

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine,
Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer**

**Ambulante kombinierte 24-Stunden
Impedanz-pH-Metrie
des Ösophagus bei Patienten
mit gastro-ösophagealem Reflux und morbider Adipositas**

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

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

**vorgelegt von
Gerda Petermann
aus
Raab**

2011

Dekan:

1. Berichtstatter:

2. Berichtstatter:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

Professor Dr. J. Schneider

Professor Dr. G. Köveker

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. <u>Einleitung</u>	
1.1. Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit.....	8
1.2. Anatomische Grundlagen.....	8
1.3. Die Physiologie des Ösophagus.....	9
1.3.1. Antirefluxmechanismen.....	10
1.3.2. Pathophysiologie.....	11
1.4. Symptome und Krankheitsbilder	11
1.4.1. Verlauf der Erkrankung und morphologische Veränderungen.....	12
1.5. Diagnostik.....	13
1.5.1. Anamnese.....	13
1.5.2. Bildgebende Verfahren.....	13
1.5.3. Gastroskopie.....	14
1.5.3.1. Gastroskopische Klassifikation nach Savary und Miller.....	14
1.5.3.2. Los Angeles Klassifikation.....	15
1.5.4. Omeprazol-Test.....	15
1.5.5. Die 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie.....	16
1.5.5.1. Die Indikation für die 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie.....	18
1.5.5.2. Messfehler bei der 24-Stunden-pH-Metrie.....	19
1.5.6. Die Ösophagusmanometrie.....	19
1.5.6.1. Die Messkette der Ösophagusmanometrie.....	20
1.5.7. Impedanzmessung.....	21
1.6. Therapie.....	24
1.6.1. Änderung der Lebensgewohnheiten.....	24
1.6.2. Medikamentöse Therapie.....	24
1.6.3. Operationsverfahren.....	25

2. <u>Material und Methoden</u>	26
2.1. Patienten.....	26
2.1.1. Alter und Geschlechtsverteilung von Patienten und Probanden.....	26
2.1.2. Einschlusskriterien.....	26
2.1.3. Ausschlusskriterien.....	27
2.1.4. Gruppeneinteilung.....	27
2.2. Studiendesign.....	27
2.3. Die Durchführung der Messung.....	28
2.3.1. Die stationäre Öspphagusmanometrie.....	28
2.3.2. Ambulante 24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus.....	29
2.3.3. Die Impedanzmessung.....	31
2.4. Ziele der Arbeit.....	32
2.5. Statistische Auswertung.....	32
3. <u>Ergebnisse</u>	33
3.1 Patienten und Probanden.....	33
3.1.1. Alter der Patienten und Probanden.....	33
3.1.2. Gruppeneinteilung der Patienten und Probanden.....	34
3.1.2.1. Anzahl der Patienten und Probanden.....	34
3.1.2.2. Der BMI der Patienten und Probanden.....	35
3.1.2.3. Altersverteilung der untersuchten Gruppen.....	36
3.2. Ergebnisse der stationären Manometrie.....	37
3.2.1. Kontraktionsamplituden für nasse Schluckakte Kanal 1-5.....	37
3.2.2. Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters.....	38
3.3. Ergebnisse der 24-Stunden-pH-Metrie.....	39
3.3.1. DeMeester Score.....	39
3.3.2. Fraktionszeit des pH Wertes < 4 in der 24-Stunden-pH-Metrie.....	40
3.3.2.1. Analyse der Fraktionszeit < 4 im Stehen.....	40
3.3.2.2. Analyse der Fraktionszeit < 4 im Liegen.....	41
3.3.2.3. Analyse der Fraktionszeit < 4 Gesamt.....	42
3.3.3. Die Anzahl der Refluxepisoden in 24 Stunden in der pH-Metrie.....	43
3.3.3.1. Die Anzahl der sauren Refluxepisoden.....	43
3.3.3.1.1. Die Anzahl der sauren Refluxepisoden im Stehen.....	43
3.3.3.1.2. Die Anzahl der sauren Refluxepisoden im Liegen.....	44

3.3.3.1.3. Die Anzahl der sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition.....	45
3.3.3.2. Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden.....	46
3.3.3.2.1. Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden im Stehen.....	46
3.3.3.2.2. Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden im Liegen.....	47
3.3.3.2.3. Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition.....	48
3.3.3.3. Refluxepisoden, sauer, nicht-sauer, Gesamt.....	49
3.3.3.3.1. Analyse in aufrechter Körperposition.....	49
3.3.3.3.2. Analyse in liegender Körperposition.....	50
3.3.3.3.3. Analyse aller Refluxepisoden sauer, nicht-sauer – unabhängig von der Körperposition.....	51
3.3.4. Proximale Migrationen	52
3.3.4.1. Proximale Migrationen saurer Refluxepisoden in Abhängigkeit von der Körperposition.....	52
3.3.4.1.1. Anzahl der proximalen Migrationen saurer Refluxepisoden im Stehen..	52
3.3.4.1.2. Anzahl der proximalen Migrationen saurer Refluxepisoden im Liegen..	53
3.3.4.1.3. Anzahl der proximalen Migrationen saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition.....	54
3.3.4.2. Proximale Migrationen nicht-saurer Refluxepisoden in Abhängigkeit von der Körperposition.....	55
3.3.4.2.1. Proximale Migrationen von nicht-sauren Refluxepisoden im Stehen.....	55
3.3.4.2.2. Proximale Migrationen von nicht-sauren Refluxepisoden im Liegen....	56
3.3.4.2.3. Proximale Migrationen von nicht-sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition.....	57
3.3.4.3. Anzahl der proximalen Migrationen saurer und nicht-saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition.....	58
4. Diskussion.....	59
5. Zusammenfassung.....	64

6. Literaturverzeichnis.....	66
7. Anhang.....	79
7.1. Fragebogen Symptome oberer GI-Trakt.....	79
8. Danksagung.....	82

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
IIM	Intraluminale Impedanzmessung
Kg	Kilogramm
m ²	Meter im Quadrat
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMI	Multichannel intraluminal impedance
NERD	Non Erosive Reflux Disease
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
PIP	Pressure Inversion Point
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
Tab.	Tabelle
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
UÖSD	Unterer Ösophagussphinkter Druck

1. Einleitung

1.1 Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit ist die häufigste gutartige Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes. In der westlichen Zivilisation wird für deren Entstehung ein multifaktorielles Geschehen diskutiert [83].

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 10-30 % der erwachsenen Bevölkerung westlicher Industrieländer mehr als 3 Mal pro Woche Sodbrennen, Regurgitation und retrosternales Druckgefühl aufweisen [51, 62].

Mit dieser Symptomtrias können anamnestisch bis zu 94 % der gastro-ösophagealen Refluxkranken erfasst werden [85]. Die intakte muskuläre Barriere des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) ist der wichtigste Faktor zur Vermeidung eines pathologischen gastro-ösophagealen Refluxes [66, 101]. Da auch bei Gesunden, vor allem in der postprandialen Phase Reflux physiologisch ist, wird der *physiologische* vom *pathologischen Reflux* unterschieden, wobei der symptomatische, pathologische Reflux mit Erosionen [GERD: **G**astro **E**sophageal **R**eflux **D**isease] von dem symptomatischen, pathologischen Reflux ohne Erosionen [NERD: **N**on **E**rosive **R**eflux **D**isease] zu differenzieren ist [34, 78].

Ein lange bestehender, unbehandelter gastro-ösophagealer Reflux führt zu Komplikationen, die als ösophageale Ulzera, chronische Blutungen, Strikturen, Stenosierung mit Dysphagie, Odynophagie oder als nächtliche Aspiration von Mageninhalt auftreten und sich bis hin zur Barrett-Läsion entwickeln können, die schließlich zu einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus führen kann [60, 106].

1.2 Anatomische Grundlagen

Der Ösophagus ist ein schlauchförmiges, elastisches und verformbares Organ, das auf den Transport von Nahrung spezialisiert ist, aber als reines Transportorgan verkannt wird [37].

Er beginnt am unteren Rand des Ringknorpels in Höhe des 6.-7. Halswirbels und mündet in Höhe des 10.-11. Brustwirbels in den Magen. Mit einer Gesamtlänge von 23 – 30 cm beim Erwachsenen kann der Ösophagus in seinem anatomischen Verlauf entsprechend in drei funktionelle Abschnitte unterteilt werden:

1. Pars cervicalis mit dem oberen Ösophagussphinkter (OÖS)
 2. Pars thoracalis mit dem Corpus ösophagei,
 3. Pars abdominalis mit dem Verschlusssegment des unteren Ösophagussphinkter (UÖS)
- [8]

Die Pars cervicalis liegt der Wirbelsäule an. Die Pars thoracica beginnt mit dem Eintritt des Ösophagus in den Thoraxraum und endet mit dem Durchtritt durch das Zwerchfell. Dabei entfernt sie sich zunehmend von der Wirbelsäule. Unmittelbar über dem Zwerchfell liegt sie ca. 1-1,5 cm von der Wirbelsäule entfernt, im hinteren Mediastinum. Die Pars abdominalis umfasst die Strecke vom Durchtritt durch das Zwerchfell bis zum Magen. Ihre Länge kann schwanken, beträgt aber meist 1-3 cm [8].

In seinem Verlauf weist der Ösophagus drei physiologische Engstellen auf:

- a. Die obere Enge des OÖS - mit einem Durchmesser von 13 mm - ist sie die engste und am wenigsten erweiterungsfähige Stelle.
- b. Die mittlere Enge kommt durch Kreuzung des Aortenbogens zustande und wird deshalb auch als Aortenenge bezeichnet.
- c. Die untere Enge oder Zwerchfellenge mit Eintritt des Ösophagus in den Thoraxraum durch die Öffnung des Zwerchfells – des Hiatus ösophageus.

An den Engen des Ösophagus können sich Fremdkörper bevorzugt festsetzen. Außerdem stellen die Engen Prädilektionsstellen für Karzinome dar.

1.3 Die Physiologie des Ösophagus

Zu den wichtigsten Aufgaben des Ösophagus gehören der prograde Transport von geschluckter Nahrung, sowie das Verhindern von Reflux aus dem Magen in den Ösophagus und vom Ösophagus in den Rachen. Die beiden Ösophagussphinkteren, der obere und der untere Ösophagussphinkter, sind normalerweise fest verschlossen, und stellen die entscheidenden muskulären Barrieren gegen die „stille Aspiration“ von Mageninhalt in die Lunge und gegen den gastro-ösophagealen Reflux dar. Der höhere Verschlussdruck dieser Muskelsegmente, des Pharynx gegenüber dem Ösophagus und im Ösophagus gegenüber dem Magen, ist manometrisch messbar.

Zu Beginn des Schluckakts relaxiert der OÖS für Bruchteile von Sekunden. Durch die Kontraktion der Pharynxmuskulatur wird der Bolus reflex-koordiniert durch den relaxierten OÖS in die Speiseröhre befördert. Während der pharyngealen Schluckinitialisierung kommt es zeitsynchron zu einer Erschlaffung des UÖS. Gleichzeitig findet ein Druckausgleich zwischen Speiseröhre und Magen statt und ermöglicht so den Übertritt des Bolus vom Ösophagus in den Magen [96]. Der UÖS öffnet sich, um einen Speisebolus passieren zu lassen und schließt sich wieder. Auf diese Weise wird der Übertritt von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre verhindert und die Ösophagusschleimhaut geschützt.

Refluiert Mageninhalt in die Speiseröhre, kann dieser durch erneutes Schlucken wieder zurück in den Magen befördert werden und sorgt auf diese Weise für die Clearance des Ösophagus. Sekretorisch wird das Refluxmaterial durch den geschluckten Speichel neutralisiert [74].

Es ist beachtenswert, dass der Ösophagus drei Körperhöhlen unterschiedlichen Drucks miteinander verbindet.

Im Pharynx herrscht ein Atmosphärendruck von ± 0 ; im tubulären Ösophagus herrscht ein Unterdruck von -5 mmHg; und intraabdominal wird ein Druck von +10 mmHg gemessen. Diese Druckunterschiede begünstigen einen natürlichen Reflux und werden durch die Barrierefunktion der Verschlusssegmente normalerweise kompensiert [17].

1.3.1 Antirefluxmechanismen

Extraösophageal wird durch bikarbonat-haltigen Speichel eine chemische Pufferung von Magensaftresten im Ösophagus vorgenommen [20]. Tubulär sorgen peristaltische Wellen für die Ösophagusclearance, die im Falle einer Clearancestörung zu einer längeren Kontaktzeit des Refluates an der Ösophagasmukosa mit konsekutiven Entzündungen führt.

Die Subcutis des Ösophagus ist mit schleimbildenden Drüsen ausgestattet, die eine topische Pufferung von H^+ Ionen ermöglichen [73]. Der Hauptfaktor zur Vermeidung eines gastro-ösophagealen Refluxes stellt die Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters dar [66, 102]. Das Vorliegen einer axialen Hiatushernie begünstigt zusätzlich zur Insuffizienz des UÖS einen gastro-ösophagealen Reflux [13].

1.3.2 Pathophysiologie

Die Pathogenese der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ist multifaktoriell [28, 44].

Nach Richter werden fünf Ursachen der Barrierestörung genannt, die ätiopathologisch für die Entstehung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit von Bedeutung sind:

1. einen verminderten Druck im UÖS, 2. eine verminderte Clearancefunktion des Ösophagus, 3. eine pathologische ösophageale wie gastrale Sekretionsleistung, 4. eine verzögerte Entleerungszeit des Magens, sowie 5. dem Schädigungspotential des Refluats.

Darüber hinaus können auch extraösophageale Ursachen zur Entstehung der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung und/oder zu einem progredienten Verlauf der Erkrankung beitragen [15, 82]. Hierzu zählen nicht nur unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten, die z.B. den Tonus der glatten Muskulatur vermindern, sondern auch Magenfunktionsstörungen, Neuropathien (z.B. bei Diabetes mellitus) und Kollagenosen [42, 88, 91]. Des Weiteren verstärken individuelle Faktoren das Empfinden von Sodbrennen. Während Refluxepisoden bei physiologischem Reflux asymptomatisch verlaufen, nehmen Patienten mit hypersensitivem Ösophagus selbst physiologischen, postprandial auftretenden Reflux als pathologisch-symptomatischen wahr.

In neuerer Zeit wird der intakten Ösophagusschleimhaut eine gewichtige Barrierefunktion zur Vermeidung einer Refluxerkrankung zuerkannt [74].

1.4 Symptome und Krankheitsbilder

Die Beschwerden der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit variieren stark, müssen aber nicht mit dem Ausmaß morphologischer Veränderungen korrelieren. Sie können von milden, nur gelegentlich auftretenden Beschwerden, bis hin zu starkem Reflux mit gleichzeitig schweren, morphologischen Veränderungen der Ösophagusschleimhaut reichen [24]. Bis zu 50% der Patienten, bei denen eine Ösophagitis endoskopisch diagnostiziert wurde, weisen keine klassischen Symptome auf [53].

Als klassisches Symptom einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit wird das Sodbrennen von Patienten am häufigsten beschrieben, das im angloamerikanischen Sprachraum auch als „heartburn“ bezeichnet wird [11, 62]. Symptome manifestieren sich auch extraoesophageal, z.B. in Form von Heiserkeit, Laryngitis, Zahnschäden, Asthma oder chronischen Husten [45].

Die Pathogenese der Symptome wird nicht selten ursächlich verkannt und daher nicht therapiert [25, 46, 58, 68].

Sodbrennen wird, bedingt durch eine Störung des Verschlussmechanismus des terminalen Ösophagus, durch das Zurückfließen auch von nicht-saurem Mageninhalt oder Duodenalsaft hervorgerufen [110].

Weitere auslösende und verschlimmernde Faktoren sind flache Rückenlage, Bücken, Genuss von Alkohol und Nikotin, sowie Ingestion von Flüssigkeiten mit niedrigem pH-Wert oder erhöhter Osmolalität, z.B. Zitrusfruchtsäfte, aber auch Gewürze oder Tomatenprodukte [51, 59].

Viele Patienten klagen nach Genuss von Kaffee über verstärktes Sodbrennen. Im Rahmen einer Studie untersuchten Smout und Mitarbeiter [9] bei sieben Refluxkranken und acht gesunden Probanden nach eintägiger Kaffeeabstinenz den Einfluss von 280 ml Filterkaffee auf das Refluxverhalten mittels Manometrie und 24-Stunden-pH-Metrie. Sie verglichen dies mit 280 ml Wasser. Dabei zeigte Kaffee weder einen Effekt auf den Ruhedruck des Sphinkters, noch einen Effekt auf den postprandialen Reflux, es sei denn, er wurde auf nüchternen Magen eingenommen.

Die typischen Symptome der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit - Sodbrennen und saures Aufstoßen - haben für das Vorliegen der Krankheit eine hohe Spezifität (~90 %), jedoch eine geringe Sensitivität (~40 %) [59]. Deshalb lassen fehlende Symptome, insbesondere bei metaplastischen Veränderungen wie dem Barrett-Ösophagus, eine gastro-ösophageale Refluxkrankheit nicht ausschließen.

Bei 25 % der Refluxpatienten lassen sich zudem keine endoskopischen Läsionen nachweisen. Auch die Charakteristik und Intensität der Beschwerden korreliert nur schlecht mit dem endoskopischen Befund [76]. Liegen atypische Beschwerden vor, so ist die Diagnostik zusätzlich erschwert. Daher sollten auch uncharakteristische Beschwerdebilder, wie z.B. epigastrische Bauchschmerzen, Völlegefühl und Übelkeit im Hinblick auf eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

1.4.1 Verlauf der Erkrankung und morphologische Veränderungen

Unter physiologischen Bedingungen werden in der Speiseröhre nur vereinzelt und kurzfristig Säurewerte unter pH 4 gemessen. Die Refluxösophagitis wird, wie unter 1.4. beschrieben, durch das passive Zurücklaufen von saurem Magensaft oder Duodenalsekret verursacht,

sofern die Barrierefunktion des UÖS gestört ist. Der Kontakt des aggressiven Refluates mit der Ösophagusschleimhaut führt konsekutiv zur Schädigung der Schleimhaut [110]. Der Abfall des pH-Wertes unter die kritische Grenze von $\text{pH} < 4$ ist ein quantitativ messbarer Indikator dafür, dass saurer Magensaft in den Ösophagus refluiert.

Wenn die entzündlich-ulzerierenden Veränderungen der Ösophagusschleimhaut rezidivieren, können sie chronisch werden und führen schließlich in 10-15 % der Fälle zu Komplikationen [91].

Die Folgen einer unbehandelten Refluxerkrankung können peptische Stenosen, chronische Blutungen, Dysphagien, Strikturen oder ein Barrett-Ösophagus sein [64, 86]. Bei Patienten mit chronischer Refluxsymptomatik besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus [105]. Dieser zeigt sich im distalen Ösophagus, und soll eine Komplikation der GERD darstellen [13, 94].

Der Barrett-Ösophagus ist definiert durch den Nachweis von spezialisiertem Zylinderepithel mit Goblet Zellen in ortsständigem Plattenepithel der distalen Speiseröhre [80]. Das spezialisierte Zylinderepithel gilt als Präkanzerose [22]. Der Nachweis von spezialisiertem Zylinderepithel ist in der westlichen Bevölkerung mit dem Einführen der Protonenpumpeninhibitoren in die medikamentöse Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung um das 4-fache gestiegen [14].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Anamnese

Bei sorgfältiger Anamneseerhebung kann in 94-96 % der Fälle ohne Einsatz invasiver diagnostischer Verfahren eine Refluxerkrankung differentialdiagnostisch von anderen Oberbaucherkrankungen, insbesondere der kardialen Störungen unterschieden werden [21, 23].

1.5.2 Bildgebende Verfahren

Röntgenverfahren spielen in der Feindiagnostik der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung eine untergeordnete Rolle, sollten allerdings, wo dysphagischen Beschwerden im Vordergrund stehen, zum Ausschluss primärer Motilitätsstörungen oder stenosierender maligner Prozesse an erster Stelle des Diagnostikalgorithmus stehen.

1.5.3 Gastroskopie

Obligatorisch ist die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Sie visualisiert Schleimhautveränderungen, Stenosebildungen oder Metaplasien und bietet die Möglichkeit der Gewebeentnahme. Zwar sind Erosionen und Ulzerationen im distalen Ösophagus spezifische, jedoch keine sehr sensitiven Marker einer GERD [84, 104].

Eine funktionelle Beurteilung des Ösophagus ist gastroskopisch jedoch nur bedingt möglich [24], zumal die Mehrheit der GERD Patienten keine endoskopisch sichtbaren Läsionen aufweist [26].

