

Oberer Gastrointestinaltrakt und Alter

Upper Gastrointestinal Tract and Age

Autor

T. Frieling

Institut

Medizinische Klinik II, Klinik für Innere Medizin mit Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Neurogastroenterologie, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld

Schlüsselwörter

- ◉ altersbedingte Funktionsstörungen
- ◉ Neurodegeneration
- ◉ Dysphagie
- ◉ pathologisches Altern

Keywords

- ◉ age related functional disorders
- ◉ neurodegeneration
- ◉ dysphagia
- ◉ pathologic aging

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1305146>
 Aktuell Ernährungsmed 2012; 37: 228–231
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0341-0501

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Frieling
 Direktor der Medizinische Klinik II, Klinik für Innere Medizin mit Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Neurogastroenterologie, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld
 Lutherplatz 40
 47805 Krefeld
 Tel.: 02151/322707
 Fax: 02151/322078
 thomas.frieling@helios-kliniken.de

Zusammenfassung

Im Zuge der demografischen Entwicklung gewinnen altersbedingte Funktionsstörungen des Gastrointestinaltrakts zunehmend an Bedeutung in der klinischen Praxis. Die Ursachen liegen entweder in einer altersbedingten Neurodegeneration des Verdauungstrakts an sich oder sind Folgen bzw. Begleiterscheinungen von im Alter verstärkt auftretenden Erkrankungen. Besonders häufig findet sich bei alten Menschen eine auf verschiedene Ursachen zurückzuführende Dysphagie, die zu Mangelernährung, Lebensqualitätseinbußen und erhöhter Sterblichkeit führen kann und daher bei entsprechenden Hinweisen unbedingt zu diagnostizieren ist. Motilitätsstörungen des Magens können dyspeptische Beschwerden und Reflux verursachen, während Magenentleerung und Magensäuresekretion im Alter nicht verändert sind bzw. letztere sogar erhöht sein kann. Auf mukosaler und neuroendokriner Ebene kommt es zu verschiedenen altersbedingten Veränderungen, Dünndarmmotilität, -permeabilität und Nahrungsassimilation werden durch das Altern an sich jedoch nicht verändert. Klinisch relevante Funktionsstörungen und Beschwerden sind oftmals Folge von äußeren Einflüssen wie beispielsweise Medikamenten, die durch die Abnahme protektiver intrinsischer Faktoren nachteilige Effekte verursachen. Durch verschiedene Funktionsuntersuchungen sollte gerade bei alten Menschen konsequent nach Ursachen für Beschwerden gesucht werden, um Mangelernährung und somit eine Verschlechterung des Allgemeinzustands zu verhindern.

Einleitung

Die demografische Entwicklung in Deutschland zeigt, dass im Jahr 2060 bereits jeder Dritte mindestens 65 Lebensjahre durchlebt haben und dass

Abstract

In the course of the demographical trend age related functional disorders of the gastrointestinal tract are becoming more and more important in clinical practice. Causes are either age related neurodegenerations in the intestinal tract per se or are consequences or accessory symptoms of age related diseases. A frequent disorder in old patients is dysphagia – due to several causes – which can lead to malnutrition, loss of quality of life and increasing mortality. Therefore, dysphagia has to be diagnosed necessarily in case of relevant indications. Motility dysfunctions of the stomach can lead to dyspeptic discomfort and reflux while emptying of stomach and secretion of gastric acid are not influenced by age or the last can be increased, respectively. On mucosal and neuroendocrine level there are several age related modifications; however, motility of the small intestine, permeability and nutrient assimilation are not changed because of aging per se. Clinical relevant functional disorders and symptoms are often results of external factors like for example pharmaceuticals which can provoke adverse effects because of decreasing protective intrinsic parameters. Especially in old patients several functional tests should be conducted consequently to find out the causes of symptoms and thereby prevent malnutrition and decline in general condition.

in 50 Jahren etwa 14% der Bevölkerung – das ist jeder Siebente – 80 Jahre oder älter sein wird [1]. Aufgrund dieser demografischen Entwicklung ist es bereits jetzt zu einem deutlichen Anstieg funktioneller Verdauungserkrankungen gekommen,

