

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Großhadern der Ludwig–Maximilians–Universität München**

Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. G. Paumgartner

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

**PRÄVALENZ DER *HELICOBACTER PYLORI* INFEKTION UND EXPRESSION
DER GASTRITIS BEI PATIENTEN MIT MAGENTEILRESEKTION**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Petja Piehler

aus Blankenhain

2002

**Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Bayerdörffer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. C. Folwaczny

Prof. Dr. R. Haas

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 05. 2002

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	4
1.1	Historischer Überblick	4
	Epidemiologie	5
1.2	Die Bedeutung der <i>Helicobacter pylori</i> -Gastritis als Grunderkrankung des peptischen Ulkusleidens	6
1.3	Die Bedeutung der <i>Helicobacter pylori</i> -assoziierten Gastritis als präkanzeröse Kondition	10
1.4	Die Magenteilresektion als Therapie des peptischen Ulkusleidens	14
1.5	Folgekrankheiten der Ulkuschirurgie	16
1.6	Medikamentöse Therapie des peptischen Ulkusleidens	17
2.	FRAGESTELLUNG	20
3.	PATIENTEN UND METHODEN	21
3.1.	Patienten	21
3.1.1.	Einschlußkriterien	21
3.1.2.	Ausschlußkriterien	21
3.2.	Anamnese	22
3.3.	Endoskopie, Biopsie	22
3.4.	Histologische Graduierung der Gastritis	23

3.5.	Statistik	25
4.	ERGEBNISSE	26
4.1.	Das Patientenkollektiv	26
4.2.	Histologischer Nachweis von <i>Helicobacter pylori</i>	27
4.3.	Ausprägung der Gastritisparameter bei Patienten nach Magenteilresektion unabhängig vom <i>Helicobacter pylori</i> -Status	29
4.4.	Vergleich der Gastritis zwischen <i>H. pylori</i> - positiven Patienten nach Magenteilresektion und Patienten mit Ulcus duodeni	31
4.5.	Intestinale Metaplasie und Atrophie	33
4.6.	<i>Helicobacter pylori</i> -Status und Gastritisexpression bei Patienten mit Billroth-2 Resektion wegen eines distalen Magenkarzinoms	35
5.	DISKUSSION	36
6.	ZUSAMMENFASSUNG	47
7.	LITERATUR	49
8.	DANKSAGUNG	72
9.	LEBENS LAUF	73

1. EINLEITUNG

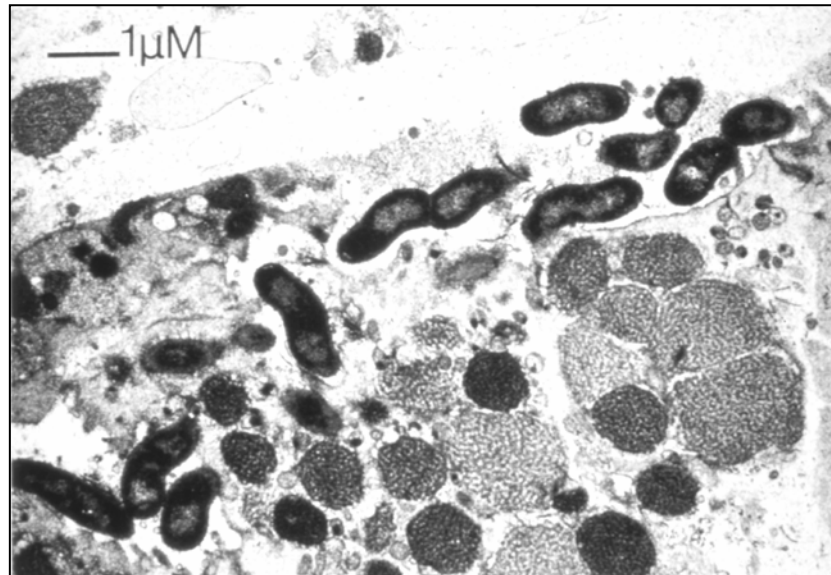
1.1 . Historischer Überblick

Schon 1923 beobachtete Konjetzky, daß sowohl Ulzera duodeni als auch Ulzera ventrikuli häufig mit chronischer Gastritis assoziiert sind. Von diesen Beobachtungen ausgehend vermutete er einen Zusammenhang zwischen der chronischen Gastritis im Sinne einer Grunderkrankung und der Entstehung peptischer Ulzera (Konjetzky 1923).

Seit 1893 wurde immer wieder das Vorkommen spiralförmiger Mikroorganismen in der Magenschleimhaut beschrieben, ohne daß diesem Befund eine hinreichende Bedeutung beigemessen wurde (Bizzozero 1893, Doenges 1938, Freedburg 1940, Steer 1975). Warren und Marshall berichteten 1983 über gramnegative, stäbchenförmige Bakterien, die sie bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit aktiv-chronischer Gastritis und Ulzera duodeni und auch bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Ulzera ventrikuli im Magenantrum nachweisen konnten (Warren 1983, Marshall et al. 1984). 1982 gelang ihnen erstmals die kulturelle Anzüchtung und Charakterisierung der Bakterien, die sie zunächst als „campylobacter-like-organisms“ und später als *Campylobacter pyloridis* bezeichneten. Zwei Jahre später wurde das Bakterium in *Campylobacter pylori* und nach ausführlicher biochemischer und molekularbiologischer Charakterisierung in *Helicobacter pylori* umbenannt (Goodwin et al. 1988).

Mit der Charakterisierung von *Helicobacter pylori* wurden wesentliche Befunde erhoben, die die pathogene Rolle dieses Bakteriums belegen und das Wissen über die gastroduodenalen Erkrankungen revolutioniert haben. Die neuen Erkenntnisse haben sowohl Änderungen in der Klassifikation dieser Erkrankungen als auch eine Verbesserung in der Diagnostik und Therapie ermöglicht.

Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Darstellung von *Helicobacter pylori*



1.2. Epidemiologie der *Helicobacter pylori* Infektion

Helicobacter pylori ist weltweit verbreitet. Die Infektion zeigt in Westeuropa eine durchschnittliche Inzidenz von 0,5-2% pro Jahr auf (Blaser 1990). Die Infektion wird häufig bereits im Kindes- und Jugendalter aquiriert, innerhalb von Familien ist gehäufte Infektionsrate (Cluster) beschrieben worden (Drumm et al. 1990, Malaty et al. 1992). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, etwa 50% aller Erwachsenen ab dem 60. Lebensjahr sind Keimträger (Dooley et al. 1989). In Populationen mit schlechten sozialen und hygienischen Verhältnissen sind Kinder bereits weitgehend durchseucht und über 90% der Erwachsenen *Helicobacter pylori*-positiv (Megraud et al. 1989, Graham et al. 1991, Malaty et al. 1992). Die Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion zeigt große regionale Unterschiede, wobei die Durchseuchungsrate am höchsten in den Entwicklungsländern ist. Aus den bisher vorliegenden Daten kann für die Industrieländer für die nächsten

Jahrzehnte ein langsamer Rückgang der Prävalenz der Infektion prognostiziert werden (Kuipers et al. 1993, Sipponen et al. 1994).

1.3. Die Bedeutung der *Helicobacter pylori* Gastritis als Grunderkrankung des peptischen Ulkusleidens

Helicobacter pylori ist spätestens seit Beginn der neunziger Jahre als Erreger der aktiv-chronischen Gastritis akzeptiert, die der Typ B Gastritis alter Klassifikation entspricht (Kormann et al. 1993, Malfertheiner et al. 1993, Graham et al. 1989). In zwei Selbstversuchen konnte gezeigt werden, daß die Ingestion von *Helicobacter pylori* eine aktiv-chronischen Gastritis verursachen kann (Marshall et al. 1985, Morris et al. 1987). Die *Helicobacter pylori* induzierte Gastritis ist mit 80-90% die häufigste aller Gastritisformen (Stolte et al. 1990).

Helicobacter pylori induziert als Antigen eine lokale Immunantwort, die sich in Form einer aktiv-chronischen Gastritis manifestiert. Immunologische Untersuchungen belegen einen signifikant höheren Titer von IgG- und IgA-Antikörpern im Serum von Patienten mit aktiv-chronischer Gastritis und nachweisbarer *Helicobacter pylori* Kolonisation (Rathbone et al. 1986). Die Eradikation von *Helicobacter pylori* führt zu einem signifikanten Abfall der Antikörpertiter (Bohemen et al. 1989, Oderda et al. 1989).

Die topographische Verteilung und der Grad der Besiedlung von *Helicobacter pylori* in der Magenschleimhaut sind eng mit der Ausbreitung und Ausprägung der aktiv-chronischen Gastritis assoziiert (Bayerdörffer et al. 1989, Stolte 1990, Bayerdörffer et al. 1992). Die Dichte der Kolonisation der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* bestimmt den Grad und die Aktivität der Gastritis (Stolte et al. 1989, Stolte et al. 1995). „Grad“ der Gastritis bedeutet Dichte der Infiltration der

Tunica propria mit Lymphozyten und Plasmazellen. „Aktivität“ ist das Maß für die Dichte der Infiltration der Schleimhaut mit neutrophilen Granulozyten (Dixon et al. 1992). Nach Eradikation von *Helicobacter pylori* kommt es zur Heilung der aktiv-chronischen Gastritis, wie bereits in frühen klinischen Studien demonstriert werden konnte (Oderda et al. 1989, Rauws et al. 1988, Rauws et al. 1990, Unge et al. 1993).

Die Entstehung der Gastritis durch Besiedlung mit *Helicobacter pylori* wird durch verschiedene Mechanismen ermöglicht. Für die Zellschädigung werden Zytotoxine, verschiedene Enzyme (Urease, Phospholipasen) sowie die entzündliche Reaktion, die durch die Freisetzung zahlreicher Mediatoren (TNF α , Interleukine) im Magengewebe moduliert wird, verantwortlich gemacht (Leunk et al. 1988, Figura et al. 1989, Yu et al. 1990). Das von *Helicobacter pylori* produzierte Enzym Urease spaltet im Magen Harnstoff zu Ammoniak und Kohlendioxid. In entsprechender Konzentration wirkt Ammoniak gewebebeschädigend und neutralisiert die Säure des Magensafts. Initial führt die akute Infektion der gastralen Mukosa mit *Helicobacter pylori* zu einer zeitlich limitierten Phase der Hypochlorhydrie, die die Ausbreitung der Infektion begünstigt (Morris et al. 1987). Im weiteren Verlauf kann sich die Säuresekretion wieder normalisieren. Alle Infizierten entwickeln eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypergastrinämie, die auf eine vermehrte Freisetzung von Gastrin aus den G-Zellen des Magenantrums beruht. Diese ist auf die Beeinträchtigung des physiologischen Hemmmechanismus der Gastrinfreisetzung, der Bildung von Somatostatin in den D-Zellen zurückzuführen (Graham et al. 1991, Peterson et al. 1993, Sumii et al. 1994, McHenry et al. 1993).

Der Grad und die Aktivität der *Helicobacter pylori* induzierten Gastritis sind in der Regel im Antrum stärker ausgeprägt als im Corpus (Bayerdörffer et al. 1989,

Bayerdörffer et al. 1992, Stolte 1990). Dieses führt man darauf zurück, daß der von *Helicobacter pylori* produzierte Ammoniak durch die lokal sezernierte Salzsäure in der Korpus Schleimhaut schneller abgepuffert wird und somit die Dichte der *Helicobacter pylori* Kolonisation in der Korpusregion geringer ausgeprägt ist als im Antrum (Kawano et al. 1991, Triebeling et al. 1991).

Auf dem Boden der *Helicobacter pylori* induzierten aktiv-chronischen Gastritis können verschiedene Folgeerkrankungen wie das Ulcus duodeni oder das Ulcus ventriculi entstehen (Graham et al. 1993, Malfertheiner et al. 1993). Mit einer Inzidenz von 2.9% ist das Ulcus duodeni häufiger als das Ulcus ventriculi mit 0,3%. Durchschnittlich erkrankt jeder zehnte Mensch im Laufe seines Lebens an einem peptischen Ulcus, in der Subgruppe der Patienten mit *Helicobacter pylori* assoziierten Gastritis liegt die Erkrankungshäufigkeit wesentlich höher. Bei über 80% der Patienten verläuft die Erkrankung rezidivierend (Bardhan et al. 1982). Chronisch Erkrankte entwickeln kumulativ in 20-40% der Fälle ernste Komplikationen (Blutung, Perforation, Magenausgangsstenose), von denen wiederum 15-20% chirurgischer Interventionen zugeführt werden (Sonntag 1988).

In klinischen Untersuchungen ist *Helicobacter pylori* in 95-97% der Patienten mit Ulcus duodeni nachgewiesen worden (Bayerdörffer et al. 1989, Mannes et al. 1993, Marshall et al. 1983, Rauws et al. 1988).