1.5.3.1 Gastroskopische Klassifikation der Refluxkrankheit nach Savary und Miller [48]

Stadium 0 : Gastroösophagealer Reflux ohne Schleimhautveränderung

Stadium I: Isolierte Schleimhauterosionen

IA: Oberflächliche Erosionen (rote Flecken)

IB: Tiefere Erosionen mit fibrinoider Nekrose (rote Flecken mit weißlichem Zentrum)

Stadium II: Longitudinal konfluierende Erosionen entlang der Schleimhautfalten IIA und IIB

Stadium III: Zirkulär konfluierende Erosionen im gesamten Bereich der terminalen Speiseröhre

Stadium IV: Komplikationsstadium: Ulzerationen, Strikturen/Stenosen, Zylinderepithelmetaplasie

IVA: Mit entzündlichen Veränderungen

IVB: Irreversibles Narbenstadium ohne entzündliche Veränderungen.

1.5.3.2 Los Angeles Klassifikation [48]

Stadium A: Eine oder mehrere Erosionen < 5 mm Durchmesser, die sich nicht zwischen den Kuppen der Mukosafalten erstrecken.

Stadium B: Wie A, aber Erosionen > 5 mm Durchmesser

Stadium C: Erosionen erstrecken sich zwischen zwei oder mehr Kuppen der Mukosafalten, erfassen aber < 75 % der Zirkumferenz.

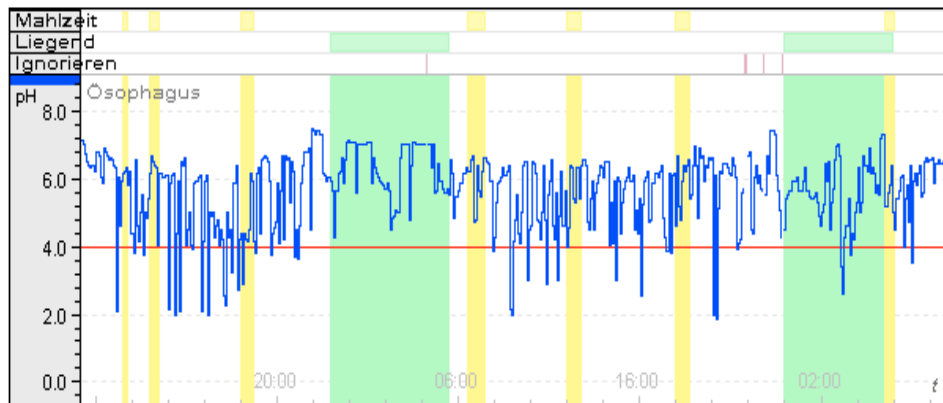
Stadium D: Wie C, aber > 75 % der Zirkumferenz betroffen.

75 % der an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen gastroskopierten Patienten mit pH-metrisch nachgewiesener Refluxösophagitis zeigen keine morphologischen Veränderungen in der Endoskopie. Als mögliche Ursache dafür muss die Vorbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren diskutiert werden.

1.5.4 Omeprazol Test

Als diagnostische Maßnahme kann im ambulanten Bereich der „Omeprazol Test“ durchgeführt werden. Dabei werden 40 mg Omeprazol morgens und 20 mg spät abends während 7 Tagen appliziert. Dieser Test weist zwar eine relativ hohe Sensitivität von 80 %, jedoch nur eine geringe Spezifität von 40 % auf [33].

1.5.5 Die 24-Stunden-Oesophagus-pH-Metrie [3]



Reflux-tabelle - Ösophagus

	Gesamt	Mahlzeit	Liegend	Aufrecht	PräPrand	PostPrand
Dauer der Periode (hh: mm)	1d, 23:51	04:30	12:28	1d, 11:23	1d, 06:06	13:15
Zahl der Refluxes	45	2	4	41	24	19
Zahl der langen Refluxes(>5 (min))	0	0	0	0	0	0
Dauer des längsten Refluxes	2	0	1	2	1	2
Zeit pH<4 ((min))	23	0	3	20	10	12
Fraktionszeit pH<4 ((%))	0.8	0.2	0.4	1.0	0.6	1.6

DeMeester-Score-Ösophagus

Gesamtscore = 3.8 , DeMeester Normalwerte kleiner 14.72 (95. Perzentil)

Abbildung 1: Normalbefund einer 48 Stunden pH-Metrie des Ösophagus. Die rot markierte Linie zeigt den Schwellwert pH < 4 an. Kurzzeitige Refluxepisoden haben nur eine kurze Kontaktzeit zur Ösophagusschleimhaut und werden erst bei einer Summation von mehr als 47 Refluxepisoden in 24h pathologisch.

Die ambulante Langzeit-pH-Metrie erfasst im zirkumadianen Rhythmus als einzige Messmethode gastro-ösophagealen sauren Reflux quantitativ und ist bei positivem Nachweis pathognomonisch für die gastro-ösophageale Refluxerkrankung [100].

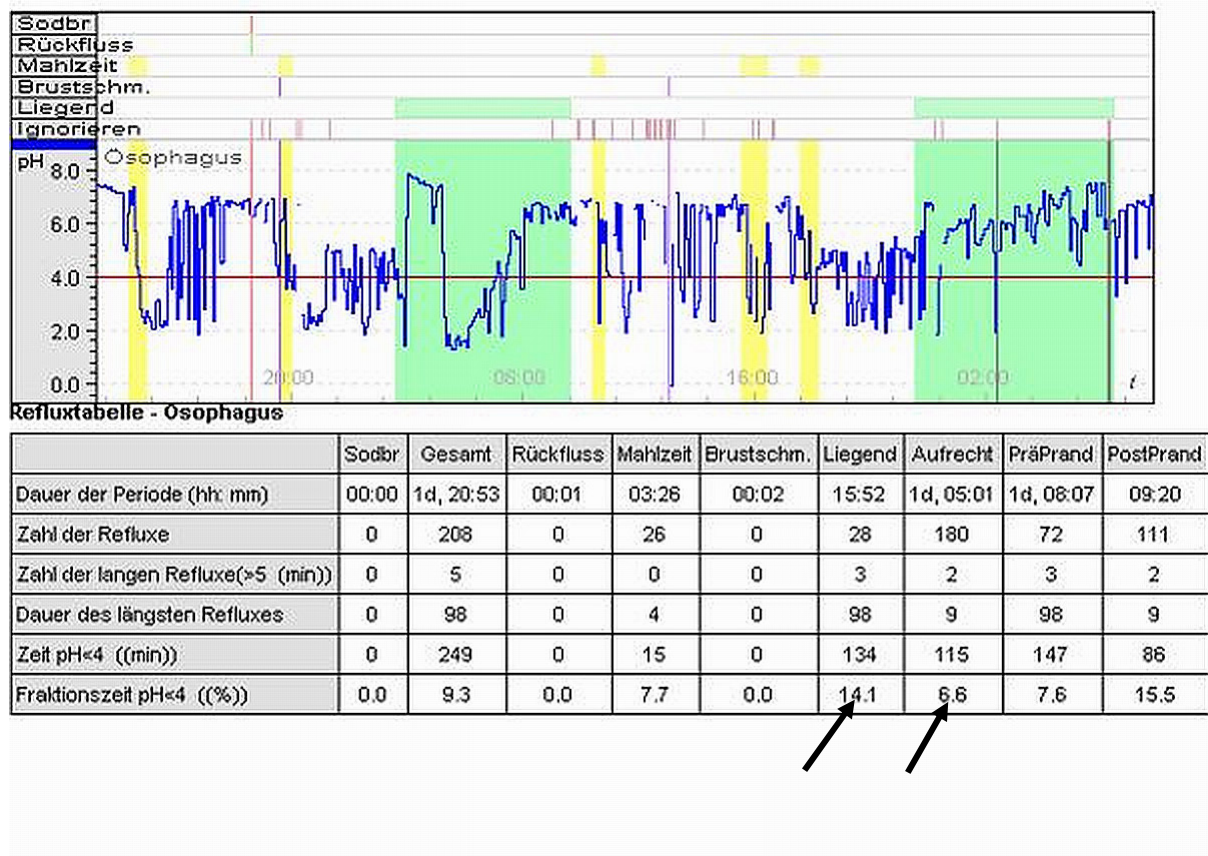


Abbildung 2: Darstellung einer 48-Stunden pH-Metrie eines Nachtrefluxers. Die grün markierten Felder stellen die Schlafphasen dar. Der pH-Wert unter 4 weist im Liegen einen Wert von 14 auf (Norm 3.5 %) (siehe Pfeile).

Die pH-Metrie gibt Aufschluss über die Anzahl der Refluxepisoden, die Dauer der längsten Refluxepisode, die Anzahl der Refluxepisoden über 5 Minuten sowie den DeMeester Score, der eine numerische Zusammenfassung dieser Einzelparameter ist. Ein DeMeester Score über 14.7 stellt einen pathologischen Reflux dar. Darüber hinaus wird softwaremäßig eine Korrelation zwischen Refluxsymptomen und Beschwerden erstellt [52]. Spezifität und Sensitivität der pH-Metrie werden in der Diagnostik der Refluxösophagitis durch keine andere Methode überboten [101].

Die 24h pH-Metrie wurde in dieser Studie als 1 Punkt pH-Metrie durchgeführt, wobei eine Elektrode in der Mohrenheimschen Grube und die andere mit der pH-Sonde im oberen Gastrointestinaltrakt platziert wurde. Vor jeder Messung wurde die pH-Sonde einer 2 Punkt Kalibrierung unterzogen, und zwar mit einem pH-Level von 7 und 1 [30].

1.5.5.1 Die Indikation der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie [3]

Da die 24h pH-Metrie eine invasive Untersuchungsmethode darstellt, ist die Indikation zur Untersuchung sorgfältig zu stellen:

Die Indikationen sind [3]:

- Entzündliche Ösophagusstörungen
 - Ösophagitis
 - Barrett-Ösophagus
 - Pilzinfektion
 - Eosinophile Ösophagitis
- anatomische und nichtmaligne Ösophagusstenosen
 - peptische Stenosen
 - Hernien
 - Divertikel
- Schluckstörungen
 - zentrale Schluckstörungen
 - periphere Motilitätstörungen
 - sekundäre Motilitätsstörungen
- Ösophagusektasien
- traumatische Verletzungen
 - Säureverätzungen
 - Laugenverätzung
 - Nach einem Boerhaave-Syndrom
- prä- und posttherapeutisch
 - medikamentös
 - interventionell
 - chirurgisch

Kontraindikationen ergeben sich fakultativ bei Ösophagusvarizen, akuten Blutungen, Ösophagusatresien, akuten Perforationen und schweren kardialen Herzrhythmusstörungen.

1.5.5.2 Messfehler bei der 24-Stunden-pH-Metrie

Im Rahmen einer Studie wurde bei 383 Patienten die Sondenlage mittels Fluoroskopie überprüft. In 95,3 Prozent war die Lage korrekt, in 4,7 Prozent (bei 19 Patienten) war die Sonde aufgerollt, in 14 Fällen befand sie sich im Ösophagus, und in 5 Fällen im Pharynx. Nach einem Frühstück erfolgte bei 14 der 19 Patienten eine spontane Korrektur der Sondenposition [67].

Daher empfehlen die Autoren [67], den Patienten bei blinder Positionierung der pH-Metrie-Sonde sofort anschließend essen zu lassen, damit sich eine Malposition der Sonde von alleine korrigieren kann. Zudem können Ösophagusdivertikel oder Hiatushernien eine korrekte Sondenplatzierung erheblich beeinträchtigen.

1.5.6 Die Ösophagusmanometrie

Die Wertigkeit der Ösophagusmanometrie bei der Diagnostik der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung wird kontrovers diskutiert. Konservativ-medikamentös therapierende Untersucher verzichten auch auf die Manometrie und begnügen sich mit der 24h pH-Metrie [72]. Chirurgisch orientierte Untersucher legen Wert auf die präoperative Feststellung einer Clearancefunktionsstörung, um gegebenenfalls mit der Art der Antirefluxchirurgie eine 360° Fundoplikatio oder eine Hemifundoplikatio im Sinne eines Toupet zu reagieren [27, 79].

Andere Untersucher stellen fest, dass der prädiktive Wert einer präoperativen Ösophagusmanometrie keinen Aufschluss über das postoperative „outcome“ der Patienten hat [103]. Allerdings ist die Insuffizienz des unteren Ösophagus sphinkters nur durch eine Druckmessung zu quantifizieren. Weist der UÖS keinen geminderten Sphinkterdruck auf und besteht die Refluxsymptomatik aus anderen – z.B. mechanischen Gründen – besteht nur eine eingeschränkte Indikation zur Antirefluxchirurgie.

1.5.6.1 Die Messkette der Ösophagusmanometrie

Der *wasserperfundierte Manometrikatheter* besteht aus einem flexiblen Polyvinylschlauch und ist ca. 180 cm lang. Er besteht aus 8 kapillären Schläuchen, die wiederum in 8 radiär angeordneten Seitlöchern mit einem Abstand von jeweils 5 cm peripher enden. Von diesen Seitlöchern liegen 4 katheterspitzennah auf einer Höhe. Der äußere Umfang des Manometrikatheters beträgt 4,5 mm, die innere lichte Weite der kapillären Schläuche 0,8 mm. Des Weiteren ist auch ein zentraler, seitlich an der Spitze endender Kanal vorhanden. Dieses Lumen ermöglicht eine simultane Messung von Magendruck und Druck des UÖS. Eine Zentimeterskalierung an der Oberfläche des Manometrikatheters erleichtert das Zurückziehen des Katheters aus dem Magen in kleinen Schritten, oder auch die Applikation von Medikamenten. Da der Katheteranfang über einzelne Adapter mit einer hydraulischen Wasserpumpe verbunden wird, kann eine definierte Menge Wasser pro Minute durch das Kathetersystem gepumpt werden [6].

Durch eine *Mikroperfusionspumpe* wird pyogenfreies Wasser mit einer Durchflussrate von 0,5 ml/min pro Kanal durch den Manometrikatheter gepumpt. Bei einer peristaltischen Welle des Ösophagus werden die Seitlöcher nacheinander von der Schleimhaut verschlossen. Die Mikroperfusionspumpe versucht einen kontinuierlichen Flow aufrecht zu erhalten und drückt die Seitlöcher frei. Der Druck, den die Pumpe dabei aufbringt, ist direkt proportional der Wandspannung an der Lokalisation des Seitlochs. Dieser Druck wird von den *Druckumwandlern* in elektrische Spannung umgewandelt und an einen *Verstärker* gegeben, der das digitalisierte Signal an einen *PC* weiterleitet. Der *Monitor* bringt die Druckschwankungen der Ösophaguskulatur zur Darstellung.

1.5.7 Impedanzmessung

Die ambulant durchgeführte kombinierte endoluminale Multikanal-24h pH-Metrie und Impedanzmessung misst nicht nur sauren Reflux, wie die konventionelle 24h pH-Metrie,

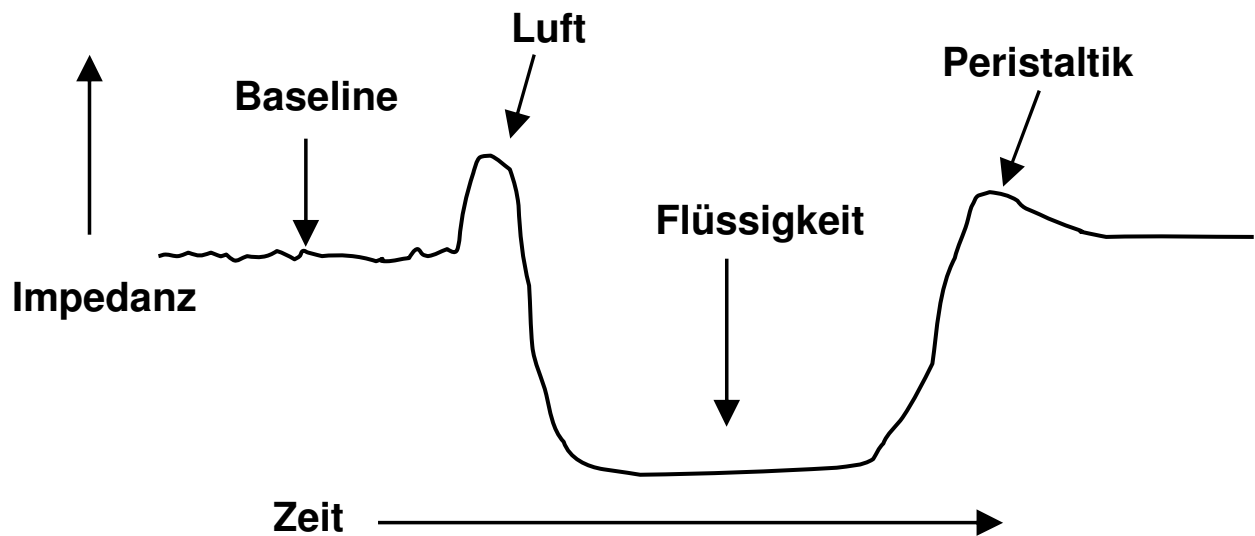


Abbildung 3 zeigt schematisch den Widerstandsabfall während der Impedanzometrie beim Auftreten von Flüssigkeiten im tubulären Ösophagus unabhängig davon, ob der Bolus in ortho- oder retrograder Richtung transportiert wird.

sondern auch schwach-sauren oder nicht-sauren Reflux. Der pH-Abfall ist kombiniert mit der Darstellung eines Widerstandwechsels, der sich im Falle eines Refluxes von distal nach proximal – also retrograd aufbaut oder im Falle eines Schluckaktes prograd darstellt (siehe Abbildung 3 und 4). Im Normalzustand ist der Ösophagus geschlossen, es wird ein hoher Widerstand von 4000 Ohm gemessen.

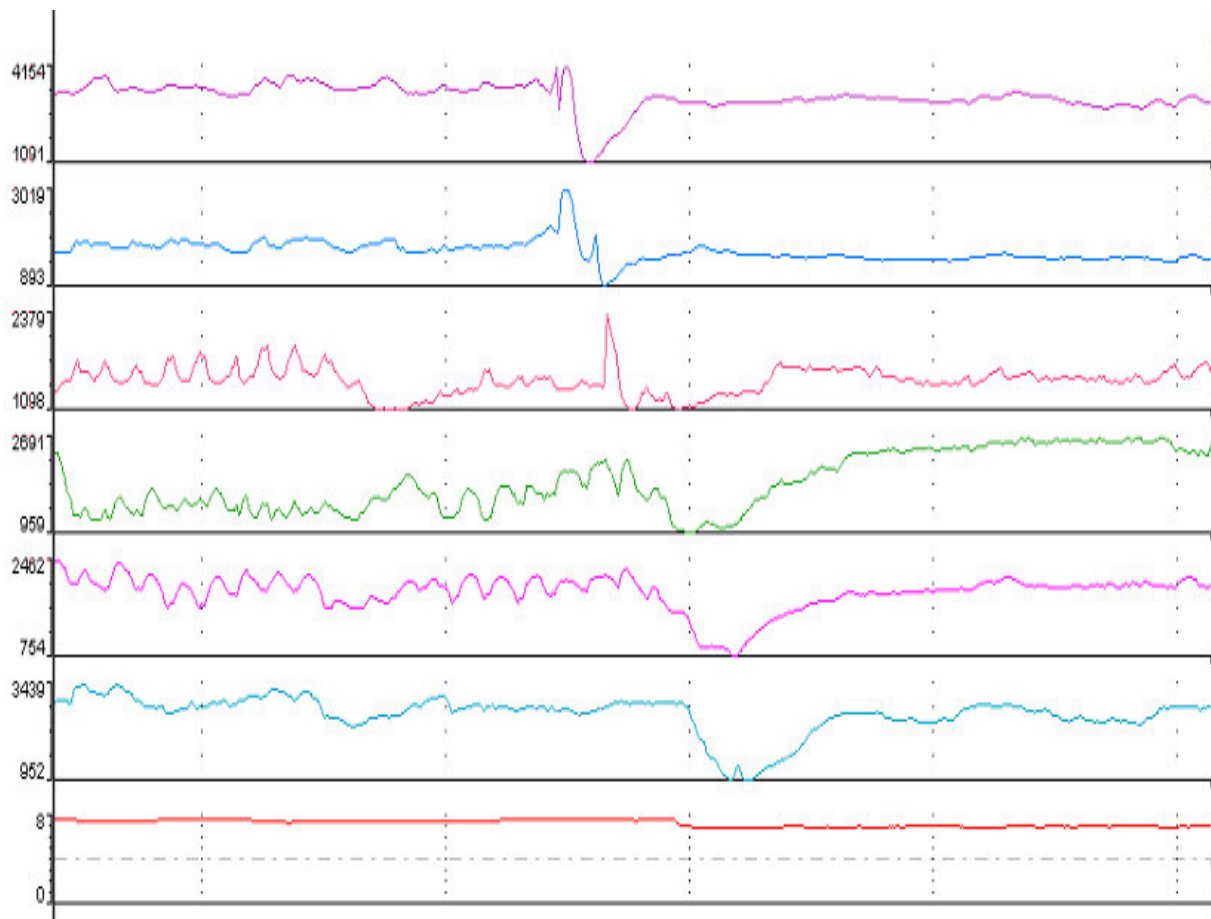


Abbildung 4 zeigt die Impedanzmessung eines prograden Bolustransportes durch den Ösophagus. Es ist kein Abfall im Kanal 7 und 8 erkennbar, die pH-Metrie Kurven zeigen keinen pH-Abfall.

