

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie

(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Bewertung von Risikofaktoren im Hinblick
auf die Mortalität bei
interventionsbedürftigen oberen
gastrointestinalen Blutungen unter
besonderer Berücksichtigung der
chirurgischen Therapie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Eva Maria Theresia Weiß

aus

Duderstadt

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. med. D. Raddatz
Ko-Referent/in:	PD Dr. Thilo Sprenger
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Rainer Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 18.06.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Bewertung von Risikofaktoren im Hinblick auf die Mortalität bei interventionsbedürftigen oberen gastrointestinalen Blutungen unter besonderer Berücksichtigung der chirurgischen Therapie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ursachen	2
1.3.1 Ulzera	2
1.3.1.1 Helicobacter pylori.....	4
1.3.1.2 Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	5
1.3.1.3 Glukokortikoide.....	7
1.3.1.4 Risikobewertung.....	8
1.3.2 Akute hämorrhagische Gastritis.....	8
1.3.3 Ösophagus- und Kardia-Varizen	9
1.3.4 Mallory-Weiss-Syndrom	10
1.3.5 Andere Blutungsursachen	11
1.3.6 Relevante Begleitfaktoren	11
1.3.6.1 Leberzirrhose	11
1.4 Symptomatik	12
1.5 Diagnostik.....	13
1.5.1 Risk Scores.....	14
1.6 Therapie	15
1.6.1 Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs).....	15
1.6.2 Medikamentöse Therapie.....	16
1.6.2.1 Terlipressin und β -Blocker.....	16
1.6.2.2 H^+/K^+ -ATPase-Blocker	16
1.6.2.3 Helicobacter pylori-Eradikation.....	17
1.6.2.4 Sucralfat	17
1.6.2.5 H_2 -Antihistaminika.....	18
1.6.3 Endoskopisch-interventionelle Therapie.....	18
1.6.4 Chirurgische Therapie.....	20
2 Material und Methodik.....	22
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Demographische Parameter	26
3.1.1 Alter.....	26
3.1.2 Geschlecht.....	26
3.1.3 Letalität.....	27

3.2	Symptomatik bei Aufnahme.....	27
3.2.1	Blutungszeichen.....	27
3.2.1.1	Hämatemesis und Teerstuhl.....	27
3.2.2	Schock.....	29
3.3	Risikofaktoren.....	30
3.3.1	Begleiterkrankungen.....	30
3.3.1.1	Leberzirrhose.....	30
3.3.1.2	Portale Hypertension.....	32
3.3.1.3	Niereninsuffizienz.....	33
3.3.1.4	Tumorerkrankung.....	33
3.3.2	Medikation bei Aufnahme.....	34
3.3.2.1	NSAID-Einnahme.....	34
3.3.2.2	Antikoagulation.....	35
3.3.2.3	Glukokortikoide.....	36
3.4	Blutungsursachen.....	37
3.4.1	Ulkus.....	37
3.4.1.1	Lokalisation.....	37
3.4.2	Varizen.....	38
3.4.2.1	Lokalisation.....	38
3.4.2.2	Begleiterkrankungen / Risikofaktoren.....	39
3.4.3	Mallory-Weiss-Syndrom.....	40
3.4.4	Tumor.....	40
3.4.5	Iatrogene Ursachen.....	40
3.4.6	Andere.....	41
3.5	Blutungsintensität.....	41
3.5.1	Forrest-Klassifikation.....	41
3.5.2	EKs/24h.....	43
3.6	Laborwerte.....	43
3.6.1	Hb vor erster EK-Gabe.....	43
3.6.2	Hb vor der OP.....	44
3.6.3	Harnstoff.....	44
3.7	Therapie.....	45
3.7.1	Eradikation von H. pylori.....	45
3.7.2	Endoskopische Interventionsmethoden.....	46
3.7.3	Chirurgische Interventionsmethoden.....	46
3.7.4	Rezidivblutung.....	48
3.8	Risk Scores.....	49
3.8.1	Blatchford Score.....	49
3.8.2	Clinical Rockall Score.....	49
3.8.3	Complete Rockall Score.....	49
3.9	Dauer des stationären Aufenthaltes.....	50
4	Diskussion.....	51
5	Zusammenfassung.....	67

6	Literaturverzeichnis	68
	Danksagung.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter.....	26
Abbildung 2: Geschlecht.....	27
Abbildung 3: Letalität.....	27
Abbildung 4: Hämatemesis.....	28
Abbildung 5: Teerstuhl.....	28
Abbildung 6: Hämatemesis + Teerstuhl.....	29
Abbildung 7: Schock.....	30
Abbildung 8: Schock als Risikofaktor bei (nicht operierten) nicht-varikösen und varikösen Blutungen.....	30
Abbildung 9: Leberzirrhose.....	31
Abbildung 10: Risikofaktor Leberzirrhose bei nicht-varikösen Blutungen.....	31
Abbildung 11: Portale Hypertension.....	32
Abbildung 12: Risikofaktor portale Hypertension bei nicht-varikösen Blutungen.....	32
Abbildung 13: Niereninsuffizienz.....	33
Abbildung 14: Tumorerkrankung.....	34
Abbildung 15: Risikofaktor Tumorerkrankung für alle Patienten.....	34
Abbildung 16: NSAIDs.....	35
Abbildung 17: Antikoagulation.....	35
Abbildung 18: Risikofaktor Antikoagulation für operierte Patienten.....	36
Abbildung 19: Glukokortikoide.....	36
Abbildung 20: Risikofaktor Glukokortikoide für operierte Patienten.....	37
Abbildung 21: Blutungsursache Ulkus.....	37
Abbildung 22: Ulkus-Lokalisation.....	38
Abbildung 23: Blutungsursache Varizen.....	38
Abbildung 24: Varizen-Lokalisation.....	39
Abbildung 25: Risikofaktoren Varizen gesamt.....	39
Abbildung 26: Blutungsursache Mallory-Weiss-Syndrom.....	40
Abbildung 27: Blutungsursache Tumor.....	40
Abbildung 28: Iatrogene Blutungsursachen.....	41
Abbildung 29: Andere Blutungsursachen.....	41
Abbildung 30: Forrest-Klassifikation – OP.....	42
Abbildung 31: Forrest-Klassifikation – Nicht-OP.....	43
Abbildung 32: EKs/24h.....	43
Abbildung 33: Hb vor der ersten EK-Gabe.....	44
Abbildung 34: Hb vor der OP.....	44
Abbildung 35: Harnstoff.....	45
Abbildung 36: Risikofaktor erhöhter Harnstoff-Wert für alle Patienten.....	45
Abbildung 37: H. pylori-Eradikation.....	46
Abbildung 38: OP-Methoden.....	48
Abbildung 39: Rezidivblutung.....	48
Abbildung 40: Blatchford Score.....	49
Abbildung 41: Clinical Rockall Score.....	49
Abbildung 42: Complete Rockall Score.....	50

Abbildung 43: Stationärer Aufenthalt	50
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der Blutungsursachen bei OGIB (Gilbert et al. 1981).....	2
Tabelle 2: Therapie-Empfehlung für peptische Ulkusblutungen und Rezidivraten (Henniges et al. 2011 a; Schilling und Riemann 2010)	18
Tabelle 3: Therapie-Empfehlung für nicht-peptische Läsionen (Henniges et al. 2011).....	19
Tabelle 4: Berechnungsschlüssel für den clinical und den complete Rockall Score (Rockall et al. 1996)	23
Tabelle 5: Berechnungsschlüssel für den Blatchford Score (Blatchford et al. 2000)	24
Tabelle 6: ICD10-Befunddokumentationsschlüssel (Ausschnitt: obere gastrointestinale Blutung) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2012).....	25
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Blutungssymptomen und Blutungsquelle.....	29
Tabelle 8: Endoskopische Interventionsmethoden	46

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	<i>arteria / arteriae</i> , Arterie / Arterien
APC	<i>argonplasmacoagulation</i> , Argon-Plasma-Koagulation
ASS	Acetylsalicylsäure
C ¹³	radioaktiv markiertes Kohlenstoff-Isotop
CI	<i>confidence interval</i> , Erwartungsbereich in der Statistik
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CO(NH ₂) ₂	Harnstoff
COX	Cyclooxygenase
EK	Erythrozyten-Konzentrat
IL	Interleukin
H.	<i>Helicobacter</i>
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
H ⁺ /K ⁺ -ATPase	Protonen-Kalium-Pumpe in den Belegzellen der Magenschleimhaut, die Protonen in das Magenlumen pumpt und somit den pH erniedrigt
ICD10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Diagnose-Klassifikationssystem, herausgegeben von der WHO
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Maßeinheit zur Erfassung von Blutdruck und dem Druck anderer Körperflüssigkeiten
n	Anzahl
NH ₃	Ammoniak
NSAID	<i>non steroidal anti-inflammatory drug</i> , nicht-steroidales anti-entzündliches Medikament
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie; Endoskopie der Speiseröhre, des Magens und des oberen Dünndarms
OGIB	obere gastrointestinale Blutung
OP	Operation
p	<i>probability</i> , Wahrscheinlichkeit
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor, Wirkstoff, der die Säure-Produktion der Belegzellen des Magens hemmt
RR	Blutdruck
s.	siehe
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
V./Vv.	<i>vena / venae</i> , Vene / Venen
VacA	<i>vacuolating cytotoxin A</i> , vakuolisierendes Zytotoxin A (Zytotoxin von <i>Helicobacter pylori</i> , welches die Aktivität der T-Zellen in der Magenschleimhaut hemmt)

1 Einleitung

Obere gastrointestinale Blutungen gehören noch immer zu den häufigsten Notfällen in der Gastroenterologie und gehen mit einer Letalität von rund 10 % einher (Silverstein et al. 1981).

Die Therapiekonzepte variieren in den unterschiedlichen Zentren. Aufgrund des akuten Charakters der Erkrankung ist ein prospektives, randomisiertes Studiendesign nur schwer zu realisieren, was sich entsprechend auch in der Studienlage widerspiegelt.

Daher analysierten wir retrospektiv den Einfluss unterschiedlicher Faktoren, wie Vormedikation, Grunderkrankungen, Blutungsursache und Therapie, auf die Mortalität der untersuchten Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung und überprüften zudem die Praxistauglichkeit dreier Risk Scores im Hinblick auf die Genauigkeit ihrer Prognosen.

In der Einleitung werden die Definition und Epidemiologie oberer gastrointestinaler Blutungen sowie die zu Grunde liegenden Ursachen, die Diagnostik und Therapieverfahren dargestellt. Außerdem werden die drei dem aufnehmenden Arzt zur Verfügung stehenden Risk Scores näher beschrieben.

1.1 Definition

Das Krankheitsbild der oberen gastrointestinalen Blutung beschreibt den akuten oder chronischen Blutverlust in das Lumen des oberen Gastrointestinaltraktes. Dieser erstreckt sich von der Mundhöhle bis zur Flexura duodenojejunalis, auch Treitz'sches Band genannt (Kohler und Riemann 2000).

1.2 Epidemiologie

Nach wie vor zählt die obere gastrointestinale Blutung zu den häufigsten Notfällen in der Gastroenterologie. Die Inzidenz wird für die westlichen Länder in der Literatur mit 50 – 100/100.000 Fällen jährlich angegeben (Herold 2012). Die Mortalitätsrate liegt initial bei 3,7 % (Longstreth 1995) und steigt auf 36,7 % während der ersten drei Jahre nach Auftreten der Blutung (Roberts et al. 2012).

Männer sind häufiger betroffen als Frauen, und die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an.

1.3 Ursachen

Es gibt verschiedene Krankheitsbilder, die als Ursache einer oberen gastrointestinalen Blutung diagnostiziert werden können. Sie sind in Tabelle 1 ihrer Häufigkeit nach absteigend zusammengefasst.

Ursache	Häufigkeit
Duodenales Ulkus	24,3 %
Magen-Erosionen	23,4 %
Magen-Ulkus	21,3 %
Varizen	10,3 %
Mallory-Weiss-Syndrom	7,2 %
Ösophagitis	6,3 %
Erosive Duodenitis	5,8 %
Neoplasie	2,9 %
Anastomosen-Ulkus	1,8 %
Ösophagus-Ulkus	1,7 %
Sonstige	6,8 %

Tabelle 1: Häufigkeit der Blutungsursachen bei OGIB (Gilbert et al. 1981)

1.3.1 Ulzera

45,6 % aller Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt liegen gastroduodenale Ulzera zu Grunde. Davon entfallen 24,3 % auf duodenale Ulzera und 21,3 % auf Ulzera im Magen. Zusätzlich kommt es auch in 1,7 % der Fälle zu Blutungen aus Ulzerationen im Ösophagus.

Somit sind Ulzera für knapp die Hälfte aller oberen gastrointestinalen Blutungen verantwortlich (Gilbert et al. 1981).

Ein Ulkus ist als ein Gewebedefekt definiert, der bis in die Muscularis propria der Magen- oder Darmwand reichen kann; Erosionen bleiben hingegen auf die Mukosa beschränkt (Ernst und Hahn 2000). Wenn auch die Muscularis durchbrochen ist, spricht man von einer Perforation, die einer sofortigen chirurgischen Therapie bedarf.

Der Pathomechanismus, welcher der Entstehung von Ulzera und Erosionen zu Grunde liegt, ist eine Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts zwischen den Schutzmechanismen der Magenschleimhaut und den peptischen und aziden Noxen des Magensafts.

Der Magenschleim besteht aus Proteinen, Glycoproteinen und Lipiden, die von den Nebenzellen der Drüsen sezerniert werden und in welchen das von den Zellen der Oberflächenepithelien gebildete Bikarbonat eingelagert ist. Diese alkalisierte, zwischen 50 und 400 µm dicke Schicht schützt die Magen- und Duodenalschleimhaut zum einen vor

der aziden Wirkung der Salzsäure, zum anderen inaktiviert sie die proteolytische Wirkung des Pepsins, welches sein Wirkoptimum bei einem sauren pH von 2 – 3 hat (Mühldorfer 2000).

Das Gleichgewicht kann einerseits dadurch gestört werden, dass die Salzsäureproduktion der Parietalzellen gesteigert wird, andererseits kann ein Herabsetzen der Produktionsrate oder der Funktionalität der Muzine zu einem verminderten Schleimhautschutz führen.

Eine wichtige Rolle bei der Regulation beider Mechanismen spielen dabei insbesondere Prostaglandine des E- und I-Typs. Ihre Aufgaben sind die Hemmung der Salzsäuresekretion, eine Steigerung der Muzin- und Bikarbonat-Sekretion sowie eine Steigerung der Durchblutung der intestinalen Schleimhaut, was zur Wahrung der Intaktheit der Membranen aller Oberflächen beiträgt (Mutschler et al. 2001). Somit kann ihre Funktion im Bezug auf die Magen- und Darmschleimhaut mit dem Schutz vor Selbstverdauung durch den Magensaft zusammenfassend beschrieben werden (Laine et al. 2008).

Für gewöhnlich stehen sich reparative und ulzerogene Prozesse in einem Gleichgewicht gegenüber. Die reparativen Funktionen können jedoch durch die Einnahme von nicht-steroidalen anti-entzündlichen Medikamenten (NSAIDs; s. unten) oder durch die Infektion mit *Helicobacter pylori* (s. unten) unterbunden werden, so dass es zu einer Zerstörung der Oberflächenepithelien kommt. Aus einer solchen Erosion kann, wird der Pathomechanismus nicht unterbrochen, durch weiteren Gewebeerfall in die Tiefe ein Ulkus entstehen. Wird dabei ein Blutgefäß arrodirt, kommt es zu teils lebensbedrohlichen Blutungen.

Eine Sonderform des Ulkus ist das Ulkus dieulafoy. Dabei handelt es sich um ein Konvolut von für die Wandschicht ungewöhnlich dicken Arteriolen, meist direkt unter der Schleimhautoberfläche. Wird dieses durch ein Ulkus oder eine Erosion verletzt, kommt es zu verstärkter, meist spritzender Blutungsaktivität (van Veldhuyzen Zanten et al. 1986). Es macht einen Anteil von 1,5 % der Blutungsursachen bei oberen gastrointestinalen Blutungen aus (Ell 2000; Cappell 2003).

Besondere Gefahr besteht, wenn sich Ulzera im Bereich der Bulbus-Hinterwand im Duodenum oder der kleinen Kurvatur des Magens entwickeln, da sie hier die A. gastroduodenalis (Bulbus duodeni) oder die A. gastrica sinistra (Magen) eröffnen können (Ell 2000). In diesen Fällen ist schnelles Handeln vonnöten. Zur Verfügung stehen hierfür, neben der initialen Blutstillung durch Unterspritzen, die Applikation von

Hämoclips, die radiologische Intervention und OTS-Clips (= Over the Scope, erst seit 2012 auf dem Markt zugelassen) sowie, bei Versagen aller konservativen Behandlungsversuche, die Operation (s. unten).

Mehr als 95 % der Duodenalulzera entstehen im oberen Drittel des Duodenum, wobei 90 % bereits im Bulbus, distal des Pylorus lokalisiert sind. Im Magen selbst befindet sich der Großteil der Geschwüre am Übergang zwischen der Antrum- und der säuresezernierenden Schleimhaut (Del Valle 2009).

1.3.1.1 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori ist ein etwa $0,5 \times 3 \mu\text{m}$ großes, mikroaerophiles, gramnegatives, begeißeltes Stäbchen, welches die Magenmukosa besiedelt.

Circa 50 % der Weltbevölkerung sind infiziert. Dabei gibt es einen starken Zusammenhang mit den vorherrschenden sozioökonomischen Bedingungen. So liegt die Durchseuchungsrate in den Entwicklungsländern bei mehr als 90 % während sie in den Industriestaaten bei circa 30 % liegt (Bures et al. 2006).

Das Bakterium gilt als eine der Hauptursachen für die akute und chronische Gastritis, die Entwicklung von Ulzera – vornehmlich im Duodenum, aber auch im Magen – sowie der Entstehung von Karzinomen und MALT-Lymphomen (Marshall et al. 1985; Recavarren-Arce et al. 1991).

Eine Infektion führt immer zu einer Gastritis, welche jedoch in den meisten Fällen symptomlos bleibt (Sütö et al. 2000).

Die Pathogenität von *H. pylori* begründet sich einerseits in seiner Begeißelung, was ihm eine hohe Beweglichkeit im Magenschleim ermöglicht, sowie andererseits in der Expression verschiedener Virulenzfaktoren.

Neben einer Katalase und Phospholipase, welche die schützende Magenschleimschicht zersetzen können, produziert das Bakterium in ungewöhnlich großer Menge Urease. Dieses Enzym katalysiert die Reaktion von Harnstoff ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$) zu Ammoniak (NH_3) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) und verschafft so dem Bakterium günstige Bedingungen, da der Ammoniak die Magensäure in seiner unmittelbaren Umgebung neutralisiert (Del Valle 2009).

H. pylori hält sich bevorzugt in den tiefen Schichten des Magenschleims oder direkt auf der Oberfläche der Mukosa auf, wo es sich mit Hilfe von Adhäsinen anheften kann. Dort kommt es dann durch die auf seiner Oberfläche gebildeten Lipopolysaccharide und das

VacA-Zytotoxin (ein Stoff, der einerseits die Epithelzellen verändert und andererseits zu einer Inaktivierung von T-Zellen führt) in Kombination mit dem gebildeten Ammoniak zu einer Schädigung der Mukosa-Zellen (Bosseckert 2000; Del Valle 2009).

Dies führt wiederum zu einer verstärkten Bildung von IL-8 durch die geschädigten Zellen, welches chemotaktisch große Mengen neutrophiler Granulozyten anlockt und so eine persistierende Entzündung verursacht (Lecleire et al. 2009; Del Valle 2009).

Um *H. pylori* im Magen nachzuweisen, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: ein Urease-Schnelltest, ein Antigen-Nachweis, ein histologischer Nachweis und ein C^{13} -Atemtest. Der Urease-Schnelltest weist den Erreger indirekt in einem Biopsat der Magenschleimhaut nach. Dabei wird eine Testlösung auf das Gewebe gegeben, welche durch die Aktivität der Urease als positive Reaktion einen Farbumschlag zeigt.

Im histologischen Schnitt lässt sich außerdem mit Hilfe einer Spezialfärbung oder im Stuhl mittels Antigennachweises ein Befall erkennen (Suerbaum 2009).

Als weiteres non-invasives Verfahren, das sich insbesondere zur Verlaufskontrolle nach durchgeführter Eradikation eignet, steht der C^{13} -Atemtest zur Verfügung, welcher sich die Urease-Aktivität des Bakteriums zu Nutze macht. Der Patient trinkt dabei eine C^{13} -markierte Harnstofflösung. Direkt anschließend und nochmals nach 30 Minuten wird dann im abgeatmeten CO_2 der C^{13} -Gehalt gemessen. Ist dieser um einen bestimmten Wert erhöht, ist der Test als positiv zu bewerten (Suerbaum 2009).

Dieses Nachweisverfahren wird in einer Studie von Sütö et al. aus dem Jahr 2000 als überlegen gegenüber allen anderen Methoden erklärt, obwohl die Sensitivität für den C^{13} -Atemtest und den Urease-Schnelltest mit jeweils 0,944 und 0,895 als vergleichbar angegeben wird. Die Sensitivität des histologischen Nachweises fällt mit 0,785 im Vergleich ab.

Die Inzidenz für eine *H. pylori*-Infektion beträgt bei *Ulcus duodeni* fast 100 %, bei einer Gastritis etwa 80 %, beim *Ulcus ventriculi* circa 70 % und beim Magenkarzinom annähernd 60 %. Die Infektion erhöht dabei das Risiko für ein Adenokarzinom um ein 4- bis 6faches (Suerbaum 2009).

1.3.1.2 Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

NSAID steht für *non steroidal anti-inflammatory drug*. Es bezeichnet eine Gruppe von Medikamenten, die in unterschiedlicher Gewichtung analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung haben. Diese Effekte werden insbesondere in der Therapie von

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und in der Schmerztherapie leichter bis mäßiger Schmerzen (wie Kopf- oder Zahnschmerz) genutzt. Einige davon können auch zur Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten nach kardialen oder zerebralen Infarkten, in der Thrombose- und Embolie-Prophylaxe sowie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom und deren Prophylaxe genutzt werden (Karow und Lang-Roth 2012).

Auf molekularer Ebene sind NSAIDs unselektive Cyclooxygenase-Hemmer. Das heißt, sie hemmen sowohl die Cyclooxygenase 1 (COX1) als auch die Cyclooxygenase 2 (COX2) und vermindern dadurch die Synthese von Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure.

Da sie zu den sauren Analgetika gehören, haben sie die Eigenschaft, in saurem Milieu – wie in entzündetem Gewebe oder dem Magen – zu akkumulieren und dort verstärkt lokal zu wirken (Laine et al. 2008).

COX1 und COX2 sind Isoformen der Cyclooxygenase, welche Anfang der 90er Jahre entdeckt wurden und sich in circa 40 % ihrer Struktur unterscheiden (Vane und Botting 2003). Diese Unterschiede sorgen dafür, dass beide Isoformen spezifische Eigenschaften aufweisen.

Die COX 1 wird konstitutiv in allen Gewebetypen exprimiert und ist insbesondere aufgrund seiner Lokalisation im Magen von Bedeutung. Dort katalysiert es die Entstehung von Prostaglandin E_2 , welches die Magensaftsekretion reduziert, und Prostazyklin, welches die Sekretion von Muzinen und Bikarbonat sowie die Durchblutung der Magenschleimhaut fördert. Es kann somit von einer gastroprotektiven Wirkung der Prostaglandine gesprochen werden.

Die COX2 hingegen ist in der Hauptsache ein schnell induzierbares Enzym und wird bei Entzündungen und Schmerzreaktionen verstärkt in den betroffenen Geweben exprimiert. Darüber hinaus wird sie auch bei Wundheilungsvorgängen (ergo auch bei der Ulkus-Heilung!) vermehrt gebildet (Mutschler et al. 2001).

Um Entzündungs- und Schmerzreaktionen oder Fieber medikamentös zu behandeln, wäre es also ausreichend, nur die COX2 selektiv zu hemmen. Da die NSAIDs jedoch unselektiv beide Isoformen hemmen, geht die Therapie folglich mit verstärkten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einher, die über die Hemmung der COX1 und die damit reduzierte Prostaglandin-Produktion im gesamten Körper zustande kommen.