Ein wichtiges Bindeglied zwischen der durch *Helicobacter pylori* induzierten Antrumgastritis und der Entstehung des Ulcus duodeni ist das Auftreten gastraler Metaplasien im Duodenum (Malfertheiner et al. 1989). Wyatt fand in 88% der Fälle von Patienten mit aktiver Duodenitis, die man als Vorstufe des Duodenalulkus betrachten kann, eine *Helicobacter pylori* assoziierte Gastritis und gastrale Metaplasien, die mehr als 5% der Fläche der Bulbusmukosa einnahmen. Patienten ohne aktive Duodenitis wiesen die Koexistenz von Antrumgastritis und

gastralen Metaplasien nur in 0,43% der Fläche auf. Im Duodenum konnte *Helicobacter pylori* nur im Bereich gastraler Metaplasien und am Rand von Ulkuskratern nachgewiesen werden, nicht dagegen im Bereich unauffälliger Duodenalschleimhaut (Wyatt et al. 1987). Da Ulzera duodeni nahezu immer im Bereich der metaplastischen Schleimhautveränderungen entstehen, weisen diese Beobachtungen auf einen pathogenetischen Zusammenhang hin.

Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung von *Helicobacter pylori* in der Pathogenese des Ulkus duodeni ist, daß die Infektion mit dem Keim zu einem erhöhten basalen Gastrinspiegel und zu einer gesteigerten nahrungstimulierten Gastrinsekretion mit konsekutiver Hyperazidität führt (Graham et al. 1990, Levi et al. 1989, Smith et al. 1990). Diese Veränderungen werden zusammen mit einer beschleunigten Magenentleerung für die Entstehung von gastralen Metaplasien verantwortlich gemacht (Patrick et al. 1974). Die Eradikation von *Helicobacter pylori* hat eine Normalisierung des basalen Gastrinspiegels und der nahrungstimulierten Gastrinsekretion zur Folge (McColl et al. 1989, Levi et al. 1989). Möglicherweise führen die von *Helicobacter pylori* gebildeten Proteasen, Lipasen und andere zytotoxische Substanzen zu einer Viskositätsänderung des Schleims und dadurch zu einer erhöhten Vulnerabilität der duodenalen Mukosa gegenüber dem hyperaziden Milieu oder direkt zur Ausbildung entzündlicher Schleimhautveränderungen, die als Vorstufen des Ulkus zu betrachten wären. Dieser Mechanismus wird als ein entscheidender Faktor in der multifaktoriellen Genese der peptischen Ulkuserkrankung postuliert (Graham 1989).

Nach einer Untersuchung von Sipponen et al. ist im Vergleich zu Individuen mit histopathologisch unauffälliger Schleimhaut das Risiko für das Auftreten eines peptischen Ulkus bei vorhandener Gastritis signifikant erhöht (Sipponen et al. 1989).

Bei einem Teil der mit *Helicobacter pylori* infizierten Patienten geht die Säuresekretion im Verlauf der Infektion zurück, das säuresezernierende Epithel im Korpus wird atrophisch und wird teilweise durch intestinale Metaplasien ersetzt. Ein Teil dieser Patienten kann im Verlauf ein Ulkus ventrikuli entwickeln (Kekki et al. 1984). Diskutiert wird außerdem die Rolle von unterschiedlich virulenten *Helicobacter pylori* Stämmen und von weiteren exogenen Faktoren für die Pathogenese des Magenulkus (Figura et al. 1989).

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen Bedeutung der *Helicobacter pylori* Infektion für die Entstehung von Ulzera des Restmagens und der Anastomose nach operativer Teilresektion des gastrinproduzierenden Antrums vor (Lee et al. 1998, Leivonen et al. 1997, Schilling et al. 1999).

1.4. Bedeutung der *Helicobacter pylori* assoziierten Gastritis als präkanzeröse Kondition

Schon vor der Entdeckung von *Helicobacter pylori* als Erreger der chronischen Typ-B-Gastritis gab es Hinweise dafür, daß die chronische Gastritis einen Risikofaktor für das Magenkarzinom darstellt. Es wurde vermutet, daß es als Folge der chronischen Gastritis vermehrt zur Bildung intestinaler Metaplasie sowie zur multifokalen Atrophie der Mukosa kommt, Konditionen, die man beim Magenkarzinom vom Intestinalzelltyp häufig findet (Correa 1988). Auch die A-Gastritis alter Nomenklatur ist schon seit langem als präkanzeröse Kondition bekannt (Svendsen et al. 1986). Heute gibt es erste Hinweise darauf, daß zumindest ein Teil dieser A-Gastritiden als Folge der *Helicobacter pylori* Infektion entsteht (Müller et al. 2001).

Die Hypothese einer möglichen Beziehung zwischen der *Helicobacter pylori* induzierten chronischen Gastritis und dem Risiko einer späteren Entwicklung eines Magenkarzinoms begann mit der Beobachtung, daß karzinomfreie Mukosa von Magenresektionspräparaten mit Magenkarzinom häufig eine *Helicobacter pylori*-Gastritis aufwies (Correa 1988 und 1991).

Ein zweiter Schritt in der Untersuchung dieses möglichen Zusammenhangs war die Beobachtung einer Korrelation zwischen der *Helicobacter pylori* Prävalenz und der Inzidenz des Magenkarzinoms in verschiedenen Populationen; diese Assoziation war für einige Populationen positiv und hochsignifikant (Forman et al. 1990), für andere Populationen - vor allem in Afrika - jedoch nicht feststellbar (Holcombe 1992). Drittens konnten Fallkontrollstudien zeigen, daß das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, signifikant höher ist, wenn eine *Helicobacter pylori*-Infektion besteht (Nomura et al. 1991, Parsonnet et al. 1991). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in mehreren Studien in Japan und Italien gefunden (Tatsuta et al. 1993, Fiocca et al. 1993). Diese deutliche Assoziation fand sich insbesondere bei dem distalen Magenkarzinom, nicht jedoch bei dem Kardiakarzinom, das ca. 10% aller Magenkarzinome ausmacht und im Unterschied zum Ulkus duodeni und ventrikuli sowie zum Magenkarzinom eine zunehmende Häufigkeit zeigt (Serag et al. 1998). Für das Kardiakarzinom wird heute ein völlig anderer Pathomechanismus vermutet. Das Kardiakarzinom ist möglicherweise bedingt durch die steigende Inzidenz des Barrett-Ösophagus als Folge chronischen gastroösophagealen Säurerefluxes (Winters et al. 1987, Weston et al. 1997, Wu et al. 1998). Die Mehrheit der vorliegenden Studien zeigt eine niedrige *Helicobacter pylori* Prävalenz bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (Xia et al. 1998). Manche Untersuchungen bei Patienten mit Barrett-Ösophagus konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Häufigkeit der

Helicobacter pylori-Infektion bei Patienten mit bzw. ohne Dysplasie oder Karzinom der Kardia gefunden werden (Vieth et al. 1997). Ob nach *Helicobacter pylori* Eradikation durch vermehrten Säurereflux das Risiko für die Entstehung von Barrett-Metaplasie und von Adenokarzinomen als Folgeerkrankung sogar steigt wird derzeit untersucht. Ausgangspunkt der Diskussion um eine mögliche protektive Rolle der *Helicobacter pylori*-Infektion hinsichtlich der Entwicklung von Kardiakarzinomen ist die Beobachtung, daß nach erfolgter *Helicobacter pylori*-Eradikation vermehrt Refluxösophagitiden entstehen (Labenz et al. 1997).

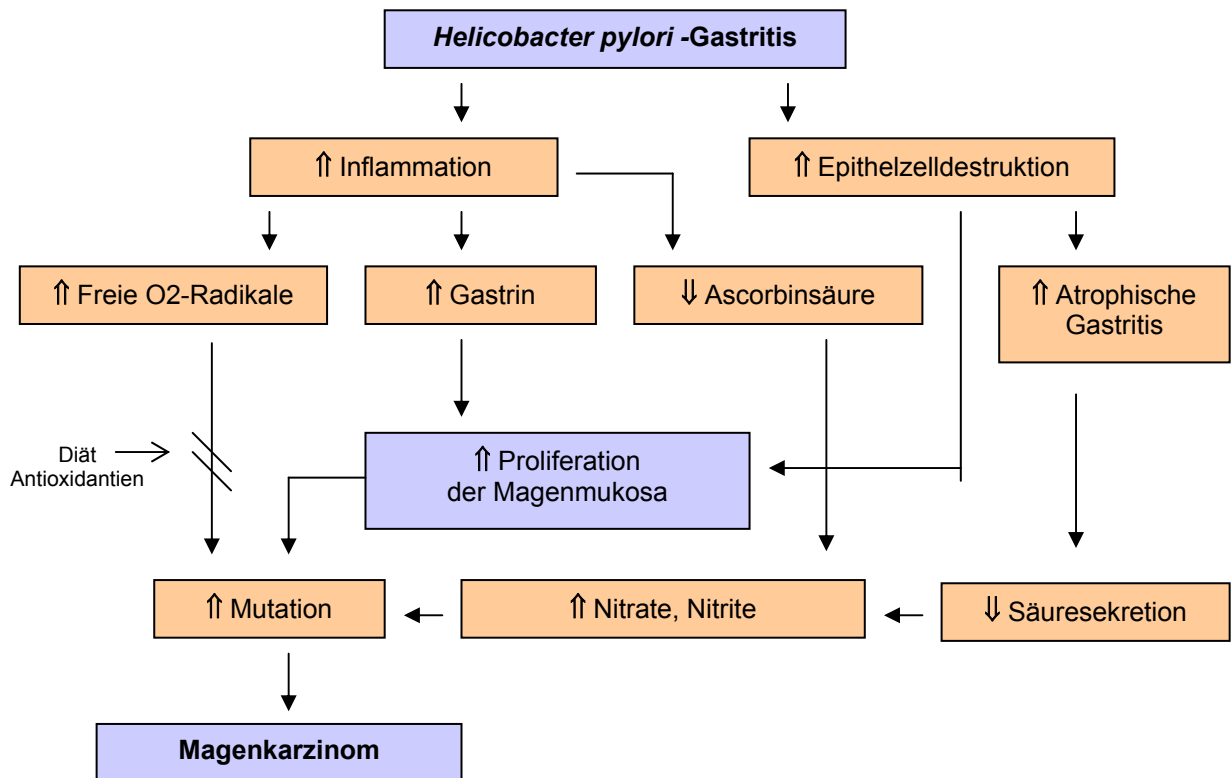
Die *Helicobacter pylori*-Gastritis von Magenkarzinompatienten unterscheidet sich von der von Patienten ohne Magenkarzinom vor allem in ihrer Ausprägung im Magencorpus. In Untersuchungen von Patienten mit Magenkarzinom konnte gezeigt werden, daß sich Patienten mit Magenfrühkarzinom im Vergleich zu Ulcus-duodeni-Patienten, signifikant häufiger eine Corpus-betonte *Helicobacter pylori*-Gastritis finden läßt (Meining et al. 1998). Aber auch bei Karzinompatienten verschiedener klinischer Erkrankungsstadien überwiegt die corpusdominante Gastritis im Vergleich zu Kontrollgruppen (Meining et al 1997, Miehlke et al. 1998). In Untersuchungen von Patienten mit Magenfrühkarzinomen konnte gezeigt werden, daß der Quotient aus dem Grad der Gastritis im Corpus und dem im Antrum in mehr als 50% der Fälle >1 beträgt im Vergleich zu *Helicobacter pylori*-infizierten Kontrollen, wo diese Konstellation in nur ca. 10% gefunden wird. Das gleiche gilt für den histologischen Parameter der Aktivität der Gastritis (Meining et al. 1998). Unter Berücksichtigung auch der intestinalen Metaplasie, deren Prävalenz bei Magenkarzinompatienten signifikant höher ist im Vergleich zu Ulcus duodeni-Patienten wurde ein Magenkarzinom-Risikoindex postuliert und eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung eines Magenkarzinoms charakterisiert (Meining et al. 1998). Auch bei erstgradigen Familienangehörigen von

Magenkarzinompatienten findet sich eine korpusdominante Gastritis signifikant häufiger als bei Kontrollen (Meining et al. 1999).

Bekannt ist mittlerweile auch ein entscheidender Einfluß der Infektion auf die Entstehung des MALT-Lymphoms (marginales B-Zell-Lymphom nach der neuen REAL-Klassifikation; Harris et al. 1994) des Magens (Wotherspoon et al. 1991, Bayerdörffer et al. 1993, Parsonnet et al. 1993).

Somit legen einige Untersuchungen nahe, daß die chronische *Helicobacter pylori*-induzierte Gastritis zumindestens eine präkanzeröse Kondition darstellt. Auch wenn der Beweis für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der chronischen *Helicobacter pylori*-Infektion und der Pathogenese des Magenkarzinoms noch nicht erbracht ist, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgrund der überzeugenden epidemiologischen Daten *Helicobacter pylori* bereits 1994 als definitives Karzinogen der höchsten Kategorie eingestuft (IARC 1994).

