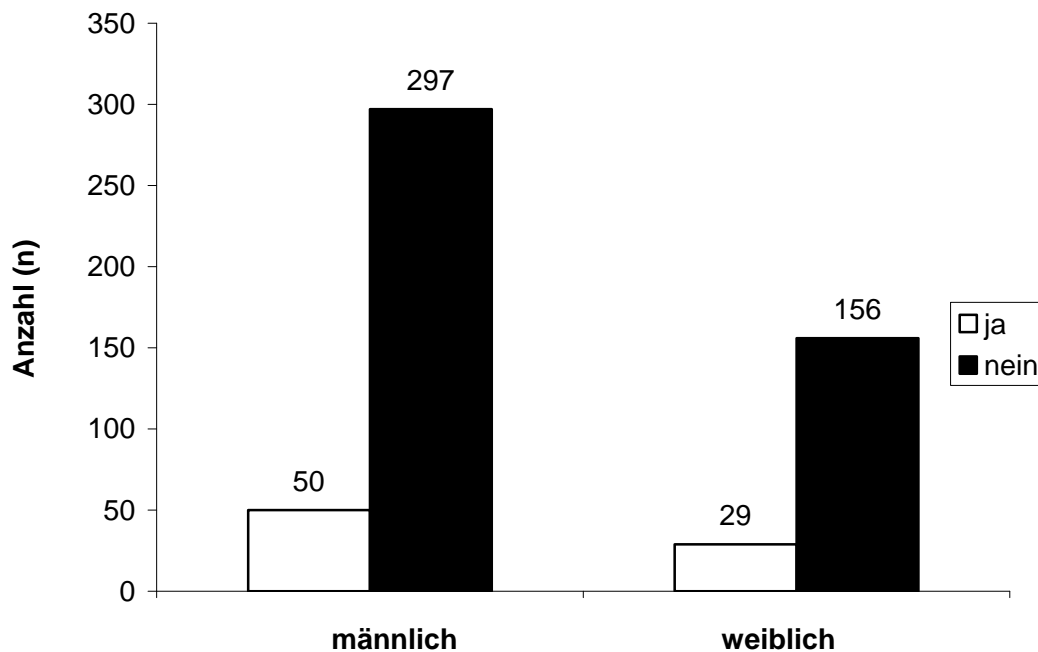


Abb.9: Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und Geschlecht.

Abbildung 10 gibt den prozentualen Anteil der Patienten mit Ulcus duodeni wieder, die keinen, einen oder mehrere Risikofaktoren (RF) aufwiesen. Berücksichtigt wurden relevante allgemeine Begleiterkrankungen von Herz, Lungen, Leber und Nieren.

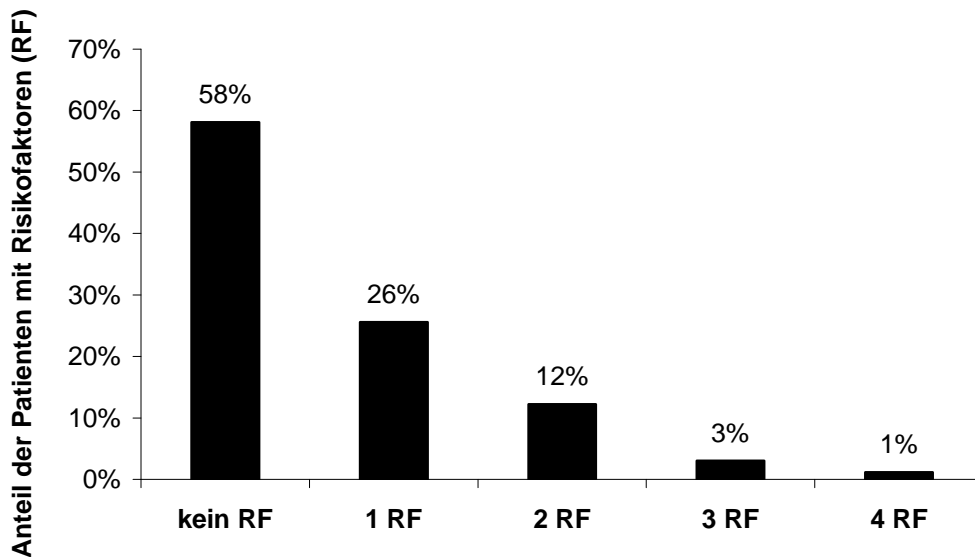


Abb.10: Relativer Anteil von Risikofaktoren bei Patienten mit Ulcus duodeni.

Tab.2 : Anzahl an begleitenden Allgemeinerkrankungen.

| | kein RF | 1 RF | 2 RF | 3 RF | 4 RF |
|----------------------------------|---------|------|------|------|------|
| kardial | | 49 | | | |
| pulmonal | | 16 | | | |
| hepatisch | | 44 | | | |
| renal | | 27 | | | |
| kardial/pulmonal | | | 5 | | |
| kardial/hepatisch | | | 11 | | |
| kardial/renal | | | 24 | | |
| pulmonal/hepatisch | | | 11 | | |
| pulmonal/renal | | | 6 | | |
| hepatisch/renal | | | 8 | | |
| kardial/pulmonal/renal | | | | 4 | |
| kardial/pulmonal/hepatisch | | | | 2 | |
| kardial/hepatisch/renal | | | | 3 | |
| hepatisch/pulmonal/renal | | | | 7 | |
| kardial/pulmonal/hepatisch/renal | | | | | 6 |
| Summe | 309 | 136 | 65 | 16 | 6 |

65/532 Patienten wiesen 2 Risikofaktoren auf, davon war die Kombination kardial / renal mit 24 Patienten am häufigsten. Die weitere Verteilung ist in Tabelle 3 dargestellt. Ein statistisch signifikanter Zeittrend konnte nur bei Patienten mit 2 Risikofaktoren festgestellt werden ($p=0,0028$). Der Zeittrend war sowohl bei den Männern ($p=0,0065$), als auch bei Frauen ($p=0,0021$) statistisch signifikant. Sämtliche Regressionsanalysen sind im Anhang Tabelle 10 zu finden. Insgesamt gab es eine Zunahme der Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor im Verlauf der Zeit, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,11$).

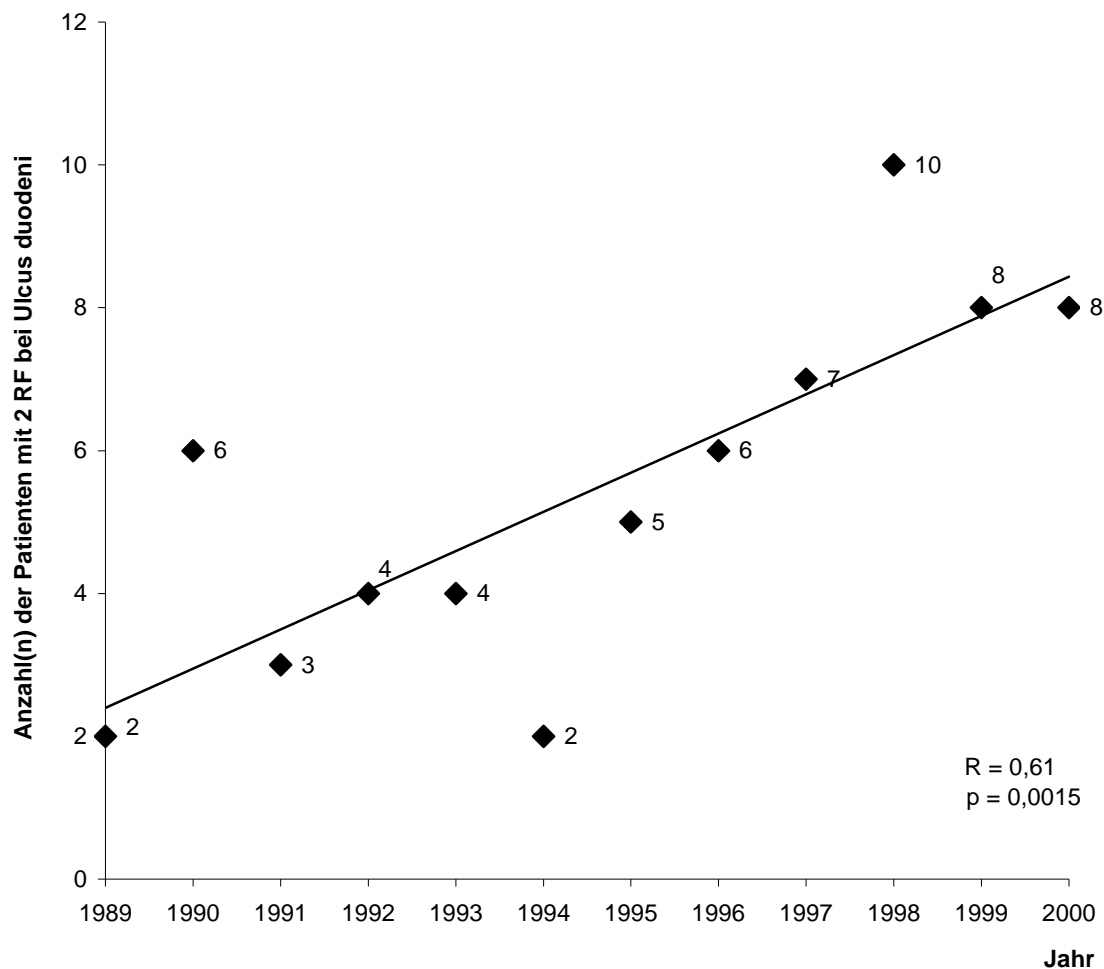


Abb. 11: Anzahl der Patienten mit Ulcus duodeni und 2 Risikofaktoren von 1989 bis 2000.

Weiterhin lag bei 104 Patienten mit Ulcus duodeni eine relevante Herzerkrankung vor, 85 Patienten litten an einer Nierenerkrankung, bei 57 Patienten lagen Lungen- und bei 92 Patienten Lebererkrankungen vor. Das Auftreten der einzelnen Erkrankungen war bei beiden Geschlechtern ausgeglichen. Abbildung 11 gibt die Ergebnisse prozentual wieder.

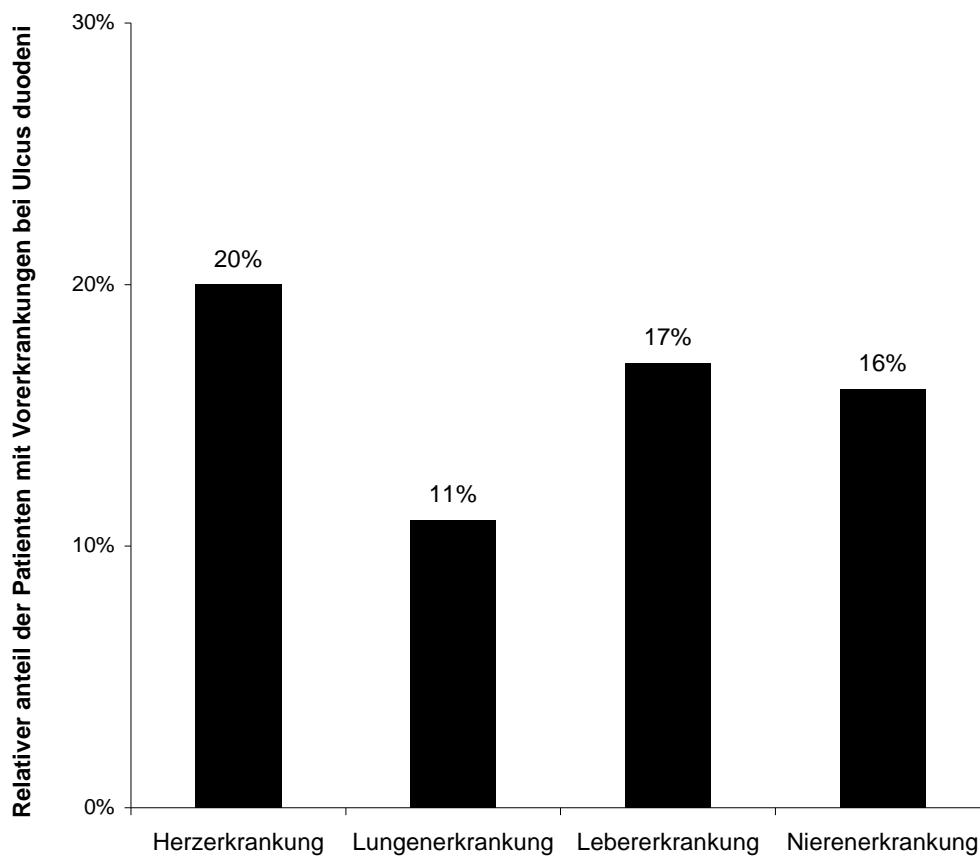


Abb. 12: Relativer Anteil von begleitenden Allgemeinerkrankungen bei Patienten mit Ulcus duodeni.

Von den 532 Patienten, die ein Ulcus duodeni aufwiesen, waren mindestens 26% Raucher (14% weniger als 20 Zig/Tag und 12% mehr 20 Zig/Tag), 23% waren Nichtraucher, bei 51% des Patientengutes konnten keine Angaben zum Tabakkonsum gefunden werden. Bezogen auf die Patienten mit Ulcus duodeni, bei denen Angaben zum Tabakkonsum gefunden wurden, kann angenommen werden, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Ulcus duodeni rauchten. Ebenso kann kalkuliert werden, dass 103/174 (59,2%) der Männer rauchten, aber nur 34/86 (39,5%) der Frauen (59,2% versus 39,5%). Abbildung 13 zeigt, dass signifikant mehr Männer mit Ulcus duodeni Raucher waren als weibliche Patienten (χ^2 -Test: $p < 0,0001$, Odds Ratio Frauen:Männer:0,32, 95% Konfidenzintervall 0,19-0,56). Das Verhältnis Frauen : Männern, die Tabak konsumierten, betrug 1 : 3.

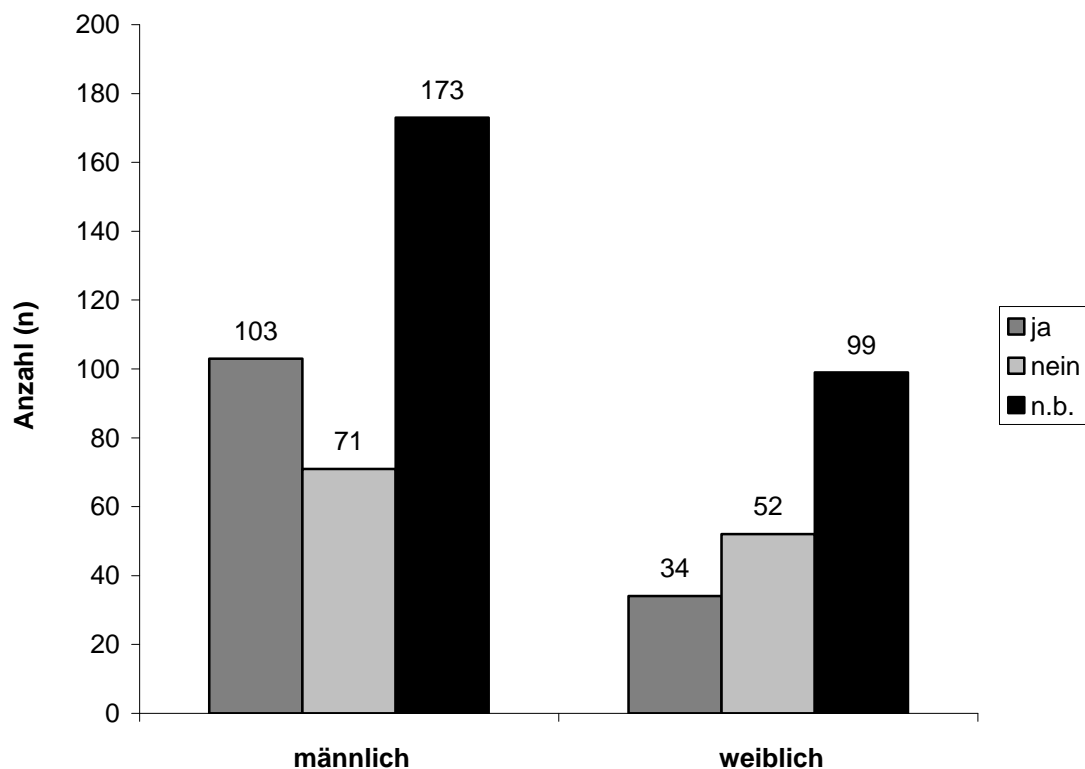


Abb. 13: Männer mit Ulcus duodeni rauchten signifikant häufiger als Frauen ($p < 0,001$).

(n.b. = nicht bekannt)

Der CLO-Test wurde bei Patienten mit Ulcus duodeni im Zeitverlauf zunehmend häufiger eingesetzt. Dieser Zeitverlauf war statistisch signifikant ($p=0,0008$). 1998 wurde der CLO-Test bei 51% aller Patienten mit Ulcus duodeni durchgeführt, 1999 bei 78% und im Jahre 2000 bei 69%. 54% der Tests waren positiv, 46% negativ. Einen Einsatz des CLO-Tests bei 100% der Patienten wird auch heutzutage noch nicht erreicht, da sie bei der Notfallendoskopie oft nicht durchgeführt werden.