Wird die Synthese von Prostaglandin E₂ und Prostazyklin im Magen verringert, verringert sich auch die durch sie vermittelte Hemmung der Salzsäure-Produktion sowie die Produktion des gastroprotektiv wirkenden Bikarbonats und der Muzine. Aufgrund der weniger guten Durchblutung und der herabgesetzten Protektion durch den Magenschleim ist die Magenschleimhaut den ätzenden und verdauenden Noxen des Magensaftes verstärkt ausgesetzt. Durch den erniedrigten pH aufgrund des gesteigerten Gehalts an Salzsäure im Magensaft erhöht sich zudem die Aktivität des Pepsins, was die Schleimhaut zusätzlich angreift. Aggravierend kommt hinzu, dass durch die simultane Hemmung der COX2 auch die Ulkusheilung gestört wird und sich die entstehenden Effekte gegenseitig verstärken (Mühldorfer 2000; Laine et al. 2008; Del Valle 2009).

1.3.1.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide als Vertreter der Kortikosteroide werden in der Medizin vielfältig zu immunsuppressiven und entzündungshemmenden Zwecken eingesetzt. Insbesondere Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen werden mit Cortison und seinen synthetischen Äquivalenten mit kortikosteroider Wirkung behandelt. Dabei haben die synthetischen Glukokortikoide oft eine – im Vergleich zum körpereigenen Cortisol/Hydrocortison – stark gesteigerte Wirkpotenz und eine damit einhergehende erhöhte Gefahr von Nebenwirkungen.

Die pathologische Wirkung der Glukokortikoide ergibt sich über die Unterdrückung der Induktion der COX2 auf genetischer Ebene (Vane und Botting 2003). Da das Enzym insbesondere in entzündetem Gewebe exprimiert wird, fallen dort durch die verminderte Enzym-Konzentration auch die Prostaglandin-vermittelten Effekte weg. Das hat zur Folge, dass die Produktion von Bikarbonat und Muzinen sinkt und im Gegenzug die Hemmung der Salzsäureproduktion aufgehoben wird. Außerdem wird die Durchblutung der Magenschleimhaut verringert und somit die Barrierefunktion der Epithelien lokal herabgesetzt.

Neben der gewünschten Blockade der Entzündungs- und Schmerzreaktion wird auch die durch die COX2 unterstützte Ulkusheilung behindert.

Somit wird inflammatorischen und ulzerogenen Noxen weniger Widerstand entgegengesetzt.

Glukokortikoide selbst haben also keine direkte ulzerogene Wirkung, steigern jedoch die Ulkusinzidenz von NSAIDs um das 3- bis 4fache. Aufgrund dessen ist es wichtig, von

zeitlichen Überschneidungen der Einnahme von Medikamenten aus beiden Wirkstoffklassen abzusehen (Mutschler et al. 2001).

1.3.1.4 Risikobewertung

Die Einnahme von NSAIDs sowie die Infektion mit *Helicobacter pylori* können unabhängig voneinander als Risikofaktoren für die Entstehung von Ulzera und die Inzidenz von Komplikationen genannt werden.

Beide steigern das Risiko für eine Ulkuserkrankung bei Patienten um jeweils das 20fache.

Seit einiger Zeit sind zudem synergistische Effekte bekannt, die dazu führen, dass NSAID-Patienten mit einer zusätzlichen *Helicobacter*-Infektion sogar ein um das 61fache gesteigertes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren aufweisen (Pounder 2002). Dies schlägt sich auch in den Patienten-Zahlen nieder: 20 – 35 % der Patienten, die nur NSAIDs einnehmen, entwickeln ein Ulkus (Arlt und Leyh 2001; Wallace 1997); bei denen, die zusätzlich mit *Helicobacter* infiziert sind, steigt die Inzidenz auf über 40 % an (Pounder 2002).

Auch bei der Entstehung von Komplikationen lassen sich ähnliche Effekte beobachten. Steigt die Wahrscheinlichkeit einer Ulkusblutung bei *Helicobacter pylori*-Infizierten um das 1.79fache und bei NSAID-Patienten um das 4.85fache an (Huang et al. 2002; Pounder 2002), so ist das Risiko, wenn beide Faktoren kombiniert auftreten, doppelt so hoch wie bei NSAIDs allein (Aalykke et al. 1999).

Auch bei der Kombination von NSAIDs und Glukokortikoiden ist Vorsicht geboten, da Glukokortikoide, wie bereits erwähnt, die Ulkusinzidenz der NSAIDs um das 3- bis 4fache steigern (Mutschler et al. 2001).

1.3.2 Akute hämorrhagische Gastritis

Eine Gastritis ist eine Entzündung der Magenschleimhaut, bei der es zu ödematösem Aufquellen, Rötung und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten kommt (Del Valle 2009). Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Form. Letztere verläuft oft unbemerkt und kann nach ihrer Ätiologie in drei Typen untergliedert werden.

Die Typ A-Gastritis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zur Abstoßung der Parietalzellen, vornehmlich im Korpus, kommt. Lediglich 3 – 5 % der Patienten erkranken an diesem Typ (Sipponen und Price 2011; Rexroth 2005).

Die Typ B-Gastritis ist mit mehr als 80 % am weitesten verbreitet. Sie geht in 99 % der Fälle auf die Besiedlung der Magenschleimhaut mit dem Bakterium *Helicobacter*

pylori zurück. Aufgrund der Pathophysiologie des Keims ist die Entzündung hauptsächlich im Antrum ausgeprägt, breitet sich mit der Zeit aber auch in proximaler Richtung aus (Sipponen und Price 2011; Rexroth 2005).

Die Typ C-Gastritis betrifft circa ein Zehntel aller Fälle. Sie wird von chemischen Agenzien wie NSAIDs oder Gallereflux aus dem Duodenum verursacht (Sipponen und Price 2011; Rexroth 2005).

Die akute Gastritis kann sich durch Symptome wie postprandiales, epigastrales Druck- und Völlegefühl, Übelkeit oder Erbrechen bemerkbar machen oder auch völlig symptomlos ablaufen. Sie heilt normalerweise innerhalb weniger Tage wieder aus, kann aber bei Persistenz der auslösenden Noxen wie Alkohol, Rauchen, Stress, Helicobacter-Infektion oder NSAID-Einnahme chronifizieren (Del Valle 2009).

In manchen Fällen kann es im Rahmen der akuten Gastritis zu flächigen Erosionen der Schleimhautoberfläche und damit verbunden auch kleineren Blutungen kommen. Oftmals machen sich diese aber erst durch das Auftreten von Meläna (s. unten) bemerkbar.

Die erosive hämorrhagische Gastritis ist mit einer Inzidenz von 23,4 % die zweithäufigste Ursache für eine obere gastrointestinale Blutung.

Neben der erosiven Gastritis gibt es auch noch die erosive Duodenitis, die aber mit 5,8 % nur einen geringen Anteil an den oberen gastrointestinalen Blutungen ausmacht (Gilbert et al. 1981).

1.3.3 Ösophagus- und Kardia-Varizen

Varizen in der Submukosa des unteren Ösophagus und in Kardia-nahen Bereichen des proximalen Magens sind Ausdruck einer portalen Hypertension und stellen Kollateralen zwischen der Pfortader und der V. cava superior dar. (s. unten)

Sie entstehen aus vorbestehenden Venen, die durch den gesteigerten Druck rekanalisiert und aufgedehnt werden. Von der Ausdünnung der Wandschichten hängt die Größe der Gefahr einer Ruptur ab, welche zu massiven oberen gastrointestinalen Blutungen führen kann (Polio und Groszmann 1986).

Gespeist werden sie aus der V. coronaria ventriculi oder den Vv. gastricae breves, welche zum Pfortadersystem gehören, und fließen über die Vv. azygos und hemiazygos ab, welche wiederum in die V. cava superior drainieren.

Blutungen aus Varizen gehören zu den gefährlichsten Komplikationen einer portalen Hypertension. Sie haben einen Anteil von 10,3 % an allen oberen gastrointestinalen Blutungen (Gilbert et al. 1981). Rund 30 % der Erstblutungen nehmen einen tödlichen Verlauf und etwa 70 % der überlebenden Patienten bluten im Verlauf erneut (Sharara und Rockey 2001).

Für die endoskopische Therapie stehen mit der Gummibandligatur und der Sklerosierung der Varizen zwei etablierte Verfahren zur Verfügung. (s. unten)

Können weder die Sklerosierung noch Gummibandligaturen für eine suffiziente Blutstillung sorgen, bleibt noch die Möglichkeit, mit Hilfe von Ballonsonden die Varizen kurzzeitig zu komprimieren. (s. unten)

Da jedoch die Varizenblutung mit einer sehr hohen Mortalitätsrate einhergeht, ist es wichtig, Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension einer primären Prophylaxe zuzuführen. Ziel ist es, den portalen Hypertonus und damit auch den intravarikösen Druck zu senken. Zur Verfügung stehen dafür vor allem β -Blocker (s. unten).

1.3.4 Mallory-Weiss-Syndrom

Bei Patienten mit Mallory-Weiss-Läsionen finden sich Längsrisse in der Mukosa des gastroösophagealen Übergangs. Ursächlich dafür ist ein plötzlicher Anstieg des intraabdominellen Drucks, ausgelöst durch massives Erbrechen, Würgen oder Husten. In selteneren Fällen können auch schweres Heben oder ein Asthmaanfall zu Mallory-Weiss-Läsionen führen (Faigel 2003). Dabei geschieht es oftmals, dass der Patient initial normal unblutig erbricht und erst danach massives Bluterbrechen folgt (Koelz et al. 1995).

Etwa 7,2 % aller gastrointestinalen Blutungen sind auf Mallory-Weiss-Läsionen zurückzuführen (Gilbert et al. 1981).

Die Therapie einer Mallory-Weiss-Blutung umfasst idealerweise einen mechanischen Verschluss der Läsion mit Hämoclips oder Ligaturen, da die Gefahr der wiederholten Blutung bei alleiniger Suprarenin-Unterspritzung deutlich erhöht ist. Beide Therapiemittel haben sich in der Hämostase als effektiv erwiesen (Cho et al. 2008), wenngleich der Verwendung von Ligaturen ein leichter Vorteil gegenüber Hämoclips eingeräumt wird (Lecleire et al. 2009).

Abzugrenzen ist das Mallory-Weiss-Syndrom vom Boerhaave-Syndrom, bei dem es sich um eine Ruptur aller Wandschichten des Ösophagus handelt (Faigel 2003).

1.3.5 Andere Blutungsursachen

Weitere, seltene Ursachen sind: Blutungen aus Angiodysplasien, Anastomosenulzera nach Magen-Operationen, Tumorblutungen oder auch iatrogene Ursachen wie Blutungen nach Papillotomie oder an Biopsie-Entnahme-Stellen.

Insgesamt machen sie einen Anteil von knapp 12 % aus (Gilbert et al. 1981).

1.3.6 Relevante Begleitfaktoren

1.3.6.1 Leberzirrhose

Die schwerwiegendste Erkrankung, die das Risiko für OGIB deutlich erhöht, stellt die Leberzirrhose dar. Sie ist das Ergebnis chronisch progressiver sowie vor allem irreversibler Veränderungen und Endpunkt verschiedener Erkrankungen.

Ausgelöst unter anderem durch Alkoholabusus, Hepatitiden oder Medikamentenabusus entsteht zunächst eine Nekrose des Parenchyms mit anschließender nodulärer Regeneration und Fibrogenese, was die Gefäßarchitektur des Organs nachhaltig verändert (Gerok et al. 1995).

Diese Veränderungen der Gefäßstrukturen führen in ihrer Folge zu einer Erhöhung des intrahepatischen Widerstands und einem Rückstau des Pfortaderblutes. Steigt der Druck dauerhaft über Werte von mehr als 12 mmHg (normal: 7 – 12 mmHg), spricht man von portaler Hypertension. Charakteristische Symptome für eine portale Hypertonie sind Aszites, Splenomegalie und portokavale Kollateralkreisläufe. Letztere stellen Kurzschlüsse zwischen der Pfortader und ihren Ästen zur Vena cava superior dar und finden ihre Ausprägung unter anderem in Form von Varizen in der Submukosa des unteren Ösophagus und Magenfundus.

Zusätzliche Befunde, wie zum Beispiel dermale Spider-Nävi, können den Verdacht auf portale Hypertension erhärten (Rössle et al. 1995).

Wird die Leber durch pathogene Prozesse geschädigt, so werden auch ihre Funktionen beeinflusst.

Besonderes Augenmerk liegt hier auf der veränderten Hämostase bei Leberzirrhose, da die Leber, neben weiteren Funktionen im Stoffwechsel, für die Synthese fast aller plasmatischer Gerinnungsfaktoren verantwortlich ist (Gerok 1995). Die Entstehung hämorrhagischer Diathesen ist dabei häufiger als eine gesteigerte Thrombenbildung und steht in direktem Zusammenhang mit der Schwere der Leberschädigung (Gerok 1995).

Durch eine Funktionseinschränkung der Hämostase kann es zu schweren Verläufen bei Blutungen aller Art kommen.

Die einzige Therapiemöglichkeit der fortgeschrittenen Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation dar.

1.4 Symptomatik

Patienten, die mit Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung eingeliefert werden, weisen verschiedene Symptome auf, die mehr oder weniger eindeutig auf eine Blutung hinweisen.

Hämatemesis ist das Erbrechen von frischem oder kaffeesatzartigem Blut. Die bräunlich-krümelige, an Kaffeesatz erinnernde Konsistenz kommt zustande, wenn das Blut im Magen mit dem Magensaft in Kontakt kommt. Die Salzsäure wandelt das Hämoglobin in Häm um, was die braune Farbe verursacht.

Frisches erbrochenes Blut ist daher ein Zeichen dafür, dass das Blut nicht mit dem Magensaft in Kontakt gekommen ist. Dies kann bei Ösophagusvarizenblutungen oder bei einer Hypo- bzw. Achlorhydrie, also einer verminderten oder gänzlich fehlenden Salzsäuresekretion, der Fall sein. Kommt es zu einer massiven oberen gastrointestinalen Blutung unterhalb des Ösophagus, ist aufgrund der großen Blutmenge ebenfalls das Erbrechen von frischem rotem Blut möglich. Dies ist aber eher selten der Fall.

In der Regel ist Hämatemesis ein charakteristisches Zeichen für eine Blutungsquelle oberhalb des Treiz'schen Bandes (Kohler und Riemann 2000; Koelz et al. 1995).

Kommt es nach oder im Verlauf einer oberen gastrointestinalen Blutung zu analem Blutabgang, spricht man von Hämatochezie. Hat der Stuhl eine schwarz-dunkelrot-glänzende Konsistenz, wird er Meläna oder Teerstuhl genannt. Dieser kommt durch die fermentativen und bakteriellen Prozesse zustande, denen das Blut während seiner mehrstündigen Darmpassage ausgesetzt ist. Ist der Stuhl hingegen frisch-blutig tingiert, spricht das eher für eine Blutungsquelle im unteren Gastrointestinaltrakt, genauer distal der Bauhin'schen Klappe (Kohler und Riemann 2000; Koelz et al. 1995).

Durch den Blutverlust kommt es bei den Patienten zudem zu einer Anämie und einem laborchemisch nachweisbaren Hämoglobin (Hb)-Abfall. Meist macht sich dies durch Kaltschweißigkeit, Schwindel und Erschöpfung bemerkbar.

In schweren Fällen, also bei starkem Blutverlust, kann es außerdem zu einer Kreislaufdepression bis hin zum Vollbild des hypovolämischen Schocks kommen.

1.5 Diagnostik

Bei Patienten mit Zeichen einer oberen gastrointestinalen Blutung, sollte nach initialer Stabilisierung anamnestisch abgeklärt werden, ob in seiner Vorgeschichte bereits Ulzera oder Blutungen aufgetreten sind, ob er NSAIDs oder Antikoagulantien eingenommen hat und ob bei ihm eine Koagulopathie bekannt ist. Außerdem sollte erfragt werden, ob der Patient Leberzirrhotiker ist oder an anderen relevanten Komorbiditäten leidet. Auch verstärkter Alkoholkonsum kann als Hinweis auf einen Leberschaden anamnestisch wichtig sein. Zusätzlich sollte der Patient auch nach einer Ätzmittel-Ingestion befragt werden.

Insbesondere wichtig ist die Frage nach den stattgehabten Blutungszeichen, da diese einen Hinweis auf die Lokalisation der Blutungsquelle geben können.

Bei der anschließenden klinischen Untersuchung sollten neben der obligatorischen digital-rektalen Untersuchung, die ebenfalls Hinweise auf die Blutungsquelle geben kann, die Kreislaufparameter erfasst und die Haut nach Zeichen der Leberzirrhose abgesucht werden.

Vervollständigt wird die prä-endoskopische Diagnostik durch Laboruntersuchungen, speziell durch die Werte von Hämoglobin und Harnstoff im Blut. Diese sind bei der primären Risikobewertung jedoch nur von untergeordneter Bedeutung, da sie den klinischen Zustand erst mit einiger Latenz abbilden können (kompensatorischer Plasmaeinstrom im Blut sowie Abbau des Bluteiweiß zu Harnstoff im Darm).

Patienten mit persistierender Blutung oder mit Verdacht auf Varizen, Patienten mit Leberzirrhose entsprechend eingeschlossen, sollten sofort einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) unterzogen werden, da insbesondere Varizenblutungen massiv ausfallen können und mit einer hohen Letalität einhergehen (Kim und Park 2013). Die Patienten, bei denen die Blutung bei Aufnahme spontan sistiert, machen circa 80 % aus. Sie müssen nicht sofort, sollten aber innerhalb der nächsten 24 – 48 h endoskopiert werden.

Da die ÖGD mit einer Sensitivität von 85 – 95 % über 90 % der Blutungsquellen identifizieren kann, gehört sie zum Standard-Diagnostikum und sollte bei jedem Patienten durchgeführt werden; zum einen zur Sicherung der Diagnose, zum anderen um anhand des klinischen Befundes eine Einschätzung hinsichtlich des persönlichen Rezidivblutungsrisikos des Patienten vornehmen zu können (Kovacs und Jensen 2011).

Die Forrest-Klassifikation steht hier als geeignetes Hilfsmittel zur Verfügung. Sie stuft die nicht-varikösen Läsionen hinsichtlich ihrer Blutungsaktivität ein und lässt so eine adäquate Therapieplanung in Anlehnung an das zu erwartende Rezidiv-Risiko zu (Heldwein et al. 1989). Wenngleich es vertretbar scheint, hämodynamisch stabile Patienten erst mit leichtem zeitlichen Verzug zu endoskopieren, nimmt die Sensitivität und Spezifität der Diagnose jedoch ab, da Ulzera zum Teil innerhalb von 48 h (Forrest et al. 1973) heilen können und sich das klinische Bild somit völlig verändert.

Entsprechend kann also die Empfehlung ausgesprochen werden, gerade bei Patienten mit Hämatemesis, möglichst zeitnah nach Stabilisierung zu endoskopieren, um ein akkurates klinisches Bild zu erfassen (Forrest et al. 1973; Herrlinger 2010; Heldwein et al. 1989). Ein solches Vorgehen verbessert zudem deutlich die Prognose, da Patienten mit Rezidivblutungen – besonders nach Hospitalisierung – zur Gruppe der Patienten mit der höchsten Mortalität gezählt werden können (Cook et al. 1992; Siewert et al. 1989). Rezidivblutungen erhöhen die Mortalitätsrate allein um das 5- bis 16fache (Rockall et al. 1996).

Mit Hilfe der Endoskopie ist es außerdem möglich, die Fälle zu identifizieren, die auch ambulant behandelt werden können. Dazu gehören Patienten mit Ulzera, die einen sauberen Ulkus-Grund zeigen, nicht-blutende Mallory-Weiss-Läsionen oder erosive Gastropathien. Voraussetzung ist jedoch, dass stabile Vitalzeichen und Hb-Werte vorliegen und der Patient keine weitere Komorbidität aufweist. Eine Studie aus dem angloamerikanischen Raum hat gezeigt, dass dies für bis zu 46 % der Patienten mit nicht-varikös induzierter Blutung der Fall sein kann (Lee et al. 1999).

Ein weiterer großer Vorteil der Endoskopie ist, bei Bedarf aus der diagnostischen Endoskopie heraus direkt mit einer Intervention zu beginnen und somit die Therapie ohne zeitlichen Verzug anzuschließen.

1.5.1 Risk Scores

Das individuelle Risiko eines neu eingelieferten Patienten mit einer akuten nicht-varikösen Blutung kann bereits frühzeitig anhand klinischer Befunde abgeschätzt werden, so dass die folgende Behandlung direkt daran angepasst werden kann. Es stehen dazu zwei unterschiedliche Risk Scores zur Verfügung.

Der Glasgow Blatchford Score, oder einfach Blatchford Score genannt, errechnet für Patienten, die mit Zeichen einer oberen gastrointestinalen Blutung eingeliefert werden, anhand klinischer und labortechnischer Parameter das individuelle Risiko einer

Intervention zu bedürfen. Zudem kann er die Patienten anzeigen, welche höchstwahrscheinlich auch ambulant und somit ressourcenschonend behandelt werden können (Blatchford et al. 2000).

Der Rockall Score kann in zwei Varianten berechnet werden: zum einen als clinical Rockall Score, bei dem lediglich klinische Befunde Beachtung finden, und zum anderen als complete Rockall Score, der neben den klinischen Befunden auch die Ergebnisse der Notfall-Endoskopie mit einbezieht. Beide dienen der Berechnung des individuellen Mortalitätsrisikos, während letzterer zudem einen Anhalt für das zu erwartende Rezidiv-Risiko gibt. Auch der Rockall Score dient dazu, Patienten mit vergleichsweise geringerer Morbidität anzuzeigen, die einer ambulanten Behandlung zugeführt werden können (Rockall et al. 1996).

Der Vorteil des clinical Rockall Scores und des Blatchford Scores ist, dass sie beide ohne endoskopische Befunde auskommen und somit schon kurz nach der Aufnahme der Patienten berechnet werden können. Das ermöglicht es dem behandelnden Arzt, eine schnelle und risikoadaptierte Therapie einzuleiten, welche die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu reduzieren und das damit einhergehende (um das 5- bis 16fache erhöhte) Mortalitätsrisiko zu senken vermag (Rockall et al. 1996).

Für die Berechnung der Scores gibt es Schlüssel (s. Tabelle 5 und 6), nach denen bestimmte Befunde mit definierten Punktwerten belegt sind. Es ergeben sich so Summen für den Blatchford Score von 0 – 23, für den clinical Rockall Score von 0 – 7 und für den complete Rockall Score von 0 – 11. Als „hohes Risiko“ werden dabei für den Blatchford Score und den clinical Rockall Score Werte > 0 und beim complete Rockall Score Werte > 2 gewertet (Chen et al. 2007).

1.6 Therapie

1.6.1 Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs)

Jede akute Blutung gefährdet den Patienten durch den akuten Verlust von Erythrozyten und dem damit verbundenen Abfall des Hämoglobinwerts (Hb). Ab einem Hb < 10 g/dl sollten daher – insbesondere bei Risikopatienten – EKs transfundiert werden. Etwa 25 – 40 % aller Patienten haben bei der Aufnahme einen Hb ≤ 8 g/dl und sind somit transfusionspflichtig (Ell 2000).

Die Menge der transfundierten EKs pro 24 h gibt die Blutungsintensität wieder und kann als prognostischer Faktor verwendet werden.

1.6.2 Medikamentöse Therapie

1.6.2.1 Terlipressin und β -Blocker

Terlipressin und unselektive β -Blocker haben bei unterschiedlichem Wirkmechanismus den gleichen Effekt: Sie bewirken eine Reduktion des Blutflusses im Splanchnikus-Gebiet und verringern dadurch die portale Hypertension.

Terlipressin ist ein synthetisches Vasopressin-Analogon, das jedoch deutlich weniger systemische Nebenwirkungen hat als Vasopressin selbst. Es ist in der Lage, signifikant die Mortalitätsrate von Varizenblutungen zu verringern (Ioannou et al. 2003). Seine Anwendung findet es in der Akut-Therapie, sollte aber nur maximal zwei bis drei Tage verwendet werden.

Im Gegensatz dazu finden β -Blocker in der Primär- und Sekundärprophylaxe Anwendung und sollten lebenslang gegeben werden, da das Blutungs- und Mortalitätsrisiko nach dem Absetzen schnell wieder auf den Ausgangswert ansteigt (Kim und Park 2013).

1.6.2.2 H^+/K^+ -ATPase-Blocker

H^+/K^+ -ATPase-Blocker sind Protonenpumpeninhibitoren (PPI) auf der Basis von Benzimidazolen. Zu den bekanntesten Wirkstoffen zählen Omeprazol (ANTRA[®]), Pantoprazol und Esomeprazol (Nexium[®]), ein Enantiomer von Omeprazol mit gesteigerter Wirkpotenz (Spencer und Faulds 2000).