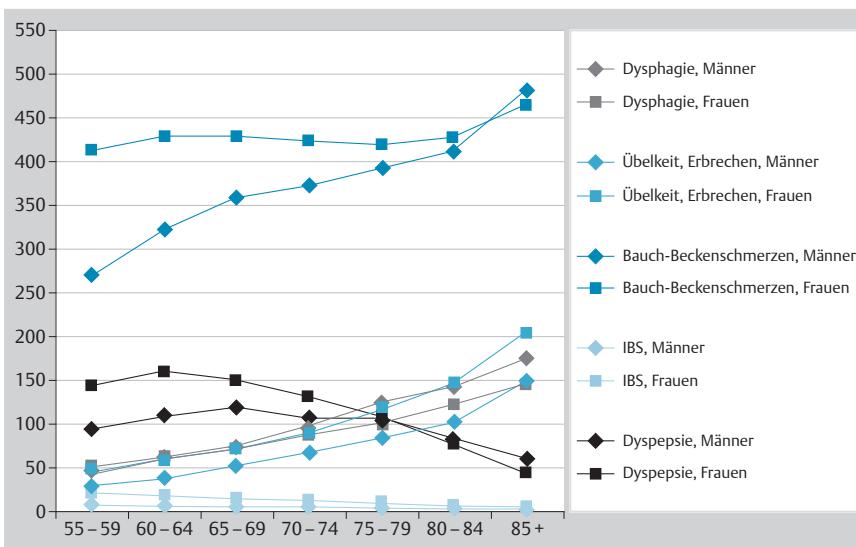


Abb. 1 Alters- und geschlechtsabhängige Krankenhausaufnahmen funktioneller Verdauungsbeschwerden pro 100 000 Einwohner [2]. X-Achse Alter, Y-Achse Aufnahmen/100 000 Krankenhausaufnahmen.

der in Zukunft noch weiter zunehmen wird. Zu diesen Erkrankungen gehören insbesondere Schluckstörungen durch motilitäts- und refluxbedingte Erkrankungen der Speiseröhre bzw. Übelkeit und Erbrechen durch Funktionsstörungen des Magens und des Dünndarms [2–6] (► **Abb. 1**). Gastrointestinale Funktionsstörungen im Alter haben signifikante klinische und sozioökonomische Konsequenzen und können eine Anorexie, eine verminderte Fähigkeit zur sozialen Teilnahme und eine erhöhte Sterblichkeit bedingen [3, 4].

Alter und Erkrankungen – Einflussgrößen

Altersbezogene gastrointestinale Funktionsstörungen können grundsätzlich primär durch einen alternden Verdauungstrakt per se oder sekundär durch andere im Alter zunehmende Erkrankungen bedingt sein [2]. So können Tumorerkrankungen, neurologische Erkrankungen, Entzündungen, anatomische Veränderungen, Medikamente oder allein eine vorhandene Multimorbidität bzw. eine Mangelernährung teilweise erhebliche Funktionsstörungen im Verdauungstrakt induzieren oder verstärken [7]. Des Weiteren können Kohorteneffekte Einfluss auf eine Altersabhängigkeit haben. So ist die altersspezifische Prävalenz der *Helicobacter-pylori*-Infektion bei älteren Menschen höher als bei jüngeren und vom sozioökonomischen Status abhängig.

Altert der Magen-Darm-Trakt?

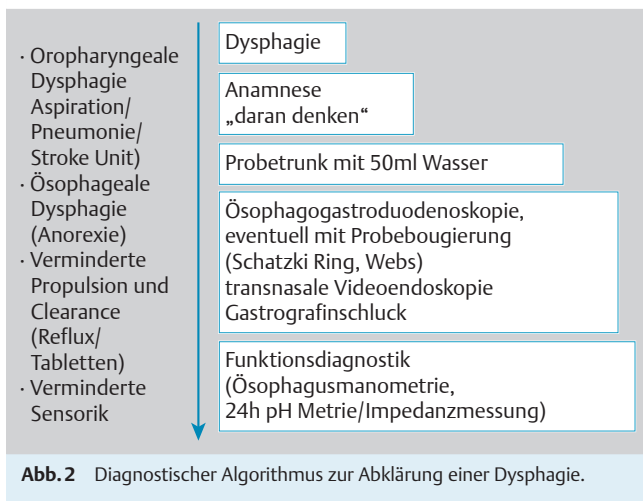
Altersbedingte direkte Veränderungen des Verdauungstraktes können als Neurodegeneration zusammengefasst werden. Hierbei sind besonders cholinerge Neurone („cholinerge Degeneration“) betroffen, während ein Absterben der morphologisch veränderten nitrergen Neurone selten zu beobachten ist. Zusätzlich finden sich ein Verlust von Gliazellen und eine Degeneration der sympathischen Innervation im myenterischen und submukösen Nervenplexus, wobei auch viszerale Afferenzen, wenn auch nur relativ gering, betroffen sind. Die Neurodegeneration folgt einem festen zeitlichen Bezug und beginnt bereits im Erwachsenenalter mit Fortsetzung im mittleren und höheren Alter [8]. Auch beim Menschen verläuft die Neurodegeneration durchaus differenziert. So findet sich z. B. nur im myenterischen Nervenplexus des

