

Aus der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil
Medizinische Universitätsklinik
der Ruhr-Universität Bochum
Leitender Arzt: Prof. Dr. med. B. May

**Spektrophotometrische Langzeit-Bilirubinmessung des
intestino-ösophagealen Reflux**

- Normwertevaluation und Untersuchungsstandard

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Katja Yvonne Bertz
aus Schwerte/ Ruhr

2003

Abstract

Bertz

Katja Yvonne

Spektrophotometrische Langzeit-Bilirubinmessung des intestino-ösophagealen Reflux - Normwertevaluation und Untersuchungsstandard

Problem: Mit zunehmendem Kenntnisstand über die Ätiologie der ösophagealen Refluxerkrankung etabliert sich neben der pH-Metrie das Bilitec-Meßsystem (BILITEC 2000) als ein neues ambulantes Meßverfahren zur spektrophotometrischen Erfassung des Bilirubins als Marker für duodenalen Reflux. Es fehlen bisher jedoch verlässliche Norm- und Schwellenwerte für den breiten klinischen Einsatz dieser Methode.

Methode: Es erfolgte bei 48 gesunden Studienteilnehmern nach manometrischer Identifikation des unteren Ösophagussphinkters über 24 Stunden zeitsynchronisiert eine kombinierte Bilitec- und pH-Messung im distalen Ösophagus, um einerseits ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll und andererseits Normwerte zur Evaluierung des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes zu erstellen.

Ergebnis: Zur zuverlässigen Detektion des Bilirubins im duodenalen Refluat wurde für zukünftige Untersuchungen eine Absorptionsschwelle von 0,2 Einheiten ermittelt. Selbst bei Gesunden zeigte sich eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität des intestino-ösophagealen Refluxes. Es fand sich bei Anlegen der genannten Absorptionsschwelle ein oberer physiologischer Grenzwert von 27,8% relativer biliärer Refluxzeit. Entsprechende Normintervalle wurden für prandiale und postprandiale Meßperioden, sowie für Phasen aufrechter und liegender Körperhaltung bestimmt. Gehäuft traten Refluxereignisse während der Mahlzeiten auf. Es konnte gezeigt werden, daß intestino-ösophagealer Reflux bei Gesunden zu 90% bei neutralem Umgebungs-pH und nur selten in alkalischem oder sauren Milieu auftritt. Duodenales, saures oder gemischt sauer-duodenales Refluat war insgesamt nur selten detektierbar.

Diskussion: Die Ergebnisse der Studie geben Referenzintervalle zur Hand, mit denen sich in Zukunft die Rolle des duodeno-ösophagealen Refluxes in der Pathogenese der Refluxerkrankung besser abschätzen lassen wird. Der Einfluß der während einer Meßperiode aufgenommenen Nahrung ist zu beachten und daher zukünftig zu standardisieren.

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr

Referent: Prof. Dr. med. B. May

Korreferent: Prof. Dr. med. W.-H. Schmiegel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2004

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

I.	Einführung	<u>Seite</u>
I. 1.	Einleitung	1
I. 2.	Anatomie und Physiologie des Ösophagus	3
I. 3.	Krankheitsbild der Refluxerkrankung	7
I. 3. A.	Definition der Refluxkrankheit	7
I. 3. B.	Klinische Symptomatik	10
I. 3. C.	Komplikationen	13
I. 4.	Pathogenese der Refluxerkrankung	16
I. 4. A	Pathogenese der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit....	17
I. 4. B.	Pathogenese des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes	20
I. 5.	Diagnostik	25
I. 6.	Therapie	36
I. 7.	Fragestellung	43
II.	Material und Methode	
II. 1.	Studienteilnehmer	45
II. 2.	Langzeit-pH-Metrie	47
II. 3.	Bilitec 2000 – ein optoelektronisches System	51
II. 4.	Durchführung der Untersuchung	57
II. 5.	Statistische Methode	62
III.	Ergebnisse	
III. 1.	Studienteilnehmer und Untersuchungsverlauf	63
III. 2.	Ergebnisse der Manometrie	67
III. 3.	Ergebnisse der pH-Metrie	68
III. 4.	Ergebnisse der Bilitec-Untersuchung	73
III. 5.	Ergebnisse der Bilitec-Messung und simultaner pH-Metrie	88

IV.	Diskussion	
IV. 1.	Studienverlauf	95
IV. 2.	PH-Metrie	102
IV. 3.	Bilitec 2000	108
IV. 4.	Bilitec und simultane pH-Metrie	129
IV. 5.	Schlussfolgerungen	133
V.	Zusammenfassung	135
VI.	Anhang	137
VII.	Literaturverzeichnis	144

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
bek.	bekannt
BMI	Body-mass-index
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
DGER	Duodeno-gastro-ösophagealer Reflux
DGR	Duodeno-gastraler Reflux
DISIDA	Diisopropyliminodiacetylsäure
ENRD	Endoskopisch negative Refluxerkrankung
et al.	et alii
GERD	Gastro-ösophageale Refluxerkrankung
HIDA	Hydroxyiminodiacetylsäure
kg	Kilogramm
min	Minuten
MMC	Migrating motor complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mod.	modifiziert
⁹⁹ m-Tc	⁹⁹ m-Technetium
NCACP	Non-cardiac angina-like chest pain
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RIP	Atmungs-Inversionspunkt
SD	Standardabweichung
sek	Sekunden
SIE	Sodium-Ion-Elektrode
Tab.	Tabelle
TLESR	Transient lower esophageal sphincter relaxations
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
Z.n.	Zustand nach

I. EINFÜHRUNG

I.1. Einleitung

Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung ist eine der häufigsten Erkrankungen des oberen Gastro-Intestinaltraktes. Die *Prävalenz* beträgt etwa 360 pro 100.000 Personen und ihre *Inzidenz* 86 pro 100.000 Personen pro Jahr (FUCHS ET AL., 1997). Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus besteht in einem exzessiven Rückfluß von Magen- und/ oder Duodenalsekret in die Speiseröhre mit pathogener Zusammensetzung des Refluats, gefolgt von Schleimhautschädigungen beziehungsweise klinisch auftretenden Beschwerden.

Die Symptomvielfalt und die multifaktoriellen Ursachenkomponenten, die zu einem abnormen Reflux beitragen, führen zu klinischen, diagnostischen und therapeutischen Unsicherheiten.

Über die Rolle des *gastro-ösophagealen Refluxes* in der Pathogenese der Refluxerkrankung ist in der Vergangenheit viel geforscht und berichtet worden. Die Bedeutung des *duodeno-gastro-ösophagealen Reflux* (DGER) ist dagegen noch weitgehend ungeklärt.

Ursachen des duodeno-ösophagealen Refluxes sind eine unzureichende Funktion des unteren ösophagealen Sphinkters, ösophageale und/ oder gastroduodenale Motilitätsstörungen und dadurch verlängerte Kontaktzeiten zwischen toxischem Refluat und Ösophagusschleimhaut.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand besteht das Refluat beim DGER zum Teil aus saurem Magensaft und Pepsin, sowie aus alkalischem Duodenalsekret mit konjugierten und unkonjugierten Gallensäuren, Bilirubin, Trypsin und Lysolecithin (GIRELLI ET AL., 1996) (NEHRA ET AL., 1997).

Obwohl in Tierstudien demonstriert werden konnte, daß Gallensäuren, Trypsin und Lysolecithin die Ösophagusschleimhaut pH-abhängig schädigen, wird die Rolle von duodenalen Substanzen in der Pathogenese der Refluxkrankheit kontrovers diskutiert (LILLEMÖE ET AL., 1983).

Neuere Studien zeigen, daß bei der Entwicklung einer ösophagealen Refluxkrankheit und des Barrett-Ösophagus nicht nur die sauren Anteile, sondern insbesondere auch intestinale Verdauungssekrete eine Rolle spielen und schleimhautschädigend wirken können (PFAFFENBACH ET AL., 2000) (MARTINEZ DE HARO ET AL., 2001).

Die *Erfassung duodenalen Refluats* gelang bisher nur unzureichend, da die zur Verfügung stehenden Mittel, wie zum Beispiel Langzeit-pH-Metrie, Aspiration von Duodenalsekreten oder Choleszintigraphie bezüglich ihrer Aussagemöglichkeiten und Wertigkeit nur eingeschränkt einsetzbar waren. Choleszintigraphie und ösophageale Aspirationstechniken konnten nur stationär über einen kurzen Zeitraum durchgeführt werden. Beide Methoden bedeuteten also unphysiologische Bedingungen für die Patienten. Die Langzeit-pH-Metrie, als eine indirekte Methode duodenalen Reflux zu messen, konnte dagegen zwar über einen längeren Zeitraum, sowie ambulant verwendet werden, wies aber entscheidende Nachteile bei der Bewertung der Ergebnisse auf (SINGH ET AL., 1993) (IFTIKHAR ET AL., 1995): Es scheint, daß zum einen insbesondere Speichel, ösophageale Bikarbonatsekretion und verschiedene Speisen den pH-Wert des Speiseröhrenlumens signifikant in den alkalischen Bereich verschieben können. Zum anderen zeigte sich in verschiedenen Studien, daß duodenaler Reflux seltener als angenommen in alkalischem Milieu auftritt (MARSHALL ET AL., 1997).

Aus diesen Gründen wurde von Bechi im Jahr 1987 eine weitere Methode, das BILITEC 2000, zur Messung duodenaler Verdauungssäfte entwickelt (BALDINI ET AL., 1988). Dabei wird mit einem fiberoptischen Sensor bei einem Absorptionsmaximum von 453 nm photometrisch die Konzentration des Bilirubins, einem Hauptbestandteil des DGER, gemessen (Bilitec 2000, Synectics Medical Inc., Schweden).

Basierend auf dieser Meßmethode gewann man weitere Einblicke in Ätiologie und pathogenetische Mechanismen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit.

Trotz intensiver wissenschaftlicher Auseinandersetzung mit der Refluxerkrankung bestehen jedoch immer noch Unklarheiten über die Zusammenhänge zwischen Ätiologie und Schweregrad der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf adäquate Prophylaxe und Therapie.

I.2. Anatomie und Physiologie des Ösophagus

Die grundlegende Aufgabe des Ösophagus ist die Weiterleitung der Speisen vom Pharynx in den Magen.

Der Ösophagus stellt eine röhrenförmige, muskuläre Struktur von durchschnittlich 25 cm Länge und 1 cm Weite dar und wird sowohl proximal als auch distal durch einen Sphinkter verschlossen. Er beginnt mit dem Ösophagumund distal des Hypopharynx und endet mit der Kardia, dem Mageneingang.

In seinem Verlauf besitzt er *drei physiologische Engen*:

1. den oberen Ösophagus sphinkter (OÖS), etwa 15 cm aboral,
2. den mittleren Abschnitt, in dem Aorta und linker Hauptbronchus den Ösophagus einengen, etwa 25 cm aboral,
3. den gastro-ösophagealen Übergang, bedingt durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells, etwa 40 cm aboral.

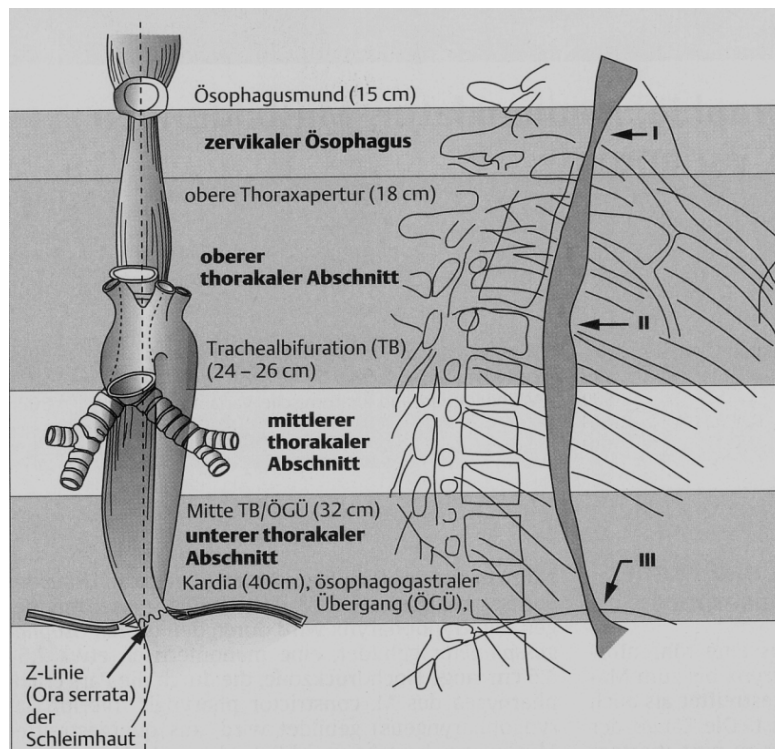


Abb.1: Ösophagus-Abschnitte und Engstellen (HAHN, RIEMANN, 1996)

Der ösophago-gastrale Übergang bildet mit etwa 50 bis 60 Grad Krümmung nach kaudal-medial den sogenannten Hisschen Winkel. Dieser beim Gesunden spitze Winkel kann sich bei Bestehen einer axialen Hiatushernie durch Verschieben der Kardial nach kranial öffnen und damit eine Prädisposition für den Rückfluß von Mageninhalt in die Speiseröhre darstellen (DONAHUE, 1997).

Die *Wand des Ösophagus* setzt sich ähnlich zusammen, wie die des übrigen Gastrointestinaltraktes. Die luminale Auskleidung wird durch die Mukosa gebildet, welche das Gewebe der gastro-intestinalen Organe vor Selbstverdauung schützt. Die Schleimhaut besteht aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, welches sich bis zur sogenannten Z-Linie nach distal ausdehnt und dort abrupt in das Zylinderepithel der Magenschleimhaut übergeht. Normalerweise liegt diese gezahnte Z-Linie etwa in Höhe des unteren Ösophagussphinkters, etwa 1 bis 2 cm proximal der Kardial und bildet eine vor allem endoskopisch wichtige Abgrenzung.

Die Submukosa besteht aus kollagenen und elastischen Fasern. Sie enthält schleimbildende Drüsen, welche die Speiseröhre mit einem Schutzfilm versehen und veranlaßt durch lokale Reize mit einer Steigerung der Sekretproduktion reagieren.

Die Muskelschicht der Ösophaguswand besteht zervikal aus quergestreifter Muskulatur. Nach distal findet man zunehmend glatte Muskelfasern, während die untere Hälfte des Ösophagus vollständig aus glatter Muskulatur besteht.

Der Aufbau der Muskelfaserschichten teilt sich in eine innere zirkuläre und eine äußere longitudinale Schicht, welche zu einer Art Schraubensystem verflochten sind.

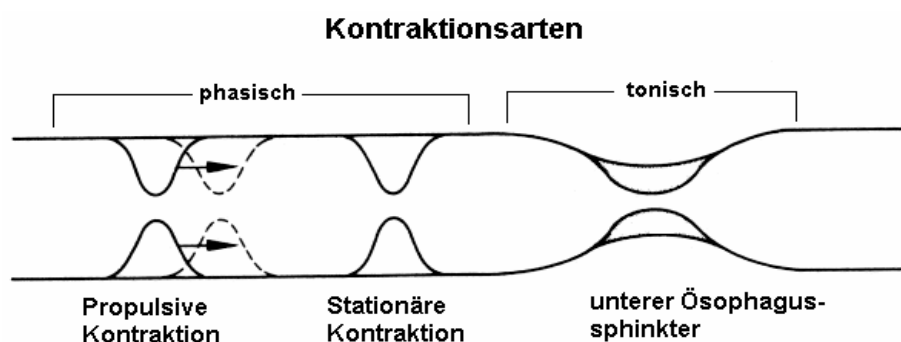


Abb.2: Kontraktionsformen des Ösophagus (MÜLLER-LISSNER, KOELZ, 1991)

Diese Anordnung der Muskulatur ist eine Grundvoraussetzung für die geordnete *Peristaltik* der tubulären Speiseröhre (siehe Abb.2). Man unterscheidet dabei zwischen primären, sekundären und tertiären Kontraktionen. Primäre, schluckinduzierte Kontraktionen dienen der Fortleitung von Speisen. Sekundäre Kontraktionen werden ausgelöst durch Rezeptorstimulation zum Beispiel nach unvollständiger Entleerung des Ösophagus oder durch refluiertes Material und dienen der Säuberung von Refluat. Sowohl primäre als auch sekundäre Kontraktionen sind peristaltisch ablaufende Bewegungen, die bei Gesunden etwa 97% aller ösophagealen Kontraktionen ausmachen. Tertiäre Kontraktionen sind dagegen nicht peristaltisch ablaufende, simultane und stationäre Kontraktionen des Ösophagus.