Sie wirken über eine irreversible Blockade der ATP-abhängigen Protonenpumpe der Belegzellen und unterdrücken so die Salzsäuresekretion fast vollständig. Ihre Wirkung hält bei einmaliger Gabe über ein bis drei Tage an.

PPI sind die erste Wahl in der Therapie peptischer Ulzera und bei Refluxösophagitis. Außerdem können sie generell und im Besonderen bei Patienten, die längerfristig NSAIDs einnehmen, zur Ulkus-Prophylaxe eingesetzt werden (Karow und Lang-Roth 2012).

Zwar haben PPI keine eigene antibakterielle Wirkung, können jedoch durch eine Anhebung des pH-Wertes im Magen die Wirksamkeit einer *H. pylori*-Eradikationsbehandlung erhöhen und werden deswegen immer unterstützend zur Antibiotika-Therapie eingenommen (Mutschler et al. 2001).

Studien haben gezeigt, dass die hochdosierte intravenöse PPI-Therapie nach erfolgreicher endoskopischer Hämostase sowohl die Zahl an Rezidivblutungen als auch das Mortalitätsrisiko senken kann (Barkun et al. 2010).

In der Akutsituation sind sie nur von geringer Bedeutung.

1.6.2.3 *Helicobacter pylori*-Eradikation

Die Eradikation von *H. pylori* kann Studien zufolge - insbesondere bei Patienten mit Duodenalulzera – die Gefahr einer erneuten Ulkusblutung auf bis zu 0 % reduzieren (Labenz und Börsch 1994; Rokkas et al. 1995; Chan et al. 2002). Im Vergleich dazu erlitten in der Studie von Macri et al. aus dem Jahr 1998 82 % der Patienten, die keine Eradikation erhalten hatten, eine Rezidiv-Blutung.

Allgemein lässt sich eine Rezidivrate von etwa 60 % bei Magenulzera und circa 80 % bei Duodenalulzera feststellen. Durch die Eradikation kann diese insgesamt auf etwa 10 % gesenkt werden (Oberdisse 2002).

Für eine nachhaltig wirkungsvolle Therapie wird eine sogenannte Triple-Therapie aus einem PPI und zwei Antibiotika empfohlen. Es wird eine Kombination aus Clarithromycin mit entweder Metronidazol (italienisches Triple) oder Amoxicillin (französisches Triple) über sieben Tage verwendet. Dabei ist das französische Triple vorzuziehen, da es bei Metronidazol bekannterweise vermehrt (30 – 50 %) zu Resistenzbildungen kommt. Die Eradikationsrate liegt bei mehr als 90 % (Mutschler et al. 2001).

Bei Versagen der Triple-Therapie steht als Reserveschema noch eine Quadrupel-Therapie aus PPI mit Wismut, Tetrazyklin und Metronidazol über einen Zeitraum von zehn Tagen zur Verfügung (Oberdisse 2002; Mutschler et al. 2001).

Eine erfolgreiche Eradikation liegt vor, wenn auch vier Wochen nach Therapieende in einem Biopsat der Magenschleimhaut kein Erreger mehr nachgewiesen werden kann (Mutschler et al. 2001).

Die Eradikation ist eine Therapieform, die weniger in der Akutsituation als für die Prävention neuer Ulzerationen eingesetzt wird.

1.6.2.4 Sucralfat

Sucralfat (Ulcogant[®]) ist ein basisches Aluminium-Saccharose-Sulfat, welches mit der Salzsäure des Magensaftes reagiert und auf der Ulkusoberfläche Komplexverbindungen mit basischen Proteinen bildet. Dieser visköse Niederschlag schützt die Schleimhaut bis zu 6 h vor der Einwirkung der Magen- und Gallensäure und des Pepsins.

Ein zusätzlicher Effekt ist, dass die freigesetzten Aluminiumionen die lokale Prostaglandin-Synthese anregen und damit zur Verstärkung des endogenen Magenschutzes beitragen.

Sucralfat wird eingesetzt, um die Ulkusheilung zu unterstützen, kann aber auch in der Rezidivprophylaxe verwendet werden (Mutschler et al. 2001; Hoogerwerf und Pasricha 2006).

Somit kommt Sucralfat in der Akutsituation nur eine untergeordnete Rolle zu.

1.6.2.5 H₂-Antihistaminika

Diese Gruppe von Arzneimitteln blockiert einerseits kompetitiv den H₂-Rezeptor des Histamins an den Parietalzellen der Magenschleimhaut, wodurch die Histamin-stimulierte Salzsäuresekretion der Zellen gehemmt wird (Karow und Lang-Roth 2012), andererseits unterdrückt sie nicht-kompetitiv die Stimulation der Belegzellen durch Gastrin und Vagusreize. Auch dies führt zu einer Verringerung der Säuresekretionsrate.

Insgesamt verbessern sie so die Schmerzsymptomatik und beschleunigen die Ulkusheilung.

Aufgrund ihrer reduzierten Säurehemmung werden sie trotzdem nur als Therapeutika zweiter Wahl zur Therapie von gastroduodenalen Ulzera sowie zur Rezidiv-Prophylaxe eingesetzt und haben keine Bedeutung beim Management einer akuten Blutung (Mutschler et al. 2001).

1.6.3 Endoskopisch-interventionelle Therapie

Die interventionelle endoskopische Therapie ist in der Lage, die Mortalität, die Rate an Rezidivblutungen und den Bedarf an chirurgischen Eingriffen bei nicht-varikös bedingten oberen gastrointestinalen Blutungen signifikant zu senken (Cook et al. 1992). Sie kann bei Bedarf direkt von der diagnostischen Endoskopie ausgehend begonnen werden.

Die Indikation zur endoskopischen Intervention besteht bei aktiven Blutungen (Forrest Ia und Ib), Ulzera mit sichtbarem Gefäßstumpf oder Koagel (Forrest IIa und IIb) und Angiodysplasien mit positiver Blutungsanamnese. (s. Tabelle 2 und 3)

Befund	Endoskopische Therapie	Rezidivrate
Forrest Ia	Unterspritzen des Ulkus, bei sichtbarem Gefäßstumpf: Clip	90 %
Forrest Ib	Unterspritzen des Ulkus, bei sichtbarem Gefäßstumpf: Clip möglich	30 %
Forrest IIa	Unterspritzen des Gefäßstumpfs und Clip	50 – 100 %
Forrest IIb	Belassen oder Entfernen des Koagels, Unterspritzen oder Clip bei Nachweis eines Gefäßstumpfs	20 %
Forrest IIc	keine	< 5 %
Forrest III	keine	< 5 %

Tabelle 2: Therapie-Empfehlung für peptische Ulkusblutungen und Rezidivraten (Henniges et al. 2011 a; Schilling und Riemann 2010)

Blutungsquelle	Therapie-Empfehlung
Ulcus dieulafoy	Unterspritzen + Clip
Angiodysplasie	APC (Argon Plasma Coagulation)
Abtragungszulzera	Unterspritzen + Clip (wenn möglich)
Tumorblutung	Versuch zu unterspritzen, sonst APC
Ösophagus-Varizen	Ligatur oder Sklerosierung; notfalls mit Sengstaken-Sonde
Fundus-Varizen	Ligatur oder Sklerosierung; notfalls mit Linton-Sonde

Tabelle 3: Therapie-Empfehlung für nicht-peptische Läsionen (Henniges et al. 2011)

Es stehen dazu unterschiedliche Verfahren zur Verfügung:

Die Unter- und Umspritzung der Blutungsquelle wird im Uni-Klinikum Göttingen mit Suprarenin, meist in einer Konzentrationen von 1:10.000, durchgeführt. Die Hämostase entsteht durch eine lokale Kompression des Gefäßes, die durch das applizierte Volumen und die lokale vasokonstriktive Wirkung des Adrenalins ausgelöst wird. Das Verfahren ist effektiv, günstig, einfach durchführbar und erfordert kein zusätzliches Equipment (Chung et al. 1988).

In Göttingen wird die Verwendung von Suprarenin oft mit dem Einsatz von Hämoclips kombiniert. Diese führen nach ihrer Applikation zu einem mechanischen Verschluss des Gefäßes, was sich besonders für Läsionen mit sichtbarem Gefäßstumpf eignet. (s. Tabelle 2) Nach durchschnittlich drei Tagen fallen sie ab und werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Hämoclips haben eine hohe initiale Blutstillungsrate von 95 % bei einer niedrigen Rezidivrate von nur 8 % (Lai et al. 2000).

Seit 2012 gibt es auf dem Markt sogenannte OTS-Clips. Diese haben eine höhere Verschlusskraft als die einfachen Hämoclips und zeigen in aktuellen Studien eine primäre Blutstillung bei 96 – 100 % der behandelten Patienten mit einer Rezidivrate von lediglich 0 – 7 % (Manno et al. 2015; Manta et al. 2013).

Speziell für Varizenblutungen gibt es die Möglichkeit, die Varizen durch intra- oder paravasale Injektion von Polidocanol (Aethoxysklerol[®]) zu verschließen. Dieses löst eine Entzündung des Gefäßendothels aus und führt so zu einer bindegewebigen Sklerose, welche den Gefäßverschluss zur Folge hat. Eine weitere Möglichkeit, die Blutung zu stoppen, bietet außerdem die Ligatur der Varizen direkt an der Blutungsstelle mit Hilfe von Gummibändern. Beide Verfahren sind ähnlich effektiv, jedoch stellt die Ligatur der Varizen eine komplikationsärmere Therapie dar, weswegen ihr der Vorzug zu geben wäre (Lo et al. 1997).

Um bessere Ergebnisse zu erzielen, wird eine Kombination von endoskopischer und medikamentöser Therapie empfohlen (Sharara und Rockey 2001).

Kann die Blutung mit diesen Verfahren nicht kontrolliert werden, steht besonders für Varizen und Mallory-Weiss-Läsionen zur Überbrückung die Verwendung von Ballontamponaden (Linton-Nachlas- bzw. Sengstaken-Blakemore-Sonde) zur Verfügung.

Diese werden über eine nasogastrale Sonde in den unteren Ösophagus bzw. bis in den Magenfundus eingelegt und üben nach Inflation eine Kompression auf die blutenden Varizen aus. Dieses Verfahren sollte jedoch darin erfahrenen Ärzten vorbehalten bleiben und ist aufgrund der nur passageren Blutstillung – über 50 % Rezidivblutungen in den ersten 48 Stunden nach Entblockung – nur zur Überbrückung geeignet (Sharara und Rockey 2001; Kim und Park 2013).

1.6.4 Chirurgische Therapie

Ist eine dauerhafte suffiziente Blutstillung durch angepasste Medikation und endoskopische Maßnahmen nicht zu erreichen, muss die Möglichkeit einer operativen Intervention diskutiert werden. Dabei gilt es, das individuelle Risiko einer OP gegen das Mortalitätsrisiko einer rein konservativen Blutstillung abzuwägen.

Bisher gibt es keine klaren Leitlinien zur Operationsindikation bei oberen gastrointestinalen Blutungen. Konsens ist aber, dass bei persistierender Blutung trotz adäquater Gegenmaßnahmen, dem wiederholten Versagen endoskopischer Therapiemaßnahmen nach der zweiten Rezidivblutung oder einem anhaltenden Transfusionsbedarf von > 3 EKs/Tag die Indikation zur chirurgischen Therapie gestellt werden sollte (Biecker et al. 2008). Als zusätzliche Risikofaktoren gelten dabei ein Alter > 60 Jahre sowie schwere Komorbidität.

Je nach Ulkus-Lokalisation gibt es unterschiedliche Operationsmethoden, welche sich unter anderem hinsichtlich ihrer Radikalität unterscheiden.

Die Wahl des Operationsverfahrens richtet sich in der Regel nach der Lokalisation des Defekts.

Ulzera im Magenkorpus können durch eine lokale Exzision entfernt werden. Der Defekt wird anschließend mit einer Naht verschlossen. Bei kleinen präpylorischen Ulzera oder auch kleinen Perforationen im Duodenum kann es genügen, das Ulkus zu übernähen.

Bei Ulzera am Magenausgang oder im Duodenum ist hingegen eine Resektion des distalen Magens bzw. des proximalen Duodenums unter Mitnahme des Ulkus indiziert. Dabei

werden das Duodenum postpylorisch und der Magen quer von der großen zur kleinen Krümmung hin abgesetzt und entfernt.

Bei einer Gastroduodenostomie, auch Billroth I genannt, wird zunächst die Öffnung des Magens mit einer Naht auf die Größe des Duodenallumens verkleinert und anschließend in Form einer End-zu-End-Anastomose mit dem Duodenalstumpf verbunden.

Bei einer Gastrojejunostomie, auch Billroth II genannt, wird der Magenstumpf geschlossen und mit der ersten hochgezogenen Jejunalschlinge End-zu-Seit anastomosiert. Der Duodenalstumpf wird blind verschlossen. Um eine Passage des Gallesekrets durch den Magen zu verhindern und ein direktes Abführen zu ermöglichen, werden die auf- und absteigende Jejunalschlinge anschließend noch Seit-zu-Seit anastomosiert.

Eine weitere Möglichkeit ist die sogenannte Roux-Y-Rekonstruktion. Dabei wird nach der Resektion der Duodenalstumpf blind verschlossen und die Kontinuität anschließend durch den Hochzug der ersten Jejunalschlinge und einer End-zu-Seit-Fußpunktanastomose wiederhergestellt. Das offene Ende der zuführenden Jejunalschlinge wird dann circa 40 cm aboral der Magen-Anastomose mit dem abführenden Teil verbunden. Gallereflux wird so nahezu vollständig unterbunden.

Für Ulzera im proximalen Bereich des Magens gibt es nur die Möglichkeit einer kompletten Gastrektomie. Die Wiederherstellung der Passage zwischen Ösophagus und Darm erfolgt dabei ebenfalls nach Roux-Y.

Ist das Ulkus an der Bulbus-Hinterwand lokalisiert, besteht die Gefahr einer Arrosion der A. gastroduodenalis. Aufgrund dessen werden nach Eröffnung der Bauchhöhle zunächst die Aa. gastroduodenalis, pancreaticoduodenalis und gastroepiploica dextra ligiert. Anschließend wird die Vorderwand des Bulbus duodeni eröffnet und unter direkter Sicht das Gefäß am Ulkusgrund umstochen.

Alternativ kann auch eine Magenteilresektion nach Billroth I erfolgen.

2 Material und Methodik

Für die vorliegende retrospektive Studie über den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Überleben von Patienten mit interventionsbedürftigen oberen gastrointestinalen Blutungen unter besonderer Berücksichtigung der chirurgischen Therapie wurden im Uniklinikum Göttingen im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2012 283 konsekutive Patientenfälle mit einer interventionsbedürftigen oberen gastrointestinalen Blutung erfasst. Patienten, bei denen die Möglichkeiten der endoskopischen Therapie ausgeschöpft waren, wurden chirurgisch therapiert, was ebenfalls mit einbezogen wurde. Da die untersuchten Patienten zu einem großen Teil als Notfälle aufgenommen wurden, war ein prospektives Studiendesign nicht möglich.

Die Patienten-Suche erfolgte im Klinik-internen Befund-Verwaltungs-System ClinData® über die ICD10-Befunddokumentationsschlüssel (s. Tabelle 6).

Die Sammlung der Daten wurde einerseits mit Hilfe des Bild-, Befund- und Dokumentations-Servers der Klinik (ixserv®) sowie andererseits über die Recherche in den Patientenakten durchgeführt und mit Hilfe von Excel 2007® für Windows® zusammengetragen.

Neben den persönlichen, individuellen Angaben, wie Alter und Geschlecht, wurden die wichtigsten Ausgangsbefunde aufgenommen. Dazu gehörten die Fragen nach Blutverlust anal/oral, Schock, Puls (HF), Blutdruck (RR), Harnstoff-Serum-Gehalt – wenn verfügbar, Hämoglobin-Wert (Hb) vor der ersten Erythrozyten-Konzentrations-Gabe (EK-Gabe) sowie gegebenenfalls vor der Operation (OP).

Außerdem wurden relevante Vorerkrankungen der Leber sowie des Kreislaufs – insbesondere die Frage nach arterieller und portaler Hypertension –, die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente, nicht-steroidaler Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAIDs) und von Kortikosteroiden registriert. Weiter wurde nach Nebenerkrankungen wie Tumorleiden, chronisch-entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen und nach einer gegebenenfalls vorliegenden *Helicobacter pylori*-Infektion gefragt. Zudem wurde aufgenommen, welche Prämedikation die Patienten bekommen haben.

Es wurde die Anzahl der Endoskopien mit jeweiliger Interventions-Methode, die Anzahl der erhaltenen EKs pro 24 Stunden und bis zur Entlassung sowie die gegebenenfalls durchgeführte OP-Methode erfasst.

Hinsichtlich der Blutungsursache wurde zwischen Ulzera, Varizen, Mallory-Weiss-Läsionen, Tumorblutungen, iatrogenen Ursachen oder anderen, nicht näher spezifizierten Ursachen unterschieden.

Abschließend wurde noch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie gegebenenfalls der Tod des Patienten erfasst.

Mit Hilfe der zuvor erhobenen Daten konnten dann pro Patient jeweils die Werte für den Blatchford Score (s. Tabelle 5) sowie den clinical und den complete Rockall Score (s. Tabelle 4) berechnet werden.

Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm STATISTICA von Dell Inc. (2015). Dell Statistica (Software-System für Datenanalyse), Version 12. software.dell.com., sowie GraphPad Prism 5 für Windows von GraphPad Software, Inc., Version 5.01 für die graphischen Darstellungen. Dabei wurden alle Daten primär deskriptiv erfasst und graphisch mit Hilfe von Balkendiagrammen und Boxplots dargestellt.

Sollten in ausgewählten Fällen Zusammenhänge nachgewiesen oder ausgeschlossen werden, wurde eine Signifikanz-Analyse mittels logistischer Regression durchgeführt.

Grundsätzlich wurde das Patientenkollektiv bei den einzelnen Betrachtungen jeweils unter den Gesichtspunkten „gesamt“, „operiert“ und „nicht-operiert“ sowie „operiert und verstorben“ und „nicht-operiert und verstorben“ untersucht.

clinical/complete Rockall Score				
	0	1	2	3
<i>klinische Befunde:</i>				
Alter	< 60	60 – 79	≥ 80	
Blutdruck	RR ≥ 100 HF < 100	RR ≥ 100 HF > 100	RR < 100	
Komorbidität			Herzinsuffizienz, KHK, jede ernste Komorbidität	Niereninsuffizienz, Leberversagen, Tumor-Metastasen
<i>endoskopische Befunde:</i>				
Diagnose	Mallory-Weiss	alle anderen	GI-Tumor	
Blutungszeichen			Blut, adhärentes Koagel, blutender Gefäßstumpf	
Risiko für Mortalität: clinical RS: 0 niedrig, ≥ 1 hoch complete RS: ≤ 2 niedrig, ≥ 3 hoch				

Tabelle 4: Berechnungsschlüssel für den clinical und den complete Rockall Score (Rockall et al. 1996)

Blatchford Score	
Risikofaktor	Punktwert
Serum-Harnstoff-Gehalt (mg/dl)	
≥ 18,2 – < 22,4	2
≥ 22,4 – < 28,0	3
≥ 28,0 – < 70,0	4
≥ 70,0	6
Hämoglobin-Wert Männer (g/dl)	
≥ 12 – < 13	1
≥ 10 – < 12	3
< 10	6
Hämoglobin-Wert Frauen (g/dl)	
≥ 10 – < 12	1
< 10	6
Systolischer Blutdruck (mmHg)	
≥ 100 – < 109	1
≥ 90 – < 99	2
< 90	3
Weitere Faktoren	
HF ≥ 100/min	1
Meläna	1
Bewusstlosigkeit	2
Lebererkrankung	2
Herzinsuffizienz	2
$\Sigma > 0$ = hohes Risiko, dass eine klinische Intervention benötigt wird	

Tabelle 5: Berechnungsschlüssel für den Blatchford Score (Blatchford et al. 2000)

ICD10-Schlüssel	Befund
K22	Sonstige Krankheiten des Ösophagus
.6	Mallory-Weiss-Syndrom (mit Blutung)
.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Ösophagus Ösophagusblutung o.n.A.
K25	Ulcus ventriculi
.0	-, -, akut mit Blutung
.2	-, -, akut mit Blutung und Perforation
.4	-, -, chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Blutung
.6	-, -, chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Blutung oder Perforation
K26	Ulcus duodeni
.0	-, -, akut mit Blutung
.2	-, -, akut mit Blutung und Perforation
.4	-, -, chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Blutung
.6	-, -, chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Blutung oder Perforation
K27	Ulcus pepticum, Lokalisation nicht näher bezeichnet
.0	-, -, akut mit Blutung
.2	-, -, akut mit Blutung und Perforation
.4	-, -, chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Blutung
.6	-, -, chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Blutung oder Perforation
K29	Gastritis und Duodenitis
.0	akute hämorrhagische Gastritis
K31	Sonstige Krankheiten des Magens und des Duodenum
.82	Angiodysplasie des Magens oder Duodenum mit Blutung
K92	Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems
.0	Hämatemesis
.1	Meläna
.2	Gastrointestinale Blutung, nicht näher bezeichnet

Tabelle 6: ICD10-Befunddokumentationsschlüssel (Ausschnitt: obere gastrointestinale Blutung) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2012)

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Parameter

3.1.1 Alter

Der Altersdurchschnitt aller Patienten lag bei 66 Jahren. Auch die rein konservativ behandelten Patienten waren im Schnitt 66 Jahre alt, diejenigen, die von ihnen verstarben, hatten ein Durchschnittsalter von 63 Jahren. Bei den operierten Patienten lag das mittlere Alter bei 64 Jahren und die Todesfälle unter ihnen waren mit 60 Jahren im Schnitt jünger. (s. Abbildung 1)

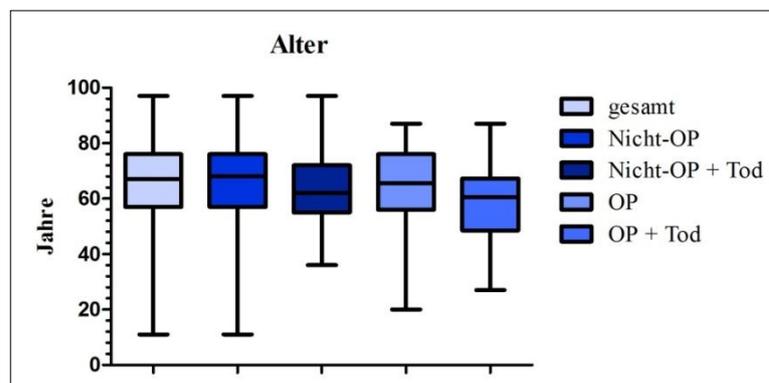


Abbildung 1: Alter

3.1.2 Geschlecht

Von den untersuchten Patienten waren 59,36 % männlich und 40,64 % weiblich. Dieses Ungleichgewicht war in allen Gruppen gleichermaßen zu beobachten; bei den operierten Patienten: 65,96 % Männer zu 34,04 % Frauen und bei den nicht-operierten Patienten: 58,05 % Männer zu 41,95 % Frauen. Im Hinblick auf die Sterblichkeit der Patienten hatte das Geschlecht keinen nennenswerten Einfluss: Von den Männern verstarben 23,81 %, bei den Frauen waren es 20 %. (s. Abbildung 2)

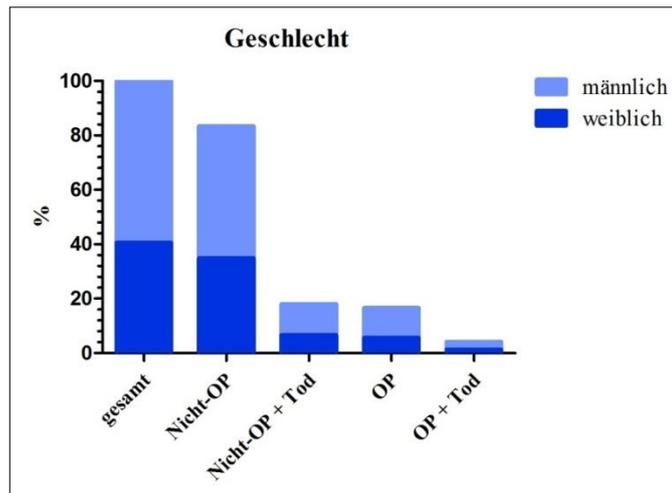


Abbildung 2: Geschlecht

3.1.3 Letalität

Die Gesamtletalität der behandelten Patienten betrug 22,26 % (63 Patienten). Davon entfallen 18,02 % (51 Patienten) auf die nicht-operierten und 4,24 % (12 Patienten) auf die operierten Patienten. (s. Abbildung 3)

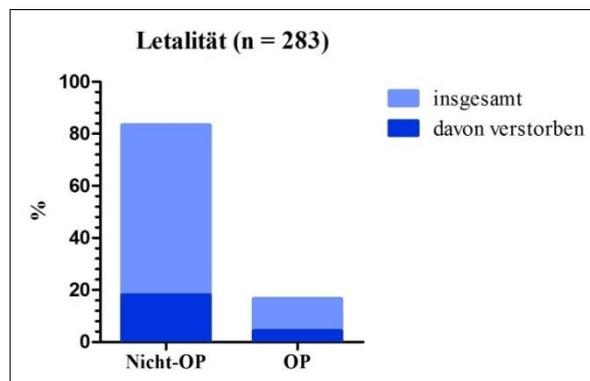


Abbildung 3: Letalität

3.2 Symptomatik bei Aufnahme

3.2.1 Blutungszeichen

3.2.1.1 Hämatemesis und Teerstuhl

164 Patienten (57,95 %) wurden mit Hämatemesis stationär aufgenommen. Von ihnen wurden 32 operiert (19,51 %), acht überlebten nicht (4,88 %). Bei den übrigen 132 Patienten, die konservativ behandelt wurden, verstarben 34 (20,73 %). (s. Abbildung 4)

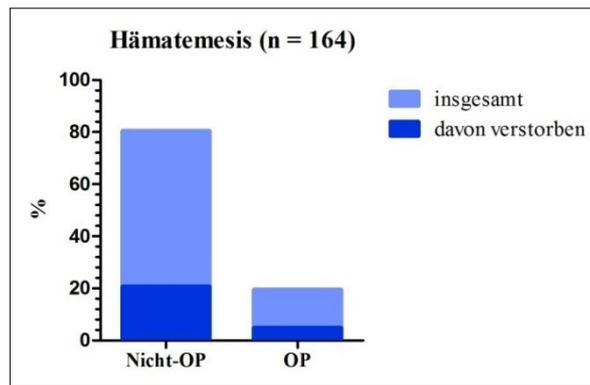


Abbildung 4: Hämatemesis

Bei insgesamt 195 Patienten (68,90 %) wurde Teerstuhl diagnostiziert. Von diesen wurden 38 operiert, acht Patienten überlebten den Eingriff nicht; 57 wurden konservativ behandelt, von ihnen verstarben 26. (s. Abbildung 5)

Statistisch betrachtet zeigt sich so, dass Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen, bei denen im Verlauf Teerstuhl auftritt, eine signifikant um das 2,3fache erhöhte Chance haben zu überleben, als Patienten mit Hämatemesis ($p = 0,0042$; 95 % CI). Dies gilt für jene Patienten, die konservativ therapiert werden. Für die operierten Patienten ist das Ergebnis nicht signifikant.