Wird ein Bolus prograd oder retrograd durch den Ösophagus transportiert, fällt der Widerstand auf den Wert Null ab und kommt so zur Darstellung. Ein pH-Abfall ohne Bolustransport kommt nicht zur Darstellung, was ein wesentlicher Unterschied zur konventionellen pH-Metrie darstellt. Ebenso wird die Anzahl der Refluxepisoden errechnet, die ein proximales Migrationslevel von 15 cm erreichen.

Einige Autoren sehen in der kombinierten pH-Metrie-Impedanzmessung einen Paradigmenwechsel in der Diagnostik des gastro-ösophagealen Refluxes [97, 108].

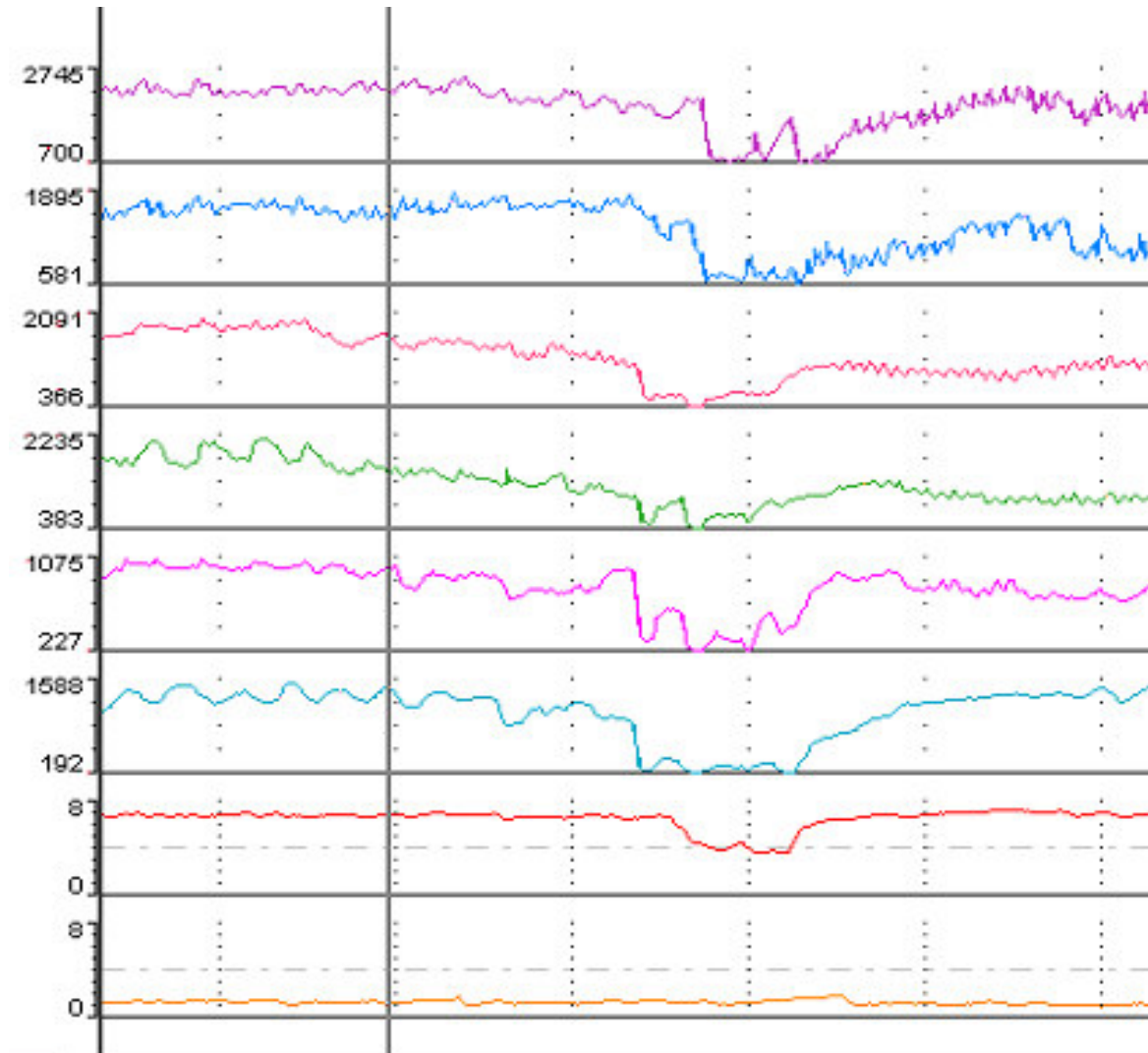


Abbildung 5: Der Widerstandsabfall erfolgt in retrograder Richtung. Kanal 7 und 8 stellen die pH-Kanäle dar. Der retrograde Bolustransport ist mit einem pH-Abfall kombiniert, es liegt ein saurer gastro-ösophagealer Reflux vor. Die x-Achse ist die Zeitachse. Der saure Bolus erreicht ein proximales Migrationslevel von 15 cm vom UÖS ab gerechnet nach proximal.

1.6 Therapie

Allen therapeutischen Optionen – seien diese konservativer, interventioneller oder chirurgischer Natur - ist gemeinsam, eine Beschwerdefreiheit zu erzielen. In Abhängigkeit des Stadiums der Refluxösophagitis, dem Alter und dem Willen der Patienten wird die Therapie individuell, evidenzbasiert angepasst.

1.6.1 Änderung der Lebensgewohnheiten

Die „first line“ Therapie stellt die Änderung der Lebensgewohnheiten dar [56]. Dazu gehört: Das Kopfende vom Bett zu erhöhen, die letzte Mahlzeit vor dem Schlafengehen frühzeitig einzunehmen, die Vermeidung säurestimulierender Nahrung (Alkohol, Rauchen und Kaffee, säurehaltige Getränke etc.) und Vermeidung von Nahrung, die relaxierend auf den UÖS wirken (Fett, Minze). Darüber hinaus sind folgende Punkte zu berücksichtigen: Eine strenge Medikamentenapplikation (u.a. Anticholinergika, Nitropräparate, Kalziumantagonisten), Gewichtsreduktion, Normalisierung und Abbau von Stress sowie Vermeidung einengender Kleidung [27].

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Nach dem Versagen der Änderung der allgemeinen Lebensgewohnheiten wird bei anhaltender Beschwerdesymptomatik eine medikamentöse Therapie erforderlich [20]. Ausschlaggebend für die Pharmakotherapie ist die Supprimierung der Säuresekretion des Magens [50, 117]. Durch eine Veränderung des Magen-pH ist es möglich, Beschwerdefreiheit zu erzielen und in 75 % der Fälle eine Refluxösophagitis erfolgreich zu behandeln [111]. Es kommen Protonenpumpenhemmer (PPI), H₂ Antagonisten, Alginate und Filmbildner zum Einsatz. Eine selektive pharmakologische Tonussteigerung des UÖS ist derzeit nicht möglich.

Italienische Autoren [111] konnten in einer großen Studie zeigen, dass, ähnlich wie bei der Akuttherapie, auch bei einer notwendigen Rezidivprophylaxe die PPI allen anderen auf dem Markt befindlichen Präparaten signifikant überlegen sind und dass eine Kombinationstherapie keine Vorteile bieten würde – außer zusätzliche Kosten. So hat sich die symptomatische

Behandlung mit dieser etablierten und rentablen Substanzgruppe inzwischen weltweit durchgesetzt [16, 41].

Über die verschiedenen Therapiekonzepte wird der Patient ausführlich aufgeklärt und über allgemeine Maßnahmen informiert. Die Bedarfsmedikation wird hinsichtlich der relaxierenden Wirkung auf den UÖS genau überprüft, um den gastro-ösophagealem Reflux nicht zu begünstigen [91].

1.6.3 Operationsverfahren

Während die medizinische Behandlung der Refluxerkrankung eine Minderung von Symptomen bewirkt, ist es durch die Antireflux-Operation möglich, die muskuläre Barriere im unteren Ösophagusabschnitt wieder herzustellen. Der mechanisch insuffiziente Sphinkter wird mechanisch repariert. Durch Wiederherstellung der Barrierefunktion der intrinsischen Muskelkompetenz wird das Zurückfließen der Magensäure in die Speiseröhre verhindert. Insofern stellt die chirurgische Therapie im Gegensatz zu den anderen Therapieoptionen eine kausale Therapie dar.

Die Operation erfolgt in Vollnarkose und wird als laparoskopischer Eingriff standardmäßig durchgeführt. Dadurch können bei Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung ebenso effektive wie dauerhafte Erfolge erzielt werden [112]. Vor allem Patienten, bei denen eine Insuffizienz des UÖS durch eine stationären Manometrie gefunden, bzw. ein saurer Reflux mittels einer ambulanten 24-Stunden-pH-Metrie nachgewiesen werden konnte, können wirklich von einer Antirefluxoperation profitieren [43].

Die Indikation für eine Antirefluxplastik ist gegeben, wenn sich Refluxsymptome tendenziell verschlechtern, ein pathologischer DeMeester Score in der 24h pH-Metrie nachweisbar ist, Komplikationen der Refluxerkrankung vorliegen (z.B. Asthma bronchiale), eine schwere Ösophagitis II-III° zu behandeln, ein wiederholtes Refluxrezidiv mit Steigerung der Medikamentendosis zu beobachten ist, ein pathologischer alkalischer Reflux gemessen oder eine Medikamentenunverträglichkeit diagnostiziert wird [3, 81]. Somit gilt ein nachweisbarer Leidensdruck der Patienten mit deutlicher Einschränkung ihrer Lebensqualität als berechtigte Indikation für diesen chirurgischen Eingriff [43].

Verschiedentlich ist postuliert worden, dass die Entstehung eines Barrettkarzinoms durch eine Antireflux-Operation im Sinne einer Fundoplikatio verhindert werden kann.

In einer Studie aus den USA gingen die Autoren gezielt dieser Frage nach. Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von 946 Patienten analysiert, die sich zuvor einer Fundoplikatio unterzogen hatten und mit einer Gruppe mit nicht operierter Refluxkrankheit und ohne Refluxsymptomen verglichen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Fundoplikatio nicht vor einer Entwicklung eines Barrettkarzinoms schützt, auch wenn das Risiko relativ gering ist. Gleiches gilt für die medikamentöse und interventionelle Therapie [106].

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung von Patienten und Probanden

In einem Zeitraum von 01.01.2008 bis 30.04.2008 wurden 168 Patienten im Manometrielabor der Chirurgischen Klinik Tübingen untersucht und bei 56 Patienten prospektiv eine gastroösophageale Refluxerkrankung diagnostiziert. Davon waren 28 Patienten weiblichen (50 %) und 28 männlichen Geschlechts (50 %). Das durchschnittliche Alter aller Patienten lag bei 46 Jahren, das der Frauen bei 56 Jahren und das der Männer bei 49 Jahren. Der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste war 80 Jahre alt.

In der Kontrollgruppe waren 19 gesunde Probanden, ohne Beschwerdesymptomatik und ohne medikamentöse oder operative Vorbehandlung. Die Zahl der weiblichen Probanden betrug 17 die der männlichen 2. Das Durchschnittsalter war 43 Jahre.

2.1.2 Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten jeden Alters ohne restriktive Geschlechtspräferenz sowie unabhängig von der Ätiopathogenese der Erkrankung aufgenommen und untersucht. Auch Patienten, bei denen die allgemeine Operabilität in Frage stand, wurden nicht ausgeschlossen .

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die keine Einwilligung für die geplanten Untersuchungen gaben, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2.1.4 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 3 Gruppen. Zuordnungskriterien waren die zugrunde liegende Erkrankung sowie der Body Mass Index. In Gruppe I wurden gesunde Probanden ohne Oberbauchbeschwerden erfasst, die auch keine vorangegangene Operation in diesem Gebiet hatten, in Gruppe II wurden Patienten mit einer messtechnisch evaluierten gastroösophagealen Refluxerkrankung erfasst, und in Gruppe III waren Patienten mit einer morbiden Adipositas und einer GERD Erkrankung.

2.2 Studiendesign

Die Durchführung der Studie wurde bei jedem Teilnehmer in der gleichen standardisierten Weise durchgeführt. Die Teilnehmer wurden beim Erstbesuch im Manometrielabor der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen zunächst anhand eines ausführlichen Anamnesebogens hinsichtlich Dauer, Frequenz und Intensität ihrer Beschwerden befragt (Fragebogen siehe Tabellenanhang). Nach Anamneseerhebung und Einholen der Zustimmung des Patienten erfolgte die stationäre Ösophagusmanometrie. Nach einer Nüchterphase über Nacht wurde zuerst die Druckmessung der Speiseröhre vorgenommen, um die Ober- und Unterkante des UÖS für die korrekte Lage der Impedanzmesssonde zu gewinnen. Die kombinierte pH-Metrie-Impedanzmeßsonde wurde geeicht und die proximale pH-Elektrode 5 cm oberhalb des unteren Ösophagussphinkters platziert. Danach wurden die Patienten mit der Aufforderung nach Hause entlassen, den Tag normal zu gestalten. Essen, Trinken und der Schlaf- Wachrhythmus sollte so organisiert werden, dass die Werte für das alltägliche Leben repräsentativ waren. Vom Arbeiten waren die Patienten und Probanden freigestellt.

Am darauf folgenden Morgen wurden die Teilnehmer wieder in der Klinik gesehen, und das Kathetersystem mit dem Datenlogger vom Patienten entfernt. Die Daten wurden in einen

Computer eingespeist und softwaremäßig ausgewertet. Die Dokumentation erfolgte ebenfalls computergestützt.

2.3 Die Durchführung der Messungen

2.3.1 Die stationäre Ösophagusmanometrie

Vor jeder neuen Messung wurde die gesamte Messkette auf ihre Funktionstüchtigkeit hin überprüft. Nach Fertigstellung des anamnestischen Fragebogens (siehe Tabellenanhang) und der detaillierten Aufklärung über die bevorstehende Untersuchung wurden die Rachenhinterwand sowie ein Nasenloch mit einem lokalen Betäubungsmittel (Xylocain^R) eingesprüht. Derweil das Betäubungsmittel einwirkte, wurde der Manometriekatheter mit der Mikroperfusionspumpe konnektiert, und die Zeit bis zu seiner vollständigen Füllung genutzt, die persönlichen Daten des Patienten im PC zu dokumentieren. Sodann konnte die Eichung des Messkatheters vorgenommen werden.

Die Systemeichung fand auf 2 Druckniveaus statt. Das System wurde zunächst auf das unterste Druckniveau 0 mmHg geeicht, und danach auf das Druckniveau 50 mmHg. Dabei entsprach das Nullniveau etwa der Höhe des Magenniveaus am liegenden Patienten. Anschließend erfolgte die Auswertung der Messdaten am Computer.

Der Messkatheter wurde zunächst am sitzenden Patienten transnasal 60 bis 70 cm bis in den Magen vorgeschoben, so dass alle Messpunkte im Magen zu liegen kamen. Für die anschließende Messung nahm der Patient die Rückenlage ein. Vor Beginn des Speichermodus der Untersuchung wurde eine In-situ-Eichung durchgeführt. Nach der Nulleichung erfolgte die Bestimmung des UÖS anhand der Station-pull-through-Methode [6]. Hierbei wurde der Manometriekatheter in 1 cm Schritten vom Magen durch die Hochdruckzone des gastroösophagealen Ösophagus zurückgezogen [93].

Folgende Variablen wurden mit der Ösophagusmanometrie bestimmt:

- Höhe der Kontraktionsamplituden
- Ruhedruck des UÖS (mmHg)

2.3.2 Ambulante 24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus

Nach der stationären Ösophagusmanometrie, mit Feststellung der Lokalisation der Ober- und Unterkante des UÖS, wurden bei derselben Visite die ambulante 24-Stunden-Impedanz-pH-Metrie standardisiert durchgeführt [93]. Für die Untersuchung war der Patient nüchtern und die medikamentöse Therapie mit säureblockierenden Medikamenten war für einen Zeitraum von einer Woche abgesetzt.

Als pH-Metrie-Meßsonde kam eine 201 cm lange zwei Punkt Sonde der Firma Sandhill Scientific, Inc Highlands Ranch, CO, USA, mit einem Durchmesser von 2 mm zum Einsatz. Die Referenz- oder Nullelektrode ist in den Katheter eingebaut und braucht deswegen nicht extern platziert werden. Die Sonde besteht aus zwei Glaselektroden, die im Abstand von 15 cm positioniert sind. Die gesamte Messsonde trägt zu diesen beiden pH-Elektroden noch sechs Impedanzmesseinheiten.

Die Untersuchung beginnt mit der zwei Punkt pH-Metrie Eichung in einer Pufferlösung von pH 7 und pH 1 bei Raumtemperatur. Die Messsonde wird bevorzugt durch die Nasenöffnung eingeführt, durch die mit dem Manometrikatheter die Passage durch den Nasopharynx bereits erwiesen ist. Die Sondenplatzierung erfolgte wieder am sitzenden Patienten. Um Missempfindungen des Patienten zu vermeiden, sollte der Patient mehrmals schlucken, was durch gleichzeitiges Trinken kleiner Wasserschlucke mittels Strohhalm erleichtert wurde. Die pH-Metriesonde wurde bis in den Magen vorgeschoben und dann soweit zurückgezogen, bis die proximale pH-Elektrode 5 cm oberhalb der Oberkante des UÖS platziert war. Durch das Rückzugsmanöver streckt sich der Messkatheter, und die Höhenlokalisierung des Katheters stimmt mit den anatomischen Verhältnissen überein. Die korrekte Position der Sonde ist zusätzlich an zwei verschiedenen pH-Werten auf dem Display des Datenaufnahmegeräts abzulesen, initial ist normalerweise der ösophageale Wert alkalisch, im Magen sauer.

Als Datenspeichergerät kam der batteriebetriebene Datenlogger „Sleuth Monitoring System“ der Firma Sandhill Scientific, Inc Highlands Ranch, CO, USA, zum Einsatz. Die Speicherkapazität beträgt 2 Gigabyte.

Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, während der 24-Stunden-Messung Funktionstasten auf dem Datenlogger zu bedienen. Die liegende Position sollte markiert werden, Essen angezeigt, und ggf. die Symptomtrias Sodbrennen, Regurgitation und retrosternales Brennen mit einem Marker für die Auswertung versehen werden. Eine spezielle Diät oder ein restriktiver Konsumverzicht wurde nicht empfohlen. Die Patienten wurden aufgefordert, sich wie gewohnt zu verhalten und das Gewohnte zu essen und zu trinken, da die 24-Stunden-pH-

Metrie einen für die Ernährungsweise und Aktivitäten der Patienten typischen Tagesablauf abbilden sollte [32, 47]. Die Messzeit war auf 24 Stunden angesetzt.

Die pH-Metrieuntersuchung wurde am Folgetag durch das Entfernen der Sonde und die Übertragung der gespeicherten Informationen auf den Computer beendet. Die Auswertung der pH-Metriedaten erfolgte computergestützt zusammen mit der Auswertung der Impedanzdaten. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm BioView, Version 5.4.3. der Firma Sandhill Scientific, Inc Highlands Ranch, CO, USA.

Folgende Parameter wurden bei der pH-Metrie in aufrechter und liegender Position sowie beim Essen erhoben:

	Normwerte
• Dauer (Std./min)	24h
• Zahl der Refluxepisoden (#)	48
• Zahl der Refluxepisoden länger als 5min (#)	3
• Längste Refluxepisode (min)	19
• Gesamtzeit pH unter 4,00 (%)	4.4
• DeMeester Score	14.7

2.3.3 Die Impedanzmessung

Mit dem Legen der pH-Metrie Sonde war die Platzierung der Impedanzmesssonde bereits mit erfolgt. Die Auswertung wurde ebenfalls mit dem oben genannten Softwareprogramm der Firma Sandhill Scientific, Inc Highlands Ranch, CO, USA, durchgeführt.

