

Ruhr-Universität Bochum
PD Dr. med. Boris Pfaffenbach
Dienstort: Bethlehem Krankenhaus Stolberg
Abteilung für Innere Medizin

Die klinische Bedeutung der biliären Mikrolithiasis – prospektive Studie zur
Einschätzung der Klinik und Therapie

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen medizinischen Fakultät
der Ruhr – Universität Bochum

vorgelegt von
Christine Stanull
aus Solingen
2003

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: PD Dr. med. B. Pfaffenbach
Korreferent: PD Dr. med. A. Gillessen
Tag der Mündlichen Prüfung: 11.11.2003

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	
1.1. Problemstellung	1
1.2. Ziel der Studie	2
1.3. Biliäre Mikrolithiasis	3
1.4. Pathogenese der biliären Mikrolithiasis	4
1.5. Prinzip des polarisationsmikroskopischen Nachweises der biliären Mikrolithiasis	5
1.6. Dyspepsie	6
1.7. Funktionelle gastrointestinale Störungen	7
1.8. Physiologie des biliären Systems	11
1.9. Funktionelle biliäre Störungen	12
2. PATIENTEN UND METHODEN	
2.1. Patienten	15
2.2. Erfassung des Dyspepsie-Scores	16
2.3. Diagnostische Untersuchungen	18
2.4. Form der Datenerhebung	19
2.5. Untersuchung von Galle auf biliäre Mikrolithiasis	21
2.6. Statistische Auswertung	22
2.7. Genehmigungen	22

	Seite
3. ERGEBNISSE	
3.1. Klinische Daten aller Patienten der Studie	23
3.2. Komplikationen	23
3.3. Klinische Daten der Patienten mit biliärer Mikrolithiasis	24
3.4. Aufteilung der organischen Erkrankungen	25
3.5. Häufigkeit der Dyspepsiesymptome bei allen Patienten der Studie	26
3.6. Verlauf der Dyspepsie in der Gruppe der organischen Erkrankungen	27
3.7. Verlauf der Dyspepsie in der Gruppe der funktionellen Störungen	29
3.8. Verlauf der Dyspepsie in der Gruppe der Patienten mit ERCP	30
3.9. Vergleich der Dyspepsie in den Hauptgruppen der 75 Patienten	38
3.10. Therapie der Patienten mit biliärer Mikrolithiasis	41
4. DISKUSSION	
4.1. Bedeutung der funktionellen gastrointestinalen Störungen	43
4.2. Bedeutung der funktionellen Störungen des biliären Systems	44
4.3. Nachweismöglichkeiten der biliären Mikrolithiasis	49
4.4. Die klinische Bedeutung der biliären Mikrolithiasis	51
4.5. Einschätzung der Therapie der biliären Mikrolithiasis	54
5. ZUSAMMENFASSUNG	57
6. LITERATUR	59
7. DANKSAGUNG	71
8. ANHANG	72

1.1. Problemstellung

Dyspeptische Beschwerden sind eine wichtige Ursache, mit der sich Patienten in eine gastroenterologische Behandlung begeben (HARVEY et al. 1983, KNILL-JONES 1991, LÖÖF et al. 1985). Etwa 40% aller Menschen leiden unter dyspeptischen Symptomen (KUYKENDALL et al. 1998). Bei Patienten, bei denen keine organische Ursache der Dyspepsie gefunden werden kann, wird die Ausschlußdiagnose einer funktionellen Störung gestellt. In den Rom-Kriterien der funktionellen gastrointestinalen Störungen wurden folgende Symptomuntergruppen klassifiziert (TALLEY et al. 1991).

Funktionelle gastrointestinale Störungen:

- A. Ösophageale Störungen
- B. Gastroduodenale Störungen
- C. Darmstörungen
- D. Funktionelle abdominale Schmerzen
- E. Biliäre Störungen
- F. Anorektale Störungen
- G. Funktionelle pädiatrische Störungen

Dabei ist nach der ursprünglichen Rom I - Klassifikation die funktionelle Dyspepsie definiert als chronisches oder rezidivierendes Unwohlsein oder Schmerzen im Bereich des Oberbauches über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen ohne Hinweis auf eine organische Genese. Die Schmerzen sind im mittleren Bereich des Oberbauches lokalisiert und strahlen möglicherweise aus (TALLEY et al. 1991).

Eine Abhängigkeit der Beschwerden von der Nahrungsaufnahme kann vorhanden sein, ist aber keine Voraussetzung (COLIN-JONES 1988, BARBARA et al. 1989).

Der aus dem Griechischen stammende Begriff Dyspepsie hingegen bezieht sich allgemein auf Symptome, die den oberen Gastrointestinaltrakt betreffen, so daß damit Schmerzen und Unwohlsein im gesamten Oberbauch inbegriffen sind. Die Schmerzsymptomatik kann persistierend oder episodisch sein und wird oft durch Nahrungsaufnahme verstärkt (FISHER et al. 1998).

Typische Beschwerden sind Schmerzen im Bereich des gesamten Oberbauches, häufig assoziiert mit Symptomen wie Sodbrennen, Aufstoßen, postprandialem Völlegefühl, Übelkeit oder Erbrechen. Eine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ist dabei oft vorhanden, jedoch keine Voraussetzung.

1.2. Ziel der Studie

Ziel dieser prospektiven Studie war, die Symptomatologie von dyspeptischen Patienten mit biliärer Mikrolithiasis, deren klinische Relevanz und die Effizienz unterschiedlicher Therapien zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden dyspeptische Symptome in ihrem Verlauf in Ausprägung und Frequenz erfaßt, und der Zusammenhang zwischen Symptom und Diagnose untersucht. Bei Patienten mit dyspeptischen Symptomen und ansonsten unauffälligen Untersuchungsbefunden, die zum Ausschluß einer biliären Genese einer ERCP zugeführt wurden, sollte eine biliäre Mikrolithiasis als mögliche Ursache sowie der Verlauf der Beschwerden nach Therapie der Mikrolithiasis untersucht werden.

1.3. Biliäre Mikrolithiasis

Biliäre Mikrolithen sind Steine kleiner als 3 mm, die nicht durch bildgebende Verfahren nachgewiesen werden können, jedoch als charakteristische Kristalle oder Granula unter dem Polarisationsmikroskop auffallen (BERTRAND und LAMARQUE 1975, LEE et al. 1994). Lediglich durch eine endoskopische Ultraschalluntersuchung können bei manchen Patienten mit biliärer Mikrolithiasis Gallenblasensludge oder kleinste Konkremente dargestellt werden (DILL et al. 1995). Vor einiger Zeit wurden Steine jeglicher Größe, die aus der Gallenblase durch den Ductus cysticus über den Ductus choledochus ins Duodenum abgehen konnten, als solche bezeichnet, was einen Steindurchmesser von 2-3 mm annehmen ließ (HOUSSIN und CASTAING 1983, LEE et al. 1994). Die oben genannte Definition ist jedoch die derzeit aktuelle.

Cholelithiasis mit einer Größe von über 3 mm Durchmesser läßt sich durch bildgebende Verfahren wie transabdominelle Ultraschallsonographie, Computertomographie oder durch eine orale Cholecystographie darstellen. Nur durch eine endoskopische Ultraschallsonographie jedoch ist Sludge in der Gallenblase sichtbar zu machen (LEE und NICHOLLS 1988).

Die in der Leber gebildete Galle ist eine klare goldbraune Flüssigkeit, das Ausfallen von ansonsten gelösten Inhaltsstoffen führt zur Sludgebildung. Bei diesen Ausfallprodukten handelt es sich um Mikrokristalle, Präzipitate und kleine Konkremente, vermischt mit mukösem Material (LEE et al. 1988, LEE und NICHOLLS 1986).

Biliäre Mikrolithiasis besteht aus verschiedenen Substraten. Am häufigsten gesehen werden Cholesterinmonohydratkristalle, die als farblose rechteckige unter dem Polarisationsmikroskop doppelbrechende Partikel auffallen. Calciumbilirubinsäuregranula imponieren als hellbraune bis ziegelsteinrote oft amorphe Klumpen. Die anorganischen Calciumcarbonatmikrospherolithen stellen sich als dicke farblose kugelige oder dreieckige Strukturen dar. Desweiteren lassen sich Leucin- oder Tyrosinkristalle nachweisen (JUNIPER und BURSON 1957).

1.4. Pathogenese der biliären Mikrolithiasis

Pathogenetisch bedeutsam für die Entstehung einer biliären Mikrolithiasis ist eine Übersättigung der Galle, das fehlende Gleichgewicht zwischen kristallisationshemmenden und kristallisationsfördernden Agentien und eine Hypomotilität der Gallenblase. Dabei kann die Bedeutung der einzelnen Faktoren von Patient zu Patient unterschiedlich sein (LEE 1990, LEE et al. 1988).

Für eine Cholelithiasis und somit auch für eine biliäre Mikrolithiasis prädisponieren verschiedene Umstände. Schwangerschaft, weibliches Geschlecht, besonders bei Östrogenpräparateinnahme und in der Menopause, Clofibrateinnahme, Übergewicht, schnelle Gewichtsabnahme bei Übergewicht sowie Magenumgehungsoperationen können zu einer Cholesterinübersättigung der Galle und konsekutiv zur Kristallisation führen (MARINGHINI et al. 1987, MARINGHINI et al. 1988, MARTIN et al. 1988, LEE et al. 1994, JOHNSTON und KAPLAN 1993).

Ebenso findet man bei Patienten, die länger als sechs Wochen vollständig parenteral ernährt wurden, eine Zunahme der Sludgebildung. Der bei diesen Patienten entstehende Sludge besteht aus bisher noch ungeklärter Ursache hauptsächlich aus Calciumbilirubinsäuregranula (MESSING et al. 1983). Auch die vermehrte Sludgebildung bei längeren Fastenzeiten nach visceralchirurgischen Eingriffen wurde untersucht (BOLONDI et al. 1985).

Patienten, die langfristig mit Octreotid behandelt werden, entwickeln Gallenblasensludge (EWIN et al. 1992), ebenso wie Patienten mit Rückenmarksverletzungen (APSTEIN et al. 1991). Auch bei intensivmedizinisch betreuten Patienten konnte man ein erhöhtes Sludgerisiko beobachten (MURRAY et al. 1991). In diesen Fällen ist eine Hypomotilität der Gallenblase als auslösende Ursache anzunehmen.

Calciumbilirubinsäure ist bei Patienten mit chronischer Hämolyse sowie bei Lebercirrhose ein wichtiger Bestandteil des Gallenblasensludges, ebenso wurde gezeigt, daß das Antibiotikum Ceftriaxon durch sein Calciumsalz zu einem erhöhten Sludgerisiko führt (SCHAAD 1986, LOPEZ et al. 1991).

Die verschiedenen Risikofaktoren für die Entstehung einer biliären Mikrolithiasis sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tab.1 : Risikofaktoren der Entstehung biliärer Mikrolithiasis
(modifiziert nach CHOUDHURI und SRIVASTAVA 1998)

Risikofaktoren	Warscheinlichkeit (%)
Parenterale Ernährung	50-100
Schwangerschaft	40
Medikamente	
Octreotid	22
Ceftriaxon	46
Operationen	40
Fasten	31
Andere	
Intensivmedizinische Betreuung	13
Rückenmarksverletzungen	12

1.5. Prinzip des polarisationsmikroskopischen Nachweises der biliären Mikrolithiasis

Die Gallenflüssigkeit kann endoskopisch direkt aus dem Hauptgallengang abgesaugt werden (BUSCAIL et al. 1992), durch duodenale Aspiration nach Cholecystokininstimulation (GOGNA et al. 1989) oder durch transkutane oder intraoperative Punktion der Gallenblase (SEDAGHAT et GRUNDY 1980, ROS et al. 1986, RAMOND et al. 1988, DELCHIER et al. 1986, SAHLIN et al. 1988) gewonnen werden. Entscheidend zur Diagnosestellung ist der polarisationsmikroskopische Nachweis der für biliäre Mikrolithiasis typischen Cholesterinmonohydratkristalle oder Calciumbilirubinsäuregranula (CHOUDHURI und SRIVASTAVA 1998).

1.6. Dyspepsie

Der aus dem Griechischen stammende Begriff Dyspepsie, gebildet aus den Wörtern dys, was schlecht bedeutet, und pepsis, was Verdauung heißt, umfaßt ein weites Feld. Die Beschwerden sind wie TALLEY und PHILLIPS und auch CAMILLERI unter anderen postulierten ursprünglich an den oberen Gastrointestinaltrakt gebunden (TALLEY und PHILLIPS 1988, CAMILLERI 1996). Dyspeptische Beschwerden beinhalten Schmerzen und Unwohlsein im Bereich des Oberbauches, ebenso Symptome wie ein vorzeitiges Sättigungsgefühl, postprandiales Völlegefühl, Meteorismus, und Übelkeit oder Erbrechen. Die Dyspepsie kann dauerhaft vorhanden sein oder periodisch vorherrschen. Typischerweise, aber nicht zwangsläufig, wirkt die Nahrungsaufnahme aggravierend (COLIN-JONES 1988, BARBARA et al. 1989, HEADING 1991, TALLEY et al. 1991). Die Prävalenz der Dyspepsie reicht von 26% in den Vereinigten Staaten von Amerika bis zu 41% in England (TALLEY et al. 1992, JONES und LYDEARD 1989). Als Hauptursachen der Dyspepsie gelten gastroduodenale Ulcera, Refluxkrankheit, Malignome im oberen Gastrointestinaltrakt und weitere Differentialdiagnosen, die in Tabelle 2 dargestellt sind:

Tab. 2: Differentialdiagnosen der Dyspepsie (modifiziert nach FISHER et al. 1998)

Differentialdiagnosen der Dyspepsie

Gastroduodenale Ulcera
 Gastroösophagealer Reflux
 Gastroparese
 Malignome im oberen Gastrointestinaltrakt
 Cholelithiasis
 Akute oder chronische Pankreatitis
 Nahrungsmittelintoleranzen
 Intestinale Parasitosen
 Schädigungen durch Acetylsalicylat oder nichtsteroidale Antirheumatika
 Systemerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Kollagenosen
 Ischämische Darmerkrankungen
 Abdominale Malignome, vor allem des Pankreas
 Funktionelle Dyspepsie

1.7. Funktionelle gastrointestinale Störungen

Ergeben bei Patienten mit dyspeptischen Symptomen die durchgeführten diagnostischen Labor-, bildgebenden und Funktionsuntersuchungen keinen Hinweis auf eine organische Genese der Symptomatik, geht man von einer funktionellen Störung des oberen Gastrointestinaltraktes aus (TALLEY 1991, HEADING 1991).

Dabei sollten Schmerzen oder Unwohlsein im Oberbauchbereich oder Symptome wie frühes Sättigungsgefühl, postprandiales Völlegefühl, Sodbrennen, Aufstoßen oder Übelkeit und Erbrechen nach den Rom II - Kriterien von 1999 über mindestens 4 Wochen, die nicht zusammenhängen müssen, persistierend oder rezidivierend bestehen (TALLEY et al. 1999).

Die Mechanismen, die einer funktionellen Störung zu Grunde liegen, sind wahrscheinlich multifaktoriell, die Ätiologie und Pathophysiologie sind noch weitgehend ungeklärt (LÖÖF et al. 1985, LUNDQUIST et al. 1998).

Demzufolge sind die bestehenden Behandlungskonzepte symptomatische Therapieversuche (HOLTMANN et al. 1993, KLEIN 1988).

Lediglich in etwa 40% kann eine organische Erkrankung diagnostiziert werden (RICHTER 1991), manche Untersucher sprechen gar nur von einem Drittel dyspeptischer Patienten, bei denen endoskopisch eine Ursache der Beschwerden gefunden werden kann (WILLIAMS et al. 1988, HALLISSEY et al. 1990, JOHANNESSEN et al. 1990).

Dyspeptische Patienten können in zwei große Gruppen eingeteilt werden:

1. Patienten mit ununtersuchter Dyspepsie
2. Patienten mit untersuchter Dyspepsie

Patienten mit ununtersuchter Dyspepsie sind der Großteil des Patientengutes, bei dem noch keine diagnostischen Untersuchungen zur Abklärung der Beschwerden durchgeführt wurden.