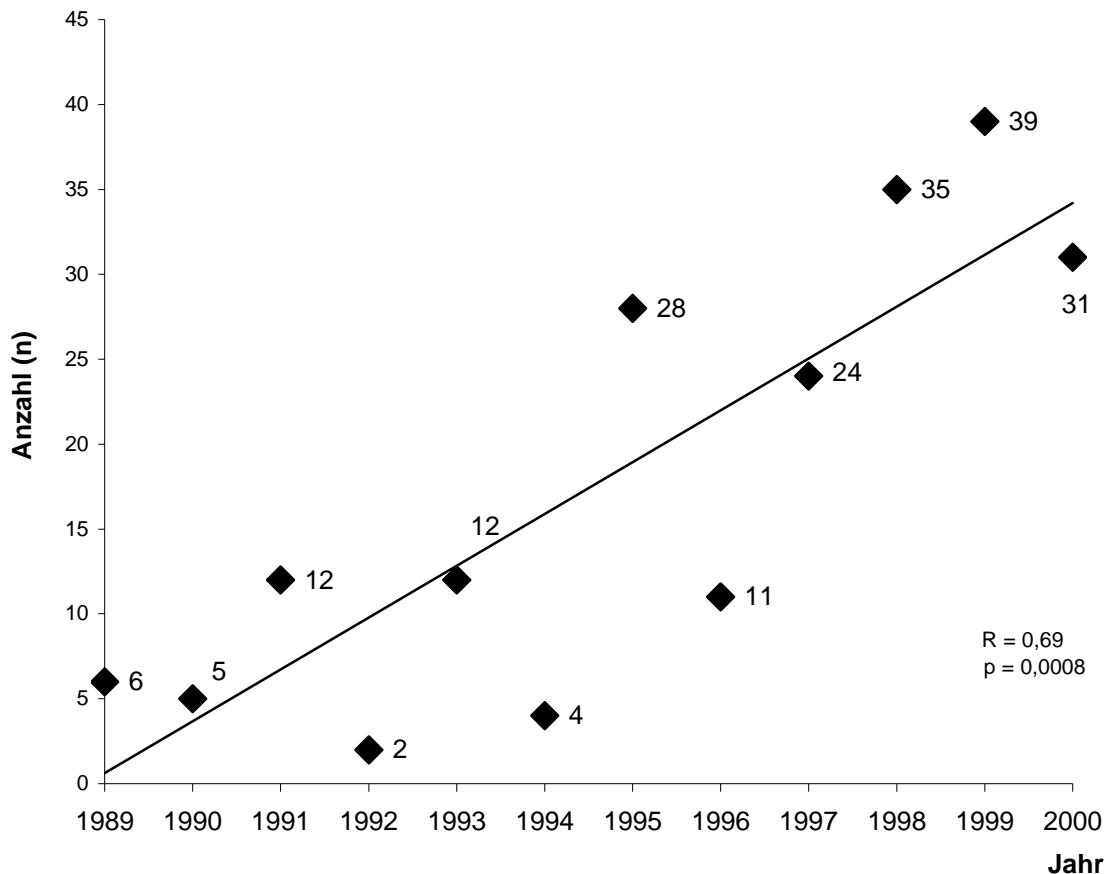


Abb. 14: Anzahl der CLO-Tests bei Patienten mit Ulcus duodeni.

3.5 Dauer des stationären Aufenthalts bei Patienten mit Ulcus duodeni

Die durchschnittliche stationäre Liegedauer aller Patienten mit Ulcus duodeni betrug $9,3 \pm 10,3$ Tage, für Männer $9,9 \pm 11,3$ Tage, für Frauen mit Ulcus duodeni $8,4 \pm 8,6$ Tage. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant ($p=0,083$), ist aber als Trend zu einer längeren Behandlungsdauer bei Männern zu interpretieren. Betrachtet man die stationäre Liegezeit der Patienten mit Ulcus duodeni über die Jahre, so blieb diese konstant und zeigte bei der Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz ($R=0,0005$; $p=0,94$). Dies traf sowohl für Männer ($R=0,0029$; $p=0,87$), als auch für Frauen zu ($R=0,045$; $p=0,51$). Bei einem Alter bis einschließlich 75 Jahren betrug die durchschnittliche Liegedauer $8,6 \pm 9,8$ Tage, ein höheres Alter verlängerte die Liegezeit, die dann durchschnittlich bei $11,3 \pm 10,1$ Tagen signifikant lag ($p=0,015$). Wiesen die Patienten keinen Risikofaktor auf, so betrug die durchschnittliche Liegezeit $6,5 \pm 7,5$ Tage. Bei einem Risikofaktor stieg die durchschnittliche Liegedauer auf $11,3 \pm 11,4$ Tage, bei zwei auf $13,1 \pm 10,3$ Tage und bei drei auf $17,7 \pm 17,2$ Tage. Bei vier Risikofaktoren stieg die durchschnittliche Liegedauer nicht weiter an ($16,3 \pm 25,7$ Tage). Die durchschnittliche Liegezeit zwischen keinem Risikofaktor und einem, 2 oder 3 Risikofaktoren war mit jeweils $p < 0,001$ statistisch signifikant, zwischen keinem Risikofaktoren und 4 Risikofaktoren nur grenzwertig signifikant aufgrund der geringen Fallzahl (4 Risikofaktoren, $n=6$, $p=0,064$ versus kein Risikofaktor). Ebenfalls signifikant war die durchschnittliche Liegezeit bei einem Risikofaktor versus 2 Risikofaktoren ($p=0,03$) und bei einem Risikofaktor versus 3 Risikofaktoren ($p=0,019$).

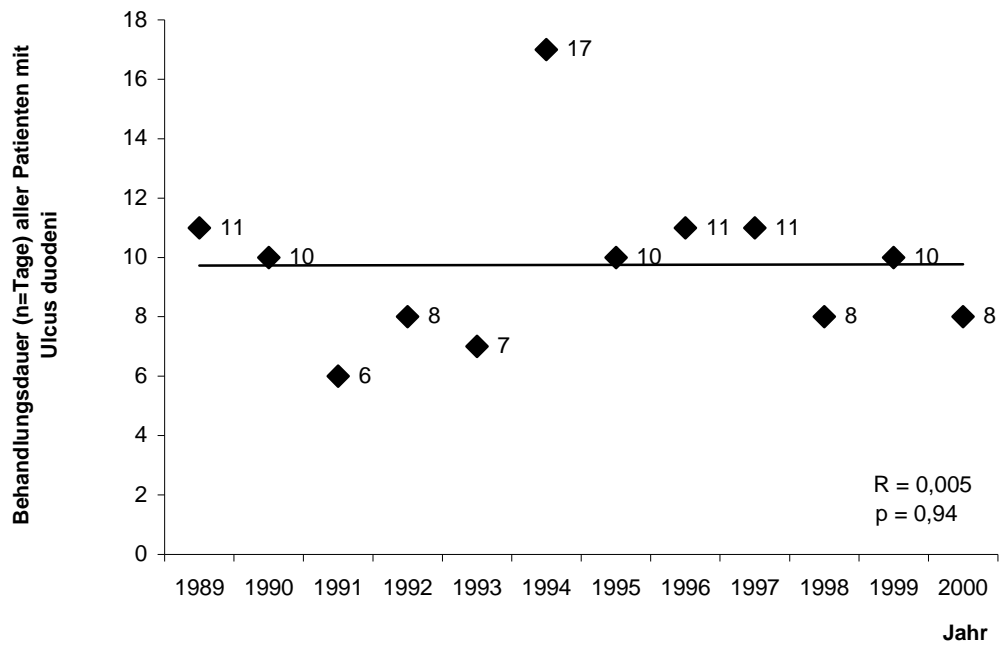


Abb.15: Behandlungsdauer aller Patienten mit Ulcus duodeni.

3.6 Anzahl der Komplikationen bei Patienten mit Ulcus duodeni

Graphisch wurde die Häufigkeit der Komplikationen bei Ulcus duodeni in zwei Abbildungen dargestellt. Die erste Abbildung umfasst die Jahre 1989 bis 1994, die zweite die Jahre von 1995 bis 2000. Die am häufigsten aufgetretene Komplikation der Ulcus duodeni war die Blutung in 163 Fällen. Die zweithäufigste Komplikation war die Perforation mit 65 Fällen, gefolgt von der Penetration in 17 Fällen und einer Stenose in 15 Fällen.

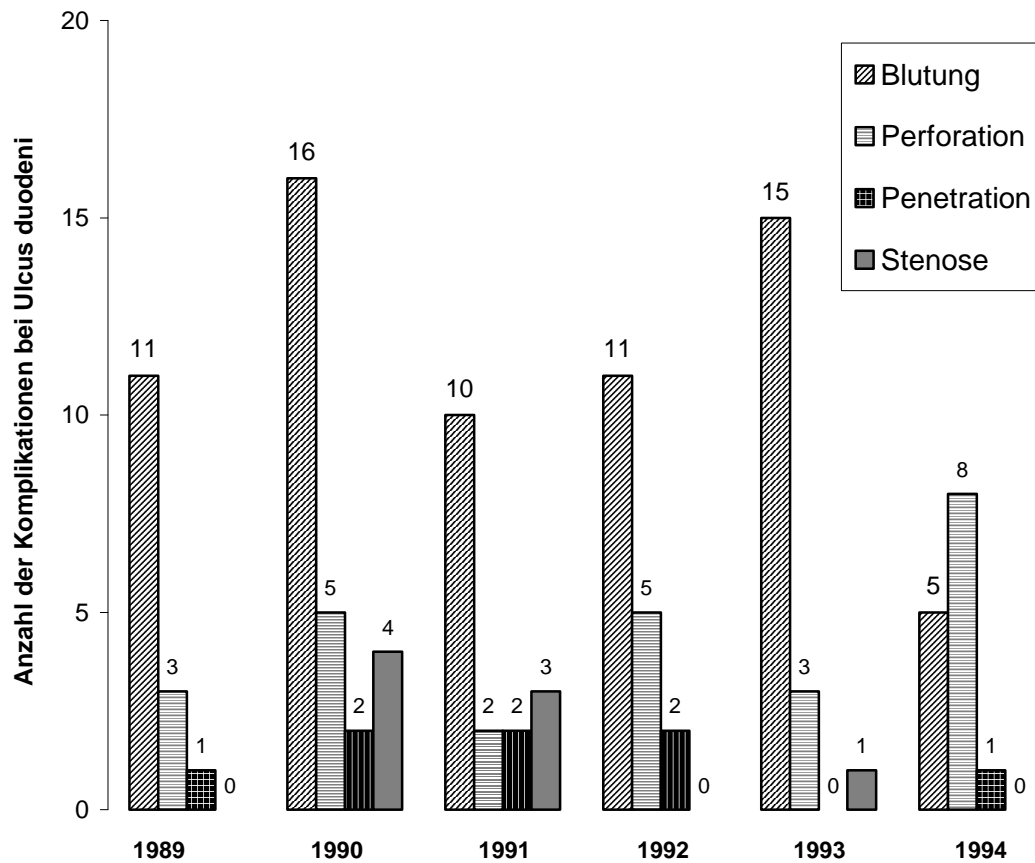


Abb. 16: Anzahl der Komplikationen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 1995.

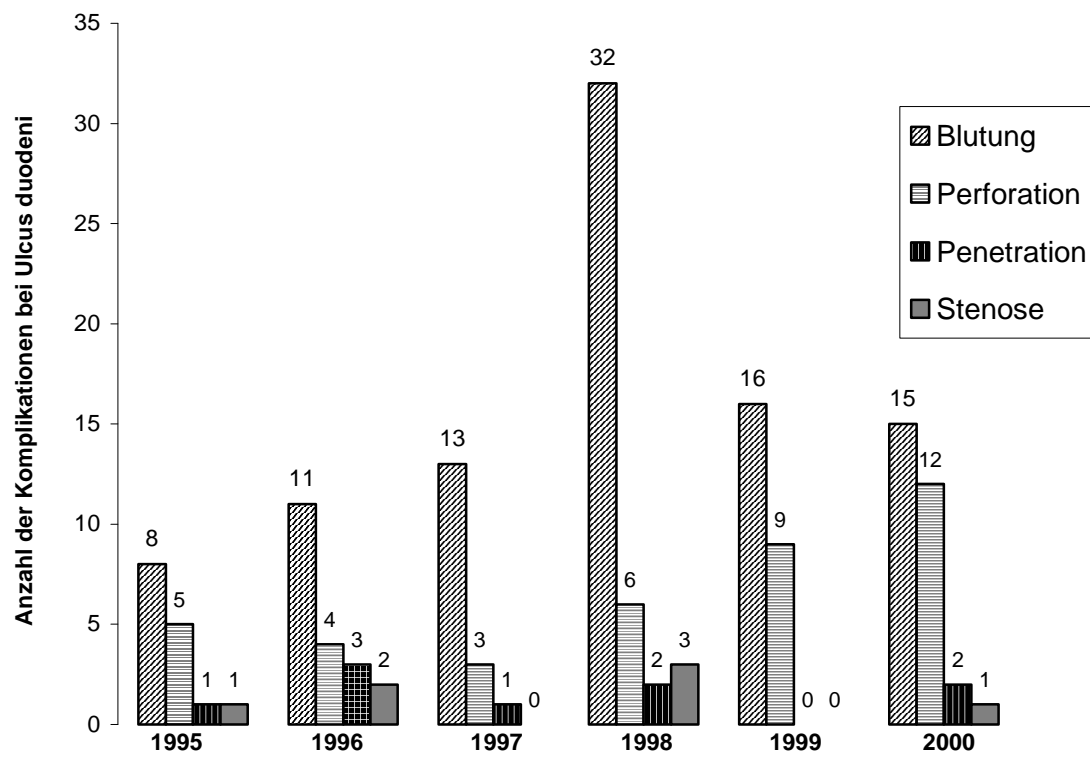


Abb. 17: Anzahl der Komplikationen bei Patienten mit Ulcus duodeni in den Jahren von 1995 bis 2000.

In Abbildung 18 wird der relative Anteil nachgewiesener Blutungen bei Patienten mit Ulcus duodeni dargestellt. Über die Jahre war der Anteil der Blutungen signifikant steigend ($p=0,03$). Bei Betrachtung der absoluten Zahlen in Abbildung 19 ist eine steigende Anzahl der Blutungen festzustellen, dieser Zeittrend ist jedoch nicht signifikant ($p=0,256$).

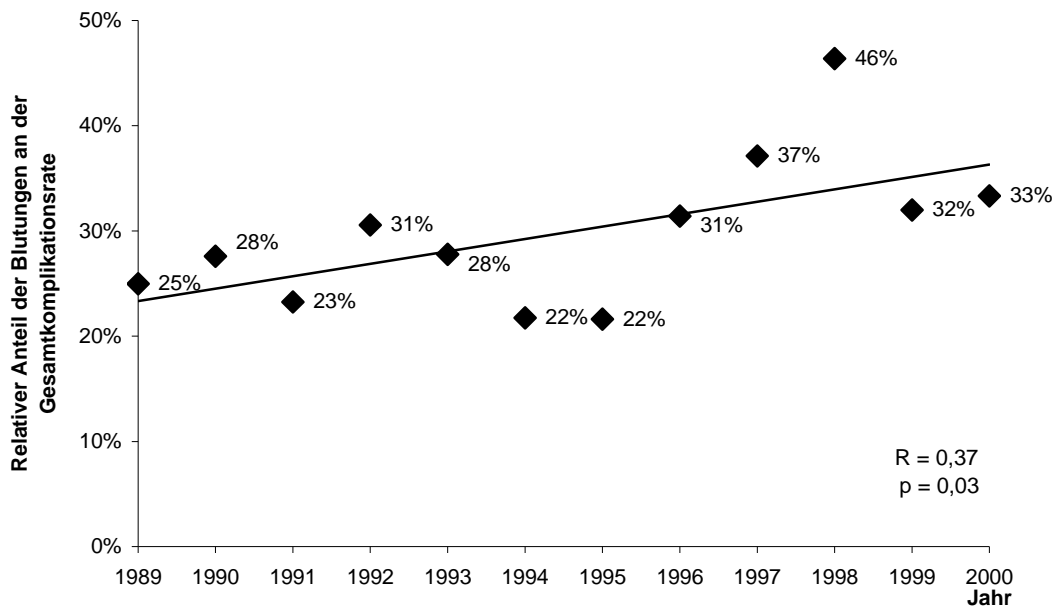


Abb. 18: Relativer Anteil an Blutungen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

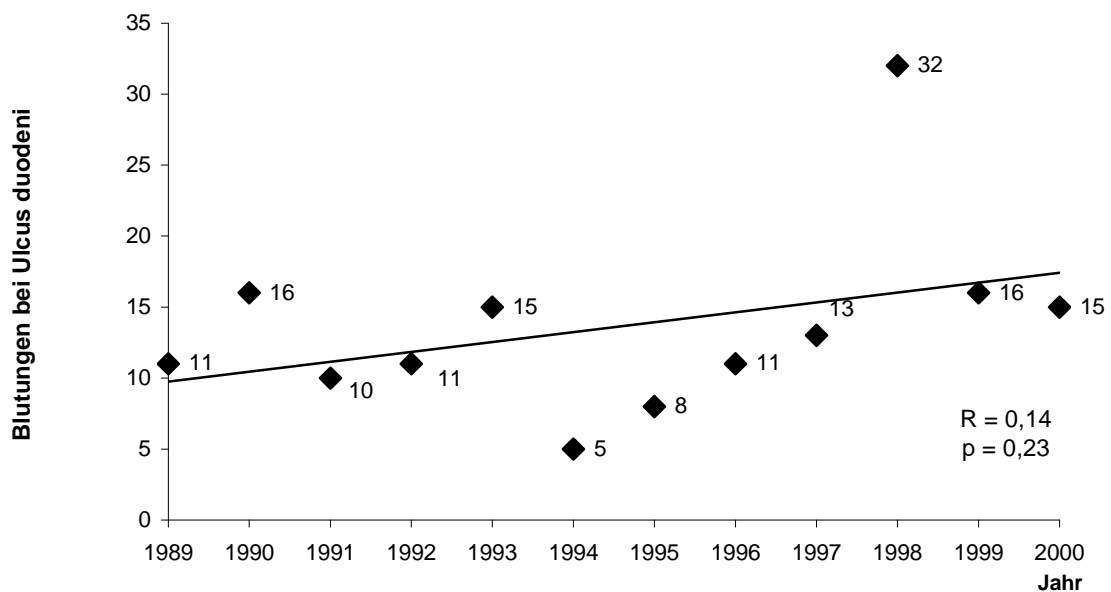


Abb. 19: Blutungen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

Abbildung 20 zeigt den relativen Anteil an Perforationen aller Patienten mit Ulcus duodeni über die Jahre. Der Zeittrend war mit $p=0,168$ statistisch nicht signifikant. Bei den absoluten Zahlen (Abb. 21) zeigte sich über die Jahre ein Anstieg der Perforationen, der signifikant war ($p=0,025$).