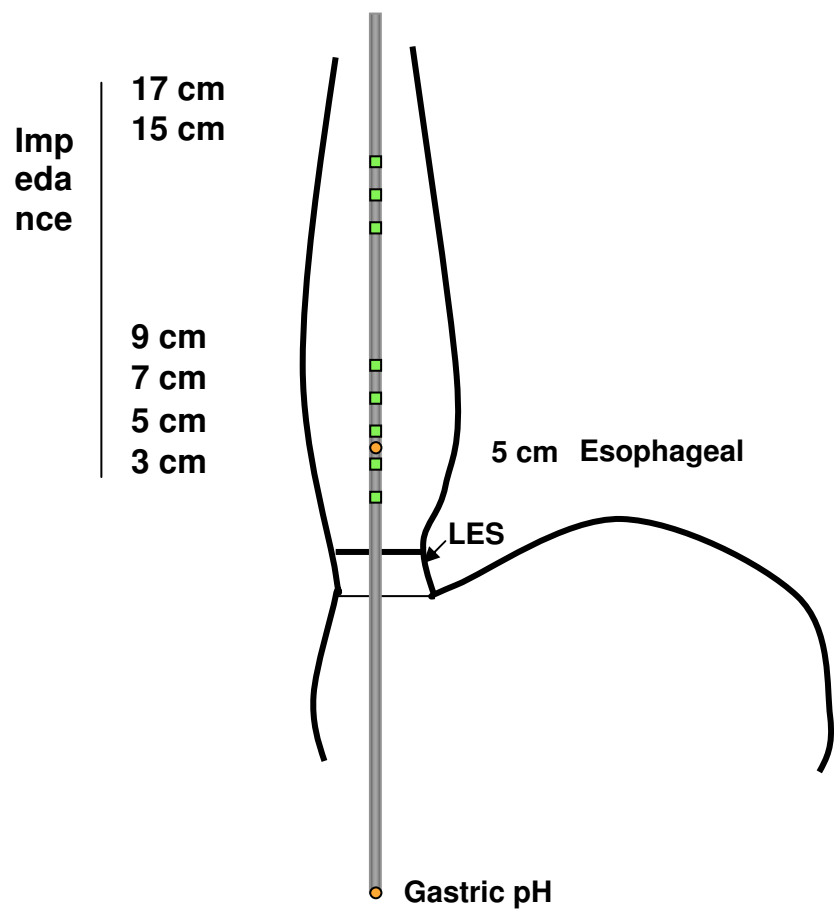


Abbildung 6 zeigt die Platzierung des Impedanz-pH-Metriekatheters in situ. Es finden sich zwei rot markierte pH-Elektroden, eine im Magen und eine im distalen Ösophagus. Die benachbarten Elektroden für die Impedanzmessung sind grün markiert.

Alle computermäßig ausgewerteten Analysen wurden im Zuge der Studie visuell von einem erfahrenen Untersucher nachgearbeitet, um Artefakte und Auswertefehler zu eliminieren.

2.4 Ziele der Arbeit

Folgende Fragen sollte die Arbeit klären:

- Welche Unterschiede zeigen die Höhen der Kontraktionsamplituden im Vergleich der Gruppen?
- Wie unterscheidet sich die Kompetenz des UÖS in den Gruppen?
- Wie ändert sich der DeMeester Score im Vergleich der Gruppen?
- Zeigen Refluxer und adipöse Patienten unterschiedlich viel sauren Reflux?
- Gibt es nicht-sauren Reflux und ist er unterschiedlich in den Gruppen?
- Ist der nicht-saure Reflux abhängig von der Körperposition?
- Wie hoch ist das Migrationslevel bei der Impedanzmessung in den untersuchten Gruppen?
- Zeigen die Refluxdaten ein Ergebnis, das von der konventionellen pH-Metrie abweicht?

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wurden die Softwareprogramme Microsoft Office Excel Version 2006 sowie JMP Version 4.0 (Unterprogramm SAS) benutzt. Aus den einzelnen Messwerten wurden für jede Gruppe Mittelwerte und Mediane unter Beachtung der einzelnen Körperpositionen (aufrecht, liegend) und Alimentationsphasen sowie in Abhängigkeit der Lokalisation des jeweiligen Druckaufnehmers berechnet. Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als Signifikanzniveau angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und Probanden

3.1.1 Alter der Patienten und Probanden

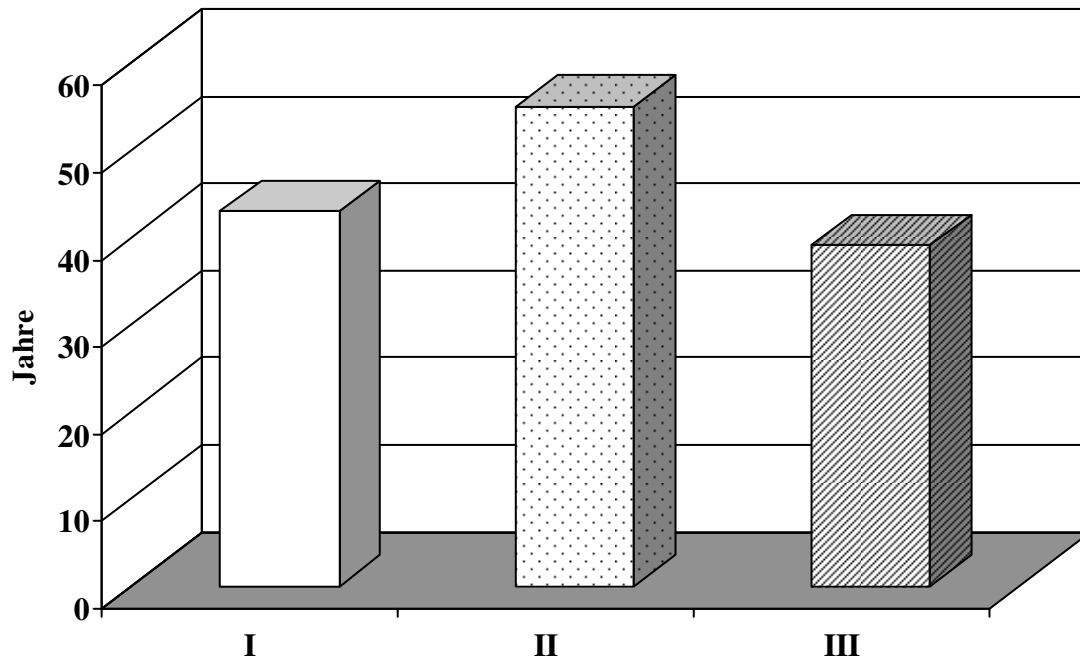


Abb.1: Das Durchschnittsalter der Patienten und Probanden betrug 46 Jahre. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht nachweisbar.

Das Durchschnittsalter aller Studienteilnehmer betrug 46 Jahre. Das mit 39 Jahren geringste Durchschnittsalter lag bei Gruppe III, den Adipositas-Patienten, das höchste Durchschnittsalter mit 55 Jahren bei Gruppe II, den Reflux-Patienten. Das mittlere Alter von Gruppe I, den Kontrollgesunden, lag bei 43 Jahren.

3.1.2 Gruppeneinteilung der Patienten und Probanden

3.1.2.1 Anzahl der Patienten und Probanden

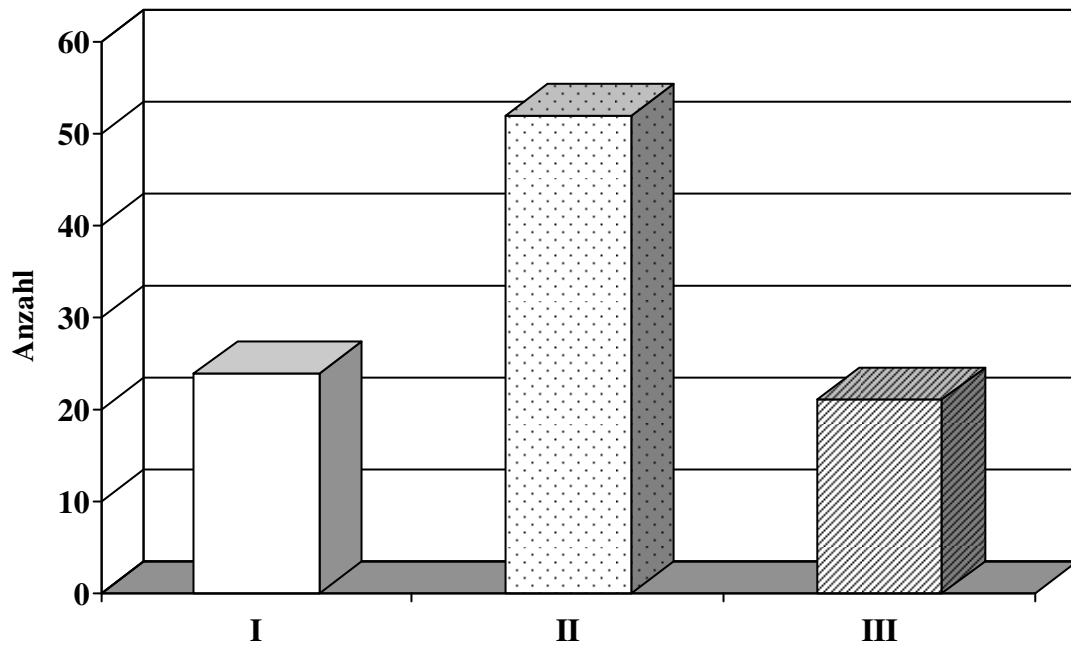
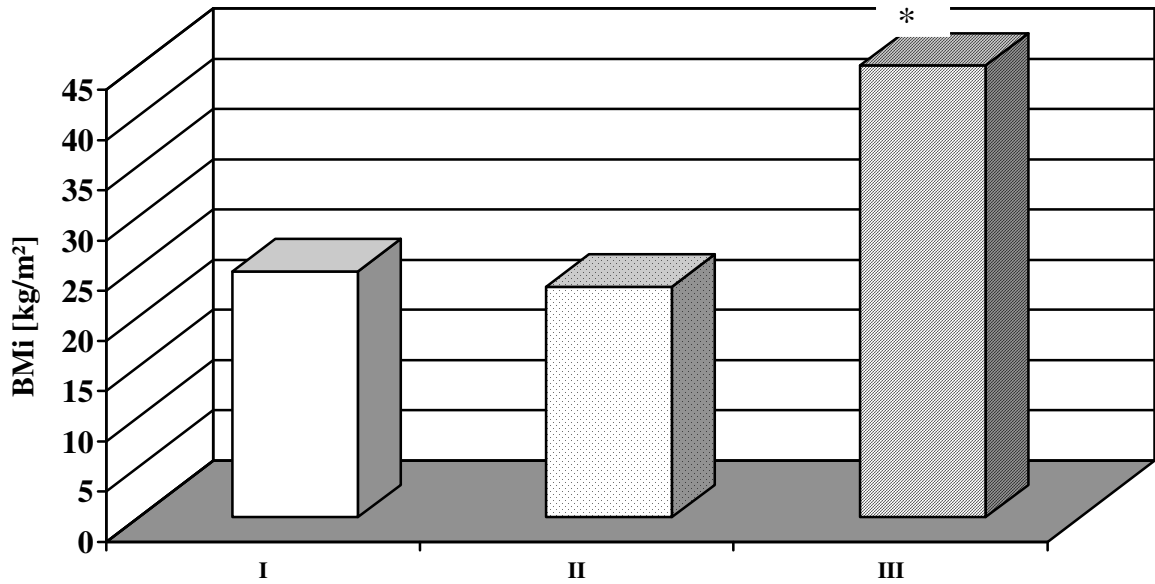


Abb. 2: Anzahl aller Studienteilnehmer (Gruppe I: gesunde Probanden, Gruppe II: Reflux-Patienten, Gruppe III: Adipositas-Patienten)

Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer betrug 95 Patienten und Probanden, die sich unterschiedlich stark auf die einzelnen Gruppen verteilten.

Die meisten Studienteilnehmer konnten der Gruppe II, den Reflux-Patienten zugeordnet werden.

3.1.2.2 Der Body Mass Index der Patienten und Probanden



*p<0.002

Abb. 3: Darstellung des Body Mass Index (BMI) aller Studienteilnehmer

Der BMI in Gruppe III unterschied sich signifikant von Gruppe I und II. Der mittlere Body Mass Index aller Studienteilnehmer betrug 29 kg/m². Dabei konnte die Gruppe III, welche die Adipositas-Patienten enthielt, den höchsten durchschnittlichen BMI von 45 kg/m² aufweisen. Den niedrigsten und somit auch gleichzeitig dem Normalgewicht entsprechenden mittleren BMI von 23 kg/m² war Gruppe II zuzuordnen.

3.1.2.3 Altersverteilung der Untersuchten Gruppen

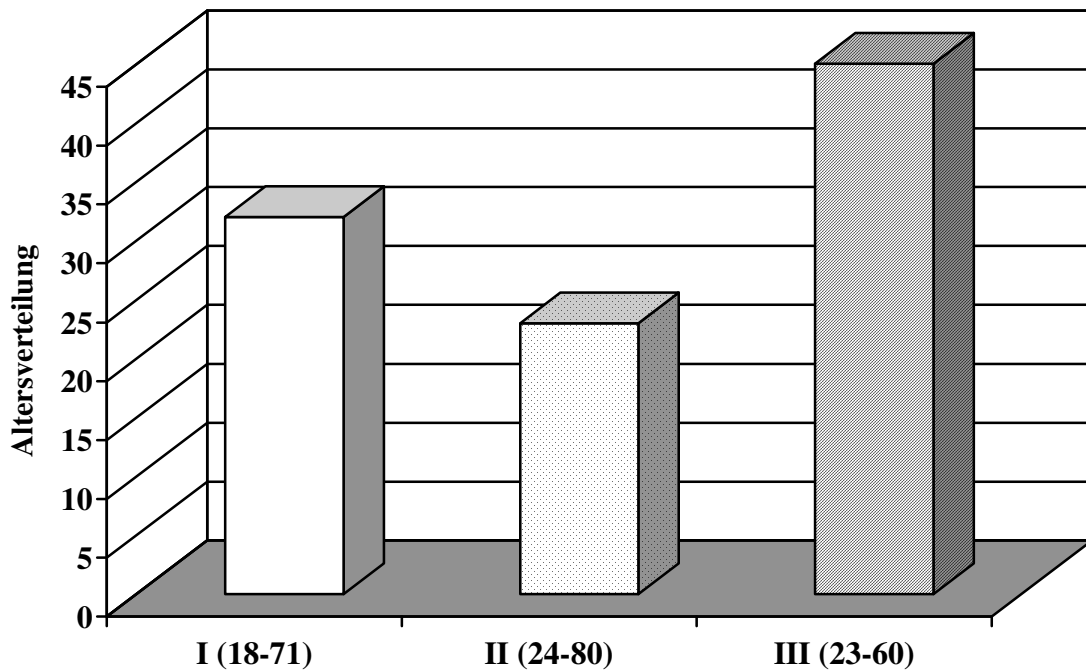


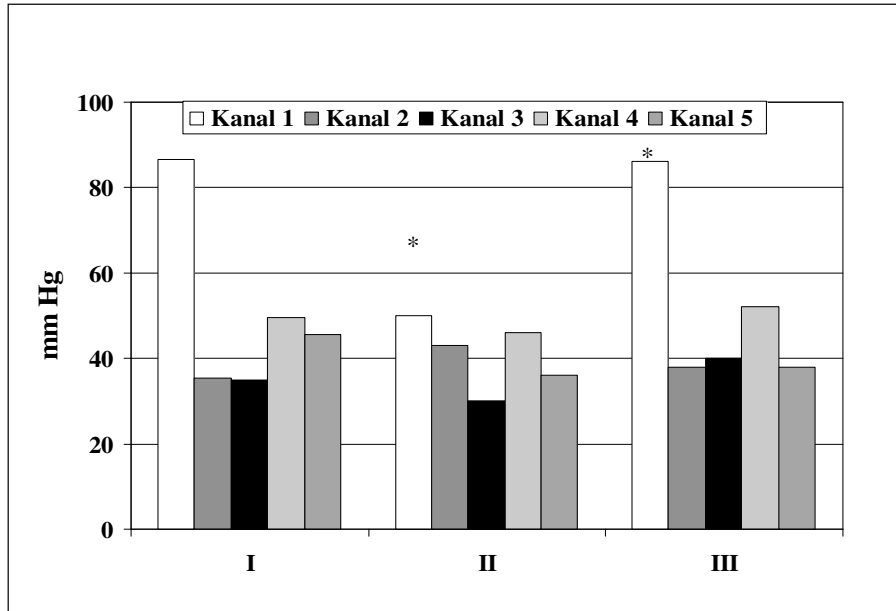
Abb. 4: Die Altersverteilung ist ausgeglichen und weist keine signifikanten Unterschiede auf

Der jüngste Teilnehmer dieser Studie fand sich in Gruppe I (gesunde Probanden) und war 18 Jahre alt, während der älteste Teilnehmer der Gruppe II mit 80 Jahren den Reflux-Patienten zugeordnet werden konnte.

In Gruppe III, der Adipositas-Patienten war der jüngste Teilnehmer 23 Jahre, und der älteste Teilnehmer 60 Jahre alt.

3.2 Ergebnisse der stationären Manometrie

3.2.1 Kontraktionsamplituden für nasse Schluckakte Kanal 1-5



*p<0.02

Abb. 5: Vergleich der Kontraktionsamplituden für nasse Schluckakte in den Kanälen 1-5

a) Kanal 1

Gruppe II wies mit einer mittleren Kontraktionsamplitude von 50 mmHg den geringsten Wert auf. In Kanal 1 waren Gruppe II und III im Vergleich zu den Kontrollgesunden signifikant verschieden.

b) Kanal 2

Die Gruppe II hatte mit einer mittleren Amplitude von 43 mmHg im Kanal 2 die höchste, Gruppe I die geringste Kontraktionsamplitude mit 35,5 mmHg. Alle Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

c) Kanal 3

Für nasse Schluckakte wurden im Kanal 3 keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen. Es wurde in Gruppe II eine mittlere Kontraktionsamplitude von 30 mmHg gemessen, sowie auch Gruppe I, Kontroll-Gesunde, mit einer mittleren Amplitude von 33 mmHg.

d) Kanal 4

Mit einer mittleren Kontraktionsamplitude von 52 mmHg zeigte Gruppe III die höchste Kontraktionsamplitude, während Gruppe II, Refluxer, die geringste mittlere Kontraktionsamplitude aufweisen konnte. In Kanal 4 wurden keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe nachgewiesen.

e) Kanal 5

Alle Patientengruppen zeigten keine signifikante Abweichung von der Kontrollgruppe.

3.2.2 Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters (UÖS)

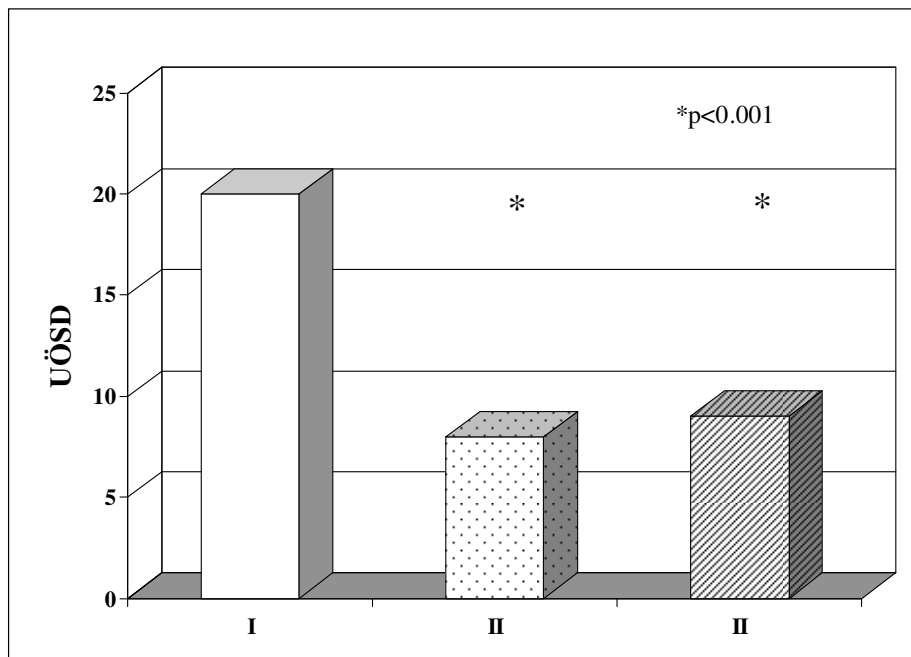
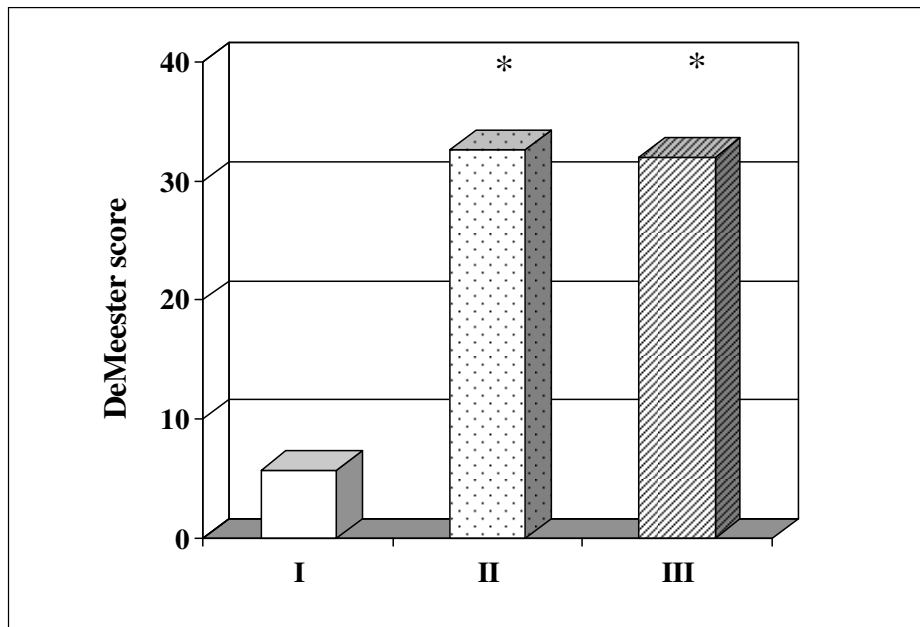


Abb. 6: Der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters im Vergleich der untersuchten Gruppen

Auffällig ist, dass die Gruppe II mit 8 mmHg und die Gruppe III mit 9 mmHg am deutlichsten von der Kontrollgruppe unterschieden sind. Die Patienten der Gruppen II und III zeigten einen statistisch signifikant ($p < 0.001$) niedrigeren UÖSD als die Teilnehmer von Gruppe I.