Patienten mit untersuchter Dyspepsie sind bereits diagnostisch untersucht, und es wurde entweder die Diagnose einer organischen Erkrankung oder die Ausschlußdiagnose einer funktionellen Dyspepsie oder Störung gestellt (TALLEY et al. 1999).

Ätiologisch können dyspeptische Patienten nach TALLEY in drei Untergruppen unterteilt werden:

1. Organische Genese der Dyspepsie

Bei diesen Patienten findet sich nach Abschluß der diagnostischen Untersuchungen eine organische Ursache der dyspeptischen Beschwerden, die Symptomatik wird durch die klinischen Befunde hinreichend erklärt, z.B. durch gastroduodenale Ulcera oder eine Refluxösophagitis.

Dabei sind die häufigsten Ursachen einer organischen Genese dyspeptischer Beschwerden gastroduodenale Ulcera, eine gastroösophageale Refluxkrankheit und Carcinome des Magens (TALLEY et al. 1998).

2. Patienten mit Befunden unklarer klinischer Signifikanz

Befunde wie eine *Helicobacter pylori* - Positivität, eine gastroduodenale Dysmotilität, oder eine histologisch nachgewiesene Duodenitis sowie auch Cholelithiasis sind pathophysiologische oder mikrobiologische Abweichungen vom Normalbefund, bei denen der kausale Zusammenhang mit der Dyspepsie noch nicht eindeutig geklärt ist (NYREN 1992, TALLEY et al. 1998).

3. Patienten mit vermuteter funktioneller Störung

In diese Gruppe fallen Patienten, die im Vergleich zum gesunden Patienten keinerlei auffällige Untersuchungsbefunde aufweisen, bei denen also aus Mangel an pathologischen und möglicherweise im Zusammenhang mit der Dyspepsie stehenden Befunden eine idiopathische Genese der Symptomatik vermutet werden muß.

Anamnestische Kriterien wie Art, Dauer und Stärke der dyspeptischen Beschwerden wurden oft versucht als Diagnosekriterium zu nutzen. Viele Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Symptomatologie allein nicht herangezogen werden kann, um zwischen organischer und funktioneller Dyspepsie zu unterscheiden (TALLEY et al. 1998, BYTZER et al. 1997).

Bei Patienten der Gruppen 2 und 3 kann nach umfangreicher Diagnostik die Diagnose einer funktionell bedingten Dyspepsie gestellt werden (TALLEY et al. 1998).

Im Jahr 1991 wurde erstmals versucht, diesen Hauptanteil der dyspeptischen Beschwerden, für den kein signifikantes pathologisches Korrelat gefunden werden konnte, systematisch zu ordnen. In den Rom-Kriterien wurden die einzelnen gastrointestinalen funktionellen Störungen mit ihren Untergruppen definiert. Diese Systematik wurde zuletzt 1999 erneut in den Rom II – Kriterien überarbeitet und modifiziert.

Die Einteilung der funktionellen Störungen des Gastrointestinaltraktes nach den Rom II - Kriterien von 1999 ist in Tabelle 3 dargestellt, dabei wurde auf die ausführliche Darstellung der Untergruppen der pädiatrischen funktionellen Störungen verzichtet.

Tab. 3: Einteilung der funktionellen gastrointestinalen Störungen nach den Rom- Kriterien (modifiziert nach TALLEY et al. 1999)

A.	Ösophageale Störungen
A1.	Globusgefühl
A2.	Rumination syndrome
A3.	Funktionelle thorakale Schmerzen vermuteten ösophagealen Ursprungs
A4.	Funktionelles Sodbrennen
A5.	Funktionelle Dysphagie
A6.	Unspezifische funktionelle ösophageale Störung
B.	Gastroduodenale Störungen
B1.	Funktionelle Dyspepsie
B1a.	Ulcutyp
B1b.	Dysmotilitätstyp
B1c.	Unspezifischer Typ
B2.	Aerophagie
B3.	Funktionelles Erbrechen
C.	Darmstörungen
C1.	Reizdarmsyndrom
C2.	Funktioneller Meteorismus
C3.	Funktionelle Obstipation
C4.	Funktionelle Diarrhoe
C5.	Unspezifische Dyspepsie
D.	Funktionelle abdominelle Schmerzen
D1.	Funktionelles abdominelles Schmerzsyndrom
D2.	Unspezifische abdominelle Schmerzen
E.	Biliäre Störungen
E1.	Gallenblasendysfunktion
E2.	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
F.	Anorectale Störungen
F1.	Funktionelle Stuhlinkontinenz
F2.	Funktionelle anorectale Schmerzen
F2a.	Levator-ani-Syndrom
F2b.	Proctalgia fugax
F3.	Beckenbodendyssynergie
G.	Funktionelle pädiatrische Störungen
G1	Erbrechen
G2	Abdominelle Schmerzen
G3	Funktionelle Diarrhoe
G4	Defäkationsstörungen

1.8. Physiologie des biliären Systems

Die Gallenblase und der Sphinkter Oddi regulieren im Zusammenspiel den Fluß der Galle von der Leber durch die Hauptgallenwege bis ins Duodenum (RYAN 1987). Auf gleiche Weise kontrolliert der Sphinkter Oddi die Ausscheidung der Sekrete des exokrinen Pankreas. Während des Fastens wird die hepatische Galle in der Gallenblase gelagert. Diese kompensiert diese Volumenbelastung einerseits durch eine rezeptorgesteuerte Relaxation ohne einen in physiologischen Messungen verifizierbaren signifikanten Druckanstieg, andererseits durch eine Steigerung der Konzentration der Galle (CORAZZIARI et al. 1999). Durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Gallenblase und bei gleichzeitiger Senkung des Muskeltonus des Sphinkter Oddi entleert sich die Galle ins Duodenum. Während Hungerphasen finden etwa 25% der Gallenblasenentleerungen periodisch etwa alle 100 - 120 Minuten statt, gesteuert durch Motilin, welches über cholinerge Fasern des Nervus vagus vermittelt wird und ebenso bei der Peristaltik des Darmes als fördernder Faktor wirkt (STOLK et al. 1993). Die restlichen 75% der Gallenblasenentleerungen werden durch Nahrungsaufnahme ausgelöst, einerseits durch neurale Faktoren wie cephalische und lokale gastroduodenale Reize, andererseits durch Hormone, und da vor allem durch Cholecystokinin, welches über cholinerge Nervenbahnen vermittelt wird (TAKAHASHI et al. 1991). Parasympathische acholinerge inhibitorische Nerven induzieren die Erschlaffung der glatten Muskulatur des Sphinkter Oddi durch die Freisetzung von VIP, dem vasoaktivem intestinalem Peptid und Stickstoffoxid, die beide als postsynaptische Neurotransmitter wirken (PAULETZKI et al. 1993). Die neurale Versorgung des biliären Systems beinhaltet Acetylcholin produzierende vagale efferente Fasern, Noradrenalin freisetzende sympathische Bahnen und sensorische Substanz P enthaltende Bahnen. Die sensorischen Fasern vermitteln den Nervus vagus nutzend über zentrale Reflexe die neurale Antwort (MAWE 1992).

1.9. Funktionelle biliäre Störungen

Aufgrund des großen Anteils des Patientenguts mit ungeklärten dyspeptischen Beschwerden wurde in den Rom-Kriterien eine Klassifizierung der funktionellen Beschwerden des Gastrointestinaltrakts etabliert. Als Untergruppe werden dort die biliären funktionellen Störungen definiert.

1. Gallenblasendysfunktion

Das bestimmende Symptom der Gallenblasendysfunktion sind biliäre Schmerzen. Das einzig objektive Korrelat ist eine verminderte Gallenblasenentleerung, wobei die beweisenden diagnostischen Untersuchungen nicht in der Lage sind, die Ursache der Gallenblasendysfunktion zu eruieren. Ebenso können andere Pathologika wie eine verminderte Gallenblasenfüllung oder eine hypersensitive Gallenblase nicht ausgeschlossen werden. Man muß wahrscheinlich von einer multifaktoriellen Genese ausgehen (TALLEY et al. 1999).

Als diagnostische Kriterien nach CORAZZIARI et al. 1999 gelten episodisch auftretende Dauerschmerzen im rechten Oberbauch oder Epigastrium, die immer folgende Punkte beinhalten:

- Die Episoden dauern länger als 30 Minuten an
- Die Symptome traten mindestens einmal in den letzten 12 Monaten auf
- Die Beschwerden sind stetig und beeinträchtigen die Aktivitäten des täglichen Lebens oder erfordern eine ärztliche Behandlung
- Es gibt kein die Symptomatik hinreichend erklärendes morphologisches Korrelat
- Es liegt eine nachgewiesene Gallenblasendysfunktion im Sinne einer Entleerungsstörung vor

2. Sphinkter–Oddi-Dysfunktion

Der Begriff Sphinkter-Oddi-Dysfunktion wird zur Beschreibung bestimmter Motilitätsstörungen des Sphinkter Oddi gebraucht (GEENEN et al. 1987).

Aufgrund seiner besonderen anatomischen Lage am duodenalen Übergang von Gallengang und Bauchspeicheldrüsengang kann eine Fehlfunktion des Sphinkter Oddi biliäre sowie auch pankreatische Störungen zur Folge haben (STEINBERG 1988).

Eine Sphinkter–Oddi–Dysfunktion kann bei Patienten mit einem intaktem biliären System vorkommen, größer ist die Inzidenz jedoch bei cholecystektomierten Patienten (BAR-MEIR et al. 1984).

Man unterscheidet zwei Gruppen der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion:

- a) Biliärer Typ
- b) Pankreatischer Typ

a) Beim biliären Typ der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion herrschen rezidivierende Episoden rechtsseitiger Oberbauchschmerzen vor. Er kann bei Patienten mit intaktem biliären System vorkommen, häufiger wird er aber bei cholecystektomierten Patienten beschrieben. Bei diesen cholecystektomierten Patienten werden drei Untergruppen unterschieden (GEENEN et al. 1989):

Typ 1: Es liegen Schmerzen, eine mindestens einmal dokumentierte Erhöhung der Leberwerte sowie ein endoskopisch verspäteter Kontrastmittelabfluß und ein dilatierter Hauptgallengang von mehr als 12 mm im Durchmesser vor.

Typ 2: Es liegen Schmerzen und nur ein oder zwei der oben genannten Kriterien vor

Typ 3: Es liegen lediglich Schmerzen, jedoch keines der oben genannten Kriterien vor

b) Der pankreatische Typ ist schwerer in Untergruppen einzuteilen. In seiner klinisch beeindruckenderen Form, vergleichbar mit dem Typ 1 der biliären Form der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, kann es zur Ausbildung einer akuten Pankreatitis mit epigastrischen Schmerzen eventuell mit Ausstrahlung in den Rücken kommen. Laborchemisch fällt dann eine Erhöhung der Serumamylase oder Serumlipase auf (TOOULI et al. 1985). In einer klinisch mehr blande verlaufenden Form, ähnlich dem biliären Typ 3, kommt es zu entsprechender Schmerzsymptomatik, jedoch ohne Anstieg der Pankreasenzyme (TOOULI et al. 1985, STEINBERG 1988).

Als diagnostische Kriterien nach CORAZZIARI et al. 1999 gelten, ähnlich wie bei der Gallenblasendysfunktion, episodisch auftretende Dauerschmerzen im rechten Oberbauch oder Epigastrium, die immer folgende Punkte beinhalten:

- Die Episoden dauern länger als 30 Minuten an
- Die Symptome traten mindestens einmal in den letzten 12 Monaten auf
- Die Beschwerden sind stetig und beeinträchtigen die Aktivitäten des täglichen Lebens oder erfordern eine ärztliche Behandlung
- Es gibt kein die Symptomatik hinreichend erklärendes morphologisches Korrelat

Als weitere Symptome werden Nausea und Emesis, Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken oder die rechte Schulter, Schmerzaggravation durch Vornüberbeugen, Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme sowie nächtliches Aufwachen durch die Schmerzsymptomatik beschrieben (SHERMAN et al. 1991).

Zusätzlich kann es zu Erhöhungen von Transaminasen, alkalischer Phosphatase, oder des konjugierten Bilirubins und/oder der Pankreasenzyme kommen, was ebenso stützend für die Diagnose ist (STEINBERG 1988).

Rezidivierende Pankreatitiden können ein Hinweis für eine Sphinkter – Oddi – Dysfunktion vom pankreatischen Typ sein.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten

Für die prospektive Untersuchung wurden von 752 Patienten mit dyspeptischen Beschwerden konsekutiv 75 stationäre Patienten des Städtischen Klinikums Solingen (53 Frauen, 22 Männer, Durchschnittsalter 54,1 Jahre) mit zum Aufnahmezeitpunkt noch unklarer Diagnose ausgewählt. Alle diese Patienten wiesen anamnestisch dyspeptische Beschwerden auf.

Patienten mit folgenden Erkrankungen bzw. Eigenschaften wurden von der Untersuchung ausgeschlossen:

- bekannte Tumorerkrankung
- schwere lokale oder systemische Erkrankungen (z.B. Kollagenosen, Vaskulitiden)
- vorbestehende gastrointestinale Organerkrankungen ausgenommen eine bekannte Cholecystolithiasis
- stattgehabte abdominelle Operationen außer komplikationsloser Appendektomie oder Cholecystektomie
- andere gastrointestinale Erkrankungen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankung)
- Nikotin-, Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit
- psychiatrische oder psychische Krankheiten
- Schwangerschaft
- Mangelnde Möglichkeit der Mitarbeit (z.B. kognitive Einschränkung)

2.2. Erfassung des Dyspepsie-Scores

Zur Erfassung der Dyspepsie wurden mit Hilfe eines standardisierten Bogens die sieben dyspeptischen Symptome rezidivierende rechtsseitige Oberbauchschmerzen, epigastrische Schmerzen, diffuse abdominelle Schmerzen, Sodbrennen, postprandiale Schmerzen, Nausea und Vomitus und postprandiales Völlegefühl erfragt.

Jedem der anamnestisch genannten Symptome wurde zur Differenzierung der Symptome in unterschiedliche Schweregrade ein Zahlenwert von 0 bis 3 zugeordnet, wobei dieser Einstufung das von KESHAVARZIAN et al. 1987 und HOROWITZ et al. 1989 beschriebene Schema zugrunde lag:

Tab. 4: Einteilung des Stärkegrades der dyspeptischen Symptome nach KESHAVARZIAN et al. 1987 und HOROWITZ et al. 1989

0 = nicht vorhanden

1 = gering (Symptom ist vorhanden,
kann vom Patienten aber weitestgehend ignoriert werden)

2 = mäßig (Symptom kann zwar nicht ignoriert werden,
beeinflusst das tägliche Leben aber nicht wesentlich)

3 = schwer (Symptom beeinflusst das tägliche Leben entscheidend)

Die Häufigkeit der dyspeptischen Beschwerden wurde mit einem von 0 bis 4 reichendem Zahlenwert erfaßt, in Tabelle 5 ist das zugrunde liegende Schema dargestellt.

Tab. 5: Einteilung der Häufigkeit der dyspeptischen Symptome

1 = Die Beschwerden treten zwei bis drei mal pro Monat auf
2 = Die Beschwerden treten einmal pro Woche auf
3 = Die Beschwerden treten zwei bis drei mal pro Woche auf
4 = Die Beschwerden treten täglich auf

Durch Multiplikation beider Faktoren, der Stärke und der Häufigkeit der dyspeptischen Beschwerden, ergab sich ein maximal 12 Punkte umfassender Score.

Dieser Dyspepsie-Score wurde initial bei Aufnahme in die Studie und zur Beurteilung des Verlaufs der Dyspepsie nach 6 und nach 12 Monaten in Form telefonischer Interviews erhoben.