Der normale Schluckvorgang besteht aus einer Reihe von Reflexen, ausgelöst durch eine Berührung der Speisen mit der Pharynxwand. Durch Koordination im Schluckzentrum des Hirnstamms kommt es zum Verschluss der Glottis, zu einer Vergrößerung des Ösophagumundes mit Erschlaffung des oberen Ösophagusphinkters und zur Erzeugung peristaltischer Kontraktionen, welche den Speisebolus durch die tubuläre Speiseröhre transportieren. Der untere Ösophagusphinkter erschlafft etwa zwei Sekunden nach Beginn des Schluckaktes, um die Speisen passieren zu lassen.

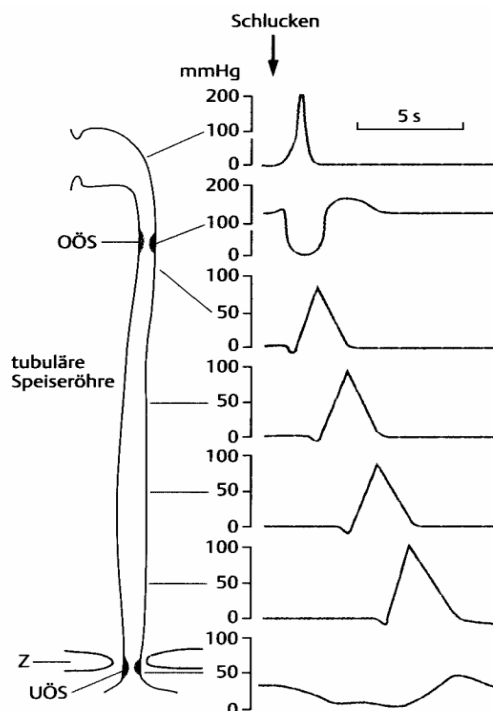


Abb.3: Schema der Ösophagusmotilität (HAHN, RIEMANN, 1996)

Zwischen den einzelnen Schluckaktionen finden sich in der Regel keine Kontraktionen der tubulären Speiseröhre, allerdings besitzt die Speiseröhre mit ihrem oberen und unteren Sphinkter zwei manometrisch meßbare Hochdruckzonen:

Der *obere Ösophagussphinkter* (OÖS) spielt eine wichtige Rolle als Schutzmechanismus vor Regurgitation und Aspiration. Sein Ruhedruck, bedingt durch vagale Stimulation, beträgt etwa 100 mmHg (BRUNNER, 1990).

Der *untere Ösophagussphinkter* (UÖS) befindet sich normalerweise auf Höhe des Zwerchfells und wird aus einer ringförmig verdickten zirkulären Muskelschicht gebildet. Er ist circa 4 cm lang und hält in Ruhe eine Hochdruckzone von 15 bis 20 mmHg über dem Druck des Magenfundus aufrecht (HAHN, RIEMANN, 1996). Nach Einleitung des Schluckaktes kommt es für etwa 5 bis 10 Sekunden durch Unterbrechung der vagalen Stimulation und durch Aktivierung inhibitorischer Neurone zur reflektorischen Erschlaffung auf intragastrische Druckwerte (BRUNNER, 1990).

Unabhängig vom Schluckakt kann es zu transienten Sphinkterrelaxationen kommen. Dieser Verlust der notwendigen Barriere zwischen Speiseröhre und Magen kann zum Rückfluß von für die Speiseröhre schädlichem Mageninhalt führen.

Folgende Substanzen beeinflussen zusätzlich den Druck im unteren Ösophagussphinkter:

Tab.1: Beeinflussung des Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters
(mod. nach BRUNNER, 1990)

Senkung des UÖS-Tonus	Anstieg des UÖS-Tonus
β-Blocker	α-adrenerge Agonisten
Dopamin	Acetylcholin
Atropin	Histamin (H ₁ -Rezeptor)
Calcium-Kanal-Blocker	Prokinetika (z.B. Metoclopramid)
Theophyllin	Motilin
Benzodiazepine	Gastrin
Histamin (H ₂ -Rezeptor)	Serotonin
Cholecystokinin	Endogene Prostaglandine
Sekretin	Substanz P
Glukagon	Methionin-Enkephalin
Progesteron	Pankreatisches Polypeptid
Alkohol, Fettreiches Essen	

I.3. Krankheitsbild der Refluxerkrankung

I.3.A. Definition der Refluxkrankheit

Als *gastro-ösophagealer Reflux* wird das Einströmen von Magen- und/ oder Duodenalinhalt durch den unteren Ösophagussphinkter in die Speiseröhre ohne gleichzeitiges Erbrechen oder Würgen bezeichnet.

Untersuchungen weisen darauf hin, daß bei beinahe allen Gesunden gelegentlich ein physiologischer gastro-ösophagealer Reflux meßbar ist. Dieser tritt, wie die Ösophagus-pH-Metrie zeigt, selten nachts, sondern häufiger in aufrechter Körperposition, vor allem nach den Mahlzeiten, auf. Die Refluxepisoden sind normalerweise kurz und selten symptomatisch.

Der pathologische Reflux verursacht dagegen Symptome beziehungsweise morphologische Schäden der Ösophagusschleimhaut (BLUM, SIEWERT, 1981).

Eine *gastro-ösophageale Refluxkrankheit* (GERD) liegt dann vor, wenn Symptome und/ oder morphologische Läsionen (gastro-ösophageale Refluxkrankheit mit oder ohne Refluxösophagitis) in der Speiseröhre durch einen vermehrten pathologischen gastro-ösophagealen Reflux auftreten. Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit ist mit ungefähr 75% die häufigste Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts (ZANINOTTO ET AL., 1988).

Genaue Aussagen über die Prävalenz der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit zu treffen ist schwierig, da wegen der Komplexität ihrer Symptome verschiedene Kriterien zur Auswertung herangezogen werden können. Ein spezifisches Leitsymptom der Refluxerkrankung ist das häufig zu beobachtende *Sodbrennen*. Darunter leiden etwa 40% der Bevölkerung einmal monatlich (LEMIRE, 1997). Man geht davon aus, daß etwa 35% der erwachsenen Bevölkerung, hauptsächlich Menschen der sechsten und siebten Lebensdekade, passager an gastro-ösophagealer Refluxkrankheit leiden (STEIN, BARLOW ET AL., 1992).

Eine überraschend große Gruppe bilden dabei Personen mit leichten Beschwerden oder geringgradiger Ösophagitis, die selten medizinische Hilfe suchen. Nur ein geringer

Anteil der Patienten wird aufgrund persistierender Symptome oder Komplikationen zum Gastroenterologen überwiesen (CASTELL, 1985).

Tab.2: Ätiologie der sekundären Form der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit
(mod. nach SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999)

Ätiologie der sekundären Form der GERD	Beispiele
Physiologisch	Neonatalperiode (Chalasia)
Erkrankungen der Speiseröhre	Hiatushernie
Systemerkrankungen	Sklerodermie, andere Kollagenosen Neuropathien: Diabetische Neuropathie, Alkoholkrankheit Neurologische Erkrankungen Perniziöse Anämie
Operative Eingriffe	Gastrektomie / Magenteilresektion Trunkale Vagotomie Kardiomyotomie Z.n. Dilatation bei Achalasia
Intubation des Magens	Lange liegende Magensonde
Chronisches Erbrechen	Chronischer Alkoholismus Hyperemesis gravidarum
Duodeno-ösophagealer Reflux	Distale Magenresektion Trunkale Vagotomie Z.n. Cholezystektomie
Erhöhung des intraabdominellen Druckes	Adipositas Schwangerschaft Horizontale Körperlage Bauchpresse Enge Kleidung
Exogene Faktoren	<u>Medikamente:</u> Anticholinergika, β -Blocker, Calciumantagonisten, Nitrate, Sedativa, Spasmolytika, Hormone (z.B. Östrogene, Progesterone) <u>Genußmittel:</u> Fette, Nikotin, Alkohol, Koffein
Psychische Faktoren	Streß

Man unterscheidet die *primäre* von der *sekundären Refluxerkrankung*.

Die *primäre* Refluxkrankheit stellt ein eigenständiges Krankheitsbild mit unbekannter Ursache dar. Der typische Mechanismus ist dabei die pathologische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters. Häufig besteht gleichzeitig eine axiale Hiatushernie. Die Pathogenese ist multifaktoriell.

Die *sekundäre* Form der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit tritt dagegen in Begleitung oder in Folge einer organischen Erkrankung der Speiseröhre auf (siehe Tab.2).

Die *Refluxösophagitis* ist definiert durch die endoskopisch nachweisbare Schädigung und Entzündung der Ösophagusschleimhaut. Sie tritt bei etwa 4-5% der Bevölkerung auf und ist damit die am häufigsten gestellte endoskopische Diagnose des oberen Verdauungstraktes (HUNT, 1997). Morphologisch findet man eine Infiltration der ösophagealen Lamina propria mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten (SEEFELD ET AL., 1977).

Die Diagnose der Refluxösophagitis kann somit makroskopisch-endoskopisch oder aber mikroskopisch-bioptisch gestellt werden.

Es muß betont werden, daß nur bei 40% der Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit eine endoskopisch positive Verlaufsform mit sichtbaren Erosionen und Ulzera vorliegt (GERD). In schätzungsweise 60% der Fälle handelt es sich dagegen um eine endoskopisch negative Variante ohne organische Läsionen (ENRD).

I.3.B. Klinische Symptomatik

Die subjektive Symptomatik der Refluxkrankheit ist variabel. Im Vordergrund steht das *Sodbrennen*, welches bei 10-20% der erwachsenen Bevölkerung einmal pro Woche und bei etwa 4-10% täglich auftritt (ROMERO ET AL., 1997). Die Patienten empfinden es als ein vom Epigastrium retrosternal oder in den Rachen aufsteigendes Gefühl von Brennen oder Hitze. Induziert oder verstärkt werden kann diese Symptomatik typischerweise durch fettreiche, voluminöse Speisen, Alkoholgenuß und verschiedene Medikamente.

Ein weiteres klassisches Symptom der Refluxkrankheit ist die *Regurgitation* von Säure oder saures Aufstoßen verbunden mit einem sauren oder bitteren Geschmack im Mund.

Viele Patienten, bis zu 30%, leiden zumindest intermittierend unter *Dysphagie*. Die Patienten klagen dabei über das Gefühl, daß Nahrung "feststeckt" oder "hängen bleibt". Dysphagie ist meist Ausdruck von Motilitätsstörungen der tubulären Speiseröhre, kann jedoch auch Hinweis sein auf eine peptische Stenose mit Passagebehinderung, sowie auf maligne Entartung (HAHN, RIEMANN, 1996).

Durch Reflux verursachte *thorakale Schmerzen* können brennend, scharf oder dumpf sein. Sie können ausstrahlen in Nacken, Arme oder Rücken. Oft ist es schwer, diese Beschwerden eindeutig von Schmerzen kardialer Genese abzugrenzen. Sie werden dann als "non-cardiac angina-like chest pain" (NCACP) bezeichnet. Annähernd ein Drittel der Patienten, die aufgrund thorakaler Schmerzen einen Arzt konsultieren, haben Schmerzen ösophagealen Ursprungs. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zur kardiovaskulären Genese ist folglich wichtig (LEMIRE, 1997).

Der *epigastrische Schmerz* wird als häufiges Symptom bei Refluxkranken angegeben. Er tritt meist in Kombination mit Sodbrennen oder Regurgitation auf, stellt jedoch in 10-20% der Fälle das einzige Symptom dar (SIEGRIST ET AL., 1974).

Man kann die verschiedenen *Symptome* der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung unterteilen in 'typische' oder 'atypische' (siehe Tab.3). Typische Symptome sind dabei assoziiert mit dem Rückfluß von Magen- beziehungsweise Duodenalinhalt in die Speiseröhre, nicht dagegen die atypischen (DONAHUE, 1997).

Tab.3: Symptomatik der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung

(mod. nach DONAHUE, 1997)

<u>Typische Symptome</u>	Ösophageale Symptome (42-45%)	Sodbrennen Retrosternale/ epigastrische Schmerzen/ Brennen Säureregurgitation, saures Aufstoßen Dysphagie, Odynophagie, Aerophagie Postprandiales Völlegefühl
	Andere	Nausea, Brechreiz, Erbrechen
<u>Atypische Symptome</u>	Pulmonale Symptome (9-14%)	Aspiration Chronische Bronchitis, Pneumonie Asthma (nicht-saisonal, late-onset) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung Atemnotsyndrom
	Pharyngeale Symptome (7-15%)	Pharyngitis, Chronische Laryngitis Globusgefühl, Würgereiz Räusperdrang, belegte Stimme, Heiserkeit
	Kardiale Symptome	“Angina-pectoris“-Äquivalent Bradykardien, Tachykardien Extrasystolen
	Orale Symptome	dentale Erosionen, Gingivitis Hypersalivation Foetor ex ore
	Seltene, unspezifische Symptome	Schluckauf Otitis media Schwerer Thoraxschmerz

Zu den atypischen Symptomen zählen insbesondere die *extra-ösophagealen Manifestationsformen*. Viele Studien haben belegt, daß die Prävalenz der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit unter Patienten mit verschiedenen Atemwegserkrankungen wie Asthma, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, rezidivierenden Pneumonien und chronischer Heiserkeit, sowie unter Patienten mit pathologisch gestörter Schlafstruktur höher ist, als in gesunden Kontrollgruppen (TROMM ET AL., 1997). Einen Überblick über die Studienlage gibt Tabelle 4.

Tab.4: Assoziation zwischen Atemwegserkrankungen und GERD
(mod. nach ARMSTRONG ET AL., 1991)

<u>Studie</u>	<u>Symptome</u>	<u>GERD</u>
Allen et al. 1984	Asthma	45-65%
Ayres et al., 1996	Asthma	30-89%
Sontag et al., 1990	Asthma	82%
Gustafsson, 1990	Asthma	50%
De Meester et al., 1990	Verschiedene (z.B. Atemnot, Heiserkeit, Laryngitis, Bronchitis)	70%
Wiener et al., 1989	Heiserkeit	79%

Für diese Zusammenhänge gibt es unterschiedliche pathophysiologische Erklärungsansätze. Ursache für GERD-assoziierte Atemwegserkrankungen können Mikro- oder Makroaspirationen sein. Dieser Vorgang spielt hauptsächlich eine Rolle bei vorhandenen peptischen Stenosen, bei denen sich Nahrung aufstaut und es vor allem nachts zur Aspiration kommt. Andererseits wurde aber auch die antiobstruktive Therapie, zum Beispiel mit Theophyllin, für das vermehrte Auftreten von Reflux verantwortlich gemacht (STEIN ET AL., 1980).

Weithin akzeptiert ist heute die Annahme, daß ein ösophagobronchialer Reflex, ausgelöst durch Rückfluß von Mageninhalt in die Speiseröhre, hauptsächlich Verursacher refluxassoziierter Atemwegserkrankungen ist. Dabei können vagovagale Reflexe zur Bronchokonstriktion und zum Atemnotsyndrom führen (WRIGHT ET AL., 1990).

Die Diagnose einer gastro-ösophagealen Refluxerkrankung kann aufgrund eines typischen Beschwerdebildes gestellt werden. Der Schweregrad und die Ausprägung der Symptome korrelieren allerdings nicht mit dem diagnostisch-morphologischen Stadium der Erkrankung. Deshalb ist eine endoskopische Abklärung immer indiziert (MEINING, CLASSEN, 1998). Spätestens das Auftreten von Warnsymptomen, wie dauerhafter Thoraxschmerz, Schluckbeschwerden, Erbrechen, Haematemesis, Anämie oder Gewichtsverlust erfordert eine eingehende Diagnostik.

I.3.C. Komplikationen

Die ösophageale Refluxkrankheit weist unterschiedliche Ausprägungsgrade auf. Bei etwa 45% der Betroffenen kommt es im Verlauf des Krankheitsgeschehens zur Ausheilung ohne Rezidiv, bei 30% können ein oder weitere Rezidive folgen. In ungefähr 25% der Fälle kommt es durch einen chronisch progredienten Verlauf zu Komplikationen (LEMIRE, 1997).

Überwiegend bilden sich bei Vorliegen einer Refluxösophagitis reversible, oberflächliche *Erosionen*. Durch anhaltende Schädigung kann es dabei zur Ausbildung eines peptischen *Ulcus oesophagei* kommen (2-7%). Dieses findet sich vorwiegend im Grenzbereich zwischen Zylinder- und Plattenepithel (sogenanntes Übergangsulcus) oder im mit Zylinderepithel ausgekleideten distalen Endobrachyösophagus (sogenanntes Barrett-Ulkus). Das Übergangsulcus führt oft zur Entwicklung einer Stenose und damit zu einer irreversiblen Folge der Refluxerkrankung.

Aufgrund von Erosionen und Übergangsulcus, beziehungsweise vorwiegend aufgrund eines Barrett-Ulkus, kann es selten zu *Perforation* und *Blutungen* kommen (2%).

Eine wesentliche Komplikation der Refluxösophagitis ist die mit 4-20% häufig auftretende *peptische Ösophagus-Stenose*, die bei etwa 50% der Barrett-Patienten erst zur Primärdiagnose führt (STEIN, HOEFT ET AL., 1992) (BERTHOLD, 1999).