3.3 Ergebnisse der 24-h-pH-Metrie

3.3.1 DeMeester Score



* $p < 0.0001$

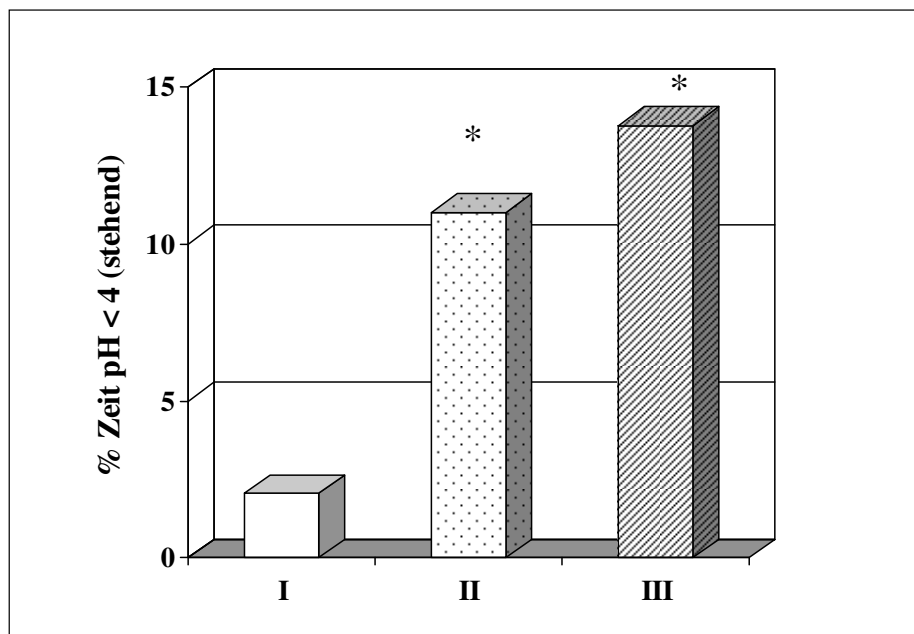
Abb. 7: Der DeMeester Score gibt den Grad des pathologischen sauren Refluxes an. Er setzt sich zusammen aus vier verschiedenen Parametern, die unter 2.3.2. beschrieben sind. Entsprechend der Fragestellung der Arbeit zeigten die Patientengruppen im Vergleich zu den Kontrollgesunden einen hochpathologischen DeMeester Score ($p < 0.0001$) für sauren Reflux.

Im Vergleich der Gruppen zeigte Gruppe II und III einen signifikant pathologischen Reflux gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0.001$).

3.3.2. Fraktionszeit des pH-Wertes < 4 in der 24h pH-Metrie

3.3.2.1 Analyse der Fraktionszeit < 4 im Stehen

Zur Analyse der Fraktionszeit wurden verschiedene Körperpositionen (stehend, liegend) berücksichtigt.



* $p < 0.01$, Gr. I vs II - III

Abb. 8: Darstellung der Veränderung der Fraktionszeit pH < 4 in aufrechter Körperposition

Die längste kumulative Refluxzeit, in der ein pH unter 4 gemessen wurde, erreichte Gruppe III mit einem Wert von 13,8 %. Die kürzeste kumulative Refluxzeit wurde bei Gruppe I mit 2,05 % registriert. Die Fraktionszeit pH < 4 ist der sensibelste Parameter der 24h pH-Metrie. Die Patientengruppen II und III unterschieden sich daher erwartungsgemäß signifikant von der Kontrollgruppe ($p < 0.01$).

3.3.2.2 Analyse der Fraktionszeit < 4 im Liegen

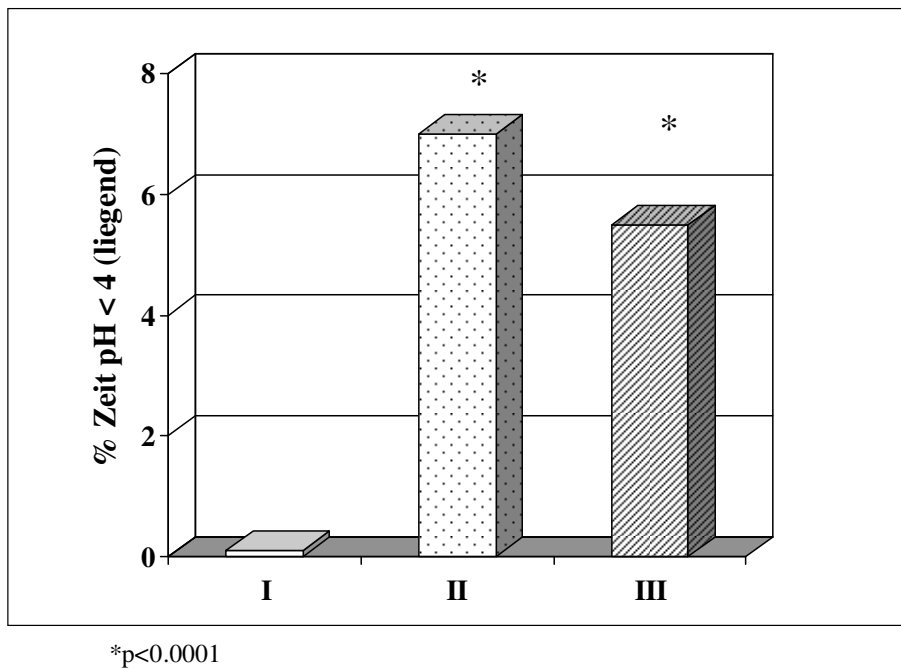
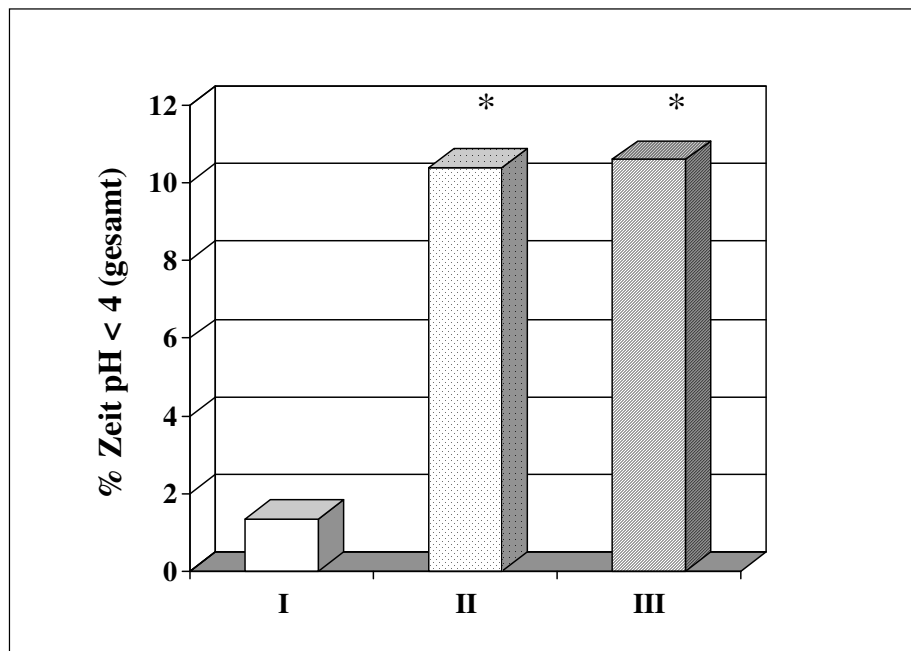


Abb. 9: Darstellung der Veränderung der Fraktionszeit pH < 4 in liegender Körperposition. Die Patientengruppen zeigen auch im Liegen eine pathologisch verlängerte Fraktionszeit des pH unter 4 in 24h, ($p < 0.0001$).

Bei Gruppe II konnte der höchste Wert von 7 % für die kumulative Refluxzeit registriert werden, während unser Probandenkollektiv Normwerte aufwies und somit als Kontrollgruppe signifikant von den Patientengruppen unterschieden war. In Gruppe I betrug der pH-Wert 0,1 %.

3.3.2.3 Analyse der Fraktionszeit < 4 gesamt



*p<0.001

Abb. 10: Zusammenfassung der Fraktionszeiten im Stehen und Liegen. Daraus ergab sich eine Fraktionszeit pH < 4 gesamt unabhängig von der Körperposition

Unabhängig von stehender oder liegender Körperposition ist in Gruppe I keine pathologische Fraktionszeit unter pH 4 gemessen worden und unterscheidet sich darin signifikant von den Patientengruppen. In Gruppe I wurde eine Refluxzeit von 1,35 % gemessen. Ein hochsignifikanter Unterschied wurde zwischen den Patientengruppen und Kontrollgesunden gefunden. ($p < 0.001$).

3.3.3 Die Anzahl der Refluxepisoden in 24h in der pH-Metrie

Da in der kombinierten pH-Metrie-Impedanzmessung nicht nur der saure Reflux, sondern auch der schwache und nicht-saure Reflux in Abhängigkeit von der Körperposition gemessen werden kann, zeigen die folgenden Tabellen unter 3.3.3.1. die Anzahl der sauren Refluxepisoden, und unter 3.3.3.2. die nicht-sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit unterschiedlicher Körperpositionen.

3.3.3.1 Die Anzahl der sauren Refluxepisoden

Zur Analyse der sauren Refluxepisoden wurden verschiedene Körperpositionen (stehend, liegend) berücksichtigt.

3.3.3.1.1 Die Anzahl der sauren Refluxepisoden im Stehen

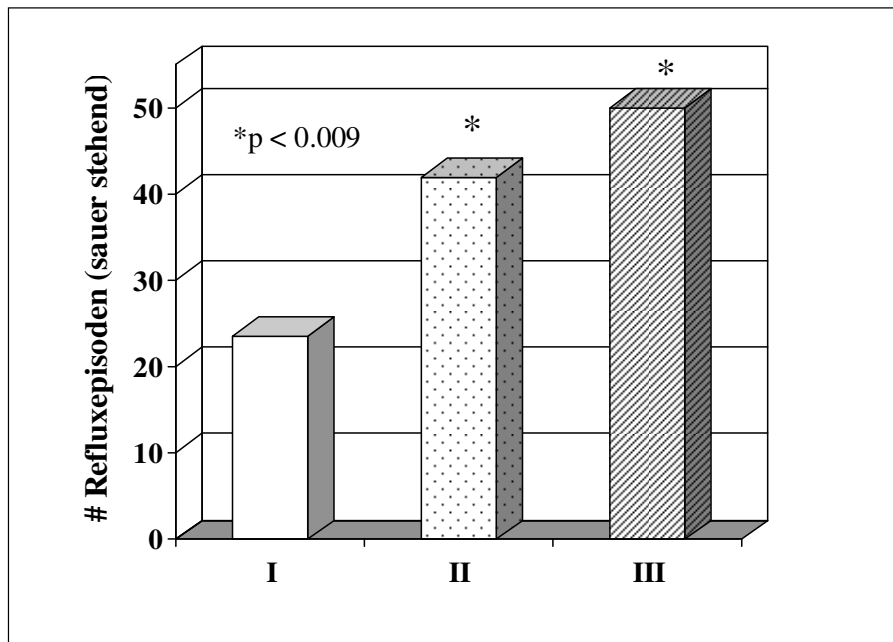
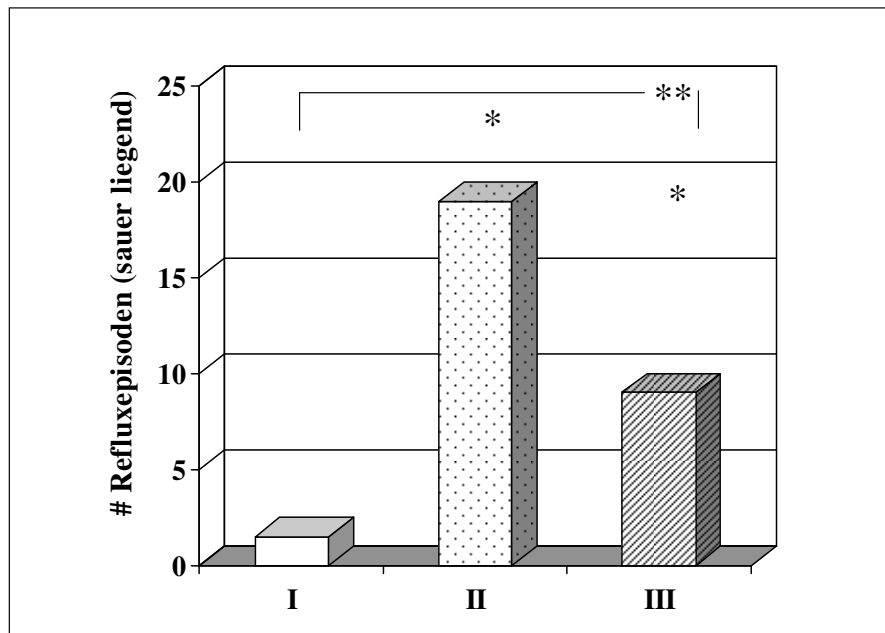


Abb. 11: Darstellung der sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit von aufrechter Körperposition

In aufrechter Körperposition fand sich bei Gruppe II und III eine signifikant größere Anzahl von Refluxereignissen ($p < 0.009$). Gruppe III erreichte mit einer Anzahl von 50 Refluxepisoden in aufrechter Körperposition das Maximum. Das gesunde Probandenkollektiv hatte während des Untersuchungszeitraumes in dieser Position die geringste Anzahl an sauren Refluxepisoden, und somit lag das Minimum bei 23,5.

3.3.3. 1.2 Die Anzahl der sauren Refluxepisoden im Liegen



* $p < 0.009$, Gr. I vs II-III

** $p < 0.04$, Gr I vs III

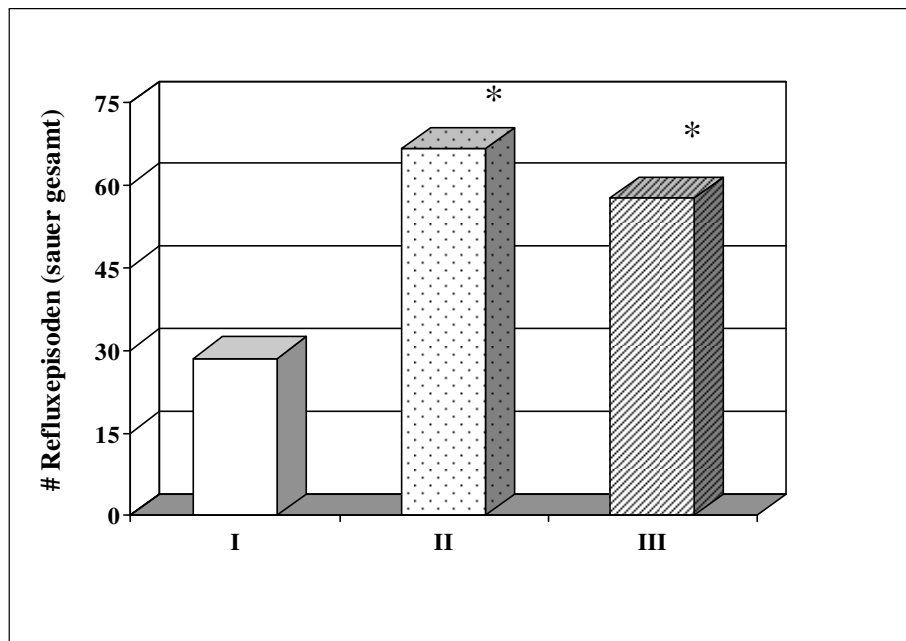
Abb. 12: Darstellung der sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit von liegender Körperposition

Es fanden sich nicht nur signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe, sondern auch zwischen Gruppe II und III.

In liegender Körperposition zeigte sich auch ein signifikant gehäuftes Auftreten saurer Refluxereignisse. In Gruppe II wurde mit 19 Refluxepisoden die höchste Anzahl gemessen, gefolgt von 9 in Gruppe III. Die Kontrollgruppe wies 1,5 Refluxepisoden im Liegen auf.

Die Werte unterschieden sich nicht nur zwischen der Kontrollgruppe und den Patientengruppen, sondern auch die Patientengruppen waren untereinander mit $p < 0.04$ signifikant unterschieden.

3.3.3.1.3 Die Anzahl der sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition



* $p < 0.009$; Gr I vs II-III

Abb. 13: Darstellung aller sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

Die Gesamtzahl aller sauren Refluxepisoden während der Untersuchungszeit lag in Gruppe II bei 66,6 Episoden. In Gruppe III wurden insgesamt 57 saure Refluxepisoden gemessen. In Gruppe I war die Refluxanzahl erwartungsgemäß mit 28 Refluxepisoden am Tag und in der Nacht unter dem pathologischen Schwellenwert von 47. Die Gruppen II und III waren signifikant von der Gruppe I unterschieden ($p < 0.009$).

3.3.3.2 Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden

Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden wurde in verschiedenen Körperpositionen, stehend, liegend und unabhängig von der Körperposition gemessen, um Tag- und Nachtreflux voneinander unterscheiden zu können.

Tagrefluxer entwickeln ihren gastroösophagealen Reflux überwiegend im Stehen, während Nachtrefluxer pathologische Säurewerte im Ösophagus vorwiegend im Liegen entwickeln.

3.3.3.2.1 Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden im Stehen

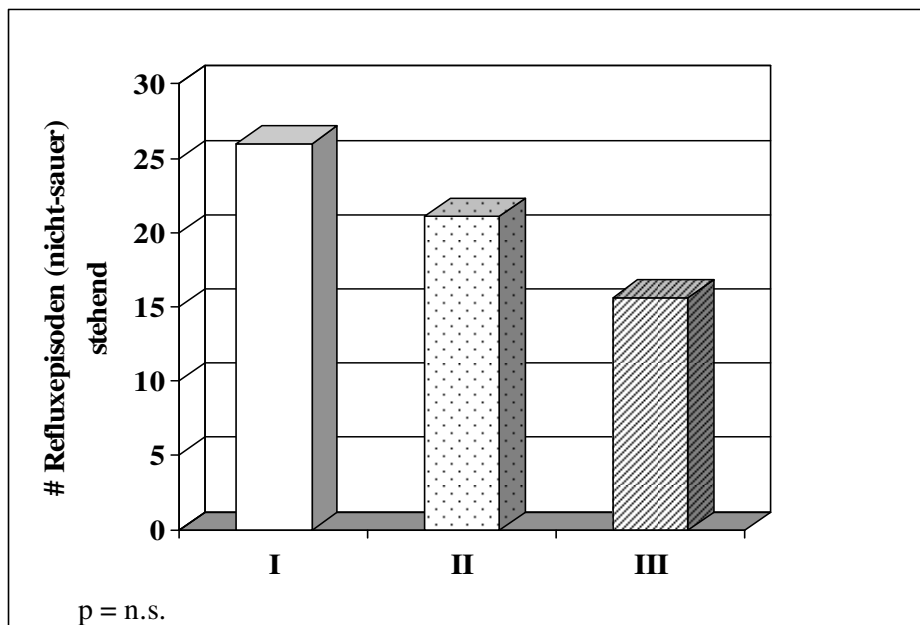


Abb. 14: Signifikante Unterschiede der nicht-sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit der aufrechten Körperposition im Vergleich der Gruppen wurden nicht gemessen.

Die nicht-sauren Refluxepisoden zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in aufrechter Körperposition zwischen den einzelnen Gruppen.

Im Stehen kann Gruppe I die meisten, nicht-sauren Refluxepisoden mit einem Wert von 26 aufweisen, während bei Gruppe III ein durchschnittlicher Wert von 15,6 registriert werden konnte.