Tabelle 6 zeigt den zur Dokumentation des Dyspepsie-Scores genutzten Erhebungsbogen:

Tab. 6: Erfassungsbogen für den Dyspepsiescore

Hauptsymptom	Schweregrad (0-3)	Frequenz (1-4)	Multiplikat pro Symptom
Retrosternale Schmerzen (Sodbrennen)			
Epigastrische Schmerzen			
Abdominelle Schmerzen			
Postprandiale Schmerzen			
Frühes Sättigungsgefühl			
Übelkeit oder Erbrechen			
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen			

2.3. Diagnostische Untersuchungen

Bei allen 75 Patienten wurden stationär dyspeptische Beschwerden abgeklärt. Dabei war das Ausmaß der Untersuchungen individuell von den Symptomen und Befunden der Patienten abhängig.

Basisuntersuchungen waren die klinische Untersuchung, Erhebung der Laborparameter, eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie. Die Laboruntersuchungen umfaßten Blut- sowie Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CRP, Nierenfunktionswerte, Elektrolyte, Transaminasen, Cholestaseparameter, Pankreasenzyme, Fettstoffwechselwerte und Gerinnungsparameter.

Endoskopisch wurde desweiteren symptomorientiert eine ERCP, eine gastrale endoskopische Untersuchung oder eine Coloskopie durchgeführt. Eine ERCP zum Ausschluß einer biliären Erkrankung wurde bei 24 Patienten durchgeführt, eine Coloskopie zum Ausschluß einer Erkrankung des unteren Gastrointestinaltraktes bei 39 Patienten der 75 dyspeptischen Patienten.

Bei den Patienten, die aufgrund der Dyspepsie einer ERCP zugeführt wurden, wurde Galle zur Untersuchung auf Mikrolithiasis entnommen und bei Verdacht auf eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion eine Papillenmanometrie durchgeführt. Bei Patienten mit dem Verdacht einer Refluxkrankheit (n=10) wurde eine 24-Stunden-pH-metrie des Ösophagus, bei Patienten mit dem Verdacht einer Motilitätsstörung des Ösophagus eine Ösophagusmanometrie durchgeführt (n=3). Zur weiteren Diagnostik wurden auch radiologische Untersuchungen wie Computertomographien des Abdomens oder Colonkontrasteinläufe durchgeführt. Bei mehreren Patienten wurde zum Nachweis einer Lactoseintoleranz ein H₂-Atemtest durchgeführt.

2.4. Form der Datenerhebung

Sämtliche bei den 75 Patienten erhobene Untersuchungsbefunde wurden auf einem standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert. Die Befunde zur Abklärung der dyspeptischen Symptome wurden alle stationär unter gleichen Untersuchungsbedingungen erhoben. Die diagnostischen endoskopischen und sonographischen Untersuchungen wurden von sechs verschiedenen Untersuchern durchgeführt.

Nach 6 und nach 12 Monaten wurde telefonisch zur Beurteilung des Verlaufes der Dyspepsie erneut der Dyspepsie-Score erhoben.

Desweiteren wurden die Patienten zu eventuell auswärtig neu erhobenen Befunden und zu sonstigen Entwicklungen befragt. Diese wurden ebenfalls dokumentiert.

Abb. 1 zeigt den zur Dokumentation sämtlicher Daten der 75 dyspeptischen Patienten genutzten Erhebungsbogen:

Etikett	Datum:	Nr.:
Name: Vorname:		Pat.-Tel:
Geb:		
PG:		
Körpergröße: ___ cm	Stationär:	Arzt:
Körpergewicht: ___ kg		
Klinische Angaben		
Dauer der Dyspepsie:	_____ (Wochen, Monate, Jahre)	
Dyspepsie-Score (Fragebogen):	Hauptsymptom: _____	Punkte: _____
Wesentliche Begleit-KH:	_____ _____	
Medikamente:	_____ _____	
Sonstiges:	_____ _____	
Untersuchungen		
ÖGD-Befund:	_____	
H. pylori (CLO-Test):	ja / nein	
Abdomen-Sonographie:	Z.n. CHE: ja / nein; DHC: ___ mm	
andere Pathologika:	Cholecystolithiasis: ja / nein _____	
Labor: HB ____, Leukos ____, CRP ____, GOT ____, GPT ____, gGT ____, AP ____, Bili ____, Lipase ____, Amylase ____, sonstige Pathologika: _____		
ERCP-Befund:	_____	
alternativ: duod. Galleaspiration	ja / nein	
Mikrolithiasis	ja / nein	
Symptomorientierte weitere Untersuchungen		
pH-Metrie/Bilitec:	_____	
Ösophagusmanometrie:	_____	
Papillenmanometrie:	_____	
Koloskopie-Befund:	_____	
Sonstiges (z.B. H ₂ -AT, EGG...):	_____	
Diagnose:		

Therapie: (EPT, CHE, chem.Litholyse, etc.)		

Abb. 1: Erfassungsbogen für die klinischen Daten der 75 Patienten mit Dyspepsie

2.5. Untersuchung von Galle auf biliäre Mikrolithiasis

Bei allen Patienten der Untersuchung, die einer ERCP zum Ausschluß einer biliären Genese der Erkrankung zugeführt wurden, wurde Galle zur mikroskopischen Untersuchung auf biliäre Mikrolithiasis endoskopisch direkt aus dem Hauptgallengang asserviert.

Im Rahmen einer ERCP wurde nach Auffinden der Papille diese mit einem Polyvinylkatheter mit einem Durchmesser von 5 French intubiert, und der Katheter in den Hauptgallengang eingeführt. Bei jedem Patienten wurden mindestens 5 ml Galle durch sanften Zug aspiriert und in ein steriles Probengefäß asserviert. In keiner der durchgeführten Untersuchungen wurde Cholecystokinin zur Induktion der Gallenblasenkontraktion verabreicht.

Alle 24 Gallenproben wurden in der pathologischen Abteilung des Städtischen Klinikums Solingen untersucht. Nach Zentrifugation von 10 min bei 1500 Upm wurde das Sediment licht- und polarisationsmikroskopisch auf Hinweise einer biliären Mikrolithiasis hin angesehen. Gesucht wurde nach Cholesterinmonohydratkristallen, die als farblose rechteckige Partikel erscheinen und unter dem Polarisationsmikroskop doppelbrechend sind, sowie nach Calciumbilirubinsäuregranula, die als braune oder rote oft unbewegliche Klumpen auffallen. Ebenfalls geachtet wurde auf anorganische Calciumcarbonatmicrospherolithen, die als dicke farblose spherolithische oder dreieckige Strukturen imponieren, und auf Leucin- oder Tyrosinkristalle, auf diese Strukturen auch als Hinweis auf eine lithogene Galle.

2.6. Statistische Auswertung

Die Untersuchungsergebnisse wurden deskriptiv mit Mittelwerten angegeben. Es wurden Standardabweichungen berechnet.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) auf Signifikanz geprüft.

Für die Gruppenvergleiche wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angenommen (Signifikanzniveau $p = 0,05$).

2.7. Genehmigungen

Die an der Untersuchung teilnehmenden Patienten wurden umfassend über Sinn und Ablauf der Studie informiert. Bei allen Patienten wurde die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Das Einverständnis zu endoskopischen Untersuchungen erfolgte in allen Fällen schriftlich.

4. ERGEBNISSE

3.1. Klinische Daten aller Patienten der Studie

In dieser Studie wurden 75 Personen mit anamnestisch dyspeptischen Beschwerden untersucht. In Tab. 7 sind die klinischen Daten dieser Patienten dargestellt.

Tab. 7: Klinische Daten aller 75 Patienten der Studie

Anzahl (n)	75
weiblich (n)	53
männlich (n)	22
Alter (Jahre)	19-91; 54,1±16,6
Dauer der Dyspepsie (Wochen)	3-2080 ; 60,6
Dyspepsie-Score initial (n)	2-12 ; 7,6; ±2,7
Dyspepsie-Score nach 6 Monaten (n)	0-12; 5,3; ±3,1
Dyspepsie-Score nach 12 Monaten (n)	0-12; 4,6; ±2,9
Diagnose organische Erkrankung (n)	38
Diagnose unklare Dyspepsie (n)	13
ERC bei unklarer Dyspepsie (n)	24
- Mikrolithiasis (ML) (n)	11
- Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) (n)	4
- ML und SOD (n)	3
- normaler ERCP-Befund (n)	6

3.2. Komplikationen

Ein Patient entwickelte im Rahmen der ERCP eine akute Pankreatitis, die ödematös verlief und komplikationslos ausheilte.

3.3. Klinische Daten der Patienten mit biliärer Mikrolithiasis

Von den 24 Patienten, die zum Ausschluß einer biliären Genese der Dyspepsiesymptomatik einer ERCP zugeführt wurden, wurde bei 11 Patienten durch polarisationsmikroskopische Untersuchung der Galle eine biliäre Mikrolithiasis bewiesen, bei ansonsten unauffälligem ERCP-Befund. Tabelle 8 zeigt die klinischen Daten dieser 11 Patienten :

Tab. 8: Dyspepsie-Score der 11 Patienten mit biliärer Mikrolithiasis im Verlauf

Patient	Symptom	Score initial	Score 6 Monate	Score 12 Monate
1	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	9	0	0
2	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	8	0	0
3	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	6	0	0
4	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	9	0	0
5	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	6	0	0
6	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	4	4	0
7	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	4	4	4
8	Epigastrische Schmerzen	12	8	6
9	Epigastrische Schmerzen	9	2	2
10	Epigastrische Schmerzen	2	2	2
11	Postprandiale Schmerzen	12	3	3

Alle 11 Patienten wiesen außer dem Befund der biliären Mikrolithiasis ansonsten keine pathologischen Befunde oder für die Untersuchung relevanten Neben- oder Vorerkrankungen auf.

3.4. Aufteilung der organischen Erkrankungen

Die 38 Patienten mit organischen Erkrankungen zeigten die in Tabelle 8 dargestellten Erkrankungen:

Tab. 9: Aufteilung der verschiedenen organischen Erkrankungen bei 38 Patienten

Organische Erkrankung	Häufigkeit bei 38 Pat. (n)
Refluxkrankheit, Stadien 0-2*	8
Peptisches Ulcus	7
Cholecystolithiasis	5
Choledocholithiasis	4
Pankreatitis	2
Pankreascarcinom	1
Hepatopathien	2
Andere	9

* Einteilung der Stadien der Refluxösophagitis nach Savary und Miller

Eine Patientin mit Pankreascarcinom verstarb leider im Verlauf der Studie, so daß nach 12 Monaten nur noch insgesamt 74 Patienten nochmals zu ihren Beschwerden und Befunden befragt wurden.

3.5. Häufigkeit der Dyspepsiesymptome bei allen Patienten der Studie

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der sieben Dyspepsiesymptome bei allen 75 konsekutiv untersuchten Patienten im Verlauf der Studie:

Tab. 10: Häufigkeit der Dyspepsiesymptome bei allen 75 Patienten

Dyspepsie-Symptom bei 75 Pat.	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	32	13	12
Epigastrische Schmerzen	23	15	14
Diffuse abdominelle Schmerzen	11	7	5
Sodbrennen	4	0	0
Postprandiale Schmerzen	3	1	1
Nausea und Emesis	2	1	1
Postprandiales Völlegefühl	0	0	0
Beschwerdefrei	0	38	41

Es fällt auf, daß die Symptome rechtsseitige Oberbauchschmerzen und epigastrische Schmerzen zu allen drei Dokumentationszeitpunkten signifikant häufiger vorkommen als alle anderen Hauptsymptome.

3.6. Verlauf der Dyspepsie in der Gruppe der organischen Erkrankungen

Tabelle 12 stellt einen Zusammenhang zwischen Dyspepsie Hauptsymptom und organischer Erkrankung dar. Zu den drei Dokumentationszeitpunkten ist der Dyspepsie-Score der jeweiligen Hauptsymptome gezeigt. Dabei fällt auf, daß rechtsseitige Oberbauchschmerzen ganz überwiegend bei den untersuchten Patienten mit Cholelithiasis auftreten. Darüberhinaus zeigte sich, daß Sodbrennen einzig bei den vier Patienten mit einer Refluxösophagitis als Hauptsymptom angegeben wurde. Auffällig war weiter, daß in der Gruppe der anderen organischen Erkrankungen ein sehr heterogenes Bild in der Verteilung der Dyspepsie Hauptsymptome vorlag.

Tab. 12: Darstellung der Dyspepsie in Abhängigkeit der organischen Diagnose

Organische Erkrankung	Rechts-seitige Oberbauchschmerzen (n) initial (n) 6 Mon. (n) 12 Mon.	Epi-gastrische Schmerzen (n) initial (n) 6 Mon. (n) 12 Mon.	Diffuse abdominelle Schmerzen (n) initial (n) 6 Mon. (n) 12 Mon.	Sod-Brennen (n) initial (n) 6 Mon. (n) 12 Mon.	Post-prandiale Schmerzen (n) initial (n) 6 Mon. (n) 12 Mon.	Andere Dyspepsiesymptome (n) initial (n) 6 Mon. (n) 12 Mon.
Refluxkrankheit	0 0 0	3 2 2	0 0 0	4 0 0	1 0 0	0 0 0
Peptische Ulcera	0 0 0	7 2 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Cholecystolithiasis	5 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Choledocholithiasis	4 1 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Pankreatitis	0 0 0	2 2 2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Pankreas-carcinom	0 0 0	0 0 0	1 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Andere	2 2 2	0 0 0	7 5 4	0 0 0	2 1 1	0 0 0

3.7. Verlauf der Dyspepsie in der Gruppe der funktionellen Störungen

Von den 75 konsekutiven Patienten wurde bei 13 Patienten eine funktionelle Dyspepsie ohne vorherige ERCP diagnostiziert. Tabelle 13 zeigt die Häufigkeit der Dyspepsiehauptsymptome bei diesen 13 Patienten:

Tab. 13: Häufigkeit der Dyspepsiesymptome bei 13 Patienten mit funktioneller Dyspepsie

Dyspepsie-Hauptsymptom bei 13 Pat. mit funktioneller Dyspepsie	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	4	2	3
Epigastrische Schmerzen	8	6	5
Diffuse abdominelle Schmerzen	1	0	0
Sodbrennen	0	0	0
Postprandiale Schmerzen	0	0	0
Nausea und Emesis	0	0	0
Postprandiales Völlegefühl	0	0	0
Beschwerdefrei	0	5	5

Epigastrische Schmerzen in dieser Diagnosegruppe wurden initial am häufigsten von 8 Patienten angegeben, nach 6 Monaten waren noch 6 und nach 12 Monaten immer noch 5 Patienten symptomatisch. Die am zweithäufigsten angegebenen Beschwerden waren rechtsseitige Oberbauchschmerzen. Von diesen Patienten hatten nach 6 Monaten noch 2 und nach 12 Monaten sogar wieder 3 Patienten dieses Hauptsymptom angegeben.

3.8. Verlauf der Dyspepsie in der Gruppe der Patienten mit ERCP

Von den 75 dyspeptischen Patienten wurden 24 Patienten zum Ausschluß einer biliären Genese der Symptomatik einer ERCP zugeführt. Dabei wurde bei 11 Patienten eine biliäre Mikrolithiasis gefunden, bei 3 Patienten eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion. 4 Patienten zeigten eine Mikrolithiasis und eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, bei 6 Patienten wurden bei der ERCP keine pathologischen Befunde gesehen. Tabelle 14 stellt die Dyspepsiesymptome dieser 24 Patienten dar.

Tab. 14: Dyspepsiesymptome bei 24 Patienten mit ERCP zum Ausschluß einer biliären Erkrankung

Dyspepsie-Hauptsymptom bei 24 Pat. mit ERCP	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	17	8	6
Epigastrische Schmerzen	3	3	5
Diffuse abdominale Schmerzen	2	1	1
Sodbrennen	0	0	0
Postprandiale Schmerzen	2	1	1
Nausea und Emesis	0	0	0
Postprandiales Völlegefühl	0	0	0
Beschwerdefrei	0	11	11

Die folgenden Tabellen zeigen den Dyspepsieverlauf in den vier einzelnen Diagnosegruppen der Patienten, die einer ERCP zum Ausschluß einer biliären Genese zugeführt wurden:

Tab. 15: Dyspepsiesymptome bei 11 Patienten mit biliärer Mikrolithiasis

Hauptsymptom bei 11 Pat. mit biliärer Mikrolithiasis	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	7	2	1
Epigastrische Schmerzen	3	3	3
Diffuse abdominale Schmerzen	0	0	0
Sodbrennen	0	0	0
Postprandiale Schmerzen	1	1	1
Nausea und Emesis	0	0	0
Postprandiales Völlegefühl	0	0	0
Beschwerdefrei	0	5	6

Die meisten Patienten gaben rechtsseitige Oberbauchschmerzen als Hauptsymptom an, während bei der zweithäufigsten Symptomgruppe, den epigastrischen Schmerzen, jeweils gleich viele Patienten Beschwerden angaben. Desweiteren gab ein Patient persistierende postprandiale Schmerzen als Hauptsymptom an.