Die Entwicklung eines *Barrett-Ösophagus* stellt eine irreversible und besonders schwere Verlaufsform der Refluxösophagitis dar. Als Barrett-Ösophagus beziehungsweise Barrett-Syndrom oder Endobrachyösophagus wird ein erworbener, zirkulärer, mindestens 3 cm langer (ein sogenanntes Short-Barrett-Segment kann auch kürzer sein) und in Verbindung mit der Kardia stehender Ersatz des Plattenepithels durch Zylinderepithel in der distalen Speiseröhre bezeichnet. Diese nach proximal verlagerte gastro-ösophageale Übergangszone wurde etwa gleichzeitig von Barrett (1957), Lortat-Jakob (1957) und Allison (1953) beschrieben (STEIN, SIEWERT, 1993).

Bei 15-20% der Patienten, die wegen gastro-ösophagealer Refluxkrankheit endoskopiert werden, wird ein Barrett-Ösophagus festgestellt, etwa jeder 100. Refluxpatient

entwickelt im Laufe der Erkrankung eine Zylinderepithelmetaplasie (STEIN ET AL., 1992) (CSENDES ET AL., 1998).

Histologisch unterscheidet man zwischen Metaplasie, Dysplasie und Karzinom.

Die intestinale *Metaplasie*, das heißt die mit Zylinderepithel ausgekleidete Speiseröhre, wird allgemein als präkanzerös angesehen. Das Risiko an einem Adenokarzinom zu erkranken, erhöht sich dabei um 30-125% (MEINING, CLASSEN, 1998) (SCHMIDT ET AL., 1999).

Die *Dysplasie* ist eine neoplastische Veränderung des Epithels. Sie wird beschrieben als eine noch reversible Zellveränderung, gekennzeichnet durch Zellatypien, Dyskeratose und Verschiebung der Kern-Plasma-Relationen. Die Prävalenz der Dysplasie beträgt ungefähr 5-10% bei Barrett-Patienten ohne eindeutiges Karzinom.

Schwere Dysplasieformen sind deutlich gehäuft mit einem Adenokarzinom vergesellschaftet (BERTHOLD, 1999). Ein Kausalzusammenhang zwischen Adenokarzinom und Barrett-Ösophagus ist heute allseits akzeptiert (STEIN ET AL., 1995) (DONAHUE, 1997). Infolgedessen wird zu einer endoskopisch-bioptischen Risikoüberwachung geraten.

Die Prävalenz von *Adenokarzinomen* bei Patienten mit Barrett-Syndrom beträgt etwa 10-15%. Etwa jeder 1000. Refluxpatient entwickelt ein Refluxösophagitis-Folgekarzinom. Das Adenokarzinom der Speiseröhre hat in den letzten zwanzig Jahren auch im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen stark zugenommen und stellt heute den Tumor mit der höchsten Progressionsrate dar (HEILMANN, 1983) (DE MEESTER, 1993) (CHAMPION ET AL., 1994).

Befindet sich das Tumorzentrum des Adenokarzinoms im tubulären Ösophagus und wird endoskopisch beziehungsweise histologisch Barrett-Mukosa nachgewiesen, so wird der Tumor als Barrett-Karzinom bezeichnet. Barrett-Mukosa ist bei fast allen Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs nachweisbar (STEIN, SIEWERT, 1993).

Eine wichtige Rolle in der malignen Degeneration der Barrett-Mukosa spielt synergistisch zum sauren Reflux ein abnorm erhöhter duodeno-ösophagealer Reflux (NEHRA ET AL., 1999) (SATO ET AL., 2002). Studien haben gezeigt, daß sowohl

saurer, als auch duodенaler ösophagealer Reflux bei Barrett-Patienten signifikant erhöht sind (WARING ET AL., 1990) (VAEZI ET AL., 1995) (PFAFFENBACH ET AL., 2000) (MARTINEZ DE HARO ET AL., 2001). Man geht davon aus, daß Gallensäuren und Pankreasenzyme die Mukosa zerstören und somit den Zugriff von Karzinogenen, wie zum Beispiel Lithocholsäure, erleichtern (PERA ET AL., 1993) (GIRELLI ET AL., 1996).

In den letzten Jahren wurde darüber hinaus eine Zunahme der Inzidenz des Kardiakarzinoms beschrieben. In Biopsien der maligne entarteten Schleimhaut des gastro-ösophagealen Übergangs fand man gehäuft intestinal metaplastisches Epithel im Sinne eines "ultra-short" Barrett (MEINING, CLASSEN, 1998).

I.4. Pathogenese der Refluxerkrankung

Die Pathogenese der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ist ein multifaktorieller Prozeß. Häufigste Ursache der Erkrankung ist eine mechanische Inkompetenz der gastro-ösophagealen Antirefluxbarriere. Von Bedeutung sind außerdem eine ungenügende Clearancefunktion des Ösophagus durch ineffektive sekundäre Peristaltik und durch verminderte säureneutralisierende und reinigende Wirkung des verschluckten Speichels, eine unzureichende protektive Potenz der Speiseröhrenmukosa, sowie eine ungünstige Zusammensetzung des refluierten Materials (ARMSTRONG ET AL., 1991). Die Ösophagismukosa kann zudem direkt geschädigt werden, zum Beispiel durch Alkohol, Zigarettenrauch oder Medikamente (KIKENDALL, 1984).

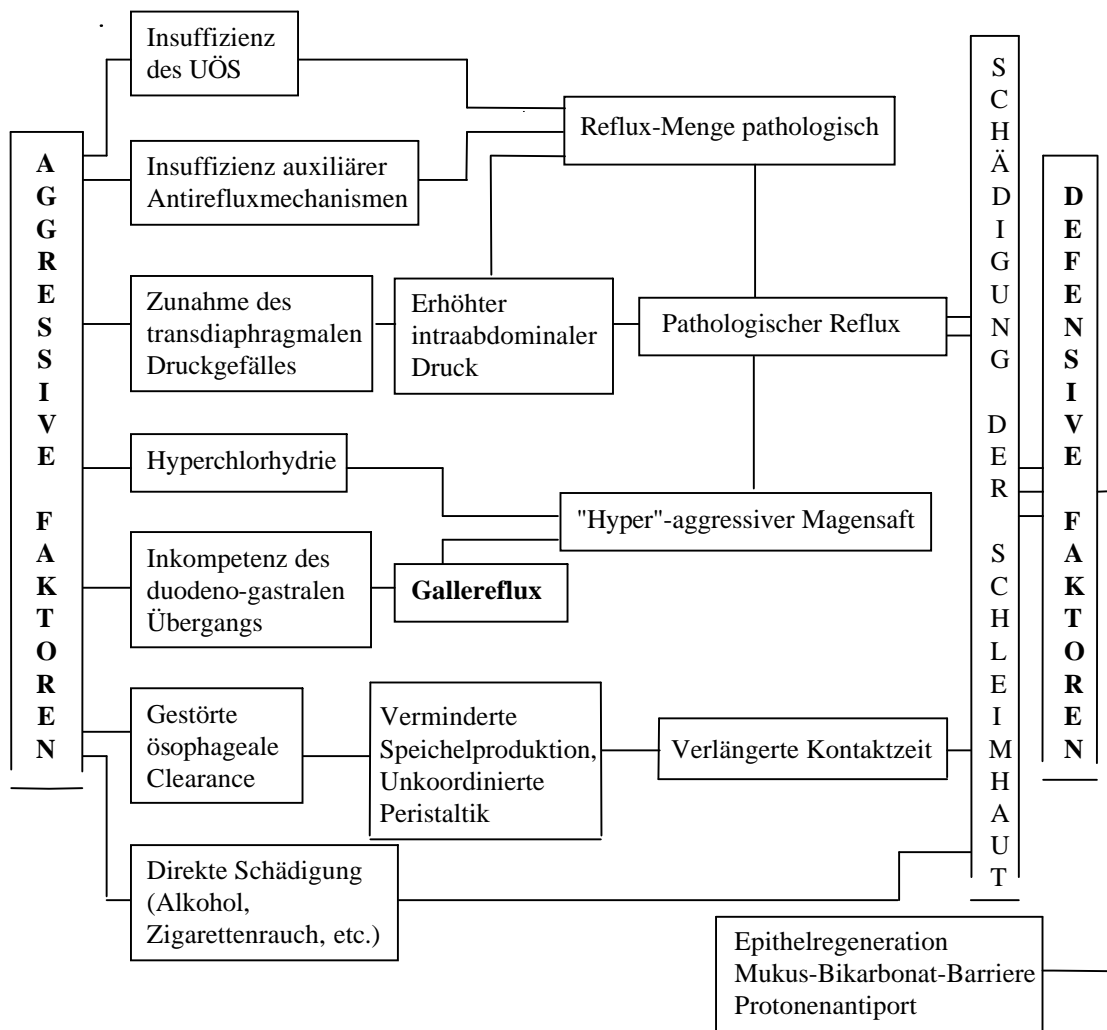


Abb.4: Pathogenese der Schleimhautschädigung bei ösophagealer Refluxerkrankung
(mod. nach BLUM, SIEWERT, 1981)

I.4.A. Pathogenese der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Man geht heute davon aus, daß der *untere Ösophagussphinkter* (UÖS) den wichtigsten Antirefluxmechanismus darstellt (BRUNNER, 1990). Eine mechanische Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters findet sich als isolierte Ursache der Refluxkrankheit in etwa der Hälfte der Patienten (FUCHS ET AL., 1997).

Die häufigste Form einer Störung (82%) sind schluckunabhängig auftretende spontane Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters. Diese transienten Sphinkterrelaxationen ("transient lower esophageal sphincter relaxations" = TLESR) sind definiert als eine schnelle Abnahme des Sphinkterdruckes auf Fundusniveau für einige Sekunden, ohne daß ein Schluckakt eingeleitet wurde (LEMIRE, 1997). Refluxepisoden sind die Folge solcher inadäquaten 10-60 Sekunden andauernden Sphinktererschaffungen (MITTAL, MCCALLUM, 1988) (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Transiente Sphinkterrelaxationen treten auch bei Gesunden auf und erklären die häufigen Refluxepisoden insbesondere nach fettreichen Mahlzeiten.

Bei einem Teil der Refluxpatienten liegt als Ursache ein konstant erniedrigter Druck im unteren Ösophagussphinkter vor. Nur bei einer Minderheit fehlt die Druckbarriere des ösophago-gastralen Übergangs vollständig, sodaß es spontan zu Refluxphasen kommen kann (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Zur Aufrechterhaltung der Druckbarriere zwischen Magen und Speiseröhre stehen weitere Strukturen zur Verfügung. Sie unterstützen den unteren Ösophagussphinkter als *auxiliäre Antirefluxmechanismen* (BRUNNER, 1990):

Eine wichtige Rolle spielt dabei die intraabdominale Lage des Sphinkters. Dieser Verschlussmechanismus kann insuffizient werden, wenn der untere Ösophagussphinkter nach thorakal verlagert ist. Dazu kommt es zum Beispiel bei Vorliegen einer axialen Hiatushernie. Bemerkenswert ist allerdings die Tatsache, daß, obwohl bei 90 bis 100% der Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit eine axiale Hiatusgleithernie vorliegt, nur etwa 5 bis 18% der Patienten mit axialer Hiatushernie auch an einer Refluxerkrankung leiden (BLUM, SIEWERT, 1981) (DONAHUE, 1997).

Einen weiteren auxiliären Mechanismus bildet die spiralförmig angeordnete Muskulatur der Speiseröhre. Die Längsspannung des Ösophagus erhöht so den Sphinkterdruck (FUCHS ET AL., 1997).

Zusätzlich verstärkend wirkt der rechte Zwerchfellschenkel, welcher als Hiatus oesophageus den distalen Ösophagus umgreift (MITTAL, MCCALLUM, 1988).

His-Winkel, Flatterklappe, phrenoösophageale Membran und angiomuskulärer Dehnverschluß wurden früher als Antirefluxmechanismen postuliert, haben sich jedoch nicht bestätigt (DONAHUE, 1997).

Eine zweite Ursachengruppe für die Entstehung der ösophagealen Refluxkrankheit ist eine insuffiziente Selbstreinigungsfunktion des tubulären Ösophagus. Eine ungenügende *ösophageale Clearance* findet man bei 48% der Patienten mit Ösophagitis. Wichtigster Faktor ist eine gestörte peristaltische Aktivität vor allem der sekundären, nicht schluckinduzierten Kontraktionen, wodurch es zu einer ineffektiven Austreibung des Refluats kommt (CHAMPION, 1997).

Für die Entwicklung und Progredienz der Refluxerkrankung ist zudem die *ösophageale Mukosaresistenz* von Bedeutung. Voraussetzung für eine effektive Abwehr gegenüber toxischem Refluat ist die Regenerationsfähigkeit des Speiseröhrenepithels und die Beschaffenheit des sezernierten bikarbonathaltigen Schleims (MORRIS ET AL., 1997). Intrazelluläre Protonenaustauschmechanismen können zudem nach Absinken des luminalen pH einen alkalischen pH-Wert in der Zelle aufrechterhalten (ARMSTRONG ET AL., 1991) (DONAHUE, 1997).

Die Wahrscheinlichkeit, daß Mageninhalt vermehrt in die Speiseröhre zurückfließt, steigt mit einer *Zunahme des transdiaphragmalen Druckgefälles*. Dies geschieht durch einen Anstieg des intragastralen Drucks, wie bei Magenentleerungsstörungen, Adipositas oder nach opulenten Mahlzeiten (RÜHL, ERCKENBRECHT, 1990) (MEINING, CLASSEN, 1998).

Exzessive oder persistierende Sekretion von Magensäure kann zu einer erhöhten Säurekontaktzeit des Speiseröhrenlumens führen. *Persistierende gastrale Azidität* ist

das häufigste begleitende Element der Refluxkrankheit. Sie kommt in fast 10% isoliert vor und in mehr als 25% in Kombination mit anderen Ursachenkomponenten (STEIN, BARLOW ET AL., 1992).

Salzsäure und Pepsin sind die am besten untersuchten Inhaltsstoffe aus dem Magen, die zur Entwicklung von Symptomen in der Speiseröhre und zu Veränderungen der Mukosa führen können. Studien haben belegt, daß besonders bei der komplizierten gastro-ösophagealen Refluxkrankheit die Magensäuresekretion signifikant erhöht ist. Nachweislich zeigt sich bei Barrett-Patienten ein achtfach erhöhter Säure-Reflux (CHAMPION ET AL., 1994).

Die Bedeutung der Säure für die Entstehung von Schleimhautschäden in der Speiseröhre ist seit langem gesichert. Allerdings kann man davon ausgehen, daß Magensäure fast ausschließlich in Kombination mit weiteren toxischen Substanzen wie Pepsin, Gallensalzen oder Pankreasenzymen die Mukosabarriere durchdringt und schwerwiegend schädigt (SALO, KIVILAAKSO, 1982) (CLEMENTE ET AL., 1990) (MARSHALL ET AL., 1998).

I.4.B. Pathogenese des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes

Nach der Beschreibung der schädigenden Wirkung von Gallensalzen auf die Ösophagismukosa im Jahr 1957 durch Cross und Wangensteen fiel die pathogene Potenz duodенaler Bestandteile erstmals bei gastrektomierten Patienten auf. Trotz gastraler Achlorhydrie litten diese Patienten vermehrt an Ösophagitiden (STOKER, WILLIAMS, 1991). Pellegrini prägte aufgrund dieser Entdeckungen den Begriff des ‚alkalischen‘ gastro-ösophagealen Refluxes (PELLEGRINI ET AL., 1978).

Anscheinend kann jedoch auch bei Patienten mit primärer Refluxkrankheit duodenales Refluat schädigend auf die Ösophagusschleimhaut wirken.

Zum einen findet man Ösophagitiden mit unklarer Ätiologie und eine ansteigende Inzidenz von Adenokarzinomen auch unter nicht-saurem Reflux beziehungsweise bei normalem pH-Profil (HERZOG, 1997) (CALDWELL ET AL., 1994) (PFAFFENBACH ET AL., 2000). Zum anderen zeigen etwa 25% der Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxerkrankung trotz Säuresuppressionstherapie einen progredienten Verlauf. Diese Befunde können durch ein aggressives intestinales Refluat im Ösophagus erklärt werden (KAUER, PETERS ET AL., 1995).

Unter *duodeno-gastralem Reflux* (DGR) versteht man das transpylorische retrograde Aufsteigen von Dünndarminhalt in den Magen. Ein exzessiver duodeno-gastraler Reflux kann mit klinischen Symptomen einhergehen. In der Entstehung des akuten Streßulkus und der komplizierten Ösophagitis gilt er heute als ätiopathogenetischer Faktor (SCHUMPELICK, 1985) (ATTWOOD ET AL., 1989).

Als Refluxbarriere zwischen Magen und Duodenum wirkt die funktionierende Einheit Pylorus und Antrum.