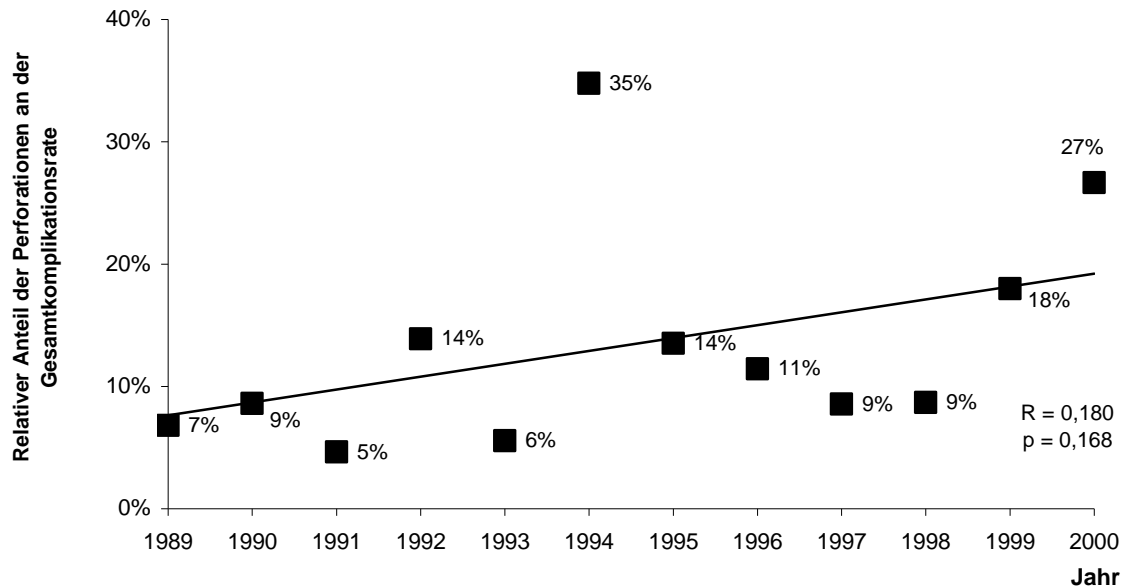


Abb. 20: Relativer Anteil an Perforationen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

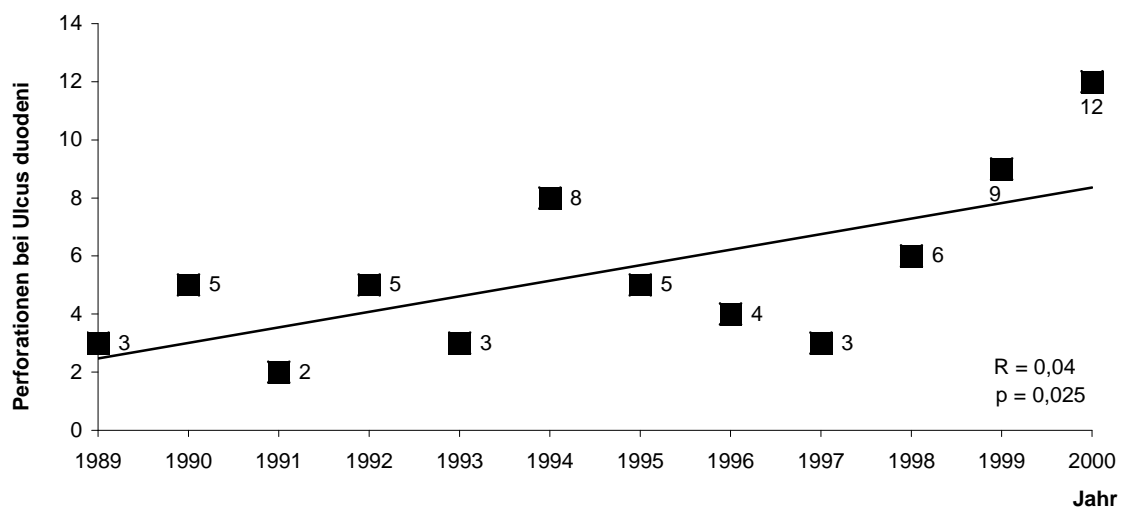


Abb. 21: Perforationen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

Abbildung 22 zeigt die Anzahl der Stenosen bezogen auf alle Patienten mit Ulcus duodeni über die Jahre. Die kleinen Fallzahlen und aufgrund der Tatsache, dass in den Jahren 1989, 1992, 1994, 1997 und 1999 keine Stenosen und im Gegensatz dazu in den Jahren 1990 und 1991 mit 7% ein relativ hoher Anteil an Stenosen aufgrund von Ulcera duodeni diagnostiziert wurden, konnte auch hier kein signifikanter Zeittrend festgestellt werden ($p=0,55$). Bei den Absolutzahlen war ebenfalls kein signifikanter Zeittrend ($p=0,56$) feststellbar.

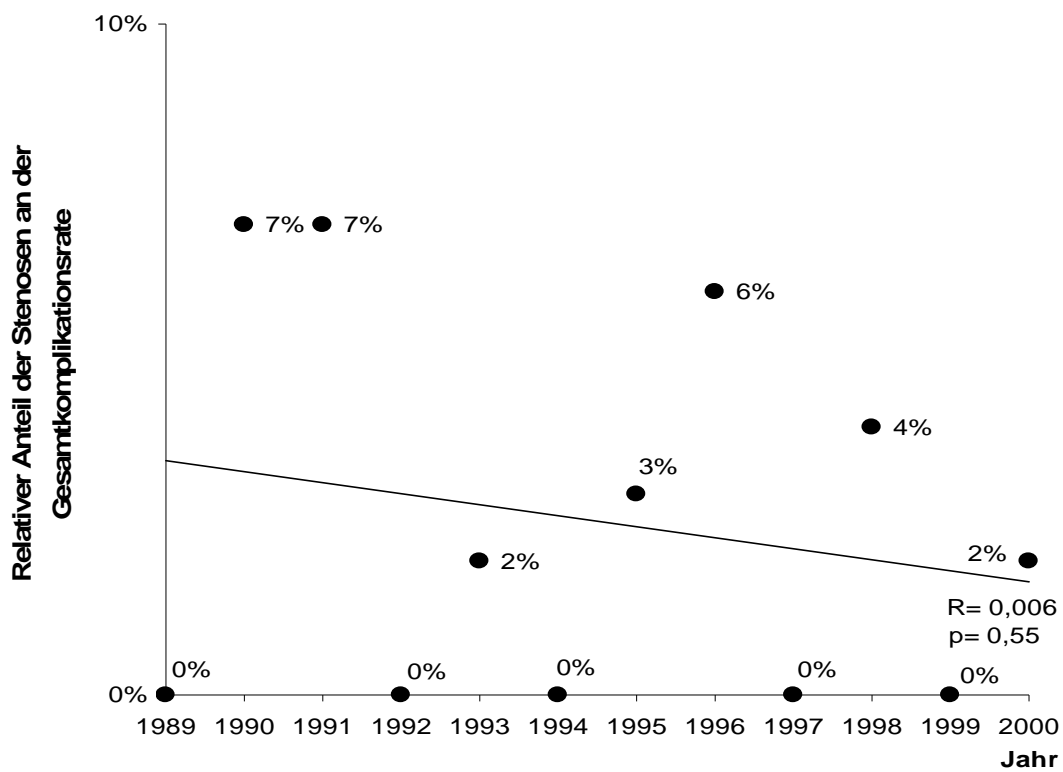


Abb. 22: Relativer Anteil an Stenosen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

Der relative Anteil an Penetrationen (Abb. 23) war im Zeittrend nahezu konstant ($p=0,88$). Bei den Absolutzahlen verhielt es sich gleich ($p=0,54$).

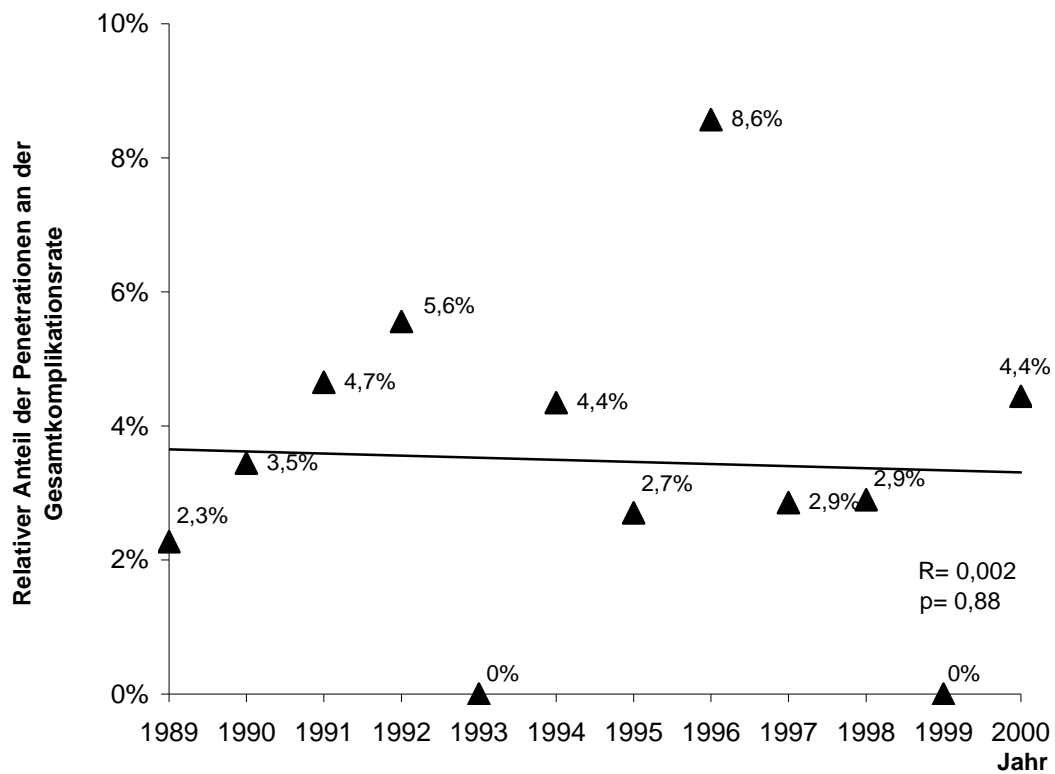


Abb. 23: Relativer Anteil an Penetrationen bei Patienten mit Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

3.7 Ulcustherapie

3.7.1 Medikamentöse Therapie

Abbildung 24 zeigt den prozentualen Anteil der eingenommenen Ulcusmedikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Hierbei sieht man, dass die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mit 53% den größten Anteil ausmachten. 38% (202/532) der Patienten, die aufgrund eines Ulcus duodeni operiert werden mussten, nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Chirurgische Universitätsklinik Tübingen Säuresekreationshemmer oder Antazida ein. Die Regressionsanalyse zur Darstellung des Zeittrends zeigte keinerlei statistische Signifikanzen, bei den Protonenpumpenhemmern ($R=0,17$; $p=0,11$) war keine signifikante Häufigkeitszunahme, bei den H_2 -Blockern ($R=0,24$; $p=0,11$) und den Antazida ($R=0,19$; $p=0,15$) keine signifikante Häufigkeitsabnahme feststellbar.

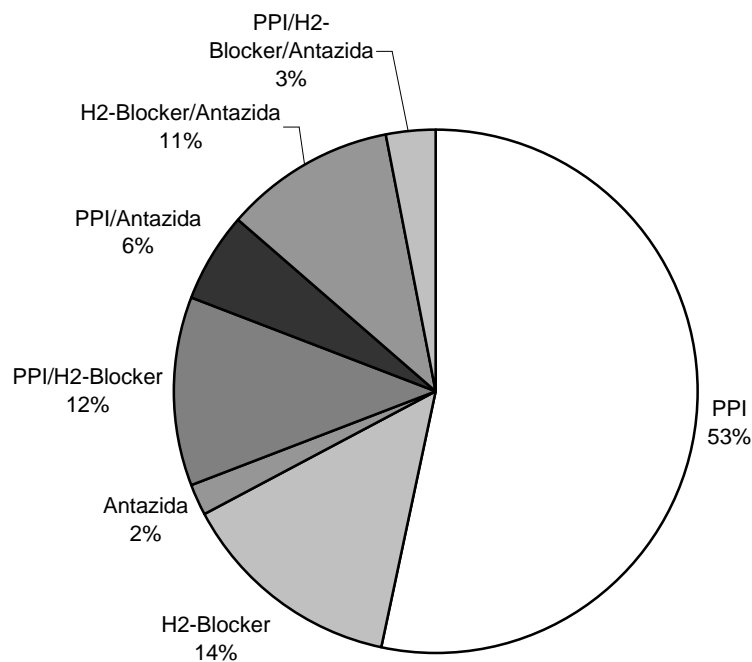


Abb. 24: Relativer Anteil einer Ulcusmedikation, die zum Zeitpunkt der Behandlung in der Chirurgischen Universitätsklinik eingenommen wurde.

3.7.2 Operative Therapie und Operationsverfahren

166 von insgesamt 532 Patienten (31,2%) mit Ulcus duodeni mussten operativ behandelt werden. In folgender Abbildung wird der prozentuale Anteil an Notfalloperationen im Lauf der Jahre dargestellt. Der Anteil der Notfalloperationen nahm von 1989 bis 2000 signifikant zu ($p=0,028$), der Anteil an elektiven Operationen nahm ab. Die Abnahme der elektiven Operationen war im Zeittrend sowohl beim relativen Anteil ($p=0,028$), als auch bei den absoluten Zahlen ($p=0,034$) statistisch signifikant. Bei den Notfalloperationen zeigte der Zeittrend ebenfalls eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen ($p=0,039$).

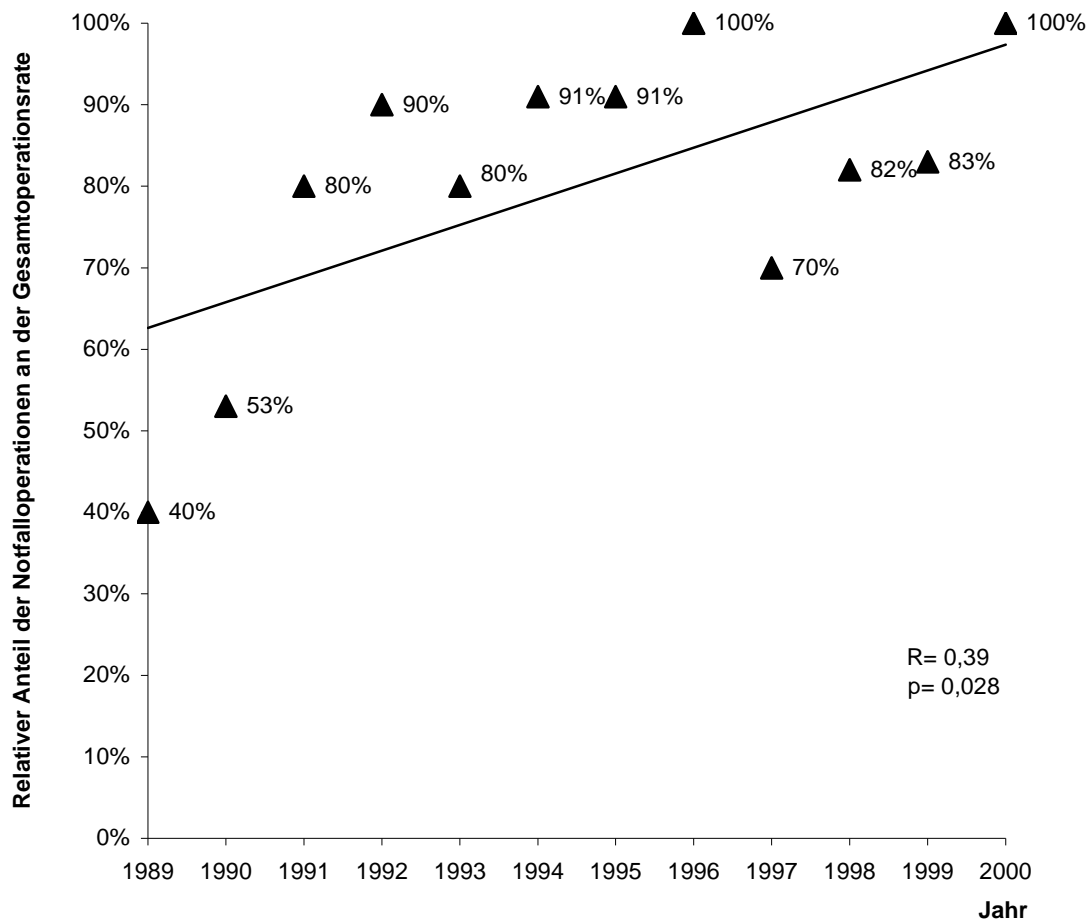


Abb. 25: Relativer Anteil an Notfalloperationen bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

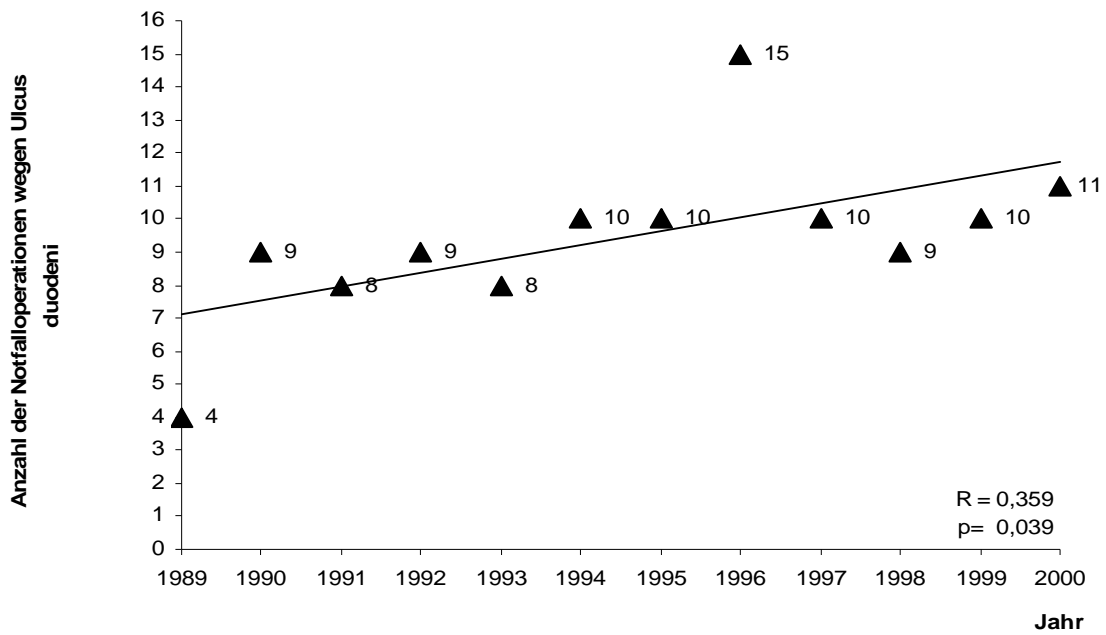


Abb. 26: Anzahl der Notfalloperationen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

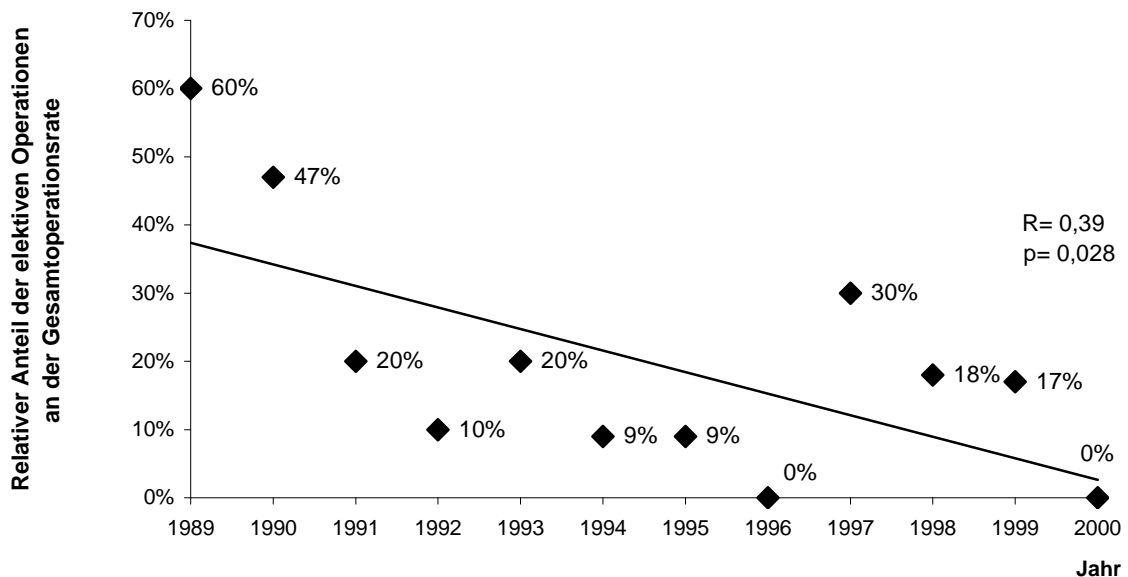


Abb.27: Anteil der elektiven Operationen aufgrund eines Ulcus duodeni an der Gesamtoperationsrate von 1989 bis 2000.