Tab. 16: Dyspepsiesymptome bei 4 Patienten mit Sphinkter – Oddi – Dysfunktion (SOD)

Hauptsymptom bei 4 Pat. mit SOD	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	4	2	2
Anderes Dyspepsiesymptom	0	0	0
Beschwerdefrei	0	2	2

Bei den 4 Patienten mit einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion lagen einzig rechtsseitige Oberbauchschmerzen vor. Nach 6 und nach jeweils 12 Monaten war die Hälfte der Patienten beschwerdefrei.

Alle 4 Patienten waren vor Aufnahme in die Studie aufgrund einer Cholelithiasis cholecystektomiert worden.

Tab. 17: Dyspepsiesymptome bei 3 Patienten mit biliärer Mikrolithiasis (ML) und Sphinkter – Oddi – Dysfunktion (SOD)

Hauptsymptom bei 3 Pat. mit ML und SOD	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	3	1	1
Anderes Dyspepsiesymptom	0	0	0
Beschwerdefrei	0	2	2

Auch die 3 Patienten, bei denen eine biliäre Mikrolithiasis und eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion vorlag, gaben rechtsseitige Oberbauchschmerzen als Hauptsymptom an. Ein Patient war auch zu den folgenden Befragungszeitpunkten noch symptomatisch.

Tab. 18: Dyspepsiesymptome bei 6 Patienten ohne biliäre Mikrolithiasis (ML) oder Sphinkter – Oddi – Dysfunktion (SOD)

Hauptsymptom bei 6 Pat. ohne ML oder SOD	Initial (n)	6 Monate (n)	12 Monate (n)
Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	3	3	2
Epigastrische Schmerzen	0	0	2
Diffuse abdominelle Schmerzen	2	1	1
Postprandiale Schmerzen	1	0	0
Anderes Dyspepsiesymptom	0	0	0
Beschwerdefrei	0	2	1

Bei 6 Patienten wurde mittels ERCP ein unauffälliger Untersuchungsbefund festgestellt. Es wurden weder Zeichen einer biliären Mikrolithiasis noch einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion gesehen. In dieser Gruppe war die Symptomatik ausgeglichener verteilt. Die Hälfte dieser Pat. gab rechtsseitige Oberbauchschmerzen als Hauptsymptom an, ein weiteres Drittel der Patienten klagte über diffuse abdominelle Schmerzen. Ein weiteres Sechstel der Patienten gab postprandiale Schmerzen an. Auffällig ist da, daß nur zwei Patienten nach 6 Monaten und ein Patient nach 12 Monaten keine Beschwerden mehr angibt.

Die folgenden Diagramme zeigen den zeitlichen Verlauf der Hauptsymptome in den jeweiligen Diagnosegruppen der 24 Patienten, die einer ERCP zugeführt wurden, und erfassen eventuelle Trends zu den drei Dokumentationszeitpunkten.

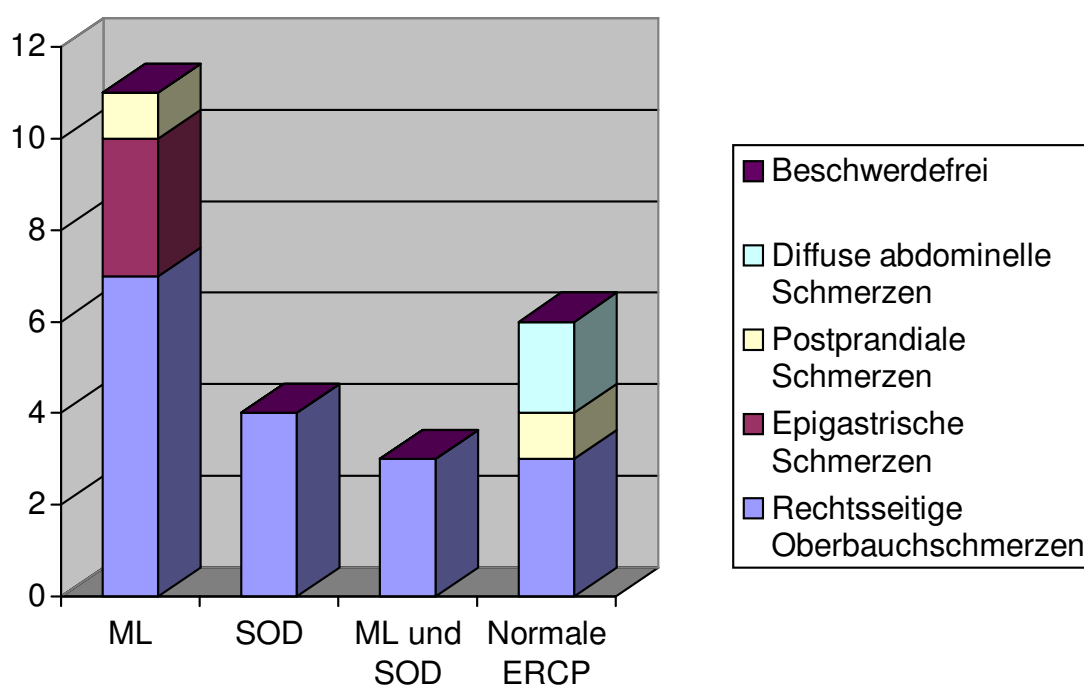


Abb. 2: Initiale Hauptsymptome in den Diagnosegruppen der 24 Pat. mit ERCP (ML = Mikrolithiasis, SOD = Sphinkter-Oddi-Dysfunktion)

Abbildung 2 vergleicht die vier Diagnosegruppen, die durch ERCP ermittelt wurden: 11 Patienten mit biliärer Mikrolithiasis, 4 Patienten mit Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, 3 Patienten mit biliärer Mikrolithiasis und Sphinkter-Oddi-Dysfunktion sowie 6 Patienten mit einem unauffälligem Untersuchungsbefund. Dabei zeigt der Vergleich der Säulen untereinander, daß in allen Gruppen die rechtsseitigen Oberbauchschmerzen initial das häufigste Dyspepsiesymptom sind. Bei den Patienten mit Sphinkter-Oddi-Dysfunktion sowie in der Gruppe der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion kombiniert mit biliärer Mikrolithiasis sind die rechtsseitigen Oberbauchschmerzen einziges Hauptsymptom.

Bei den Patienten mit Mikrolithiasis gab ein Patient initial postprandiale Schmerzen ohne vorrangige Lokalisation im rechten Hypochondrium an, am zweithäufigsten vertreten nach den rechtsseitigen Oberbauchschmerzen waren in dieser Gruppe jedoch die epigastrischen Schmerzen mit 3 Patienten. Bei den Patienten ohne pathologischen Befund der ERCP zeigt sich die Verteilung der Hauptsymptome ausgeglichener. Von 6 Patienten gaben 3 rechtsseitige Oberbauchschmerzen und ein Patient postprandiale Schmerzen als Hauptsymptom an, hinzu kommt hier ein weiteres Hauptsymptom, die diffusen abdominellen Schmerzen, ohne daß die 2 Patienten, die diese angaben, eine genaue Schmerzlokalisierung benennen konnten.

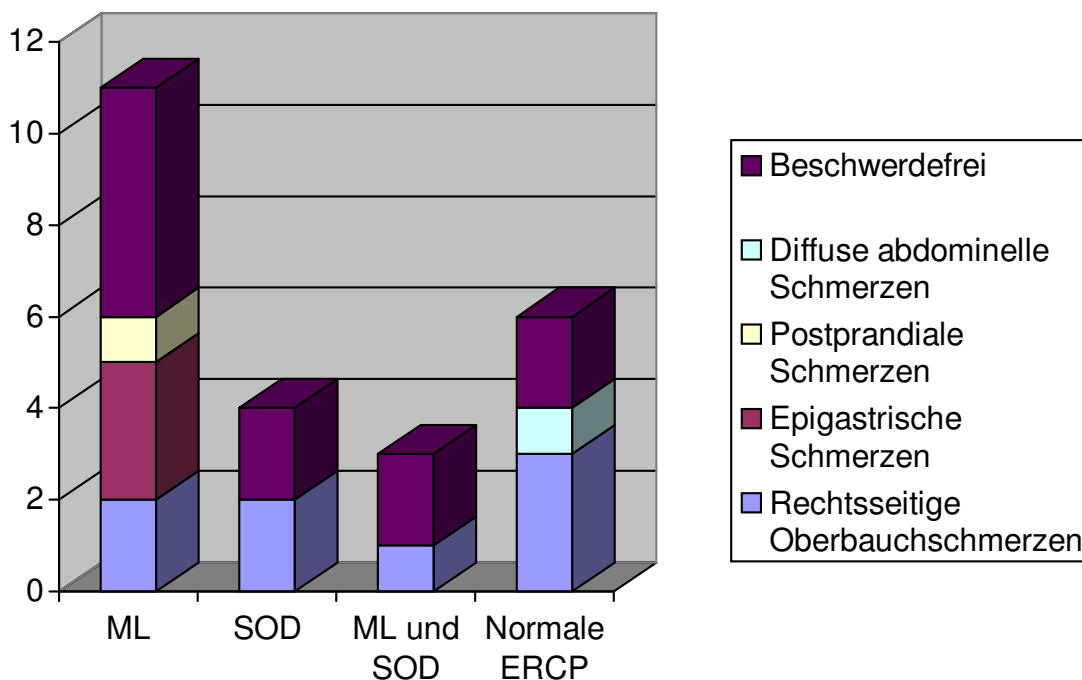


Abb. 3: Hauptsymptome in den Diagnosegruppen der 24 Pat. mit ERCP nach 6 Monaten (ML = Mikrolithiasis, SOD = Sphinkter-Oddi-Dysfunktion)

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Hauptsymptome in den Diagnosegruppen nach 6 Monaten. In der Diagnosegruppe der biliären Mikrolithiasis sind 5 Patienten beschwerdefrei, in den anderen 3 Gruppen nun jeweils 2 Patienten. Bei den Gruppen der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion und der biliären Mikrolithiasis kombiniert mit einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion sind rechtsseitige Oberbauchschmerzen nach wie vor das einzige Dyspepsiesymptom. In der Gruppe der biliären Mikrolithiasis ist eine Reduktion der Patienten mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen zu verzeichnen, statt initial 7 Patienten geben jetzt noch 2 Patienten diese als Hauptsymptom an. Dadurch kommt den epigastrischen Schmerzen nun eine relativ größere Bedeutung zu.

Abbildung 4 stellt die Hauptsymptome in den Diagnosegruppen zum letzten Dokumentationszeitpunkt nach einem Jahr dar:

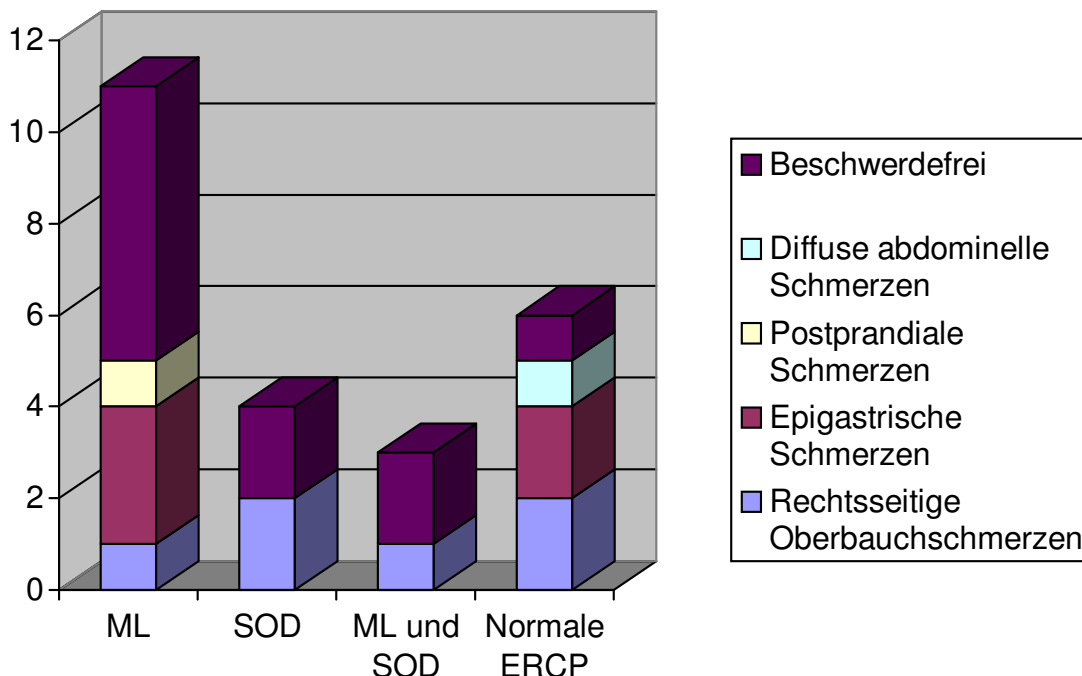


Abb. 4: Hauptsymptome in den Diagnosegruppen der 24 Pat. mit ERCP nach 12 Monaten (ML = Mikrolithiasis, SOD = Sphinkter-Oddi-Dysfunktion)

Nach weiteren 6 Monaten blieb nun in der Gruppe der biliären Mikrolithiasis ein weiterer Patient mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen beschwerdefrei, ansonsten blieb die Häufigkeit der Dyspepsiesymptome in dieser Gruppe unverändert, ebenso wie in den Gruppen der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion und der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion kombiniert mit einer biliären Mikrolithiasis. In der Gruppe mit einem unauffälligem ERCP-Befund gaben 2 der 6 Patienten zum letzten Befragungszeitpunkt nun epigastrische Schmerzen an, dieses Symptom wurde erstmals in dieser Gruppe genannt.