Abbildung 2: *Helicobacter pylori* und Karzinogenese



1.5. Die Magenteilresektion als Therapie der peptischen Ulkuskrankheit

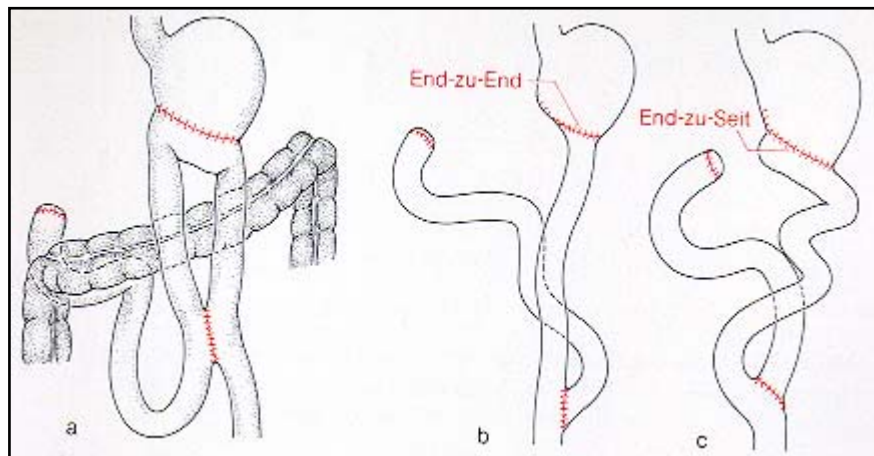
Durch die kausale Ulkustherapie durch *Helicobacter pylori*-Eradikation hat die früher häufig zur Therapie des Ulkusleidens durchgeführte Magenteilresektion an Bedeutung verloren. Der teiloperierte Magen stellt jedoch eine präkänzeröse Kondition dar, wobei der Einfluss chronischen *Helicobacter pylori* Gastritis in dieser Hinsicht schlecht untersucht ist.

Die einzelnen Formen der Magenresektion unterscheiden sich in der Art und Weise der Wiederherstellung der Magen-Darm-Kontinuität.

1. Billroth I-Resektion: Direkte Verbindung des Restkorpus mit dem Duodenum in End-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomose.

2. Billroth II-Resektion: Verbindung des Restkorpus mit einer retrokolisch oder antekolisch hochgezogenen Jejunalschlinge.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Billroth-Operation



Bei dem selten angewandten antekolischen Verfahren kann die zuführende und abführende Schlinge durch eine sog. Braun-Fußpunktanastomose kurzgeschlossen werden. Der Duodenalstumpf wird durch Nähte verschlossen. Um einem duodenogastralen Reflux vorzubeugen kann alternativ die Rekonstruktion nach Roux durchgeführt werden. Das Vorgehen ist wie bei Billroth II-Resektion nur mit Verbindung des Magenrestes mit einer Y-förmig ausgeschalteten Jejunalschlinge (Winkeltau et al. 1988).

Die Indikation zur Magenteilresektion kann heutzutage bei distalen Frühkarzinomen, Magenperforation, oder Magenausgangsstenosen gestellt werden. Als Frühkomplikationen nach operativer Therapie können: Nahtdehiszenz, Verletzung des Gallengangs, Ösophagusperforation, Nachblutung

und Anastomoseneinengung auftreten. Die Operationsletalität beträgt etwa 2 % (Schweizer et al. 1990).

1.6. Folgekrankheiten der Ulkuschirurgie

Die operative Ulkustherapie kann zu zahlreichen Spätkomplikationen führen. Durch rasche, unverdünnte hyperosmolare Nahrungspassage in das Jejunum (vor allem nach Billroth II, Roux-Y) kann es zum Entzug von bis zu 20% des zirkulierenden Plasmavolumens und dadurch zum postprandialen Kollaps kommen (Früh-Dumping-Syndrom). Beim Spät-Dumping-Syndrom kommt es zu hypoglykämischen Attacken 2-3 Stunden postprandial durch verzögerte Insulinfreisetzung (vor allem nach Billroth II). Spezifische Folgekrankheit des Billroth II-Magens sind die Schlingensyndrome. Beim Syndrom der zuführenden Schlinge handelt es sich um Retention und galliges Erbrechen verursacht durch Entleerungsstörung der zuführenden Schlinge. Beim Syndrom der abführenden Schlinge kommt es zur Behinderung der Magenentleerung in die abführende Schlinge durch Abknickung, Anastomosenenge oder Invagination. Beim Billroth II-Magen kommt es häufig auch zum jejuno-gastralen Reflux mit der Ausbildung einer Refluxgastritis (Winkeltau et al. 1988). Nach den magenresezierenden Operationsverfahren, vor allem nach der Billroth-II-Resektion kann es zu Ernährungsstörungen und ihren Folgezuständen bis hin zu agastrischen Dystrophie kommen.

Eine weitere Spätkomplikation nach Magenoperationen ist das Auftreten von Karzinomen im Restmagen (Giarelli et al. 1983, Karlqvist et al. 1986). Die Inzidenz von Karzinomen ist zwei mal höher bei Patienten nach Billroth II Resektion im Vergleich zu Patienten ohne Magenoperation (Kühlmayer 1954, Hilber 1968). Für die Pathogenese dieses Karzinoms wird zum einen der duodenogastrale Reflux

mit chronischer Schädigung der Magenschleimhaut durch Gallensalze und nachfolgender atrophischer Gastritis, zum anderen die bakterielle Besiedlung des Magens verantwortlich gemacht (Lawson 1979, Heading 1983, Yuzuru et al. 1987, Pointner et al. 1989). Als histologische präkanzeröse Schleimhautveränderungen nach Magenteilresektion sind die chronisch atrophische Gastritis, die intestinale Metaplasie und Dysplasie bekannt (Morson et al. 1955, Morson et al. 1980, Cheli et al. 1973, Siurala et al. 1974).

1.7. Medikamentöse Therapie des peptischen Ulkuskrankheit

Die meisten der bisher bekannten Magentherapeutika – Antazida, Sucralfat, H₂-Rezeptorenantagonisten und Prostaglandin-Analoga haben keinen Einfluß auf die bestehende Dichte der *Helicobacter pylori* Kolonisation in Antrum und Korpus. Die Therapie mit Antazida und H₂ –Rezeptorenantagonisten führt – genau wie die Vagotomie – zu einer Verstärkung der Gastritisparameter im Korpus (Stolte et al. 2000). Das wird darauf zurückgeführt, daß durch diese Therapie weniger Säure im Magenlumen vorhanden ist und die Kolonisation mit dem Keim in der Korpus Schleimhaut dichter werden kann. Sehr wahrscheinlich wird durch die Säureverminderung auch weniger vom *Helicobacter pylori* produziertes Ammoniak abgepuffert, was die Gastritis im Korpus verschlechtern kann (Stolte et al. 1992, Kuipers et al. 1995).

Die Monotherapie mit Protonenpumpenblockern führt zu einer Suppression von *Helicobacter pylori*. Dies gilt überwiegend für das Antrum, wodurch es hier zur temporären Verbesserung der Gastritis unter der laufenden Therapie kommt. Diese Beobachtung ist möglicherweise auf die bakterielle Fehlbesiedlung der Magenschleimhaut unter Säuresuppression und die Empfindlichkeit von

Helicobacter pylori gegenüber einer Kontamination mit anderen Bakterien zurückzuführen (Bhatia et al. 1989, Stolte et al. 1990). Als weitere Ursache der Reduktion der *Helicobacter pylori*-Besiedlung ist eine hemmende Wirkung von Omeprazol auf die Urease zu diskutieren. Im Korpus kommt es unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern wie auch sonst unter Säureblockade zu einer Zunahme der Gastritis-Parameter (Meining et al. 1998, Stolte et al. 2000).

Die früher vor allem in anglo-amerikanischen Ländern eingesetzte Therapie mit Wismutsalzen führt zur Suppression des *Helicobacter pylori*. Diese Suppression ist im Antrum stärker und häufiger als Korpus und Fundus. Je nach Ausmaß der Suppression bis hin zur Elimination des *Helicobacter pylori* kommt es zur temporären Besserung der Gastritisparameter im Antrum und Korpus. Da eine Keimeradikation unter Wismutmonotherapie nur in 5-10% erreicht wird, wächst nach Absetzen der Therapie der Keim nach und die Ausgangsparameter der Gastritis werden schnell wieder erreicht (Marshall et al. 1987).

Eine dauerhafte Heilung der *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis und des mit ihr zusammenhängenden Ulkuseidens gelingt nur durch eine Eradikationstherapie, die zu definitiven Keimfreiheit führt.

Für die moderne Behandlung der *Helicobacter pylori* Infektion stehen verschiedene Therapieschemata zur Verfügung. In Deutschland kommen die 7-tägigen Kombinationstherapien bestehend aus Clarithromycin und Amoxicillin oder Clarithromycin und Metronidazol jeweils kombiniert mit einem Protonenpumpenhemmer am häufigsten zum Einsatz (Lind et al. 1996, Lind et al. 1999).

Unter einer gegen *Helicobacter pylori* wirksamen Therapie normalisieren sich die Gastritisparameter bis auf eine minimale Restgastritis im Antrum, die als erhöhtes Niveau immunologischer Reagibilität nach vorausgegangener Infektion anzusehen

ist (Bayerdörffer et al. 1993, Miehke et al. 1995 und 1996). Nach Eradikationstherapie normalisiert sich ebenso die Proliferationsrate der Magenmukosa, die bei *Helicobacter pylori* Infektion erhöht ist (Cahill et al. 1995). Durch Normalisieren der oben genannten Parameter wird die Entstehung und Entwicklung von *Helicobacter pylori*-Gastritis assoziierten Folgeerkrankungen wie den peptischen Ulzera verhindert.

2. FRAGESTELLUNG

Nach heutigem Wissensstand kann die *Helicobacter pylori*-induzierte Gastritis als Grunderkrankung und das Ulkus duodeni als Folgeerkrankung angesehen werden. Es gibt immer mehr Hinweise, die für eine bedeutenden Rolle der *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis als präkanzeröse Kondition sprechen. Insbesondere der korpus-betonte Phänotyp der *Helicobacter pylori*-Gastritis ist mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko assoziiert. Es ist bislang unbekannt, ob sich bei *Helicobacter pylori*-positiven Patienten nach Magenteilresektion eine korpus-betonte –Gastritis entwickelt, die zu dem erhöhten Magenkarzinomrisiko dieser Patientengruppe beitragen könnte.

In der vorliegenden Arbeit wird die Ausprägung der chronischen *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis an einem Patientenkollektiv nach Magenresektion Typ Billroth II im Vergleich zu *Helicobacter pylori*-Patienten mit Ulkus duodeni ohne Magenteilresektion untersucht. Es wurde dabei folgenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Wie häufig lässt sich im Restmagen bei Patienten nach Magenteilresektion eine *Helicobacter pylori*-Gastritis nachweisen?
2. Welchen Grad und welche Aktivität weist die Korpusgastritis bei *Helicobacter pylori*-positiven Patienten mit Magenteilresektion im Vergleich zu Kontrollpatienten mit Ulkus duodeni auf.
3. Wie hoch ist die Prävalenz von intestinaler Metaplasie und Atrophie im Restmagen von Patienten nach Magenteilresektion im Vergleich zu Kontrollpatienten mit Ulkus duodeni?

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patienten

3.1.1. Einschlusskriterien

Für die vorliegende Untersuchung wurden Patienten mit Zustand nach Magenteilresektion (Billroth-II) rekrutiert, die in den endoskopischen Abteilungen der folgenden Kliniken eine Gastroskopie erhalten haben: Medizinischen Klinik II, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München; Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Otto v. Guericke Universität Magdeburg; Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden; Interne Abteilung Herz-Jesu Krankenhaus, Fulda.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten wurden nicht eingeschlossen, wenn im Restmagen ein Tumor oder ein Ulkus nachweisbar war, oder wenn eine Kontraindikation bezüglich einer Biopsieentnahme bestand, bedingt durch ein erhöhtes Blutungsrisiko (Quick < 60%, PTT > 50 sec, Thrombozyten < 60.000/mm³).

Die Patienten wurden vor der Endoskopie und Biopsieentnahme durch den Untersucher über mögliche Komplikationen wie Blutungen und Perforationen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen aufgeklärt und gaben mündlich und schriftlich ihr Einverständnis für die Untersuchung. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Magdeburg als unbedenklich bewertet.

3.2. Anamnese

In einer nach Aufnahme in die Studie erhobenen Anamnese wurden Beginn, Häufigkeit und der aktuellen Beschwerden, der Zeitpunkt der Magenteilresektion, sowie in der Vergangenheit erstmals aufgetretenen Ulzera, Anzahl der Rezidive und der endoskopischen Untersuchungen erfragt. Darüberhinaus wurde die Medikamentenanamnese innerhalb der letzten vier Wochen, insbesondere Antibiotika, Protonenpumpenhemmer, andere Säuresuppressiva und nicht-steroidale Antirheumatika, erfragt

3.3. Endoskopie, Biopsie

Bei jedem Patienten wurden im Rahmen der oberen Endoskopie für die histologische Untersuchung zwei Biopsien aus dem Korpus ventrikuli und 2 Biopsien aus der Kardia für die Gastritisdiagnostik sowie 4 Biopsien aus der Anastomose zum Ausschluss von Dysplasien oder eines Malignoms entnommen. Dabei wurden die Biopsien im Korpus ca 3 – 4 cm proximal der Anastomose entnommen. Die Biopsien wurden in neutral gepuffertes Formaldehyd gegeben und zur histologischen Untersuchung an das Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth (Leiter: Prof. M. Stolte) verschickt. Durch dieses Vorgehen waren einheitliche Beurteilungskriterien sowie das Vermeiden einer möglichen Inter-Observer-Variabilität, insbesondere bei der Beurteilung der Atrophie, gewährleistet.