3.3.3.2.2 Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden im Liegen

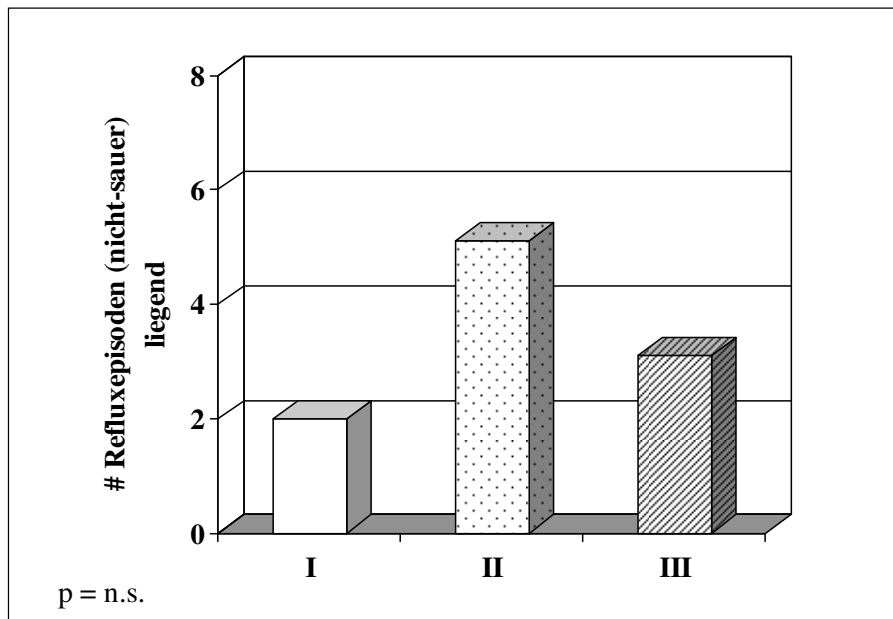


Abb. 15: Darstellung der nicht-sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit der liegenden Körperposition

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch im Hinblick auf die nicht-sauren Refluxepisoden in liegender Körperposition. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Das gesunde Probandenkollektiv (Gruppe I) zeigte hierbei jedoch das Minimum an nicht-sauren Refluxepisoden, während die Gruppe der Refluxpatienten (Gruppe II) das Maximum mit einer durchschnittlichen Anzahl von 5,1 erreichte. Treten Refluxepisoden am Tag und in der Nacht auf, dann handelt es sich um einen kombinierten Reflux.

3.3.3.2.3. Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

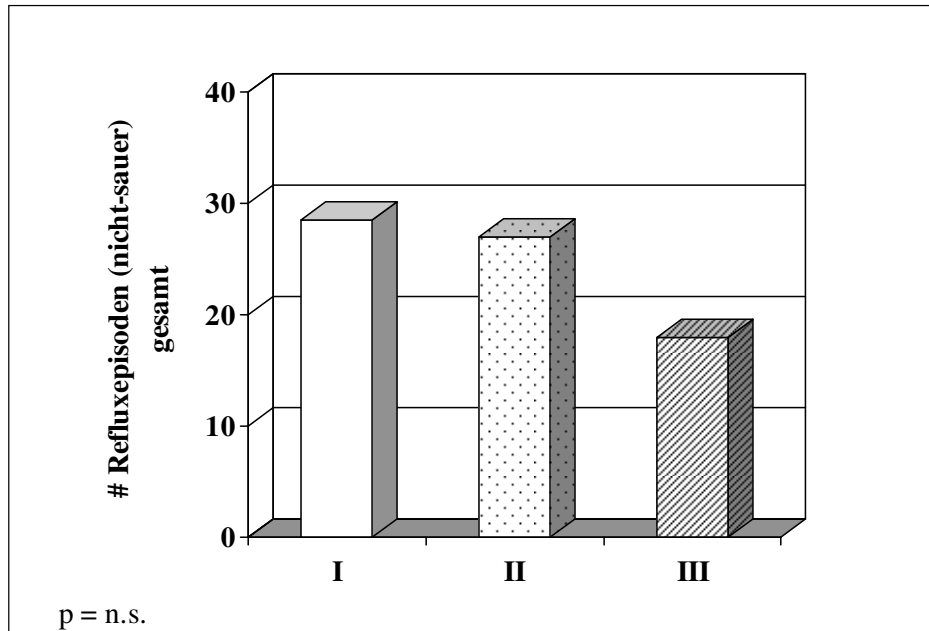


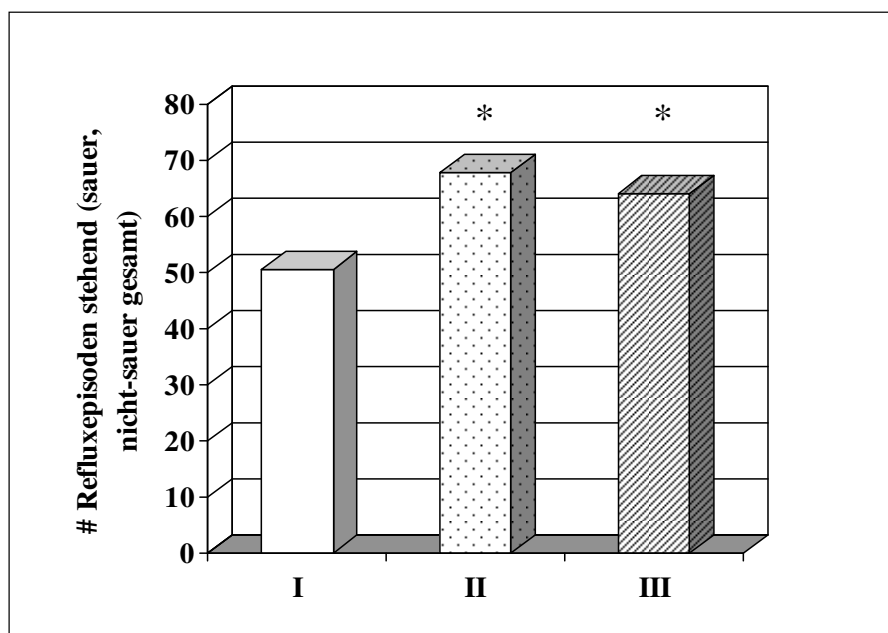
Abb. 16: Darstellung aller nicht-sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition (stehend und liegend)

In der Gesamtzahl nicht-saurer Refluxereignisse unabhängig von der Körperposition lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachten. Es zeigte sich jedoch, dass Gruppe III die geringste Anzahl an nicht-sauren Refluxepisoden mit einem Wert von 18 aufweisen konnte, während Gruppe I, das gesunde Patientenkollektiv die höchste Anzahl mit einem Wert von 28,5 zeigte. Damit unterscheidet sich Gruppe II mit 27 nicht-sauren Refluxepisoden kaum von Gruppe I.

3.3.3.3. Refluxepisoden, sauer, nicht-sauer, Gesamt

Zur Analyse aller Refluxepisoden wurden die Körperpositionen stehend und liegend gemessen.

3.3.3.3.1 Analyse in aufrechter Körperposition



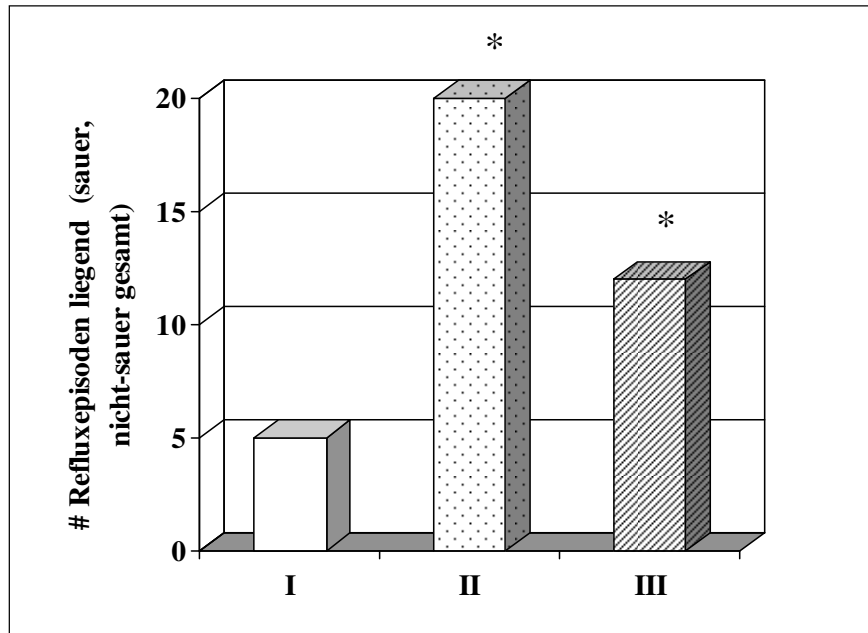
* $p < 0.05$; Gr. I vs II-III

Abb. 17: Die Anzahl aller sauren und nicht-sauren Refluxepisoden zusammen im Stehen

Es zeigt sich erwartungsgemäß ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Refluxepisoden zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe ($p < 0.05$).

In den Patientengruppen mit Reflux waren signifikant mehr Refluxepisoden zu messen als bei den Kontrollgesunden.

3.3.3.2 Analyse in liegender Körperposition

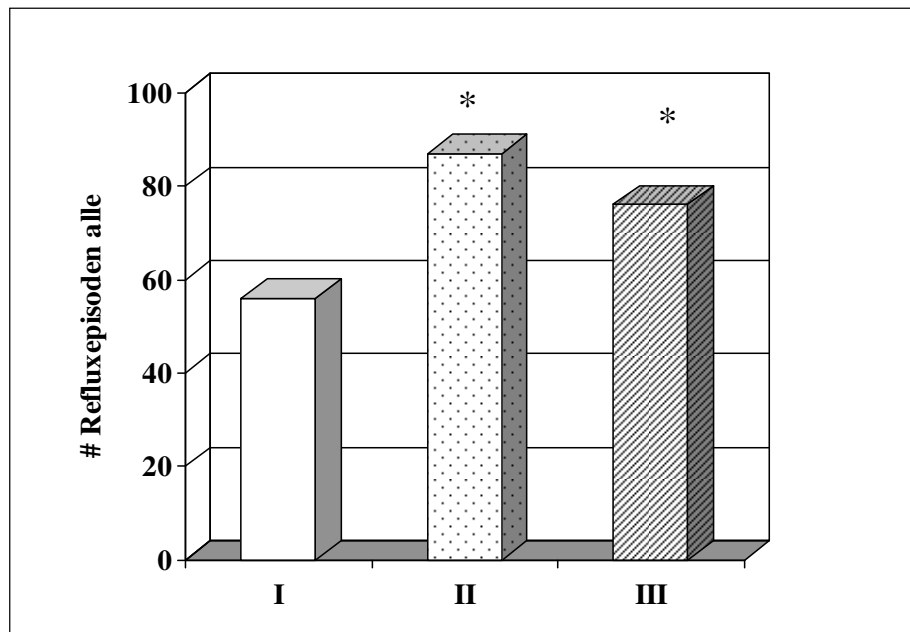


* $p < 0.02$; Gr. I vs II-III

Abb. 18: Darstellung aller sauren und nicht-sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit von liegender Körperposition

Die Anzahl aller Refluxepisoden zusammen - sauer und nicht-sauer - zeigt signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe I und den Patientengruppen II und III. In Gruppe II waren die Refluxepisoden mit einem Wert von 24 am häufigsten. Die geringste Anzahl von 5 Refluxepisoden wurde in Gruppe I festgestellt. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0.02$).

3.3.3.3 Analyse aller Refluxepisoden sauer, nicht-sauer - unabhängig von der Körperposition



* $p < 0.01$; Gr. I vs II-III

Abb. 19: Darstellung aller Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

Die Gruppe der Refluxpatienten und der Adipositas-Patienten zeigten in der Zusammenfassung signifikant höhere Raten an Refluxepisoden im Vergleich zu den Gesunden ($p < 0.01$). Dieses Ergebnis wurde erwartet, da die Einzelanalysen ebenfalls signifikante Unterschiede aufwiesen.

3.3.4 Proximale Migrationen

3.3.4.1 Proximale Migrationen saurer Refluxepisoden in Abhängigkeit von der Körperposition

Die Impedanzmessung ist in der Lage, das Bolusmigrationslevel im tubulären Ösophagus zu bestimmen. Die Messungen zeigten höchst unterschiedliche Migrationslevel der Refluate im Ösophagus. Die Häufigkeit der proximalen Migrationsepisoden bezieht sich auf ein Migrationslevel von 15 cm in cranialer Ausdehnung.

3.3.4.1.1 Anzahl der proximalen Migrationen saurer Refluxepisoden im Stehen

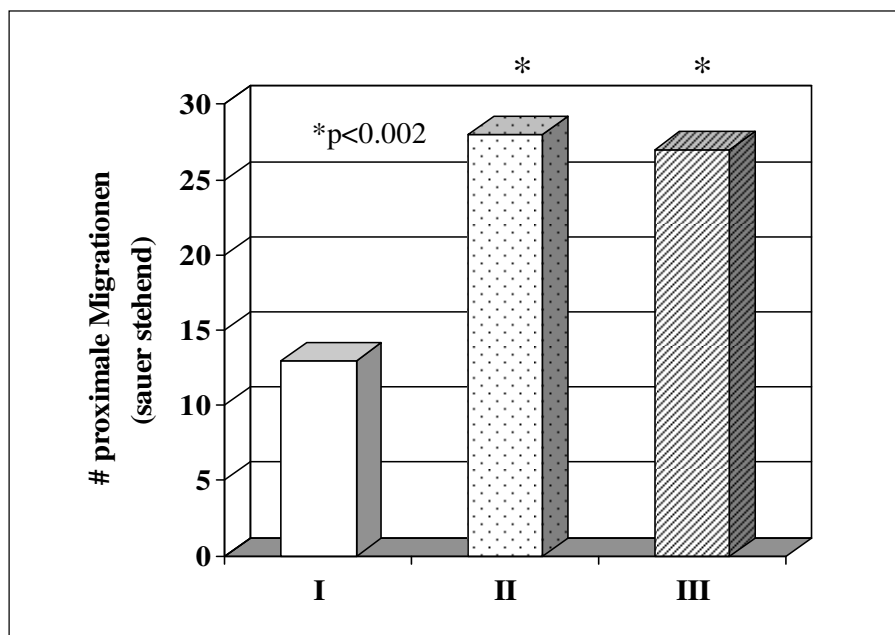
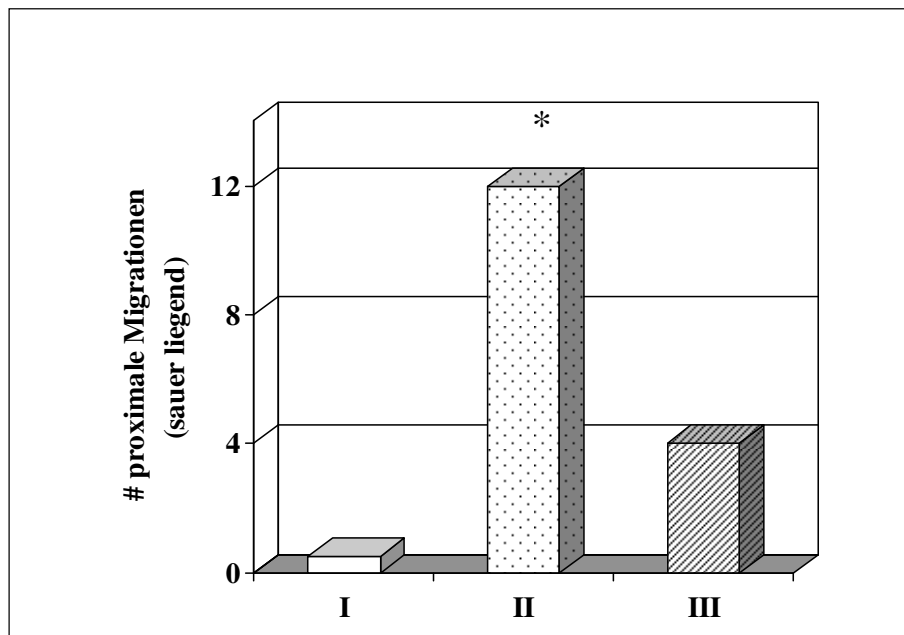


Abb. 20: Vergleich und Darstellung der proximalen sauren Migrationen von Patienten und Probanden in aufrechter Körperposition

Die Anzahl der proximalen, sauren Migrationen von Magensaft zurück in den tubulären Ösophagus ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen Gruppe I und den Gruppen II

und III ($p < 0.002$). Die Gruppe der gesunden Probanden zeigte den niedrigsten Wert an proximalen, sauren Migrationen in aufrechter Körperposition, während die Refluxpatienten den höchsten Anteil aufwiesen.

3.3.4.1.2 Anzahl der proximalen Migrationen saurer Refluxepisoden im Liegen

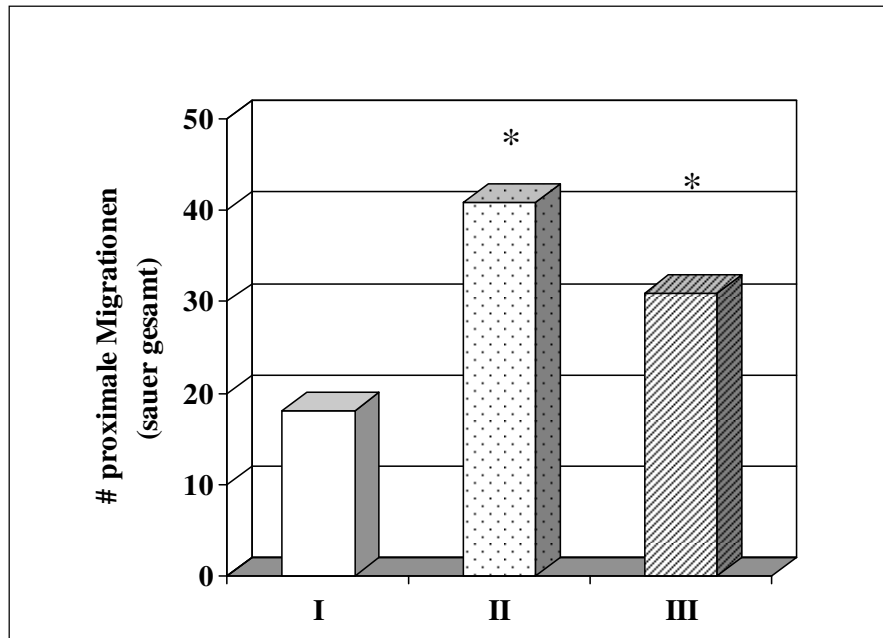


* $p < 0.04$; Gr. I vs II

Abb. 21: Vergleich und Darstellung der proximalen Migrationen (sauer) von Patienten und Probanden in liegender Körperposition

Im Liegen weisen adipöse Patienten im Vergleich zu Gesunden in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der nach proximal laufenden Refluxepisoden auf, die ein Migrationslevel von 15 cm erreichen und sind vergleichbar mit den Kontrollgesunden. Die Gruppe II zeigt hier einen signifikanten – wenn auch nicht stark signifikanten – Unterschied zu den beiden anderen Gruppen I und III ($p < 0.04$).

3.3.4.1.3 Anzahl der proximalen Migrationen saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition



*p < 0.002; Gr I vs II – III

Abb. 22: Vergleich und Darstellung der proximalen sauren Migrationen von Patienten und Probanden unabhängig von der Körperposition

Die proximalen, sauren Migrationen treten unabhängig von der Körperhaltung signifikant gehäufiger in den Patientengruppen auf als bei den Gesunden. Diese Messdaten zeigen, dass bei adipösen Patienten am Tage mehr Refluxepisoden ein proximales Migrationslevel erreichen als nachts beim Liegen. Diese Werte sind daher umso erstaunlicher, als die Liegezeit der Adipösen signifikant von den Refluxpatienten und Gesunden unterscheidet.

3.3.4.2 Proximale Migrationen von nicht-sauren Refluxepisoden in Abhängigkeit von der Körperposition

Von Interesse war die Anzahl der Migrationen von schwach-saurem oder nicht-saurem Refluat zu kennen, die ein proximales Migrationslevel von 15 cm erreichen.