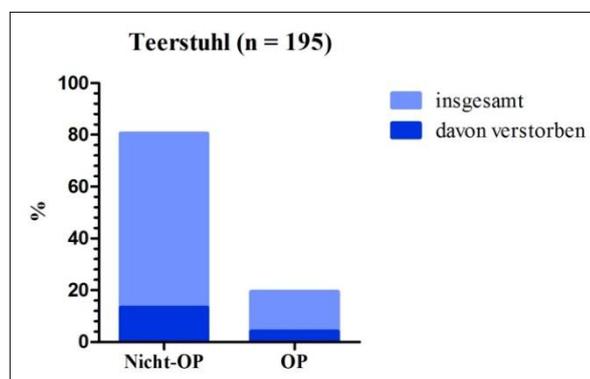


Abbildung 5: Teerstuhl

85 Patienten (30,04 %) wiesen sowohl Hämatemesis als auch Teerstuhl auf. 23 von ihnen mussten chirurgisch therapiert werden, vier verstarben. In der Gruppe der nicht-operierten Patienten mit Hämatemesis und Teerstuhl (62 Patienten) überlebten zehn nicht. (s. Abbildung 6)

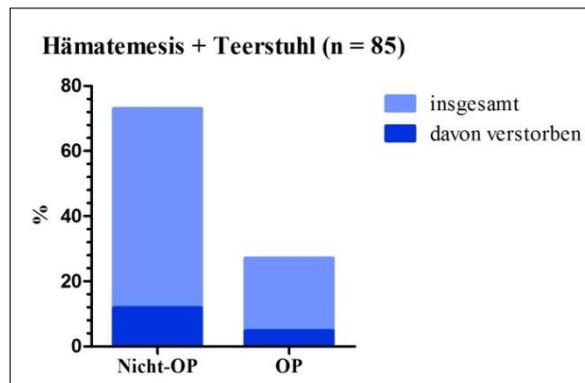


Abbildung 6: Hämatemesis + Teerstuhl

Je nachdem, welche Blutungszeichen auftreten, lassen sich Rückschlüsse auf die Blutungsquelle ziehen. Tritt nur Hämatemesis auf, ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Blutungsquelle im Ösophagus befindet, um das 3,1fache sowie die Wahrscheinlichkeit, dass sie sich im Magen befindet, um das 1,8fache erhöht, während gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutungsquelle nicht im Duodenum liegt, um das 4,3fache erhöht ist.

Präsentiert sich der Patient nur mit Teerstuhl, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutungsquelle im Duodenum liegt, um das 3,5fache erhöht und um das 6fache erhöht, dass sie nicht im Ösophagus lokalisiert ist. (s. Tabelle 7)

Blutungssymptome	Blutungsquelle	absolut	p-Wert	Odds-Ratio
nur Hämatemesis	Ösophagus	24	0,0005	3,1091
	Magen	43	0,0367	1,7539
	Duodenum	15	< 0,0001	0,2320
nur Teerstuhl	Ösophagus	6	< 0,0001	0,1676
	Magen	44	0,2176	0,7350
	Duodenum	65	<0,0001	3,4907
Hämatemesis + Teerstuhl	Ösophagus	18	0,2869	1,4239
	Magen	35	0,4547	0,8207
	Duodenum	33	0,5858	0,8647

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Blutungssymptomen und Blutungsquelle

3.2.2 Schock

Bei insgesamt 70 Patienten (24,73 %) kam es im Verlauf des Blutungsereignisses zum hämodynamischen Kreislaufversagen. Bei den nicht-varikösen Blutungen waren es 58 Patienten (22,92 %). Von ihnen wurden 22 operiert, wovon wiederum fünf (22,73 %) verstarben. Von den konservativ behandelten Patienten überlebten 16 nicht (44,44 %). Bei den Patienten mit varikösen Blutungen hatten zwölf (40 %) einen Schock, acht (66,67 %) überlebten nicht. (s. Abbildung 7)

Somit kann eine vorhandene Schocksymptomatik bei Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung als Indikator auf ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko gewertet werden. Bei den nicht-varikösen Blutungen erhöht sich das Risiko (insbesondere bei den Patienten, die nicht-operiert werden) auf das 5,1fache ($p < 0,0001$; 95 % CI), während bei den varikösen Blutungen das Risiko sogar auf das 7fache ansteigt ($p = 0,0197$; 95 % CI). (s. Abbildung 8)

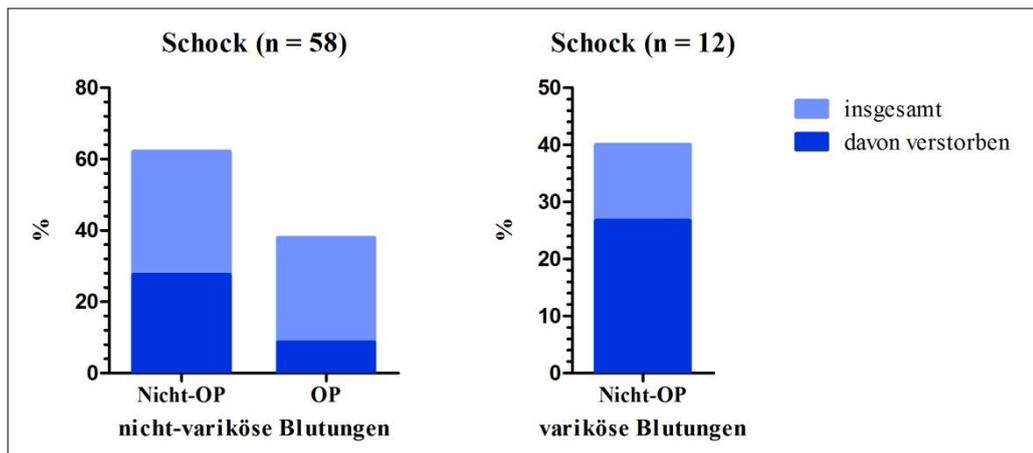


Abbildung 7: Schock

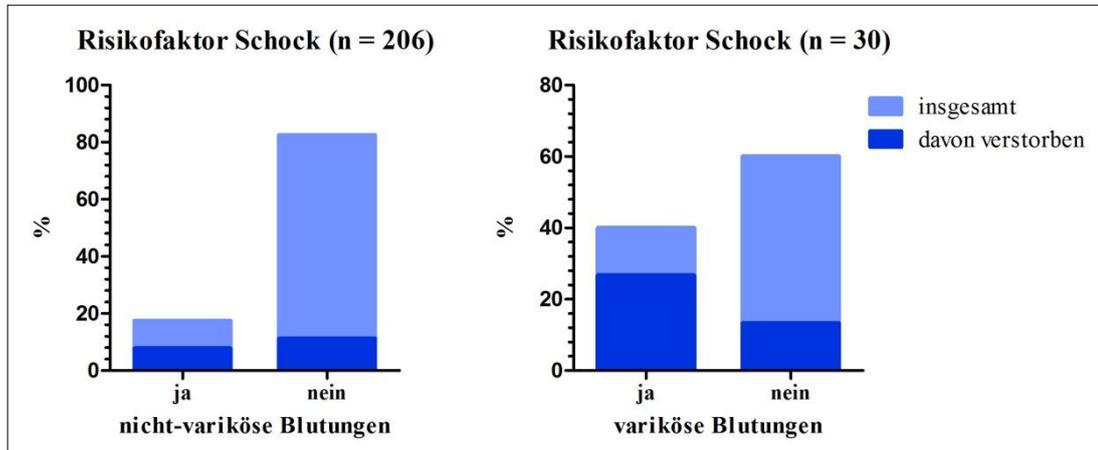


Abbildung 8: Schock als Risikofaktor bei (nicht operierten) nicht-varikösen und varikösen Blutungen

3.3 Risikofaktoren

3.3.1 Begleiterkrankungen

3.3.1.1 Leberzirrhose

Leberzirrhose wurde als Risikofaktor bei insgesamt 54 Patienten (19,08 %) diagnostiziert. Dabei entfielen 28 Fälle auf nicht-variköse Blutungen (11,07 % der nicht-varikösen

Blutungen) und 26 auf Blutungen aus Varizen (86,67 % der varikösen Blutungen). Die varikösen Blutungen wurden rein konservativ behandelt; elf Patienten verstarben (42,31 %).

Von den nicht-varikösen Blutungen wurden sechs (21,43 %) versucht operativ zu stillen. Die Letalität dort lag bei 16,67 % (ein Patient) und bei den konservativ therapierten Patienten bei 50 % (elf von 22 Patienten). (s. Abbildung 9)

Das zeigt, dass allgemein bei Patienten mit nicht-varikösen Blutungen das Vorliegen einer Leberzirrhose einen signifikanten ($p = 0,0024$; 95 % CI), negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, und sich so das Risiko zu versterben um das 3,6fache erhöht. Dies gilt insbesondere für Patienten, die konservativ therapiert werden ($p = 0,0003$; 95 % CI), da hier das Mortalitätsrisiko sogar um das 5,6fache erhöht ist. (s. Abbildung 10)

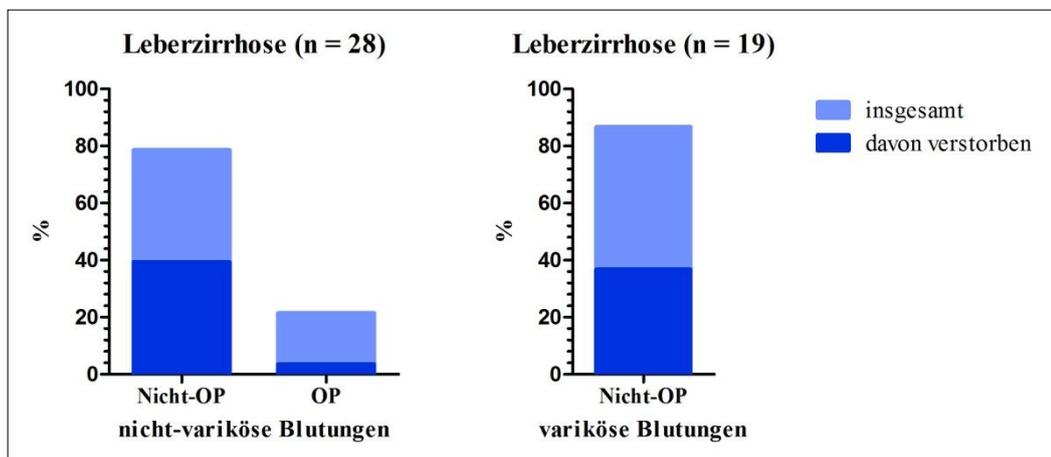


Abbildung 9: Leberzirrhose

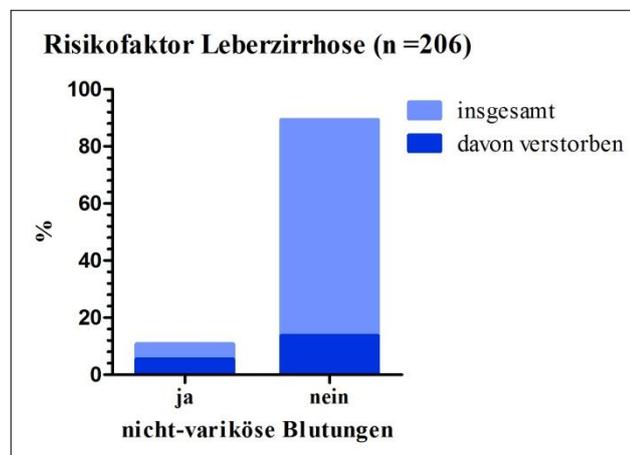


Abbildung 10: Risikofaktor Leberzirrhose bei nicht-varikösen Blutungen

3.3.1.2 Portale Hypertension

Bei insgesamt 37 Patienten (13,07 %) wurde die Diagnose „portale Hypertension“ gestellt. Das entspricht einem Anteil von 7,11 % (18 Patienten) an den nicht-varikösen und 63,33 % (19 Patienten) der varikösen Blutungen. Letztere wurden rein konservativ behandelt, die Mortalität lag bei acht Patienten (42,11 %). Von den Patienten mit nicht-varikösen Blutungen wurden vier operiert (22,22 %), zwei verstarben (50 %). Bei denen, die konservativ therapiert wurden, lag die Mortalitätsrate bei 42,86 % (sechs Patienten). (s. Abbildung 11)

Somit lässt sich allgemein sagen, dass Patienten, die eine portale Hypertension haben, ein signifikant um das 3,6fache erhöhtes Risiko haben, eine nicht-varikös bedingte obere gastrointestinale Blutung nicht zu überleben ($p = 0,0249$; 95 % CI). Bei den Patienten, die operiert wurden, hatte eine zusätzliche portale Hypertension keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. (s. Abbildung 12)

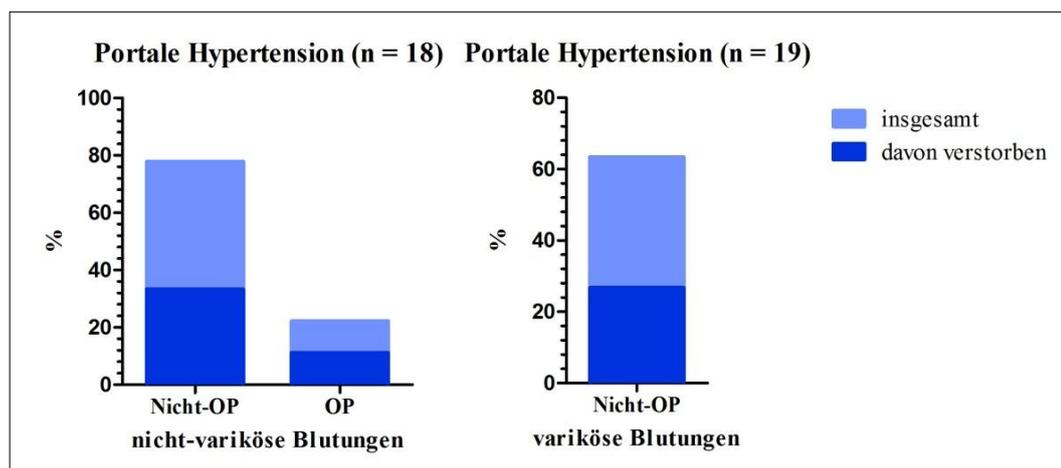


Abbildung 11: Portale Hypertension

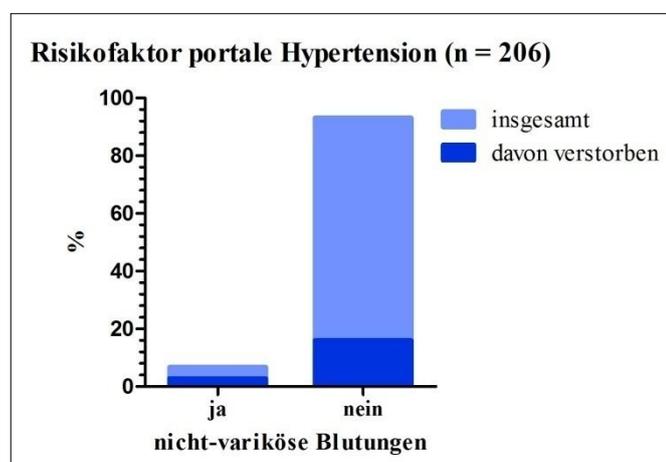


Abbildung 12: Risikofaktor portale Hypertension bei nicht-varikösen Blutungen

3.3.1.3 Niereninsuffizienz

74 Patienten (26,15 %) hatten eine Niereninsuffizienz. Von ihnen mussten elf (14,86 %) operiert werden, was fünf (45,45 %) nicht überlebten. Die Mortalitätsrate der Patienten, die nicht operiert wurden, lag bei 25,4 % (16 Patienten). (s. Abbildung 13)

Eine diagnostizierte Niereninsuffizienz hat auf das Überleben der Patienten keinen signifikanten Einfluss.

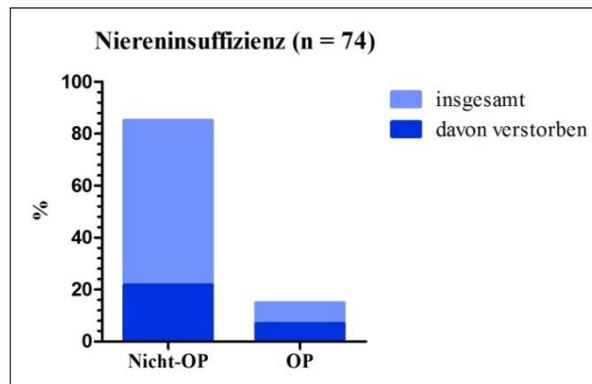


Abbildung 13: Niereninsuffizienz

3.3.1.4 Tumorerkrankung

Insgesamt 67 Patienten (23,67 %) waren Tumorpatienten. 60 von ihnen (89,55 %) wurden konservativ behandelt, 19 davon verstarben (31,67 %, $p = 0,0445$; 95 % CI). Bei den sieben Tumorpatienten, deren Blutung chirurgisch therapiert wurde (10,45 %), lag die Mortalitätsrate bei 57,14 % (4 Patienten). (s. Abbildung 14)

Die statistische Auswertung zeigt, dass eine zusätzliche Tumorerkrankung das Letalitätsrisiko der Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung signifikant um das 2,3fache erhöht ($p = 0,0075$; 95 % CI). (s. Abbildung 15) Auch bei den Patienten, die operiert werden mussten, hat eine vorliegende Tumorerkrankung die Wahrscheinlichkeit auf einen tödlichen Ausgang deutlich (um das 5,3fache) erhöht, das Ergebnis liegt jedoch nicht mehr im statistisch signifikanten Bereich ($p = 0,0516$; 95 % CI).

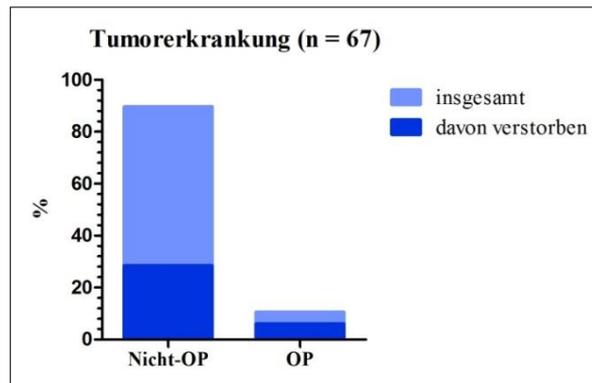


Abbildung 14: Tumorerkrankung

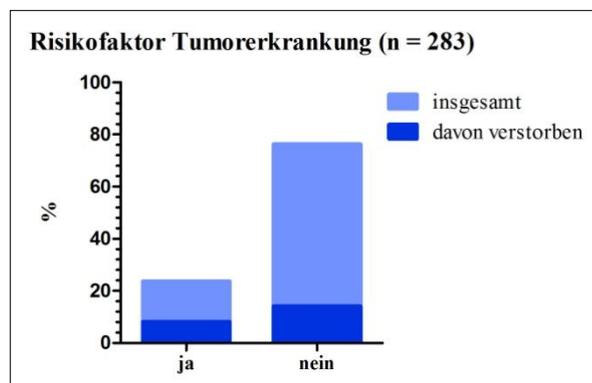


Abbildung 15: Risikofaktor Tumorerkrankung für alle Patienten

3.3.2 Medikation bei Aufnahme

3.3.2.1 NSAID-Einnahme

94 Patienten (33,22 %) hatten vor ihrem Blutungsereignis NSAIDs eingenommen. 81 (86,17 %) wurden konservativ, 13 (13,83 %) chirurgisch behandelt. Die Mortalitätsrate lag in der Gruppe der konservativ therapierten Patienten bei 17,28 % (14 Patienten) und in der OP-Gruppe bei 23,08 % (drei Patienten). (s. Abbildung 16)

Die Einnahme von NSAIDs hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

NSAIDs, die eingenommen wurden, waren: ASS, Diclofenac und Ibuprofen.

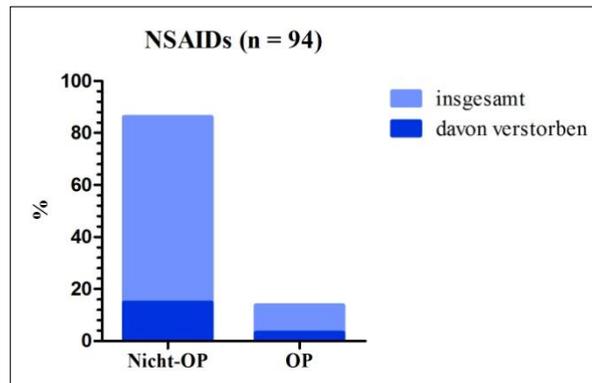


Abbildung 16: NSAIDs

3.3.2.2 Antikoagulation

Insgesamt 117 Patienten waren zum Beginn des Blutungsereignisses antikoaguliert, was einem Anteil von 41,34 % entspricht. Von diesen mussten 21 (17,95 %) operiert werden, wovon wiederum neun Patienten (42,86 %) verstarben. Von den antikoagulierten Patienten, die konservativ behandelt wurden (96 Patienten), überlebten 18 (18,75 %) nicht. (s. Abbildung 17)

Daraus lässt sich schließen, dass Patienten, die aufgrund einer oberen gastrointestinalen Blutung operiert werden müssen, unter bestehender Antikoagulation eine signifikant schlechtere Überlebensrate haben und sich das Risiko, das Blutungsereignis nicht zu überleben auf das 5,8fache erhöht ($p = 0,0207$; 95 % CI). (s. Abbildung 18) Für die Gesamtgruppe ist die Einnahme von Antikoagulantien im Hinblick auf das Überleben nicht von Relevanz.