Für den Vergleich der *Helicobacter pylori*-Gastritis der Korpusmukosa wurden aus dem Einsendungsgut des Instituts für Pathologie des Klinikums Bayreuth alters- und geschlechtsgematchte Patienten mit einem *Helicobacter pylori*-assoziierten-Ulkus duodeni ausgewählt, bei denen zuvor jeweils 2 Biopsien

aus Antrum und Korpus entsprechend den Empfehlungen des novellierten Sydney Systems (Dixon et al. 1996) für die histologische Untersuchung entnommen wurden.

3.4. Histologische Graduierung der Gastritis

Um die histologischen Parameter der Gastritis und die Kolonisation mit *Helicobacter pylori* in Anlehnung an die novellierte Sydney Klassifikation zu beurteilen, wurden die Hämatoxylin-Eosin-Färbung und zusätzlich für den Nachweis von *Helicobacter pylori* Silberimprägnierung nach Warthin-Starry durchgeführt. Für die Diagnose einer *Helicobacter-pylori*-Kolonisation erreicht diese Methode eine Sensitivität von 98% (Bayerdörffer et al. 1992). Im folgenden sind die histologischen Untersuchungskriterien und deren semiquantitative Graduierung dargestellt:

Helicobacter pylori

0 = nicht nachweisbar

1 = vorhanden

Grad der Gastritis

(Infiltration der Lamina propria durch Lymphozyten und Plasmazellen) :

0 = keine Gastritis

1 = minimal ausgeprägte Gastritis

2 = geringgradige Gastritis

3 = mittelgradige Gastritis

4 = hochgradige Gastritis

Aktivität der Gastritis

(Infiltration der Lamina propria durch neutrophile Granulozyten):

0 = keine Aktivität

1 = minimal herdförmige Aktivität

2.= geringgradige Aktivität

3 = mittelgradige Aktivität

4 = hochgradige Aktivität

Regeneratepithel

(Grad des Ersatzes des Oberflächenepithels durch Regeneratepithel)

0 = kein Regeneratepithel

1 = minimal herdförmiges Regeneratepithel

2.= geringgradiges Regeneratepithel

3 = mittelgradiges Regeneratepithel

4 = hochgradiges Regeneratepithel

Intestinale Metaplasie (Typ I-III)

0 = nicht nachweisbar

1 = vorhanden

Schleimhautatrophie (irreversibler Verlust der Magenschleimhautdrüsen)

0 = nicht nachweisbar

1 = vorhanden

3.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt unter Verwendung des Programms SPSS 10.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Für den Vergleich der Parameter Grad der Gastritis, Aktivität und Regeneratepithel zwischen den beiden *Helicobacter pylori*-positiven Patientengruppen wurden jeweils die Grade 1 und 2 (niedriggradig) und die Grade 3 und 4 (mittel-/hochgradig) zusammengefasst. Es wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der exakte Test nach Fisher verwendet. Ein p-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant.

4. ERGEBNISSE

4.1. Das Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 62 Patienten mit Magenteilresektion nach Billroth II rekrutiert werden. Unter diesen Patienten befanden sich 13 Frauen (21 %) und 49 Männer. Die Altersspanne der Patienten betrug 26 – 88 Jahre (Durchschnittsalter 62 Jahre, Median 64 Jahre). Im Durchschnitt betrug der Zeitraum zwischen Untersuchungszeitpunkt und der Operation 19,3 Jahre (Spanne 3 – 46 Jahre, Median 14 Jahre).

Abbildung 4: Zeitraum zwischen Magenteilresektion und Untersuchungszeitpunkt der einzelnen Patienten

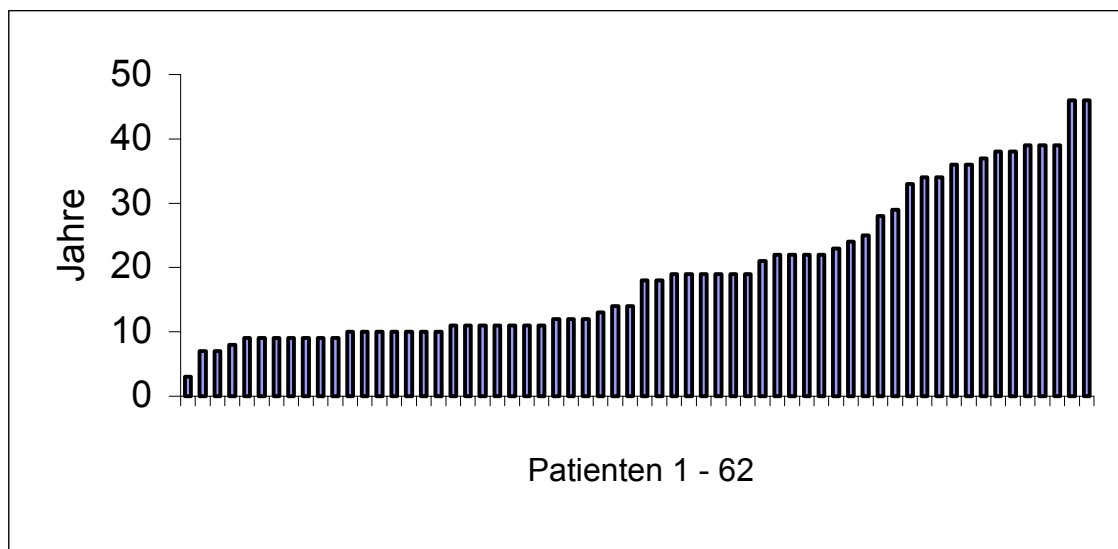
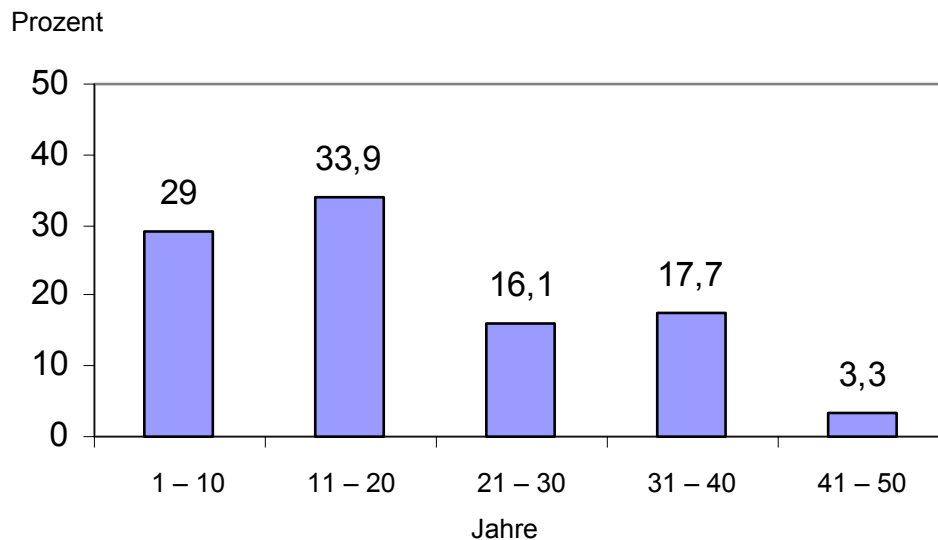


Abbildung 5: Prozentuale Häufigkeit von Patienten in Bezug auf den Zeitraum zwischen Untersuchungszeitpunkt und Magenteilresektion



Bei der Mehrheit der Patienten (n = 57, 92 %) wurde die Magenteilresektion aufgrund einer benignen Ulkuserkrankung durchgeführt. Bei 5 Patienten (8 %) wurde die Magenteilresektion wegen eines distalen Magenkarzinoms in frühem Stadium durchgeführt.

4.2. Histologischer Nachweis von *Helicobacter pylori*

Aufgrund der histologischen Untersuchung wurde eine *Helicobacter pylori* Kolonisation bei 26 von 62 Patienten festgestellt (41.9 %). Tabelle 1 zeigt den Nachweis von *Helicobacter pylori* in der jeweiligen Biopsieregion. Bei 2 Patienten war *Helicobacter pylori* in der Kardia aber nicht im Korpus nachweisbar, während bei einem Patienten *Helicobacter pylori* im Korpus aber nicht in der Kardia nachzuweisen war. In den Biopsaten aus der Anastomose war *Helicobacter pylori* nur bei einem geringen Teil der Patienten nachweisbar

Abbildung 6: Histologischer Nachweis von *Helicobacter pylori* durch Warthin-Starry –Färbung

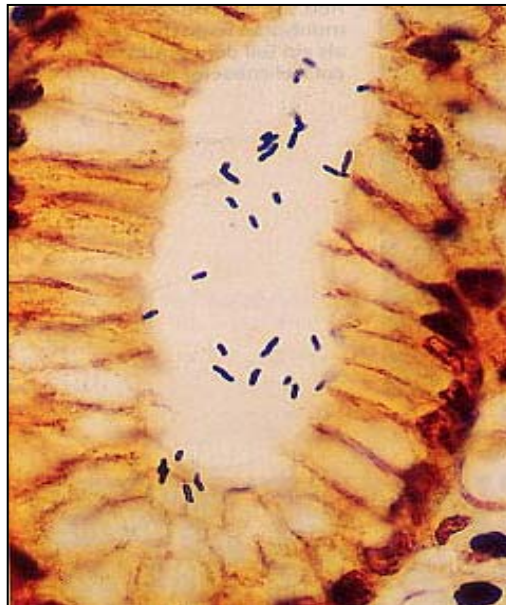


Tabelle 1: Nachweis von *Helicobacter pylori* im Korpus, in der Kardie und der Anastomose

	Korpus	Kardia	Anastomose
	n (%)	n (%)	n (%)
<i>H. pylori</i> -positiv	25 (40,3)	26 (41.9)	11 (17,7%)

4.3. Ausprägung der Gastritisparameter bei Patienten nach Magenteilresektion unabhängig vom *Helicobacter pylori*-Status

Zunächst wurden die histologischen Parameter Grad der Gastritis, Aktivität der Gastritis, Grad des Regeneratepithels, intestinale Metaplasie und Atrophie für alle Patienten unabhängig von *Helicobacter pylori* Status ausgewertet. Tabelle 2 fasst den Anteil der Patienten zusammen, bei denen der jeweilige Parameter beziehungsweise seine Ausprägung im Korpus nachweisbar war. Dabei zeigt sich, dass bei der Mehrheit der Patienten (n=61, 98,4 %) eine niedriggradige Gastritis (Grad 0-2) nachgewiesen werden konnte und nur 1 Patient (1,6 %) eine hochgradige Gastritis (Grad 4) hatte. Ähnlich verhielt sich der Parameter Aktivität der Gastritis. Während 53 Patienten (85,5 %) keine bis geringgradige Gastritisaktivität zeigten, fand sich bei nur 9 Patienten (14,5 %) eine mittel- und hochgradige Aktivität der Korpusgastritis. Als weiterer Parameter wurde der Grad des Regeneratepithels (Grad des Ersatzes des Oberflächenepithels durch Regeneratepithel) untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß 62 Patienten (100 %) kein oder minimal herdförmige bis geringgradige Regeneratepithel aufwiesen. Bei 12 Patienten (19,3%) konnte eine intestinale Metaplasie und bei 16 Patienten (25,8 %) eine Atrophie im Korpus nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Gastritisparameter im Corpus für alle Patienten nach Magenteilresektion (n=62)

Parameter	Anzahl der Patienten	%
Grad der Gastritis		
Grad 0	1	1,6
Grad 1	16	25,9
Grad 2	44	70,9
Grad 3	0	0
Grad 4	1	1,6
Grad der Gastritisaktivität		
Grad 0	36	58,1
Grad 1	4	6,5
Grad 2	13	20,9
Grad 3	4	6,5
Grad 4	5	8,0
Grad des Regeneratepithels		
Grad 0	27	43,5
Grad 1	27	43,5
Grad 2	8	13
Grad 3	0	0
Grad 4	0	0
Intestinale Metaplasie	12	19,3
Atrophie	16	25,8

4.4. Vergleich der Gastritis zwischen *Helicobacter pylori*-positiven Patienten nach Magenteilresektion und *Helicobacter pylori*-positiven Patienten mit *Ulcus duodeni*

Zur Analyse der Gastritisexpression bei Patienten nach Magenteilresektion wurden die Patienten herangezogen, bei denen *Helicobacter pylori* im Corpus histologisch nachweisbar war (n=25). Zu diesen Patienten wurden altersgematchte Patienten mit einem aktiven *Helicobacter pylori*-assoziiertem *Ulcus duodeni* aus dem Einsendungsgut des Instituts für Pathologie des Klinikums Bayreuth rekrutiert (n=27). Da zu 2 Patienten mit Magenteilresektion bezüglich des Alters kein identischer Patient mit *Ulcus duodeni* identifiziert werden konnte, wurden zu diesen 2 Patienten jeweils der nächstjüngere oder nächstältere Ulkuspatient ausgewählt. (Tabelle 3).