Beim gesunden Menschen tritt duodeno-gastraler Reflux primär in der interdigestiven Phase auf. Ursache dafür kann die zeitgleiche physiologische Vermehrung von Gallen- und Pankreassekret und die irreguläre antroduodenale Motilität sein. Dieser Phase entspricht die Phase zwei des migrating motor complex (MMC). Phase drei des MMC wirkt nachfolgend als Reinigungsphase und treibt das Refluat wieder ins Duodenum aus (GIRELLI ET AL., 1996) (THOMAS ET AL., 1997).

Duodenale und antroduodenale Dyskinesien, sowie Störungen der Refluxbarriere können also zu einem vermehrten retrograden Fluß von Duodenalinhalt in den Magen und zu einer verlängerten Clearancezeit führen (STEIN, FEUSSNER, 1994) (STEIN ET AL., 1995). Solche Störungen der gastro-duodenalen Einheit können funktioneller Art sein, als Folge operativer Eingriffe an Pylorus und Antrum auftreten, oder zum Beispiel durch Zigarettenrauchen induziert werden (SCHUMPELICK, 1985) (KIKENDALL ET AL., 1984).

Der *duodeno-gastro-ösophageale Reflux* (DGER) setzt einen exzessiv vermehrten duodeno-gastralen Reflux voraus (HERZOG, 1997).

Kauer et al. zeigten, daß bei Gesunden nur selten intestinales Refluat in der Speiseröhre auftritt, daß dagegen aber 58% der Patienten mit primärer gastro-ösophagealer Refluxkrankheit auch einen erhöhten duodeno-ösophagealen Reflux aufweisen (KAUER, PETERS ET AL., 1995). In jüngeren Studien wurde der intestino-ösophageale Reflux in der Pathogenese des Barrett-Ösophagus diskutiert (STRAATHOF ET AL., 1998) (VAN VAERENBERGH ET AL., 1998) (SATO ET AL., 2002).

Stein et al. konnten zeigen, daß der Reflux von Gallensäuren in den Ösophagus mit zunehmender Schwere der Refluxerkrankung exponentiell ansteigt. Sie fanden bei 21% der Patienten mit Ösophagitis einen pathologischen Gallensäure-Reflux. Dementsprechend wurde bei 55% der Barrett-Patienten und sogar bei 83% der Patienten mit Adenokarzinom ein pathologisch erhöhter intestinaler Reflux detektiert (STEIN ET AL., 1997). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Vaezi, Richter, Osugi und Martinez de Haro in den Jahren 1996 bis 2001 (VAEZI, RICHTER, 1996) (OSUGI ET AL., 1999) (MARTINEZ DE HARO ET AL., 2001).

Man führt heute das Auftreten von schweren Formen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit und von deren Komplikationen auf einen toxischen *Synergismus zwischen gastralem und intestinalem Refluat* in der Speiseröhre zurück (FEIN, 1996) (KAUER ET AL., 1997) (NEHRA ET AL., 1999) (PFAFFENBACH ET AL., 2000).

Es gilt allgemein, daß ein Gemisch aus Säure, Pepsin, Pankreasenzymen, Gallensäuren und Lysolecithin auf die Schleimhaut der Speiseröhre besonders schädigend wirkt (LILLEMOE ET AL., 1983).

Erstmals gelang es Harmon im Jahr 1981 an Kaninchen zu zeigen, daß Salzsäure allein nur bei sehr niedrigen pH-Werten unterhalb pH 1 schädigend auf die Ösophagasmukosa wirkt. Andererseits fand er heraus, daß der Schleimhautschaden mit ansteigender Gallensäurekonzentration und Kontaktdauer, trotz Konstanthaltens des pH bei 2, zunahm (HARMON ET AL., 1978). Kivilaakso kam zu vergleichbaren Ergebnissen. Er konnte zudem zeigen, daß Gallensäuren in saurem und Trypsin in alkalischem Milieu schwere Schäden an der Speiseröhrenschleimhaut hervorrufen können (SALO, KIVILAAKSO, 1983).

Der negative Effekt des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes auf die ösophageale Schleimhaut war dennoch lange umstritten. Erst mit der Entwicklung einer neuen Meßmethode, dem Bilitec 2000 konnte er unter physiologischen Bedingungen genauer untersucht werden. In verschiedenen klinischen Studien fand man eine signifikante Erhöhung der Prävalenz von Komplikationen bei gemischt sauer-duodenalem Reflux gegenüber normalen Refluxpatienten oder Kontrollpersonen (CHAMPION ET AL., 1994) (VAEZI, RICHTER, 1995) (MARTINEZ DE HARO ET AL., 2001).

Duodeno-gastrales Refluat kann in sehr unterschiedlicher Zusammensetzung die Speiseröhrenschleimhaut erreichen. Entsprechend einer Studie von Fein können Gallensekrete und duodenale beziehungsweise pankreatische Sekrete voneinander getrennt zu einem duodeno-ösophagealen Reflux beitragen (FEIN ET AL., 1996). Gleichmaßen konnten verschiedene Studien beweisen, daß duodener und saurer Reflux im Ösophagus nicht immer simultan auftreten (MARSHALL ET AL., 1997) (DAI ET AL., 2002). Ein Reflux von Gallensäuren findet in 87% der Fälle in neutralem Milieu statt (KAUER ET AL., 1997).

Obwohl bei Refluxpatienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Komplikationen aufweisen, in der Speiseröhre vermehrt alkalische Refluxepisoden gemessen werden, besteht zudem anscheinend ebenfalls kein Zusammenhang zwischen gallehaltigem und alkalischem Reflux (PELLEGRINI ET AL., 1978) (STEIN, BARLOW ET AL., 1992).

Bechi erklärte deshalb, daß die Bezeichnung ‚alkalischer‘ anstatt duodener Reflux einen falschen Sachverhalt wiedergebe (BECHI, 1994).

Der *Schädigungsmechanismus von Pepsin und Trypsin* läßt sich aus deren proteolytischer Eigenschaft erklären. Durch Verdauung interzellulärer Strukturen kommt es zur Ablösung der Epitheloberfläche. H^+ -Ionen können aufgrund der zerstörten Mukosabarriere leicht in die ösophagealen Wandschichten eindringen und weitere Schäden hervorrufen (SALO, KIVILAAKSO, 1982) (STIPA ET AL., 1997).

Über den Mechanismus, durch den *Magensäure* toxisch wirkt, gibt es verschiedene Vorstellungen. Man vermutet einerseits, daß es nach Zerstörung der Schleimhautbarriere durch Enzyme und Gallensäuren zu einer ungehemmten Diffusion von Wasserstoffionen, und damit zur Ansäuerung und zur Erosion der Ösophaguswand kommt (MORRIS ET AL., 1997). Andererseits konnte gezeigt werden, daß H^+ -Ionen die epitheliale Na^+ - K^+ -Pumpe hemmen. Dies führt zu einem verstärkten Eintritt und zur Akkumulation von Na^+ -Ionen in der Zelle. Durch ein zu großes intrazelluläres Volumen kommt es daraufhin zum Zelltod (KAUER ET AL., 1997).

Über den Schädigungsmechanismus von *Gallensäuren* besteht ebenfalls keine Einigung. Eine Hypothese lautet, daß Gallensäuren die Lipidmembran der Mukosa auflösen und dadurch die Zelle schädigen (VAEZI, RICHTER, 1995). Eine weitere Theorie besagt, daß Gallensäuren, bedingt durch ihre lipophilen Eigenschaften insbesondere in saurem pH-Milieu, in die Mukosa eindringen und dort zelluläre Strukturen schädigen können (KAUER ET AL., 1997). (Da Gallensäuren in nicht-ionisierter Form lipophiler sind, können sie leichter die Mukosa durchdringen und den Zelltod herbeiführen, als ionisierte Gallensäuren. Konjugierte Gallensäuren wirken dadurch, daß sie in saurem Milieu überwiegend in nicht-ionisierter Form vorliegen, bei pH-Werten unter 7 besonders schleimhautschädigend. Es wird daher ersichtlich, daß neben der refluiierenden Gallensäurekonzentration und Kontaktzeit zwischen schädigendem Agens und Mukosa auch der Umgebungs-pH von besonderer Bedeutung für die Entwicklung der Refluxerkrankung ist (STEIN, KAUER ET AL., 1999)).

Lysolecithin ist ein durch Hydrolyse entstehendes Spaltprodukt des Lecithins der Galle. Es wirkt vor allem in Anwesenheit von Säure stark zytotoxisch auf die Ösophaguswand (SALO, KIVILAAKSO, 1983).

Trotz vieler unterschiedlicher pathogenetischer Konzepte bei der Entstehung der ösophagealen Refluxkrankheit ist man sich heute sicher, daß bei der komplizierten Refluxerkrankung mehr als eine der oben beschriebenen Ursachenkomponenten beteiligt sind (ARMSTRONG ET AL., 1991).

Das Ausmaß der Schleimhautschädigung ist nicht nur abhängig von der Zusammensetzung des Regurgitates, sondern ebenso von dessen Quantität und der Kontaktzeit zwischen Regurgitat und Schleimhaut.

I.5. Diagnostik

Aufgrund der hohen Prävalenz der Refluxerkrankung stehen Diagnostik und Therapie schon lange im Mittelpunkt des Interesses, zumal eine rationelle Therapie den Nachweis der Erkrankung, sowie die genaue Klärung der Ätiologie voraussetzt.

Für diese unterschiedlichen Belange stehen heute verschiedene diagnostische Methoden zur Verfügung, die bezüglich Invasivität, Sensitivität und Spezifität stark variieren.

In der Refluxdiagnostik wegweisend ist der endoskopische Befund. Zur Abklärung der Ursache bedarf es dagegen allerdings weiterreichender Maßnahmen. Diese stehen zwar in großer Vielfalt zur Verfügung, bereiten jedoch aufgrund ihrer verschiedenen Unzulänglichkeiten Probleme in der Anwendung.

Durch eine ausführliche und exakte *Anamneseerhebung* läßt sich bereits in etwa 50% der Fälle die Diagnose einer ösophagealen Refluxerkrankung stellen. Die klinische Untersuchung ist in der Regel unauffällig.

Bei bestehendem Verdacht auf eine Refluxkrankheit variiert das weitere diagnostische Prozedere entsprechend der Art der Symptome und entsprechend der zur Verfügung stehenden Mittel.

Methode der Wahl zur initialen Abklärung von persistierenden Refluxbeschwerden ist heute die *Endoskopie*:

Stein et al. erzielten im Jahr 1992 eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 70% in der Diagnose von exzessivem duodeno-gastralen Reflux (STEIN, BARLOW ET AL., 1992). Endoskopie und Biopsie erlauben zudem als einzige Methode einen direkten Nachweis von begleitenden Komplikationen. Sie dienen der Epithelbeurteilung, der Einteilung in verschiedene Schweregrade einer Refluxerkrankung und der Verlaufsbeobachtung.

Der entsprechende Endoskopiebefund kann den verschiedenen Stadien der Klassifikation nach Savary und Miller aus dem Jahr 1977 zugeordnet werden (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

In etwa 30% finden sich Patienten, die trotz eines endoskopisch normalen Befundes Refluxsymptome und eine pathologische Langzeit-pH-Metrie aufweisen: Stadium O nach Lemire (LEMIRE, 1997). In einer modifizierten Form wurde der Klassifikation nach Savary und Miller das Stadium V zugefügt (SIEWERT ET AL., 1986). Einen Überblick über die Stadieneinteilung gibt Tabelle 5:

Tab.5: Klassifikation nach Savary und Miller

Stadium O	Refluxsymptomatik ohne Ösophagitis
Stadium I	umschriebene Erosionen der distalen Speiseröhre, ausgehend vom unteren Ösophagussphinkter IA ohne Fibrinbelag IB mit Fibrinbelag
Stadium II	längsverlaufende, teilweise konfluierende Erosionen, nicht über die gesamte Zirkumferenz IIA ohne Fibrinbelag IIB mit Fibrinbelag
Stadium III	zirkuläre, das Ösophaguslumen umfassende Erosionen (in der Regel mit großen Fibrinbelägen)
Stadium IV	Chronische Veränderungen mit Komplikationen: Ulcus, Peptische Stenose IVA aktive Entzündung IVB keine aktive Entzündung
Stadium V	Barrett-Ösophagus

Neben dieser Einteilung wurde von Armstrong das MUSE-Klassifikationsschema vorgeschlagen, das eine differenziertere Beurteilung der Schweregrade zulässt. Der endoskopische Befund wird den Begriffen Metaplasie (M), Ulcus (U), Striktur (S) und Erosion (E) zugeordnet und in die vier Schweregrade 0 bis 3 unterteilt (ARMSTRONG ET AL., 1991):

Tab.6: MUSE-Klassifikation nach Armstrong (mod. nach MEINING, CLASSEN, 1998)

Ausmaß	0. keine	1. mild	2. mäßig	3. erheblich
Metaplasie (M)	<u>M0</u> keine	<u>M1</u> ein zungenförmiger Ausläufer	<u>M2</u> ≥ 2 Ausläufer	<u>M3</u> um die gesamte Zirkumferenz
Ulzeration (U)	<u>U0</u> keine	<u>U1</u> Ulkus am gastro-ösophagealen Übergang	<u>U2</u> Barrett-Ulkus	<u>U3</u> kombiniert
Striktur (S)	<u>S0</u> keine	<u>S1</u> ≥ 9 mm Restlumen	<u>S2</u> < 9 mm Restlumen	<u>S3</u> Striktur und Endobrachy-ösophagus
Erosionen (E)	<u>E0</u> keine	<u>E1</u> eine Falte betreffend	<u>E2</u> ≥ 2 Falten	<u>E3</u> um die gesamte Zirkumferenz

Die *histologische Untersuchung* spielt vor allem in der Diagnose des Karzinoms eine Rolle. Bei suspektem endoskopischen Befund ist eine Biopsieentnahme zur Klärung unerlässlich. Barrett-Metaplasien, Dysplasien und Ösophagus-Karzinome können so im Frühstadium erfaßt und entsprechend behandelt werden. Bei endoskopisch diagnostiziertem und histologisch gesichertem Barrett-Ösophagus, erst recht bei Nachweis einer Dysplasie sollte regelmäßig, das heißt mindestens in jährlichen Abständen endoskopisch-biopsisch - mit Stufenbiopsien aus allen vier Quadranten im Abstand von 1-2 cm - kontrolliert werden (BERTHOLD, 1999) (SEEFELD ET AL., 1977).

Neue endoskopische Verfahren eignen sich besonders zur frühzeitigen Diagnose von Dysplasien oder Karzinomen. Dazu zählen die *Vergrößerungs-* und die *Chromoendoskopie*.

Die *photodynamische Diagnostik* stellt eine aktuelle Methode dar, bei der nach Sensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) dysplastisches Gewebe bei Bestrahlung mit blauem Licht vermehrt rot fluoresziert (MEINING, CLASSEN, 1998). Mit Hilfe der *endoskopischen Ultrasonographie* lassen sich die Dicke der Ösophaguswand und deren Struktur als Malignitätskriterien beurteilen. Diese neueren diagnostischen Verfahren stehen bisher allerdings nur in speziellen Zentren zur Verfügung (LEMIRE, 1997).

Bei unauffälligem endoskopischen Befund und typischer Refluxsymptomatik kann ein Therapieversuch mit Protonenpumpenhemmern (*PPI-Test*) zur Findung der Diagnose helfen. Die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors in Standarddosierung (Omeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Pantoprazol 40 mg) führt bei Vorliegen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit mit einer Sensitivität von 83,3% zur schnellen Besserung der Symptome (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Insbesondere bei Verdacht auf ösophageale Motilitätsstörungen als Ursache einer Refluxerkrankung können sogenannte *Provokationstests* durchgeführt werden. Weit verbreitet, jedoch nicht Mittel der ersten Wahl sind der Säureperfusionstest nach Bernstein, der Edrophoniumtest und der Ballondistensionstest. Das Auftreten reproduzierbarer Symptome gilt als positives Testergebnis. Aufgrund ihrer geringen Sensitivität von etwa 67% zählen diese Methoden heute nicht mehr zur Routinediagnostik (MARSHALL ET AL., 1997).

Zum Ausschluß von Motilitätsstörungen kann ferner die Durchführung einer *Ösophagus-Manometrie* notwendig werden. Die Untersuchung wird in Form einer Durchzugsmanometrie oder einer stationären Mehrpunktmessung durchgeführt. Auch hier sind inzwischen Techniken zur kontinuierlichen Langzeitmessung über 24 Stunden verfügbar. Es werden dabei propulsive Peristaltik der Speiseröhre und stadiengerechte Sphinktererschließung geprüft. Die Sensitivität liegt bei 98%, die Spezifität nur bei 33% (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Radiologische Methoden werden zur Klärung individueller Fragestellungen verwendet, sind aber zur primären Abklärung einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit weniger geeignet. Ihre Spezifität ist mit etwa 40% weitaus niedriger, als die der Endoskopie (DONAHUE, 1997).

Ein *Barium-Breischluck* kann zur Diagnose peptischer Strikturen und Ulzerationen, von Hiatushernien und Motilitätsstörungen durchgeführt werden. In der Diagnostik des Refluxes selbst ist er dagegen selten hilfreich.