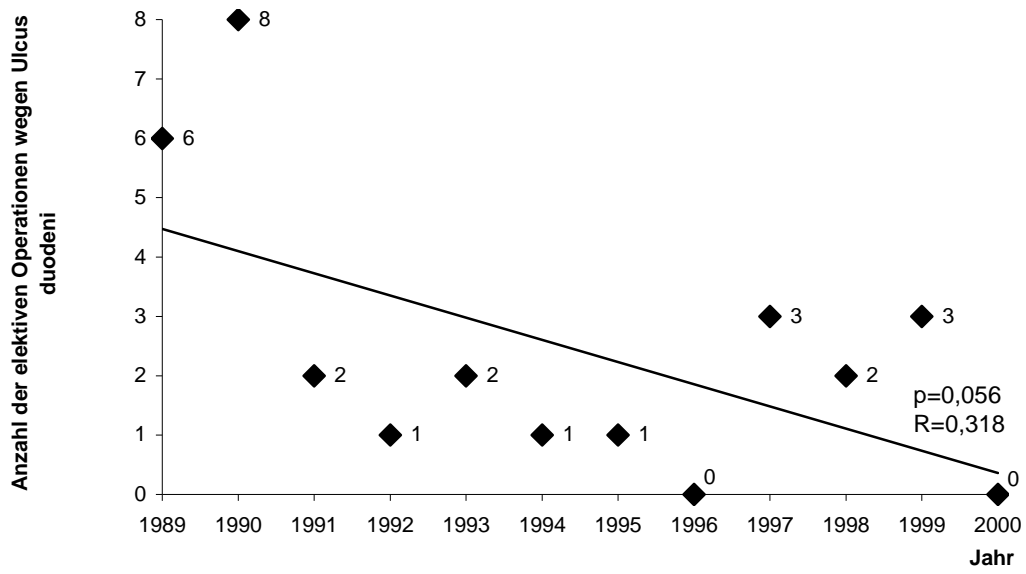


Abb. 28: Absolute Anzahl der elektiven Operationen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

Bei den Operationsverfahren zeigte sich bezüglich des relativen Anteils an Ulcusexcisionen (Abb. 29) bezogen auf die Gesamtzahl der Operationen aufgrund eines Ulcus duodeni kein aussagekräftiger Trend ($p=0,47$). Aufgrund des stark schwankenden Anteils der Ulcusexcisionen lag keine signifikante Zu- oder Abnahme vor. Bezüglich des relativen Anteils der Magenresektionen (Abb. 31, $p=0,39$) und der Vagotomien (Abb. 33, $p=0,83$) verhielt es sich gleich. Bei Betrachtung der absoluten Zahlen lag bei den Ulcusexcisionen (Abb. 30, $p=0,46$) und den Vagotomien (Abb. 34, $R=0,008$; $p=0,78$) keine signifikante Zu- oder Abnahme vor, bei den Magenresektionen (Abb. 32, $R=0,44$; $p=0,06$) war jedoch ein abnehmender Trend feststellbar.

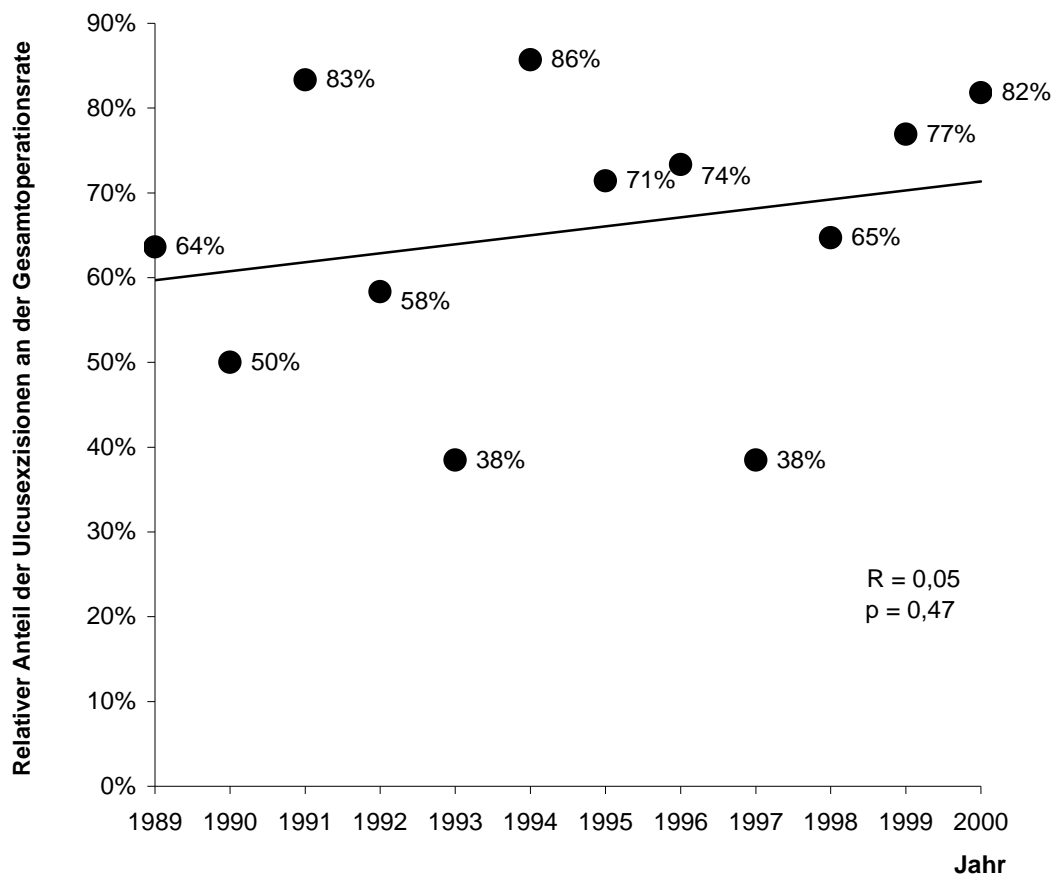


Abb. 29: Relativer Anteil an Ulcusexcisionen und Übernähungen bezogen auf die Gesamtzahl an Operationen aufgrund Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

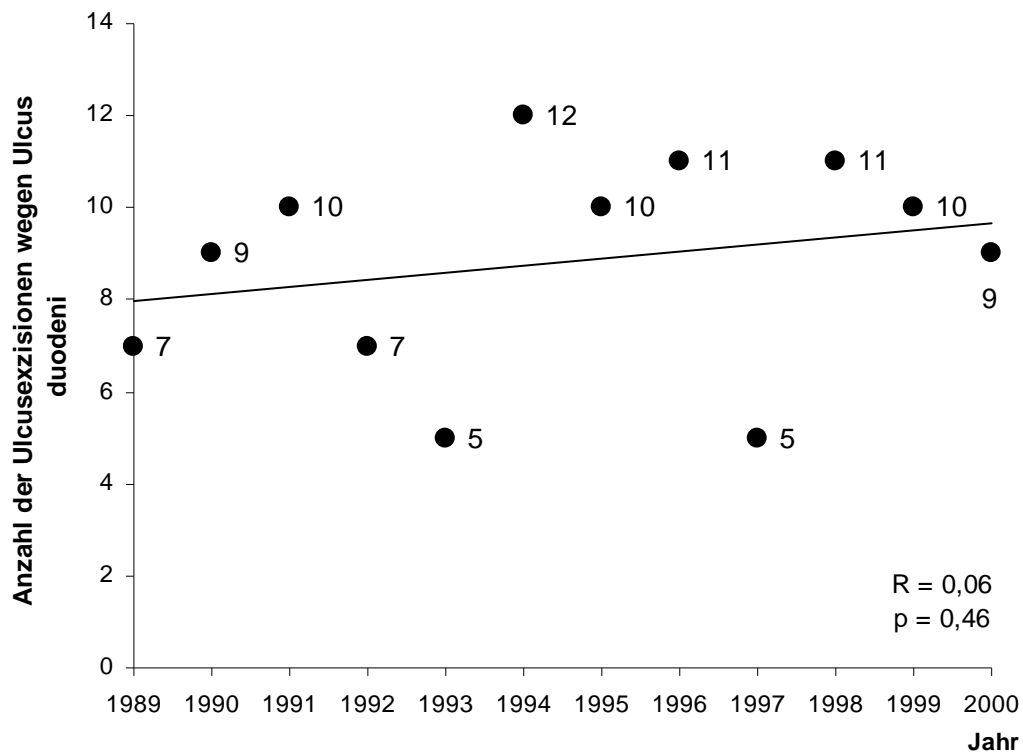


Abb. 30: Anzahl der Ulcusexzisionen und Übernähungen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

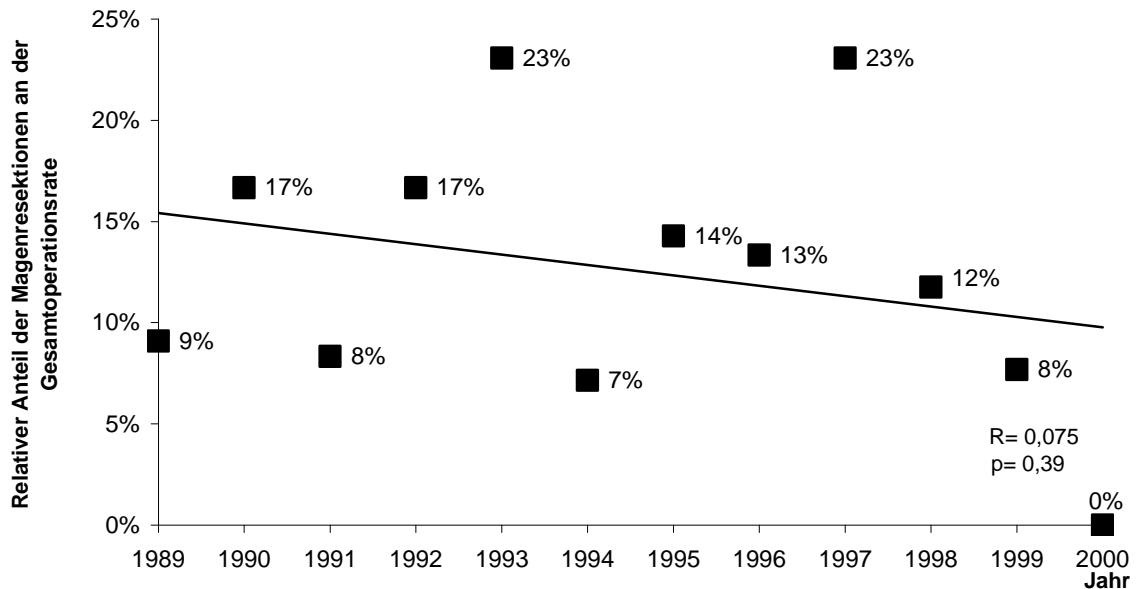


Abb. 31: Relativer Anteil an Magenresektionen bezogen auf die Gesamtzahl an Operationen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

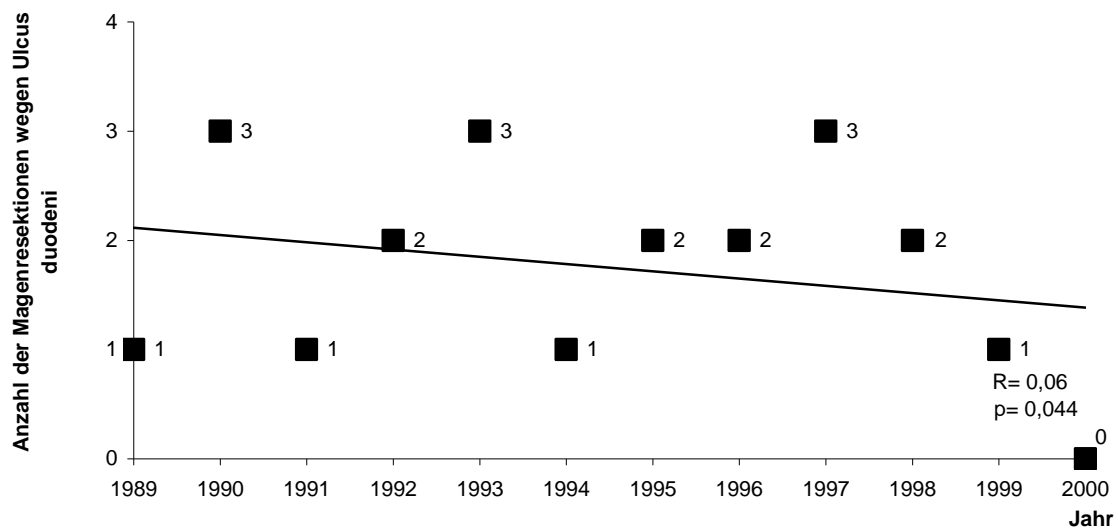


Abb. 32: Anzahl der Magenresektionen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

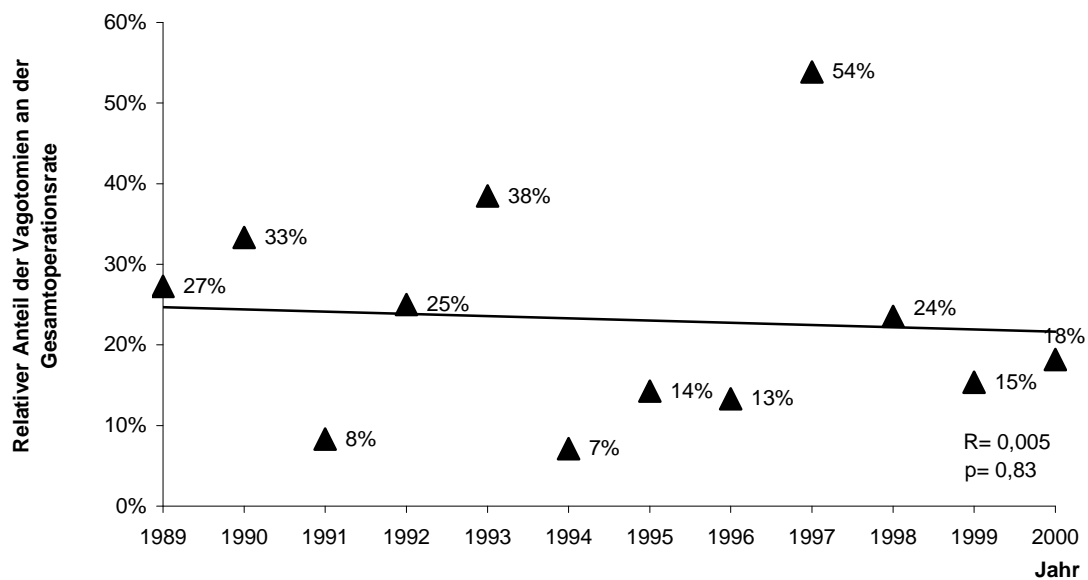


Abb. 33: Relativer Anteil an Vagotomien bezogen auf die Gesamtzahl an Operationen aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

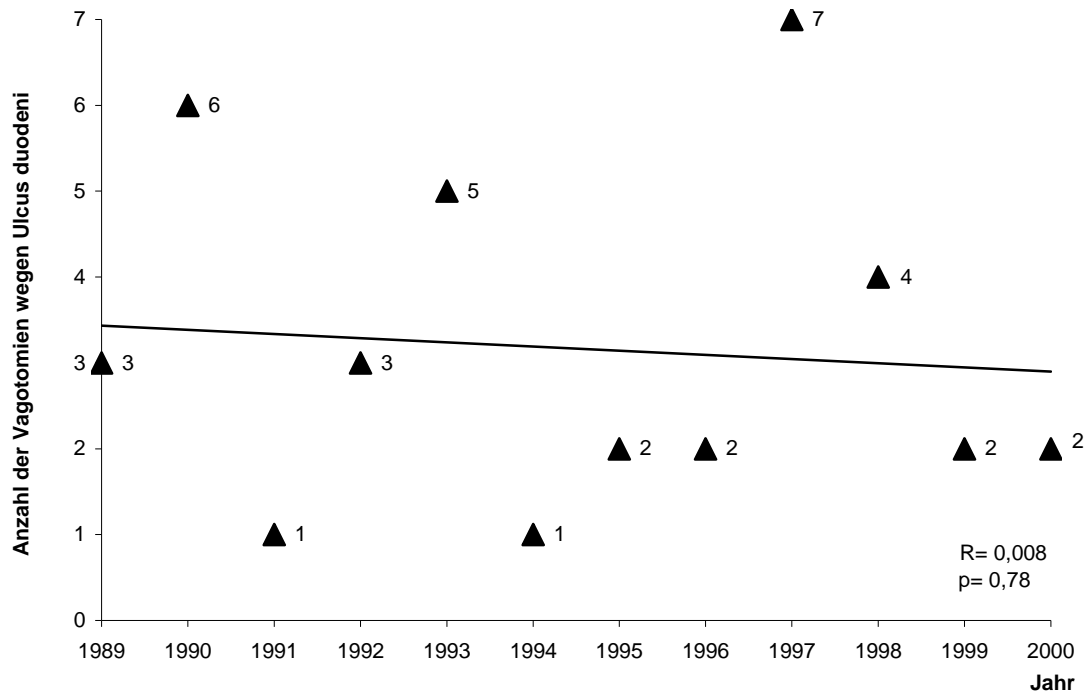


Abb. 34: Anzahl der Vagotomien aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

3.8 Letalität bei Ulcus duodeni

24/532 (4,5%) der Patienten starben aufgrund von Komplikationen eines Ulcus duodeni in den Jahren von 1989 bis 2000 an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. Die Zahlen schwankten zwischen 0 und 5 Todesfällen pro Jahr ohne signifikanten Trend ($p=0,69$). Die tödlichen Komplikationen waren bei 11 Patienten eine Blutung, bei 4 eine Perforation, bei einem eine Penetration, bei 2 eine Kombination aus Blutung und Penetration, und bei einem Patienten eine Kombination aus Perforation und Penetration. Bei 5 weiteren Patienten lag als Todesursache ein sekundäres Multiorganversagen vor.