Tabelle 3: Altersgematchtes Patientenkollektiv

Patienten	Alter in Jahren (Median)	Weiblich	Männlich
BII- Magen n = 25	64	4	21
Ulcus duodeni n = 27	64	7	20

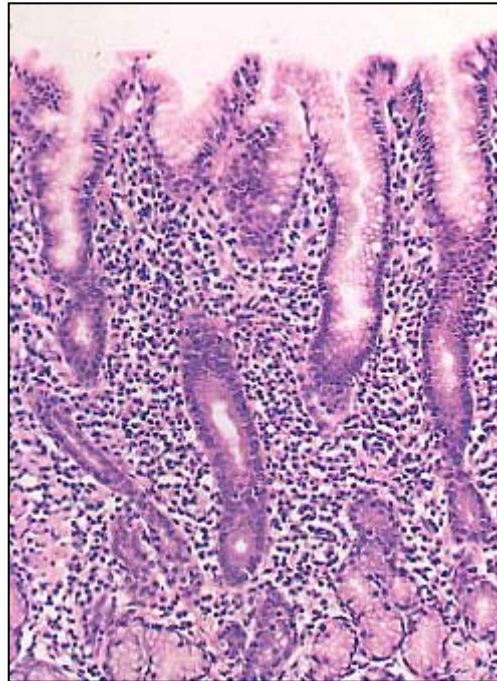
Tabelle 4 faßt die Ergebnisse des Vergleichs der Gastritisparameter Grad der Gastritis, Grad der Gastritisaktivität und Grad des Regeneratepithels im Corpus zusammen. Es ist der Anteil der Patienten dargestellt, die den jeweiligen Gastritisparameter bzw. seine Ausprägung aufweisen. Dabei zeigt sich, dass

signifikant mehr Patienten mit Ulkus duodeni (n=12; 40%) eine mittel- und hochgradige Gastritis aufwiesen als die Gruppe Patienten mit BII-Magen (n=1; 4%). Ähnlich verhielt sich die Gastritisaktivität ohne daß die beobachteten Unterschiede das Signifikanzniveau erreichen konnten. 14 Patienten mit Ulkus duodeni (51,9%) und nur 9 Patienten mit BII-Magen (36%) hatten eine Gastritis mit mittel- und hochgradiger Aktivität. Bezüglich des Grades des Ersatzes des Oberflächenepithels durch Regeneratepithel zeigte sich, daß signifikant mehr Patienten in der Kontrollgruppe (n=8; 29,6%) eine mittel- und hochgradige Regeneratepithelbildung aufwiesen als die Patienten im Zustand nach Magenteilresektion (n=0; 0%).

Tabelle 4: Verteilung von Grad der Gastritis, Grad der Gastritisaktivität und Grad des Regeneratepithels

	Patienten mit BII-Magen n (%)	Patienten mit aktivem Ulkus duodeni n (%)	p
Grad der Gastritis			
Grad 0 – 2	24 (96)	15 (60)	
Grad 3 – 4	1 (4)	12 (40)	<0,001
Grad der Gastritisaktivität			
Grad 0 – 2	16 (64)	13 (48,1)	
Grad 3 - 4	9 (36)	14 (51,9)	0,12
Grad des Regeneratepithels			
Grad 0 – 2	25 (100)	19 (70,4)	
Grad 3 - 4	0 (0)	8 (29,6)	<0.003

Abbildung 7: Histologisches Bild einer hochgradigen chronisch-aktiven *Helicobacter-pylori*-Gastritis



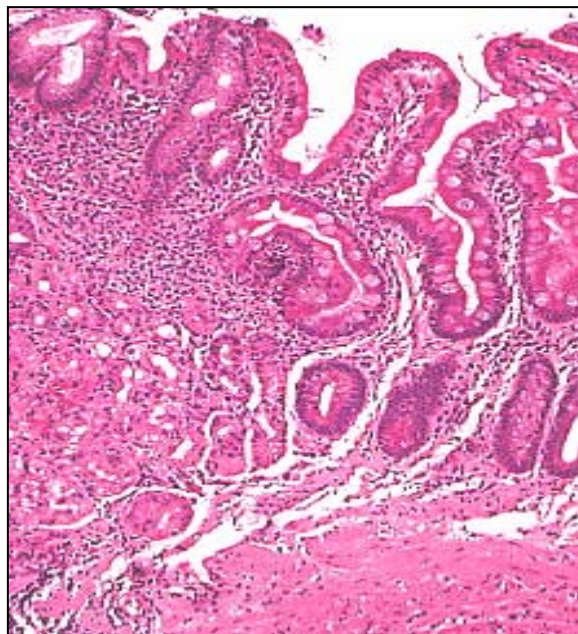
4.5. Intestinale Metaplasie und Atrophie

Im folgenden wurde die Prävalenz der Parameter intestinale Metaplasie und Atrophie bei Patienten mit Magenteiresektion und Ulkus duodeni verglichen. Gleich viele Patienten mit BII-Magen (n=5; 20%) zeigten intestinale Metaplasie im Vergleich zu den Ulkus duodeni- Patienten (n=5; 18,5%). Bei 9 (36%) der magenresezierten Patienten wurde Atrophie festgestellt im Vergleich zu 5 (18,5%) der Kontrollpersonen. Die beobachteten Unterschiede erreichten kein Signifikanzniveau.

Tabelle 5: Prävalenz der Parameter intestinale Metaplasie und Atrophie bei Patienten mit Magenteilresektion und Ulkus duodeni

	Patienten mit Bill-Magen n (%)	Patienten mit Ulkus duodeni n (%)	p
Intestinale Metaplasie	5 (20)	5 (18,5)	0,9
Atrophie	9 (36)	5 (18,5)	0,2

Abbildung 8: Histologisches Bild einer atrophischen Gastritis mit intestinaler Metaplasie



4.6. *Helicobacter pylori*-Status und Gastritisexpression bei Patienten mit Billroth-2 Resektion wegen eines distalen Magenkarzinoms.

Die separate Betrachtung der Patienten (n=5), die aufgrund eines distalen Magenkarzinoms im frühen Stadium operiert wurden, ergab, daß bei 2 Patienten eine Kolonisation mit *Helicobacter pylori* in allen 3 Abschnitten (Cardia, Corpus, Anastomose) nachweisbar war. Die anderen Patienten waren histologisch *Helicobacter pylori*-negativ. Die beiden *Helicobacter pylori*-positiven Patienten zeigten im Corpus und in der Cardia eine mittel- bis hochgradige Ausprägung der Parameter Grad der Gastritis, Aktivität der Gastritis und Ersatz des Oberflächenepithels durch Regeneratepithel. Bei beiden waren intestinale Metaplasie und Atrophie nicht nachweisbar.

5. DISKUSSION

Diskussion der Methodik

Die vorliegende Arbeit untersucht die Entwicklung der chronischen *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis im Restmagen bei Patienten mit Zustand nach Billroth II-OP im Vergleich zu Kontrollen ohne Resektion unter Verwendung eines semiquantitativen, fünfgradigen Systems, welches bereits in früheren Studien eingesetzt wurde (Stolte et al. 1990, Bayerdörffer et al. 1992). Die Bestimmung der histologischen Parameter wie die *Helicobacter pylori*-Besiedlung, der Grad der lymphozytären und plasmazellulären Infiltration der Lamina propria und der Grad der granulozytären Infiltration, die die Aktivität der Gastritis repräsentiert, wird auch im Sydney System empfohlen (Caselli et al. 1991, Price et al. 1991, Dixon et al. 1996). Das in dieser Studie angewandte Einteilungssystem steht im wesentlichen im Einklang mit der des Sydney Systems, es besteht jedoch eine Erweiterung durch die zusätzliche Einführung der minimalen Gastritis, die in der Sydney Klassifikation unter der niedriggradigen Gastritis subsummiert wird. Die Eignung und Reproduzierbarkeit unseres Einteilungssystems wurde in klinischen Studien (Bayerdörffer et al. 1992, Mannes et al. 1993) und durch Vergleich mit quantitativen, morphometrischen Verfahren bestätigt (Bode et al. 1987, Malfertheiner et al. 1989).

Als Kontrollgruppe wurden für diese Studie Patienten mit einem *Helicobacter pylori*-assoziierten Ulcus duodeni gewählt. Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß diese Patientengruppe ein wesentlich niedrigeres Magenkarzinomrisiko aufweisen als die Normalbevölkerung (Hanson et al. 1996). In Anlehnung an die Studie von Meining et al. bei

Patienten mit Magenfrühkarzinom (Meining et al. 1997) sind wir davon ausgegangen, daß sich durch den Vergleich mit dieser Kontrollgruppe mögliche Unterschiede in der Gastritisexpression im Magenkorpus am deutlichsten herausarbeiten lassen müßten.

Diskussion der Ergebnisse

Mehrere Untersuchungen zeigten mittels unterschiedlicher Nachweisverfahren eine niedrigere Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion bei Patienten mit partieller Magenresektion im Vergleich zu nicht operierten Kontrollpersonen (Lüdtke et al. 1991, Nagahata et al. 1996, Leivonen et al. 1997, Lee et al. 1998, Schilling et al. 1999). Diese Tendenz steigt offenbar deutlich mit zunehmendem Zeitintervall zu der vorausgegangenen Operation (Schilling et al. 1999). In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen haben wir eine *Helicobacter pylori*-Kolonisation bei 41,9% der Patienten mit Zustand nach Billroth II- Operation festgestellt, was eine deutliche niedrigere Prävalenzrate im Vergleich zu der anzunehmenden präoperativen Prävalenz, da es sich in den meisten Fällen um Patienten mit einer *Helicobacter pylori*-assoziierten Ulkuserkrankung gehandelt haben dürfte. Diese Beobachtung ist möglicherweise auf den ungünstigen Effekt des postoperativ vermehrten biliären Refluxes auf die Kolonisation mit *Helicobacter pylori* zurückzuführen (O'Connor et al. 1986, Offerhaus et al. 1989). Dieser Zusammenhang wird auch durch die Feststellung unterstützt, daß nach Elimination des duodenogastrischen Refluxes, z.B. durch Roux-en-Y Rekonstruktion eine Rekolonisation des Restmagens mit *Helicobacter pylori* stattfindet kann (O'Connor et al. 1989). Am stärksten ausgeprägt ist der Einfluß des biliären Refluxes auf die bakterielle Kolonisation im Bereich der Anastomose und dort

findet sich im Vergleich zum Magenkorpus eine signifikant niedrigere Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Besiedlung (Loffeld et al. 1988, Safatle-Ribeiro et al. 1999). Übereinstimmend mit diesen Untersuchungen haben wir *Helicobacter pylori* nur in 17,7 % der Fälle in der Anastomose und in 40,3 % beziehungsweise in 41,9 % der Fälle im Corpus und der Cardia nachweisen können. Die Hypoazidität nach Entfernung des gastrinproduzierenden Antrums wird auch als Faktor für die abnehmende Prävalenz von *Helicobacter pylori* nach Magenteilresektion diskutiert (Sito et al. 1996, Lee et al. 1998; Schilling et al. 1999).

Bei früheren Untersuchungen wurde eine Korrelation zwischen der *Helicobacter pylori*-Besiedlung des Restmagens nach partieller Resektion und einer erhöhten Inzidenz an Residualgastritis beobachtet (Yamamoto et al. 1998, Lynch et al. 1995). Die Gastritis im Billroth II-operierten Magen im Vergleich mit der Gastritis bei Ulkus duodeni ist bis jetzt nicht systematisch untersucht worden und ist Gegenstand dieser Arbeit. Die vorliegende Untersuchung hat ergeben, daß Patienten mit Ulkus duodeni, die typischerweise eher eine antrumdominante Verteilung der *Helicobacter pylori*-Gastritis aufweisen, in unserem Kollektiv dennoch häufiger eine mittel- und hochgradige Gastritis aufwiesen als die Gruppe der Patienten mit BII-Magen, bei denen es sich präoperativ in der Mehrzahl auch um Patienten mit Ulkuserkrankung gehandelt haben hat. Man könnte aus diesen Befunden ableiten, daß bei Ulkuspatienten nach Billroth2-Resektion einerseits die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Kolonisation im Korpus abnimmt, und es zwei bei denen, die *Helicobacter pylori*-positiv bleiben, andererseits nicht zu der Entwicklung einer ausgeprägten Gastritis im Korpus kommt.

In unserer Untersuchung verhielt sich der Grad der Gastritisaktivität auch sehr ähnlich wie der Grad der *Helicobacter pylori*-Besiedlung, was durch die Spezifität der Granulozyten gegen *Helicobacter pylori* zu erklären ist (Bayerdörffer et al. 1989 und 1992).

Die enge Assoziation der Ausprägung einer *Helicobacter pylori*-Infektion und des Gastritisgrades ist durch eine Vielzahl früherer Untersuchungen belegt worden (Kekki et al. 1991, Bayerdörffer et al. 1992). Der schwächer ausgeprägte Grad der Gastritis bei der Gruppe mit BII-Magen hängt mit einer weniger ausgeprägten Dichte der *Helicobacter pylori*-Besiedlung zusammen, die auf den Einfluß des duodenogastrischen galligen Refluxes, auf die Hypoazidität und möglicherweise auf weitere noch nicht genau identifizierte Ursachen zurückzuführen ist (Safatle-Ribeiro et al. 1999).

Als weiteres Charakteristikum der *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis wird der Ersatz des normalen Foveolarepithels durch Regeneratepithel (als Maß für die Proliferation) diskutiert (Hessey et al. 1990, Stolte et al. 1995). Aus diesem Grund untersuchten wir auch diesen Parameter und konnten einen signifikant niedrigeren Grad des Ersatzes von foveolärem Epithel durch Regeneratepithel in der Patientengruppe mit Magenresektion feststellen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, bei denen eine vermehrte Proliferation der Schleimhaut des Restkorpus nach partieller Magenteilresektion und fortbestehender *Helicobacter pylori*-Besiedlung im Vergleich zu nicht operierten Kontrollpersonen mit *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis festgestellt wurde (Lynch et al. 1995, Safatle-Ribeiro et al. 1999).