menschlichen Kolons, nicht aber im submukösen Plexus eine altersabhängige Abnahme von Nervenzellen. Systematische Stimulationen des submukösen Nervenplexus im menschlichen Dickdarm zeigen keine altersabhängigen Einflüsse auf die induzierte Chloridsekretion [9, 10]. Als Ursachen der Neurodegeneration werden reaktive Sauerstoff- und Stickstoffsubstanzen („RONS“ – „Reactive Oxygen Nitrogen Species“) angeschuldigt. Zusätzlich findet sich eine Erhöhung von Ca^{2+} in den Zellen, eine Zellnekrose bzw. Apoptose, eine veränderte intrazelluläre Signaltransduktion, eine Schädigung der Mitochondrien, eine Verminderung von Neurotrophinen bzw. eine abnorme Insulin/IGF-I-Kaskade [11–14]. Protektiv und reparierend scheinen neurogene Stammzellen und serotoninmedierte 5-HT₄-Rezeptorstimulationen durch Induktion von regenerativen Prozessen zu sein [15].

Ösophagusfunktionsstörungen und Alter

Untersuchungen zeigen, dass die Dysphagie mit dem Alter zunimmt (► **Abb. 1**) [2]. Schluckstörungen im Alter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Ernährungszustand, die Entwicklung und Prognose von Erkrankungen, die Lebensqualität und die Mortalität. So zeigen Untersuchungen, dass eine Dysphagie bei 12–20% der Patienten in Akutkrankenhäusern, bei 30–40% der Patienten in neurologisch-geriatrischen Kliniken und bei 60% der Bewohner in Altersheimen nachweisbar ist. Es wird vermutet, dass Schluckstörungen für etwa 45% der 12-Monats-Sterblichkeit verantwortlich sind. Altersabhängige Ursachen für Schluckstörungen können Xerostomie, Exsikkose, schlechter Zahnstatus, anatomische Veränderungen (Osteophyten der HWS, Aortenbogensyndrom, Zenker'sches Divertikel), Tumorerkrankungen (oropharyngeale Tumore, Ösophagustumore), Ösophagusentzündungen (Refluxösophagitis, medikamentös induzierte Entzündungen), Medikamente (Anticholinergika, Antihistaminika, Kalziumkanalhemmer) bzw. neurologische Erkrankungen (zerebrovaskulärer Insult, Morbus Parkinson, Myasthenia gravis, amyotrophische Lateralsklerose) sein. Insbesondere bei Schlaganfallpatienten sollte frühzeitig, d. h. bereits auf der Stroke Unit, gezielt nach Schluckstörungen gefahndet werden, da diese entscheidende prognostische Bedeutung durch die Gefahr einer Aspirationspneumonie aufweisen [16].





Anhand der aktuellen Datenlage wird kontrovers diskutiert, ob mit dem Alter die Ösophagusfunktionen per se abnehmen, also ein sog. Altersösophagus (Presbyösophagus) auftreten kann. Hinweise hierfür sind Nachweise einer Verminderung bzw. Vergrößerung von enterischen Nervenzellen im myenterischen Nervenplexus, insbesondere am oropharyngealen Übergang, eine reduzierte Ösophaguspropulsion und Clearancefunktion mit geschwächter primärer und sekundärer Peristaltik und eine vermehrte Refluxgefahr durch eine insuffiziente Sphinkterfunktion. Zusätzlich treten im Alter vermehrt primäre Motilitätsstörungen der Speiseröhre (Achalasie, Spasmus) auf, die durch weiterführende Funktionsuntersuchungen abgeklärt werden können [17–24].