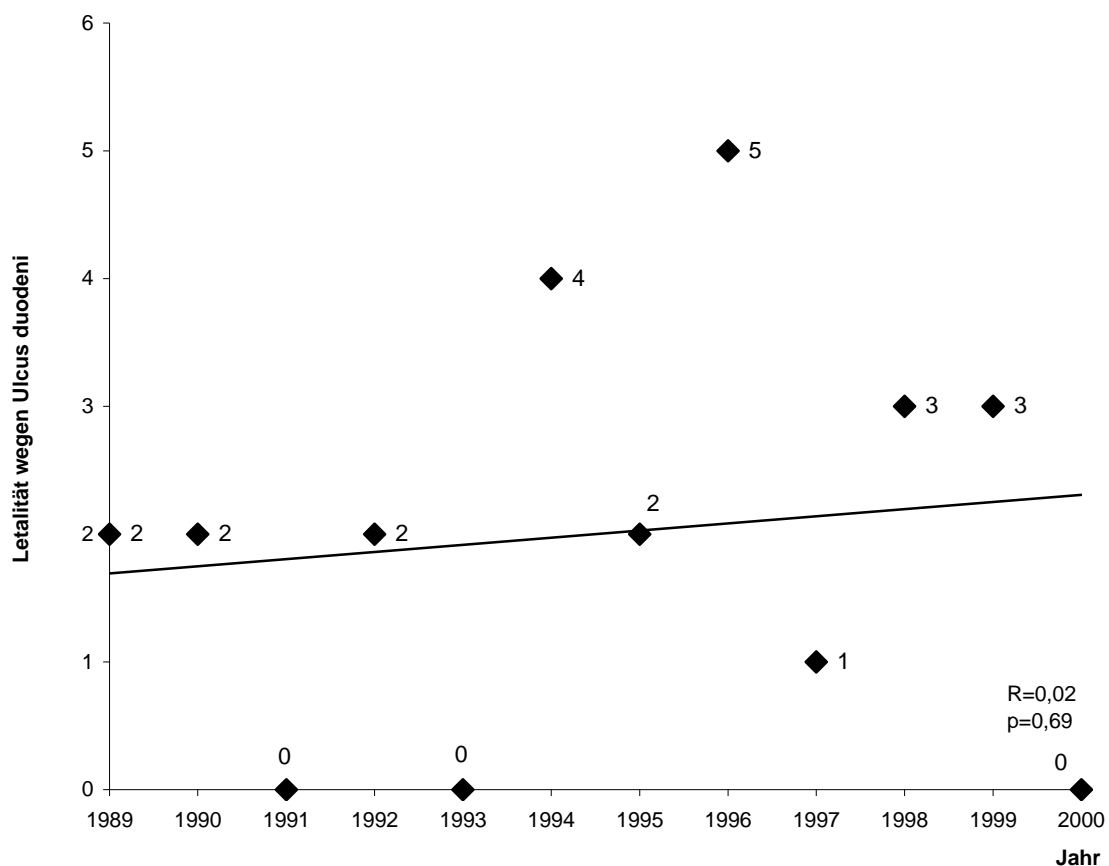


Abb. 35: Letalität aufgrund eines Ulcus duodeni von 1989 bis 2000.

4. Zur Beantwortung der Fragen

1. Welche Altersgruppen sind vom Ulcus duodeni betroffen, und sind Veränderungen im Zeitverlauf festzustellen?

In der hier durchgeführten Studie zeigte sich, dass die Altersklasse der 51-60jährigen mit insgesamt 120/532 behandelter Patienten die zahlenmäßig größte Altersgruppe (22,6%) darstellte, gefolgt von der Altersgruppe der 61-70jährigen mit 85/523 Patienten (16%) und der 41-50jährigen mit 77/532 (14,5%). Bei den männlichen Patienten war die Gruppe der 51-60jährigen mit 91/532 Patienten (26,2%) die zahlenmäßig größte Altersgruppe, bei den weiblichen Patienten war die Gruppe der 71-80jährigen mit 33 Patienten (17,8%). Das Durchschnittsalter männlicher Patienten zeigte einen signifikanten Anstieg von 47 ± 13 Jahre im Jahre 1989 auf 64 ± 13 Jahre im Jahre 2000. Das Durchschnittsalter der Frauen stieg nicht an. Es betrug im Jahr 1989 58 ± 23 Jahre und im Jahr 2000 58 ± 13 Jahre.

2. Wie häufig sind Risikofaktoren in Form von Allgemeinerkrankungen beim Ulcus duodeni, und ist eine Veränderung des Risikoprofils im Zeitverlauf festzustellen?

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass 309/532 (58%) der Patienten keinen Risikofaktor, 136/532 (26%) einen Risikofaktor, 65/532 (12%) zwei Risikofaktoren, 16/532 (3%) drei Risikofaktoren und 6/532 vier Risikofaktoren aufwiesen. Feststellbar war im Zeittrend eine signifikante Zunahme der Patienten mit zwei Risikofaktoren ($p=0,0028$). In der Untersuchung wurden Allgemeinerkrankungen wie Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Lungen- und Lebererkrankungen berücksichtigt. Die häufigste begleitende Allgemeinerkrankung war die Herzerkrankung bei 104/532 Patienten (20%), gefolgt von der Lebererkrankung 92/532 (17%), der Nierenerkrankung 85/532 (16%) und der Lungenerkrankung 57/532 (11%).

3. Sind Zusammenhänge zwischen verschiedenen Risikofaktoren und Komplikationen, wie z.B. Nikotinabusus oder NSAR-Einnahme, feststellbar?

In unserer Studie konnte bei Patienten mit Ulcus duodeni ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einem blutenden Ulcus duodeni festgestellt werden (χ^2 Test: $p=0,02$). Raucher entwickelten häufiger eine Blutung als Nichtraucher. Im Zeitverlauf zeigte sich bei Rauchern eine signifikante Zunahme an Perforationen ($p=0,03$) im Gegensatz zu den Nichtrauchern ($p=0,17$). Weiterhin konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und dem Auftreten einer Blutung (χ^2 Test: $p=0,0002$), einer Perforation (χ^2 Test: $p=0,0019$) und einer Penetration (χ^2 Test: $p=0,02$) festgestellt werden, Patienten mit Ulcus duodeni entwickelten unter NSAR-Einnahme häufiger eine Blutung, eine Perforation oder eine Penetration als Patienten ohne NSAR-Einnahme. Im Zeitverlauf konnten aber keine signifikanten Zu- oder Abnahme von Blutungen, Perforationen, Stenosen und Penetrationen festgestellt werden.

4. Welche Komplikationen treten beim Ulcus duodeni am häufigsten auf, und sind Veränderungen im Zeittrend feststellbar?

Die Blutung war bei 163/532 (31%) der Patienten mit Ulcus duodeni die häufigste Komplikation, gefolgt von der Perforation bei 65/532 (12%) der Patienten mit Ulcus duodeni, der Penetration bei 17/532 (3%) der Patienten mit Ulcus duodeni und der Stenose bei 15/532 (3%) der Patienten mit Ulcus duodeni. Signifikant waren dabei im Zeitverlauf die relative Zunahme der Blutungen an der Gesamtkomplikationsrate von 25% der Komplikationen im Jahr 1989 auf 33% im Jahr 2000 ($p=0,019$), sowie die absolute Zunahme der Perforationen ($p=0,025$).

5. Wie hat sich die operative Therapie bei Ulcus duodeni im Zeitverlauf verändert?

Bei der Untersuchung ließen sich ein signifikanter Anstieg der Notfalloperationen und eine signifikante Abnahme der elektiven Operationen feststellen. Bei den Operationsverfahren war eine Zunahme an Ulcusexcisionen im Zeitverlauf zu beobachten, die Zahl der Magenresektionen und Vagotomien nahm ab.

6. Welche Komplikationen beeinflussen die Letalität, und lassen sich Veränderungen im Zeittrend feststellen?

24/532 (4,5%) der Patienten starben aufgrund von Komplikationen eines Ulcus duodeni in den Jahren von 1989 bis 2000 an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. Die Zahlen schwanken zwischen 0 und 5 Todesfällen pro Jahr ohne signifikanten Zeittrend ($p=0,69$). Die häufigste tödliche Komplikation war bei 11/532 (2%) Patienten eine Blutung, bei 4/532 (0,75%) eine Perforation, bei 2/532 (0,38%) eine Blutung und Penetration, bei jeweils 1/532 (0,19%) eine Penetration und Perforation und Penetration, und bei weiteren 5/532 (0,94%) war es ein Multiorganversagen.

5. Diskussion

In der hier durchgeführten Studie wurden retrospektiv die Daten aller Patienten mit der Diagnose „Ulcus duodeni“, die an der Chirurgischen Universitätsklinik während des Zeitraumes von 1989 bis 2000 behandelt wurden, erhoben. Die Krankenunterlagen der 532 Patienten mit Ulcus duodeni wurden analysiert und anhand der Ergebnisse in Bezug auf Patientenzahlen, Durchschnittsalter, Häufigkeit von Risikofaktoren, Komplikationen und Änderungen im chirurgischen Vorgehen auf Zeittrends untersucht.

Aufgrund des langen Untersuchungszeitraums von 12 Jahren und der relativ großen Patientenzahl, sowie aufgrund der Ergebnisse im Bezug auf die Zeittrends, ist die Studie von Interesse für die Chirurgie. Sie ermöglicht einen Überblick bezüglich der Altersstruktur der Patienten, der Häufigkeit von Risikofaktoren und Komplikationen, sowie den Wandel im chirurgischen Vorgehen aufgrund des Einflusses einer verbesserten medikamentösen Therapie des Ulcus duodeni, einerseits durch die Einführung von H₂-Blockern und Protonenpumpeninhibitoren, andererseits durch die Eradikationstherapie bei *Helicobacter pylori*-Nachweis.

Bezüglich der Patientenzahlen pro Jahr ergab sich keine signifikante Zu- oder Abnahme über die Jahre ($R=0,06$; $p=0,80$). Die Patientenzahl war 1989 mit 44 Patienten praktisch identisch wie im Jahr 2000 mit 45 Patienten, jedoch schwankte sie über die Jahre erheblich. Einige Studien berichten über eine Abnahme der Patienten mit Ulcus duodeni aufgrund der veränderten medikamentösen Therapie durch die Einführung von H₂-Blockern in den siebziger Jahren und von Protonenpumpeninhibitoren in den achtziger Jahren (Soll AH 1993; Paimela H et al. 1991; Matskura N et al. 1997), sowie durch die Entdeckung des Bakterium *Helicobacter pylori*, welches zum ersten Mal im Jahre 1983 beschrieben wurde (Marshall BJ, Warren JR 1984) und der daraus resultierenden Eradikationstherapie zur Ulcusrezidivprophylaxe. Eine andere Studie aus Finnland, die den Zeitraum von 1972 bis 1999 untersuchte, fand eine Zunahme der stationären Patientenzahlen beim Ulcus pepticum heraus, die hauptsächlich durch blutende *Ulcera ventriculi* bei älteren Frauen verursacht wurde. In den letzten Jahren des Untersuchungszeitraumes war aber kaum

noch eine Zunahme der Patientenzahlen feststellbar (Paimela H et al. 2002). Eine Studie aus England, die die Jahre 1989 bis 1999 umfasste, stellte eine Zunahme der stationären Patientenzahlen bei älteren Patienten mit *Ulcus duodeni* fest (Higham J et al. 2002). Insgesamt ist zu sagen, dass es nur wenige Studien aus dem In- und Ausland gibt, die die Entwicklung der stationären Patientenzahlen bei *Ulcus duodeni* in Krankenhäusern in den letzten Jahren untersuchten.

Vergleicht man die Zahlen der stationär behandelten Patienten mit *Ulcus duodeni* mit denen der mit einem *Ulcus ventriculi* stationär behandelten Patienten, die im Rahmen einer anderen Doktorarbeit in Tübingen erhoben wurden (Lazarakopoulos C 2004), so zeigt sich, dass die Anzahl der Patienten mit *Ulcus duodeni* die Anzahl der Patienten mit *Ulcus ventriculi* mit Ausnahme der Jahre 1994 und 2000 übertraf. Weiterhin waren die Fallzahlen der Patienten mit kombinierten *Ulcerata duodeni et ventriculi* die geringsten. Die in unserer Studie höhere Inzidenz eines *Ulcus duodeni* als die des *Ulcus ventriculi* wird in der Literatur ebenfalls beschrieben (Shiotani A, Graham DY 2002).

Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung unseres Patientengutes waren 347 Männer (65,2%) und 185 Frauen (34,8%), was einem Verhältnis von 1,9 : 1 entspricht. Andere Studien berichten von einem Verhältnis von 1,7-2 : 1 (Watanabe Y et al. 1992; Radenovski D, Savov I 1998; Kuramu RT 2002; Shiotani A, Graham DY 2002), welches unserem Ergebnis entspricht. Ältere Studien berichten von einem Verhältnis erkrankter Männern zu Frauen von 2,2 - 4,2 : 1 (Arnold R 1978). Über die Jahre waren somit mehr an einem *Ulcus duodeni* erkrankte Männer als Frauen in der chirurgischen Universitätsklinik behandelt worden, dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur (Primatesta P et al. 1994; Borum M 1999).

Das Durchschnittsalter aller Patienten mit *Ulcus duodeni* von 1989 bis 2000 betrug 57 Jahre. Dabei zeigte sich eine deutliche Zunahme des Durchschnittsalters von 50 ± 17 Jahre (1989) auf 62 ± 13 Jahre (2000). In einer aktuellen Studie aus Griechenland, die die Jahre 1986/1987 mit den Jahren 2000/2001 verglich, war ebenfalls ein signifikante Zunahme des Durchschnittsalters beobachtet worden (1986: $56,5 \pm 16,9$ Jahre; 2001: $62,9 \pm$

7,5 Jahre; Konstantinos C et al. 2004). Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten unseres Patientengutes stieg von anfänglich 47 ± 13 Jahre (1989) auf 64 ± 13 Jahre (2000). Im Gegensatz dazu blieb das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten im Jahr 1989 mit 58 ± 23 Jahre und im Jahr 2000 mit 58 ± 13 Jahre gleich. In einer Studie aus England von 1970 bis 1986 betrug das Durchschnittsalter der männlichen Patienten bei Ulcus duodeni 52 Jahre, das der weiblichen Patienten 62 Jahre (Primatesta P et al. 1994). Der Mittelwertsunterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Patienten betrug in unserer Studie 5 Jahre (durchschnittliches Alter der Männer 55 Jahre, durchschnittliches Alter der Frauen 60 Jahre). Die Literatur berichtet ebenfalls über einen Anstieg des durchschnittlichen Alters bei beiden Geschlechtern, sowie über ein höheres Alter der weiblichen Patienten (Sonnenberg A 1988; Katschinski BD et al. 1990; Higham J et al. 2002; Konstantinos C et al. 2004). Die Dekade der 51-60jährigen Patienten mit Ulcus duodeni war mit insgesamt 120 behandelten Patienten die zahlenmäßig größte Altersgruppe (22,6%). Bei genauerer Analyse der Geschlechterverteilung lag der Altersgipfel der Erkrankung bei den weiblichen Patienten im 7. Lebensjahrzehnt, während dies bei den männlichen das 5. Lebensjahrzehnt war. Das Ulcus duodeni kann somit vor allem als eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters betrachtet werden, sie tritt allerdings auch bei jüngeren Patienten auf. Die Zunahme des Erkrankungsalters könnte einerseits auf die insgesamt alternde Bevölkerung, andererseits auf die gesteigerte Einnahme von NSAR zurückzuführen sein (Graham DY 1996; Calam J 1998).

In Bezug auf die Häufigkeit von Risikofaktoren ergab unsere Studie, dass 136/532 (26%) der Patienten mit Ulcus duodeni einen Risikofaktor, 65/532 (12%) der Patienten zwei Risikofaktoren, 16/532 (3%) der Patienten drei Risikofaktoren und 6/532 (1%) der Patienten vier Risikofaktoren aufwiesen. Ein statistisch signifikanter Anstieg ließ sich bei Patienten mit zwei Risikofaktoren feststellen (1989: 4,5%; 2000: 18%; $p=0,0028$). Mit der Zunahme der Risikofaktoren kann eine Zunahme der stationären Liegezeit in Verbindung gebracht werden. Wiesen die Patienten keinen Risikofaktor auf, so betrug die durchschnittliche Liegezeit $6,5 \pm 7,5$ Tage. Bei einem Risikofaktor stieg die

durchschnittliche Liegedauer auf $11,3 \pm 11,4$ Tage, bei zwei auf $13,1 \pm 10,3$ Tage und bei drei auf $17,7 \pm 17,2$ Tage. Bei vier Risikofaktoren stieg die durchschnittliche Liegedauer nicht weiter an ($16,3 \pm 25,7$ Tage). In unserer Untersuchung wurden Allgemeinerkrankungen wie Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Lungen- und Lebererkrankungen berücksichtigt. Die häufigste begleitende Allgemeinerkrankung war die Herzerkrankung bei 104/532 Patienten (20%), gefolgt von der Lebererkrankung bei 92/532 Patienten (17%), der Nierenerkrankung bei 85/532 Patienten (16%) und der Lungenerkrankung bei 57/532 Patienten (11%). In der Literatur wurde eine Assoziation von Ulcus duodeni Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, zystischer Fibrose, chronischen Nierenerkrankungen oder der Leberzirrhose beschrieben (Kirk AP et al. 1980; Rotter JI 1983, Robinson PJ et al. 1990). Weiter berichtet die Literatur über einen Zusammenhang zwischen der Einnahme nicht-steroidaler Medikamente bei Herzerkrankungen und der häufigeren Entstehung eines Ulcus duodeni (Soll AH et al. 1991; Borum M 1999; Zittel TT et al. 2000; Asaki S 2002; Konstantinos C et al. 2004). Das Risiko erhöht sich weiter bei Patienten über 60 Jahren und bei Rauchern (Mössner J, Caca K 2003). Eine Studie aus dem Jahr 2001 berichtet, dass die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika, Cortison, zusätzliche Allgemeinerkrankungen oder ein Alter über 75 Jahre die Entstehung eines Ulcus duodeni begünstigen (Lanas A 2001). Durch das zunehmende Alter der Patienten, die damit verbundene Zunahme von Begleiterkrankungen, sowie durch die Zunahme von Patienten, die NSAR einnehmen, kann ein Ulcus duodeni begünstigt werden (Graham DY 1996). Da in unserer Studie eine Zunahme des Durchschnittsalters der Patienten im Zeitverlauf zu beobachten war, könnte die ansteigende Zahl der begleitenden Allgemeinerkrankungen hiermit in Verbindung gebracht werden. Die Herzerkrankungen traten am häufigsten auf, womit eine Zunahme einer NSAR-Einnahme bei diesen Patienten zur kardiovaskulären Prophylaxe assoziiert gewesen sein könnte; dies lies sich retrospektiv aber nicht sicher erheben.