In neueren Studien hat man besonders versucht, bessere Methoden zur Evaluierung und Quantifizierung des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes zu finden:

Die *Cholescintigraphie* ist eine Technik, bei der Gallenbestandteile durch intravenöse Gabe von ^{99m}Tc -Hydroxyiminodiacetylsäure (HIDA) oder Diisopropyliminodiacetylsäure (DISIDA) markiert und anschließend mittels einer über den Magen zentrierten γ -Kamera erfaßt werden (BLUE ET AL., 1984) (BORTOLOTTI ET AL., 1985). Gastraler und ösophagealer Reflux lassen sich somit leicht registrieren (WARING ET AL., 1990) (DA COSTA ET AL., 1992). Die Sensitivität des Tests ist allerdings gering, da Refluxepisoden in der Regel nur intermittierend auftreten und somit nicht vollständig erfaßt werden können. Die Prozedur ist zudem wenig komfortabel und mit einer erheblichen Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Aus diesen Gründen hat die Cholescintigraphie nur einen limitierten Stellenwert in der Refluxdiagnostik (GIRELLI ET AL., 1996).

Um einige der beschriebenen Nachteile zu eliminieren, entwickelten Stoker et al. ein Prinzip, bei dem refluerende, mit ^{99m}Tc markierte Gallensalze durch einen intraösophageal gelegenen γ -Detektor erfaßt werden (STOKER, WILLIAMS, 1991). Auch diese recht aufwendige und allein qualitative Methode kann nur kurzzeitig angewendet werden und stellt deshalb keine klinisch relevante Alternative dar.

Eine direkte Methode, duodeno-ösophagealen Reflux zu bestimmen und genau zu untersuchen, stellt die *Aspiration* von Refluat aus dem distalen Ösophagus über eine naso-ösophageale Sonde und dessen anschließende biochemische Analyse dar (VAEZI ET AL., 1995). Dieses Verfahren führt zu einer hohen Rate falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse, da mit einem Aspirationsvorgang der intermittierend auftretende

Reflux kaum in seiner Gesamtheit erfaßt werden kann (DE CAESTECKER, 1997).

In verschiedenen Studien hat man deshalb versucht, stündliche oder kontinuierliche Aspirationsverfahren über 24 Stunden anzuwenden (JOHNSON ET AL., 1988) (GOTLEY ET AL., 1991) (STEIN, FEUSSNER ET AL., 1994). Besonders die Arbeitsgruppen um Nehra und Stipa bemühten sich darum, automatisierte kontinuierliche *Langzeit-Reflux-Aspirationstests* zu entwickeln (NEHRA ET AL., 1997) (STIPA ET AL., 1997). Diese Verfahren erlauben zwar den direkten Nachweis von Gallensäuren und Pankreasenzymen im Refluat, sind jedoch für den Patienten belastend, aufwendig und unphysiologisch, da unter Umständen zusätzlich ein abnormer duodeno-ösophagealer Reflux induziert werden kann (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994).

Die *Langzeit-pH-Metrie der Speiseröhre* bietet die Möglichkeit, sauren Reflux über einen gesamten zirkadianen Zyklus zu messen. Eine miniaturisierte pH-Elektrode wird hierbei 5 cm proximal des unteren Ösophagussphinkters plziert und der pH-Wert kontinuierlich über 24 Stunden gemessen. Das Verfahren ermöglicht die direkte Quantifizierung der ösophagealen Säureexpositionszeit und eine Beurteilung der Selbstreinigungsfunktion der tubulären Speiseröhre. Weitere Vorteile sind einerseits der geringe Einfluß des Meßsystems auf die ösophageale Motilität durch Verwendung dünner biegsamer Sonden, andererseits die ambulante Durchführbarkeit und computerisierte Auswertungsmöglichkeiten.

Klinische Indikationen für ein pH-Monitoring liegen vor bei Patienten mit typischer Refluxsymptomatik ohne endoskopischen Befund, bei therapierefraktärer Refluxkrankheit, bei Verdacht auf reflux-induziertes Asthma oder andere thorakale Manifestationsformen, sowie zur präoperativen Abklärung (LAYER ET AL., 1992).

Aufgrund guter klinischer Validisierung wird die *Langzeit-pH-Metrie* heute als Goldstandard in der Diagnostik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit angesehen (IRELAND ET AL., 1996). Ihre Sensitivität beträgt zwischen 76 und 96% und ihre Spezifität etwa 90% (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Neben der computerisierten quantitativen Auswertung einer 24-Stunden pH-Messung, besteht die Möglichkeit der rein visuellen Betrachtung einer aufgezeichneten pH-Kurve. Einige repräsentative Beispiele seien dazu in Folge abgebildet:

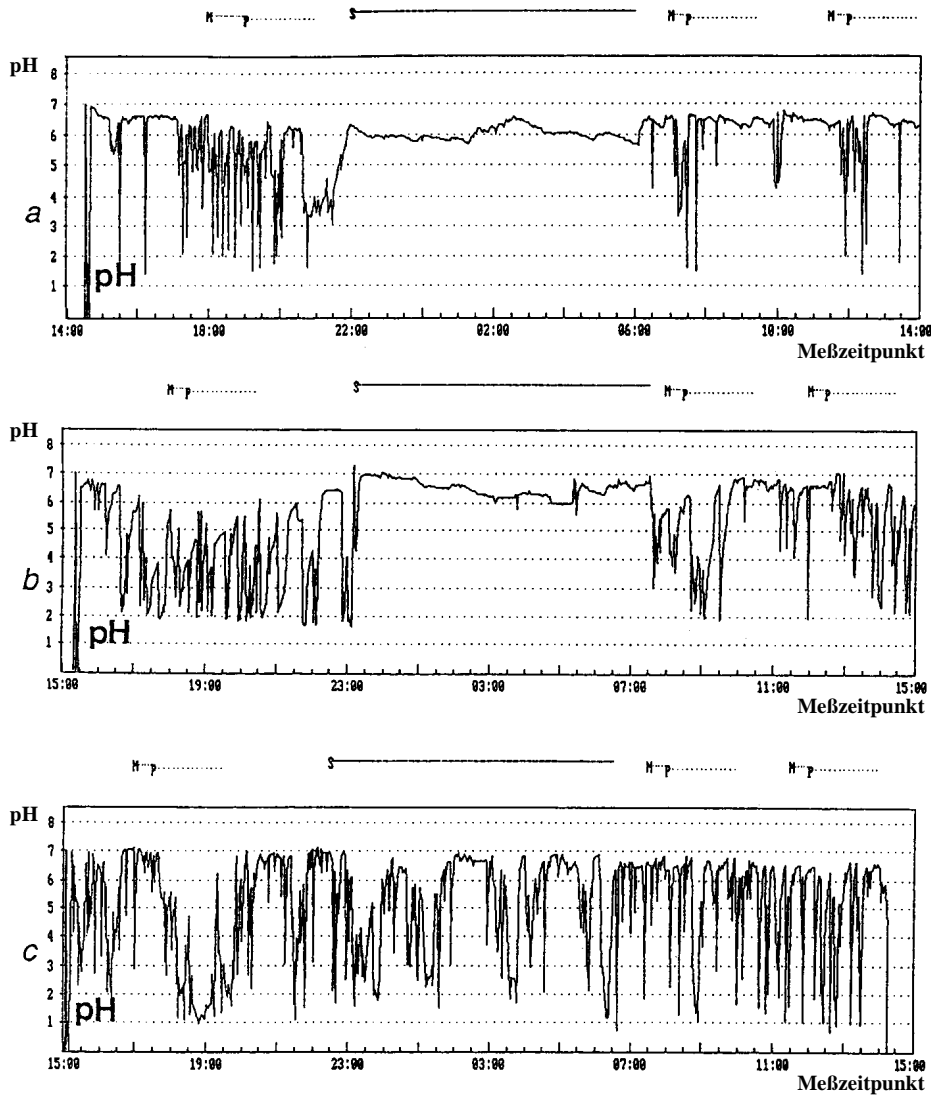


Abb.5: 24-h-Ösophagus-pH-Metrie-Kurven (FUCHS ET AL., 1997)

(M: Meal (Mahlzeit); p: postprandial; s: supine (liegend))

a) Gesunder, beschwerdefreier Proband

b) Symptomatischer Patient, vermehrter saurer Reflux in aufrechter Haltung

c) Symptomatischer Patient, vermehrter saurer Reflux in allen Meßphasen

Problematisch ist, im Gegensatz zur Erfassung des sauren Refluxes, die Beurteilung des duodeno-ösophagealen Refluxes. Es wurde bis vor wenigen Jahren angenommen, daß alkalische Episoden mit pH-Werten über 7 den Reflux duodenalen Inhalts widerspiegeln, und daß demzufolge mittels pH-Metrie ein sogenannter biliärer Reflux diagnostiziert werden kann (PELLEGRINI ET AL., 1978).

Tatsächlich konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, daß bei Patienten mit Barrett-Ösophagus, Dysplasien oder Ulkus gehäuft 'alkalische' Refluxepisoden, das heißt pH-Werte größer 7, auftreten (ATTWOOD ET AL., 1989). Man weiß hingegen heute, daß verschluckter Speichel, intraorale Infektionen, ösophageale Hypersekretion oder Strikturen zu erhöhten pH-Werten führen, und daß damit ein Reflux von Duodenalinhalt vorgetäuscht werden kann (MATTIOLI ET AL., 1990) (SINGH ET AL., 1993) (DE VAULT, 1995).

Mit neuen Meßmethoden erkannte man sogar unerwarteterweise, daß duodeno-ösophagealer Reflux häufig bei 'sauren' Refluxepisoden mit pH-Werten unter 4 auftritt (CHAMPION ET AL., 1994). Vaezi und Richter beschrieben im Jahre 1995 eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem duodeno-gastro-ösophagealen Reflux und pH-Werten unter 4, nicht jedoch zu pH-Werten über 7 (VAEZI, RICHTER, 1995).

Insgesamt scheint biliärer Reflux allerdings in etwa 87% bei pH-Werten zwischen 4 und 7 aufzutreten (KAUER, BURDILES ET AL., 1995).

Diese Ergebnisse führen in ihrer Konsequenz dazu, daß mittels Langzeit-pH-Metrie zwar der gastro-ösophageale Reflux beurteilt werden kann, nicht jedoch duodenaler Reflux (CALDWELL ET AL., 1994) (DE VAULT, 1995) (KRÖNERT ET AL., 1998).

Die bisher beschriebenen Methoden zur Erfassung des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes sind unzuverlässig und aufgrund ihrer geringen Sensitivität unbefriedigend (VAEZI, RICHTER, 1995).

Seit einiger Zeit steht eine Methode zur Verfügung, mit der die direkte Messung des duodenalen Refluxes möglich ist. Das *Bilitec-2000*-System mißt photometrisch über eine in die Speiseröhre oder in den Magen plazierte fiberoptische Sonde das im Refluat enthaltene Bilirubin. Grundlage für die Datenerfassung und Refluxanalyse stellt das spektrophotometrische Absorptionscharakteristikum von Bilirubin dar (siehe Abb.6). Bilirubin ist das in der menschlichen Galle am häufigsten vorkommende Pigment und ist normalerweise in einer Konzentration zwischen 20 und 800 mg/dl im Gallensaft vorhanden. Davon ausgehend, daß die Detektion des Bilirubins das Vorhandensein weiterer Gallenbestandteile im Refluat anzeigt, wird Bilirubin als Marker für duodeno-ösophagealen Reflux, bestehend aus Gallensäuren und Trypsin, genutzt (BECHI ET AL., 1992). Der charakteristische Absorptionspeak von Bilirubin liegt bei 453 nm und

ist sogar in Gemischen aus Magensaft, Nahrungsmitteln und Duodenalsaft meßbar (BECHI ET AL., 1993) (BECHI, 1994) (IRELAND ET AL., 1996).

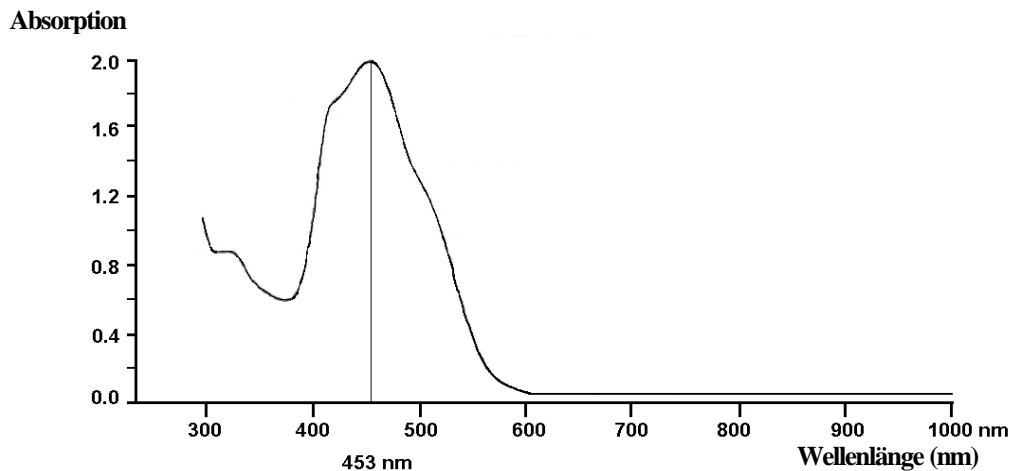


Abb.6: Absorptionsspektrum menschlicher Galle (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994)

Studien berichten über eine gute Korrelation zwischen Bilitec-Meßergebnissen und tatsächlichen Bilirubinwerten in vivo und in vitro (90%). Die Korrelation zwischen Bilirubinabsorption und Gallensäurekonzentration ist mit 86% dabei ebenfalls als gut zu bezeichnen (BECHI ET AL., 1993) (KAUER, BURDILES ET AL., 1995) (VAEZI, RICHTER, 1997).

Das Bilitec-System kann zur präzisen Detektion und Evaluierung der Expositionszeit von Magen- oder Ösophagusschleimhaut gegenüber gallehaltigem Reflux herangezogen werden. Es läßt jedoch trotz allem nur eine annähernd quantitative Einschätzung der Gallensäuren im Refluat zu (BECHI, 1995) (BARRETT ET AL., 2000).

Ähnlich der pH-Metrie besteht beim Bilitec 2000 die Möglichkeit zur computergesteuerten Datenanalyse, sowie zur optischen Darstellung der Meßergebnisse. Zwei repräsentative Beispiele seien dazu in Folge abgebildet:

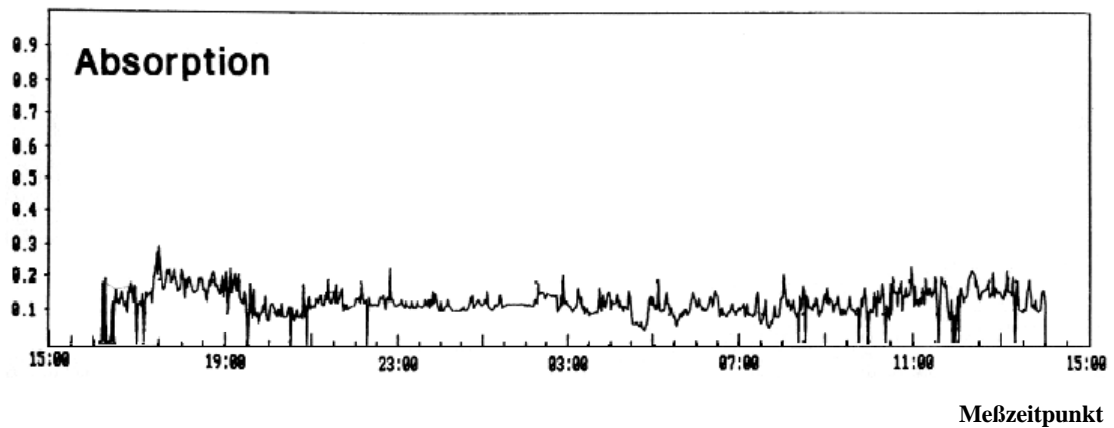


Abb.7.a: 24-h-Bilitec-Kurven bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten
- Normaler, beschwerdefreier Proband (FUCHS ET AL., 1997)

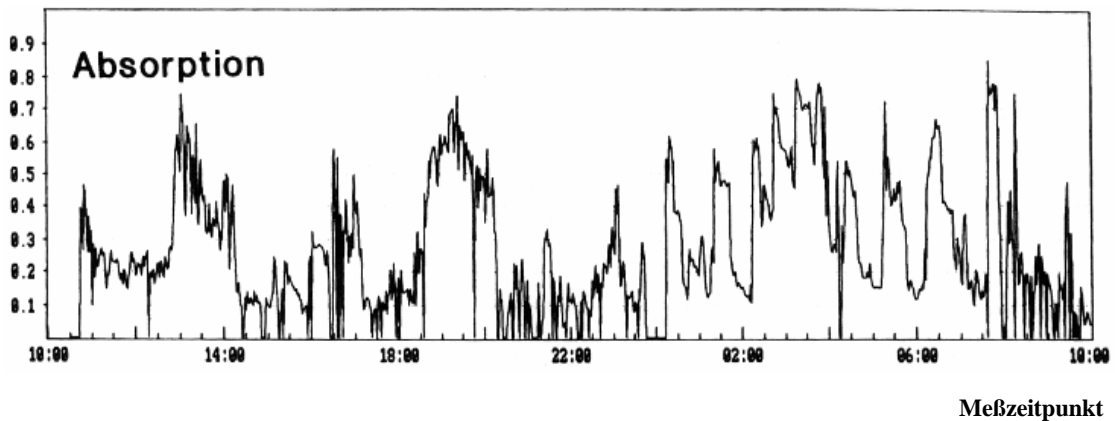


Abb.7.b: 24-h-Bilitec-Kurven bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten
- Symptomatischer Patient, vermehrter duodeno-ösophagealer Reflux
(FUCHS ET AL., 1997)

Die Vorteile des Bilitec-Systems liegen in der einfachen Handhabung und Applizierbarkeit, Miniaturisierung von Sonde und Meßeinheit, der Möglichkeit ambulanter Untersuchung und der guten Tolerierbarkeit seitens der Patienten (TUILL ET AL., 1995).