3.3.4.2.1 Anzahl der proximalen Migrationen von nicht-sauren Refluxepisoden im Stehen

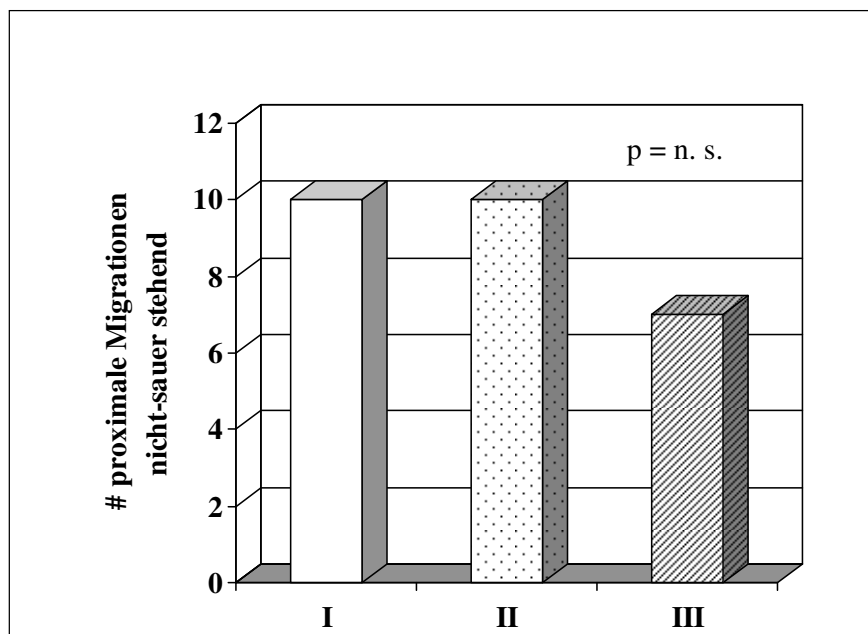


Abb. 23: Der Vergleich der proximalen nicht-sauren Migrationen von Patienten und Probanden in aufrechter Körperposition

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Gruppe der gesunden Probanden sowie die Refluxpatienten bilden mit einer durchschnittlichen Anzahl von je 10 nicht-sauren Migrationen das Maximum, während bei der Gruppe der Adipositas-Patienten eine Anzahl von 7 nicht-sauren Migrationen im Stehen ermittelt werden konnte.

3.3.4.2.2 Anzahl der proximalen Migrationen von nicht-sauren Refluxepisoden im Liegen

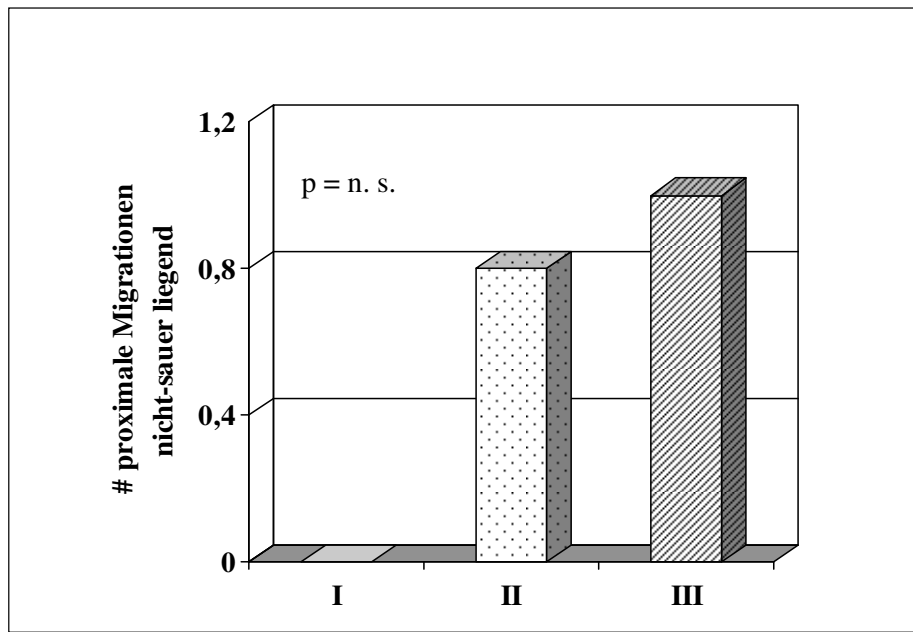


Abb. 24: Vergleich und Darstellung der proximalen Migrationen (nicht-sauer) von Patienten und Probanden in liegender Körperposition

Auch im Liegen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Bei Gruppe I, den gesunden Probanden, konnten keine nicht-sauren Migrationen aufgezeichnet werden. Im Vergleich zur aufrechten Körperposition zeigte die Gruppe der Adipositas-Patienten in liegender Körperposition das Maximum an nicht-sauren Migrationen.

3.3.4.2.3 Anzahl der proximalen Migrationen nicht-saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

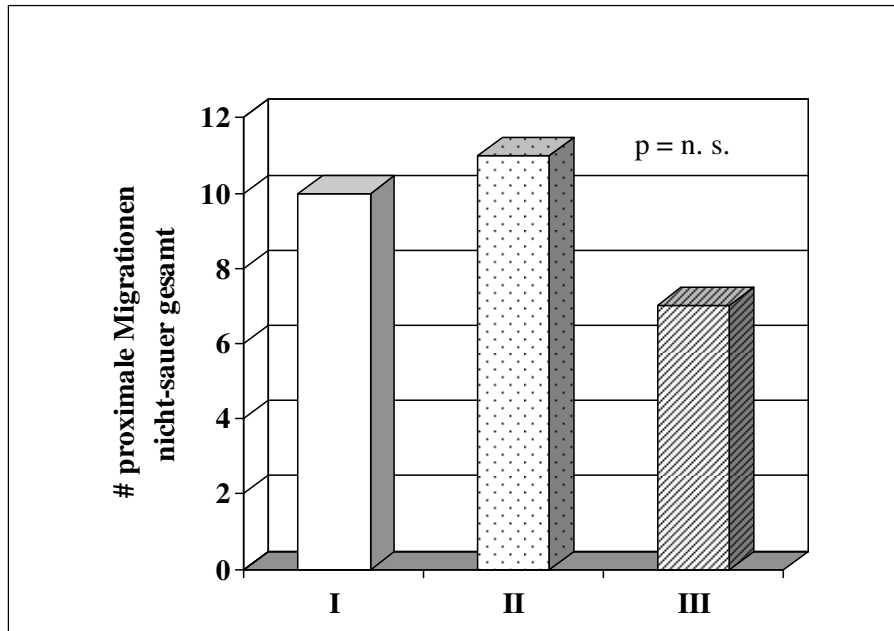
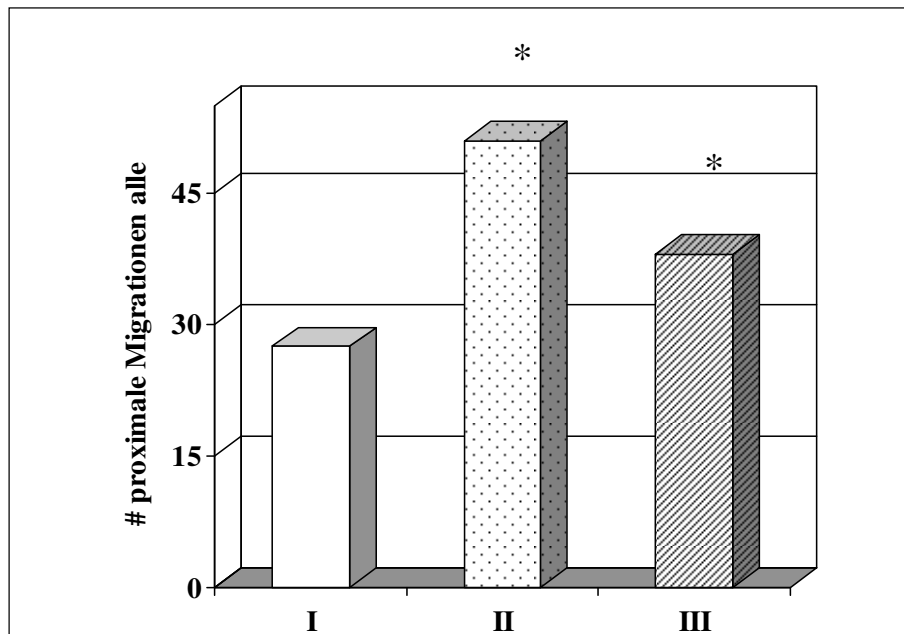


Abb. 25: Vergleich der Anzahl der proximalen nicht-sauren Migrationen von Patienten und Probanden unabhängig von der Körperposition

Die nicht-sauren Migrationen zeigen unabhängig von der Körperposition keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

3.3.4.3 Anzahl der proximalen Migrationen saurer und nicht-saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition



*p < 0.002; Gr I vs II-III

Abb. 26: Anzahl der sauren und nicht-sauren migrierten Refluxepisoden von Patienten und Probanden zeigen unabhängig von der Körperposition signifikante Unterschiede ($p < 0.002$).

Die Unterschiede in den Gruppen bei dieser Untersuchung sind hoch signifikant ($p < 0.002$). Die Patientengruppen weisen gegenüber den Kontrollgesunden insgesamt mehr Refluxepisoden auf, die ein proximales Migrationslevel von 15 cm erreichen. Dieses Ergebnis ist im Wesentlichen durch saure und weniger durch nicht-saure Refluxepisoden in dieser Studie bedingt.

4. Diskussion

In der vorgelegten Studie wurden mit Hilfe der intraluminalen Multikanal kombinierten pH-Metrie-Impedanzmethode (IIM) Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux und morbidem Adipositas mit den Daten gesunder Probanden prospektiv verglichen. Obwohl es eine große Anzahl von Publikationen gibt, die den sauren Reflux als Indikator für das Vorliegen eines gastro-ösophagealen Refluxes messen [102], so gewinnt diese Studie ihre Aktualität aus der völlig anderen Weise, wie das gastro-ösophageale Refluat quantifiziert und qualifiziert wird.

Dazu wurden in dieser Studie drei Patientengruppen gebildet:

In Gruppe I wurden die Daten von gesunden Probanden gewonnen, die mit den Daten von Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux in Gruppe II verglichen wurden. In Gruppe III wurden Patienten mit morbidem Adipositas zusammengefasst, deren Body Mass Index (BMI), der sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm, dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern, errechnet [69], $> 35 \text{ kg/m}^2$ gewählt.

Die Gruppeneinteilung wurde bewusst in der beschriebenen Weise zusammengestellt, da sowohl die gastro-ösophageale Refluxerkrankung eine „Volksseuche“ mit 20 % Erkrankten in den Industrienationen darstellt, als auch die Adipositas (von lat. Adeps = das Fett) in den letzten Jahren nicht nur in der westlichen Zivilisation, sondern auch in weniger entwickelten Ländern dramatisch gestiegen ist [12, 99, 113], und damit einerseits - auch in Deutschland - zu einer volkswirtschaftlichen Belastung der Gesundheitsversorgung geführt hat, zum anderen stellt das Übergewicht nach der publizierten Datenlage ein Risikofaktor für eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung (GERD) dar [35, 36, 38, 61, 70, 71, 87, 98, 115]. Das Risiko für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus sowie eines Adenokarzinoms steigt ebenfalls mit zunehmendem Gewicht [4, 29]. Darüber hinaus zählt die GERD zu den Komorbiditäten, die häufig mit morbidem Adipositas in Zusammenhang stehen [75].

Die Studie sollte die Refluxdaten zweier aktueller Patientenkollektive mit gesunden Probanden vergleichen, die zahlreich ins Manometrielabor der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen überwiesen worden waren.

Als Methoden zur Evaluation des gastro-ösophagealen Refluxes wurden drei Untersuchungsmethoden eingesetzt:

1. Die stationäre, wasserperfundierte Ösophagusmanometrie, die als „Goldstandard“ der Motilitätsstörungen des Ösophagus angesehen wird [10, 26]
2. die ambulante 24h pH-Metrie, die die höchste Spezifität und Sensitivität in der Diagnostik des gastro-ösophagealen Refluxes erreicht [10, 26], und in der modernen Form in Kombination mit der Impedanzmessung ein Paradigmenwechsel der Diagnostik dieser Erkrankung darstellt [97, 108, 109].
- Und 3. wurde

die Refluxerkrankung mit der MII Methode der quantitativen und qualitativen Bestimmung des refluierten Bolustransports analysiert.

Zu 1.: Die stationäre Ösophagusmanometrie wurde bei allen Studienteilnehmern standardisiert als etablierte klinische Methode zur Messung des Sphinkterdruckes des unteren Ösophagus sphinkters deswegen durchgeführt, weil der Tonusverlust des unteren Ösophagus sphinkters als die Hauptursache des gastro-ösophagealen Refluxes anzusehen ist [11]. Die Ösophagusmanometrie ist als einzige Meßmethode in der Lage, den funktionell-muskulären Status des UÖS messtechnisch zu erfassen [92]. Neben der wasserperfundierten stationären Manometrie ist die Messung mit elektromechanischen Druckaufnehmern im stationären Gebrauch ebenfalls eine weltweit etablierte Methode, die allerdings in dieser Studie nicht zur Anwendung kam.

Die Notwendigkeit, die Ösophagusmanometrie allen übrigen Meßmethoden im Studiendesign voranzustellen, ergab sich auch aus der Lokalisationsdiagnostik der Oberkante des unteren Ösophagus sphinkters [65]. Standardmäßig wird die proximale pH-Metrie Elektrode 5 cm oberhalb der Oberkante des unteren Ösophagus sphinkters platziert. Diese topographische Einhaltung ist Voraussetzung dafür, valide und vergleichbare Werte der 24h pH-Metrie zu gewinnen, da mit zunehmender Entfernung des Messaufnehmers vom oralen Rand des UÖS Zahl und Dauer der Refluxereignisse abnehmen [5, 55]. Neben der Methode des stationären, schrittweisen Rückzuges der wasserperfundierten Ösophagusmanometrie kommt noch die so genannte „rapid pull through Methode“, der schnelle Durchzug in der Ösophagusmanometrie zum Einsatz. Bei dieser Technik wird der Katheter vom Magen aus motorisiert durch den UÖS hindurchgezogen. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, keine Relaxationen des UÖS messen zu können und kam deswegen nicht zum Einsatz.

Zu 2.: Die ambulante 24 Stunden pH-Metrie ist der Goldstandard in der Diagnostik des gastro-ösophagealen Refluxes [2, 10, 26, 114]. In dieser Studie kam die kombinierte pH-Metrie Impedanzmessung zur Anwendung. Die Kombination von pH-Metrie und intraluminaler Multikanal-Impedanzmessung steigert nach Angaben in der Literatur die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur alleinigen pH-Metrie [31, 77, 95, 108]. Einer der wesentlichen methodischen Unterschiede zur konventionellen 24h pH-Metrie besteht darin, dass die IIM-pH-Metrie pH-Veränderungen im flüssigen und gasförmigen refluierten Bolus sowohl im sauren als auch im alkalischen Milieu messen kann [19]. Bisher war es nicht möglich, die Konzentration des refluierten ösophagealen Bolus im ambulanten Setting, unter verschiedenen physiologischen Bedingungen wie Essen, Schlafen, stehend und liegend, im

zirkumadianen Rhythmus zu messen. Damit konnte eine wesentliche Limitierung der konventionellen pH-Metrie Methode überwunden werden [1, 107, 116].

Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung wurde in dieser Studie durch verschiedene Variablen objektiviert. Zum einen durch den Tonus des unteren Ösophagussphinkters mittels Manometrie, und zum anderen durch die 24h pH-Metrie.

Zu 3.: Die MII Methode ist eine moderne Methode zur Analyse des gastro-ösophagealen Refluates [18]. Es wird der regurgitierte Bolus nicht nur hinsichtlich sauer und nicht-sauer pH-metrisch erfasst, sondern auch das Migrationslevel verschiedener Boluskonsistenzen (flüssig und gasförmig) im Ösophagus bestimmt [19, 39, 77]. Dadurch kann im Vergleich zur Endoskopie oder pH-Metrie eine höhere Sensitivität und Spezifität zum Nachweis einer GERD erzielt werden [49].

Ebenfalls können während der Untersuchung spezielle und relevante Ereignisse, wie z.B. Beschwerden (Reflux, Sodbrennen), Mahlzeiten, Änderung der Körperposition durch Drücken entsprechender Symboltasten vom Patienten eingegeben und bei der anschließenden Auswertung berücksichtigt werden.

Dass diese Analyse im ambulanten Setting unter verschiedenen physiologischen Bedingungen im Stehen, Liegen sowie in der prandialen und postprandialen Phase im zirkumadianen Rhythmus möglich ist, verleiht der Untersuchungsmethode einen aktuellen und wichtigen Stellenwert in der Funktionsanalyse des oberen Gastrointestinaltraktes [77, 89, 90].

Die Ergebnisse der stationären Manometrie zeigen erwartungsgemäß signifikante Unterschiede im Sphinkterdruck des unteren Ösophagussphinkters zwischen den Patientengruppen und dem gesunden Kontrollkollektiv.

Der Ruhdruck des UÖS zwischen den Patientengruppen mit Reflux (Gruppe II) und morbid adipösen Patienten (Gruppe III) zeigte keinen statistischen Unterschied. Mit dem Nachweis der Insuffizienz des UÖS beider Patientengruppen war die Disposition zur Refluxerkrankung geführt, was im Falle der Patienten der Gruppe II erwartet war, deren Nachweis im Fall der Patienten der Gruppe III ein Ziel der Studie ausmachte.

Die Insuffizienz des UÖS korrespondierte mit dem pathologisch erhöhten DeMeester Score in Gruppe II und III in dieser Studie. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit einer größeren schwedischen Studie, die als Referenzstudie einen hohen Zitierindex aufweist [30, 71].

Die manometrisch evaluierten Höhen der Kontraktionsamplituden für nasse Schluckakte im mittleren und distalen Ösophagus zeigen keine wesentlichen signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden in dieser Studie. Lediglich in Kanal 1 zeigen die Gruppen II und III im Vergleich zu den Kontrollgesunden signifikante Unterschiede.

In der Zusammenschau mit der ösophagealen retrograden Bolusmigration ist der Einfluss des gastro-ösophagealen Refluxes auf die myogene Struktur des Ösophagus nicht auszuschließen, erscheint aber als unwahrscheinlich, da die distalen Druckkanäle keine Abweichung vom Kontrollkollektiv zeigten

Korrespondierend zum Tonusverlust des unteren Ösophagussphinkters zeigte der DeMeester Score pathologisch erhöhte Scorewerte in den Patientengruppen im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv. Nach Messung und Berechnung aller Parameter, aus denen sich nach Johnson und DeMeester [54] der Scorewert der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung in der 24h pH-Metrie zusammensetzt, sind 4 von 5 Variablen zwischen den Patientengruppen signifikant unterschieden.

Da die Daten der Adipösen in der 24h pH-Metrie nicht signifikant von der Gruppe der Refluxkranken mit Normalgewicht unterschieden sind, kann aus dieser Studie gefolgert werden:

Die morbid Adipositas ist ein Risikofaktor, eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung zu entwickeln. Diese Hypothese wird in der Literatur kontrovers diskutiert [7, 13, 36, 40, 57, 61, 63, 70, 115].

Die intraluminale Impedanzometrie wurde als innovative Messmethode zur Evaluation eines gastro-ösophagealen Refluxes in dieser Studie an zwei Patientenkollektiven vorgestellt.

Das Novum der Methode besteht – wie mehrfach dargestellt - unter anderem in der Konzentrationsmessung des refluierten Magenmaterials - auch im nicht-sauren Bereich.

Unsere Daten zeigen, dass eine Unterscheidung zwischen Tag und Nachtreflux, so wie er bei der zirkumdianen Messung im Stehen und Liegen zur Darstellung kommt, in dieser Studie zu keinen statistisch relevanten Werten geführt hat. Allerdings war die Anzahl der sauren Refluxepisoden insgesamt erwartungsgemäß - korrespondierend zur Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters und dem pathologischen DeMeester Score - signifikant erhöht.

Die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Refluxgruppe und den Gesunden. Allerdings ist die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden der Übergewichtigen in Gruppe III um 35 % im Vergleich zu den Gesunden (Gruppe I) und mit 34 % im Vergleich zu den Refluxkranken (Gruppe II) gemindert.

Unsere Studie belegt damit, auch bei einer hohen Anzahl von nicht-sauren Refluxepisoden werden keine falsch-negativen DeMeester Score Werte in dieser Studie gemessen. Das Kompositum aus sauren und nicht-sauren Valenzen puffert den Refluxbolus nicht in der Weise, dass in Summation ein positiver Scorewert dabei resultiert.

Die Anzahl der migrierten sauren und nicht-sauren Refluxepisoden zeigt signifikant vermehrte Episoden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nachdem die Anzahl der sauren Refluxepisoden in beiden Patientengruppen gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant erhöht war, haben wir die erhöhte Anzahl der Refluxepisoden, die insgesamt ein Migrationslevel von 15 cm erreicht, erwartet.