3.9. Vergleich der Dyspepsie in den Hauptgruppen der 75 Patienten

In den folgenden Abbildungen werden die 3 Hauptdiagnosegruppen der 75 konsekutiven Patienten zu den 3 Dokumentationszeitpunkten untereinander verglichen:

A : Organische Erkrankung

B : Funktionelle Störung

C : ERCP als weiterführende Diagnostik

C.1. : Biliäre Mikrolithiasis

C.2. : Sphinkter-Oddi-Dysfunktion

C.3. : Biliäre Mikrolithiasis und Sphinkter-Oddi-Dysfunktion

C.4. : Normaler ERCP-Befund

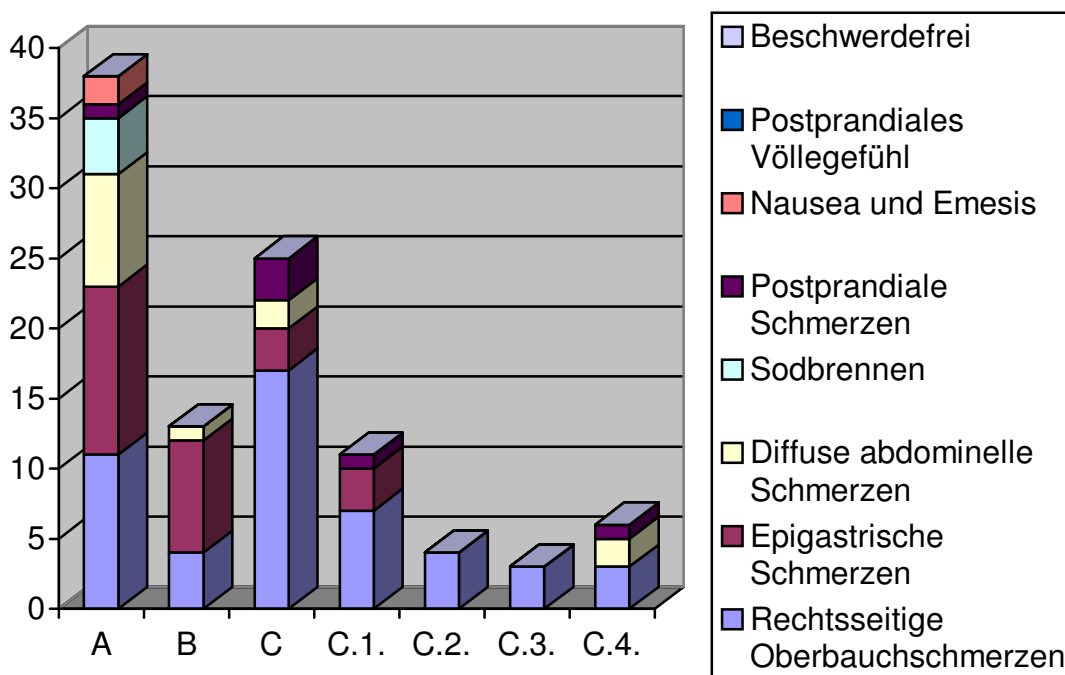


Abb. 5: Initiale Dyspepsiehäufigkeit in den 3 Hauptgruppen
 (A=Organische Erkrankung, B=Funktionelle Störung, C=Pat. mit ERCP,
 C.1.=Pat. mit ML (Mikrolithiasis), C.2.=Pat. mit SOD (Sphinkter-Oddi-Dysfunktion),
 C.3.= Pat. mit ML und SOD, C.4.=Pat. ohne ML oder SOD)

Dabei hatten in der Gruppe der Patienten, die zur weiteren Diagnostik einer ERCP zugeführt wurden, signifikant mehr Patienten rechtsseitige Oberbauchschmerzen als in der Gruppe der organischen Erkrankungen und der Gruppe der funktionellen Störung, für das Symptom epigastrische Schmerzen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

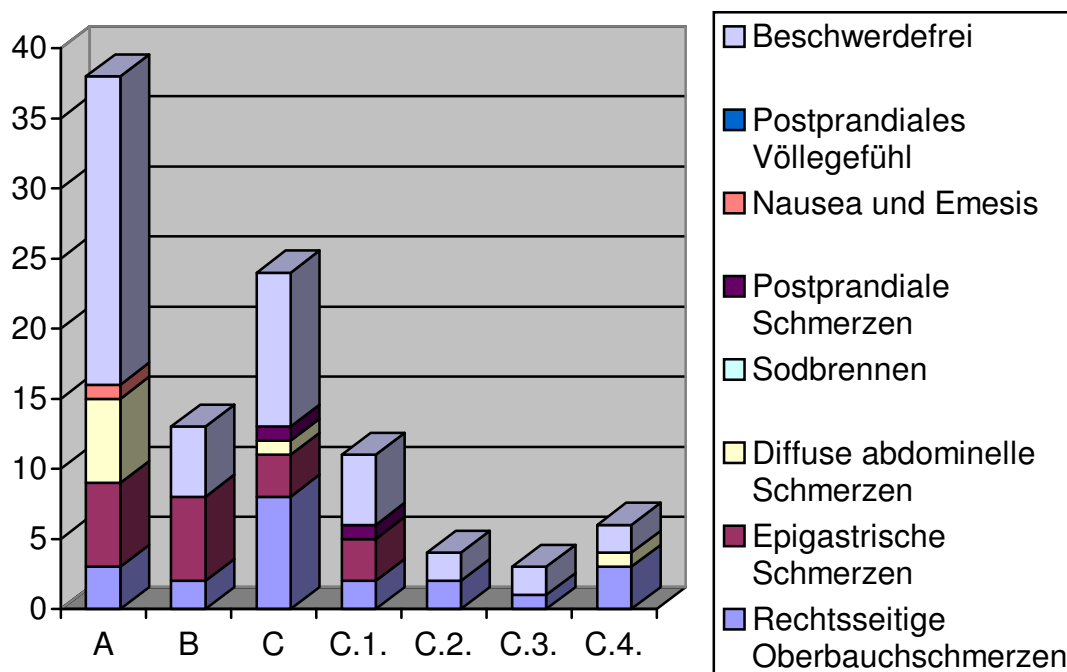


Abb. 6: Dyspepsiehäufigkeit in den 3 Hauptgruppen nach 6 Monaten (A=Organische Erkrankung, B=Funktionelle Störung, C=Pat. mit ERCP, C.1.=Pat. mit ML (Mikrolithiasis), C.2.=Pat. mit SOD (Sphinkter-Oddi-Dysfunktion), C.3.=Pat. mit ML und SOD, C.4.=Pat. ohne ML oder SOD)

Nach 6 Monaten gaben ebenfalls signifikant mehr Patienten in der Gruppe der Pat., die initial einer ERCP zugeführt wurden, rechtsseitige Oberbauchschmerzen an als in den anderen Diagnosehauptgruppen, für das Symptom epigastrische Schmerzen ließ sich weiterhin kein signifikanter Unterschied erheben ($p < 0,05$).

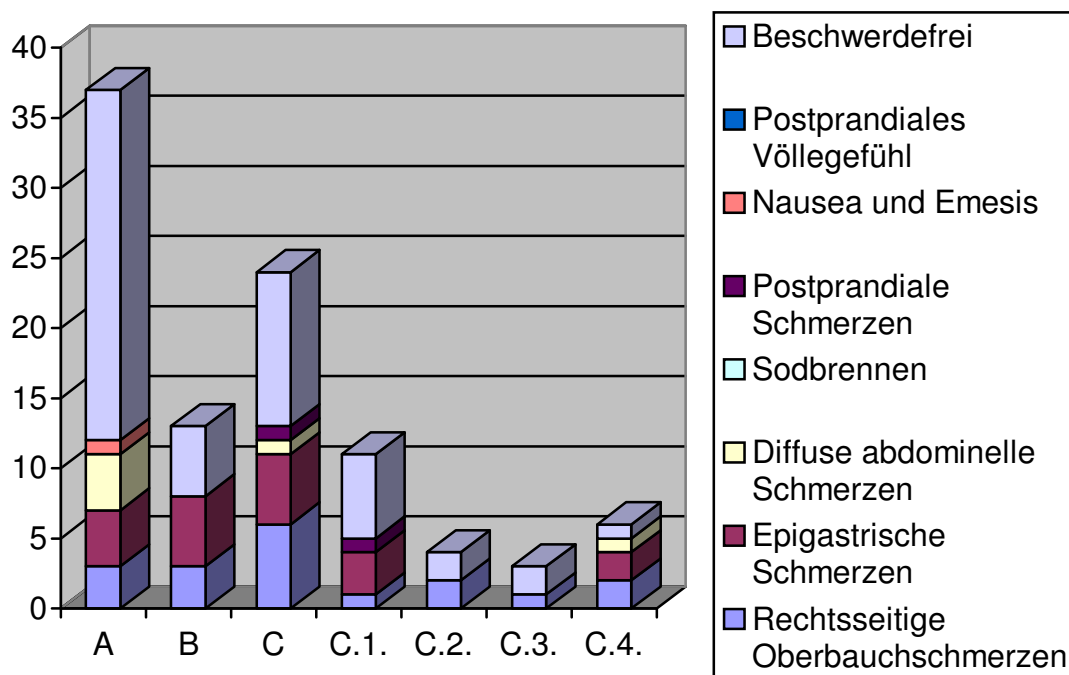


Abb. 7: Dyspepsiehäufigkeit in den 3 Hauptgruppen nach 12 Monaten
 (A=Organische Erkrankung, B=Funktionelle Störung, C=Pat. mit ERCP,
 C.1.=Pat. mit ML (Mikrolithiasis), C.2.=Pat. mit SOD (Sphinkter-Oddi-Dysfunktion),
 C.3.=Pat. mit ML und SOD, C.4.=Pat. ohne ML oder SOD)

Nach einem Jahr waren dann weder für das Hauptsymptom rechtsseitige Oberbauchschmerzen noch für das Hauptsymptom epigastrische Schmerzen signifikante Unterschiede festzustellen ($p < 0,05$).

3.10. Therapie der Patienten mit biliärer Mikrolithiasis

Bei 11 Patienten wurde endoskopisch mittels Absaugung von Gallenflüssigkeit direkt aus dem Hauptgallengang und anschließender polarisationsmikroskopischer Untersuchung eine biliäre Mikrolithiasis nachgewiesen. 3 Patienten wurden nach Diagnosestellung cholecystektomiert, eine Patientin wurde endoskopisch papillotomiert, während die restlichen sieben Patienten konservativ mit UDCA in einer Dosis von 15mg/kg KG per die behandelt wurden. Tabelle 19 stellt die initialen Dyspepsiescores, die jeweilige Therapie und die anschließenden Dyspepsiescores dar.

Tab. 19: Dyspepsiesymptome der 11 Pat. mit Mikrolithiasis im Verlauf unter Berücksichtigung der durchgeführten Therapie

Therapie	Dyspepsie-Hauptsymptom	Patient Nr.	Score initial	Score 6 Monate	Score 12 Monate
Cholecystektomie	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	1	9	0	0
		2	8	0	0
		3	6	0	0
Endoskopische Papillotomie	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	4	9	0	0
Gallensäuren	Rechtsseitige Oberbauchschmerzen	5	6	0	0
		6	4	4	0
		7	4	4	4
	Epigastrische Schmerzen	8	12	8	6
		9	9	2	2
		10	2	2	2
	Postprandiale Schmerzen	11	2	3	3

Es zeigte sich, daß 5 Patienten mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen nach 6 Monaten, und nach 12 Monaten ein weiterer Patient mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, beschwerdefrei sind, jedoch keiner der Patienten mit epigastrischen oder postprandialen Schmerzen. 4 der Patienten mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen wurden invasiv in Form einer Cholecystektomie, die bei 3 Patienten durchgeführt wurde, oder einer endoskopischen Papillotomie, die bei einem Patienten durchgeführt wurde, behandelt. Die übrigen 7 Patienten wurden konservativ durch orale Gabe von Ursodeoxycholsäure behandelt. Beschwerdefrei war in dieser Gruppe nach einem Intervall von 6 Monaten ein Patient mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, nach 12 Monaten ein zweiter Patient, dessen Hauptsymptom auch rechtsseitige Oberbauchschmerzen waren. 5 Patienten gaben über 12 Monate fortbestehende Beschwerden an.

4. DISKUSSION

4.1. Bedeutung der funktionellen gastrointestinalen Störungen

Dyspeptische Beschwerden sind einer der Hauptgründe, mit denen sich Patienten in ärztliche Behandlung begeben (HARVEY et al. 1983, KNILL-JONES 1991, LÖÖF et al. 1985, BROWN und REES 1990). Leider bleibt trotz der immer größeren diagnostischen Möglichkeiten in einer Vielzahl der Fälle die Genese der dyspeptischen Beschwerden unklar (HEATLEY et RATHBONE 1987, THOMPSON 1984). Von Lundquist und anderen wurden die zur Klärung dyspeptischer Beschwerden notwendigen Untersuchungen formuliert. Zur Sicherung dieser Diagnose gehört immer eine klinische Untersuchung, eine Blutuntersuchung mit Erhebung des Blutbildes und auch der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Transaminasen, Cholestaseparameter und der pankreasspezifischen Amylase, eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung sowie eine endoskopische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes (LUNDQUIST et al. 1998). Erst wenn in all diesen Untersuchungen keine eindeutigen Pathologika oder lediglich Befunde mit noch nicht gesicherter klinischer Signifikanz wie zum Beispiel eine Besiedlung mit *Helicobacter pylori* gefunden wurden, kann die Ausschlußdiagnose einer funktionellen gastrointestinalen Störung gestellt werden.

4.2. Bedeutung der funktionellen Störungen des biliären Systems

Gallensteine sind die häufigste Erkrankung der Gallenblase, aber nur etwa 10-20% der Patienten entwickeln jemals Beschwerden (GRACIE und RANSOHOFF 1982). Es gibt bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen dyspeptischen Beschwerden und Cholelithiasis beweisen konnten (KRAAGG et al. 1995). Es wurde versucht, die Beschwerdebilder des biliären Traktes, bei denen keine oder nur subtile abnorme Befunde erhoben werden können, entsprechend zu klassifizieren. Nach den Rom II - Kriterien für funktionelle gastrointestinale Störungen unterscheidet man im biliären System die Gallenblasendysfunktion und die Sphinkter-Oddi-Dysfunktion. Nach TESTONI et al. sind eine Sphinkter – Oddi – Dysfunktion und eine biliäre Mikrolithiasis die zwei Hauptgründe für rezidivierende Pankreatitiden bei Patienten, bei denen bislang keine organische Ursache gefunden werden konnte (TESTONI et al. 2000). Man kann also nach dieser Untersuchung eine große klinische Bedeutung der funktionellen biliären Störungen und damit die Notwendigkeit der Diagnose oder des Ausschlu­ßes postulieren. Zur Diagnosestellung einer singulären Gallenblasendysfunktion müssen alle Laborparameter, im Besonderen die Leberwerte und die Bauchspeicheldrüsenenzyme normwertig sein. Die Durchführung einer transabdominellen Ultraschalluntersuchung ist obligat und sollte ein regelrechtes biliäres System und Pankreas ohne Nachweis von Cholelithiasis oder biliärem Sludge zeigen. Gegebenenfalls kann durch eine endoskopische Ultraschalluntersuchung mit größerer Sensitivität biliärer Sludge oder Gallensteine mit einem kleinerem Durchmesser als 3-5 mm nachgewiesen werden (DILL 1994, DAHAN et al. 1993). Um eine biliäre Mikrolithiasis als Ursache der Symptomatik auszuschließen, sollte Galle zur polarisationsmikroskopischen Untersuchung auf Cholesterinmonohydratkristalle oder Bilirubinsäuregranula gewonnen werden, entweder durch Asservierung aus dem Hauptgallengang während einer ERC oder durch duodenale Aspiration nach Cholecystokininstimulation. Eine endoskopische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes ist bei normalen Laborwerten und einer unauffälligen Ultraschalluntersuchung immer indiziert, um dort eine organische Genese auszuschließen.

Zum diagnostischen Nachweis einer Gallenblasendysfunktion gibt es drei verschiedene Möglichkeiten. Der Provokationstest mit Cholecystokinin zur Auslösung biliärer Schmerzen ist historisch. Er wurde früher als diagnostische Nachweismethode benutzt, verfügt aber über eine niedrige Sensitivität und Spezifität, um Patienten mit einer Gallenblasendysfunktion zu identifizieren, die auf eine Therapie ansprechen. Das mag an der subjektiven Schmerzäußerung der Patienten liegen, und auch in der möglichen Induktion intestinaler Kontraktionen durch Cholecystokinin-Bolusgaben. Die transabdominelle Ultraschalluntersuchung nach Einnahme einer Gallenblasenreizmahlzeit oder Cholecystokininstimulation zur Einschätzung der Gallenblasenentleerung stellt eine weitere Methode dar (DODDS et al. 1985). Sie ist jedoch stark untersucherabhängig, und wie in einer Untersuchung gezeigt wurde, ist sie in verschiedenen Zentren nicht immer reproduzierbar (BARR et al. 1997). Als sensitivste Methode zum Nachweis einer Gallenblasendysfunktion ist nach TALLEY und Mitarbeitern die Cholecystokinin-Cholecystoszintigraphie zu sehen. Durch diese Untersuchung wird mittels eines Radiopharmazeutikums die hepatische Ausschüttung von Galle in die Gallenblase und ins Duodenum szintigraphisch erfaßt. Eine verminderte Entleerung kann entweder aus einer gestörten Gallenblasenkontraktion oder einem erhöhtem Widerstand wie bei der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion resultieren (TALLEY et al. 1999). Die Therapie einer Gallenblasendysfunktion bleibt nach wie vor theoretisch. Sie kann mehrere Formen haben. In der Literatur wurden einige Maßnahmen untersucht, so die Möglichkeit einer Prokinetikabehandlung zur Kontraktilitätssteigerung der Gallenblase (XU und SHAFFER 1993), im Tierversuch wurde eine Erhöhung der Kontraktilität durch Cisaprid gezeigt. Unter einer chemolytischen Therapie mit Ursodeoxycholsäure konnte ein positiver Effekt auf die Schmerzsymptomatik gezeigt werden, obwohl die Gallenblasenmotilität unter dieser Therapie schlechter wurde (SYLWESTROWICZ und SHAFFER 1988). Weitere konservative Maßnahmen stellen antiinflammatorische nicht-steroidale Medikamente dar, die sich positiv auf die biliären Schmerzen auswirken sollen (THORNELL und SVANIK 1983).