Zur genauen Untersuchung des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes empfehlen heute viele Autoren die *simultane Durchführung von Langzeit-pH-Metrie und Bilitec-Messung* (JUST ET AL., 1996) (KAUER ET AL., 1997) (DAI ET AL., 2002). Studien mit

kombinierten pH- und Bilitec-Messungen haben ergeben, daß in 87% der Zeit, in der biliärer Reflux auftritt, ein pH-Wert zwischen 4 und 7 meßbar ist (KAUER, PETERS ET AL., 1995). Dadurch, daß dieses Intervall in der Auswertung einer pH-Metrie als normal interpretiert wird, können pathologische duodeno-ösophageale Refluxepisoden mit der pH-Messung allein nicht erfaßt werden. Ebenso ist es nicht möglich, mit der alleinigen Bilitec-Untersuchung, Aussagen über den Reflux von saurem Magensaft zu machen (BECHI, 1994).

Obwohl das Bilitec-System eine nicht-invasive und gut tolerierbare Methode darstellt, mit der über 24 Stunden das Vorkommen von duodeno-ösophagealem Reflux gemessen werden kann, wird seine Anwendung kontrovers diskutiert. Vielleicht nicht zuletzt aufgrund unzureichender Validisierungsstudien (OSTROW, 1995).

Neue und überraschend gute Erfolge in der Diagnostik des duodeno-ösophagealen Refluxes erzielten Smythe et al. mit einer *Sodium-Ion-Elektrode* (SIE) (WATSON ET AL., 1996). Aufgrund des hohen Natriumgehalts von Duodenalsaft, läßt sich mit diesem Kationen-sensitiven Verfahren duodener Reflux gut erfassen. Ein bedeutender Vorteil gegenüber der Bilitec-Methode liegt eventuell darin, daß nicht nur biliäre, sondern ebenso duodenale und Pankreas-Sekrete gemessen werden. Da sich aber bei der Erprobung dieses Systems frühzeitig Mängel zeigten, läßt sich die zukünftige Anwendbarkeit derzeit nicht beurteilen (DE CAESTECKER, 1997).

I.6. Therapie

Das *Ziel der Therapie* der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung mit oder ohne Ösophagitis liegt im Erreichen von Beschwerdefreiheit und in der Ausheilung von Epithelläsionen. Wichtig dabei ist die Vermeidung eines Barrett-Ösophagus im Sinne der Karzinom-Prävention, indem die Progression der Krankheit gehemmt und Rezidive verhindert werden. Richtlinie für eine Behandlung ist der endoskopisch-histologische Befund.

Therapieansätze bietet die vielschichtige Pathologie der Refluxerkrankung. Zunächst genannt sei die Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters (STEIN, HOEFT ET AL., 1992). Es erscheint diesbezüglich sinnvoll, folgende Ziele zu verfolgen:

- Verminderung der Frequenz transienter Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters
- Steigerung des Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters

Es wird pharmakologisch über unterschiedliche Wirkungsmechanismen versucht, die ösophageale Clearance und Motilitätsstörungen von Speiseröhre und Magen zu verbessern, und damit die Frequenz der Refluxepisoden zu senken (JANSSENS, SIFRIM, 1995):

- Verminderung von unwirksamen primären peristaltischen Kontraktionen
- Steigerung der Kontraktionsamplitude auf über 30 mmHg
- Verbesserung der Kontraktionskraft primärer und sekundärer Peristaltik
- Erniedrigung des Schwellenwerts, der sekundäre Kontraktionen triggert
- Beschleunigung der Magenentleerung

Da ein enger Zusammenhang zwischen einem sauren pH-Wert in der Speiseröhre und der Häufigkeit von Refluxbeschwerden beziehungsweise dem Auftreten von Komplikationen besteht, hat man bisher in erster Linie versucht, die Aggressivität und die Menge des gastralen Refluats zu vermindern (CHAMPION ET AL., 1994):

- Neutralisation der Säure
- Hemmung der Säuresekretion

Die aufgeführten Therapieansätze bestehen vor allem in:

- Allgemeinmaßnahmen: - Verminderung des intraabdominalen Drucks
 - Diätetische Maßnahmen
 - Überprüfen der Begleitmedikation

- Medikamente: - Antazida
 - Schleimhautprotektiva
 - Prokinetika
 - H₂-Rezeptor-Antagonisten
 - Protonenpumpenhemmer

- Operation: - Fundoplikatio
 - Angelchik-Antirefluxplastik
 - Endoskopische Mukosektomie

Obwohl die Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen nicht ausdrücklich Thema dieser Arbeit war, wurde hier auf die Auflistung der Behandlungsmöglichkeiten und deren kritische Diskussion nicht verzichtet. Es soll der Bedeutung einer adäquaten Refluxtherapie Rechenschaft tragen, insbesondere hinsichtlich der Rolle des duodeno-ösophagealen Reflux, welcher bisher aufgrund unzureichender Diagnostik und mangelnder therapeutischer Mittel auch nur unbefriedigend behandelt werden konnte.

Allgemeinmaßnahmen unterstützen die pharmakologische Therapie hauptsächlich auf physikalischem Weg (siehe Tab.7). Sie basieren auf theoretischen Überlegungen und sind, abgesehen von Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, wissenschaftlich kaum bewiesen und von fraglichem Wert für Beschwerdelinderung und Heilung (ROESCH, 1996). Das Schlafen mit um 10 bis 20 Grad erhöhtem Kopf hat sich seit der Erstbeschreibung im Jahr 1936 durch Briggs als wirksam erwiesen. Es fördert einen rascheren Abtransport von refluiertem Material aus der Speiseröhre und vermindert nächtliche Refluxattacken (RÜHL, ERCKENBRECHT, 1990).

Durch Gewichtsreduktion kann oft, besonders bei Vorliegen einer Adipositas, eine Abnahme der Beschwerden erzielt werden, ebenso wie durch Meiden enger Kleidung (FRASER-MOODIE ET AL., 1999).

Diätetische Maßnahmen können sich ebenso sinnvoll auf die Therapie auswirken. Es wird empfohlen, daß Patienten in erster Linie solche Lebensmittel meiden, die subjektiv die für die Refluxkrankheit charakteristischen Symptome hervorrufen (MEINING, CLASSEN, 1998). Fettige und voluminöse Speisen können Beschwerden verstärken und sollten gleichermaßen vermieden werden, wie Spätmahlzeiten oder Substanzen, die typischerweise Symptome verursachen (Kaffee, Tee, Alkohol, scharf gewürzte Speisen, Zitrusfrüchte, Schokolade, Pfefferminze oder Nikotin) (KIKENDALL ET AL., 1984).

Es ist wichtig, *Begleitmedikationen* zu überprüfen. Verschiedene Wirkstoffe können die ösophageale Motilität negativ beeinflussen und ösophagealen Reflux begünstigen (siehe Tab.7) (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Tab.7: Allgemeine Therapiemaßnahmen bei der Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit (mod. nach ROESCH, 1996)

1. Verminderung des intraabdominalen Drucks

Schlafen mit erhöhtem Oberkörper
Keine enge Kleidung
Gewichtsreduktion
Kleine Mahlzeiten
Obstipationsprophylaxe

2. Diätetische Maßnahmen

Fett- und kohlenhydratarme, eiweißreiche Kost
Verzicht auf alkoholische Getränke
Nikotinabstinenz
Meiden einer Spätmahlzeit

3. Begleitmedikation

Meiden sphinkterdrucksenkender und motilitätshemmender Medikamente: Calciumantagonisten, Theophyllin, Nitrate, Parasympatholytika, Dopamin, Barbiturate, Benzodiazepine, Xanthine

Die ältesten Therapeutika in der *konservativen Behandlung* der Refluxerkrankung sind *Antazida*. Sie sind zur symptomatischen Therapie einsetzbar und werden oft frühzeitig von Patienten eingenommen, noch bevor ein Arzt konsultiert wird. Antazida bewirken über die direkte Neutralisation von Säure eine zwar rasche, allerdings nur kurzzeitige Linderung der Beschwerden. Ihre Wirksamkeit zur Heilung einer bestehenden Ösophagitis reicht jedoch in der Regel nicht aus (RÜHL, ERCKENBRECHT, 1990).

Die sogenannten *schleimhautprotektiven Substanzen* Sucralfat und Alginsäure sollen einer weiteren Schädigung des ösophagealen Plattenepithels entgegenwirken, indem sie einen Schutzfilm vor allem auf bereits erodierten Stellen bilden. Sie können, wie auch Antazida, in der Therapie des Stadium O nach Savary und Miller der Refluxösophagitis eingesetzt werden (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

In die Reihe der *Prokinetika* zählen unterschiedliche Substanzgruppen. Man erwartet von ihnen als logisches therapeutisches Prinzip eine Tonussteigerung des unteren Ösophagussphinkters, sowie eine beschleunigte Magenentleerung. Die zur Verfügung stehenden Substanzen sind die Dopaminantagonisten Metoclopramid und Domperidon, sowie Bethanechol, eine cholinerge Substanz. Die Verwendung dieser Prokinetika ist in der Praxis aufgrund ihrer Nebenwirkungen und der unbefriedigenden Ergebnisse limitiert (JANSSENS, SIFRIM, 1995). Eine neuere, am ehesten überzeugende Substanz, Cisaprid, wirkt zwar direkt im Gastrointestinaltrakt, hat aber aufgrund kardiotoxischer Nebenwirkungen heute keine Zulassung mehr (CHAMPION, 1997).

In den letzten 20 Jahren wurde die Refluxerkrankung hauptsächlich mit *H₂-Rezeptor-Antagonisten* behandelt. Sie blockieren kompetitiv die Histaminrezeptoren der Belegzellen und hemmen damit die histaminvermittelte Säure- und Pepsinproduktion der Magenschleimhaut. Eine Therapie mit H₂-Blockern ist jedoch allenfalls bei Ösophagitiden bis Grad II angezeigt (TOUGAS, ARMSTRONG, 1997).

Der Indikationsbereich der H₂-Antagonisten Cimetidin und Ranitidin unterscheidet sich kaum von denen der neueren Substanzen Famotidin, Roxatidin und Nizatidin. Letztere haben jedoch eine höhere molekulare Wirksamkeit. Die mittlere Dosierung von Ranitidin ist in der Regel zweimal 150 mg/d und von Cimetidin etwa 800 mg zur Nacht.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) stellen die Substanzklasse der höchsten Effizienz in der Therapie der Refluxerkrankung dar. Nach einer achtwöchigen Therapie mit einer Standarddosis kommt es in 83,6% der Fälle zur Ausheilung der Refluxösophagitis (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999). Bei Ösophagitis Grad III und IV heilen etwa 70% der Ösophagitiden ab und sogar Komplikationen sprechen auf eine Therapie an. Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol) wirken über die selektive Hemmung der H^+/K^+ -ATPase der Parietalzellen der Magenschleimhaut und führen so zu nahezu vollständiger Säuresuppression. Die Dosierung variiert mit Schwere der Erkrankung, biologischer Verfügbarkeit und Metabolisierung des Medikaments.

In verschiedenen Studien konnte inzwischen gezeigt werden, daß Protonenpumpeninhibitoren neben saurem Reflux auch den Reflux von Duodenalsaft in die Speiseröhre senken. Sie sind damit nach heutiger Vorstellung besonders in der Therapie der schweren Refluxerkrankung und des Barrett-Ösophagus von Bedeutung (CHAMPION ET AL. 1994) (MARSHALL ET AL., 1997) (HERZOG, 1997).

Aufgrund der starken Säuresekreteionshemmung und der guten Verträglichkeit sind die Protonenpumpeninhibitoren in der Behandlung der Refluxkrankheit heute Mittel der ersten Wahl (HUNT, 1997).

Das Einschleichen einer Refluxtherapie mit weniger wirksamen Medikamenten, wie Antazida, Sucralfat, Prokinetika oder H_2 -Blockern, ist nach heutigen Erkenntnissen nicht mehr zeitgemäß. Vielmehr sollte direkt nach endoskopischer Diagnosesicherung mit Protonenpumpeninhibitoren in hoher oder Standarddosierung begonnen werden, um schnelle Beschwerdefreiheit und Heilung zu erzielen (MEINING, CLASSEN, 1998) (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999) (BERTHOLD, 1999).

Nach Beendigung einer primär erfolgreichen medikamentösen Therapie kommt es dennoch bei über 80% der Patienten, besonders aber nach Refluxösophagitis Grad III oder IV, innerhalb eines Jahres zu einem Rezidiv (CHIBA, 1997). Rezidive und schwere Ösophagitiden sind somit Indikationen für eine *Langzeittherapie*. Signifikant überlegen ist auch hier eine Erhaltungstherapie mit Protonenpumpenhemmern (HAHN, RIEMANN, 1996) (MEINING, CLASSEN, 1998).

Obwohl inzwischen potente Medikamente für die Behandlung der Refluxerkrankung zur Verfügung stehen, ist die pharmakologische Therapie rein symptomatisch. Eine kausale Therapie kann derzeit nur invasiv durchgeführt werden.

Eine *operative Therapie* der Refluxösophagitis ist aufgrund der hohen Wirksamkeit der konservativen Therapie, insbesondere der Protonenpumpeninhibitoren, nur noch selten angezeigt. Indikationen für eine Operation sind schwere erosive Ösophagitis (mindestens Zustand nach 6-monatiger konsequenter Therapie mit einem PPI), Komplikationen, besonders die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, therapierefraktäre Symptome oder hoher Leidensdruck der Patienten. Die operative Korrektur ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn eindeutig die Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters nachgewiesen wurde. Eine begleitende Hiatushernie liegt häufig vor, stellt aber für sich keine OP-Indikation dar (BERTHOLD, 1999).

Die *Nissen-Fundoplikatio* oder 360°-Vollmanschette gilt weltweit als die beste und am weitesten verbreitete Antirefluxoperationstechnik. Sie wurde zuerst von Rudolf Nissen im Jahr 1956 beschrieben. Dabei wird eine Manschette aus Magenwandanteilen des Fundus um die Kardia geschlungen und somit der untere Ösophagussphinkter in seiner Funktion verstärkt (FUCHS ET AL., 1997). Eine Weiterentwicklung durch Rossetti führte zu der Technik, die als *Nissen-Rossetti-Fundoplikatio* bekannt geworden ist. Zur Reduktion von Nebenwirkungen wird gegenwärtig nach De Meester eine kurze lockere Manschette angelegt. Dadurch wurde eine Erfolgsrate von 90-95% bei gastro-ösophagealer Refluxerkrankung ohne schwerwiegende Komplikationen erzielt (INCULET, 1997) (BERTHOLD, 1999). Die Nissen-Fundoplikatio führt in frühen Stadien der Refluxerkrankung zu guten, im Endstadium allerdings eher zu unbefriedigenden Ergebnissen mit hohen Rezidivraten (CSENDES ET AL., 1998).

Die *Angelchik-Antirefluxprothese* besteht aus einem Silikonschlauch, der dorsal des Ösophagus um die Kardia gelegt wird. Nach anfänglichem Enthusiasmus für dieses Verfahren wird die Methode inzwischen aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen, wie zum Beispiel persistierende Dysphagie oder Prothesendislokation, nur noch bei bestimmten Indikationen angewendet (ARMSTRONG ET AL., 1991).

Eine bessere Akzeptanz der operativen Verfahren unter Patienten und Ärzten hat sich seit 1993 mit Einführung der *laparoskopischen Technik* ergeben (INCULET, 1997).

Weitere erfolgversprechende minimalinvasive Therapieansätze scheinen sich in Zukunft durchzusetzen:

Mittels *endoskopischer Mukosektomie* kann dysplastisches Speiseröhrenepithel abgetragen werden. Es wird somit möglich, das Zylinderepithel eines Barrett-Ösophagus zu entfernen, um dann eine Neubildung von Plattenepithel unter Säuresuppression zu erwirken. Weder medikamentös noch operativ konnte bisher das erreicht werden, was heute durch Argon-Beamer-Koagulation oder Laserfotokoagulation möglich ist.