Durch die verminderte Clearancefunktion der Speiseröhre kann es häufiger zu Ösophagusentzündungen kommen, die durch eine verminderte Sensorik relativ spät klinisch bemerkt werden und deshalb verstärkt auftreten können (Abb. 1). Dies trifft insbesondere für reflux- bzw. tabletteninduzierte Ösophagusentzündungen bzw. -ulzera zu [16, 25]. Die im Alter häufig verminderte Sensorik ist daher von großer klinischer Relevanz und sollte bei ungeklärter Inappetenz und Gewichtsverlust zur weiteren Diagnostik führen (Abb. 2). Dabei kann ein Probetrunk, wie er auch bei Schlaganfallpatienten auf der Stroke Unit praktiziert wird, hilfreich sein. Hierdurch können Hinweise auf verschiedene Formen der Schluckstörungen (oropharyngeale Dysphagie mit Verschlucken, Husten, nasaler Regurgitation bzw. ösophageale Dysphagie mit Regurgitation) erhalten werden.

Bei der Spiegelung der Speiseröhre sollte daran gedacht werden, dass auch beim älteren Menschen eine eosinophile Ösophagitis vorliegen kann, die durch Entnahme von Ösophagusschleimhautbiopsien und gezielter Anfrage an den Pathologen geklärt werden sollte. Einen praktikablen diagnostischen Algorithmus zur Abklärung einer Dysphagie zeigt Abb. 2.

Magen- und Dünndarmfunktionsstörungen und Alter

Im Alter auftretende Motilitätsstörungen können zu einer verminderten postprandialen Fundusrelaxation und Antrumperistaltik führen und zusammen mit einer verzögerten Magenentleerung – auch durch eine duodenal vermittelte verstärkte Hemmung der Magenentleerung durch Fett – eine frühe Sättigung, dyspeptische Beschwerden bzw. einen erhöhten gastroösophagealen Reflux verursachen. Hierbei wurden in verschiedenen

Tierspezies eine verminderte Bildung des hemmenden Neurotransmitters NO („nitric oxide“) bzw. eine Verminderung insbesondere cholinergischer Nervenzellen im myenterischen Nervenplexus beobachtet [26–31]. Demgegenüber scheinen der submuköse Nervenplexus im Dünndarm bzw. hemmende Dünndarmneurone unbeeinflusst zu sein [31].

Die Vorstellungen über ein normales, also physiologisches Altern des Magens bzw. Dünndarms beim Menschen haben sich in den letzten Jahren grundlegend geändert [30, 31]. So betreffen die intrinsischen Alterungsvorgänge überwiegend die Mukosaprotektion (verminderte Schleim-Bikarbonatsekretion, reduzierte mukosale Prostaglandinsekretion durch verminderte Cyclooxygenase, verminderter Mukosablutfluss, verminderte Kapazität zellulärer Reparaturmechanismen), mukosale Regenerationsprozesse (verringerte Mukosaproliferation, erhöhte Apoptose, vermindertes Ansprechen auf die Mediatoren Gastrin, Bombesin und EGF [„epithelial growth factor“]) bzw. veränderte neuroendokrine Prozesse (erhöhte CCK-Konzentration in der duodenalen Mukosa, veränderte Leptin- bzw. Ghrelinexpression im Magen). Demgegenüber sind die Funktionen des Magens und des Dünndarms mit altersunabhängiger Magenentleerung, Dünndarmmotilität, Transit bzw. Nahrungsassimilation praktisch unverändert [31]. Auch die Magensäuresekretion ist durch das Alter unbeeinflusst und kann teilweise sogar mit dem Alter zunehmen. Es liegt also, entgegen früheren retrospektiven Studien, keine altersabhängige intrinsische Abnahme der Säuresekretion vor [32]. Ebenso wird die mukosale Integrität des Dünndarms mit regelrechter Permeabilität, Schleimhautaufbau und -höhe und membranständigen Enzymen durch das Alter selbst praktisch nicht beeinflusst und wird durch die Balance zwischen Proliferation der mukosalen Stammzellen, Zellverlust und Erneuerung erhalten [31, 33]. Lediglich der duodenale Schleimhautbesatz mit Laktase nimmt mit dem Alter ab, ist aber aufgrund der fehlenden Symptomatik ohne klinische Relevanz [33].