In unserer Studie nahmen 15% der Patienten mit Ulcus duodeni nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ein, 4% Cortisonpräparate. In mehreren

Studien wird die Einnahme von NSAR mit der Entstehung eines Ulcus duodeni in etwa bei 10% dieser Patienten in Verbindung gebracht (Lanas A et al. 1992; Zittel TT et al. 2000; Lanas A 2001). Diese Größenordnung entspricht in etwa unserem Ergebnis. In der Literatur wurde außerdem berichtet, dass die Einnahme von NSAR bei Patienten über 75 Jahren eine weitere Zunahme des Erkrankungsrisikos für ein Ulcus duodeni bedeutet (Borum M 1999; Lanas A 2001). Beim Vergleich der an einem Ulcus duodeni erkrankten Patienten mit denen an einem Ulcus ventriculi erkrankten Patienten zeigte sich, dass die Entstehung eines Ulcus ventriculi aufgrund der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika 1,4fach häufiger vorkam als die Entstehung eines Ulcus duodeni. In der Literatur wird ebenfalls bestätigt, dass nicht-steroidale Antiphlogistika für etwa 30% der Fälle bei Patienten mit Ulcera ventriculi verantwortlich sind und die Rate somit deutlich höher liegt als bei Patienten mit Ulcera duodeni (Lanas A et al. 1992; Borum M 1999; Lanas A 2001).

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Ulcus duodeni ist der Nikotinabusus, der zusätzlich in unserer Studie untersucht wurde. Dabei stellten wir fest, dass 26% der Patienten mit Ulcus duodeni rauchten, wobei bei genauerer Betrachtung 14% weniger als 20 Zigaretten/Tag und 12% mehr als Zigaretten/Tag rauchten, 23% waren Nichtraucher. Bei 51% der Patienten wurden keine Angaben zum Tabakkonsum in den Akten gefunden. Die ulzerogene Wirkung des Nikotins beruht einerseits auf der Hemmung der Bikarbonatsekretion des Pankreas (Arnold R 1978; Konturek et al. 1972), andererseits wird die nächtliche Säuresekretion gesteigert. Brown wies schon im Jahr 1976 darauf hin, dass ein gesteigerter Nikotinabusus die Ulcusprävalenz steigert (Brown 1976). Weiter besagt eine neuere Studie, dass Raucher häufiger an einem Ulcus duodeni erkranken als Nichtraucher (Ishii T, Kuyama Y 2002). In der Literatur wurde ebenfalls beschrieben, dass Raucher eher ein Ulcus duodeni entwickeln, diese schwerer zu heilen sind und häufiger von Komplikationen begleitet werden (Parasher G, Eastwood GL 2000). Darüber hinaus sind sowohl der Nikotinabusus, als auch eine chronische pulmonale Erkrankung und die damit verbundene reduzierte Lungenfunktion mit der Entstehung eines Ulcus duodeni assoziiert. Dabei ist es jedoch schwierig zu

beurteilen, wie stark der Effekt der einzelnen Faktoren zu Buche schlägt (Kirk AP et al. 1980). Bei Beurteilung unserer Ergebnisse ist sicher problematisch, dass bei 51% der Patienten keine Angaben zum Nikotinabusus gefunden wurden. Betrachtet man die Geschlechtsverteilung, so sieht man, dass 103/174 (59,2%) der Männer rauchten, aber nur 34/86 (39,5%) der Frauen. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant (χ^2 -Test: $p < 0,0001$).

Ein wichtiger Risikofaktor für eine Ulcus duodeni-Erkrankung ist *Helicobacter pylori*, der durch den CLO-Test nachgewiesen werden kann. Betrachtet man die Zahl der durchgeführten CLO-Tests über die Jahre, so ergab sich, dass im Jahr 1989 nur bei 14% der Patienten mit Ulcus duodeni ein CLO-Test durchgeführt wurde, im Jahr aber 1999 bei 78% der Patienten und im Jahr 2000 bei 69% der Patienten. Die steigende Zahl der CLO-Tests im Zeitverlauf von 1989 bis 2000 war statistisch signifikant. 54% der durchgeführten Tests waren positiv, 46% negativ. Unsere Werte weichen stark von den in der Literatur angegebenen Werten der mit *Helicobacter pylori* assoziierten *Ulcera duodeni* ab, nach Literaturangaben bei 90% Patienten (Gross M, Herrmann C 1999; Hirschowitz BI 2003). Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein CLO-Tests nur bei 209/532 (39%) der Patienten durchgeführt wurde, was vermutlich darauf beruhte, dass eine Vielzahl der Endoskopien Notfalluntersuchungen waren; hier ist ein Zuweisungs bias dahingehend anzunehmen, dass überwiegend Patienten mit einer Komplikation, die eine notfallmäßige Diagnostik erforderten, in die Chirurgie eingewiesen wurden.

Neben den Risikofaktoren wurden in unserer Studie die Komplikationen aufgrund eines *Ulcus duodeni* untersucht. 260/532 (49%) der Patienten wiesen eine Komplikation auf. Die in der Literatur angegebene Komplikationsrate liegt beim *Ulcera duodeni* etwa bei 25% (Shiotani A, Graham I 2003). Die Differenz könnte auf einer Zuweisungsselektion in die Chirurgie der Universitätsklinik Tübingen beruhen, da diese Abteilung sowohl die endoskopische, als auch die chirurgische Notfallversorgung anbietet. Die Blutung bei *Ulcus duodeni* war bei 163/532 Patienten (31%) die häufigste Komplikation, gefolgt von der Perforation bei 65/532 Patienten (12%), der Penetration bei 17/532 Patienten (3%) und der Stenose bei 15/532 Patienten (3%). Die Blutung als die häufigste Komplikation

des Ulcus duodeni deckt sich mit den Angaben in der Literatur, wobei die relative Blutungsrate in unserer Studie höher war, 31% im Vergleich zur Literatur mit 15-20% (Rockall TA et al. 1995; Vaira D et al. 1997; Borum M 1999). Ein signifikanter Zeittrend, der in diesem Zusammenhang auftrat, war der steigende Anteil der Blutungen an der Gesamtkomplikationsrate im Zeitverlauf von 1989 bis 2000 in Übereinstimmung mit der Literatur. In der Studie von Higham aus England wurden die Jahre 1990 bis 1999 untersucht, wobei ebenfalls eine Zunahme der Blutungen, insbesondere bei älteren Patienten mit Ulcus duodeni, festgestellt wurde (Higham J et al. 2002). Die Zunahme der Blutungen könnte im Zusammenhang mit der älter werdenden Bevölkerung und der damit assoziierten Zunahme an Risikofaktoren, sowie der Zunahme der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika stehen (Konstantinos C et al. 2004).

Die Perforation war bei 65/532 Patienten (12%) die zweithäufigste Komplikation des Ulcus duodeni, in der Literatur findet sich ein etwas niedrigerer Wert von 7% (Shiotani A et al. 2002). Weiter tritt die Perforation durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika häufiger auf, vor allem bei älteren Frauen (Shiotani A et al. 2002). In unserer Studie trat die Perforation bei 14% der Männer auf, jedoch nur bei 9% der Frauen auf, obwohl das Durchschnittsalter der Frauen mit 75 Jahren deutlich höher war als das der Männer mit 58 Jahren. Ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Nikotinabusus bei Männern und einem gesteigerten Perforationsrisikos gab es nicht ($p=0,6$). Jedoch konnte bei Betrachtung aller Raucher mit Perforation im Zeitverlauf eine Zunahme festgestellt werden ($p=0,03$).

Insgesamt 70-80% aller Ulcusperforationen werden durch ein Ulcus duodeni verursacht (Kashiwagi H 2003). Vergleicht man die Daten unserer Studie und berücksichtigt man die Daten einer anderen Doktorarbeit der Universität Tübingen aus dem Jahr 2004 über das Ulcus ventriculi, so wurden 70% der Perforationen durch ein Ulcus duodeni verursacht und 30% durch das Ulcus ventriculi, was mit der Literatur also übereinstimmt. Das Risiko eines Patienten mit Ulcus duodeni, eine Perforation zu bekommen, war um das

2,4fache höher als das eines Patienten mit *Ulcus ventriculi*. Die Penetration war bei 17/532 Patienten (3%) eine seltene Komplikation.

Die Magenausgangsstenose war ebenfalls eine seltene Komplikation bei 15/532 Patienten (3%). Über 80% der Magenausgangsstenosen aufgrund eines *Ulcus*leidens werden durch *Ulcer*a duodeni verursacht (Mäkela J et al. 1996). Unsere Studie bestätigt diese Aussage, da 75% der Stenosen in den Jahren von 1989 bis 2000 durch ein *Ulcus* duodeni verursacht wurden. Ein Patient mit *Ulcus* duodeni hatte ein 3fach höheres Risiko, eine Stenose zu entwickeln, als ein Patient mit *Ulcus ventriculi*.

Bei 265/532 (50%) der Patienten mit *Ulcus* duodeni wurde schon vor der stationären Aufnahme in die chirurgische Abteilung eine medikamentöse *Ulcus*therapie durchgeführt. Den größten Anteil nahmen dabei die Protonenpumpeninhibitoren mit 53% ein, gefolgt von den H_2 -Blockern mit 14%. Antazida hatten mit 2% den kleinsten Anteil, vermutlich weil sie kaum noch zur Therapie eingesetzt werden. 38% der Patienten, die aufgrund eines *Ulcus* duodeni operiert wurden, nahmen präoperativ Säuresekreptionshemmer oder Antazida ein. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten die medikamentöse Therapie eine *Ulcus*komplikation nicht verhindern konnte. Gründe könnten hier neben einem Versagen der medikamentösen Therapie eine mangelnde Compliance der Patienten sein, entsprechend einer mangelnden Säuresekreptionshemmung. Die in der Literatur angegebenen Erfolge einer medikamentösen Therapie liegen in der klinischen Praxis bei 65 bis 80%, in klinisch kontrollierten Untersuchungen bei 95-99% (Shiotani A, Graham DY 2003). Unsere Studie erlaubt keine Rückschlüsse über den Erfolg einer medizinischen *Ulcus*-Therapie. Die Ergebnisse sind aber dahingehend bemerkenswert, dass trotz potenter medizinischer Therapiemöglichkeiten die Komplikationen des *Ulcus* duodeni nicht abnehmen, und ein Teil der Patienten, die Medikamente zur *Ulcus*-Therapie einnahmen, trotzdem operiert werden mussten. Eingeschränkt wird die Aussagekraft aber durch die individuellen und möglicherweise inkorrekten Angaben der Patienten über die Medikamenteneinnahme. Wichtige Aspekte wie der Zeitpunkt des Beginns der Medikamenteneinnahme vor der Diagnosestellung eines *Ulcus* duodeni sowie

die Kontinuität der Einnahme konnten nachträglich nicht mehr festgestellt werden. Ein weiteres Problem dieser retrospektiven Studie war auch der fehlende Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion, welche in 90-92% der *Ulcera duodeni* die Ursache ist (Gross M, Herrmann C 1999; Hirschowitz BI 2003), da vor Aufnahme keine CLO-Testung vorlag und die Zahl der CLO-Test zum Nachweis des *Helicobacter pylori* in den Anfangsjahren sehr gering war. Auch später erreichte die Anzahl der CLO-Tests aufgrund der häufigen Notfallendoskopien nie 100%.

In unserer Studie nahmen die Zahl der Notfalloperationen im Zeitverlauf signifikant zu, die Zahl der elektiven Operationen signifikant ab. Im Jahr 2000 wurden keine elektiven Operationen aufgrund eines *Ulcus duodeni* mehr durchgeführt. In der Literatur wurde schon in den achtziger Jahren eine starke Abnahme der elektiven Operationen beschrieben (Mc Connell DB et al. 1989). Aufgrund der Therapie mit H₂-Blockern und Protonenpumpeninhibitoren, sowie der Eradikationstherapie werden elektive Operationen heutzutage praktisch nicht mehr durchgeführt (Soll AH 1993; Paimela H et al. 1991, Hirschowitz BI 2003; Paimela H et al. 2004). Dieser Wandel in der chirurgischen Therapie wird durch die Behandlung in unserer chirurgischen Klinik bestätigt. Durch die Einführung der medikamentösen Therapie konnten die operativen Verfahren zur Säuresektionsreduktion aufgegeben werden, welche zwar effektiv waren bezüglich der Säuresektionsreduktion und der Rezidivraten, aber die Risiken einer Operation oder von postoperativen Problemen mit sich brachten (Macintyre IMC et al. 1990; Stabile BE, Passaro E 1993, Becker HD et al. 1997). Elektive Operationen werden heute nur noch in seltenen Ausnahmefällen durchgeführt, z.B. bei jungen Patienten, bei denen trotz medikamentöser Therapie Rezidive auftreten und die nicht ihr Leben lang säuresuppressive Medikamente einnehmen wollen (Zittel TT et al. 2000).

Weitere Studien beschreiben eine Konstanz der Anzahl der Notfalloperationen (Paimela H et al. 1991; Taylor TV 1989; Tokunaga Y et al. 1998), andere einen Rückgang, was mit Einführung der Protonenpumpeninhibitoren und der *Helicobacter pylori* Eradikationstherapie in Verbindung stehen könnte (Hermansson M et al. 1997). Eine Studie aus

Finnland von 1987 bis 1999, die in etwa denselben Zeitraum wie unsere Untersuchung abdeckt, berichtet von einer Zunahme der Notfalloperationen übereinstimmend mit unseren Ergebnissen (Paimela H, Oksala NKJ, Kivilaasko E 2004). Die Zunahme in dieser Studie beruhte auf einer signifikanten Zunahme der Perforationen. Die Zahl der Blutungen stieg ebenfalls an, jedoch wurde zunehmend konservativ behandelt. Bei uns wurden eine signifikante Zunahme der Notfalloperationen, eine signifikante Zunahme des relativen Anteils der Blutungen und eine signifikant steigende Zahl der Perforationen festgestellt. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass die Anzahl der Perforationen in den letzten 20 Jahren nicht abnahm (Kashiwagi H 2003), bei uns stieg die Anzahl sogar signifikant an. 48 (42%) der Notoperationen wurden aufgrund einer Blutung durchgeführt, 41 (36%) wegen einer Perforation. Diese Ergebnisse entsprechen nicht der in der Literatur angegebenen Verteilung, die mit 1/3 der Notfalloperationen bei Blutungen und mit 2/3 bei Perforationen angegeben wird (Bulut U et al. 1996). Wahrscheinlich beruht die Zunahme der Notfalloperationen auf einer Zunahme der Blutungen und der Perforationen sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei Patienten über 65 Jahren (Borum M 1999; Higham J et al. 2002).

Eine weitere Veränderung zeichnete sich im Zeitverlauf von 1989 bis 2000 im chirurgischen Vorgehen ab. Der Anteil der Ulcusexcision mit Übernähung bei Ulcus duodeni stieg im Zeitverlauf an. Im Jahr 2000 wurden 82% der Patienten mit Ulcera duodeni an der chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen derart operiert. Ein entgegengesetzter Trend war bei den Magenresektionen im gleichen Patientengut feststellbar. Der Anteil der Magenresektionen aufgrund eines Ulcus duodeni verringerte sich im Zeitverlauf von 12 Jahren signifikant, im Jahr 2000 wurde keine Resektion mit dieser Indikation mehr durchgeführt. Die Anzahl der Vagotomien blieb im Zeitverlauf niedrig. In allen 12 Jahren wurden in unserem Patientengut nur wenige Vagotomien aufgrund Ulcera duodeni durchgeführt. Die Excision mit Übernähung stellt ein suffizientes Verfahren dar, so dass sich Resektionen erübrigen, dies deckt sich mit Angaben in der Literatur (Zittel TT et al. 2000; Paimela H et al. 2004).

Die Letalität aufgrund eines Ulcus duodeni veränderte sich im Zeittrend in unserer Studie nicht. Die häufigste Todesursache war bei 11/532 Patienten (2%) eine Blutung, gefolgt von der Perforation bei 4/532 Patienten (0,75%). Bei den anderen Patienten traten kombinierte Komplikationen mit Todesfolge auf, oder es gab für die Letalität andere nicht bekannte Ursachen. Die Blutung als die häufigste Komplikation mit 163 Fällen führte bei 11/163 (7%) Patienten zum Tode, die Perforation als die zweithäufigste Komplikation bei 4/65 (6%). In der Literatur finden wir bei der Letalität aufgrund einer Blutung Werte von 5-20% (Rutgeerts P et al. 1997; Sontheimer J 1998; Lau JYW et al. 1999; Paimela H et al. 2004). Unsere Studie bestätigt diese Werte, wobei in einer neuen Studie explizit erwähnt wird, dass die Letalität heutzutage nicht mehr als 5% betragen sollte. Bei Perforationen lassen sich Werte von 6-30% finden (Mc Connell DB et al. 1989; Bulut O et al. 1996; Hermansson M 1997; Blomgren LGM 1997). Die Ergebnisse unserer Studie liegen an der unteren Grenze, was für einen hohen Behandlungserfolg bei Blutungen und Perforationen spricht.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 532 Patienten, die in den Jahren von 1989 bis 2000 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen aufgrund eines endoskopisch gesicherten Ulcus duodeni behandelt wurden, auf Zeittrends, verschiedene Komplikationen und Risikofaktoren untersucht. Dabei war unter anderem von Interesse, wie sich Veränderungen im konservativen Handeln durch Einführung der H₂-Blocker und der Protonenpumpeninhibitoren, sowie der Eradikationstherapie im Zeittrend bemerkbar machten, und ob sich dadurch ein Wandel im chirurgischen Handeln zeigte.