Als Antikoagulantien kamen Phenprocoumon, niedermolekulares und unfraktioniertes Heparin sowie Clopidogrel zum Einsatz. Gegebenenfalls vorhandene hämorrhagische Diathesen wurden wie eine medikamentöse Antikoagulation gewertet.

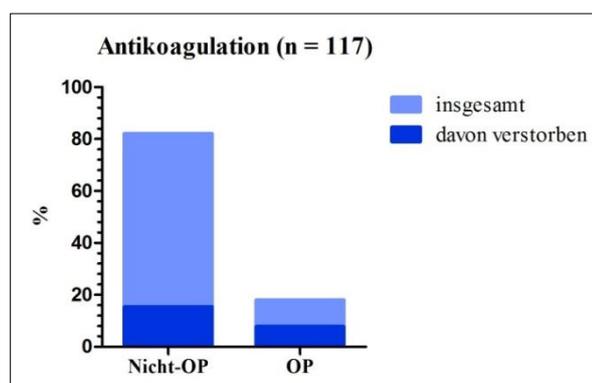


Abbildung 17: Antikoagulation

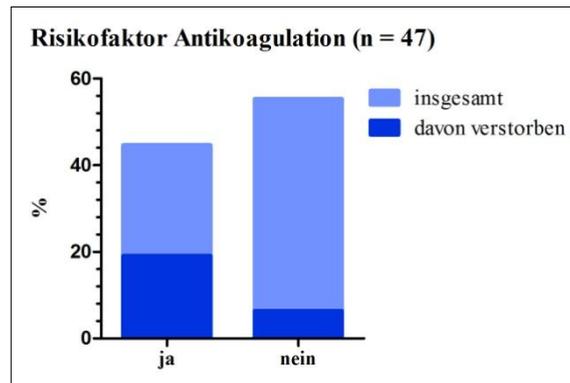


Abbildung 18: Risikofaktor Antikoagulation für operierte Patienten

3.3.2.3 Glukokortikoide

Bei 46 Patienten (16,25 %) lag eine Glukokortikoid-Einnahme vor. Von diesen wurden fünf (10,87 %) operiert und entsprechend 41 (89,13 %) konservativ behandelt. In der Gruppe der operierten Patienten verstarben vier Patienten (80%), bei den nicht-operierten waren es acht (19,51 %). (s. Abbildung 19)

Daraus resultiert, dass die Einnahme von Glukokortikoiden bei Patienten, die aufgrund einer oberen gastrointestinalen Blutung operiert werden müssen, das Risiko eines letalen Ausgang um das 17fache erhöht ($p = 0,0168$; 95 % CI). Auf das Überleben der konservativ behandelten Patienten hat die Gabe von Glukokortikoiden keinen statistisch signifikanten Einfluss. (s. Abbildung 20)

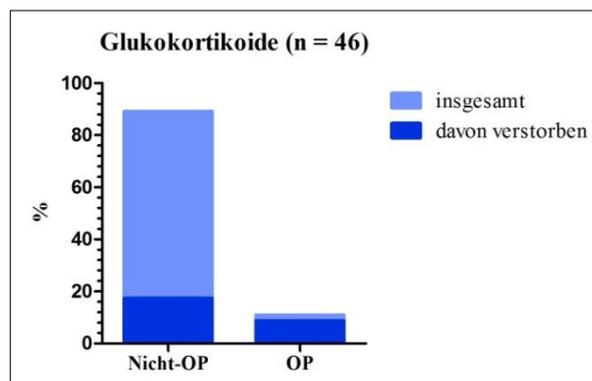


Abbildung 19: Glukokortikoide

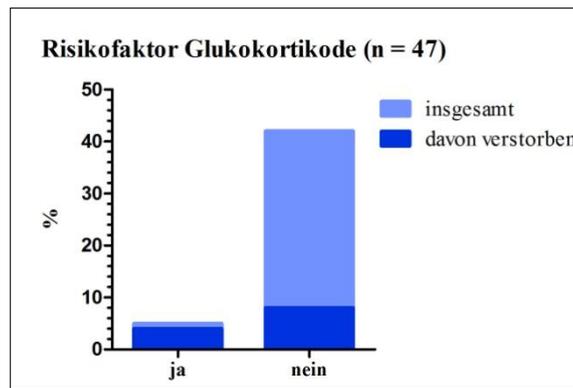


Abbildung 20: Risikofaktor Glukokortikoide für operierte Patienten

3.4 Blutungsursachen

3.4.1 Ulkus

Ulzera machen einen Gesamtanteil von 65,37 % aller Blutungsursachen aus (185 Patienten). Davon entfielen 22,16 % (41 Patienten) auf die Gruppe, die aufgrund dessen operiert wurden, und 77,84 % (144 Patienten) auf die Gruppe der konservativ endoskopisch behandelten Patienten.

Elf (26,83 %) der operierten Ulkus-Patienten verstarben, während der Anteil in der nicht-operierten Gruppe bei 18,75 % (27 Patienten) lag. (s. Abbildung 21)

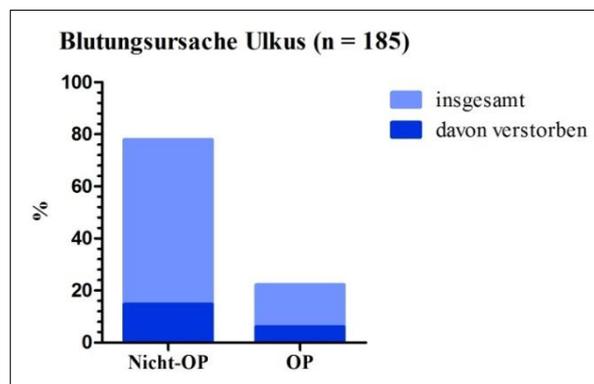


Abbildung 21: Blutungsursache Ulkus

3.4.1.1 Lokalisation

52,97 % der Ulzera fanden sich im Duodenum und 37,3 % im Magen. Jeweils 5,95 % entfielen auf Ulzera im Ösophagus und auf Anastomosenulzera. Die Gesamtsumme der prozentualen Anteile ergibt mehr als 100 %, da einige Patienten mehr als eine Blutungsstelle aufwiesen. (s. Abbildung 22)

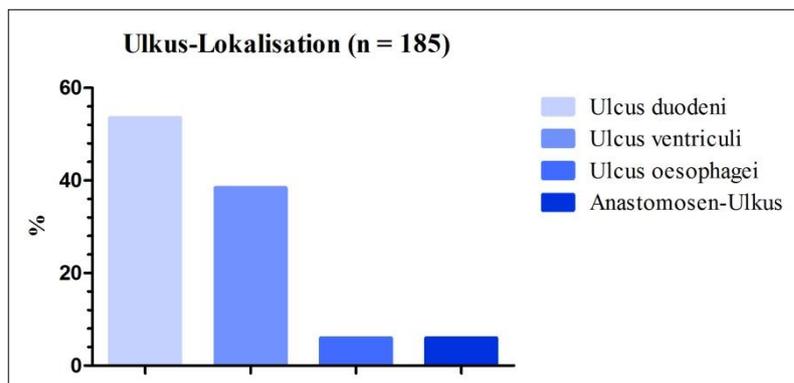


Abbildung 22: Ulkus-Lokalisation

3.4.2 Varizen

10,6 % aller Blutungen waren varikös bedingt (30 Patienten) und mit einer Gesamtlletalität von 40 % (zwölf Patienten) behaftet. Alle Varizenblutungen wurden konservativ behandelt. (s. Abbildung 23)

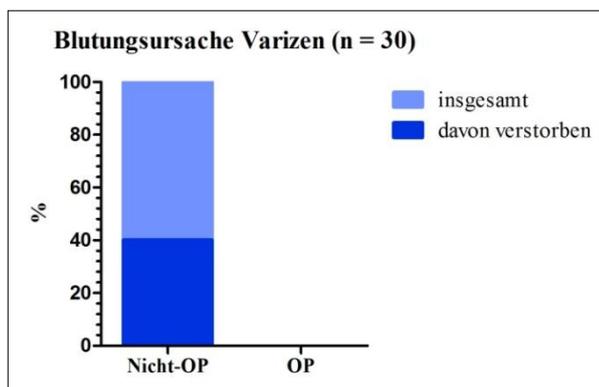


Abbildung 23: Blutungsursache Varizen

3.4.2.1 Lokalisation

Es entfielen 63,33 % aller Varizen auf Varizen im Ösophagus und 43,33 % auf Varizen in der Kardia (einige Patienten hatten Varizen in beiden Bereichen). Die Mortalitätsrate lag bei den Ösophagusvarizen bei 47,37 % und bei den Magenvarizen bei 30,77 %. (s. Abbildung 24)

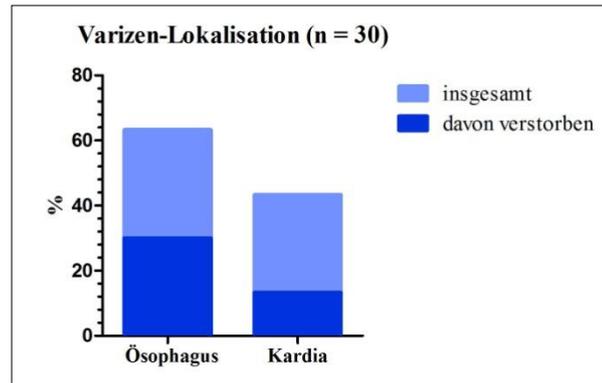


Abbildung 24: Varizen-Lokalisation

3.4.2.2 Begleiterkrankungen / Risikofaktoren

26 der Patienten, die eine variköse Blutung hatten, hatten auch eine Leberzirrhose (86,67 %). Die Mortalität unter ihnen lag bei 42,31 % (elf Patienten).

Bei 19 Varizen-Patienten (63,33 %) wurde endoskopisch eine portale Hypertension diagnostiziert. Von diesen verstarben acht (42,11 %).

An einer zusätzlichen Tumorerkrankung litten sieben Patienten (23,33 %), wovon einer verstarb (14,29 %).

Vier Patienten (13,33 %) waren niereninsuffizient bei einer Mortalitätsrate von 75 % (drei Patienten).

Eine Antikoagulation bestand bei drei Patienten (10 %) mit einer Letalität von 33,33 %. Zwei Patienten (6,67 %) nahmen NSAIDs; beide überlebten. (s. Abbildung 25)

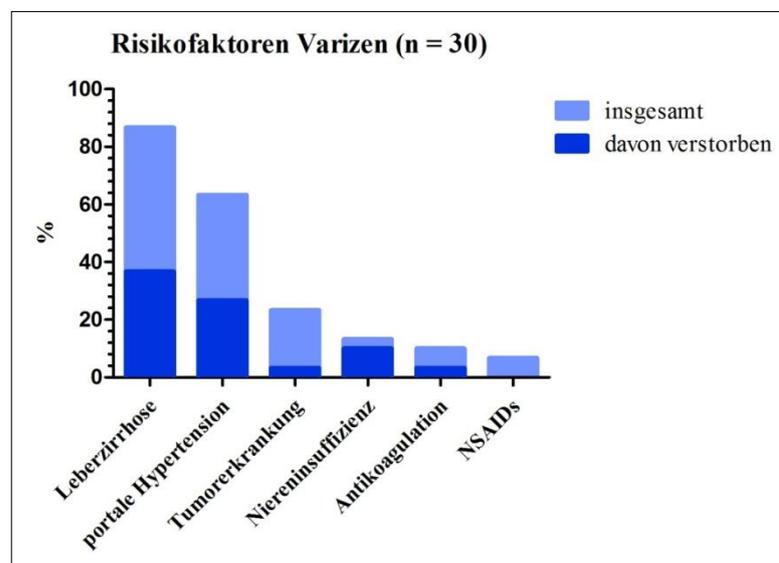


Abbildung 25: Risikofaktoren Varizen gesamt

3.4.3 Mallory-Weiss-Syndrom

Mallory-Weiss-Läsionen machten 6,01 % aller Blutungsursachen aus (17 Patienten). Sie wurden alle konservativ behandelt und vier Patienten (23,53 %) verstarben im Verlauf des Klinikaufenthaltes. (s. Abbildung 26)

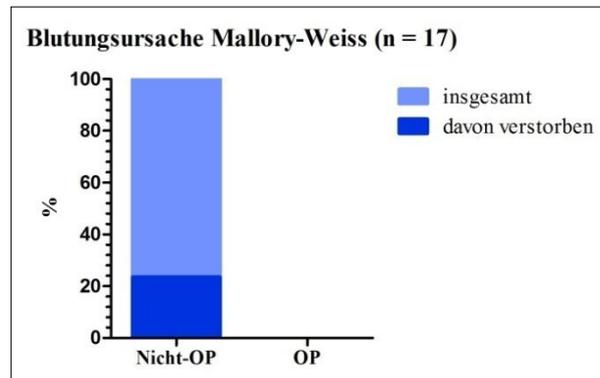


Abbildung 26: Blutungsursache Mallory-Weiss-Syndrom

3.4.4 Tumor

Eine Tumorblutung musste bei 19 Patienten (6,71 %) als Blutungsquelle diagnostiziert werden. Ein Patient (5,26 %) wurde operativ behandelt und verstarb. Bei den übrigen Patienten, die konservativ behandelt wurden, lag die Mortalitätsrate bei 16,67 % (drei Patienten). (s. Abbildung 27)

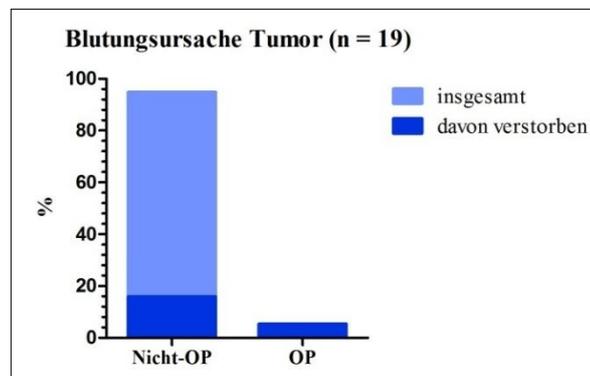


Abbildung 27: Blutungsursache Tumor

3.4.5 Iatrogene Ursachen

7,42 % der Blutungen waren iatrogen verursacht (21 Patienten). Dazu zählten Papillenblutungen nach Papillotomie (14 Patienten), Nachblutungen nach Polyp-Abtragung (3 Patienten), Nachblutungen an Biopsie-Entnahmestelle sowie Läsionen, die durch die Spitze einer liegenden Magensonde verursacht wurden (jeweils 2 Patienten).

23,81 % dieser Patienten wurde operativ behandelt (fünf Patienten), was auch alle überlebt haben. Von den verbliebenen 16 Patienten (76,19 %), welche konservativ behandelt wurden, verstarben zwei (12,5 %). (s. Abbildung 28)

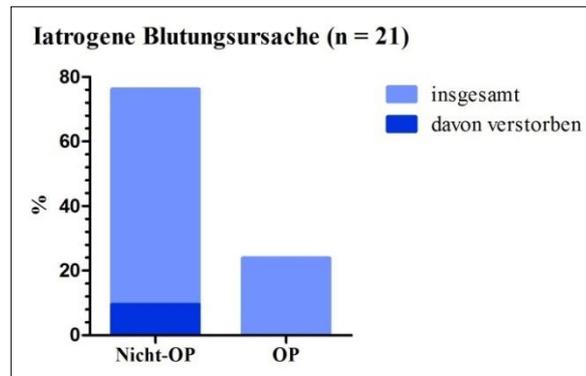


Abbildung 28: Iatrogene Blutungsursachen

3.4.6 Andere

Unter „andere“ wurden alle die Blutungsursachen zusammengefasst, die für sich genommen nur einen sehr kleinen Anteil an allen Blutungsursachen ausmachten und welche in keiner der anderen Gruppen kategorisiert werden konnten. Ihr Gesamtanteil an allen Blutungsursachen betrug 4,24 %. Alle zwölf betroffenen Patienten wurden konservativ behandelt und drei (25 %) von ihnen verstarben. (s. Abbildung 29)

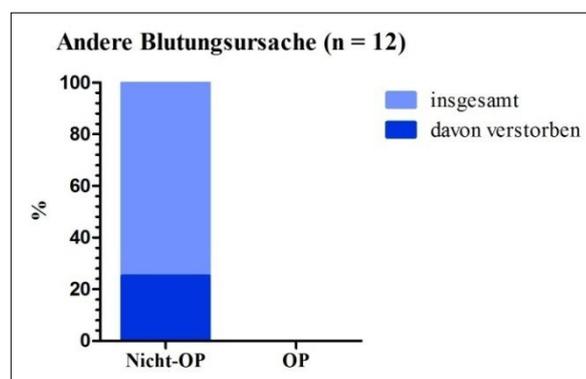


Abbildung 29: Andere Blutungsursachen

3.5 Blutungsintensität

3.5.1 Forrest-Klassifikation

In der gesamten Gruppe der Ulkus-Patienten (n=185) fanden sich 37 Patienten mit einer Forrest Ia-Blutung (20 %). Von ihnen wurden 15 (40,54 %) konservativ und 22 (59,46 %) operativ

chirurgisch therapiert. Die Mortalität betrug bei der rein endoskopischen Blutstillung 53,33 % (acht Patienten) und bei der chirurgischen 22,73 % (fünf Patienten).

113 Patienten hatten eine Forrest Ib-Blutung (61,08 %). 99 von ihnen (87,61 %) wurden konservativ und 14 (12,39 %) chirurgisch behandelt. Von den konservativ behandelten Patienten verstarben 17 (17,17 %) und von den operierten fünf (35,71 %).

Bei elf Ulkus-Patienten (5,95 %) wurde eine Forrest IIa-Blutung festgestellt. Von ihnen wurden zehn (90,91 %) konservativ und einer (9,09 %) chirurgisch behandelt. Der operierte Patient überlebte, während zwei (20 %) der konservativ behandelten Patienten verstarben.

15 Patienten (8,11 %) wurden mit einer Forrest IIb-Blutung eingeliefert. Zwölf von ihnen (80 %) wurden erfolgreich konservativ therapiert. Drei Patienten (20 %) mussten operiert werden, einer (33,33 %) hat nicht überlebt.

Bei acht Patienten (4,32 %) wurde eine Forrest IIc-Blutung diagnostiziert. Alle wurden konservativ behandelt und haben überlebt.

Ein Patient (0,54 %) wies eine Forrest III-Blutung auf. Diese konnte erfolgreich chirurgisch therapiert werden. (s. Abbildungen 30 und 31)

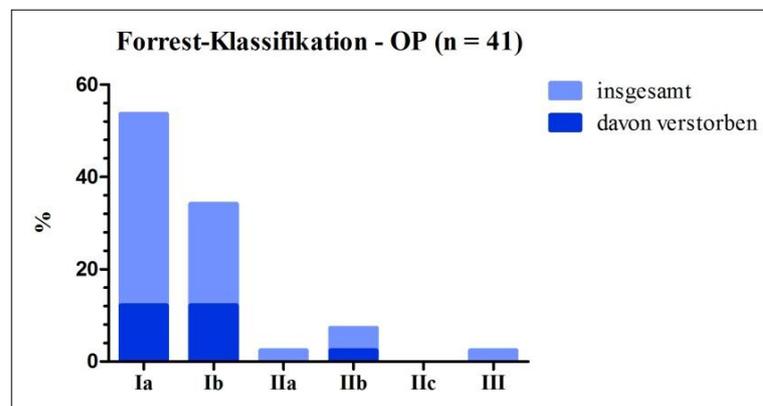


Abbildung 30: Forrest-Klassifikation – OP

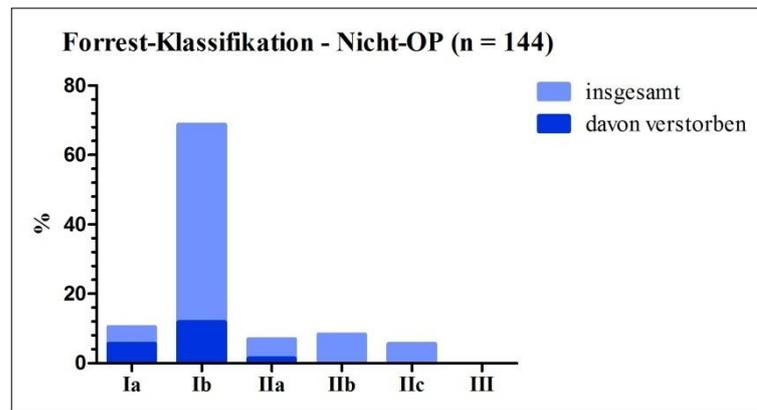


Abbildung 31: Forrest-Klassifikation – Nicht-OP

3.5.2 EKs/24h

Die Anzahl der transfundierten EKs pro 24-Stunden-Zeiteinheit betrug bei allen Patienten zusammen im Durchschnitt 5,4. Bei den operierten Patienten lag der Durchschnitt bei 8,02 EKs, bei den verstorbenen operierten Patienten belief sich der Transfusionsbedarf auf durchschnittlich 6,82 EKs.

In der Gruppe der nicht-operierten Patienten mussten im Schnitt 4,89 Konzentrate transfundiert werden und bei denen, die nicht überlebten, lag der Durchschnitt bei 7,44 EKs pro 24 Stunden. (s. Abbildung 32)

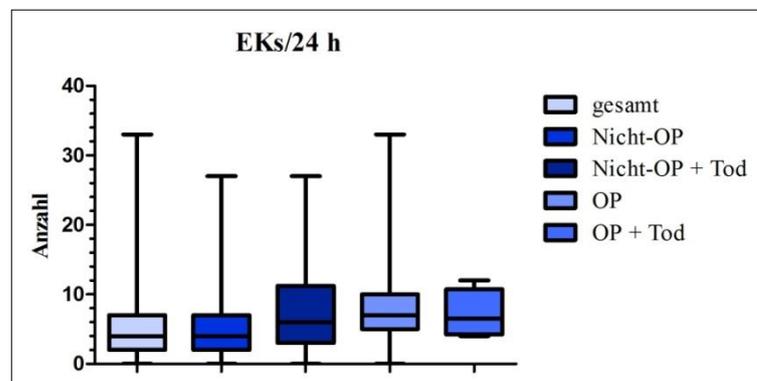


Abbildung 32: EKs/24h

3.6 Laborwerte

3.6.1 Hb vor erster EK-Gabe

Der durchschnittliche Hämoglobin-Wert aller Patienten, bevor sie Erythrozyten-Konzentrate erhalten haben, lag bei 7,7 g/dl. In der Gruppe der operierten Patienten lag der Durchschnitt – wie auch bei den Verstorbenen dieser Gruppe – bei 7,1 g/dl.

Der Durchschnitts-Hb bei den nicht-operierten Patienten lag bei 7,8 g/dl und war mit 7,3 g/dl bei denen, die in dieser Gruppe nicht überlebt haben, deutlich niedriger. (s. Abbildung 33)

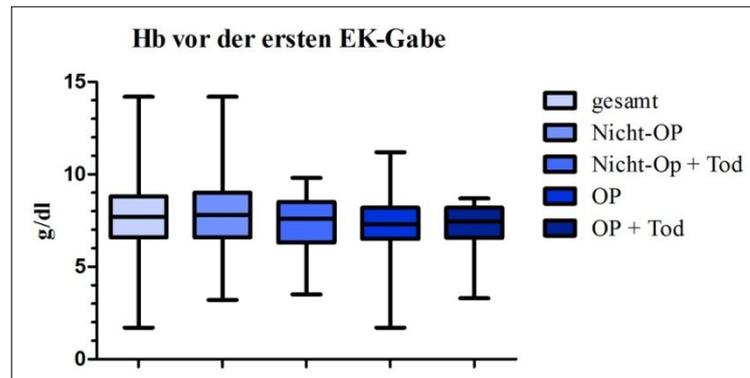


Abbildung 33: Hb vor der ersten EK-Gabe

3.6.2 Hb vor der OP

Der Hb-Wert, der bei den operativ behandelten Patienten direkt vor der OP gemessen wurde, lag bei durchschnittlich 7,9 g/dl und bei 7,7 g/dl bei denen, die verstarben. (s. Abbildung 34)

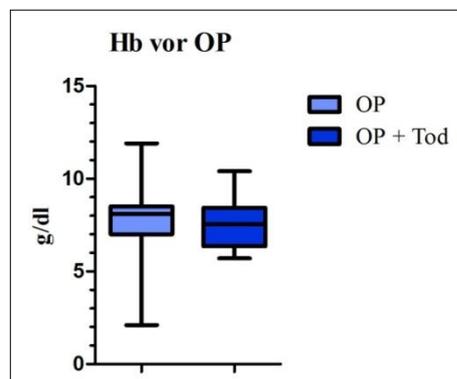


Abbildung 34: Hb vor der OP

3.6.3 Harnstoff

Die Harnstoff-Serum-Werte wurden nicht bei allen Patienten gemessen (n=238). Der ermittelte Durchschnittswert betrug 47,3 mg/dl in der Gesamtgruppe. Bei den operierten Patienten lag er bei 49,83 mg/dl und bei den nicht-operierten bei 46,68 mg/dl.