Die klinisch relevanten altersabhängigen Veränderungen sind also eher Folge von im Alter zunehmenden äußeren Einflüssen, auch von Medikamenten (PPI, NSAID), auf die der Magen durch altersabhängige intrinsische Veränderungen mit Abnahme protektiver Faktoren verstärkt anspricht („pathologisches Altern“) [30]. So ist die hohe Prävalenz der chronisch atrophischen Gastritis bei älteren Menschen im Wesentlichen durch die altersabhängige Zunahme der *Helicobacter-pylori*-Infektion mit Entwicklung einer chronisch atrophischen Gastritis, konsekutiven Motilitätsveränderungen bzw. Symptomen (Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen) bedingt [35–46]. Die verminderte gastrale Säurebarriere, die auch unter einer Protonenpumpenhemmer-Langzeittherapie auftritt, kann auch das Risiko einer bakteriellen Dünndarmfunktionsstörung erhöhen und zusätzlich zu Meteorismus, Bauchkrämpfen, Durchfall und Malassimilation führen.

Da alle diese Funktionsstörungen letztendlich zur Entwicklung einer Mangelernährung und Anorexie führen bzw. dazu beitragen können, sollte gerade beim älteren Menschen kein diagnostischer Nihilismus betrieben, sondern vielmehr intensiv nach möglichen Ursachen gefahndet werden. Hierbei liefert die auch beim alten Menschen schonend und problemlos durchführbare Spiegelung des oberen Verdauungstrakts mit Entnahme von Stufenbiopsien aus Duodenum, Magen und Ösophagus, die auch als nasogastrale Technik ohne Sedierung durchgeführt werden kann [46], wichtige Informationen über die Ösophagus-, Magen- und Dünndarmschleimhaut (Entzündung, Atrophie, Zöliakie) und den *Helicobacter-pylori*-Status. Zusätzlich kann durch die Magen- und Dünndarmspiegelung bereits der Funktionszustand abgeschätzt werden (z.

B. Nahrungsreste bei Magenentleerungsstörung). Weiterführende Funktionsuntersuchungen bestehen aus der Funktionssonografie (Magenentleerung), C¹³-Atemtests (*Helicobacter pylori*, Magenentleerung) und Wasserstoffatemtests (bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung, Milchzucker-/Fruchtzuckerabsorption, oroökaler Transit). Die medikamentöse Therapie sollte individuell erfolgen [47].