Das Durchschnittsalter des gesamten Patientengutes stieg signifikant an, bei Betrachtung der einzelnen Geschlechter war dies aber nur bei den Männern der Fall. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 55,4 Jahre, das der Frauen 60,4 Jahre, die Differenz von 5 Jahren war statistisch signifikant. Der Häufigkeitsgipfel aller Patienten lag mit 22,6% in der Altersdekade der 51-60jährigen. Bei den männlichen Patienten war die Altersgruppe der 51-60jährigen mit 26,2% am stärksten vertreten, bei den weiblichen Patienten die der 71-80jährigen mit 17,8%. Bei der Geschlechtsverteilung waren Männer 1,9fach häufiger als Frauen von einem Ulcus duodeni betroffen.

Der Anteil der Blutungen an der Gesamtkomplikationsrate nahm im Zeittrend signifikant zu ($p=0,03$), die Anzahl der Perforationen nahm im Zeitverlauf ebenfalls signifikant zu ($p=0,025$).

15% der Patienten mit Ulcus duodeni nahmen nicht-steroidale Antiphlogistika ein. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika war 1,4fach häufiger mit der Entstehung eines Ulcus ventriculi assoziiert als mit der Entstehung eines Ulcus duodeni.

Von den 532 Patienten, die ein Ulcus duodeni aufwiesen, waren 26% Raucher (14% weniger als 20 Zigaretten/Tag und 12% mehr als Zigaretten/Tag), 23% waren Nichtraucher, bei 51% der Patienten konnten keine Angaben zum Tabakkonsum gefunden werden. Die männlichen Patienten mit Ulcus duodeni rauchten signifikant häufiger als die weiblichen. Die häufigste begleitende Allgemeinerkrankung war eine Herzerkrankung bei 104/532

Patienten (20%), gefolgt von einer Lebererkrankung bei 92/532 Patienten (17%), einer Nierenerkrankung bei 85/532 Patienten (16%) und einer Lungenerkrankung bei 57/532 Patienten (11%). Die Anzahl der Patienten mit zwei Risikofaktoren nahm im Zeittrend signifikant zu.

Bei den Notfalloperationen aufgrund eines Ulcus duodeni zeigte sich im Zeitverlauf eine signifikante Zunahme, wohingegen bei den elektiven Operationen eine signifikante Abnahme in Zeitverlauf feststellbar war. Bei der Wahl der Operationsverfahren war ebenfalls eine Veränderung zu beobachten. Die Zahl der Resektionen nahm in den 12 Jahren ab, entgegengesetzt nahm die Zahl der Excisionen und Übernähungen zu. Die Zahl der Vagotomien war vernachlässigbar.

Die Letalität schwankte zwischen 0 bis 5 Todesfällen pro Jahr ohne signifikanten Zeittrend. Als häufigste Todesursache trat bei 11/532 Patienten (2%) eine Blutung auf, bei 4/532 Patienten (0,75%) eine Perforation. Die Blutung als die häufigste Komplikation mit 163 Fällen führte bei 11/163 Patienten (7%) zum Tode, die Perforation als die zweithäufigste Komplikation bei 4/65 Patienten (6%).

Insgesamt bleibt festzustellen, dass in unserer Studie von 1989 bis 2000 die Behandlungszahl konstant blieb, das Alter und die Risikofaktoren zunahmen, die Anzahl der Notfalloperationen aufgrund einer Zunahme der Perforationen und Blutungen anstieg, und dies trotz besserer medizinischer Therapieoptionen. Ursachen hierfür sind vermutlich ein zunehmendes Alter der Gesamtpopulation, die dadurch bedingte Zunahme an Begleiterkrankungen und die vermehrte Einnahme von NSAR.

7. Literaturverzeichnis

1. Aird I, Benthall HH, Mehigan JA, Roberts JAF (1954)
The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma on colon, rectum, breast, and bronchus.
Br. Med. J. II; 315-321
2. Armstrong D, Arnold R, Classen M (1994)
Ruder- a prospective, two-year multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine.
Dig. Dis. Sci. 39, 1425-1433
3. Arnold R (1978)
Epidemiologie und Genetik der Ulcuskrankheit, S. 3-10
In : A.L. Blum, J.R. Siewert: „Ulcus-Therapie“
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
4. Asaki S (2002)
NSAIDs induced gastroduodenal ulcer in the aged.
Nippon Rinsho 60, 1527-32
5. Axon ATR (1994)
The role of acid inhibition in the treatment of Helicobacter pylori infection.
Scand. J. Gastroenterology 29 (Suppl. 201), 16-23
6. Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A (1992)
High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates Helicobacter pylori.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 4, 697-702
7. Bayerdörffer E, Miehlke S, Mannes GA (1995)
Double blind trial of 120 mg omeprazole and amoxycillin to cure Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients.
Gastroenterology 108, 1412-1417
8. Beard K, Walker AM, Perera DR, Jick H (1987)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for gastroesophageal bleeding in the elderly.
Arch. Intern. Med. 147, 1621-3
9. Becker HD, Jehle E, Kreis M (1997)
Wertung der elektiven Operationsverfahren in der Ulkuschirurgie.
Chirurg 67, 14-19

10. Blaser MJ, Smith PD (1999)
Persistent mucosal colonization by *Helicobacter pylori* and the induction of inflammation.
In: Gallin JI, Snyderman, Inflammation: basic principles and clinical correlates.
3. Aufl., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
11. Blomgren LGM (1997)
Perforated peptic ulcer: long-term results of simple closure in elderly.
World. J. Surg. 21, 412-415
12. Bonnevie O (1975)
Incidence of duodenal ulcer in Copenhagen county.
Scand. J. Gastroenterol. 10, 385-393
13. Bonnevie O (1977)
Causes of death in duodenal and gastric ulcer.
Gastroenterology 73, 1000-1004
14. Borum ML (1999)
Peptic-ulcer disease in the elderly.
Clin. Geriatr. Med. 15(3), 457-471
15. Breidung R, Hager K (1995)
Erkrankungen der Verdauungsorgane, S. 460-461
„Innere Medizin systematisch“
1. Aufl., Uni-Med Verlag, Lorch
16. Brown RG, Mc Keown T, Whitfield AGW (1976)
A note on the association between smoking and disease in man in the seventh decade.
Br. J. Prev. Soc. Med. 11, 162-164
17. Bulut O, Rasmussen C, Fischer A (1996)
Acute surgical Treatment of complicated peptic ulcer with special reference to the elderly.
World. J. Surg. 20, 574-577
18. Calam J (1998)
Clinical science of *Helicobacter pylori* infection: ulcers and NSAIDs.
Br. Med. Bull. 54:55-62
19. Calam J (1999)
Helicobacter pylori modulation of gastric acid.
Yale J. Biol. Med. 72, 195-202

20. Calam J (2000)
Helicobacter pylori increases gastrin release from cultured canine antral G-cells.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 12, 641-4
21. Chung SCS (1997)
Surgery and gastrointestinal bleeding.
Gastrointest. Endosc. Clin. North. Am. 7, 687-701
22. Clarke CA, Cowan WK, Edwards JW, Howel Evans AW, Mc Connel RB, Woodrow JC, Sheppard PM (1995)
The relationship of AB0 blood groups to duodenal and gastric ulceration.
Br. Med. J. II, 643-646
23. Crofts Tj, Kenneth GM, Park MB, Stelle RJC, Chung SSC, Li AKC (1989)
A randomized trial of non-operativ treatment for perforated duodenal ulcer.
N. Engl. J. Med. 320, 131-134
24. Dammann HG, Walter TA (1993)
Efficacy of continuous therapy for peptic ulcer in controlled clinical trials.
Aliment. Pharmacol. Ther. 7 (Suppl 2), 17-25
25. Derry S, Loke YK (2000)
Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis.
Br. Med. J. 321, 1183-7
26. Doll R, Kellock TD (1951)
The separate inheritance of gastric and duodenal ulcers.
Ann. Eugen. 16, 231-240
27. Donovan AJ, Berne TV, Donovan JA (1998)
Perforated duodenal ulcer. An alternative therapeutic plan.
Arch. Surg. 133, 1166-1171
28. Dore MP, Leandro G, Realdi G (2000)
Effect of pre-treatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of helicobacter pylori. therapy: a metaanalytical approach.
Dig. Dis. Sci. 45, 68-76
29. Feurle GE (1978)
Indikationsstellung zur operativen Therapie des unkomplizierten Ulcus duodeni, S. 313-322
In: A.L. Blum, J.R. Siewert „Ulcus-Therapie“
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

30. Fiddian-Green RG, Bank S, Marks IN, Louh JH (1976)
Maximum acid output and risk of peptic ulcer.
Lancet II, 1367-1369
31. Fordtran J, Walsh J (1973)
Gastric acid secretion rate and buffer content of stomach after eating.
J. Clin. Invest. 52, 654-657
32. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC (1974)
Endoscopy in gastrointestinal bleeding.
Lancet II, 394-397
33. Frezza M, Gorji N, Melato M (2001)
The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced
gastroduodenal damage: Correlation with HP, ulcers, and haemorrhagic
events.
J. Clin. Pathol. 54, 521-525
34. George JD (1968)
New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: the double
sampling test meal.
Gut 9, 237-242
35. Graham DY, Smith JL (1986)
Aspirin and stomach.
Ann. Intern. Med. 104, 390-8
36. Graham DY (1993)
Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*.
N. Engl. J. Med. 329, 349-350
37. Graham DY (1996)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers:
where we stand.
Am. J. Gastroenterol. 92, 2080-6
38. Graham DY, Klein PD (2000)
Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. ¹³C-urea breath test.
Gastroenterol. Clin. North. Am. 29, 885-93
39. Gross M, Herrmann C (1999)
Das Ulkusleiden – nur eine Infektionskrankheit?
Z. Psychosom. Med. Psychother. 45, 390-400

40. Großer N, Schröder H (2003)
Acetylsäure schützt Endothelzellen vor Oxidationsschäden über den Stickoxid-cGMP-Weg.
Arterioscle. Thromb. Vasc. Biol. 23, 1345-1351
41. Günzberg F (1852)
Zur Kritik des Magengeschwürs insbesondere des perforierenden.
Arch. Physiolog. Heilkunde 11, 516-527
42. Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds (1995)
Effect of omeprazole on concentration of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state.
Antimicrob. Agents Chemother. 39, 2078-2087
43. Häring R (1997)
Chirurgie des Verdauungstraktes, Magen und Duodenum, S. 518-529
In: Häring R, Zilch H: „Chirurgie“
4. Auflage, Walter de Gruyter, New York, Berlin
44. Hamlet A, Thoreson AC, Nilsson O, Svennerholm AM, Olbe L (1999)
Duodenal Helicobacter pylori infection differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers.
Gastroenterology 116, 259-68
45. Harms V (1992)
Biomathematik, Statistik und Dokumentation, S. 126-145
6. Aufl., Harms Verlag, Kiel
46. Hentschel E (1978)
Histamin- H₂-Rezeptor-Antagonismus, S. 112-114
In: A.L. Blum, J.R. Siewert: „Ulcus-Therapie“
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
47. Hermansson M, Holstein CS, Zilling T (1997)
Peptic ulcer perforation before and after the introduction of H₂-receptor blockers and proton pump inhibitors.
Scand. J. Gastroenterol. 32, 523-529
48. Higham J, Kang JY, Majeed A (2002)
Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects.
Gut 50, 460-464
49. Hirschowitz BI (2003)
Usual and unusual causes of duodenal ulcer.
Dig. Liver Dis. 35, 519-522

50. Hölscher AH, Siewert JK (1992)
 Ulcus duodeni, S. 673-681
 In: Siewert, Allgöwer: „Chirurgie“
 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris

51. Hopkins SW, Girardi LS, Turney EA (1996)
 Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced
 duodenal and gastric ulcer recurrence: a review.
 Gastroenterology 110, 1244-1252

52. Hunt (1957)
 Influence of hydrochloric acid on gastric secretion and emptying in patients
 with duodenal ulcer.
 Br. Med. J. I, 681-684

53. Icatlo FC, Goshima H, Kimura N (2000)
 Acid- dependant adherence of Helicobacter pylori urease to diverse
 polysaccharides.
 Gastroenterology 119, 358-67

54. Ishii T, Kuyama Y (2002)
 Smoking, alcohol and peptic ulcer in the elderly.
 Nippon Rinsho 60, 1644-7

55. Jick H, Feld AD, Perera DR (1985)
 Certain nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for upper
 gastrointestinal bleeding.
 Pharmacotherapy 5, 280-4

56. Junginger T (1999)
 Magen und Duodenum, S. 544-547
 In: Koslowski L, Bushe K, Junginger T, Schwemmler K: „Die Chirurgie“
 4. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York

57. Kapetanakis AM, Kyprizlis EP, Tsikrikas TS (1997)
 Efficacy of repeated therapeutic endoscopy in patients with bleeding ulcer.
 Hepato-Gastroenerology 44, 288-293

58. Kareemi M, Pollak PT, Veldhuyzen SJO (1996)
 Omeprazole affects gastric juice concentration of metronidazole following
 oral dosing.
 Gut 39, 10-11

59. Kashiwagi H (2003)
 Ulcers and Gastritis.
 Endoscopy 35, 9-14

60. Katschinski BD, Logan RFA, Edmond M, Langman MJS (1990)
Duodenal ulcer and refined carbohydrate intake: A case control study assessing dietary fibre and refined sugar.
Gut 31, 993-996
61. Khullar SK, DiSario JA (1996)
Gastric outlet obstruction.
Gastrointest. Endosc. Clin. North. Am. 6, 585-603
62. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, Sodi JS (1997)
A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer.
N. Engl. J. med. 336, 1054-1058
63. Kirk AP, Dooley JS, Hunt RH (1980)
Peptic ulceration in patients with chronic liver disease.
Dig. Dis. Sci. 25, 756-60
64. Konstantinos C. Thomopoulos, Konstantinos A. Vagenas, Constantine E. Vagianos, Vassilios G. Margaritis, Alexandros P. Blikas, Evangelos C Katsakoulis, Vassiliki N. Nikolopoulou (2004)
Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 16, 177-182
65. Konturek SJ (1972)
Mechanisms of nicotine induced inhibition of pancreatic secretion of bicarbonate.
Gastroenterology 62, 425-9
66. Kuremu RT (2002)
Surgical management of peptic ulcer disease.
East African Med. J. 79, 454-6
67. Labenz J, Leverkus F, Boersch G (1994)
Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors governing the treatment success.
Scand. J. Gastroenterol. 29, 1070-1075
68. Labenz J, Tillenburg B, Weismüller J, Lütke A, Stolte M (1997)
Efficacy and tolerability of a one week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin, and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer.
Aliment. Pharmacol. Ther. 11, 95-100
69. Laine L, Peterson WL (1994)
Bleeding peptic ulcer.
N. Engl. J. Med. 331, 717-727

70. Lam SK, Sircus W (1975)
Vagal hyperactive in duodenal ulcer: with and without excessive acid secretion.
Rendic. Gastroenterol. 7, 5-9
71. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI (1992)
Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding.
Gastroenterology 103, 862-9
72. Lanas A (2001)
Cyclo-oxygenase-I / Cyclo-oxygenase-II non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events.
Dig. Liver Dis. 33 (Suppl 2), 29-34
73. Lau JYW, Sung JJY, Lam YH, Chan ACW, Ng EKW, Lee DWH, Chan FKL, Suen RCY, Chung SCS (1999)
Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers.
N. Engl. J. Med. 340, 751-756
74. Lazarakopopoulos C (2004)
Risikofaktoren und Komplikation des Ulcus ventriculi an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen im Zeitverlauf 1989 bis 2000
Inaugural-Dissertation, Tübingen
75. Lerang F, Moum B, Haug JB (1997)
Highly effective twice a day triple therapies for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease: Does in vitro Metronidazole resistance have any clinical relevance?
Am. J. Gastroenterol. 92, 248-253
76. Leung WK, Siu KL, Kwok CK (1999)
Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission.
Am. J. Gastroenterol. 94, 2881-4
77. Lin HJ, Lo WC, Lee FY (1998)
A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy.
Arch. Intern. Med. 158, 54-8
78. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P (1996)
Eradication of Helicobacter pylori using one week triple therapies combining omeprazole with two antibiotics: the mach I study.
Helicobacter 1, 138-144

79. Macintyre IMC, Millar A, Smith AN, Small WP (1990)
Highly selective vagotomy 5-15 years on.
Br. J. Surg. 77, 65-69
80. Mäkela J, Kiviniemi H, Laitinen S (1996)
Gastric outlet obstruction caused by peptic ulcer disease. Analysis of 99 patients.
Hepato-Gastroenterol. 43, 547-552
81. Malagelada JR, Longstreth GF, Deering TB, Summerskill WHJ, Go VLW, (1977)
Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer.
Gastroenterology 73, 989-994
82. Malfertheiner P (1996)
Helicobacter pylori in der Ulkuserkrankung, S. 89-96
In: Malfertheiner P (Hrsg): Helicobacter pylori - von der Grundlage zur Therapie.
Stuttgart, Thieme
83. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L (2003)
Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis.
Gastrointest. Endosc. 57, 62-67
84. Marshall BJ, Warren JR (1984)
Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.
Lancet I, 1311-5
85. Marshall C, Ramaswamy P, Bergin FG, Rosenberg IL, Leaper DJ (1999)
Evaluation of a protocol for the non-operative management of perforated peptic ulcer.
Br. J. Surg. 86, 131-134
86. Matsukura N, Onda N, Tokunaga A, Kato S, Yoshiyuki T, Hasegawa H, Yamashita K, Tomtitchong P, Hayashi A (1997)
Role of helicobacter pylori infection in perforation of peptic ulcer; an age- and gender matched case- control study.
J. Clin. Gastroenterol. 25 (Suppl 1), 235-239
87. Mc Coll KEL (1997)
Pathophysiology of duodenal ulcer disease.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 9 (Suppl 1), 9-12

88. Mc Connell DB, Baba GC, Deveney CW (1989)
Changes in surgical treatment of peptic ulcer disease within veterans hospital in the 1970s and the 1980s.
Arch. Surg. 124, 1164-1167
89. Miehlke S, Mannes GA, Lehn N, Bayerdörffer E, Hele C, Stolte M (1997)
An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin improves the cure of Helicobacter pylori infection.
Aliment. Pharmacol. Ther. 11, 323-329
90. Mössner J, Caca K (2003)
Standards bei der oberen gastrointestinalen Ulkusblutung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 128, 64-68
91. Ottenjann R (1978)
Notwendige Diagnostik des peptischen Ulcus, S. 269-273
In : A.L. Blum, J.R. Siewert: „Ulcus-Therapie“
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
92. Paimela H, Tuompo PK, Peräkylä T, Saario I, Höckerstedt K, Kivilaasko E (1991)
Peptic ulcer surgery during the H₂-receptor antagonists era: a population-based epidemiological study of ulcer surgery in Helsinki from 1972-1987.
Br. J. Surg. 78, 28-31
93. Paimela H, Paimela L, Myllykangas-Luosujärvi R, Kivilaakso E (2002)
Current Features of Peptic Ulcer Disease in Finland.
Scand. J. Gastroenterol. 37, 399-403
94. Paimela H, Oksala NKJ, Kivilaasko E (2004)
Surgery for peptic ulcer today.
Dig. Surg. 21, 185-191
95. Parasher G, Eastwood GL (2000)
Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 12, 843-53
96. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T (1999)
Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults.
JAMA 282, 2240-5
97. Peitz U, Nusch A, Tillenburg B, Stolte M, Börsch G, Labenz J (1996)
High cure rates of Helicobacter pylori infection by one week therapy with omeprazole, metronidazole (MET), and clarithromycin despite a negative impact by MET resistance.
Gut (Suppl. 2) 39, 5