Die Untersuchung der Parameter Grad und Aktivität der Gastritis sowie des Ersatzes der Oberflächenepithel durch Regeneratepithel läßt

zusammenfassend sagen, daß die Gastritisexpression bei *Helicobacter pylori*-positiven Patienten, die wegen einer Ulkuskrankheit eine Magenteilresektion erhielten, signifikant schwächer ist im Vergleich zu nicht-operierten Patienten mit einem floriden *Helicobacter pylori*-positiven Ulkus duodeni. Die Entwicklung einer Korpus-betonten Gastritis, die auch als Risikogastritis für die Entstehung von Magenkarzinomen bekannt ist (Meining et al. 1997, Miehke et al. 1998), konnte für unser Patientenkollektiv insgesamt nicht beobachtet werden. In diesem Zusammenhang sind jedoch die beiden *Helicobacter pylori*-positiven Patienten erwähnenswert, die wegen eines frühen Magenkarzinoms eine Billroth-2 Operation erhalten hatten, und zum Untersuchungszeitpunkt eine mittel- bis hochgradige Gastritis im Restmagen aufwiesen.

Viele Langzeitstudien haben gezeigt, daß Magenkarzinome häufiger in Patienten mit atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie entstehen im Vergleich mit Patienten mit normaler Mukosa oder oberflächlicher Gastritis (Cheli et al. 1973, Siurala et al. 1966; Walker et al. 1971, Morson 1980). Die Prävalenz der atrophischen Gastritis und der intestinalen Metaplasie steigt mit zunehmendem Alter (Siurala et al. 1968). Bei Zustand nach Magenteilresektion ist dieser Trend ausgeprägter und atrophische Gastritis wird in über 90% der Patienten mit Magenteilresektion beobachtet (Graem et al. 1981). Intestinale Metaplasie wird prinzipiell zusammen mit atrophischer Gastritis beobachtet (Ovaska et al. 1988). Diese präkanzerösen histologischen Veränderungen treten verstärkt mit zunehmendem Zeitintervall zu der vorausgegangener Magenteilresektion auf (Kondo et al. 1995). Es besteht eine Korrelation zwischen der Ausprägung der atrophischen Gastritis und der intestinalen Metaplasie im Magen und der Ausprägung des duodenogastralen Refluxes (Houghton et al. 1986, Thomas et al. 1984), welcher nach Billroth I und II

Resektionen deutlich stärker auftritt als bei Kontrollen ohne Magenresektion (Dewar et al. 1982, Karlqvist et al. 1985). Die Prävalenz der atrophischen Gastritis und der intestinalen Metaplasie ist signifikant höher bei Billroth I und II Patienten im Vergleich zu Patienten im Zustand nach Roux-en-Y-Rekonstruktion, die dem enterogastralen Reflux vorbeugt (Ovaska et al. 1988). Viele Studien zeigen ein häufigeres Auftreten von Karzinomen im Restmagen bei Zustand nach Billroth II im Vergleich zu Billroth I-Resektion (Morgenstern et al. 1973, Peitsch 1982).

In Übereinstimmung mit den Voruntersuchungen zeigen in unserer Arbeit etwas mehr Patienten mit B-II-Magen intestinale Metaplasie und Atrophie, wobei die beobachteten Unterschiede kein Signifikanzniveau erreichen. Der Trend dieser histologischen Parameter verhält sich jedoch gegensätzlich zu der *Helicobacter pylori*-Gastritis, die bei den magenresezierten Personen deutlich schwächer ausgeprägt ist als in der Kontrollgruppe. Die Entwicklung der präkanzerösen Schleimhautveränderungen atrophische Gastritis und intestinale Metaplasie korreliert nicht mit der Ausprägung der *Helicobacter pylori*-Infektion im teilresezierten Magens. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, bei denen *Helicobacter pylori* deutlich seltener bei Karzinomen des Restmagens im Vergleich zu Magenkarzinomen bei nicht-operierten Patienten festgestellt wurde (Baas et al. 1998, van Rees et al. 1999).

Allgemeine Diskussion

Die ätiologische Rolle von dem Bakterium *Helicobacter pylori* für die Entwicklung einer aktiv-chronischen Gastritis ist durch viele Untersuchungen belegt (Kormann et al. 1993, Malfertheiner et al. 1993, Graham et al. 1997).

Die chronische, durch *Helicobacter pylori* induzierte Gastritis ist heute als die häufigste, chronische, bakterielle Infektionserkrankung des Menschen und als ein wesentlicher Faktor in der Entstehung und im Verlauf gastroduodenaler Erkrankungen wie Ulkus duodeni und Ulkus ventrikuli anerkannt (Malfertheiner et al. 1993, Graham et al. 1997). *Helicobacter pylori* kann bei prädisponierten Personen bzw. bei Vorhandensein von Risikofaktoren sowohl durch Verstärkung der Säureproduktion als auch durch direkte Schleimhautschädigungen die Ulkusbildung fördern. In der Ulkuspogenese können sich Säure und Helicobacter-Gastritis gegenseitig positiv beeinflussen. Epidemiologische Studien zeigen, daß bei über 90% der Patienten mit einem Ulkus duodeni und bei 70% der Patienten mit einem Ulkus ventrikuli *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden kann. Interventionsstudien haben Beweise zur pathogenetischen Bedeutung des *Helicobacter pylori* bei der Ulkuserstehung erbracht, da nach einer Eradikationstherapie die 5-Jahres-Ulkusrezidivrate auf unter 10% reduziert werden kann. Aufgrund dieser Daten wurde von den gastroenterologischen Fachgesellschaften die Empfehlung zur Eradikationstherapie bei der Behandlung des peptischen Ulkus ausgesprochen (Caspary 1996, Howden et al. 1998).

Die Helicobacter-Besiedlung des Magens führt zu einer Pangastritis mit vorwiegender Kolonisation der nicht Säure bildenden Regionen wie Antrum oder Kardial (Bayerdörffer et al. 1992, Stolte et al. 1990). Bei mehreren Untersuchungen zur Topographie der *Helicobacter pylori* assoziierten Gastritis wurde gezeigt, daß das Korpus weniger dicht mit *Helicobacter pylori* besiedelt ist als das Antrum. Möglicherweise ist diese Beobachtung auf eine vermehrte Pufferung des von *Helicobacter pylori* gebildeten Ammoniaks hervorgerufen. Die aktive Komponente der aktiven-chronischen *Helicobacter pylori*-

assoziierten Gastritis ist im Korpus ebenso geringer ausgeprägt als im Antrum (Bayerdörffer et al. 1989, Stolte et al. 1990, Stolte et al. 1995). Eine genauere Analyse an einem großen Patientenkollektiv zeigt, daß sowohl Grad der Gastritis und Grad der Aktivität als auch die Dichte der *Helicobacter pylori* Besiedlung in Richtung auf die Kardia abnimmt (Bayerdörffer et al. 1992).

Histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut der verschiedenen Regionen bei Patienten zeigen uneinheitliche Verteilungsmuster bzw. Gastritistypen bei den Folgeerkrankungen der *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis (Graham 1997, Smoot 1997). Patienten mit einem Ulkus duodeni oder einem pylorusnahen Ulkus ventrikuli haben vorwiegend eine antrumbetonte aktiv-chronische Gastritis. Patienten mit einem proximalen Ulkus ventrikuli haben vorwiegend eine korpusbetonte aktiv-chronische Gastritis. Die korpusbetonte *Helicobacter pylori*-Gastritis ist mittlerweile als Risikofaktor für die Entwicklung von Magenkarzinomen bekannt (Meining et al. 1997, Meining et al. 1998, Miehle 1998). Eine erst kürzlich publizierte prospektive Studie aus Japan hat gezeigt, dass die meisten Magenkarzinome auf dem Boden einer korpus-dominanten *Helicobacter pylori*-Gastritis entstehen (Uemura et al. 2001).

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß unter medikamentöser Säuresuppression eine vorübergehende Abnahme der *Helicobacter pylori* Besiedlung im Antrum beobachtet wird. Im Korpus dagegen führt Säuresuppression durch Omeprazolmonotherapie zu einer Zunahme der *Helicobacter pylori*-Besiedlung und zum signifikanten Anstieg des Gastritisgrades und der Aktivität der Gastritis (Stolte 1990).

Helicobacter pylori wird auch für die Entstehung von Karzinomen im Restmagen nach Magenresektionen diskutiert, obwohl im operierten Magen

seltener als beim nicht operierten eine Infektion mit *Helicobacter pylori* beobachtet wurde (Schilling et al. 1999). Unsere Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit diesen früheren Beobachtungen. Das seltenere Vorkommen von *Helicobacter pylori* im operierten Mägen hängt möglicherweise mit dem duodenogastrischen galligen Reflux zusammen (Sito et al. 1996).

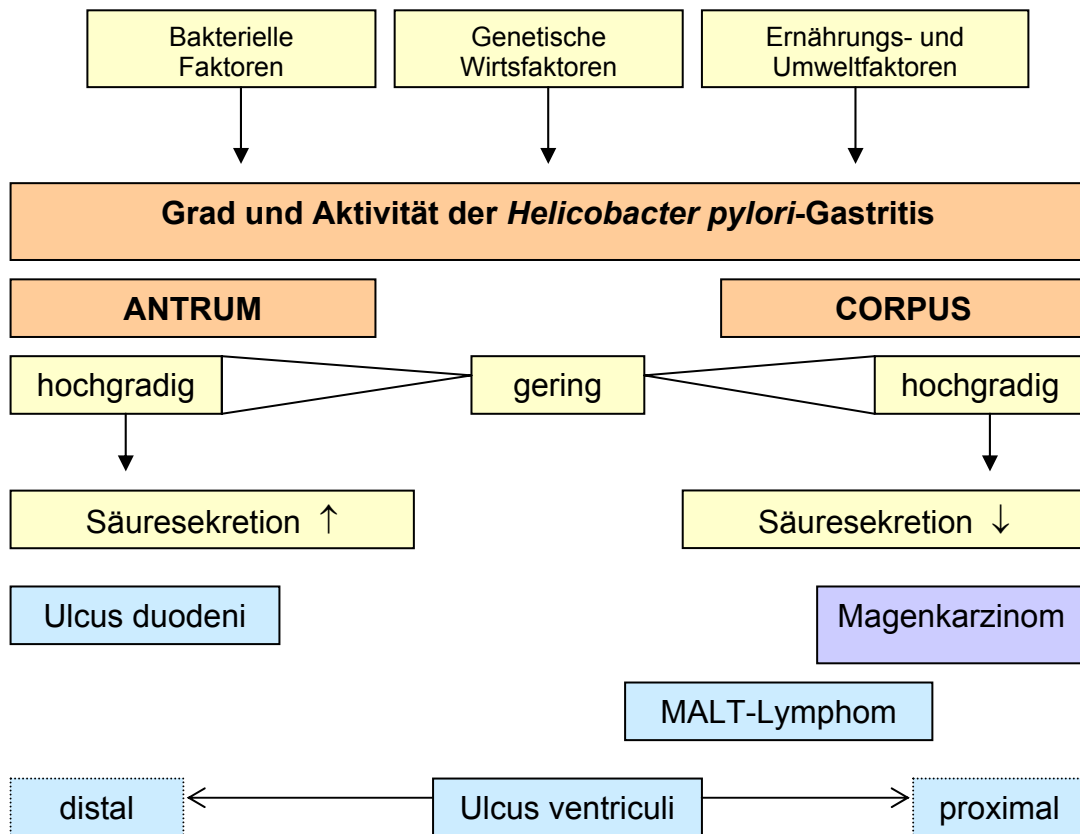
Wird jedoch eine Besiedlung des Restmagens mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen, so wurde bei früheren Untersuchungen eine erhöhte Inzidenz sowohl an Residualgastritis als auch an Magenkarzinomen festgestellt (Yamamoto et al. 1998, Lynch et al. 1995, Leivonen et al. 1997). Analog zu dem Verhalten der *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis unter medikamentöser Säuresuppression wäre denkbar, daß nach Resektion des gastrinproduzierenden Antrums und somit induzierter Säuresuppression eine Zunahme der *Helicobacter pylori*-Besiedlung und des Gastritisgrades im Restkorpus im Sinne einer Risikogastritis für spätere Karzinomentwicklung zustande kommt. Dieses selten untersuchte Thema war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Eine Zunahme der Gastritisexpression bei den noch *Helicobacter pylori*-positiven Patienten nach Billroth II-Resektion konnte bei unserer Untersuchung nicht beobachtet werden. Im Gegenteil haben wir bei unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu Patienten mit Ulkus duodeni eine deutlich schwächer ausgeprägte *Helicobacter pylori*-assoziierte Gastritis beobachtet. Auch frühere Studien haben die persistierende *Helicobacter pylori*-Infektion als nur ein Faktor unter mehreren für die Residualgastritis im operierten Magen vermutet (Yamamoto et al. 1998). Die Stimulation der Karzinogenese wurde auf eine vermehrte Zellproliferation der Korpuschleimhaut nach

Magenresektion zurückgeführt (Lynch et al. 1995), die sogar ausgeprägter ist als die Proliferation der Magenmukosa bei der *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis von nicht Operierten (Safatle-Ribeiro et al. 1999). Im Gegensatz dazu zeigte unsere Untersuchung des Regeneratepithels als Maß für die Proliferation einen signifikant niedrigeren Grad des Ersatzes von foveolarem Epithel durch Regeneratepithel in der Patientengruppe mit Magenresektion. Intestinale Metaplasie und Atrophie wurden etwas häufiger bei Patienten mit Bill-Magen beobachtet, wobei die Unterschiede kein Signifikanzniveau erreichten. Die Entwicklung der präkanzerösen histologischen Veränderungen intestinale Metaplasie und Atrophie hängen vermutlich mit anderen Faktoren, z.B. mit dem Einfluß des biliären Refluxes zusammen. Die meisten Karzinome im operierten Magen entwickeln sich im Bereich der Anastomose, wo die Dichte der *Helicobacter pylori*-Besiedlung am schwächsten aber die Intensität des biliären Refluxes am stärksten ausgeprägt ist.