Als invasive Möglichkeit steht bei Versagen einer konservativer Therapie die Cholecystektomie zur Verfügung, wobei da auch möglicherweise ein Placeboeffekt durch die Operation für einige Therapieerfolge verantwortlich sein kann (TALLEY et al. 1999). Da die Symptomatologie der Sphinkter–Oddi–Dysfunktion und der Gallenblasendysfunktion sehr ähnlich ist, wird die Diagnose einer Sphinkter–Oddi–Dysfunktion meist erst nach einer erfolgten Cholecystektomie gestellt, seltener nach umfassenden diagnostischem Ausschluß einer Gallenblasendysfunktion (BAR-MEIR et al. 1984). Als nicht-invasive Untersuchungen einer möglichen Sphinkter – Oddi – Dysfunktion sind Erhöhungen der Transaminasen und Cholestaseparameter sowie der Pankreasenzyme wegweisend, beides in Verbindung mit zeitnaher biliärer Schmerzsymptomatik (STEINBERG 1988). Früher häufiger durchgeführt wurde der Morphin – Neostigmin – Test als Schmerzprovokationstest, dessen diagnostische Aussagekraft stark durch eine niedrige Sensitivität und Spezifität eingeschränkt wird (STEINBERG 1988). Obligat ist eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung. Der Gallenhauptgang hat einen normalen Durchmesser von bis zu 6 mm. Eine Dilatation kann hinweisend auf eine Widerstandserhöhung durch gesteigerten Sphinktertonus sein, hat jedoch keinen beweisenden Charakter, da es bei 34% aller cholecystektomierter Patienten zu einer asymptomatischen Erweiterung der Ductus choledochus kommt (HUNT und SCOTT 1989). Die Choledochoszintigraphie stellt eine weitere nicht-invasive Methode dar, sie kann Abflußverzögerungen aus dem biliären Trakt durch radioaktiv markiertes Material nachweisen (SHAFFER et al. 1986, CORAZZIARI et al. 1994). Als invasive diagnostische Untersuchungen stehen die ERCP und die Sphinkter–Oddi–Manometrie zur Verfügung. Im Rahmen einer ERCP weisen ein verzögerter Kontrastmittelabfluß aus dem Gallenhauptgang und dem Pankreasgang und auch eine Erweiterung der Hauptgallenwege oder des Pankreasganges auf eine Sphinkter–Oddi–Dysfunktion hin (STEINBERG 1988). Die einzig direkte Methode die Sphinkterfunktion zu beurteilen stellt die Sphinkter–Oddi–Manometrie dar. Dabei wird endoskopisch der Druck im Gallenhauptgang und Pankreasgang isoliert und gemeinsam bestimmt.

Die Therapie der Sphinkter–Oddi–Dysfunktion zielt auf eine Verbesserung des Abflusses der Galle und des Pankreassekretes durch eine Verringerung des Widerstandes hin. Zur Zeit werden mehrere Methoden angewandt, es liegen aber noch keine ausreichenden Daten über den therapeutischen Nutzen vor. So kann auf hormoneller Basis mit Cholecystokinin oder auch Glukagon kurzfristig der Sphinktertonus verringert werden. Calciumkanalblocker vom Nifedipintyp in einer Dosis von 10-20 mg per os per die vermindern den Sphinkterdruck und reduzieren die Anzahl phasischer Kontraktionen, wovon vor allem Patienten mit einer Sphinkter – Oddi – Dysfunktion vom biliären Typ II profitieren sollen (SAND et al. 1993). Ebenso wurde für Nitrate eine Verminderung des Sphinktertonus und auch Verringerung der biliären Symptomatik gezeigt, aufgrund der Pharmakokinetik sind Nitrate jedoch nur eher kurzwirksam (BAR-MEIR et al. 1983). Durch Injektion von Botulinum-Toxin als Inhibitor der Acetylcholinfreisetzung direkt in den Sphinkter kann eine Druckminderung mit konsekutiver Verbesserung des Gallenflusses und Verringerung der Symptomatik erfolgreich erzielt werden (PASRICHA et al. 1994). Diese Medikamente haben aber, gerade Calciumkanalblocker, signifikante Nebenwirkungen und ihre Wirkung ist meist nur kurzfristig. Ferner kann es bei Patienten mit einer Stenose des Sphinkter Oddi durch Relaxantien der glatten Muskulatur zu keinem Behandlungserfolg kommen. Deshalb, da zwischen der stenotisch bedingten und der funktionellen Sphinkter – Oddi – Dysfunktion klinisch nicht zu differenzieren ist, wird von CORAZZIARI et al. 1999 in den Rom II-Kriterien für funktionelle Störungen des biliären Systems und des Pankreas die endoskopische Papillotomie als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Die endoskopische Papillotomie ist das am meisten genutzte therapeutische Verfahren bei Patienten mit einer Sphinkter–Oddi–Dysfunktion vom biliären Typ. Vorteile liegen vor allem in den niedrigeren Kosten und der geringeren Morbidität im Vergleich zu invasiveren Methoden. Etwa 55-95% der papillotomierten Patienten sind im Verlauf beschwerdefrei. Dabei liegt diese große Spannweite wohl an den in den verschiedenen Zentren genutzten unterschiedlichen Methoden der Datenerfassung und Validation (CORAZZIARI et al. 1999). Etwa 5-16% der Patienten entwickeln als Folge der Behandlung eine akute Pankreatitis.

Beim pankreatischen Typ der Sphinkter–Oddi–Dysfunktion wird in den Rom II – Kriterien eine transduodenale Plastik des Sphinkter Oddi und des Pankreasganges aufgeführt. Das mit einer guten Erfolgsquote von 70%, jedoch einer extrem hohen Morbidität von 30% (TOOULI et al. 1996). In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion durch eine endoskopische Papillotomie behandelt. Es konnte so ein Behandlungserfolg von 100% erreicht werden, ohne daß bei diesen Patienten Komplikationen aufgetreten sind.

4.3. Nachweismöglichkeiten der biliären Mikrolithiasis

Bei biliärer Mikrolithiasis handelt es sich um Gallenblasenkonkremente bis zu einer Größe von 3 mm im Durchmesser, die nicht durch bildgebende Verfahren nachzuweisen sind (CHOUDHURI und SRIVASTAVA 1998). Entscheidend zum Nachweis ist daher die Asservierung von Galleflüssigkeit zur mikroskopischen Untersuchung durch die drei Verfahren der perkutanen oder intraoperativen Punktion der Gallenblase, der duodenalen Aspiration von Galle nach Cholecystokininstimulation, oder der endoskopischen Gewinnung nach Intubation des Gallenganges. Bei der direkten Gallegewinnung durch Punktion der Gallenblase kann die Galle direkt durch perkutane oder intraoperative Punktion entnommen werden. Dies erscheint die sicherste Nachweismethode zu sein, ist jedoch aufgrund der Invasivität der Untersuchung als Routineverfahren nicht zu empfehlen (SEDAGHAT und GRUNDY 1980, ROS et al. 1986, RAMOND et al. 1988, DELCHIER et al. 1986, SAHLIN et al. 1988, BUSCAIL et al. 1992, SHERMAN et al. 1997, SHIBEN et al. 1996, PARASHER et al. 1996). Bereits seit 1919 wird alternativ die Gewinnung von Galle durch Einführung einer nasoduodenalen Sonde und anschließende intravenöse Cholecystokininstimulation durchgeführt, um Cholesterinmonohydratkristalle oder Calciumbilirubinsäuregranula nachweisen zu können (VENABLES und KNOTT 1924, JONES 1924, PIERSOL et al. 1928, NEOPTOLEMOS et al. 1988, SIGMAN et al. 1977). Dabei wird eine nasoduodenale Sonde unter fluoroskopischer Kontrolle ins Pars descendens des Duodenum plziert und nach Stimulation der Gallenblasenkontraktion durch intravenöse Gabe von Cholecystokinin oder seines synthetischen Analogons die ins Duodenum abgehende Galle aspiriert (TIONGCO et al. 1999, JUNIPER und BURSON 1957, ABBAS et al. 1984, CHOUDHURI et al. 1993 und 1994, PORTERFIELD et al. 1977, RAMOND et al. 1988, GOGNA et al. 1989, LEE 1990, BURNSTEIN et al. 1982).

Bei der Gewinnung der Galle durch endoskopische Intubation des Hauptgallenganges wurde bei der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer endoskopischen retrograden Cholangiographie mit einem im Durchmesser fünf French messendem Polyvinylkatheter in den Gallenhauptgang eingegangen und direkt nach Intubation durch sanfte Aspiration mindestens fünf Milliliter Galle gewonnen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen 24 Patienten Galle auf diese Weise asserviert. Dies geschah ohne Hormonstimulation und vor Kontrastmittelgabe zur Vermeidung einer durch das Kontrastmittelagens verursachten Pseudomikrolithiasis, bei der Kontrastmittelbestandteile Calciumbilirubinsäuregranula vortäuschen können (PARASHER et al. 2000). BUSCAIL et al. zeigten 1992, daß die Sensitivität der mikroskopischen Untersuchung von durch ERC direkt aus dem Hauptgallengang gewonnener Galle auf Mikrolithiasis bei 82,7% und die Spezifität bei 100% liegt. Auch in dieser Untersuchung wurde erst nach Materialgewinnung Kontrastmittel appliziert um keine durch Kontrastmittel verursachten falschpositiven Ergebnisse zu erhalten. Der Vorteil zur duodenalen Galleaspiration mit Cholecystokininstimulation und zur direkten Gallenblasenpunktion liegt darin, daß das Material so gallenblasennah wie möglich mit minimaler Invasivität gewonnen wird. Bei der duodenalen Galleaspiration kann es zu einer Minderung der Sensitivität durch eine inkomplette Gallenblasenkontraktion oder durch Dilution der Galle mit Pankreassekret oder Duodenalinhalten kommen (MARKS und BONORRIS 1984).

4.4. Die klinische Bedeutung der biliären Mikrolithiasis

Die Bedeutung der biliären Mikrolithiasis bei rezidivierenden akuten Pankreatitiden ist in zahlreichen Arbeiten untersucht worden (PERACCHIA et al. 1985, TESTONI et al. 2000, ROS et al. 1991, LEE et al. 1992, MAROTTA et al. 1996, GODSTEIN et al. 1980). Bezüglich ihrer klinischen Bedeutung bei dyspeptischen Patienten ist die biliäre Mikrolithiasis erst selten bearbeitet worden, so daß dieser Punkt noch sehr kontrovers diskutiert wird. Etwa 13,5% aller Patienten mit Cholelithiasis haben auch Mikrolithen von einer Größe kleiner als 3 mm (HOUSSIN et al. 1983). Der Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und dyspeptischen Beschwerden wurde 1995 in einer niederländischen Metaanalyse bearbeitet (KRAAG et al. 1995). Dabei wurden 21 kontrollierte Studien, die den Zusammenhang zwischen Dyspepsie und Cholelithiasis untersucht hatten, bezüglich ihrer Validität beurteilt. Es zeigte sich, daß nach diesen Ergebnissen eine Beziehung zwischen Cholelithiasis und Dyspepsie nicht anzunehmen ist. Entscheidend ist aber, daß nach der Definition dieser niederländischen Arbeit dyspeptische Symptome beschränkt sind auf Sodbrennen, postprandiales Völlegefühl, Meteorismus, Aufstoßen und Blähungen. Eine biliäre Schmerzsymptomatik mit rechtsseitig betonten Oberbauchschmerzen mit eventueller Ausstrahlung in den Rücken oder die rechte Schulter sowie eine Abhängigkeit der Beschwerden von der Nahrungsaufnahme wurde nicht als Dyspepsie gewertet. Nach der Definition der vorliegenden Arbeit umfassen dyspeptische Beschwerden jedoch sämtliche Schmerzen oder Unwohlsein im gesamten Oberbauch.

1999 wurde dann in einer italienischen Multicenter – Studie erneut der Zusammenhang zwischen Gallensteinleiden und dyspeptischen Beschwerden untersucht (FESTI et al. 1999). Damit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Schmerzen im Epigastrium und im besonderen Ausmaß im rechten Hypochondrium bewiesen werden. Ebenso wurde gezeigt, daß zwischen Schmerzen im rechten Hypochondrium oder Epigastrium und Fettunverträglichkeit bei fehlendem Sodbrennen und einer Cholelithiasis ein signifikanter Zusammenhang besteht. Es konnten darüber hinaus eine Schmerzausstrahlung in die rechte Schulter, eine Beeinträchtigung des Alltags, das Auftreten der Schmerzen direkt nach Nahrungsaufnahme oder aber davon unabhängig sowie eine ausbleibende Besserung nach Darmentleerung als typische Schmerzcharakteristika der Cholelithiasis identifiziert werden. Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse konnten diesen Zusammenhang ebenfalls nachweisen, vorherrschend wurden von den untersuchten Patienten mit einer Cholelithiasis Schmerzen im rechten Oberbauch und Epigastrium als dyspeptisches Hauptsymptom angegeben. Alle Patienten mit einer Makrocholecystolithiasis und Choledocholithiasis gaben rechtsseitige Oberbauchschmerzen als Hauptsymptom an, von den 11 Patienten mit biliärer Mikrolithiasis gaben 7 Patienten (63,6%) rechtsseitige Oberbauchschmerzen, 3 Patienten (27,3%) epigastrische Schmerzen und 1 Patient (9,1%) postprandiale Oberbauchschmerzen an. Die 3 Patienten mit einer biliären Mikrolithiasis kombiniert mit einer Sphinkter–Oddi-Dysfunktion gaben ebenfalls, ebenso wie alle 4 Patienten mit isolierter Sphinkter–Oddi–Dysfunktion rechtsseitige Oberbauchschmerzen als Hauptsymptom an. So konnte diese Arbeit auch für eine Mikrolithiasis eine spezifische Symptomatologie herausarbeiten und zeigen, daß die biliäre Mikrolithiasis ebenso wie eine biliäre Makrolithiasis symptomatisch werden kann. Das vorherrschende Symptom stellen dann rechtsseitige Oberbauchschmerzen und möglicherweise auch epigastrische Schmerzen dar.

Nach TALLEY unterscheidet man bei dyspeptischen Patienten solche mit einer ununtersuchten und solche mit einer untersuchten Dyspepsie (TALLEY et al. 1999). Der diagnostische Algorithmus zur Abklärung einer Dyspepsie bei einer vermuteten funktionellen biliären Genese umfaßt die klinische Untersuchung, eine Laboruntersuchung mit Bestimmung der Leberwerte und Bauchspeicheldrüsenenzyme, eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung und eine Ösophagogastroduodenoskopie als Basisuntersuchungen, und dann symptomorientiert weitere diagnostische Untersuchungen. Darüberhinaus wird die Asservierung von Galleflüssigkeit und polarisationsmikroskopische Untersuchung auf biliäre Mikrolithiasis auch von CORAZZIARI und Mitarbeitern in den Rom II – Kriterien empfohlen, so daß diese Autoren auch einen möglichen Zusammenhang zwischen dyspeptischen Beschwerden biliärer Art und einer biliären Mikrolithiasis sehen (CORAZZIARI et al. 1999). Das Komplikationsrisiko einer ERCP sollte immer in Betracht gezogen werden, eine Patientin entwickelte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine Post-ERCP-Pankreatitis. Dennoch sollte bei Patienten mit unauffälligen Untersuchungsbefunden inklusive einer unauffälligen Ösophagogastroduodenoskopie bei vorherrschend rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und bei bestimmten Patienten auch bei epigastrischen Schmerzen als Ausdruck der Dyspepsie eine diagnostische ERCP erwogen werden. Dadurch kann eine mögliche biliäre Mikrolithiasis identifiziert werden oder auch Hinweise auf eine Sphinkter – Oddi – Dysfunktion oder andere Ursachen der Dyspepsie gewonnen werden.