98. Primatesta P, Goldacre MJ, Seagroatt V (1994)
Changing Patterns in the Epidemiology and Hospital Care of Peptic Ulcer.
Int. J. Epidemiol. 23, 1206-1217
99. Radenovski D, Savov I (1998)
A clinico- morphological parallel in peptic ulcer in middle and old age.
Khirurgija (Sofia) 51, 12-21
100. Robinson PJ, Smith AL, Sly PD (1990)
Duodenal pH in cystic fibrosis and its relationship to fat malabsorption.
Dig. Dis. Sci. 35,1299-304
101. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC (1995)
Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage
in the United Kingdom.
Br. Med. J. 311, 222-226
102. Rösch W, Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Labenz J (1997)
Ulkuetherapie 1997: Therapie bei peptischen Ulzera.
Deutsches Ärzteblatt 94
Seite A-833/ B-692/ C-646
103. Rotter JI, Rimoin DL, Gursky JM, Terasaki P, Sturdevant RAL (1977)
HLA-B5 associated with duodenal ulcer.
Gastroenterology 73, 430-440
104. Rotter JI (1983)
Peptic ulcer, S. 1-58
In: Emery AEH, Rimoin DL „The principles and practice of medical
genetics“.
New York, Churchill Livingstone
105. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, Halttunen J,
Dobrilla G, Richter G, Prassler R (1997)
Randomized trial of single and repeated fibrin glue compared with injection
of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer.
Lancet 350, 692-696
106. Schaub H (1994)
Magen und Duodenum, S. 514-515
In: Berchthold, Hamelmann, Peiper, Trentz: „Chirurgie“
3. Auflage, Urban&Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
107. Schepp W (1998)
Peptisches Ulkus, S. 560-562
In: Classen M, Diehl V, Kochsiek: „Innere Medizin“
4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

108. Scheurer U, Witzel L, Halter F, Keller HM, Huber R, Galeazzi R (1977)
Gastric and duodenal ulcer healing and placebo treatment.
Gastroenterology 72, 838-841
109. Shiotoni A, Graham I (2002)
Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease.
Med. Clin. N. Am. 86, 1447-1466
110. Siewert JR, Hölscher AH, Roder JD (1998)
Magen und Duodenum, S. 590-593
In : Siewert JR „Chirurgie“
6. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
111. Sivak MV, Leung JW, Lee JG (1997)
Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.
Gastrointest. Clin. North. Am. 7, 575-656
112. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J (1991)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease.
Ann. Intern. Med. 114, 307-319
113. Soll AH (1993)
Gastric, duodenal, and stress ulcer, S. 580-679
In: Sleisinger MH, Fordtran JS (eds)
Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management.
5th ed., Vol. 1 Saunders, Philadelphia
114. Sonnenberg A (1988)
Factors which influence the incidence and course of peptic ulcer.
Scand. J. Gastroenterol. 155 (Suppl), 119-140
115. Sonnenberg A, Blum AL , Hess H, Wursch TG, Kiler-Walser R, Koelz HR,
Pelloni S, Brandli H (1980)
How often does peptic ulcer produce typical ulcer symptoms.
Hepato-Gastroenterol. 27, 57-61
116. Sontheimer J (1998)
Changing trends in the management of ulcer bleeding.
Dig. Surg. 15, 315-316
117. Stabile BE, Passaro E (1993)
Surgery for duodenal and gastric ulcer disease.
Adv. Surg. 26, 275-306
118. Steinhausen M, Gulbins E (2003)
Medizinische Physiologie, 181-189
5. Aufl., ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg

119. Stemmermann GN (1989)
Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk.
Gastroenterology 96, 1419-24
120. Svanes C, Soreide JA, Skarstein A , Fevang BT, Bakke P, Vollset SE, Svanes K, Soreide O (1997)
Smoking and ulcer perforation.
Gut 41, 177-180
121. Taylor TV (1989)
Current indications for elective peptic ulcer surgery.
Br. J. Surg. 76, 427-428
122. Tokunaga Y, Hara K, Ryo J, Kitaoka A, Tokuka A, Ohsumi K (1998)
Density of Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer perforation.
J. Am. Coll. Surg. 186, 659-663
123. Uexküll Thure von; Schüffel W (1996)
Ulcus duodeni, S. 825-838
In: Thure von Uexküll: „Psychosomatische Medizin“
5. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
124. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M (1997)
What is the role of helicobacter pilori in complicated ulcer disease?
Gastroenterology 113 (Suppl 1), 78-84
125. Wang BW, Mok KT, Chang HAT, Liu SI, Chou NN, Tsai CC, Chen IS (1998)
APACHE II score: a useful tool for risk assessment and an aid to decision-making in emergency operation for bleeding gastric ulcer.
J. Am. Coll. Surg. 187, 287-294
126. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, Hawkey P, Dixon MF (1998)
Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in Helicobacter pylori gastritis.
J. Clin. Pathol. 51, 55-61
127. Watanabe Y, Kurata JH, Kawamoto K (1992)
Epidemiology study of of peptic ulcer disease among Japanese and Koreans in Japan.
J. Clin. Gastroenterol. 15, 68-74

128. Wilkinson RH (1973)
Management of acute upper gastrointestinal hemorrhage.
Can. J. Med. 16, 92-96
129. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J (2002)
Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circulation 105, 387-92
130. Zittel TT, Jehle EC, Becker HD (2000)
Surgical management of peptic ulcer disease today- indication, technique and outcome.
Langenbecks Arch. Surg. 385, 84-96

8. Tabellarischer Anhang

Tabelle 3: Risikofaktoren U.d.= Ulcus duodeni, U.v.= Ulcus ventriculi, n=Anzahl

| Risikofaktoren | | | | | | | | | |
|----------------|----|-----|------------|-----|-----|---------|----------|-----------|-------|
| Jahr | n | U.d | U.d.+ U.v. | ♂ | ♀ | kardial | pulmonal | hepatisch | renal |
| 1989 | 44 | 39 | 5 | 33 | 11 | 5 | 2 | 7 | 8 |
| 1990 | 58 | 51 | 7 | 42 | 16 | 7 | 5 | 9 | 8 |
| 1991 | 43 | 39 | 4 | 29 | 14 | 5 | 2 | 4 | 7 |
| 1992 | 36 | 31 | 5 | 25 | 11 | 9 | 0 | 5 | 5 |
| 1993 | 54 | 49 | 6 | 26 | 28 | 8 | 3 | 5 | 9 |
| 1994 | 23 | 19 | 4 | 18 | 5 | 8 | 4 | 3 | 5 |
| 1995 | 37 | 26 | 11 | 22 | 15 | 7 | 3 | 5 | 10 |
| 1996 | 35 | 30 | 6 | 19 | 16 | 15 | 5 | 10 | 4 |
| 1997 | 35 | 31 | 4 | 21 | 14 | 5 | 7 | 8 | 3 |
| 1998 | 69 | 58 | 11 | 49 | 23 | 18 | 12 | 13 | 9 |
| 1999 | 50 | 46 | 5 | 32 | 18 | 13 | 6 | 7 | 9 |
| 2000 | 45 | 34 | 11 | 31 | 14 | 7 | 9 | 9 | 5 |
| Σ | 53 | 45 | 79 | 347 | 185 | 107 | 58 | 85 | 82 |

Tabelle 4: Risikofaktoren U.d. = Ulcus duodeni, U.v. = Ulcus ventriculi

Ge= Gelenkerkrankung

NSAR= nicht-steroidale Antiphlogistika

| Risikofaktoren | | | | | | | | |
|----------------|-----|------|------------|-----|-----|----|------|----------|
| Jahr | n | U.d. | U.d.+ U.v. | ♂ | ♀ | Ge | NSAR | Cortison |
| 1989 | 44 | 39 | 5 | 33 | 11 | 0 | 3 | 1 |
| 1990 | 58 | 51 | 7 | 42 | 16 | 3 | 6 | 1 |
| 1991 | 43 | 39 | 4 | 29 | 14 | 2 | 5 | 2 |
| 1992 | 36 | 31 | 5 | 25 | 11 | 0 | 7 | 2 |
| 1993 | 54 | 49 | 6 | 26 | 28 | 3 | 4 | 2 |
| 1994 | 23 | 19 | 4 | 18 | 5 | 2 | 4 | 1 |
| 1995 | 37 | 26 | 11 | 22 | 15 | 3 | 7 | 1 |
| 1996 | 35 | 30 | 6 | 19 | 16 | 5 | 7 | 1 |
| 1997 | 35 | 31 | 4 | 21 | 14 | 0 | 5 | 0 |
| 1998 | 69 | 58 | 11 | 49 | 23 | 6 | 13 | 6 |
| 1999 | 50 | 46 | 5 | 32 | 18 | 4 | 6 | 0 |
| 2000 | 45 | 34 | 11 | 31 | 14 | 1 | 12 | 4 |
| Σ | 532 | 453 | 79 | 347 | 185 | 29 | 79 | 21 |

Tabelle 5: Ulcusmedikation zum Zeitpunkt vor der stationären Behandlung

U.d. = Ulcus duodeni, U.v. = Ulcus ventriculi

PPI = Protonenpumpeninhibitoren

| Ulcusmedikation | | | | | | | | |
|-----------------|-----|------|------------|-----|-----|-------------------------|-----|----------|
| Jahr | n | U.d. | U.d.+ U.v. | ♂ | ♀ | H ₂ -Blocker | PPI | Antazida |
| 1989 | 44 | 39 | 5 | 33 | 11 | 10 | 1 | 1 |
| 1990 | 58 | 51 | 7 | 42 | 16 | 35 | 24 | 34 |
| 1991 | 43 | 39 | 4 | 29 | 14 | 6 | 2 | 2 |
| 1992 | 36 | 31 | 5 | 25 | 11 | 12 | 18 | 5 |
| 1993 | 54 | 49 | 6 | 26 | 28 | 3 | 6 | 4 |
| 1994 | 23 | 19 | 4 | 18 | 5 | 4 | 9 | 1 |
| 1995 | 37 | 26 | 11 | 22 | 15 | 5 | 4 | 3 |
| 1996 | 35 | 30 | 6 | 19 | 16 | 7 | 24 | 2 |
| 1997 | 35 | 31 | 4 | 21 | 14 | 3 | 4 | 0 |
| 1998 | 69 | 58 | 11 | 49 | 23 | 11 | 64 | 3 |
| 1999 | 50 | 46 | 5 | 32 | 18 | 5 | 4 | 1 |
| 2000 | 45 | 34 | 11 | 31 | 14 | 3 | 36 | 0 |
| Σ | 532 | 453 | 79 | 347 | 185 | 104 | 195 | 56 |

Tabelle 6: Untersuchung auf Helicobacter pylori Besiedlung im Magen

CLO = Cambilobacter-like organism

| CLO | | | | | | | | |
|------|-----|------|------------|----|-----|-------|-------|----------|
| Jahr | n | U.d. | U.d.+ U.v. | ♂ | ♀ | CLO + | CLO - | CLO-Test |
| 1989 | 44 | 33 | 5 | 33 | 11 | 2 | 4 | 6 |
| 1990 | 58 | 42 | 7 | 42 | 16 | 5 | 0 | 5 |
| 1991 | 43 | 29 | 4 | 29 | 14 | 5 | 7 | 12 |
| 1992 | 36 | 25 | 5 | 25 | 11 | 2 | 0 | 2 |
| 1993 | 54 | 26 | 6 | 26 | 28 | 9 | 3 | 12 |
| 1994 | 23 | 18 | 4 | 18 | 5 | 3 | 1 | 4 |
| 1995 | 37 | 22 | 11 | 22 | 15 | 10 | 18 | 28 |
| 1996 | 35 | 19 | 6 | 19 | 16 | 9 | 2 | 11 |
| 1997 | 35 | 21 | 4 | 21 | 14 | 13 | 11 | 24 |
| 1998 | 69 | 49 | 11 | 49 | 23 | 17 | 18 | 35 |
| 1999 | 50 | 32 | 5 | 32 | 18 | 20 | 19 | 39 |
| 2000 | 45 | 31 | 11 | 31 | 14 | 17 | 14 | 31 |
| Σ | 532 | 347 | 79 | 34 | 185 | 112 | 97 | 207 |

Tabelle 7: Häufigkeit von Nikotinabusus Zig/d = Zigaretten pro Tag

NR = Nichtraucher

n. b. = nicht bekannt

| Jahr | n | U.d. | U.d.+U.v. | Raucher<20Zig/d | Raucher>20Zig/d | NR | n. b. |
|------|-----|------|-----------|-----------------|-----------------|-----|-------|
| 1989 | 44 | 39 | 5 | 6 | 6 | 16 | 16 |
| 1990 | 58 | 51 | 7 | 6 | 7 | 12 | 33 |
| 1991 | 43 | 39 | 4 | 12 | 3 | 12 | 16 |
| 1992 | 36 | 31 | 5 | 2 | 3 | 9 | 22 |
| 1993 | 54 | 49 | 6 | 17 | 2 | 16 | 19 |
| 1994 | 23 | 19 | 4 | 3 | 4 | 5 | 11 |
| 1995 | 37 | 26 | 11 | 4 | 4 | 16 | 13 |
| 1996 | 35 | 30 | 6 | 3 | 7 | 4 | 21 |
| 1997 | 35 | 31 | 4 | 9 | 4 | 9 | 13 |
| 1998 | 69 | 58 | 11 | 2 | 11 | 9 | 47 |
| 1999 | 50 | 46 | 5 | 8 | 6 | 6 | 30 |
| 2000 | 45 | 34 | 11 | 1 | 7 | 9 | 28 |
| Σ | 532 | 453 | 79 | 73 | 64 | 123 | 269 |

Tabelle 8: Ulcuskomplikationen

| Jahr | U. d. | U.d.+ U.v. | Blutung | Perforation | Penetration | Stenose | gesamt |
|------|-------|------------|---------|-------------|-------------|---------|---------|
| 1989 | 39 | 5 | 11 | 3 | 1 | 0 | 15/44 |
| 1990 | 51 | 7 | 16 | 5 | 2 | 4 | 27/58 |
| 1991 | 39 | 4 | 10 | 2 | 2 | 3 | 17/43 |
| 1992 | 31 | 5 | 11 | 5 | 2 | 0 | 18/36 |
| 1993 | 49 | 6 | 15 | 3 | 0 | 1 | 19/54 |
| 1994 | 19 | 4 | 5 | 8 | 1 | 0 | 14/23 |
| 1995 | 26 | 11 | 8 | 5 | 1 | 1 | 15/37 |
| 1996 | 30 | 6 | 11 | 4 | 3 | 2 | 20/35 |
| 1997 | 31 | 4 | 13 | 3 | 1 | 0 | 17/35 |
| 1998 | 58 | 11 | 32 | 6 | 2 | 3 | 43/69 |
| 1999 | 46 | 5 | 16 | 9 | 0 | 0 | 25/50 |
| 2000 | 34 | 11 | 15 | 12 | 2 | 1 | 30/45 |
| Σ | 453 | 79 | 163 | 65 | 17 | 15 | 260/532 |

Tabelle 9: Interventionen wegen einer Komplikation bei Ulcus duodeni

EB = Endoskopische Blutstillung

OP = Operation

† = Letalität

| Jahr | EB | Elektive OP | Notfall OP | Excision | Resektion | Vagotomie/andere | † |
|------|-----|-------------|------------|----------|-----------|------------------|----|
| 1989 | 10 | 6 | 4 | 7 | 1 | 3 | 2 |
| 1990 | 13 | 8 | 9 | 9 | 3 | 6 | 2 |
| 1991 | 9 | 2 | 8 | 10 | 1 | 1 | 0 |
| 1992 | 7 | 1 | 9 | 7 | 2 | 3 | 2 |
| 1993 | 16 | 2 | 8 | 5 | 3 | 5 | 0 |
| 1994 | 4 | 1 | 10 | 12 | 1 | 1 | 4 |
| 1995 | 12 | 1 | 10 | 10 | 2 | 2 | 2 |
| 1996 | 10 | 0 | 15 | 11 | 2 | 2 | 5 |
| 1997 | 14 | 3 | 10 | 5 | 3 | 7 | 1 |
| 1998 | 26 | 2 | 9 | 11 | 2 | 4 | 3 |
| 1999 | 15 | 3 | 10 | 10 | 1 | 2 | 3 |
| 2000 | 11 | 0 | 11 | 9 | 0 | 2 | 0 |
| Σ | 137 | 29 | 113 | 106 | 21 | 38 | 24 |

Tabelle 10: Regressionsanalyse der begleitenden Risikofaktoren bei Ulcus duodeni im Zeitverlauf von 1989 bis 2000

| Geschlecht | kein RF | 1 RF | 2 RF | 3 RF | 4 RF |
|------------|----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ♂ + ♀ | R = 0,06 p = 0,46 | R = 0,006 p = 0,80 | R = 0,61 p = 0,0028 | R = 0,07 p = 0,42 | R = 0,002 p = 0,88 |
| ♂ | R = 0,05 p = 0,49 | R = 0,0001 p = 0,97 | R = 0,52 p = 0,0079 | R = 0,11 p = 0,29 | R = 0,01 p = 0,73 |
| ♀ | R = 0,03 p = 0,59 | R = 0,03 p = 0,58 | R = 0,52 p = 0,0078 | R = 0,002 p = 0,88 | R = 0,02 p = 0,68 |

Bei den Frauen ($p=0,0078$) und den Männern ($p=0,0079$) nahm die Zahl der Patienten mit zwei Risikofaktoren im Zeitverlauf von 1989 bis 2000 signifikant zu. In den anderen Gruppen konnte kein signifikanter Zeittrend festgestellt werden.

9. Danksagung

Herrn PD Dr. med. T. Zittel bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas, die Unterstützung während der ganzen Zeit und die Motivation, durchzuhalten.

Weiter bedanke ich mich bei meinem Cousin M.S. für die Unterstützung bei den letzten statistischen Auswertungen.

Meinem Mann danke ich von ganzem Herzen für einfach alles.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mich bis heute liebevoll in allen Bereichen uneingeschränkt unterstützt haben und mir so sehr viel privat und beruflich ermöglicht haben.