5. Zusammenfassung

Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung ist in den Zivilisationen der nördlichen Hemisphäre die häufigste nicht maligne Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes. Ihre Pathogenese ist multifaktoriell und daher ohne spezielle Untersuchungstechniken differentialdiagnostisch nur schwer von anderen Oberbaucherkrankungen zu unterscheiden. Die Komorbidität von Übergewichtigen und Refluxkranken wird in der Literatur so kontrovers diskutiert, dass wir in einer prospektiven Studie dieser Frage nachgingen. Dazu haben wir drei Kollektive miteinander verglichen. In der Gruppe I wurden die Daten von Kontrollgesunden, mit denen in Gruppe II der Refluxkranken und denen in Gruppe III, in der wir übergewichtige Patienten mit einem BMI > 35 miteinander verglichen und ausgewertet haben. Die Funktionsdiagnostik des Ösophagus und Magens wurde mit Hilfe von drei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden durchgeführt. Es kamen die stationäre Ösophagusmanometrie, die ambulante 24h pH-Metrie und die Impedanzmessung zur Anwendung. Die Ösophagusmanometrie sollte sowohl über die Clearancefunktion des tubulären Ösophagus, als auch über die Kompetenz des unteren Ösophagussphinkters bei Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv Aufschluss geben. H⁺ Ionen sind der beste Indikator, einen gastro-ösophagealen Reflux nachzuweisen. Die ambulante 24h pH-Metrie ist die sensitivste Nachweismethode, saure Valenzen im Ösophagus zu detektieren. Die Impedanzmessung ist eine neuere Untersuchungsmethode und stellt nach einigen Autoren ein Paradigmenwechsel in der Funktionsanalyse des oberen Gastrointestinaltraktes dar, weil mit dieser Methode das Refluat nach sauer und nicht-sauer sowie nach flüssig und gasförmig zu unterscheiden ist. Darüber hinaus berechnet die Impedanzmessung auch die Höhe des Migrationslevels des refluierten Materials im tubulären Ösophagus.

Die Ergebnisse der stationären Manometrie zeigten in unserer Arbeit im tubulären Ösophagus signifikante Unterschiede ($p < 0.02$) der Druckamplituden im proximalen Ösophagus in den Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der UÖS war erwartungsgemäß in den Patientengruppen signifikant gemindert ($p < 0.001$). Der DeMeester Score fasst die Ergebnisse des sauren Refluxes über 24 Stunden zusammen, der in beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe hoch signifikant pathologisch erhöht war ($p < 0.0001$), aber keine Unterschiede in den Patientengruppen untereinander aufwies. Die impedanzevaluierte Anzahl der sauren Refluxepisodes im Stehen und Liegen war zwischen den Patientengruppen und im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermehrt ($p < 0.009$). In der Zusammenschau von sauren und nicht-sauren Refluxepisodes unabhängig von der Körperposition zeigten sich

immer noch signifikante Unterschiede zwischen Patienten und der Kontrollgruppe ($p < 0.01$). Im Vergleich der Migrationen des Refluats konnten wir eine signifikant höhere Anzahl von sauren Refluxepisoden in den Patientengruppen II und III im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen ($p < 0.002$). Im Liegen war die Zahl der Refluxepisoden zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden.

Zusammenfassend zeigten unsere Daten, dass der Nachweis von saurem und nicht-saurem Refluxmaterial mit der kombinierten ambulanten Impedanz-pH-Metrie valide Daten mit signifikanten Unterschieden zu einem gesunden Kontrollkollektiv aufweist. Darüber hinaus bestätigt unsere Studie, dass die Adipositas ein Risikofaktor darstellt, eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung als Komorbidität zu entwickeln, da der untere Ösophagussphinkter vergleichbar insuffizient ist wie bei normgewichtigen Refluxpatienten, und die Anzahl der Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition erhöht ist. Der Vorteil der kombinierten Impedanz-pH-Metrie besteht im Nachweis von nicht-saurem Reflux, der in der konventionellen pH-Metrie nicht zu detektieren war. Der nicht-saure Reflux wird angeschuldigt, die Barrett-Metaplasie des distalen Ösophagus mit zu begünstigen. Daher lassen unsere Daten den Schluss zu, dass das Risiko, einen Barrett-Ösophagus und schließlich ein Barrett-Karzinom zu entwickeln, bei Adipösen mit Reflux geringer ist als bei normgewichtigen Refluxkranken, da die Anzahl der nicht-sauren Refluxepisoden ebenfalls geringer ist.

6. Literaturverzeichnis:

- [1] Agrawal, A. and D.O. Castell, Clinical importance of impedance measurements. *J Clin Gastroenterol*, 2008. 42(5): p. 579-83.
- [2] Ahmed T, Vaezi MF. The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005 Apr;15(2):319-31.
- [3] American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996; 110: 1981-1996.
- [4] Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Mar;39(1):39-46.
- [5] Anggiansah A, Sumboonnanonda K, Wang J, Linsell J, Hale P, Owen WJ. Significantly reduced acid detection at 10 centimeters compared to 5 centimeters above the lower esophageal sphincter in patients with acid reflux. *AmJ Gastroenterol* 1993; 88: 842-6.
- [6] Arndorfer RC, Steff JJ, Dodds WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology*. 1977;73:23-27.
- [7] Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, Leers JM, Oezcelik A, Banki F, Lipham JC, DeMeester TR, Crookes PF. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg*. 2009 Aug;13(8):1440-7. Epub 2009 May 28.
- [8] Benninghoff, Drenckhahn. *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. München, Jena: Urban&Fischer Verlag. 2003: 635.

- [9] Boekema PJ, Samsom M, Smout AJPM: Effect of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease and healthy controls. *Eur J Gastroenterol hepatol* 1999; 11: 1271-1276.
- [10] Bollschweiler, E., et al., pH monitoring: the gold standard in detection of gastrointestinal reflux disease? *Dysphagia*, 1993. 8(2): p. 118-21.
- [11] Bozymsky EM. Pathophysiology and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Hosp Pharm.* 1993 Apr;50(4 Suppl 1):S4-6.
- [12] Brownell KE, Yach D. Lessons from a small country about the global obesity crisis. *Global Health.* 2006;2:11.
- [13] Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001 Feb;76(2):226-34.
- [14] Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-9.
- [15] Campo S, Traube M. Lower esophageal sphincter dysfunction in diffuse esophageal spasm. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 928-932.
- [16] Carlsson R, Galmiche J-P, Dent J, Lundell L, Frison L: Prognostic factors influencing relapse of esophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a metaanalysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 473-485.
- [17] Castell DO. Anatomy and physiology of the esophagus and its sphincters. In: Castell DO, Richter EJ, Dalton, eds. *Esophagus motility testing*. New York, Amsterdam, London: Elsevier; 1987:13-27.
- [18] Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005;116:321-33; discussion 333-4.

- [19] Castell DO, Vela M. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: an evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2001 Dec 3;111 Suppl 8A:157S-159S.
- [20] Castell DO, Wu WC, Ott DJ, eds. *Gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, diagnosis, Therapy.* Mount Kisco, Ny: Futura Publishing Co, 1985:55.
- [21] Davies HA. Anginal pain of esophageal origin: clinical presentation, prevalence and prognosis. *Am J Med* 1992; 92(suppl 5A): 5S-10S.
- [22] DeMeester SR, DeMeester TR. The diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Adv Surg.* 1999;33:29-68.
- [23] DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimoehowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982; 196: 488-498.
- [24] DeVault KR, Castell DO; for the Practise Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern med* 1995; 155: 2165-2173.
- [25] DeVault KR. Gastroesophageal reflux disease: extraesophageal manifestations and therapy. *Semin Gastrointest Dis.* 2001 Jan;12(1):46-51.
- [26] Dughera, L., et al., The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2007. 53(2): p. 143-52.
- [27] EAES. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD). Results of a Consensus Development Conference. Held at the Fourth International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.), Trondheim, Norway, June 21-24, 1996. *Surg Endosc* 1997; 11: 413-426.

- [28] Eberl T, Wienbeck M. Diagnostik bei Refluxerkrankung. *Klinikerzt.* 1999; 4:98.
- [29] El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci.* 2008 Sep;53(9):2307-12. Epub 2008 Jul 24.
- [30] Emde C, Garner A, Blum AL: Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: Current status and recommendations. *Gut* 1987; 28: 1177-1188.
- [31] Emerenziani S., Sifrim D. New developments in detection of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005 Jul; 21(4):450-3.
- [32] Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1077-1089.
- [33] Fass R. et al. Natural history of the « Omeprazol-Test » in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology* 1997; 112: A114.
- [34] Fass R. Z. Non-Erosive Reflux Disease (NERD) and Erosive Esophagitis - a Spectrum of Disease or Special Entities? *Gastroenterol* 2007; 45: 1156-1163.
- [35] Festi D, Scaioli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 14;15(14):1690-701.
- [36] Fischer BL, Pennathur A, Mutnick JL, et al. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1999;44:2290-4.
- [37] Fischer RA, Ellison GW, Mayer WR. Esophageal motility in neuromuscular disorders. *Ann Intern Med* 1965; 63: 229-248.
- [38] Fisichella PM, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: is there a relation? *World J Surg.* 2009 Oct;33(10):2034-8.

- [39] Fornari F, Sifrim D. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun; 10(3):283-8.
- [40] Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol.* 2008 Aug;103(8):2111-22.
- [41] Frye JW, Vaezi MF. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008 Dec;37(4):845-58, ix.
- [42] Fuchs KH. Die chirurgische Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit. In: *Gastroösophageale Funktionsdiagnostik in der Chirurgie.* Hrsg.: Fuchs KH, Hamelmann H, Blackwell Wissenschaft, Berlin 1991. S. 86-98.
- [43] Fuchs KH. Operative procederes in antireflux surgery. *Endosc Surg* 1993; 1: 65-71.
- [44] Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, Collard JM, Coosemans W for the European Study Group for Antireflux Surgery (ESGARS). Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. *Endoscopy* 1997; 29: 298-308.
- [45] Gurski RR, da Rosa AR, do Valle E, de Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2006 Mar-Apr;32(2):150-60.
- [46] Heidelbaugh JJ, Gill AS, Van Harrison R, Nostrant TT. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician.* 2008 Aug 15;78(4):483-8.
- [47] Hendrix TR. pH monitoring: is it the gold standard for the detection of gastroesophageal reflux disease? *Dysphagia* 1993; 8: 122-124.
- [48] Herold Gerd et al. *Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Köln. 2007: 388-389.

- [49] Hong SK, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009 Jan;19(1):1-22, v.
- [50] Hunt RH: The relationship between control of pH and healing and symptom relief in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment pharmacol Ther* 1995; 9: 3-7.
- [51] Isolauri J Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroösophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995; 27: 67-70.
- [52] Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1102-1111.
- [53] Jaspersen D. Extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006 Sept;52(3):269-74.
- [54] Johnsson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8 (suppl 1):52-8.
- [55] Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-32.
- [56] Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):965-71.
- [57] Kendrick ML, Houghton SG. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus.* 2006;19(2):57-63.
- [58] Kim GH. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol.* 2008 Aug;52(2):69-79.

- [59] Klauser AG et al. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.
- [60] Lightdale JC. Esophageal cancer. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:20.
- [61] Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 1999;106:642-9.
- [62] Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJIII. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
- [63] Lundell L, Ruth M, Sandberg N, et al. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci.* 1995;40:1632-5.
- [64] Malfertheiner P, Hallerbäck B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract.* 2005 Mar;59(3):346-55.
- [65] Mattox HE, Richter JE, Sinclair JW, Price JE, Case LD. Gastroesophageal pH step up inaccurately locates proximal border of the lower esophageal. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1185-1195.
- [66] Meining A, Fackler A, Tzavella K, Storr M, Allescher HD, Klauser A, Heldwein W. Lower esophageal sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux diseases and posture and time patterns. *Dis Esophagus.* 2004;17(2):155-8.
- [67] Mones J, Clave P, Mearin F et al.: Esophageal pH monitoring: Are you sure that the electrode is properly placed? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 975-978.
- [68] Mujica VR, Rao SS. Recognizing atypical manifestations of GERD. Asthma, chest pain, and otolaryngologic disorders may be due to reflux. *Postgrad Med.* 1999 Jan;105(1):53-5, 60, 63-6.

- [69] Mullie P, Vansant G, Hulens M, Clarys P, Degraeve E. Evaluation of bodyfat estimated from body mass index and impedance in Belgian male military candidates: comparing two methods for estimating body composition. *Mil Med.* 2008 Mar;173(3):266-70.
- [70] Nilsson M, Lundegardh G, Carling L, et al. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:626-30.
- [71] Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;22(11):1728-31.
- [72] Numans M E, J Lau, N-J de Witt et al.: Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastrooesophageal reflux disease : a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-527.
- [73] Orlando RC. Esophageal epithelial Resistance. In *Gastro Esophageal Reflux Disease*, Hrg. DO Casell, WC Wu, DJ Ott. Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York 1985.
- [74] Orlando RC, Lacy ER, Tobey NA, Cowart K. Barriers to paracellular permeability in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1992; 102:910.
- [75] Ortega J, Escudero MD, Mora F, Sala C, Flor B, Martinez-Valls J, Sanchiz V, Martinez-Alzamora N, Benages A, Lledo S. Outcome of esophageal function and 24-hour esophageal pH monitoring after vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2004 Sept;14(8):1086-94.
- [76] Pace F. et al. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991; 32(8): 845-848.
- [77] Park W, Vaezi MF. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 Jun;7(3):182-9.

- [78] Quigley EM. Non-erosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease; insights into pathophysiology and clinical presentation. *Chin J Dig Dis.* 2006;7(4):186-90.
- [79] Radajewski R, Hazebroek EJ, Berry H, Leibman S, Smith GS. Short-term symptom and quality-of-life comparison between laparoscopic Nissen and Toupet funduplications. *Dis Esophagus.* 2009;22(1):84-8. Epub 2008 Nov 12.
- [80] Rice TW, Mendelin JE, Goldblum JR. Barrett's esophagus: pathologic considerations and implications for treatment. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Winter;17(4):292-300.
- [81] Richardson WS, Hunter JG, Waring JP. Laparoscopic antireflux surgery. *Semin Gastrointest Dis.* 1997 Apr;8(2):100-10.
- [82] Richter JE. Delayed gastric emptying in reflux patients: to be or not to be? *Am J Gastroenterol.* 1997 Jul;92(7):1077-8.
- [83] Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):609-31.
- [84] Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1994 Oct;4(4):677-98.
- [85] Rösch W, Armstrong D, Blum AL: Volkskrankheit Sodbrennen. Vom pathologischen Reflux zur Refluxösophagitis. *Dt. Ärztebl* 1993; 90: A-189-196.
- [86] Rösch W: Refluxkrankheit und Barrett-Ösophagus. Überwachung und Therapie. *Schweiz Rundschau Med* 1994; 83: 783-785.
- [87] Ruhl CE, Everhart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol.* 1999;9:424-5.

- [88] Salo JA, Kivilaakso E. Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis experimental alkaline esophagitis. *Surgery* 1983; 94: 525-531.
- [89] Savoye-Collet, C., G. Savoye, and A. Smout, Determinants of transpyloric fluid transport: a study using combined real-time ultrasound, manometry, and impedance recording. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003. 285(6): p. G1147-52.
- [90] Savoye, G., et al., Interdigestive transpyloric fluid transport assessed by intraluminal impedance recording. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003. 284(4): p. G663-9.
- [91] Schmidt Ch, Baumeister B. Die gastroösophageale Refluxkrankheit. *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: 56-61.
- [92] Schneider JH, Crookes PF, Becker HD. Four-channel sleeve catheter for prolonged measurement of the lower esophageal sphincter pressure. *Dig Dis Sci*. 1999; 12: 2456-2461.
- [93] Schneider JH. *Motilitätsstörungen der Speiseröhre, Ein Leitfaden für Diagnostik und Therapie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 2004: 45-48.
- [94] Shalauta MD, Saad R. Barrett's esophagus. *Am Fam Physician*. 2004 May 1;69(9):2113-8.
- [95] Shay, S., et al., Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*, 2004. 99(6): p. 1037-43.
- [96] Siegenthaler Walter. 8. vollständig neu bearbeitete Auflage, *Klinische Pathophysiologie* S.782-783.

- [97] Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-31.
- [98] Sise A, Friedenberg FK. A comprehensive review of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Obes Rev.* 2008 May;9(3):194-203. Epub 2007 Dec 30.
- [99] Spritzer DA. Obesity epidemic migrates east. *CMAJ.* 2004;171:1159.
- [100] Stein HJ, Feussner H, Siewert JR. Indikation zur Antirefluxchirurgie des Ösophagus. *Chirurg* 1998; 69: 132-40.
- [101] Stein HJ, Kauer W. Diagnostik. In Fuchs KH, Stein HJ, Thiede A (eds). *Gastrointestinale Funktionsstörungen – Diagnose, Operationsindikation, Therapie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1997; 514.
- [102] Stein HJ. Physiologie und Pathophysiologie. In Fuchs KH, Stein HJ, Thiede A (eds). *Gastrointestinale Funktionsstörungen – Diagnose, Operationsindikation, Therapie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1997:381-392.
- [103] Strate U, Emmermann A, Fibbe C, Layer P, Zornig C. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg endoscopy* 2008,22: 2095-6.
- [104] Szarka LA, DeVault KR, Murray JA. Diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc.* 2001 Jan;76(1):97-101.
- [105] Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease – how wide is its span? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Oct;20 Suppl 5:27-37; discussion 38-9.
- [106] Tran T, Spechler SJ, El-Serag HB et al.: Fundoplication and the risk of esophageal cancer in gastroesophageal reflux disease: A veterans affairs cohort study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1002-8.

- [107] Tutuian R, Castell DO. Review article: complete gastro-esophageal reflux monitoring – combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sept;24 Suppl 2:27-37.
- [108] Tutuian R, Vela M, Balaji N. Esophageal function testing with combined multichannel intraluminal MII and manometry: multicenter study in healthy volunteers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 174-82.
- [109] Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Sept;37(3):206-15.
- [110] Vaezi M, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterol* 1995; 108: 1897-1907.
- [111] Vigneri S, Termini R, Leandro G et al.: A comparison of the maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-1110.
- [112] Watson DI, Immanuel A. Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;4(2):235-43.
- [113] WHO/NUT/NCD. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998.
- [114] Wilson JA, Vela MF. New esophageal function testing (impedance, Bravo pH monitoring, and high-resolution manometry): clinical relevance. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun;10(3):222-30.
- [115] Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2840-4.

- [116] Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E; Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Dig Liver Dis.* 2004 Sep;36(9):565-9.
- [117] Zhi XT, Kavic SM, Park AE. Management of gastroesophageal reflux disease: medications, surgery, or endoscopic therapy? (Current status and trends). *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15(4):375-88.

Lebensgewohnheiten:

Primäre Symptome:

Sekund. Symptome:

Tert. Symptome:

Dauer: ___Jahre ___Monate

___Jahre ___Monate

___Jahre ___Mo

0= symptomlos
1= Sodbrennen
2= Schluckstörung
3= Regurgitation
4= Schmerzen retrost.
5= Krampf im Larynx

6= Schmerzen
7= Husten
8= Erbrechen
9= andere

Grading der Symptome:

I Sodbrennen

___Mal/ Tag ___/Wochen/Monat

0= kein 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

II Schluckstörung

___Mal/ Tag ___/Wochen/Monat

0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

III Regurgitation

___Mal/ Tag ___/Wochen/Monat

0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

IV Thoraxschmerz:

___Mal/ Tag ___/Woche ___/Monat

0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

Lokalisation:

1= Mund 2= pharyngeal
3= retrosternal 4= ösophageal

V Epigastrische Schmerzen:

___Mal/ Tag ___/Woche___/Monat

0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

VI Schwindel:

___Mal/ Tag ___/Woche___/Monat

0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

VII Erbrechen/Rumination:

0= nie 1= gelegentlich
2= häufig 3= kontinuierlich

VIII Magenblähung:

0= nie 1= gelegentlich
2= häufig 3= kontinuierlich

XIV Hyperperistaltik des Darmes:

0= nie 1= gelegentlich
2= häufig 3= kontinuierlich

X Laryngospasmus:

0= nie 1=gelegentlich
2=häufig 3=kontinuierlich

8. Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich ein ganz besonderes Wort des Dankes an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Schneider richten, der mir das Thema überlassen, und mich während meiner Doktorarbeit betreut und umfangreich unterstützt hat.

Er hat diese Arbeit mit seinem Fachwissen, seiner konstruktiven Kritik und vielen wertvollen Ratschlägen immer wieder vorangetrieben und hatte stets ein offenes Ohr für anfallende Probleme. Seine freundliche, geduldige und kritische Begleitung meiner Arbeit waren eine ständige Motivation für mich.

Ein besonderer Dank geht auch an Achim Lang, der mir bei EDV-technischen Fragen immer hilfreich zur Seite stand, und damit einen wichtigen Beitrag zum Gelingen meiner Doktorarbeit geleistet hat.

Den Patienten und Probanden, die sich für diese wissenschaftliche Untersuchung zur Verfügung gestellt haben, möchte ich gleichfalls meinen Dank aussprechen.

Zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle auch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die immer für mich da sind und ohne die ein Studium niemals möglich gewesen wäre.

Ihnen danke ich aus ganzem Herzen für alles.