Die Werte der verstorbenen Patienten wurden in der Gruppe der Operierten auf 55 mg/dl und in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten auf 52,77 mg/dl gemittelt. (s. Abbildung 35)

Eine Erhöhung des Harnstoff-Wertes über den Normbereich hinaus geht mit einer deutlichen Risikosteigerung einher, dass die Patienten das Blutungsereignis nicht überleben. Statistisch betrachtet liegt das Ergebnis jedoch knapp nicht mehr im signifikanten Bereich ($p = 0,0541$, 95 % CI). (s. Abbildung 36)

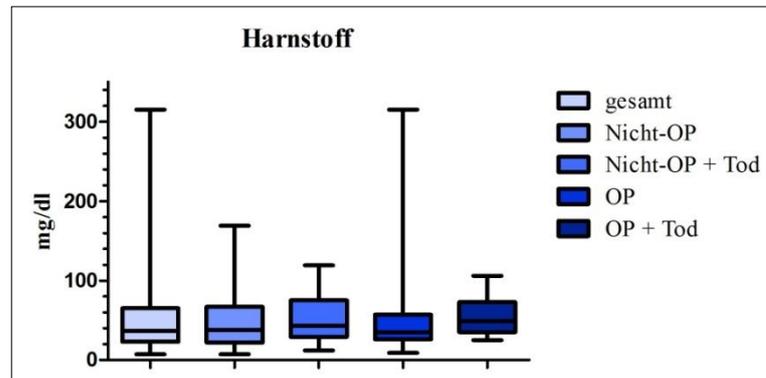


Abbildung 35: Harnstoff

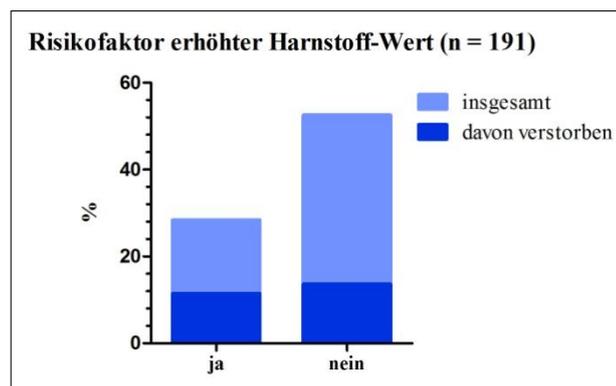


Abbildung 36: Risikofaktor erhöhter Harnstoff-Wert für alle Patienten

3.7 Therapie

3.7.1 Eradikation von *H. pylori*

Eine Eradikationstherapie wurde bei insgesamt 107 Patienten mit nicht-varikösen Blutungen durchgeführt (42,29 %) – unabhängig von einer positiven *Helicobacter pylori*-Diagnose.

Von diesen Patienten waren 28 (25,93 %) in der OP-Gruppe, von welchen vier (14,29 %) nicht überlebten.

Bei den Patienten, die konservativ behandelt wurden, haben zehn (12,66 %) nicht überlebt. (s. Abbildung 37)

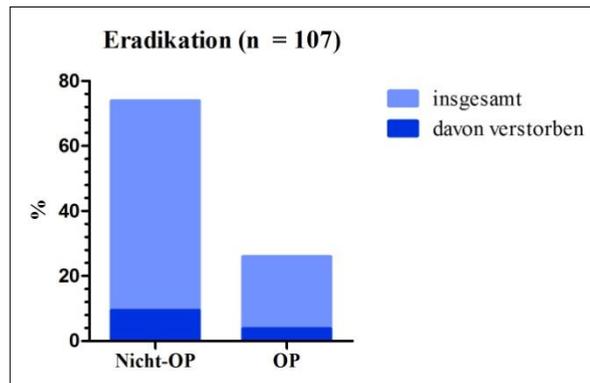


Abbildung 37: H. pylori-Eradikation

3.7.2 Endoskopische Interventionsmethoden

Als endoskopische Interventionsmethoden wurden angewandt: Unterspritzung mit Suprarenin (48,18 %), Unterspritzung mit Suprarenin in Kombination mit Hämoclips (20,91 %), Hämoclips allein (11,36 %), Gummibandligatur von Varizen (4,09 %), das Legen einer Linton-Sonde (3,41 %), Argon-Plasma-Koagulation (3,18 %), die Unterspritzung mit Suprarenin in Kombination mit Argon-Plasma-Koagulation (2,5 %), das Legen einer Sengstaken-Sonde (2,05 %) sowie andere Verfahren (1,82 %). Bei 2,5 % der Patienten konnte aus unterschiedlichen Gründen keine endoskopische Intervention durchgeführt werden. (s. Tabelle 8)

Endoskopische Interventionsmethoden	
Suprarenin-Unterspritzung	48,18 %
Suprarenin-Unterspritzung + Clip	20,91 %
Clip	11,36 %
Gummibandligatur	4,09 %
Linton-Sonde	3,41 %
Argon-Plasma-Koagulation (APC)	3,18 %
Suprarenin-Unterspritzung + APC	2,5 %
Sengstaken-Sonde	2,05 %
andere	1,82 %
keine Intervention	2,5 %

Tabelle 8: Endoskopische Interventionsmethoden

3.7.3 Chirurgische Interventionsmethoden

Bei der chirurgischen Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen kamen verschiedene operative Verfahren zum Einsatz: 26 mal (41,27 %) wurde nach Billroth I operiert. 23 davon waren Ersteingriffe (88,46 %) und bei drei Patienten (13,04 %) war ein Zweiteingriff erforderlich. 17,39 % (vier Patienten) der Erst- und 33,33 % (drei Patienten) der Zweiteingriffe haben nicht überlebt.

Bei 19,05 % der Patienten (zwölf Patienten) wurde eine Ulkus-Exzision mit Übernähung durchgeführt. Davon waren elf (91,67 %) Ersteingriffe und vier (36,67 %) erforderten einen Zweiteingriff. 18,18 % (zwei Patienten) der Erst- und keiner der Zweiteingriffe verstarben.

Die Ligatur der A. gastroduodenalis war bei neun Patienten (14,29 %) notwendig. In sieben Fällen (77,78 %) handelte es sich um einen Ersteingriff, welcher bei 28,57% (zwei Patienten) einen tödlichen Verlauf nahm. Vier Patienten (57,14 %) benötigten einen Zweiteingriff. Die Patienten, bei denen die Ligatur ein Zweiteingriff war, haben alle überlebt.

Die Billroth II-Operation wurde bei sechs Patienten (9,52 %) durchgeführt. Die Hälfte davon waren Ersteingriffe, welche 66,67 % (zwei Patienten) nicht überlebten. Zwei der Ersteingriffe (22,22 %) erforderten einen Zweiteingriff, welcher in allen Fällen erfolgreich war.

Vier Patienten (6,35 %) erhielten jeweils als Ersteingriff eine Roux-Y-Rekonstruktion. 50 % überlebten nicht.

Bei jeweils zwei Patienten (3,12 %) wurde eine totale Gastrektomie, eine Papillennaht oder eine Whipple-OP durchgeführt. Alle Operationen waren Ersteingriffe, welche alle Patienten überlebt haben. (s. Abbildung 38)

Bei insgesamt sechs der operierten Patienten (12,77 %) war der Ersteingriff nicht erfolgreich und sie mussten sich einer Rezidiv-Operation unterziehen.

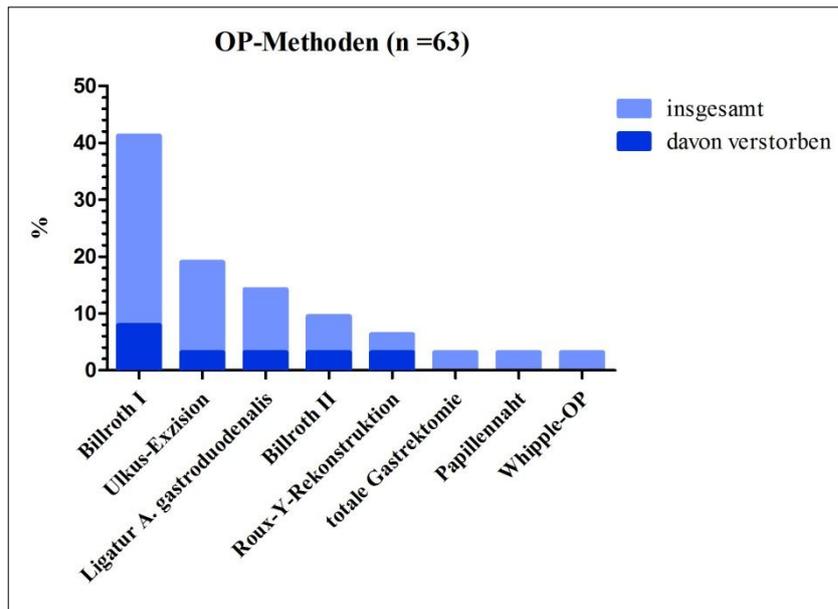


Abbildung 38: OP-Methoden

3.7.4 Rezidivblutung

Insgesamt erlitten 94 Patienten mindestens eine Rezidivblutung, was einem Anteil von 33,22 % entspricht.

27 Patienten (28,72 %) mit rezidivierenden Blutungen wurden operiert. Die Mortalität lag hier bei 22,22 % (sechs Patienten), während von den nicht-operierten Patienten 16 (23,88 %) verstarben. (s. Abbildung 39)

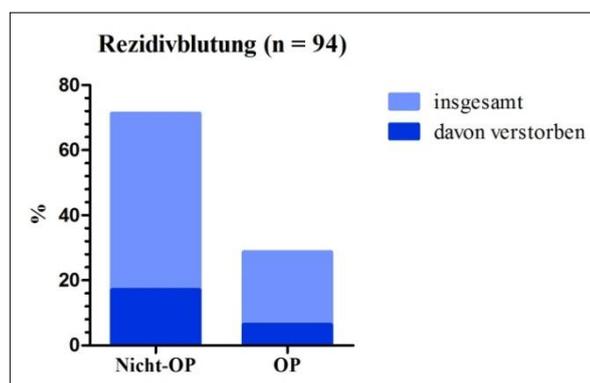


Abbildung 39: Rezidivblutung

3.8 Risk Scores

3.8.1 Blatchford Score

Der Blatchford Score hat bei allen überprüften Patienten zutreffend vorausgesagt, dass eine Intervention notwendig sein würde (Score > 0). Die Score-Werte sind in Abbildung 40 dargestellt.

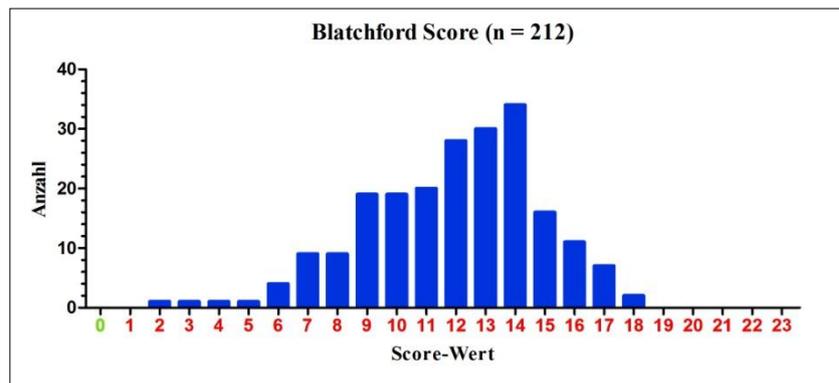


Abbildung 40: Blatchford Score

3.8.2 Clinical Rockall Score

Dem clinical Rockall Score zufolge hatten 5,91% der Patienten ein niedriges (Score = 0) und 94,69 % ein hohes Mortalitäts-Risiko (Score ≥ 1). Von der Niedrig-Risiko-Gruppe verstarb ein Patient (7,69 %) und in der Hoch-Risiko-Gruppe verstarben 48 (20,69 %). (s. Abbildung 41)

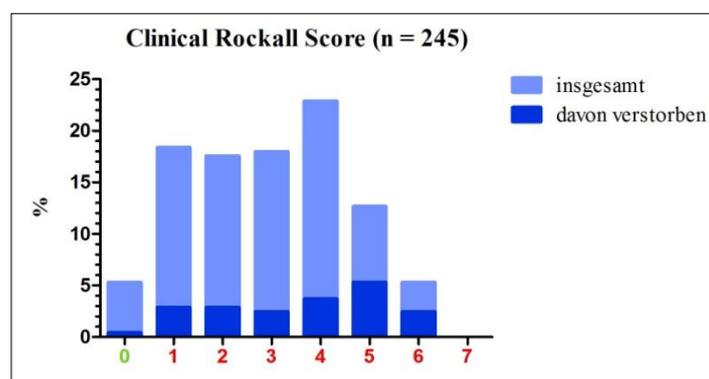


Abbildung 41: Clinical Rockall Score

3.8.3 Complete Rockall Score

Der complete Rockall Score berechnete für 0,41 % der Patienten ein niedriges (Score ≤ 2) und für 99,59 % ein hohes Risiko zu versterben (Score ≥ 3).

In der Gruppe mit niedrigem Risiko lag die Mortalität bei 0 % und in der mit hohem Risiko bei 20,08 % (49 Patienten). (s. Abbildung 42)

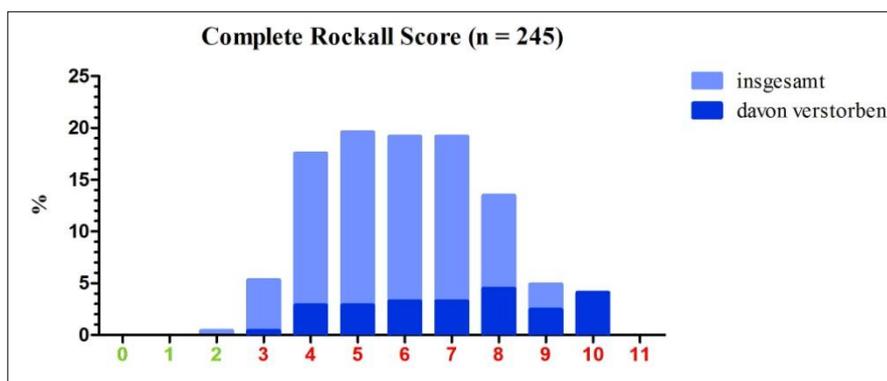


Abbildung 42: Complete Rockall Score

3.9 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 26 Tage.

23 Tage waren es bei den konservativ behandelten Patienten, 21 Tage bei denen, die verstarben. Die chirurgisch therapierten Patienten waren im Schnitt 37 Tage stationär aufgenommen; diejenigen, die von ihnen nicht überlebten, 42 Tage. (s. Abbildung 43)

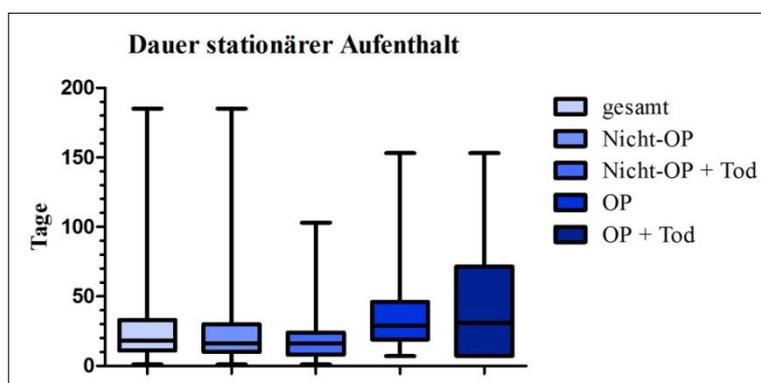


Abbildung 43: Stationärer Aufenthalt

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie aus dem Universitätsklinikum Göttingen wurde für den Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2012 retrospektiv der Krankheitsverlauf von 283 konsekutiven Patientenfällen mit einer gastroskopisch gesicherten, interventionsbedürftigen oberen gastrointestinalen Blutung anhand der dokumentierten klinischen Befunde untersucht.

Die Daten der Patienten wurden in zwei Gruppen nach operativer oder konservativer Therapiemethode unterschieden und miteinander verglichen. Primärer Zielparameter war dabei das Überleben der einzelnen Patienten.

Als sekundäre Parameter wurden neben demographischen Faktoren und der Dauer des stationären Aufenthaltes die Symptomatik und Medikation bei Aufnahme sowie relevante Laborwerte (Harnstoff und Hb-Wert) erfasst. Des Weiteren wurde nach Leberzirrhose, portaler Hypertension, Niereninsuffizienz und/oder einer vorhandenen Tumorerkrankung gefragt.

Im Rahmen der endoskopischen Intervention wurden die Blutungsintensität, die Methode der Blutstillung und die Blutungsursache sowie bei Varizen und Ulzera zusätzlich auch die Lokalisation der Blutungsquelle erfasst. Auftretende Rezidiv-Blutungen wurden ebenfalls mit aufgenommen.

Wurden die Patienten operiert, wurden nicht nur die durchgeführten OP-Methoden registriert, sondern auch, ob eine medikamentöse Therapie stattgefunden hat. Außerdem wurde das Ergebnis eines eventuell durchgeführten *Helicobacter pylori*-Nachweises erfasst.

Abschließend wurde für die einzelnen Patienten mit den gewonnenen Daten jeweils der Blatchford Score sowie der clinical und complete Rockall Score berechnet und die Ergebnisse hinsichtlich der Richtigkeit ihrer Prognosen mit den bekannten Krankheitsverläufen verglichen.

Von den insgesamt 283 Patienten waren 168 männlich und 115 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren.

Bei den konservativ behandelten Patienten ergibt sich so ein Geschlechterverhältnis von 58,05 % zu 41,95 % und bei den operierten Patienten von 65,96 % zu 34,04 % – wobei jeweils die Männer in der Mehrzahl waren – und das, obwohl demographisch betrachtet in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren die Frauen mit 51,4 % in der Überzahl sind

(Statistisches Bundesamt). Im Hinblick auf die Letalität ergeben sich zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede: von den Männern verstarben 23,81 % und von den Frauen 20 %. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein erhöhtes Risiko haben, eine obere gastrointestinale Blutung zu erleiden, die Letalität der Patienten jedoch durch das Geschlecht nicht signifikant beeinflusst wird. Dies deckt sich auch mit vielen Studien, die das männliche Geschlecht als prädisponierenden Faktor für eine obere gastrointestinale Blutung einstufen (Roberts et al. 2012; Kim et al. 2013; Fischbach et al. 2009).

Die Tatsache, dass in allen untersuchten Patientengruppen das Durchschnittsalter bei mindestens 60 Jahren und leicht darüber lag, ist mit den Erkenntnissen anderer Studien kongruent. Das Risiko, eine obere gastrointestinale Blutung zu bekommen, steigt nach Literaturangaben ab dem 60. Lebensjahr deutlich an (Fischbach et al. 2009; Silverstein et al. 1981; Yavorski et al. 1995).

Die Gesamtlealität betrug 22,26 %, welche sich aus 21,61 % bei den nicht-operierten und 25,53 % bei den operierten Patienten ergibt. Betrachtet man nur die nicht-varikösen und nicht-tumorbedingten Blutungen, reduziert sich der Anteil geringfügig auf insgesamt 20,09 % (19,15 % Nicht-OP; 23,91 % OP). Die Zahlen, die sich in vergleichbaren Studien finden, rangieren von 3,42 – 14 %. Dabei fällt auf, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Schnitt etwa doppelt so hoch sind. Das hat unterschiedliche Gründe: In der Veröffentlichung von Fichtner aus dem Jahr 2004 stimmt das Studiendesign mit dem hier gewählten überein. Alle Blutungen waren interventionsbedürftig und Tumor- und Varizenblutungen wurden ebenfalls in die Studie mit einbezogen (Anteil der Tumorpatienten: 4,5 %). Trotzdem liegt die Mortalität in diesem Fall bei nur 3,42 %. Eine Erklärung könnte sein, dass die Datenerhebung im Kreiskrankenhaus Delitzsch erfolgt ist – ein Haus, welches im Vergleich zum Universitäts-Klinikum Göttingen als Maximalversorger nur eine Regelversorgung anbieten kann. Meist werden in den kleineren Häusern eher die weniger gravierenden Fälle behandelt, welche kein interdisziplinäres Vorgehen erfordern, während Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten direkt in größere Zentren gebracht werden. Somit sind die Patienten, bei denen das Risiko für einen tödlichen Verlauf absehbar erhöht ist, nur in geringer Zahl vertreten, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Bei Chung et al. aus dem Jahr 1988 wird eine Mortalität von 8,82 % angegeben. Hier werden ebenfalls nur interventionsbedürftige Blutungen betrachtet, jedoch sind die Tumor- und Varizenblutungen, welche mit einer erhöhten Letalität einhergehen, nicht in die Studie mit einbezogen. Anders ist es bei der Arbeit von Rockall et al. von 1995: Hier ergibt sich eine Gesamtlealität von 14 % bei einbezogenen

Tumor- und Varizenblutungen (35 % Tumor-Patienten) – jedoch war die Interventionsbedürftigkeit kein explizites Einschluss-Kriterium. Somit ist die Vergleichbarkeit auch hier eingeschränkt, da auch Patienten mit mildem Krankheitsverlauf in die Studie mit aufgenommen wurden.

Die Blutungsanzeichen, mit denen die Patienten zur Endoskopie kamen, waren bei 57,95 % aller Patienten Hämatemesis und bei 68,9 % Teerstuhl. Insgesamt 30,04 % wiesen beide Symptome auf. Vergleichbare Ergebnisse in verschiedenen Studien geben Werte von 40,4 – 72,16 % für Hämatemesis und von 36,56 – 99,07 % für Teerstuhl an (Blatchford et al. 1997; Botianu et al. 2013; Kaliamurthy et al. 2011; Mungan 2012).

Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen der Art der Symptome und der Lokalisation der Blutungsquelle. Bei Patienten, die nur Hämatemesis haben, ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Blutungsquelle im Ösophagus befindet, 3,1-mal so hoch wie bei anderen Patienten und die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Läsion nicht im Duodenum befindet, ist um den Faktor 4,3 erhöht.

Ähnlich ist es bei Patienten, die nur Teerstuhl absetzen. Hier ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutungsquelle im Duodenum lokalisiert ist, um den Faktor 3,5 erhöht und die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutung nicht vom Ösophagus ausgeht, sechsmal so hoch wie bei anderen Patienten, die nicht nur Teerstuhl haben.

Dieses Ergebnis ist erwartungsgemäß, da die Wahrscheinlichkeit, dass Blut nur oral oder nur anal ausgeschieden wird, mit der Nähe der Blutungsquelle zur jeweiligen Körperöffnung direkt korreliert ist.

Ein Zusammenhang zwischen der Blutungssymptomatik und der Blutungsaktivität beziehungsweise -intensität konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusätzlich zu Teerstuhl und Bluterbrechen kam es bei insgesamt 70 Patienten zum Schock-Zustand, was einem Anteil von 24,73 % entspricht. Betrachtet man nur die nicht-varikösen Blutungen, liegt der Anteil bei 22,92 %. In anderen Studien liegt dieser Wert deutlich niedriger zwischen 3,56 % und 13,46 % (Blatchford et al. 1997; Kaliamurthy et al. 2011; Mungan 2012). Das kann dadurch bedingt sein, dass in diesen Studien nicht nur ausschließlich interventionsbedürftige Blutungen, sondern auch die milderen Krankheitsverläufe mit eingeschlossen wurden, welche in der Regel mit einem geringeren Blutverlust assoziiert sind.

Die Patienten mit nicht-varikösen Blutungen, welche im Krankheitsverlauf einen Schock erlitten, hatten ein um das 3,1fache erhöhtes Risiko zu versterben; bei den Patienten, die nicht operiert wurden, war das Risiko sogar um das 5,1fache erhöht. Für Varizenblutungen stieg das Risiko um den Faktor sieben an (jeweils $p < 0,0001$; 95 % CI). Somit kann für Patienten, die im Zuge einer oberen gastrointestinalen Blutung einen Schock erleiden, eine deutlich schlechtere Prognose ausgesprochen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Blutungen aus Varizen.