4.5. Einschätzung der Therapie der biliären Mikrolithiasis

Prinzipiell läßt sich eine invasive von einer konservativen Therapie der biliären Mikrolithiasis unterscheiden. Als invasive Therapiemöglichkeiten stehen die Cholecystektomie und die endoskopische Papillotomie zur Verfügung, konservativ kann eine biliäre Mikrolithiasis mit Ursodeoxycholsäure in einer Dosis von 15 mg/kg KG per die behandelt werden. Mit einer Cholecystektomie, seit längerem vorzugsweise laparoskopisch durchgeführt, wird der biliären Mikrolithiasis das Reservoir, in der sie entstehen und an Größe zunehmen kann, entzogen, was einen langfristigen Therapieerfolg garantieren soll (ROS et al. 1991, HERRERA-BALLESTER et al. 1995). Die Erfolge dieser Therapie sind durchweg gut, auch in bezug auf die Verhütung eventueller weiterer Pankreatitiden. Die Invasivität der Operation und auch ein dadurch eventuell bedingter Placeboeffekt sollte jedoch nicht vernachlässigt werden, was auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit beeinflusst haben kann (CHOUDHURI und SRIVASTAVA 1998). Eine weniger invasive Methode ist die endoskopische Papillotomie. Dabei wird endoskopisch während einer ERC der Sphinkter eingeschnitten und aufgeweitet (SHAFFER et al. 1986). Dadurch wird den Mikrolithen die Passage von der Gallenblase ins Duodenum erleichtert, was eine Obstruktion des Hauptgallenganges ebenso wie eine Pankreatitis verhindern soll. Für diese Methode wurde besonders ein signifikanter Rückgang der rezidivierenden Pankreatitiden gezeigt (TESTONI et al. 2000).

Die Therapie mit Ursodeoxycholsäure stellt eine konservative Therapiemöglichkeit dar. In der Nicht-Invasivität liegt ein entscheidender Vorteil, jedoch machen sich eine lange Einnahmedauer und damit verbundene Kosten und eventuelle Complianceprobleme nachteilig bemerkbar. SHARMA und Mitarbeiter zeigten, daß bei Patienten mit einer biliären Mikrolithiasis die Voraussetzungen einer lithogenen Galle nicht in dem Ausmaß gegeben sind wie bei Patienten mit einer Cholelithiasis (SHARMA et al. 1998). Bei Gallensteinträgern konnten eine Cholesterinübersättigung der Galle, eine gesteigerte Präzipitatbildung des Cholesterins und eine verminderte Gallenblasenmotilität als pathogenetische Hauptfaktoren identifiziert werden (JOHNSTON und KAPLAN 1993, SEDAGHAT und GRUNDY 1980, ROS et al. 1991). Bei Patienten mit einer biliären Mikrolithiasis sind diese Faktoren nur in geringerem Ausmaß vorhanden, die Gallenblasenmotilität ist im Vergleich zu gesunden Patienten nur geringfügig vermindert und auch die Neigung zur Präzipitatbildung ist geringer (SHARMA et al. 1998). Es konnte bereits, in der Literatur anerkannt, gezeigt werden, daß bei Patienten mit einer Cholelithiasis durch eine Behandlung mit Gallensäuren die Lithogenität der Galle herabgesetzt werden kann (HIROTA et al. 1992, ROS et al. 1986). 1998 wurde dies dann auch für die biliäre Mikrolithiasis gezeigt (SHARMA et al. 1998). Die vorliegende Arbeit stützt diese Ergebnisse allerdings nicht. Von 7 Patienten, die mit Ursodeoxycholsäure behandelt wurden, war nach 6 und nach 12 Monaten nur ein Patient beschwerdefrei. Auffällig dabei ist aber, daß gerade dieser Patient, wie auch die 4 nach konservativer Therapie durch eine Cholecystektomie oder endoskopische Papillotomie beschwerdefreien Patienten, rechtsseitige Oberbauchschmerzen als Dyspepsie Hauptsymptom angab. Von den anderen 6 nach einer Therapie mit Ursodeoxycholsäure nicht beschwerdefreien Patienten gaben hingegen 3 Patienten epigastrische Schmerzen und ein Patient postprandiale Schmerzen an, so daß man hier über eine überlappende funktionelle Störung bei Nichtansprechen auf die Behandlung mit Gallensäuren diskutieren könnte.

So scheint nach den vorliegenden Daten die invasive Therapie durch eine Cholecystektomie oder eine endoskopische Papillotomie der konservativen Therapie mit Ursodeoxycholsäure überlegen zu sein. Hier sollte eingeschränkt werden, daß in der vorliegenden Arbeit nur ein kleines Patientenkollektiv untersucht werden konnte, und daß es zur Untermauerung dieser Hypothese noch weiterer Untersuchungen bedarf. Bessere Erfolgsaussichten der Gallensäurenbehandlung scheinen aber zu bestehen, wenn die biliäre Mikrolithiasis durch eine typische biliäre Schmerzsymptomatik symptomatisch wird. Bei eher rechtsseitig betonten Oberbauchschmerzen mit eventueller Ausstrahlung in den Rücken oder die rechte Schulter, gegebenenfalls auch bei zusätzlichen Symptomen wie Fettunverträglichkeit oder Nausea und Emesis, scheint eher mit einem Ansprechen auf die Therapie gerechnet werden zu können. Die Therapie muß sich individuell an Symptomatik, Allgemeinzustand, Alter und der Erwartungshaltung der Patienten orientieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Dyspeptische Beschwerden sind eine der wichtigsten Gründe, mit denen Patienten sich in ärztliche Behandlung begeben. Bei einem Großteil des Patientenguts bleibt die Genese der Dyspepsie unklar.

Die Bedeutung der biliären Mikrolithiasis als mögliche Ursache rezidivierender Pankreatitiden wurde in der Literatur mehrfach diskutiert, doch die Bedeutung der biliären Mikrolithiasis als Ursache dyspeptischer Beschwerden ist noch nicht geklärt.

Ziel dieser prospektiven Untersuchung war, die klinische Bedeutung der biliären Mikrolithiasis zu untersuchen. Es sollte festgestellt werden, ob die Symptomatik der dyspeptischen Patienten möglicherweise durch eine biliäre Mikrolithiasis erklärt werden kann, ebenso sollte untersucht werden, ob die biliäre Mikrolithiasis mit spezifischen dyspeptischen Symptomen verknüpft ist. Desweiteren sollte die Therapie der biliären Mikrolithiasis bezüglich ihrer Effizienz und dem klinischen Nutzen eingeschätzt werden.

Zwischen Oktober 1998 und Mai 2000 wurden 752 Patienten mit anamnestisch dyspeptischen Beschwerden in der Medizinischen Klinik 1 des Städtischen Klinikum Solingen stationär aufgenommen. 75 konsekutive Patienten (53 f, 22 m, Durchschnittsalter 54,1 J) mit noch unklarer Diagnose wurden in die Studie eingeschlossen. Das Ausmaß der Diagnostik wurde individuell durch die Symptomatologie und die Untersuchungsbefunde bestimmt. Sieben dyspeptische Symptome (rechtsseitige Oberbauchschmerzen, epigastrische Schmerzen, diffuse abdominelle Schmerzen, Sodbrennen, postprandiale Schmerzen, Nausea und Emesis, postprandiales Völlegefühl) wurden in Ausprägung und Frequenz initial, nach 6, und nach 12 Monaten dokumentiert. Zum Nachweis einer biliären Mikrolithiasis wurde Galle nach Papillenintubation aspiriert und nach Zentrifugation polarisationsmikroskopisch auf charakteristische Kristalle oder Granula untersucht.

Organische Erkrankungen wurden bei 38 Patienten (50,6%) gefunden, bei 13 Patienten (17,3%) blieb die Dyspepsie unklar. Bei 24 Patienten (32%) wurde eine ERCP zum Ausschluß einer biliären Erkrankung durchgeführt.

In dieser Gruppe wurde eine biliäre Mikrolithiasis bei 11 Patienten (45,8%) diagnostiziert, bei 4 Patienten (16,7%) fand sich eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD). Eine biliäre Mikrolithiasis und SOD fand sich bei 3 Patienten (12,5%), wohingegen bei 6 Patienten (25%) weder eine Mikrolithiasis noch eine SOD gezeigt werden konnte. Rechtsseitige rezidivierende Oberbauchschmerzen gaben alle Patienten mit SOD sowie alle Patienten mit SOD und Mikrolithiasis an. In der Gruppe mit biliärer Mikrolithiasis gaben 7 Patienten (63,6%) rechtsseitige Oberbauchschmerzen, 3 Patienten (27,3%) epigastrische Schmerzen und 1 Patient (9,1%) postprandiale Schmerzen als Hauptsymptom an. Rechtsseitige Oberbauchschmerzen traten bei Patienten mit einer biliären Mikrolithiasis signifikant häufiger auf als alle anderen erfassten Symptome.

11 Patienten mit Mikrolithiasis wurden entweder einer invasiven Therapie zugeführt (Cholecystektomie n = 3, EPT n = 1) oder mit UDCA in einer Dosis von 15 mg/kg per die behandelt (n = 7). Alle invasiv behandelten Patienten waren nach der Behandlung beschwerdefrei, dagegen nur einer der konservativ behandelten Patienten.

Die Ergebnisse zeigen, daß eine biliäre Mikrolithiasis rezidivierende rechtsseitige Oberbauchschmerzen und epigastrische Schmerzen in einer Untergruppe dyspeptischer Patienten verursachen kann. Als Therapie der biliären Mikrolithiasis scheint eine Cholecystektomie oder endoskopische Papillotomie effektiver zu sein als eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure.

6. LITERATUR

1. Abbas, A.; Baumann, R. ; Schutz, J.F.; Maillard, D.; Sondag, D.; Weill, J.P.: Cristaux de cholesterol et lithiase biliaire. Interet de la bile recueillie par tubage duodenal. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 8 : 454-457 (1984)
2. Apstein, M.D. ; George, B.; Tchakarova, B.: Spinal cord injury is a risk factor for cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 100:A715 (1991)
3. Bar-Meir, S.; Halpern, Z.; Bardan, E.: Nitrate therapy in a patient with papillary dysfunction. *Gastroenterology* 78:94-5 (1983)
4. Bar-Meir, S.; Halpern, Z.; Bardan, E.: Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. *Hepatology* 4:328-30 (1984)
5. Barbara, L. ; Camilleri, M. ; Corinaldesi, R. et al. : Definition and investigation of dyspepsia – consensus of an international ad hoc working party. *Dig. Dis. Sci.* 34:1272-6 (1989)
6. Barr, R.G.; Agnesi, J.N.; Schaub, C.R.: Acalculous gallbladder disease. US evaluation after slow-infusion cholecystokinin stimulation in symptomatic and asymptomatic adults. *Radiology* 204:105-11 (1997)
7. Bertrand, L.; Lamarque, J.L.: La microlithiase biliaire. *Nouv. Presse Méd* 4 :3135-3138 (1975)
8. Bolondi, L. ; Gaeani, S. ; Tests, S. et al.: Gallbladder sludge formation during prolonged fasting after intestinal tract surgery. *Gut* 26:734-9 (1985)
9. Brown, C.; Rees, W.D.W.: Dyspepsia in general practice. *BMJ* 300:829-30 (1990)

10. Burnstein, M.J. ; Vassalk, P. ; Strasberg, S.M. : The results of combined biliary drainage and cholecystokinin cholecystography in 81 patients with normal oral cholecystograms. *Ann. Surg.* 196:627-32 (1982)
11. Buscail, L.; Escourrou, J.; Delvaux, M. ; Guimbaud, R. ; Nicolet, T. ; Frexinos, J. ; Ribet, A.: Microscopic examination of bile directly collected during endoscopic cannulation of the papilla. *Dig. Dis. Sci* 37,116-120 (1992)
12. Bytzer, P. ; Hansen, J.M. ; Schaffalitzky de Muckadell, O.B.: Predicting endoscopic diagnosis in dyspeptic patients. The value of predictive score models. *Scand. J. Gastroenterol.* 32:118-25 (1997)
13. Camilleri, M.: Nonulcer dyspepsia: a outlook into the future. *Mayo Clin. Proc.* 71:614-22 (1996)
14. Choudhuri, G. ; Agarwal, D.K. ; Saraswat, V.A. ; Negi, T.S. ; Saxena, R. ; Kapoor, V.K. : Is duodenal bile representative of gallbladder bile ? *Scan. J. Gastroenterol.* 28:920-3 (1993)
15. Choudhuri, G. ; Agarwal, D.K. ; Saraswat, V.A. et al. : Duodenal bile examination in identifying potential non responder to bile salt treatment and its comparison with gallbladder bile examination. *Gut* 35:112-6 (1994)
16. Choudhuri, G.; Srivastava, A. : Biliary microlithiasis. *Tropical Gastroenterology* Vol 19 , No 1, Jan-Mar (1998)
17. Colin-Jones, D.G. ; Bloom, B. ; Bodemar, G.: Management of dyspepsia. Report of a working party. *Lancet* i:576-0 (1988)
18. Corazziari, E.; Cicala, M.; Habib, F.I. : Hepatoduodenal bile transit in cholecystectomized subjects. Relationship with sphincter of Oddi function and diagnostic value. *Dig. Dis. Sci.* 39:1985-93 (1994)

19. Corazziari, E. ; Shaffer, E.A. ; Hogan, W.J., Sherman, S. ; Toouli, J.: Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 45(Suppl2):48-54 (1999)
20. Dahan, P. ; Amouyal, P. et al.: Is endoscopic ultrasonography (EUS) helpful in patients with suspicion of complicated gallstones and normal ultrasonography (US) ? *AGA Abstracts* (1993)
21. Delchier, J.C. ; Benfredj, P. ; Preaux, A.M.; Metreau, J.M.; Dhumeaux, D. : The usefulness of microscopy bile examination in patients with suspected microlithiasis : A prospective evaluation. *Hepatology* 6:118-122 (1986)
22. Dill, J.E.; Callis, J.; Hill, S.; Evans, P.: Combined endoscopic ultrasound and endoscopic Meltzer-Lyon testing in the diagnosis of Cholelithiasis. *AJG* 0 Vol 89, No.6 (1994).
23. Dill, J.E.; Hill, S.; Callis, L.; Berkhouse, P.; Evans, P.; Martin, D.; Palmer, S.T.: Combined endoscopic ultrasound and stimulated biliary drainage in colecystitis and microlithiasis. Diagnoses and outcomes. *Endoscopy* 27:424-427 (1995)
24. Dodds, W.J.; Groh, W.J.; Darweesh, R.M.A.; Lawson, T.L.; Kishk, S.M.A.; Kern, M.K.: Sonographic measurement of the gallbladder volume. *Am. J. Radiol.* 145:1009-11 (1985)
25. Ewin, D.L.; Javaid, A.; Corkskerow, P.B. et al.: Assessment of gallbladder dynamics, cholecystokinin release and the development of gall stones during octerotide therapy for acromegaly. *Q. J. Med.* 83:295-306 (1992)