Bei dem thermischen Verfahren der Argon-Plasma-Koagulation wird das rötliche Barrett-Epithel mit Hilfe eines Argon-Beamers koaguliert und somit in etwa 45 bis 95% der Fälle dauerhaft entfernt (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei Anwendung der multipolaren Elektrokoagulation.

Alternativ läßt sich Barrett-Mukosa durch eine photodynamische Lasertherapie entfernen. Nach oraler oder intravenöser Gabe von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) kann das markierte dysplastische Epithel dabei gezielt mittels Laserkoagulation eliminiert werden. Bisherige Erfahrungen mit diesem Verfahren sind vielversprechend (MEINING, CLASSEN, 1998).

Peptische Ösophagusstenosen können durch *Bougierung oder Ballondilatation* behandelt und oftmals vollständig beseitigt werden. Die endoskopisch durchgeführte Dilatation einer ösophagealen Stenose führt postoperativ allerdings in 8% zu Komplikationen. Bis zu 35% der Patienten benötigen im Verlauf weitere Dilatationen (ARMSTRONG ET AL., 1991).

Insbesondere nach aboraler Magenresektion kommt es häufig zu einem gesteigerten duodeno-ösophagealen Reflux und in Folge gehäuft zum Magenstumpf-Karzinom. Dieses Risiko wird durch Anlegen einer *Y-Roux-Anastomose* minimiert. Viele Studien belegen, daß durch die Anastomose nach Roux der duodenale Reflux fast vollständig aufgehoben wird, und daß dieses Verfahren damit den Operationstechniken nach Billroth vorzuziehen ist (SASAKI ET AL., 1994) (KRÖNERT ET AL., 1998).

I.7. Fragestellung

Da bisher spezifische Untersuchungsmethoden weitestgehend fehlten, ist die Rolle des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes in der Pathogenese von Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts nur unzureichend erforscht.

Mit Hilfe der Bilitec-Untersuchung und simultaner Ösophagus-pH-Metrie über 24 Stunden soll in dieser Studie bei gesunden Probanden der physiologische intestino-ösophageale Reflux erfaßt werden, um einerseits ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll und andererseits Normwerte zur Evaluierung des duodeno-ösophagealen Refluxes zu erstellen.

Aus den erhobenen Daten sollen die Antworten auf folgende Fragen abgeleitet werden:

1. Prävalenz des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes bei gesunden Probanden
2. Erstellung von Normwerten und Ermittlung eines gültigen Absorptionsgrenzwertes
3. Abhängigkeit des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes bei gesunden Probanden von der Körperhaltung und Phasen der Nahrungsaufnahme
4. Evaluierung der Zusammenhänge zwischen ösophagealen Bilirubin- und Säureexpositionenzeiten in einem Normalkollektiv

In der Diagnostik des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes mittels spektrophotometrischer Messung des intestinalen Refluxes stellt sich insbesondere die Frage nach verbindlichen Schwellenwerten, um pathologischen Reflux von physiologischem abzugrenzen. Obwohl entsprechende Normierungs- und Standardisierungsversuche dazu durchgeführt wurden, konnten bislang keine einheitlichen Normwerte festgelegt werden. Ursache dafür ist die zumeist kleine Anzahl gesunder Probanden der untersuchten Kollektive.

Ziel dieser Studie ist es somit, ein gesundes und ausreichend großes Probandenkollektiv eingehend hinsichtlich des duodenalen Refluxes in die Speiseröhre zu untersuchen und Referenzwerte zu finden, mit denen in Zukunft die Rolle des duodeno-ösophagealen Refluxes besser abgeschätzt werden kann.

II. MATERIAL UND METHODE

II.1. Studienteilnehmer

Die Untersuchungen fanden in den Jahren 1996 bis 1998 statt.

Das zu untersuchende Kollektiv sollte aus einer Gruppe gesunder Probanden bestehen. Die resultierenden Studienergebnisse wurden zur Evaluierung des Bilitec 2000 und zur Analyse des duodeno-ösophagealen Refluxes bei Gesunden verwendet.

Primäre Ausschlußkriterien:

- Anamnestische Zeichen einer Refluxerkrankung: Sodbrennen, retrosternale oder epigastrische Schmerzen/ Brennen, saures Aufstoßen, Erbrechen, Dysphagie, Globusgefühl, Heiserkeit, chronische Pharyngitis, Atemnot, Foetor ex ore
- Akute oder chronische gastrointestinale Erkrankungen: Diarrhö, Pylorusstenose, Zollinger-Ellison-Syndrom
- Gastrointestinale Motilitätsstörungen
- Zustand nach viszeral-chirurgischen Eingriffen: Magenresektionen, Vagotomie, Darmoperationen, Cholezystektomie
- Schwerwiegende kardiale Erkrankungen: symptomatische koronare oder hypertensive Herzkrankheit, symptomatische Herzvitien
- Generalisierte neuromuskuläre Erkrankungen
(mit Rückwirkung auf die Ösophagusmotilität)
- Einnahme von refluxbeeinflussenden Medikamenten:
Protonenpumpenhemmer, Prokinetika, Antazida, Calcium-Antagonisten, Nitrate, β -Blocker, Anticholinergika, Theophyllin, Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, Xanthine, Erythromycin, L-Dopa, andere

Für die Studie ausgewählt wurden zunächst 64 Probanden (33 Männer, 31 Frauen) unterschiedlicher Altersstufen, die frei von oben genannten primären Ausschlußkriterien waren (siehe Tab.10). Angestrebt wurde eine Anzahl von insgesamt 50 gesunden Studienteilnehmern im Alter zwischen 18 und 80 Jahren.

Als *sekundäres Ausschlußkriterium* wurde ein pathologisches pH-Metrie-Ergebnis mit einer relativen Refluxzeit von über 5% mit einem pH-Wert unter 4 definiert.

Die Probandengruppe setzte sich zusammen aus Medizinstudenten, persönlichen Bekannten und Mitarbeitern des Krankenhauses Bergmannsheil Bochum.

Um repräsentative Ergebnisse zu erhalten, sollten möglichst viele Altersstufen erfaßt werden. Es wurde auf eine gleichmäßige Verteilung weiblicher und männlicher Probanden geachtet, um mögliche geschlechtsspezifische Differenzen des duodenalen Refluxes auszuschließen.

Bei allen Teilnehmern erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung, insbesondere bezüglich gastroenterologischer Vorerkrankungen (siehe Anhang Nr.1).

Aus verschiedenen Gründen konnte bei 16 von 64 Probanden keine Untersuchung durchgeführt werden. Zum Teil konnten die Meßsonden nicht plaziert werden oder bereits liegende Sonden wurden von den Probanden nicht toleriert (siehe III.1.).

Die Untersuchung konnte folglich bei 48 gesunden Personen entsprechend der Vorgaben durchgeführt werden, sodaß im Weiteren von 48 Probanden (23 Männer, 25 Frauen) berichtet wird, die endgültig in die Studie einbezogen werden konnten (siehe Tab.12).

II.2. Langzeit-pH-Metrie

Die pH-Aufzeichnungen der vorliegenden Studie wurden mit dem Datenfestspeichergerät *Digitrapper Mk III*, Artikelnummer 93-6300 (Firma Synectics Medical, Frankfurt) durchgeführt.

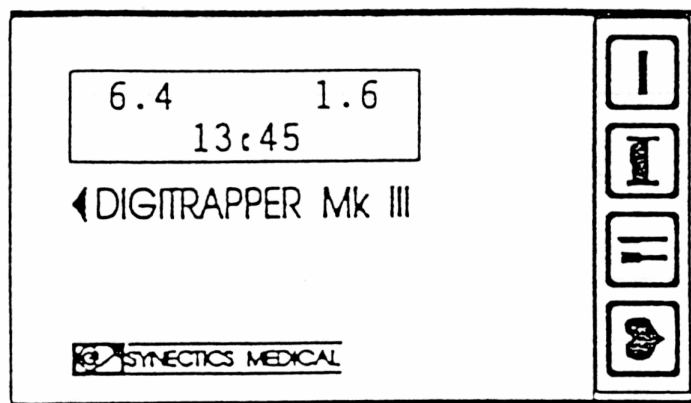


Abb.8: Digitrapper Mk III, schematische Darstellung

Der Digitrapper hat eine Speicherkapazität von 96 kByte und wird mit einer 9 V Alkali-Batterie, welche vor Beginn jeder Messung erneuert wurde, betrieben. Die Abmessungen des Festspeichers sind 120x65x25 mm und sein Gewicht beträgt etwa 300 g, wodurch er für Probanden und Patienten leicht transportabel ist. Für die angestrebte 24-Stunden-pH-Messung der distalen Speiseröhre wurde eine Abtastrate von 0,25 Hz gewählt. Die gemessenen pH-Werte werden laufend auf dem Display angezeigt und kontinuierlich aufgezeichnet.

Zudem besitzt der Mk III vier Ereignistasten. Diese stellen für kooperative Patienten eine Möglichkeit dar, verschiedene Tagesereignisse, wie zum Beispiel Schmerzen, Mahlzeiten oder Zubettgehen, direkt im Gerät abzuspeichern.

Um Fehler zu vermeiden, wurden die Teilnehmer dieser Studie dazu angehalten, ein Tagesprotokoll zu führen. So konnte auf die Benutzung der Ereignismarker verzichtet werden. Die Tagebuchdaten wurden nach Beenden der Messung separat in die Analysesoftware eingetragen.

Der Digitrapper Mk III kann mit verschiedenen *pH-Sonden* arbeiten. In dieser Studie wurden die einkanaligen Glaselektroden InMedical, LOT 440 der Firma Standard Instruments GmbH Karlsruhe verwendet. Diese Glassonden bestehen aus einer Membranelektrode, bei der an einer selektiv permeablen Membran elektrische Potentiale in Abhängigkeit vom H^+ -Konzentrationsgradienten entstehen. Integriert in diese sogenannten kombinierten Sonden ist eine Referenzelektrode in Form eines Silber-/ Silberchloriddrahtes.

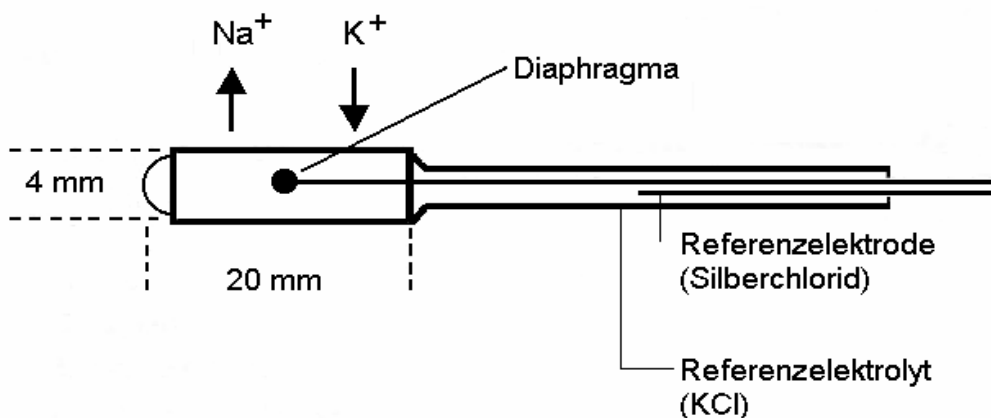


Abb.9: Schematischer Aufbau einer Glaselektrode

Vor jeder Inbetriebnahme des Digitrappers und der Sonden muß eine *Kalibrierung* der Meßeinheit erfolgen. Die an das Speichergerät gekoppelte Elektrode wird zunächst in eine Pufferlösung mit pH 7 getaucht. Nach Stabilisierung des Signals wird dies durch einen Piepton angezeigt und der gemessene Wert gespeichert. Die Sonde wird in destilliertem Wasser gespült und darauf in eine Pufferlösung mit pH 1,35 gebracht. Die Temperatur-Korrekturfaktoren (0 für pH 7 und 0,35 für pH 1) sind dabei in den Kalibrierniveaus enthalten. Das Ende des Kalibriervorgangs wird durch einen weiteren Signalton angezeigt.

Nach Kalibrieren der Bilitec-Elektrode wurden in dieser Studie beide Sonden derart aneinander gekoppelt, daß die Meßeinheiten auf gleicher Höhe zu liegen kamen. Nach manometrischer Ausmessung der Sphinkteren konnten pH- und Bilitec-Sonde gleichzeitig transnasal in der Speiseröhre der Probanden plaziert werden.

Die Messung wurde dann ambulant durchgeführt.

Nach jedem Gebrauch einer Glassonde muß diese von groben Verunreinigungen befreit und für mindestens eine halbe Stunde in Desinfektionsmittel eingelegt werden. Die Spitze der Glasmembranelektrode wird in einer speziellen Elektrolytlösung (Friscolyt B) aufbewahrt.

Im Anschluß an jede Messung wurden die Daten in die entsprechende *Auswertungssoftware* eines IBM-kompatiblen Computers eingelesen. Verwendet wurde dabei das über die Firma Synectics erhältliche Polygram for Windows (PW) EsopHogram, Synectics Medical (Medtronic GmbH, Düsseldorf). Dieses Programm bietet die Möglichkeit der parallelen Erfassung, der Analyse und der Datenausgabe der simultan durchgeführten pH- und Bilitec-Untersuchungen. Standardisiert waren die farbige Darstellung der zeitsynchron abgebildeten pH- und Bilitec-Kurven, die Ausgabe der Patientendaten, sowie Tabellen mit Berechnungen der verschiedenen Meßperioden (siehe Anhang Nr.6). Die unten angegebenen Meßzeiträume waren dabei als Grundlage für die Datenauswertung von Bedeutung.

Tab.8: Fünf für die Datenauswertung als Grundlage herangezogene Zeiträume

-
- 1.) Gesamtaufzeichnung mit einer Dauer von 24 Stunden
 - 2.) Zeit in aufrechter Körperposition
 - 3.) Zeit in liegender Körperposition
 - 4.) Zeitraum während der Mahlzeiten
 - 5.) Postprandiale Zeit (definiert durch die Dauer von 2 Stunden nach einer Mahlzeit)
-

Für die *Datenauswertung* war die Abgrenzung von physiologischem gegenüber pathologischem Reflux erforderlich. Dabei wurden vor allem folgende Parameter näher untersucht:

- Fraktionszeit (%) (Refluxdauer, bezogen auf Gesamtmeßzeit),
mit einem pH-Wert <4 (*Normal*: weniger als 5% der Gesamtmeßzeit)
- Anzahl der Refluxepisoden
mit einem pH-Wert <4 (*Normal*: weniger als 47 Episoden pro 24 Stunden)
- Anzahl der langen Refluxepisoden mit einer Dauer von über 5 Minuten
mit einem pH-Wert <4 (*Normal*: weniger als 3,5 Episoden pro 24 Stunden)
- Längste Refluxepisode (in Minuten)
- Beziehung der Refluxepisoden zu Mahlzeiten (prandial, postprandial) und Körperhaltung (aufrecht, liegend)

Zur genauen Abschätzung des sauren gastro-ösophagealen Refluxes diene insbesondere die prozentuale oder *relative Refluxzeit*.

Als Schwellenwert zur Differenzierung zwischen normalen und pathologischen Untersuchungsergebnissen wurde für die Fraktionszeit mit einem pH-Wert kleiner 4 der laborinterne Grenzwert des Bergmannsheil Bochum von 5% verwendet (siehe IV.2., Tab.22).

Als weiteres Auswertungskriterium wurde der *De Meester-Score* hinzugenommen.

II.3. Bilitec 2000 – ein optoelektronisches System

Das Bilitec-2000-System wurde in der vorliegenden Studie zur ambulanten Langzeitmessung des duodeno-ösophagealen Refluxes in der distalen Speiseröhre gesunder Probanden verwendet. Ziel war die Bestimmung eines optimalen Absorptionsgrenzwertes und Normwertevaluation.