Der Hauptgrund für die Entstehung von Varizen ist die Leberzirrhose. Da Varizen zu massiven Blutungen und damit verbundener hoher Letalität neigen, wird die Leberzirrhose als ein wichtiger Risikofaktor für den letalen Ausgang einer oberen gastrointestinalen Blutung gewertet.

Im Gesamtkollektiv hatten insgesamt 54 Patienten (19,08 %) eine Leberzirrhose (vorbekannt oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes diagnostiziert).

Bei 26 Patienten musste aufgrund einer Varizenblutung endoskopisch interveniert werden. Alle wurden konservativ behandelt, elf von ihnen verstarben (42,31 %).

Von den übrigen 28 Zirrhose-Patienten mit nicht-varikösen Blutungen wurden 22 konservativ und sechs chirurgisch behandelt. Die Mortalitätsrate lag bei den konservativ behandelten Patienten bei 50 % und bei den chirurgisch behandelten bei 16,67 %. Insbesondere die hohe Letalität unter den konservativ behandelten Patienten legt den Schluss nahe, dass die Diagnose einer Leberzirrhose für diese Patienten als Risikofaktor gewertet werden kann ($p < 0,0001$; 95 % CI), welche das Risiko an einer nicht-varikösen Blutung zu versterben, um das 5,6fache erhöht. Für Patienten, die aufgrund einer nicht-varikösen Blutung operiert wurden, hatte eine zusätzliche Leberzirrhose keine statistisch signifikante Relevanz.

Dieses Ergebnis sollte jedoch nicht zu voreiligen Schlüssen und damit zu einer OP-Empfehlung verleiten, da möglicherweise Patienten, die verstorben sind, gerade aufgrund ihrer Leberzirrhose und der damit einhergehenden kompromittierten Gerinnung nicht operiert werden konnten. Als negativer prognostischer Faktor ist eine diagnostizierte Leberzirrhose jedoch allemal bedeutsam.

Der Befund „portale Hypertension“ wird in der Regel vom klinischen Bild einer portalhypertensiven Gastropathie rückgeschlossen, da direkte (invasive) Mess-Verfahren der Druckverhältnisse in der V. portae sehr aufwändig sind. Sie gilt als ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer (varikös bedingten) oberen

gastrointestinalen Blutung, weil sie die Entstehung von Varizen begünstigt beziehungsweise die Voraussetzung für deren Entwicklung darstellt.

In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 37 Patienten (13,07 %) eine entsprechende Diagnose gestellt. 19 davon entfielen auf variköse Blutungen, was dort lediglich einen Anteil von 63,33 % ausmacht. Generell wird davon ausgegangen, dass eine portale Hypertension Voraussetzung für die Entstehung von Varizen ist. Man würde also einen Anteil von 100 % erwarten. Da die Diagnose jedoch durch den endoskopischen Befund einer portalthypertensiven Gastropathie gestellt wurde (s.o.), kann es sein, dass in einigen Fällen zwar ein portaler Hypertonus, jedoch (noch) keine portalthypertensive Gastropathie vorlag.

Von den Patienten mit nicht-varikösen Blutungen hatten 18 (7,11 %) eine portale Hypertension. Vier (22,22 %) von ihnen wurden operiert bei einer Mortalitätsrate von 50 %. Von den nicht-operierten nicht-varikösen Blutungen verstarben 42,86 % (sechs Patienten). Die Mortalität unter den varikösen Blutungen ist mit 42,11 % (acht Patienten) annähernd identisch.

Im Vergleich zu den portal normotensiven Patienten kann so zumindest für die nicht-varikösen Blutungen davon ausgegangen werden, dass das Vorliegen einer portalen Hypertension das Risiko auf einen letalen Ausgang um das 3,6fache für Patienten, die nicht operiert werden (können), erhöht ($p = 0,0249$; 95 % CI).

Aufgrund der Annahme, dass eine portale Hypertension in der Regel durch eine vorliegenden Leberzirrhose verursacht wird, gelten für sie ähnliche Regeln, so dass möglicherweise Patienten mit einem portalen Hypertonus nicht operiert wurden, weil ihre kompromittierte Gerinnung aufgrund der zugrunde liegenden Leberzirrhose einen Eingriff nicht zugelassen hat.

Daraus ergibt sich jedoch, dass portale Hypertonie als ein genereller Risikofaktor im Hinblick auf das Überleben für Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung angesehen werden kann.

74 Patienten in der Studie (26,15 %) erlitten während des Blutungsereignisses eine passagere oder terminale Niereninsuffizienz. Es ergab sich jedoch kein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den Anteilen bei den operierten (23,4 %) und den nicht-operierten Patienten (26,69 %). Die Mortalitätsrate unter den Niereninsuffizienten lag allerdings mit 45,45 % bei den operierten Patienten deutlich höher als bei denen, die nicht operiert wurden (25,4 %). Auch wenn diese Werte keine statistische Signifikanz aufweisen, lässt sich

doch eine Tendenz erkennen, der zufolge Patienten, die operiert werden, ein erhöhtes Risiko haben, nicht zu überleben, wenn sie eine Niereninsuffizienz haben.

Der Anteil der Tumorpatienten am untersuchten Patientenkollektiv betrug 23,67 % (67 Patienten). Die Mortalitätsrate unter ihnen lag bei 34,33 %, was zu einem großen Teil auch damit zu begründen ist, dass sich viele der Tumorpatienten in der Endphase ihrer Erkrankung im Rahmen eines rein palliativen Behandlungskonzeptes befanden und somit bei einigen Patienten nicht primär die Blutung für ihren Tod verantwortlich war.

Rein statistisch betrachtet erhöht eine Tumorerkrankung bei den konservativ therapierten Blutungen das Risiko nicht zu überleben um das 2,3fache ($p = 0,0075$; 95 % CI). Sie hat jedoch keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Letalität der operierten Patienten, wenngleich diese mit 57,14 % sehr hoch ist. Grundsätzlich sollte deswegen bei den Tumorpatienten überlegt werden, wie erfolgsversprechend es bei einer solch hohen Letalität ist, eine operative Blutstillung durchzuführen. Es stehen sich die möglicherweise durch eine Operation gewonnene Lebenszeit und potentielle Einbußen an Lebensqualität gegenüber.

Letztendlich gibt es keine klare Antwort auf diese Frage, und jeder Fall sollte deshalb individuell bewertet und entschieden werden. Zudem sollte nach Möglichkeit der Patient und/oder seine Familie in die Entscheidung mit einbezogen werden.

Ein weiterer gewichtiger Faktor, der nach Literaturangaben das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung um das 4.85fache erhöht, ist die Einnahme von NSAIDs (Huang et al. 2002; Pounder 2002).

33,22 % des gesamten Patientenkollektivs hatten eine entsprechende Vor- oder Dauermedikation. Bei den operierten Patienten war die Rate etwas niedriger (27,66 %) als bei den nicht-operierten Patienten (34,32 %), dafür war jedoch die Letalität bei den operierten Patienten mit 23,08 % höher als bei den konservativ behandelten (17,28 %). Zwischen der Einnahme von NSAIDs und der Letalität ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Als Wirkstoffe wurden Acetylsalicylsäure – zumeist in niedriger Dosierung von 100 mg zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen – sowie Ibuprofen und Diclofenac zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen eingenommen. Aufgrund der bekannten Beziehung zwischen der Einnahme von NSAIDs und der Entstehung von Magen-Ulzera ist – insbesondere bei der dauerhaften Einnahme – die simultane Einnahme

eines Magenschutzes (wie zum Beispiel Pantoprazol[®], Omeprazol[®], ...) obligat (Fischbach et al. 2009). Dies war abgesehen von drei Fällen (3,19 %) auch bei allen Patienten der Fall.

Statistisch signifikant ist jedoch der Zusammenhang zwischen der Medikation mit Antikoagulantien und der Anzahl der Todesfälle unter den operierten Patienten im Vergleich zu den nicht-operierten: die Mortalitätsraten liegen hier bei 42,86 % zu 18,75 %. Daraus ergibt sich ein um das 5,8fache erhöhtes Risiko für die operierten Patienten, das Blutungsereignis nicht zu überleben ($p = 0,0207$; 95 % CI).

Erklärbar sind diese Zahlen auch durch die Haupt-Zielgruppe von Antikoagulantien: ältere, oft multimorbide Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Tatsächlich beträgt das Durchschnittsalter der Patienten unter Antikoagulation in dieser Studie 71 Jahre. Knapp die Hälfte dieser Patienten hat eine anamnestisch bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung, 69,23 % leiden unter arterieller Hypertonie und bei 34,19 % ist eine Niereninsuffizienz bekannt oder neu aufgetreten (zum Vergleich: Von den nicht-antikoagulierten Patienten haben nur 20,48 % eine Niereninsuffizienz). Eine Studie aus dem Jahr 2010 von Czymek et al. bestätigt, dass bei älteren Patienten die Todesursache weniger der Blutverlust, denn ein Versagen vorgeschädigter Organe sei. Zudem wird neben einem Transfusionsbedarf von > 10 EKs eine Antikoagulantien-Therapie bei Blutungsbeginn als Risikofaktor für einen letalen Ausgang einer Operation gewertet.

Bei insgesamt 46 Patienten (16,25 %) bestand zu Beginn des Blutungsereignisses eine Medikation mit Glukokortikoiden. Der Großteil dieser Patienten wurde konservativ behandelt. Bei den fünf Patienten (10,87 %), die chirurgisch therapiert wurden, ergab sich eine Mortalitätsrate von 80 % (vier Patienten), welche, im Vergleich zu allen anderen Patienten, eine statistische Signifikanz aufweist. Das lässt darauf schließen, dass die Einnahme von Glukokortikoiden das Risiko, das Blutungsereignis nicht zu überleben, für Patienten, welche operiert werden, um das 17fache erhöht ($p = 0,0168$; 95 % CI).

Die Modellbildung zur Analyse mehrerer kombinierter Risikofaktoren war aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht möglich. Für die Entstehung von Ulzera und gastrointestinalen Blutungen ist jedoch bei einer Komedikation von NSAIDs und Glukokortikoiden ein erhöhtes Risiko bekannt (Weil et al. 2000) und in der pharmazeutischen Literatur wird vor fixen Kombinationen der beiden Medikamente ausdrücklich gewarnt (Mutschler et al. 2001).

Als Blutungsursache machten Ulzera mit 65,37 % den größten Anteil aus. Dabei entfielen 52,97 % auf Ulcera duodeni, 37,3 % auf Ulcera ventriculi, jeweils 5,95 % auf Anastomosen-

Ulzera und Ulzera im Ösophagus. Da bei einigen Patienten auch mehr als eine wahrscheinliche Blutungsquelle diagnostiziert wurde, erreicht die Summe der Prozentzahlen einen Wert über 100 %.

Die zweithäufigste Ursache für die untersuchten oberen gastrointestinalen Blutungen waren mit einem Anteil von 10,6 % Varizen. Dabei lagen 63,33 % der Varizen im Ösophagus und 43,33 % in der Kardia (auch hier gab es Patienten mit Varizen in Magen und Ösophagus). Die Gesamtmortalität lag bei 40 %, was als relativ hoch zu bewerten ist. Die Angaben in der Literatur für die Letalität bei varikös-bedingten Blutungen schwanken zwischen 9,2 und bis zu 50 % (Botianu et al 2013; Kim et al 2013; Kim und Park 2013; Roberts et al 2012; Loffroy et al. 2013). Dabei verstarben mehr Patienten mit Ösophagus-Varizen (47,37 %) als mit Kardia-Varizen (30,77 %), obwohl Varizenblutungen im Magen in der Regel gravierender ausfallen als solche im Ösophagus (Sharara und Rockey 2001). Bei allen Patienten mit Varizenblutungen wurde versucht, konservativ zu therapieren.

Eine Alternative, die bei rezidivierenden Varizenblutungen als Ultima Ratio angewandt werden kann, wenn alle konservativen Methoden erfolglos sind, wäre die angiographisch kontrollierte Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen (Stent-) Shunts (= TIPS(S); eine Kurzschlussverbindung zwischen einer Lebervene und einem Ast der Pfortader durch das Leberparenchym hindurch, um den portal-venösen Druck auf < 10 mmHg zu senken, und so der Entstehung von Umgehungskreisläufen entgegenzuwirken). Dieser Eingriff zeigt gute Erfolge, geht jedoch aufgrund des in der Regel sehr schlechten Allgemeinzustands der Patienten in der akuten Blutungssituation mit einer hohen Mortalitätsrate einher (Peck-Radosavljevic 2004). Zudem besteht die Gefahr einer hepatischen Enzephalopathie als Folge der verminderten Durchblutung und somit reduzierten Entgiftungsfunktion der Leber (Casadaban et al. 2015).

24 der 30 Patienten mit Varizenblutung (entspricht 80 %) hatten, wie weiter oben bereits schon teilweise beschrieben, eine oder mehrere relevante Begleiterkrankungen (von der Leberzirrhose mal abgesehen): Bei 19 Patienten wurde eine portale Hypertension festgestellt (s.o.), sieben hatten eine Tumorerkrankung und bei vier Patienten trat eine Niereninsuffizienz auf oder war vorbekannt. Die Gesamt-Mortalitätsrate bei diesen Patienten lag bei 41,67 %. Dabei verstarben 42,11 % der Patienten mit portaler Hypertension, 75 % der Patienten mit Niereninsuffizienz und 14,29 % der Tumorpatienten. Die Mortalitätsrate bei den sechs Patienten, die keine zusätzlichen relevanten Erkrankungen aufwiesen, lag jedoch auch bei einem Drittel, was durch die allgemein hohe Patientensterblichkeit bei Varizenblutungen zu erklären ist. Es muss daher

angenommen werden, dass eine Begleiterkrankung keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität einer Varizenblutung ausübt, da sie diese um lediglich etwa 8 % erhöht.

Insgesamt 17 Patienten (entspricht 6,07 %) wurden aufgrund einer als Blutungsquelle diagnostizierten Mallory-Weiss-Läsion am gastroösophagealen Übergang behandelt. Alle Patienten wurden konservativ therapiert. Die Mortalitätsrate lag bei 23,53 %.

Bei 19 Patienten konnte eine Tumorblutung als Blutungsquelle identifiziert werden. Einer von ihnen wurde operiert und verstarb im Verlauf. Von den übrigen 18 Patienten haben drei den Klinikaufenthalt nicht überlebt. In vielen Fällen muss davon ausgegangen werden, dass wohl nicht die Schwere der Blutung unmittelbar zum Tod der Patienten geführt hat, sondern vielmehr die fortgeschrittene Tumorerkrankung. Die Blutung trat in vielen Fällen während des letzten palliativen Klinik-Aufenthaltes der Patienten auf und war nur ein weiteres Zeichen des fortgeschrittenen Tumorstadiums.

Bei insgesamt 21 Patienten wurde eine iatrogen bedingte Ursache für die Blutung diagnostiziert. Der größte Teil (66,67 %) entfiel dabei auf Papillenblutungen nach durchgeführter Papillotomie. Bei drei Patienten gab es eine Nachblutung nach Abtragung eines Polypen und jeweils zwei Patienten hatten eine Nachblutung an einer Biopsie-Entnahmestelle sowie eine blutende Schleimhautverletzung durch die Spitze einer gelegten Magensonde. Von diesen Patienten wurden fünf operativ und 16 konservativ behandelt. Zwei der konservativ behandelten Patienten verstarben (beide Zustand nach Papillotomie). Von diesen Patienten hatte einer eine Tumorerkrankung, der andere hatte lediglich eine arterielle Hypertonie bei fortgeschrittenem Alter (90 Jahre).

Zwölf Patienten hatten andere, nicht näher spezifizierte Blutungsursachen, welche alle konservativ behandelt wurden. Drei Patienten überlebten nicht.

Die Klassifikation nach Forrest, wird für die Einstufung der Intensität von Ulkus-Blutungen verwendet. In der Gruppe der operierten Patienten (n = 41) hatten die meisten (53,66 %) eine Forrest Ia-Blutung (22 Patienten), während bei den nicht-operierten Ulkus-Patienten (n = 144) mit 68,75 % die Forrest Ib-Blutungen dominierten (99 Patienten) – ein Ergebnis, das in dieser Form zu erwarten gewesen ist. Je stärker die initiale Blutungsintensität, desto größer ist die Gefahr, dass die Blutung mit konservativen Mitteln nicht zu beherrschen ist. Von allen Patienten, die eine Forrest Ia Blutung hatten (n = 37), wurden deutlich mehr als die Hälfte (59,46 %) einem chirurgischen Therapieversuch unterzogen. Die Mortalitätsrate unter ihnen lag bei 22,73 %. Die Letalität unter den konservativ behandelten arteriellen Blutungen lag hingegen bei 53,33 %. Dies legt den

Schluss nahe, dass Patienten mit einem Forrest Ia-Befund davon profitieren würden, möglichst chirurgisch behandelt zu werden. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Koenig et al. aus dem Jahr 2010, welche beim Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren – zu denen auch die Forrest Ia-Blutungen gezählt werden – die Indikationsstellung für eine frühelektive Operation als großzügig zu bewerten ansehen. Dies auch insbesondere deswegen, da eine Notfall-OP im Vergleich zu einem frühelektiven Eingriff eine bedeutend höhere Mortalität aufweist (Siewert et al. 1989, Bekada et al. 1984). Trotzdem sollte nicht vorschnell entschieden und sorgfältig die Indikation zur OP geprüft werden. Seit 2012, dem Ende der Datenerhebung für diese Studie, haben sich weitere Verbesserungen im Bereich der endoskopischen Therapie ergeben (OTS-Clips, Hämospray oder auch radiologische Verfahren), welche einen frühelektiven Eingriff – auch aufgrund der generell immer vorhandenen OP-Risiken – in seiner Bedeutung möglicherweise zurückstufen.

Bei den Forrest Ib-Blutungen ($n = 113$) wurden nur 14 Patienten (12,39 %) operiert. Der Großteil konnte endoskopisch behandelt werden. Die Letalität in dieser Gruppe ist mit 17,17 % (17 Patienten) auch vergleichsweise niedrig; von den operierten Patienten verstarben fünf (35,71 %).

Auch der Verbrauch von EKs pro 24 Stunden bietet ein Maß für die Blutungsintensität. In der Gruppe der Patienten, die einer Operation bedurften, lag der EK-Bedarf mit 8,02 deutlich über dem der konservativ behandelten Patienten (4,89 EKs). Bei den nicht-operierten Patienten ist erwartungsgemäß der Bedarf bei den später Verstorbenen mit 7,44 EKs/24 Stunden deutlich erhöht (ohne Varizenblutungen sind es 6,85 EKs), während der Transfusionsbedarf bei den Patienten, die operiert wurden und verstarben, nur bei 7,33 EKs/24 Stunden und somit niedriger liegt als bei denen, die überlebt haben. Betrachtet man die Varianz der gemittelten Werte, reicht diese bei den operierten Patienten von 0 – 33, während bei den Verstorbenen die Anzahl der transfundierten Konserven nur von 4 – 12 rangiert. Nimmt man den Einzelfall mit den 33 transfundierten Konserven heraus, ergibt sich ein Durchschnittswert von 7,58 EKs/24 h für die Gruppe der operierten Patienten. Somit liegen die beiden Werte doch vergleichbar nahe beieinander.

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Stärke der Blutung zwar einen Risikofaktor für einen letalen Ausgang darstellt, es aber häufig vielmehr von anderen Faktoren abhängig ist, ob der Patient die Blutungsepisode überlebt oder nicht (als Beispiel sei die Komorbidität bei vor allem älteren Patienten genannt, s. oben) (Czymek et al. 2010).

Ein gesteigerter Harnstoff-Wert im Blut ist ein Indikator für einen vermehrten Eiweißabbau im Darm, welcher bei gastrointestinalen Blutungen durch das Überangebot von Bluteiweißen zustande kommt. Der Norm-Wert für Harnstoff im Blut liegt bei 10 – 50 mg/dl. Im Schnitt war bei allen Patienten, ob operiert oder nicht, der Wert im oberen Normbereich. Lediglich bei den verstorbenen Patienten wurde ein leicht erhöhter Durchschnittswert von 55 mg/dl bei den operierten Patienten und von 52,77 mg/dl bei den nicht-operierten Patienten gemessen. In diesen Laborwerten sind Befunde zwischen 7 und 315 mg/dl Harnstoff gemittelt.

Ein über den Normbereich hinausgehender Harnstoff-Wert bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung könnte somit ein Risikofaktor für einen letalen Ausgang sein, wenngleich das Ergebnis nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden kann ($p = 0,0541$; 95 % CI). Diese Erkenntnis wird auch durch die Arbeit von Zimmerman et al. aus dem Jahr 1995 gestützt, die eine Assoziation von erhöhten Harnstoff-Werten im Blut mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen herstellt.

Die endoskopischen und chirurgischen Therapieversuche können durch die Anwendung einer medikamentösen Therapie unterstützt werden. Insbesondere die Eradikationsbehandlung zur Eliminierung des für die Typ B-Gastritis verantwortlichen Erregers *Helicobacter pylori* stellt eine wirkungsvolle Methode dar. Statistisch betrachtet sind annähernd 100 % der Patienten mit einem Ulcus duodeni und 70 % von denen mit einem Ulcus ventriculi mit *Helicobacter pylori* infiziert (Suerbaum 2009). Eine Eradikationsbehandlung mit einer Triple-Therapie hat eine durchschnittliche Erfolgsrate von > 90 % und die Rezidivrate sinkt auf bis zu 10 % ab (Mutschler et al. 2001; Oberdisse 2002).

Ohne Eradikation liegt die Rezidivrate bei den Ulzera ventriculi bei 60 % und bei den Ulzera duodeni sogar bei 80 % (Oberdisse 2002). Von den Patienten mit einer Ulkus-Blutung wurden 58,38 % einer Eradikationsbehandlung unterzogen.

Alle Patienten, die Teil der vorliegenden Studie sind, wurden im Rahmen der Diagnostik endoskopiert und bei allen wurde auch eine endoskopische Intervention mit dem therapeutischen Ziel der Blutstillung durchgeführt. Zur Anwendung kamen dabei unterschiedliche Methoden, die sich sowohl nach der Art der Blutungsquelle als auch zum Teil nach den persönlichen Vorlieben und Erfahrungen des jeweiligen endoskopierenden Arztes richteten.

Die alleinige Unterspritzung mit Suprarenin in einer Verdünnung von 1:10.000 machte dabei mit 48,18 % aller Behandlungen den größten Teil aus. Bei insgesamt 20,91 % wurde eine Kombination aus Suprarenin-Unterspritzung mit dem Setzen eines oder mehrerer Hämoclips verwendet und damit fast doppelt so häufig eingesetzt, wie das Setzen von Hämoclips allein (11,36 %).

Bei insgesamt 4,09 % der Behandlungen wurden Varizen mit Gummibändern ligiert und bei 3,41 % wurde eine Linton-Nachlas-Sonde platziert. Deutlich seltener (2,05 %) wurde eine Sengstaken-Blakemore-Sonde eingesetzt, was aber auf die Verteilungshäufigkeit der Varizen zurückzuführen ist: bei 63,33 % der Varizen-Patienten lag die Blutungsquelle im Ösophagus (Linton-Sonde), 43,33 % hatten blutende Varizen in der Kardialgegend (Sengstaken-Sonde).

In 3,18 % der Fälle wurde versucht, die Blutungsquelle allein mit dem Argon-Plasma-Beamer zu stillen, bei weiteren 2,5 % wurde zusätzlich mit Suprarenin unterspritzt.

Insgesamt 2,5 % der Fälle mit oberer gastrointestinaler Blutung wurden zwar endoskopiert, es fand jedoch keine endoskopische Intervention statt. Stattdessen wurde bei diesen Patienten die Indikation zur sofortigen Operation gestellt.

Die OP-Verfahren, die zum Einsatz kamen, richteten sich nach den diagnostizierten Ausgangsbefunden. Musste der Magen zu 2/3 reseziert werden, standen drei Verfahren zur Auswahl. Am häufigsten (42,59 % aller Ersteingriffe) wurde eine Gastroduodenostomie nach Billroth I durchgeführt. Dieses Verfahren war auch mit der geringsten Sterblichkeitsrate verbunden (17,39 %). Am zweithäufigsten (7,41 % aller Ersteingriffe) wurde die Magen-Darm-Kontinuität mit Hilfe einer Anastomose nach Roux-Y wieder hergestellt und am seltensten wurde nach dem Billroth II-Verfahren (Gastrojejunostomie) operiert (5,66 % aller Ersteingriffe). Die Mortalitätsrate lag bei der Roux-Y-Anastomose bei 50 % und bei der Gastrojejunostomie nach Billroth II bei 66,67 %.