26. Festi, D.; Sottili, S.; Colecchia, A. ; Attili, A. ; Mazzella, G. ; Roda, E. ; Romano, F. : Clinical manifestations of gallstone disease : Evidence from the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 30:839-846 (1999)
27. Fisher, R.S.; Parkman, H.P.: Management of nonulcer dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 339:1376-81 (1998)
28. Geenen, J.E.; Hogan, W.J.; Dodds, W.J.: Sphincter of Oddi. *Gastroenterological endoscopy* 735 (1987)
29. Geenen, J.E.; Hogan, W.J.; Dodds, W.J.: The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 320:82-7 (1989)
30. Gogna, A. ; Kar, P. ; Acharya, N.R.; Anand, V.J.; Kapoor, R.: Polarized light microscopic examination of human bile in the diagnosis of microlithiasis of the gallbladder. *Trop. Gastroenterol.* 10:167-72 (1989)
31. Godstein, F.; Kucer, F.; Thornton, J.: Acute and relapsing pancreatitis caused by bile pigment aggregates and diagnosed by biliary drainage. *Am. J. Gastroenterol.* 74:225-8 (1980)
32. Gracie, W.A.; Ransohoff, D.F.: The natural history of silent gallstones. The innocent gallstones is not a myth. *N. Engl. J. Med.* 307:798-800 (1982)
33. Hallissey, M.T. ; Allum, W.H. ; Jewkes, A.J.; Ellis, D.J.; Fielding, J.W.L.: Early detection of gastric cancer. *BMJ* 301:513-515 (1990)
34. Harvey, R.F.; Salih, S.Y.; Read, A.E.: Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. *Lancet*, i: 632-634 (1983)

35. Heading, R.C.: Definitions of dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol* 26(Suppl 182):1-6 (1991)
36. Heatley, R.V.; Rathbone, B.J.: Dyspepsia: a dilemma for doctors. *Lancet*, i: 779-781 (1987)
37. Herrera-Ballester, A.; Canelles-Gamir, P.; Medina-Chulia, E. ; Soler-Ros, J.J. ; Orti-Ortin, E. ; Ortega-Gonzalez, F. ; Quiles-Teodoro, F. : Cholecystectomy: a choice technique in biliary microlithiasis. *Ann. Med. Intern.* 12-111-4 (1995)
38. Hirota, I.; Chijiwa, K.; Nashiro, H. ; Nakayama, F. : Effect of chenodeoxycholate and ursodeoxycholate on nucleation time in human gallbladder bile. *Gastroenterology* 102:1668-1674 (1992)
39. Holtmann, G.; Goebell, H.; Holtmann, M.; Talley, N.J.: Functional dyspepsia. Current treatment recommendations. *Drugs* 45:918-930 (1993)
40. Horowitz, M; Harding, P.E.; Maddox, A.F. et al. : Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependant) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32(3)p151-9 (1989)
41. Houssin, D.; Castaing, D. ; Lemoine, J. : Microlithiasis of the gall bladder. *Surg Gynecol Obstet* 157:20-4 (1983)
42. Hunt, D.R.; Scott, A.J.: Changes in bile duct diameter after cholecystectomy: 15 year perioperative study. *Gastroenterology* 97:1485-8 (1989)
43. Johannessen, T. ; Petersen, H. ; Klevell, P.M.: The predictive value of history in dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol.* 25:689:97 (1990)

44. Johnston, D.E.; Kaplan, N.M.: Pathogenesis and treatment of gallstones. N. Engl. J. Med. 328:412-421 (1993)
45. Jones, C.M.: The rational use of duodenal drainage, an attempt to establish a conservative estimate of the value of this procedure in the diagnosis of biliary tract pathology. Arch Intern Med 34:60 (1924)
46. Jones, R.; Lydeard, S.: Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. BMJ 298:30-2 (1989)
47. Juniper, K.; Burson, E.N.: Biliary tract studies 2: The significance of biliary crystals. Gastroenterology 32: 175-211 (1957)
48. Keshavarzian, A.; Iber, F.L.; Vaeth, J.: Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 82(1)p29-35 (1987)
49. Knill-Jones, R.P.: Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. Scand J Gastroenterol 26 (Suppl 182): 17-24 (1991)
50. Kraagg, N. ; Thijs, C. ; Knipschild, P.: Dyspepsia – How noisy are gallstones ? Scand J Gastroenterol 30:411-421 (1995)
51. Kuykendall, D.H. ; Rabeneck, L. ; Campbell, C.J.M.; Wray, N.P.: Dyspepsia: How should we measure it ? J Clin Epidemiol Vol.51,No.2.99-106 (1998)
52. Lee, S.P. ; Nicholls, J.F.: Nature and composition of biliary sludge. Gastroenterology 90:677-86 (1986)
53. Lee, S.P.; Maher, K.; Nicholls, J.F.: Origin and fate of biliary sludge. Gastroenterology 94:170-6 (1988)

54. Lee, S.P. : Pathogenesis of biliary sludge. *Hepatology* 12 (Suppl):200S-205S (1990)
55. Lee, S.P.; Nicholls, J.F.; Park, H.Z.: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 326:589-93 (1992)
56. Lee, S.P. ; Hayashi, A. ; Kim, Y.S.: Biliary sludge: Curiosity or culprit ? *Hepatology* 20:523-5 (1994)
57. Lööf, L.; Adami, H.-O.; Agenäs, I.; Gustavsson, S.; Nyberg, A.; Nyren. O.: The diagnosis and therapy survey October 1978 – March 1983, health care consumption and current drug therapy in Sweden with respect to the clinical diagnosis of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 20 (Suppl 109): 35-39 (1985)
58. Lopez, A.J. ; O'Keefe, P. ; Morrissey, N. et al.: Ceftriaxone induced cholelithiasis. *Ann Intern Med* 115:712-4 (1991)
59. Lundquist, P. ; Seensalu, R. ; Lindén, B.; Nilsson, L.H. ; Lindberg, G. : Symptom criteria do not distinguish between functional and organic dyspepsia. *Eur. J. Surg.* 164 :345-352 (1998)
60. Maringhini, A. ; Marceno, M.P. ; Lanzarone. : Sludge and stone formation in gallbladder after pregnancy: prevalence and risk factors. *J Hepatol* 5:218-23 (1987)
61. Maringhini, A. ; Ciambra, M. ; Baccellieve, P. ; Raimondo, M.; Paliaro, L.: Sludge, stone, and pregnancy. *Gastroenterology* 95:1160-1 (1988)
62. Marks, J.W. ; Bonorris, G.: Intermittency of cholesterol crystals in duodenal bile from gallstone patients. *Gastroenterology* 87:622-627 (1984)

63. Marotta, P.J.; Gregor, J.C.; Taves, D.H.: Biliary sludge: a risk factor for idiopathic pancreatitis ? *Can. J. Gastroenterol* 10:385-8 (1996)
64. Martin, C.C. ; Michael, J.C. : Whither biliary sludge. *Gastroenterology* 95:508-23 (1988)
65. Mawe, G.: Advances in the neurophysiology of the gallbladder. In: Holle, G.J.; Wood, J.D., eds. *Advances in the innervation of the gastrointestinal tract*. München: Elsevier Science Publishers 181-93 (1992)
66. Messing, B. ; Bories, C.; Kunstlinger, F.; Bernier, J.: Does total parenteral nutrition induce gall bladder sludge formation and Cholelithiasis ? *Gastroenterology* 84:1012-9 (1983)
67. Murray, F.E. ; Stinchcombe, S.J. ; Howkey, C.J. : High incidence of biliary sludge in patients on the intensive care unit. *Clin Sci* 84(Suppl):265 (1991)
68. Neoptolemos, J.P. ; Davidson, B.R.; Winder, A.F. ; Vallance, D.: Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of "idiopathic" pancreatitis. *Br. J. Surg.* 75:450-453 (1988)
69. Nyrén, O. : Functional dyspepsia : is gastric acid and/or *Helicobacter pylori* infection involved in the aetiology ? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 4(8),608-614 (1992)
70. Parasher, V.K. ; Romain, K. ; Sukumar, R. : Is microlithiasis common in post cholecystectomy patients ? *Am. J. Gastroenterol.* 91:1939 (1996)
71. Parasher, V.K. ; Romain, K. ; Sukumar, R. ; Jordan, J. : Can ERCP contrast agents cause pseudomicrolithiasis ? Their effect on the final outcome of bile analysis in patients with suspected microlithiasis. *Gastrointest. Endosc.* 51:401-4 (2000)

72. Pasricha, P.J.; Miskovsky, E.P.; Kalloo, A.N.: Intraspincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 35:1319-21 (1994)
73. Pauletzki, J.G. ; Sharkey, K.A. ; Davidson, J. : Involvement of L-arginine-nitric oxide pathways in neural relaxation of the sphincter of Oddi. *Eur. J. Pharmacol.* 232:263-70 (1993)
74. Piersol, G.M. ; Bockus, H.L. ; Shay, H. : The diagnostic value of duodenal drainage in gallstone disease, with special reference to the significance of so called bilirubin calcium pigment. *Am. J. Med. Sci.* 175:84 (1928)
75. Porterfield, G. ; Cheung, L.Y. ; Berenson, M. : Detection of occult gallbladder disease by duodenal drainage. *Am. J. Surg.* 134:702-704 (1977)
76. Ramond, M.J. ; Dumont, M. ; Belghiti, J. ; Erlinger, S. : Sensitivity and specificity of microscopic examination of gallbladder bile for gallstone recognition and identification. *Gastroenterology* 95:1339-1343 (1988)
77. Ros, E. ; Navarro, S. ; Fernández, I. ; Reixach, M. ; Ribó, J.M. ; Rodés, J. : Utility of biliary microscopy for the prediction of the chemical composition of gallstones and the outcome of dissolution therapy with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 91:703-712 (1986)
78. Ros, E.; Navarro, S.; Bru, C. ; Garcia-Puges, A. ; Valderrama, R. : Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis : prevention of relapses by cholecystectomy or UDCA. *Gastroenterology* 101:1701-9 (1991)
79. Ryan, J.P. : Motility of the gallbladder and biliary tree. In: Johnson, L.R., ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 695-722 (1987)

80. Sahlin, S. ; Ahlberg, J. ; Angelin, B.; Ewerth, S.; Nilsell, K.; Reihner, E.; Einarsson, K.: Occurrence of cholesterol monohydrate crystals in gallbladder and hepatic bile in man: Influence of bile acid treatment. *Eur. J. Clin. Invest.* 18:386-390 (1988)
81. Sand, J.; Nordback, I.; Koskinen, M.: Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia. *Am. J. Gastroenterol* 88:530-5 (1993)
82. Schaad, U.B. : Transient formation of precipitation in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr. Infect. Dis.*:708-10 (1986)
83. Sedaghat, A.; Grundy, S.M.: Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N. Engl. J. Med.* 302.1274-1277 (1980)
84. Shaffer, E.A.; Hershfield, N.B.; Logan, K.: Cholescintigraphic detection of functional obstruction of the sphincter of Oddi. Effect of papillotomy. *Gastroenterology* 90:728-33 (1986)
85. Sharma, B.C.; Agarwal, D.K.; Dhiman, R.K.; Baijal, S.S., Choudhuri, G.; Saraswat, V.A.: Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 115:124-128 (1998)
86. Sherman, S. ; Gottlieb, K. ; Earle, D. ; Baute, P.; Korn, M.; Bucksot, L.: The role of microlithiasis in type 1 and type 3 sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest. Endosc.* 45:495 (1997)
87. Shiben, T. ; Thomas, A.; Broadmerkel, G.J.; Agarwal, R.: Calcium bilirubinate crystals are an indication of sphincter of Oddi dysfunction in patients with gallbladders in situ and biliary pain. *Gastrointest. Endosc.* 43:396 (1996)

88. Sigman, H.H.; Goldberg, N.; Niloff, P.H.; Lachance, C.: Use of biliary drainage in diagnosis of biliary tract disease. *Am. J. Gastroenterol.* 67:439 (1977)
89. Steinberg, W.M. : Sphincter of Oddi dysfunction. A clinical controversy. *Gastroenterology* 95:1409:15 (1988)
90. Stolk, M.F. ; van Erpecum, K.J. ; Smout, A.J. : Motor cycles with phase 3 in antrum are associated with high motilin levels and prolonged gallbladder emptying. *Am. J. Physiol.* 264:G596-600 (1993)
91. Sylwestrowicz, T.A. ; Shaffer, E.A. : Gallbladder function during gallstone dissolution. The effect of bile acid therapy in patients with gallstones. *Gastroenterology* 95:740-8 (1988)
92. Takahashi, T. ; May, D. ; Owyang, C.: Cholinergic dependence of gallbladder response to cholecystokinin in the guinea pig in vivo. *Am. J. Physiol.* 261:G565-9 (1991)
93. Talley, N.J.; Colin-Jones, D.; Koch, K.L.; Koch, M.; Nyrén, O. ; Stanghellini, V. : Functional dyspepsia : a classification with guidelines of diagnosis and management. *Gastroenterol. Int.* 4:145-60 (1991)
94. Talley, N.J. ; Zinsmeister, A.R. ; Schleck, C.D. ; Melton, I.J. : Dyspepsia and dyspepsia subgroups : a population-based study. *Gastroenterology* 102:1259-68 (1992)
95. Talley, N.J.; Phillips, S.F.: Non-ulcer dyspepsia : potential causes and pathophysiology. *Ann. Intern. Med.* 108:865-79 (1988)
96. Talley, N.J.; Silverstein, M.D.; Agreus, L.; Nyrén, O.; Sonnenberg, A.; Holtmann, G.: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 114:582-95 (1998)

97. Talley, N.J. ; Stanghellini, V. ; Heading, R.C.; Koch, K.L.; Malagelada, J.R.; Tytgat, G.N.J.: Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 45(Suppl.II):II37-II42 (1999)
98. Testoni, P.A. ; Caporuscio, S. ; Bagnolo, F. ; Lella, F. : Idiopathic recurrent pancreatitis : long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or Ursodeoxycholic acid treatment. *Am. J. Gastroenterol* 95 :1702-1707 (2000)
99. Tiongco, F.P. ; Brown, R.D., Venu, R. : Do bile crystals contribute to post-cholecystectomy syndrome ? *Gastrointest. Endosc.* 49:185 (1999)
100. Thornell, E.; Svanik, J.: Pathophysiological aspects on biliary pain. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 75(Suppl):45-6 (1983)
101. Toouli, J. ; Roberts-Thomson, I.C. ; Dent, J. et al.: Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 88:1243-50 (1985)
102. Toouli, J.; Di Francesco, V. ; Saccone, G. : Division of the sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis. *Br. J. Surg* 83:1205-10 (1996)
103. Venables, J.F.; Knott, F.A.: The investigation of the duodenal contents and bile of a man. *Guy's Hosp. Rep.* 74:245 (1924)
104. Williams, B.; Luckas, M.; Ellingham, J.H.M.; Dain, A.; Wicks, A.C.B.: Do young patients with dyspepsia need investigation ? *Lancet* ii:1349-1351 (1988)
104. Xu, Q.W.; Shaffer, E.A.: Cisapride improved gallbladder contractility and bile lipid composition in an animal model of gallstone disease. *Gastroenterology* 105:1184-91

7. DANKSAGUNG

Herrn Privatdozent Dr. med. B. Pfaffenbach, ehemals Oberarzt am Städtischen Klinikum Solingen, jetzt Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin am Bethlehem-Krankenhaus in Stolberg, möchte ich für die Überlassung des Themas danken. Besonders dankbar bin ich für seine kontinuierliche und sehr strukturierte Betreuung während der Durchführung und Verfassung dieser Arbeit.

Ebenso großen Dank schulde ich Herrn Dipl.-Ing. Ralf Schröder, der mich bei der Auswertung und Verfassung der Arbeit in hohem Maße unterstützt hat.

8. ANHANG

Lebenslauf

Christine Stanull
Poststr. 48
42719 Solingen

Geburtstag: 02.08.1975
Geburtsort: Solingen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch

Schule und Studium

1981-1985	Grundschule in Solingen
1985-1994	August-Dicke-Gymnasium Solingen
1994-1996	Studium der Humanmedizin Martin-Luther-Universität, Halle (Saale)
1996-1999	Studium der Humanmedizin Gesamthochschule Essen
1999-2000	Praktisches Jahr, Städtisches Klinikum Solingen
2000	Ärztliche Prüfung und vorläufige Berufserlaubnis als Ärztin, Anstellung als Ärztin im Praktikum im Städtischen Klinikum Solingen
2002	Erhalt der Approbation, seitdem Anstellung als Assistenzärztin im Städtischen Klinikum Solingen