Interessenkonflikt



Der Autor hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Wiesbaden: 2009; www.destatis.de/kontakt
- 2 Goldacre MJ. Demography of aging and the epidemiology of gastrointestinal disorders in the elderly. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 793–804
- 3 Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126 (Suppl. 01): PS3–PS7
- 4 Miner PB. Economic and personal impact of fecal and urinary incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126 (Suppl. 01): PS8–PS13
- 5 Birkner B, Schupp W, Pehl C et al. Stuhlinkontinenz: Diagnostisches und therapeutisches Stufenschema. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97: A1302–1308
- 6 Wald A. Faecal incontinence in the elderly: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2005; 22: 131–139
- 7 Salles N. Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 805–819
- 8 Phillips R, Powley TL. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. *Auton Neurosci* 2007; 136: 1–19
- 9 Krueger D, Schemann M. Persönliche Mitteilung. München: Institut für Humanbiologie, Technische Universität; 2010
- 10 Bernard CE, Gibbons SJ, Gomez-Pinilla PJ et al. Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. *Neurogastroenterol Mot* 2009; 21: 746–754
- 11 Wade PR, Cowen T. Neurodegeneration: a key factor in the ageing gut. *Neurogastroenterol Mot* 2004; 16 (Suppl. 01): 19–23
- 12 Wade PR. Aging and neural control of the GI tract. I. Age-related changes in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G489–G495
- 13 Wiley JW. Aging and neural control of the GI tract. III. Senescent enteric nervous system: lessons from extraintestinal sites and nonmammalian species. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1020–G1026
- 14 Wood JD. Neuropathology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1313–1332
- 15 Camilleri M, Cowen T, Koch TR. Enteric neurodegeneration in ageing. *Neurogastroenterol Mot* 2008; 20: 185–196
- 16 Gregory S, McCord MD, Ray E et al. Pill-induced esophageal strictures: Clinical features and risk factors for development. *Am J Med* 1990; 88: 512–518
- 17 Tack J, Vantrappen G. The aging esophagus. *Gut* 1997; 41: 422–424
- 18 Grande L, Lacima G, Ros E et al. Deterioration of esophageal motility with age. A manometric study of 79 healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1795–1801
- 19 Ribeiro AC, Klingler PJ, Hinder RA et al. Esophageal manometry. A comparison of findings in younger and older patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 706–710
- 20 Achem SR, DeVault KR. Dysphagia and aging. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 357–371
- 21 Ferrioli E, Dantas RO, Oliveira RB et al. The influence of aging on esophageal motility after ingestion of liquids with different viscosities. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 739–798
- 22 Ferrioli E, Oliveira RB, Matsuda NM et al. Aging, esophageal motility and gastroesophageal reflux disease. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1534–1537
- 23 Meciano F, Carvalho VC, de Souza RR. Nerve cell loss in the myenteric plexus of the human esophagus in relation to age: a preliminary investigation. *Gerontology* 1995; 41: 18–21
- 24 Sonnenberg A. Hospitalization for achalasia in the United States 1997–2006. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1680–1685
- 25 Berges W, Frieling T, Wienbeck M. Medikamentös bedingte Ösophagusgeschwüre. *Dt Ärztebl* 1987; 84: 22–25
- 26 Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y et al. Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology* 2002; 48: 381–386
- 27 Nakae Y, Onouchi H, Kagaya M et al. Effects of aging and gastric lipolysis on gastric emptying of lipid in liquid meal. *J Gastroenterol* 1999; 34: 445–449
- 28 Phillips RJ, Powley TL. As the gut ages: timetables for aging of innervation vary by organ in the Fischer 344 rat. *J Comp Neurol* 2001; 434: 358–377
- 29 El-Salhy M, Sandström O, Holmlund F. Age-induced changes in the enteric nervous system in the mouse. *Mech Ageing Dev* 1999; 107: 93–103
- 30 Salles N. Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 805–819
- 31 Thomson ABR. Small intestinal disorders in the elderly. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 861–874
- 32 Shih GL, Brensinger C, Katzka DA et al. Influence of age and gender on gastric acid secretion as estimated by integrated acidity in patients referred for 24-hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1713–1718
- 33 Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Digestive Diseases* 2007; 25: 144–150
- 34 Newton JL. Changes in upper gastrointestinal physiology with age. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 867–870
- 35 Salles N, Megraud F. Current management of *Helicobacter pylori* infections in the elderly. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 845–856
- 36 Pilotto A. *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in older patients: current management strategies. *Drugs Aging* 2001; 18: 487–494
- 37 Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis* 2007; 25: 112–117
- 38 Feldman M, Cryer B. Effects of age on gastric alkaline and nonparietal fluid secretion in humans. *Gerontology* 1998; 44: 222–227
- 39 Iijima K, Ohara S, Koike T et al. Gastric acid secretion of normal Japanese subjects in relation to *Helicobacter pylori* infection, aging, and gender. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 709–716
- 40 Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6: 294–299
- 41 Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage, and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology* 1997; 113: S51–S55
- 42 Sakaki N, Kozawa H, Egawa N et al. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; (Suppl. 02): 198–203
- 43 Zhang C, Yamada N, Wu YL et al. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 791–796
- 44 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525–1528
- 45 Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 515–520
- 46 Frieling T, Schindler P, Kuhlbusch-Zicklam R et al. Krefelder CONTRA – study: conventional peroral esophagogastro-duodenoscopy (EGD) vs. transnasal EGD – a prospective and randomized study with independent evaluation of conscious sedation, endoscopic diameter, and access path. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 818–824
- 47 Frieling T. Medikamentöse Therapie funktioneller Darmbeschwerden. *Arzneimitteltherapie* 2008; 26: 204–210