Die Kombination von *Helicobacter pylori* Besiedlung und duodenogastralen Reflux zeigt allerdings eine synergistische Wirkung im Bezug auf das Auftreten von Karzinomen im operierten Magen (Lynch et al. 1995).

Abbildung 9: Topographische Verteilung der *Helicobacter pylori*-Gastritis und mögliche Folgeerkrankungen



6. ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl die *Helicobacter pylori*-Infektion als auch die partielle Magenresektion sind als Risikofaktoren für die Entwicklung von Karzinomen bekannt. Ein korpusdominanter Phänotyp der *Helicobacter pylori*-Gastritis wird häufig bei Patienten mit Magenkarzinom und anderen Risikogruppen wie Verwandten ersten Grades beobachtet.

Das Ziel dieser Untersuchung war die Bestimmung der Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Kolonisation bei Patienten im Zustand nach Billroth II-Resektion und der Vergleich der *Helicobacter pylori*-Gastritis der Korpusmucosa zwischen Patienten mit partieller Magenresektion und altersgemachten Patienten mit *Helicobacter pylori*-assoziiertem Ulcus duodeni

Es wurden endoskopisch Biopsien von 62 Patienten im Zustand nach partieller Magenresektion (Billroth-2) gewonnen. Um die histologischen Parameter der Gastritis in Anlehnung an die novellierte Sydney Klassifikation zu beurteilen, wurden die Hämatoxylin-Eosin-Färbung und die zusätzliche Silberimprägnierung nach Warthin-Starry durchgeführt. Für die Beurteilung der *Helicobacter pylori*-Gastritis der Korpusmukosa wurden *Helicobacter pylori*-positive Patienten im Zustand nach Billroth II-Magenresektion mit altersangeglichenen Patienten mit einem *Helicobacter pylori*-assoziiertem Ulcus duodeni verglichen.

Im Durchschnitt betrug der Zeitraum zwischen Untersuchungszeitpunkt und der Operation 19,3 Jahre. Bei 57 der Patienten (92%) wurde die Magenteilresektion aufgrund eines Ulkus und bei 5 der Patienten wegen eines

distalen Magenkarzinoms in frühem Stadium durchgeführt. 25 der Patienten waren *Helicobacter pylori*-positiv (40,3%). Die Ausprägung der Korpusgastritis in den *Helicobacter pylori*-positiven Patienten war signifikant schwächer im Vergleich zu den Patienten mit Ulkus duodeni. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich intestinale Metaplasie und Atrophie zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Die Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit Ulkuskrankheit nach partieller Magenresektion deutlich rückläufig. Die Patienten im Zustand nach partieller Magenteilresektion, bei denen die *Helicobacter pylori*-Infektion persistiert, entwickeln keinen korpusdominanten Phänotyp der Gastritis (Magenkarzinomphänotyp). Die Ausprägung der Korpusgastris bei diesen Patienten ist sogar schwächer im Vergleich zu Patienten mit Ulcus duodeni. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß nicht eine persistierende *Helicobacter pylori*-Infektion sondern andere Faktoren das erhöhte Karzinomrisiko der Patienten im Zustand nach partieller Magenteilresektion bedingen.

7. LITERATUR

Baas IO, van Rees BP, Musler A. *Helicobacter pylori* – and Epstein-Barr virus infection and the p53 tumour suppressor pathway in gastric stump cancer compared to carcinoma in the non-operated stomach. J Clin Pathol 1998;51: 662-6

Bardhan K, Cole DS, Hawkins BW, Kranks CR. Does treatment with cimetidine extended beyond initial healing of duodenal ulcer reduce the subsequent relapse rate? Br Med J 1982;284:612-23

Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. Rev Infect Dis 1990;12: 99-106

Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T, Stolte M. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. J Clin Pathol 1989;42:834-9

Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz G, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M: Difference in expression in *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. Gastroenterology 1992;102:1575-82

Bayerdörffer E, Miehke S, Lehn N, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Hatz R, Stolte M. Chronic type B gastritis as an important denominator of peptic ulcer healing. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5 (suppl 3):S99-105

Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:1591-4.

Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. J Clin Microbiol 1989; 27:2328-30

Bizzozero G. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magen-Darmkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch Mikr Anat 1893; 42:82-6

Bode G, Malfertheiner P, Ditschuneit H. Pathogenetic implications of ultrastructural findings in *Campylobacter pylori*-related gastroduodenal disease. Scand J Gastroenterol 1987; 23: 25-39

Bohemen v CG, Langenberg ML, Rauws AJ, Oudbier J, Weterings E Zanen HC. Rapidly decreased serum IgG to *Campylobacter pylori* following elimination of *Campylobacter* in histological chronic biopsy *Campylobacter*-positive gastritis. Immunol Lett 1989; 20:59-62

Cahill RJ, Xia H, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* infection on gastric proliferation. Dig Dis Sci 1995;40:1627-31

Caselli M, Aleotti A, Barboni A, Alvisi V. Sydney classification for gastritis and *Helicobacter pylori*. Lancet 1991;336:1445-6

Caspary WF, Arnold R, Bayerdörfer E, Behrens R, Birkner B, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, Menge H, Rösch W, Schepp W, Strauch M, Stolte M. Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. DGVS-Leitlinien. Z. Gastroenterol 1996;34:392-401

Cheli R, Santi G, Ciancamerla G, Canciani G. A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. Am J Dig Dis 1973;18:1061-6

Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48:3554-60

Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? N Engl J Med 1991; 325:1170-1

Dewar P, King R, Johnston D. Bile acid and lysolecithin concentrations in the stomach in patients with duodenal ulcer before operation and after treatment by highly selective vagotomy, partial gastrectomy or truncal vagotomy and drainage. Gut 1982;23:569 - 77

Dixon MF, Sobala GM: Gastritis und duodenitis: the histopathological spectrum. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4:17-23

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.

Doenges JL. Spirochaetes in the gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related diseases. *Proc Soc Exp Med Biol* 1938;38:536-8

Doglioni C, Laurino L, Die Tos AP, De Boni M, Franzin G, Braidotti P, Viale G. Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1134-43

Domelöf L, Erikson S, Janunger KG. Carcinoma and possible precancerous changes of the gastric stump after Billroth II resection. *Gastroenterology* 1977;73: 462-8

Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Marshall B, Appleman MD, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989;321:1562-6.

Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990; 322:359-63

Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Gusi G, Musmano RA, Russi M, Quaranta S. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989;27: 225-6

Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Chiarivalli A, Cornaggia M, Stalla G, Perego M, Trespi E, Solcia E. High incidence of *Helicobacter pylori* colonization in early gastric cancer and the possible relationship to carcinogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5: S2-S8.

Freedburg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940;7:443-5

Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R, Campbell TC, Li J, Chen J. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46:608-11

Giarelli L, Melato M, Santa G, Bucconi S, Manconi R. Gastric resection - a cause of high frequency of gastric carcinoma. *Cancer* 1983;52:1113-7

Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConell W, Harper WES. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustalae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustalae* comb. nov. respectively. *Int Syst Bacteriol* 1989;39: 397-405

Graem N, Fischer AB, Hastrup N, Poulsen CO. Mucosal changes of the Billroth II resected stomach. A follow-up study of patients resected for duodenal ulcer with special reference to gastritis, atypia and cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; 89: 227-34

Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989;96:615-25

Graham DY, Opekun A, Lew GM, Evans DJ, Klein PD, Evans DG. Ablation of exaggerated meal-stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:394-8

Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501

Graham DY, Opekun A, Lew GM, Evans DJ, Klein PD, Walsh JH. *Helicobacter pylori*-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. *Gastroenterology* 1991;100:1571-5

Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. *New Engl J Med* 1993; 328:349-50.

Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-91

Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, Fraumeni JF, Adami HO. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335:242-9

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92

Heading, RC. Duodenogastric reflux. *Gut* 1983;24:507-9

Hessey SJ, Spencer J, Wyatt JI, Sobala G, Rathbone BJ, Axon ATR, Dixon MF. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. *Gut* 1990;3:134-8

Hilber G, Salzer GM, Hussl H, Kutschera H. Die Karzinomgefährdung des Resektionsmagens. Langenbecks Arch Chir 1968;232:142

Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. Gut 1992; 33:429-31

Houghton PWJ, Mortensen NJ, Thomas WEG, Cooper MJ, Morgan AP, Burton P: Intra-gastric bile acids and histological changes in gastric mucosa. Br J Surg 1986;73:354-6

Howden CW. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:2330-8

International Agency for Research on Cancer: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (Vol. 61). Geneva:IARC 1994

Kawano S, Tsujii M, Fusamoto H, Sato N, Kamada T. Chronic effect of intra-gastric ammonia on gastric mucosa structures in rats. Dig Dis Sci 1991;36:33-8

Karlqvist PA, Norrby K, Svedberg J, Sjö Dahl R. Enterogastric reflux following gastric surgery. Scand J Gastroenterol 1985;20:861-7

Karlqvist PA, Anderberg B, Olaison G, Sjö Dahl R: Early and late results after antrectomy, selective vagotomy and Roux-en-Y reconstruction for severe peptic ulcer disease. Acta Chir Scand 1986;152:357-61

Kekki M, Sipponen P, Siurala M. Progression of antral and body gastritis in active and healed duodenal ulcer and duodenitis. Scand J Gastroenterol 1984;19:382-8

Kekki M, Maaros HI, Sipponen P, Uibo R, Tammur R, Tamm A, Villako K. Grade of *Helicobacter pylori* colonisation in relation to gastritis: a six-year population-based follow-up study. Scand J Gastroenterol 1991;186:142-50

Kondo K, Yokoyama Y, Yokoyama I, Kikuchi M, Akiyama S, Ito K, Takagi H. Early gastric carcinoma after gastrojejunostomy: clinical and pathological aspects. Am J Gastroenterol 1995;90:2213-5

Konjetzky GE. Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magenduoodenalgeschwürs. Beitr Pathol Anat 1923; 71:638-45

Korman MG, Marks IN, Hunt RH, Axon A, Blaser MJ, McCarthy DM, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*: a workshop review. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:963-7

Kuipers EJ, Pena AS, van Kamp G, Uytendaele AM, Pals G, Pels NF, Kurz Pohlmann E, Meuwissen SG. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:328-31

Kuipers EJ, Lee A, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM: Review article: the development of atrophic gastritis – *Helicobacter pylori* and the effects of acid suppressive therapy. Aliment Pharmacol 1995;9:331-40

Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HPM, Meuwissen SGM: Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 1995;345:1525-8

Kühlmayer R, Rokitansky O. Das Magenstumpfkarcinom als Spätproblem der Ulcuschirurgie, Langenbecks Arch Chir 1954;278:361

Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-7

Lawson H. Duodenogastric reflux and epithelial lesions. In: Ch. Herfarth, P. Schlag (eds.) Gastric cancer. Berlin: Springer Verlag (1979) pp 112-119

Lee Y T, Sung JJY, Choi CL, Chan FKL, Enders KW, Ching JYL, Leung WK, Chung SC. Ulcer recurrence after gastric surgery: is *H. pylori* the culprit? Am J Gastroenterol 1998;93:928-31

Leivonen MK, Haglund CH, Nordling FA. *H. pylori* infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:371-4

Leivonen M, Nordling S, Haglund C. Does *H. pylori* in the gastric stump increase the cancer risk after certain reconstruction types. Anticancer Research 1997;17:3893-6

Levi S, Dollery CT, Bloom Sr, Calam J, Cox TM, Hodgson HJF, Losowsky MS, Pepys MB, Wright NA, Wrong OM. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer disease and gastrin. Br Med J 1989; 299:1093-4

Levi S, Beardshell K, Haddad G, Playford R, Ghosh P, Calam J. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet 1989; 5:1167-8

Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth culture filtrates of *Campylobacter pylori*. J Med Microbiol 1988;26: 414-7

Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, Spiller RC, Bayerdörffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idstrom JP. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH 1 Study. Helicobacter 1996;1:138-44

Lind T, Megraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller RC, Veldhuyzen van Zanten S, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH 2 Study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with one week triple therapies. Gastroenterology 1999;116:248-53

Loffeld RJ, Loffeld BC, Arends JW, Flendrig JA, van Spreenwel JP. Retrospective study of Campylobacter-like organism in patients undergoing partial gastrectomy. J Clin Pathol 1988;41:1313-5

Lüdtke FE, Maierhof S, Kohler H, Bauer FE, Tegeler R, Schauer A, Lepsien G. Untersuchungen zur *Helicobacter pylori* Besiedlung bei operierten Patienten. Chirurg 1991; 62: 732-8

Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT, Jackson P, Dixon MF, Quirke P, Axon ATR. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori* associated gastritis and after gastric resection. Gut 1995; 36:351-3

Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. Gastroenterology 1992; 103:813-6

Malfertheiner P, Bode G, Stanescu, Ditschuneit H. Gastric metaplasia and *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer disease: an ultrastructural analysis. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13; 71-74

Malfertheiner P, Bode G. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:51-8.