Aufgrund der vergleichsweise hohen Patienten-Sterblichkeit bei den Operationsverfahren nach Billroth II und Roux-Y kann der vorliegenden Studie zufolge eine Empfehlung für die Operationsmethode nach Billroth I ausgesprochen werden. In der Literatur hingegen sind die Empfehlungen hierzu widersprüchlich (Csendes et al. 2009; Rieu et al. 1994; Sah et al. 2009; Schweizer et al. 1990), so dass keine eindeutige Empfehlung zu einem der drei Verfahren abgeleitet werden kann. Zu bedenken ist natürlich, dass die Wahl des geeigneten Operationsverfahrens immer auch von den Vorlieben und Erfahrungen des Operateurs abhängig ist.

20,37 % der Ersteingriffe waren Ulkus-Exzisionen mit anschließender Übernähung und bei weiteren 12,96 % musste eine Ligatur der A. gastroduodenalis vorgenommen werden. Die Mortalitätsraten der Verfahren beliefen sich auf 18,18 % bei den Patienten mit Ulkus-Exzision und 28,57 % bei den Patienten mit ligierter A. gastroduodenalis. Die höhere Letalität der Patienten mit einer Blutung aus der A. gastroduodenalis lässt sich durch die allgemein ernstere Situation erklären, die mit einer massiven Blutung aus dem arrodieren Gefäß einher geht.

Bei jeweils 3,7 % der Ersteingriffe wurde entweder eine OP nach Whipple, eine totale Gastrektomie oder eine Papillennaht durchgeführt. Alle Patienten haben diese Eingriffe überlebt.

Von allen Patienten, die die Blutungsepisode nicht überlebt haben (63 Patienten), hatten insgesamt 34,92 % zuvor mindestens eine Rezidiv-Blutung. Bei den Patienten, die operiert wurden, waren es präoperativ sogar 50 %.

Gerechnet auf die gesamte Gruppe der operierten Patienten ergibt sich ein Anteil von 57,47 % mit einem präoperativen Blutungs-Rezidiv und einer Mortalitätsrate von 22,22 %. Bei den Patienten, die nicht operiert wurden, lag der Anteil nur bei 28,39 % (67 Patienten), und die Mortalitätsrate dort bei 23,88 %. Daraus lässt sich ableiten, dass das Risiko, das Blutungsereignis nicht zu überleben, in Abhängigkeit vom Auftreten eines Blutungsrezidives in dieser Studie nicht signifikant erhöht ist – unabhängig davon, ob ein Patient operiert werden muss oder nicht.

Dies steht im Widerspruch zu seit Langem bekannten Erkenntnissen, welche mit dem Auftreten eines Blutungsrezidivs ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko assoziieren (Czymek et al. 2010; Herrlinger 2010; Siewert et al. 1989; Rockall et al. 1996).

Zwei der Risk Scores, die den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehen, um bei Patienten, die mit einer oberen gastrointestinalen Blutung aufgenommen werden, individuelle Risikoprofile im Hinblick auf Mortalität und intensiven Behandlungsbedarf zu erstellen, sind der Blatchford Score und der Rockall Score.

Der Anteil der zutreffenden Prognosen lag in dieser Studie beim Blatchford Score bei 100 %.

Weder der clinical noch der complete Rockall Score können hier bei der Genauigkeit der Prognose mithalten. Beide Scores dienen letztlich dazu, jene Patienten zu identifizieren, welche aufgrund der verminderten Schwere der Blutung ambulant behandelt werden

können (Chen et al. 2007). Bedingt durch die Interventionsbedürftigkeit aller Blutungen dieser Studie, lässt sich kein Patient dieser Gruppe zuordnen. Trotzdem identifizierte der clinical Rockall Score 13 Patienten (5,31 %) und der complete Rockall Score immerhin einen Patienten (0,41 %), die mit einer interventionsbedürftigen Blutung nach Hause hätten entlassen werden können. Ein Patient, welcher vom clinical Rockall Score mit einem niedrigen Komplikations-Risiko eingestuft wurde, verstarb sogar im klinischen Verlauf.

Somit ist der clinical Rockall Score den vorliegenden Ergebnissen zufolge mit einer Fehleinschätzungsrate von 5,31 % nur sehr bedingt geeignet, eine verlässliche Prognose hinsichtlich des persönlichen Krankheitsrisikos der einzelnen Patienten zuzulassen. Der complete Rockall Score hingegen scheint als Hilfsmittel bei der Patienteneinschätzung mit einer Genauigkeit von mehr als 99 % praxistauglich zu sein.

Gleichermaßen gilt dies für den Blatchford Score, um schon bei der Aufnahme die Patienten herauszufiltern, die von einer intensiven Betreuung profitieren würden.

Diese Ergebnisse spiegeln sich in mehreren Studien wider. Auch hier wird der Blatchford Score als präziser bei der Erkennung von Hoch-Risiko-Patienten mit einem hohen Mortalitäts-Risiko im Vergleich zum (clinical) Rockall Score angegeben (Stanley 2012; Chen et al. 2007).

Aufgrund der schnelleren Verfügbarkeit aller für den Score relevanten Informationen und Werte, sollte dem Blatchford Score der Vorzug gegeben werden. Allerdings ist jedoch bezüglich des Ergebnisses des Blatchford Scores eine gewisse Vorsicht geboten: Das Patientenkollektiv, welches überprüft wurde, war vorselektiert und erforderte in allen Fällen eine Intervention. Die Genauigkeit der Prognose bei Patienten mit nicht-interventionsbedürftigen Blutungen bedarf weiterer Validierung.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein erhöhtes Risiko haben, eine obere gastrointestinale Blutung zu bekommen, dass die Letalität jedoch vom Geschlecht unabhängig ist.

Hinsichtlich des Mortalitätsrisikos bei interventionsbedürftigen oberen gastrointestinalen Blutungen können mehrere Risikofaktoren benannt werden. So gilt dies bei Patienten, die nicht operiert werden, für die Begleiterkrankungen Tumor (mit einer Risikosteigerung um das 2,3fache) und Leberzirrhose (mit einer Risikosteigerung um das 4,6fache). Mit der Leberzirrhose einhergehend kann auch eine portale Hypertension als eigenständiger Risikofaktor benannt werden, welcher das Risiko um das 3,3fache erhöht. Ein Harnstoffwert über den Normbereich hinaus fällt zwar knapp nicht in den statistisch

signifikanten Bereich, zeigt aber in den Ergebnissen recht deutlich, dass es sich um einen negativen Einflussfaktor handeln muss. Außerdem muss auch eine vorhandene Schocksymptomatik als Risikofaktor für einen letalen Ausgang angesehen werden – dies gilt speziell auch für die Patienten mit nicht-varikösen Blutungen. Ein vorhandener Schock steigert das Mortalitätsrisiko der Patienten um das 6- bzw. 7fache.

Für die Patienten, die einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden, haben sich eine Glukokortikoid-Einnahme, mit einer Risikosteigerung um das 5,8fache, und eine vorbestehende Antikoagulation, mit einer Erhöhung des Risikos sogar um das 17fache, als Risikofaktoren für das Überleben der Patienten ergeben.

Eine Medikamenteneinnahme als eigenständiger unabhängiger Risikofaktor konnte nicht bestätigt werden.

Ebenso war die Modellbildung für die Prüfung einer Kombination mehrerer Risikofaktoren aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht möglich.

Insbesondere bei älteren Patienten kann die Blutungsintensität nur bedingt als Risikofaktor für eine erhöhte Letalität bestimmt werden, eher sind hier die vorhandenen Begleiterkrankungen als Todesursache zu diagnostizieren. Das gilt allerdings nur für nicht-variköse Blutungen! Bei Varizenblutungen sind die Begleiterkrankungen hinsichtlich der Mortalität von untergeordneter Bedeutung.

Für die Therapie allerdings hat die Blutungsintensität insofern Konsequenzen, als dass Patienten mit einer Forrest Ia Blutung davon profitieren, wenn sie chirurgisch behandelt werden. Möglicherweise könnte also bei diesen Patienten überlegt werden, gegebenenfalls früh elektiv zu operieren, um die Mortalität so gering wie möglich zu halten. Dabei sollten jedoch in jedem Fall die seit Ende 2012 verbesserten endoskopischen Therapiemöglichkeiten zuvor mit in Betracht gezogen werden.

Ist bei der chirurgischen Blutungsstillung eine Magen-Teilresektion indiziert, sollte dem Operationsverfahren nach Billroth I der Vorzug gegeben werden, da die Mortalitätsrate im Vergleich zu Billroth II oder der Roux-Y-Anastomosierung deutlich geringer ist.

Risk Scores sind ein wertvolles Hilfsmittel, um Patienten bei der Aufnahme im Hinblick auf ihr persönliches Krankheitsrisiko einzustufen. Sowohl der Blatchford Score als auch der complete Rockall Score haben sich dabei als geeignet erwiesen, wobei die Genauigkeit der Prognose des Blatchford Scores bei einem nicht vorselektierten Patientengut weiterer

Validierung bedarf. Der clinical Rockall Score hingegen ließ aufgrund einer Fehlerquote von über 5 % keine akkuraten Prognosen zu. Daher ist er als wenig geeignet einzustufen.

Somit wird also deutlich, dass eine genaue Anamnese und sorgfältige Diagnostik im Hinblick auf vorhandene Risikofaktoren unerlässlich sind und die Indikation für eine chirurgische Therapie stets kritisch geprüft werden muss. In Einzelfällen sollte überlegt werden, ob Patienten nicht von einer frühelektiven Operation profitieren würden bzw. ob (insbesondere bei Tumorpatienten) die Einbuße an Lebensqualität und das erhöhte Risiko, den Eingriff nicht zu überleben, in vertretbarer Relation zur (möglicherweise) gewonnenen Lebenszeit stehen.

5 Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser Studie ist es, das Überleben von Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen unter besonderer Berücksichtigung der chirurgischen Therapie zu untersuchen und Risikofaktoren für einen letalen Ausgang zu benennen.

Im Hinblick auf die Mortalität der Patienten lässt sich zunächst allgemein feststellen, dass diese vom Geschlecht der Patienten unabhängig ist, wenngleich Männer insgesamt häufiger obere gastrointestinale Blutungen bekommen als Frauen.

Für Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen, die nicht operiert werden, gilt, dass eine Leberzirrhose, die Diagnose einer portalen Hypertension, eine Tumorerkrankung, ein über die Norm erhöhter Harnstoffwert im Blut und/oder eine vorhandene Schocksymptomatik – letzteres insbesondere bei nicht-varikösen Blutungen – das Risiko, die Blutungsepisode nicht zu überleben, signifikant erhöhen.

Für die operativ behandelten Patienten führten eine bestehende Antikoagulation bei Blutungsbeginn sowie eine Glukokortikoid-Einnahme zu einer Risikosteigerung.

Während die Begleiterkrankungen bei den nicht-varikösen Blutungen im Hinblick auf die Mortalität einen deutlich stärkeren Risikofaktor darstellen als die Intensität der Blutung, spielen sie bei den Varizenblutungen nur eine untergeordnete Rolle.

Trotzdem lässt sich für Patienten mit einer Blutungsintensität Ia nach Forrest statuieren, dass sie, nach sorgfältiger Indikationsstellung, von einer (gegebenenfalls auch frühelektiven) operativen Blutstillung profitieren würden. Im Falle einer Operation wäre dann einem Operationsverfahren nach Billroth I der Vorzug zu geben, sollte eine Magenteilresektion indiziert sein.

Um bereits initial das Risiko für einen ernsten und unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf abschätzen zu können, sind der complete Rockall Score gut und der clinical Rockall Score weniger gut geeignet. Für die Vorhersagbarkeit des Interventionsbedarfs eines Patienten kann der Blatchford Score als nützlich eingestuft werden.

6 Literaturverzeichnis

- Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K (1999): Helicobacter pylori and Risk of Ulcer Bleeding Among Users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Case-Control Study. *Gastroenterology* 116, 1305 – 1309
- Arlt GD, Leyh M (2001): Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 386, 75 – 81
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P (2010): International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 152, 101 – 113
- Bekada H, Charikhi M, Halcheur R, Yanes Y, Mentouri B (1984): Bleeding peptic ulcer: 10 years' experience. *Am J Surg* 147, 375 – 377
- Biecker E, Heller J, Schmitz V, Lammert F, Sauerbruch T (2008): Effiziente Diagnostik und Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen. *Dtsch Arztebl* 105, 85 – 93
- Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J (1997): Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ (Clinical research ed)* 315, 510 – 514
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M (2000): A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal heamorrhage. *Lancet* 356, 1318 – 1321
- Bosseckert H: Gastritis und Duodenitis. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*. Band 1. 3. Auflage; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 717 – 729
- Botianu AM, Matei D, Tantau M, Acalovschi M (2013): Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours/day-7 days/week endoscopy call. Has anything changed? *Chirurgia (Bucur)* 108, 312 – 318
- Bures J, Kopacova M, Koupil I, Vorisek V, Rejchrt S, Beranek M, Seifert B, Pozler O, Zivny P, Douda T (2006): Epidemiology of Helicobacter pylori Infection in the Czech Republic. *Helicobacter* 11, 56 – 65

- Cappell MS: Gastrointestinal Vascular Malformations or Neoplasms: Arterial, Arteriovenous, and Capillary. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW (Hrsg.): Textbook of Gastroenterology, Volume Two. 4th Edition; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003, 2722 – 2741
- Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, Lakhoo J, Grant CW, Ray CE, Knuttinen MG, Bui JT, Gaba RC (2015): Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci* 60, 1059 – 1066
- Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E (2002): Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 359, 9 – 13
- Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT (2007): Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med* 25, 774 – 779
- Cho YS, Chae HS, Kim HK, Kim JS, Kim BW, Kim SS, Han SW, Choi KY (2008): Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 14, 2080 – 2084
- Chung SC, Leung JW, Steele RJ, Crofts TJ, Li AK (1988): Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers – a randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296, 1631 – 1633
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA (1992): Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 102, 139 – 148
- Csendes A, Burgos AM, Smok G, Burdiles P, Braghetto I, Díaz JC (2009): Latest Results (12–21 Years) of a Prospective Randomized Study Comparing Billroth II and Roux-en-Y Anastomosis After a Partial Gastrectomy Plus Vagotomy in Patients With Duodenal Ulcers. *Ann Surg* 249, 189 – 194
- Czymek R, Großmann A, Roblick U, Jungbluth T, Fischer F, Bruch HP (2010): Die Operation als Notfalltherapie bei akuter gastrointestinaler Blutung. *Chirurg* 81, 922 – 929

- Del Valle J: Peptische Ulzera und verwandte Erkrankungen. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*. Band 2. 17. Auflage; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009, 2290 – 2310
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Online Datenbank:
www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2012/chapter-xi.htm: „ICD-10-GM Version 2012 – Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems (K00 – K93)“ (Stand: 23.09.2011), aufgerufen am 16.07.2014
- Ell C: Komplikationen des peptischen Ulkus. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*. Band 1. 3. Auflage; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 785 – 797
- Ernst H, Hahn EG: Peptisches Ulkus und Erosionen im Magen. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*. Band 1. 3. Auflage; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 730 – 740
- Faigel DO: Miscellaneous Diseases of the Esophagus: Systemic, Dermatologic Disease, Foreign Bodies, and Physical Injuries. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW (Hrsg.): *Textbook of Gastroenterology*. Volume One. 4th Edition; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003, 1262 – 1278
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J (2009): S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 47, 68 – 102
- Fichtner M: Die obere gastrointestinale Blutung – Behandlungsergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der endoskopischen Hämostase. *Med. Diss. Halle-Wittenberg* 2004
- Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC (1974): Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 304, 394 – 397
- Gerok W: Leber, hämatopoetisches System und Hämostase. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg.): *Hepatology*. 2. Auflage; Urban & Schwarzenberg, München 1995, 810 – 832
- Gerok W, Rössle M, Schölmerich J: Leberzirrhose. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg.): *Hepatology*. 2.

Auflage; Urban & Schwarzenberg, München 1995, 322 – 375

Gilbert DA, Silverstein FE, Tedesco FJ (1981): National ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: complications of endoscopy. *Dig Dis Sci* 26, S55 – S59

Heldwein W, Schreiner J, Pedrazzoli J, Lehnert P (1989): Is the Forrest Classification a Useful Tool for Planning Endoscopic Therapy of Bleeding Peptic Ulcers? *Endoscopy* 21, 258 – 262

Henniges U, Rosien U, Fibbe C, Pachmann C, Gaus A, v. Schönfeld J, Layer P, Ell C: Endoskopie (einschließlich Laparoskopie). In: Layer P, Rosien U (Hrsg.): *Praktische Gastroenterologie*. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag München 2011, 40 – 62

Herold G und Mitarbeiter: *Innere Medizin* 2012; Herold, Köln 2012

Herrlinger K (2010): Einteilung und Management der oberen gastrointestinalen Blutung. *Internist* 51, 1145 – 1158

Hoogerwerf WA, Pasricha PJ: Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. In: Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Hrsg.): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition; McGraw-Hill, New York 2006, 967 – 981

Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH (2002): Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359, 14 – 22

Ioannou GN, Doust J, Rockey DC (2003): Systematic review: Terlipressin in acute esophageal variceal hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 17, 53 – 64

Kaliyamurthy L, Lee MG, Murphy T (2011): Upper gastrointestinal bleeding: a Jamaican perspective. *West Indian Med J* 60, 289 – 292

Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 20. Auflage; Thomas Karow (Verlag), Pulheim 2012

Kim DH, Park JY (2013): Prevention and Management of Variceal Hemorrhage. *Int J Hepatol* 2013, 1 – 6

- Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Liane L (2013): Causes of Bleeding and Outcomes in Patients Hospitalized With Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol* 48, 113 – 118
- Koelz HR, Lankisch PG, Müller-Lissner S: *Fibel der gastrointestinalen Leitsymptome*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995
- Koenig A, Gawad K, Yekebas E, Seewald S, Izbicki J (2010): Die chirurgische Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung – Konzepte und zeitliche Planung. *Zentralbl Chir* 135, 65 – 69
- Kohler B, Riemann JF: Gastrointestinale Blutung. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*. Band 1. 3. Auflage; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 385 – 400
- Kovacs TOG, Jensen DM (2011): Endoscopic Therapy for Severe Ulcer Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 21, 681 – 696
- Labenz J, Börsch G (1994): Role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 55, 19 – 23
- Lai YC, Yang SS, Wu CH, Chen TK (2000): Endoscopic hemoclip treatment for bleeding peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 6, 53 – 56
- Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A (2008): Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology* 135, 41 – 60
- Lecleire S, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Duclos A, Ramirez S, Ben-Soussan E, Hervé S, Ducrotte P (2009): Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory–Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine. *Aliment Pharmacol Ther* 30, 399 – 405
- Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N, Hsu R, Kirk D, Sokolove P, Leung JW (1999): Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 50, 755 – 761

- Lo G, Lai K, Cheng J, Lin C, Huang J, Hsu P, Chiang H (1997): Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 25, 1101 – 1104
- Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V, Favelier S, Pottecher P, Hamza S, Minello A, Hillon P, Thouant P, Lefevre P (2013): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 19, 6131 – 6143
- Longstreth GF (1995): Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 90, 206 – 210
- Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C (1998): Eradication of helicobacter pylori reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol* 93, 925 – 927
- Manno M, Mangiafico S, Caruso A, Barbera C, Bertani H, Mirante VG, Pigò F, Amardeep K, Conigliaro R (2016): First-line endoscopic treatment with OTSC in patients with high-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding: preliminary experiences in 40 cases. *Surg Endosc* 30, 2026 – 2029
- Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, Conigliaro R, Pasquale L, Arezzo A, Masci E, Bassotti G, Frazzoni M (2013): Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc* 27, 3162 – 3164
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ (1985): Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Am J Aust* 142, 436 – 439
- Mühdorfer S: Pathophysiologie von Motorik und Sekretion. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*. Band 1. 3. Auflage; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 635 – 652
- Mungan Z (2012): An observational European study on clinical outcomes associated with current management strategies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ENERGIB Turkey). *Turk J Gastroenterol* 23, 463 – 477
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Auflage; Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001

Oberdisse E: Pharmaka mit Wirkung auf den Verdauungstrakt. In: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*. 3.Auflage; Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2002, 579 – 595

Peck-Radosavljevic M (2004): Erstmanagement der akuten Varizenblutung. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2, 34 – 37

Polio J, Groszmann RJ (1986): Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 6, 318 – 331

Pounder RE (2002): Helicobacter pylori and NSAIDs – the end of the debate? *Lancet* 359, 3 – 4

Recavarren-Arce S, León-Barúa R, Cok J, Berendson R, Gilman RH, Ramírez-Ramos A, Rodríguez C, Spira WM (1991): Helicobacter pylori and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 26, 51 – 57

Rexroth G: *Gastroenterologie*. Verlag Hans Huber, Bern 2005

Rieu PM, Joosten HJ, Jansen JB, Lamers, CB (1994): A comparative study of gastrectomy without vagotomy with either Roux-en-Y or Billroth II anastomosis in peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 41, 294 – 297

Roberts SE, Button LA, Williams JG (2012): Prognosis following Upper Gastrointestinal Bleeding. *PLoS ONE* 7, e49507

Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC (1995): Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 311, 222 – 226

Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC (1996): Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 38, 316 – 21

Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N (1995): Eradication of Helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 41, 1 – 4

- Rössle M, Haag K, Gerok W: Portale Hypertension. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg.): Hepatologie. 2. Auflage; Urban & Schwarzenberg, München 1995, 271 - 287
- Sah BK, Chen MM, Yan M, Zhu ZG (2009): Gastric cancer surgery: Billroth I or Billroth II for distal gastrectomy? *BMC Cancer* **9**, 428
- Schilling D, Riemann JF: Obere gastrointestinale Blutung. In: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J (Hrsg.): Gastroenterologie. Band 1; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010, **68 - 76**
- Schweizer W, Blunski T, Gertsch P, Blumgart LH (1990): Postoperative course following stomach resection: a comparison of Billroth I, Billroth II and Roux-en-Y resection-reconstruction. *Schweiz Med Wochenschr* **114**, 521 – 528
- Sharara AI, Rockey DC (2001): Gastroesophageal Variceal hemorrhage. *N Engl J Med* **345**, 669 – 681
- Siewert JR, Bumm R, Holscher AH, Dittler HJ (1989): Upper gastrointestinal bleeding from ulcer: reduction of mortality by early elective surgical therapy of patients at risk. *Dtsch Med Wochenschr* **114**, 447 – 452
- Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J (1981): The National ASGE Survey on Upper Gastrointestinal Bleeding: II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* **27**, 80 – 93
- Sipponen P, Price AB (2011): The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* **26**, 31 – 34
- Spencer CM, Faulds D (2000): Esomeprazole. *Drugs* **60**, 321 – 329
- Stanley AJ (2012): Update on risk scoring systems for patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *World J Gastroenterol* **18**, 2739 – 2744
- Statistisches Bundesamt: Online Datenbank: www-genesis.destatis.de/genesis/online: „Fortschreibung des Bevölkerungsstandes nach Altersgruppen und Geschlecht“ (Stand: 09.05.2011), aufgerufen am 28.06.2014. Wiesbaden 2014

- Suerbaum S: Helicobacter. In: Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 6. Auflage; Springer, Heidelberg 2009, 290 – 295
- Sütö G, Vincze Á, Pakodi F, Hunyady B, Karádi O, Garamszegi M, László T, Mózsik G (2000): 13C-Urea breath test is superior in sensitivity to detect Helicobacter pylori infection than either antral histology or rapid urease test. *J Physiol Paris* 24, 153 – 156
- van Veldhuyzen Zanten SJ, Bartelsman JF, Schipper ME, Tytgat GN (1986): Recurrent massive haematemesis from Dieulafoy vascular malformations – a review of 101 cases. *Gut* 27, 213 – 222
- Vane JR, Botting RM (2003): The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 110, 255 – 258
- Wallace JL (1997): Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Gastroenteropathy: The Second Hundred Years. *Gastroenterology* 112, 1000 – 1016
- Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, Brown TP, Vessey MP, Murphy M, Colin-Jones DG (2000): Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 46, 27 – 31
- Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson D (1995): Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol* 90, 568 – 573
- Zimmerman J, Meroz Y, Arnon R, Tsvang E, Siguencia J (1995): Predictors of mortality in hospitalized patients with secondary upper gastrointestinal haemorrhage. *J Intern Med* 237, 331 – 337

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dirk Raddatz und Herrn PD Dr. med. Alexander Beham für die Anregung zu dieser Dissertation und die Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. med. Alexander Beham möchte ich zudem für seine gute Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit danken.