Mannes GA, Bayerdörffer E, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Sommer A, Müller-Lissner S, Bornschein W, Weinzierl M, Ruckdeschel D, Blendiger C, Von Wulffen H, Köpke W, Stolte M. Decreased relapse rate after antibacterial treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. Munich Duodenal Ulcer Trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:145-53

Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. Digestion 1987;37:16-30

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 I:1311-4

Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie D, Glancy R. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142:436-9

Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DO. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989;27:1870-3

Meining A, Bayerdörffer E, Stolte M. *Helicobacter* gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 717-20

Meining A, Stolte M, Hatz R, Lehn N, Miehlike S, Morgner A, Bayerdörffer E. Differing degree and distribution of gastritis in *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Virchows Arch* 1997; 431:11-15

Meining A, Stolte M, Müller P, Miehlike S, Lehn N, Hötzel D, Bayerdörffer E. Gastric carcinoma risk index in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch* 1998;432:311-4.

Meining A, Hackelsberger A, Daenecke C, Stolte M, Bayerdörffer E, Ochsenkühn T. Increased proliferation of the corpus mucosa in first grade relatives of gastric carcinoma patients. *Cancer* 1998;83:876-81

Meining A, Kiel G, Stolte M. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during and after 12 months of treatment with ranitidine and lansoprazole in patients with duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Aug;12:735-40

Miehlke S, Bayerdörffer E, Lehn N, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Bästlein E, Hatz R, Ruckdeschel G, Dirschedl P, Stolte M. Two-year follow-up of duodenal ulcer patients after treatment with omeprazole and amoxicillin. *Digestion* 1995;56:187-93

Miehlke S, Bayerdörffer E, Lehn N, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Hatz R, Stolte M. Severity of *Helicobacter pylori* gastritis predicts duodenal ulcer recurrence. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:856-62

Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, Hatz R, Lehn N, Malfertheiner P, Stolte M, Bayerdörffer E. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with *Helicobacter pylori*. *Brit J Cancer* 1998;78:263-6

Mc Henry L, Vuyuru L, Schubert ML. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease: the somatostatin link? *Gastroenterology* 1993;104:1573-5

Mc Coll KEI, Fullarton GM, Nujumi AM, MacDonald AM, Brown IL, Hilditch TE. Lowered gastrin and gastric acidity after eradication of *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer. *Lancet* 1989;9:499-500

Morgenstern L, Yamakawa D, Seltzer D. Carcinoma of the gastric stump. Am J Surg 1973;125:29-38

Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raises fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987;82:192-9

Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hansen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 1980;33:711-21

Müller H, Rappel S, Wundisch T, Bayerdörffer E, Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by *H. pylori* eradication. Digestion 2001;64:30-9

Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med. 1991;325:1132-6

Nagahata Y, Azumi Y, Numata N, Yano M, Akimoto T, Saitoh Y. *Helicobacter pylori* may cause reflux gastritis after gastrectomy. J Gastrointest Surg 1997;1:479-86

Oderda G, Vaira D, Holton J, Ainley C, Altare F, Ansaldi N. Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: Assessment by serum IgG antibody, pepsinogen I and gastrin levels. Lancet 1989; i:690-2

Oderda G, Dell'Olio D, Morra I, Ansaldi N. *Campylobacter pylori* gastritis: long term results of treatment with amoxycillin. Arch Dis Childhood 1989;64:326-9

O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JI, Axon AT, Ward DC, Dewar EP, Johnston D. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. Lancet 1986;2:1178-81

O'Connor HJ, Newbold KM, Alexander-William J, Thompson H, Drumm J, Donovan LA. Effect of Roux-en-Y biliary diversion on *Campylobacter pylori*. Gastroenterology 1989;97:958-64

Offerhaus GJA, Rieu PN, Jansen JB, Joosten HJ, Lamers CB. Prospective comparative study of the influence of postoperative bile reflux on gastric mucosal histology and *Campylobacter pylori* infection. Gut 1989;30:1552-7

Ovaska JT, Ekfors TO, Luukkonen PE, Lempinen MJ; Histological changes in the gastric stump mucosa and late clinical results after Billroth I, Billroth II and Roux-En-Y operations for peptic ulcer disease. Ann Chir Gynaecol 1988;77:1-5

Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-31

Patrick WJA, Denham D, Forrest PM. Mucous changes in the human duodenum: a light and electron microscopic study and correlation with disease and gastric acid secretion. Gut 1974;1:767-76

Peitsch W. Das Karzinomrisiko des resezierten Magens (BII) – eine retrospektive Langzeitstudie. In: Bünte H, Langhans P, Nagel M (eds.). 100 Jahre Ulkuschirurgie. Urban & Schwarzenberg, München 1982

Peterson W, Barnett CC, Evans DJ, Feldman M, Carmody T, Richardson C, Walsh J, Graham DY. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1993;88:2038-43

Pointner R, Scwab G, Königsrainer A, Bodner E, Schmidt KW: Gastric stump cancer: etiopathological and clinical aspects. Endoscopy 1989;21:115-9

Price AB. The Sydney System. Histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-22

Rathbone BJ, Wyatt JL, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiewicz P, Heatley RV, Losowsky MS. Systemic and local responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. Gut 1986;27: 642-6

Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. *Campylobacter pyloridis* – associated chronic active antral gastritis. A prospective study on its prevalence and the effects of antibacterial and anti-ulcer treatment. Gastroenterology 1988;94:33-40

Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1990;335:1233-5

Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Clarke MR, Sakai P, Ishioka S, Garrido AB, Gama-Rodrigues J, Safatle NF, Reynolds JC. Relationship between persistence of *H. pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation and cell proliferation following partial gastrectomy. Dig Dis Sci 1999;44:243-52

Schilling D, Adamek H E, Wilke J, Schauwecker P, Martin W R, Arnold J C, Benz C, Labenz J, Riemann J F. Prevalence and clinical importance of *Helicobacter pylori* infection in patients after partial gastric resection for peptic ulcer disease. Z Gastroenterol 1999;37:127-32

Schweizer W, Blunschi T, Gertsch P, Blumgart LH. Postoperative course following stomach resection: a comparison of Billroth I, Billroth II and Roux-en-Y resection-reconstruction. Schweiz Med Wochenschr 1990;120:521-8

Serag-El HB, Sonnenberg A. Opposing time trend of peptic ulcer and reflux disease. Gut 1998;43:327-33

Sipponen P, Seppälä K, Äärinen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and duodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. Gut 1989;30: 922-9

Sipponen P, Helske P T, Jarvinen P, Hyvarinen H, Seppala K, Siurala M. Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985 and 1992, Gut 1994;35:1167-71.

Sito EH, Konturek P, Konturek SJ, Bielanski W, Stachura J. *Helicobacter pylori* infection after gastrectomy and vagotomy in duodenal ulcer patients. J Physiol Pharmacol 1996; 47:229-37

Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15 year follow-up. Scand J Gastroenterol 1966; 1:40-8

Siurala M, Isokoski M, Varis K, Kekki M. Prevalence of gastritis in a rural population. Bioptic study of subjects selected at random. Scand J Gastroenterol 1968;3 211-23

Suirala M, Lethola J, Ikamaki T. Atrophic gastritis and its sequelae. Results of 19-23 years follow-up examinations. Scand J Gastroenterol 1974;9:441-6

Sjostedt S. The upper gastrointestinal microflora in relation to gastric diseases and gastric surgery. Acta Chir Scand Suppl 1989;551:1-57

Smoot DT. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Gastroenterology 1997;113:31-4

Sonntag SJ. Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1988;83:607-17

Stolte M, Eidt S, Ritter M, Bethke B. *Campylobacter pylori* und Gastritis: Assoziation oder Induktion? Pathologie 1989;10: 21-6

Stolte M, Bethke B. Elimination of *Helicobacter pylori* under treatment with omeprazole. Z Gastroenterol 1990;28:271-4

Stolte M, Bethke B, Ritter M, Eidt H. Praxis der Gastritis-Klassifikation. Endoskopie heute 1990;4 228-30

Stolte M, Eidt M, Ohnsmann A. Difference in *Helicobacter pylori* associated gastritis in the antrum and body of the stomach. Z Gastroenterol 1990; 28:229-

33

Stolte M, Bethke B, Rühl G, Ritter M. Omeprazole-induced pseudohypertrophy of gastric parietal cells. *Z Gastroenterol* 1992;30:134-8

Stolte M, Bethke B, Blum AL, Sulser E, Stadelmann O. Antacid treatment has a deleterious effect on the severity and activity of gastritis of the corpus mucosa. *Ir J Med Sc* 1992;16:6.

Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995;33: 89-93

Stolte M, Meining A. Changes in *Helicobacter pylori* gastritis caused by therapy with inhibitors of gastric acid secretion. *Z Gastroenterol* 1999; 37:1029-36

Sumii M, Sumii K, Tari A, Kawaguchi K, Yamamoto G, Fukino Y, Kamiyasu T, Hamada M, Tsuda T, Yoshihira M. Expression of antral gastrin and somatostatin mRNA in *Helicobacter pylori* infected subjects. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1515-9

Svendsen JH, Dahl C, Svendsen LB, Christiansen P. Gastric cancer risk in achlorhydric patients. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:16-20

Tatsuta M, Ischi H, Okuda S, Taniguchi H, Yokota Y. The association of *Helicobacter pylori* with differentiated-type early gastric cancer. *Cancer* 1993;72:1841-5.

Thomas WEG, Cooper MJ, Mortesen NJ, Burton PA, Davies ER. The clinical assessment of duodenogastric reflux by scintigraphy and its relation to histological changes in gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1984;92:195

Trieblich AT, Korsten MA, Dlugosz JW, Paronetto F, Lieber S. Severity of *Helicobacter*-induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1089-96

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:829-32

Unge P, Gad A, Eriksson K, Bergman B, Carling L, Ekström P, Glise H, Gnarpe H, Junghard O, Lindholmer C, Sandzen B, Strandberg L, Stubberöd A, Weywadt L. Amoxicillin added to omeprazole prevents relapse in the treatment of duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:325-31

Van Rees BP, Musler A, Caspers E, Drillenburger P, Craanen ME, Polkowski W, Chibowski D, Offerhaus GJA. K-ras mutations in gastric stump carcinomas and in carcinomas from the non-operated stomach. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2063-8

Vieth M, Stolte M. Prädisponiert *Helicobacter pylori* bei Patienten mit Barrett-Mukosa zu Dysplasie und Adenokarzinom des Ösophagus? *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997;81:760-4

Walker IR, Strickland RG, Ungar B, Macay IR. Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gut* 1971; 12 : 906-11

Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in the active chronic gastritis. *Lancet* 1983; I:1273-5

Weston AP, Krmpotich P, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia within the cardia of patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1997;42:597-602

Winkeltau G, Arlt G, Treutner KH, Schumpelick V. Surgical therapy in the treatment concept of ulcer disease. A critical evaluation. *Leber Magen Darm* 1988;18:229-35

Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF, Johnson DA, Crues DF, Cotelingam JD, Gurney MS. Barrett's esophagus: a prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118-124

Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falcon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6

Wu TT, Watanabe T, Heitmiller RF, Zahntrak M, Forastiere AA, Hamilton SR. Genetic alterations in Barrett's esophagus and adenocarcinomas of the esophagus and the esophagogastric junction region. *Am J Pathol* 1998; 153: 287-94

Wyatt JL, Rathbone, Dixon MF, Heatley RV. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 841-8

Xia HXH, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis and atrophic gastritis: an unexplored triangle. Am J Gastroenterol 1998;93:394-400

Yamamoto S, Yamasaki Y, Kuwata K, Nishida Y. Role of *H. pylori* in residual gastritis after distal partial gastrectomy. World J Surg 1998;22:28-34

Yu JK, Goodwin S, Cooper M, Robinson J. Intracellular vacuolization caused by the urease of *Helicobacter pylori*. J Infect Dis 1990;161:1302-4

Yuzuru S, Hiroki S, Masanori O, Ryukichi H, Yasunori M, Mitsuri K, Kelichi O. Regurgitant bile acids and mucosal injury of the gastric remnant after partial gastrectomy. Am J Surg 1987;153:399-404

LEBENS LAUF

Name: Petja Piehler

geb. am: 05.03.1964

in: Sofia/Bulgarien

AUSBILDUNG

1971 – 1977 Grundschule in Sofia

1977 – 1982 deutschsprachiges Gymnasium “Karl Liebknecht“ in Sofia

1982 – 1989 Studium der Humanmedizin und Staatsexamen an der Medizinischen Akademie in Sofia

1989 – 1991 als Ärztin in Bulgarien tätig

1991 – 1999 Assistenzärztin in Akutkrankenhäusern in Berlin und Fulda

1999 Facharztprüfung im Fach Innere Medizin

seit 08.1999 Oberärztin der Inneren Abteilung der Helios Klinik in Blankenhain