Das *Bilitec-Meßsystem* besteht aus einem fiberoptischen Sensor, der mit einer tragbaren Einheit verbunden ist:

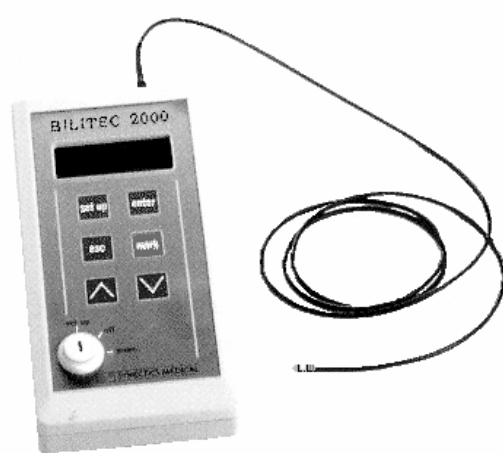


Abb.10: Bilitec-Meßeinheit mit fiberoptischer Sonde

Der Bilitec-2000 ist ein mikrocomputergesteuertes Meßgerät, das Galleflüssigkeit im Magen und/ oder in der Speiseröhre nachweisen kann. Dabei ist eine ein- oder zweikanalige Messung durchführbar. Seine Größe beträgt 200x100x35mm, sein Gewicht etwa 450 g. Der Festspeicher ist damit ein kleiner und gut tragbarer Apparat, welcher leicht mit anderen Testverfahren, wie zum Beispiel mit einer pH-Metrie, kombiniert werden kann, ohne diese zu beeinflussen. Betrieben wird das Bilitec-Gerät mit vier 1,5 V Alkali-Batterien, welche in dieser Studie vor jeder 24-Stunden-Messung erneuert wurden. Bei einer Abtastrate von 1 Hz wurde zur Bildung des arithmetischen Mittelwertes eine Anzahl von 16 Meßwerten gewählt. Auf dem Display des

Festspeichers wurde demnach alle 16 Sekunden ein gemittelter, neu zu speichernder Meßwert angezeigt.

Der Bilitec 2000 besitzt, ebenso wie der Digitrapper Mk III, eine direkte Eingabemöglichkeit für Ereignisse wie Schmerz, Mahlzeiten und Liegendphasen. Diese müssen allerdings vorher in Absprache mit dem Patienten festgelegt werden. Da den Teilnehmern dieser Studie ein Tagesprotokoll mitgegeben wurde, um alle relevanten Daten exakt zu notieren, war man auf diese Markerfunktionen nicht angewiesen. Nach Beenden der Untersuchung wurden die Protokolldaten gesondert in die Softwareanalyse eingegeben.

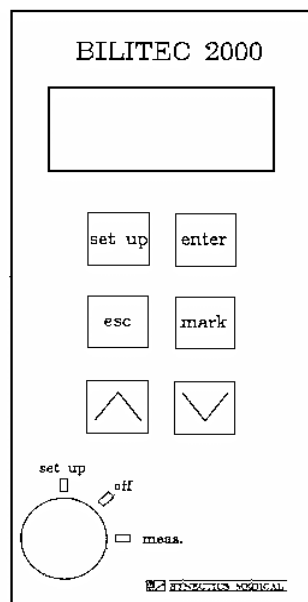


Abb.11: Bilitec 2000 – schematische Darstellung

(BEDIENANLEITUNG BILITEC 2000, SYNECTICS MEDICAL)

Zur Erfassung von duodenalem Refluat in der Speiseröhre wurde in der vorliegenden Studie der Bilitec 2000 einkanalig mit einer *fiberoptischen Meßsonde* verwendet (Abb.10).

Die miniaturisierte Sonde besteht aus einem Bündel 30 lichtleitender Plastfasern, welche von einem schwarzen Polyurethanmantel umhüllt sind, um externe Lichteinflüsse zu minimieren. Das aus einem solchen Faserbündel zusammengesetzte Kabel besitzt eine für die Untersuchung ideale Flexibilität (Abb.12).

Am Ende der Elektrode ist über einen feinen Draht im Abstand von 2 mm eine abgerundete reflektierende Kappe aus Polyvinylchlorid befestigt. Diese speziell konfigurierte Sondenspitze ermöglicht während der Messung die Erfassung aller sich in diesem Bereich befindlichen Substanzen.

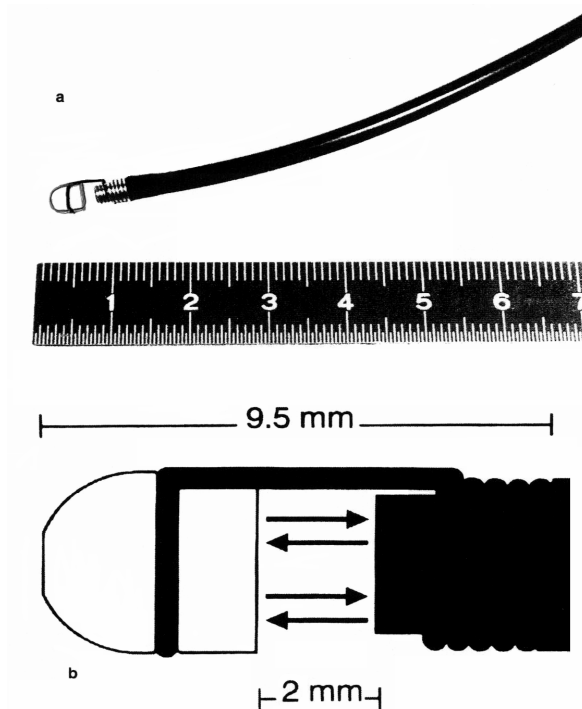


Abb.12: a) Fiberoptische Sonde, Abbildung
 b) Fiberoptische Sonde, schematische Darstellung
 (FUCHS ET AL., 1997)

Vor jeder Untersuchung muß die Bilitec-Sonde *kalibriert* werden. Dazu wird der Meßkopf der Sonde in einen wassergefüllten, lichtgeschützten Kalibrierbehälter eingetaucht. Sobald auf dem Display des Bilitec-Gerätes angezeigt wird, daß die Kalibrierung erfolgreich beendet ist, steht der Bilitec 2000 für eine 24-Stunden-Messung bereit.

Nach abgeschlossener Messung wird die Sonde von groben Verunreinigungen befreit, anschließend für ungefähr 30 Minuten in eine Desinfektionslösung eingelegt und trocken verpackt.

Die *Grundlage* für die Datenerfassung mit dem Bilitec 2000 bilden die spezifischen Absorptionseigenschaften des Bilirubins. Mit Beginn der Untersuchung erzeugt das Bilitec-Gerät jede Sekunde über zwei Photodioden einen Lichtimpuls im Bereich des Absorptionsspektrums von Bilirubin bei 453 nm (siehe Abb.6) und ein Referenzsignal bei 565 nm, welches außerhalb des Absorptionsspektrums für Bilirubin liegt.

Über eine fiberoptische Sonde wird die Weiterleitung des Lichtsignals an die Sondenspitze im Meßgebiet realisiert. Dort ermöglicht der beschriebene Aufbau der Sondenspitze die Absorptionscharakteristik aller anwesenden Substanzen mittels der emittierten Wellenlängen.

Die Lichtimpulse werden über die fiberoptische Elektrode wieder an das tragbare Gerät zurückgeleitet. Eine Photodiode wandelt das reflektierte Licht in ein elektrisches Signal um, welches durch einen integrierten Mikrocomputer gemessen, verstärkt und gespeichert wird. Die Differenz der Lichtabsorptionswerte im Bereich des Absorptionspeaks von Bilirubin bei 453 nm und des Referenzsignals bei 565 nm wird berechnet. Dieser Wert ist entsprechend dem Gesetz von Lambert und Beer der Bilirubinkonzentration in der Flüssigkeit, welche sich in dem Raum zwischen Sondenspitze und Kappe aufhält, proportional. Dabei ist die Absorption (A) definiert als der Logarithmus aus Intensität des durchgelassenen Lichts einer Lösung *mit* absorbierender Substanz (I^0) zur Intensität des durchgelassenen Lichts einer Lösung *ohne* diese absorbierende Substanz (I) (siehe folgende Gleichung).

$$A = \log (I^0 / I)$$

Die über 24 Stunden ermittelten Absorptionswerte werden in der Bilitec-Einheit gespeichert und nach Abschluß der Untersuchung in den *Computer* eingelesen. Der Computer errechnet dabei für die Meßwerte jeweils einen Absorptionskoeffizienten zwischen null (kein Bilirubin) und eins (oberer Meßbereich für Bilirubin).

Die in den PC eingelesenen Rohdaten können am Untersuchungsende mit der entsprechenden *Software* aufgearbeitet und weiter verwendet werden. Durch das in dieser Studie eingesetzte Polygram for Windows (PW) EsopHogram, Synectics Medical

(Medtronic GmbH, Düsseldorf) stehen, ebenso wie für die pH-Metrie, zahlreiche Auswertungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Von grundlegender Bedeutung für diese Studie war hauptsächlich die *quantitative Auswertung* und Datenanalyse:

Zur späteren Berechnung und Findung eines allgemein gültigen Schwellenwertes, oberhalb dessen tatsächlich von duodeno-ösophagealem Reflux gesprochen werden kann, wurden die Absorptionsgrenzwerte 0,14, 0,2 und 0,25 genauer betrachtet.

Diese Schwellenwerte wurden in verschiedenen Validisierungsstudien für das Bilitec-System ermittelt (siehe Tab.24).

Die *Datenauswertung* wurde entsprechend der pH-Analyse durchgeführt und galt hier vor allem den Refluxzeiten und -episoden, welche oberhalb der genannten Absorptionsgrenzwerte lagen:

Tab.9: Fünf für die Datenauswertung als Grundlage herangezogene Zeiträume

-
- 1.) Gesamtaufzeichnung mit einer Dauer von 24 Stunden
 - 2.) Zeit in aufrechter Körperposition
 - 3.) Zeit in liegender Körperposition
 - 4.) Zeitraum während der Mahlzeiten
 - 5.) Postprandiale Zeit (definiert durch die Dauer von 2 Stunden nach einer Mahlzeit)
-

Neben der Fraktionszeit (Dauer der Refluxzeit, bezogen auf die Gesamtmeßdauer) wurden wiederum Anzahl und Dauer der einzelnen Refluxereignisse, unterschiedlich für alle drei herangezogenen Absorptionsgrenzwerte, ausgewertet:

- Fraktionszeit (%) (Refluxdauer, bezogen auf Gesamtmeßzeit),
oberhalb der verschiedenen Absorptionsgrenzwerte 0,14; 0,2; 0,25
- Anzahl der Refluxepisoden pro 24 Stunden,
differenziert für die drei Absorptionsgrenzwerte 0,14; 0,2; 0,25
- Anzahl der langen Refluxepisoden mit einer Dauer von über 5 Minuten
pro 24 Stunden
differenziert für die drei Absorptionsgrenzwerte 0,14; 0,2; 0,25
- Längste Refluxepisode (in Minuten),
differenziert für die drei Absorptionsgrenzwerte 0,14; 0,2; 0,25
- Beziehung der Refluxepisoden zu Mahlzeiten (prandial, postprandial) und
Körperhaltung (aufrecht, liegend)
differenziert für die drei Absorptionsgrenzwerte 0,14; 0,2; 0,25

Neben der getrennten Datenanalyse für pH-Metrie und Bilitec-Messung bestand mit der verwendeten Software zusätzlich die Möglichkeit, die zeitgleich erfaßten Daten auch simultan graphisch und tabellarisch dreidimensional darzustellen und auszuwerten. So konnten die Beziehungen der Refluxraten zwischen saurem und biliärem Reflux im zirkadianen Verlauf aufgezeigt und berechnet werden.

II.4. Durchführung der Untersuchung

Vor Aufnahme in die Studie wurden alle Teilnehmer anhand eines standardisierten Fragebogens nach *Krankengeschichte*, aktuellen Beschwerden und Lebensgewohnheiten befragt (siehe Anhang Nr.1).

Dieser Fragebogen diente einerseits der Erfassung von Alter, Gewicht und Größe der Probanden, andererseits wurde speziell nach typischen Symptomen der gastro-ösophagealen Refluxerkrankung gefragt. Das Maß der mit diesen Beschwerden einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität sollte jeweils angegeben werden. Gefragt wurde insbesondere nach Sodbrennen, retrosternalen oder epigastrischen Schmerzen, Säureregurgitation, Aufstoßen, Heiserkeit, Husten, Schluckbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, sowie nach pulmonalen, kardialen oder anderen Systemerkrankungen. Ferner wurde eine Medikamentenanamnese erhoben.

Alle Probanden wurden vor Beginn der Studie über Sinn und Zweck der verschiedenen Untersuchungen, sowie über den genauen Ablauf aufgeklärt. Begleitend wurde ein Aufklärungsbogen ausgehändigt (siehe Anhang Nr.3), welcher, ebenso wie eine separate Einverständniserklärung (siehe Anhang Nr.4), von jedem Teilnehmer zu unterzeichnen war.

Vor Einlegen der Bilitec- und pH-Sonde wurde bei allen Probanden eine stationäre *Ösophagus-Perfusionsmanometrie* durchgeführt.

Die Manometrie diente vor allem der Lagebestimmung des unteren Ösophagussphinkters, sodaß später eine exakte Positionierung der Sonden bei 5 cm oberhalb des Sphinkters gewährleistet war. Die Ösophagus-Manometrie stellt ein direktes Meßverfahren zur Beurteilung der motorischen Funktion von Speiseröhre und unterem Ösophagussphinkter dar.

Das hier zur Verfügung stehende Manometrie-System setzte sich aus folgenden Bestandteilen zusammen: Druckmeßkatheter, Perfusionspumpe, Druckaufnehmer, Verstärkersystem und Computer.

Als *Druckmeßkatheter* dient eine flüssigkeitsperfundierte Sonde, welche durch Fortleitung über eine Wassersäule an extrakorporale Druckaufnehmer direkt

intraluminale Drücke registrieren kann. Dabei sind radiär um einen Zentralschlauch kapilläre Polyvinylschläuche angeordnet mit Austrittsöffnungen in verschiedenen Höhen (siehe Abb.13). Der an den acht Meßpunkten herrschende Druck wird entlang der Wassersäule in den Kapillaren an einen Druckaufnehmer weitergeleitet.

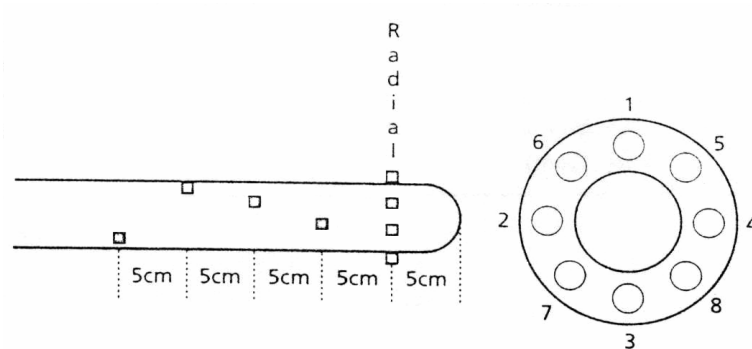


Abb.13: Druckmeßkatheter - schematische Darstellung

Ein *Druckaufnehmer* oder Druckwandler (Transducer) registriert die Druckschwankungen in den Kapillarschläuchen, die durch eine Widerstandserhöhung beim Abfließen des Wassers verursacht werden. Die vom Druckaufnehmer generierte Spannung wird einem *Verstärkersystem* (PC Polygraf-HR, Synectics Medical, Stockholm, Schweden) zugeleitet, welches diese in digitale Informationen umwandelt. Der Polygraf-Verstärker ist direkt mit einem *Computer* verbunden. Über die zugehörige PC Polygram-Analyse-Software (Synectics Medical, Stockholm, Schweden) lassen sich die gemessenen Werte zeitgleich zur Untersuchung auf dem Monitor anhand von Kurvenaufzeichnungen beurteilen. Die Meßdaten können zusätzlich gespeichert und später ausgewertet werden.

Nach Kalibrierung der Meßkette und Aufklärung der Probanden über das Prozedere zu Beginn der *manometrischen Untersuchung* wurde zunächst die Nasenschleimhaut der Teilnehmer mit Xylocain-Spray anästhesiert. Die Sonde wurde zusätzlich mit einem gelartigen Lokalanästhetikum bestrichen und der flexible PVC-Katheter bei aufrecht sitzendem Probanden vorsichtig transnasal eingeführt.

Das Verschieben des Katheters aus dem Pharynx in den Ösophagus wurde durch gleichzeitiges Wassertrinken erleichtert. Entsprechend der Größe der Probanden wurde

die Manometrie-Sonde zunächst bis auf etwa 50 cm aboral eingelegt. Dabei sollten die Austrittsöffnungen des Katheters sicher im Magen zu liegen kommen, um beim langsamen Rückzug den Hochdruckbereich des unteren Ösophagussphinkters nicht zu verfehlen. Zur Untersuchung sollte sich der Proband entspannt in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege befinden. Die Sonde wurde dann schrittweise in 1-cm-Schritten zurückgezogen. Bei Durchtritt der distalen Austrittsöffnungen durch den unteren Ösophagussphinkter wurde zur Registrierung der schluckreflektorischen Sphinktererschließung schluckweise Wasser gegeben.

Die *Lage des unteren Ösophagussphinkters* wurde anhand folgender Kriterien beurteilt:

1. Beim Durchzug des Katheters durch den Sphinkter steigen die Druckwerte, die im Ösophagus und im Magen unter 10 mmHg liegen, auf Werte über 20 mmHg an.
2. Die Lage des sogenannten Atmungs-Inversionspunktes gibt die Position des unteren Ösophagussphinkters an (bei tiefer Inspiration nimmt der Druck im Ösophagus sichtbar ab und im Magen zu).

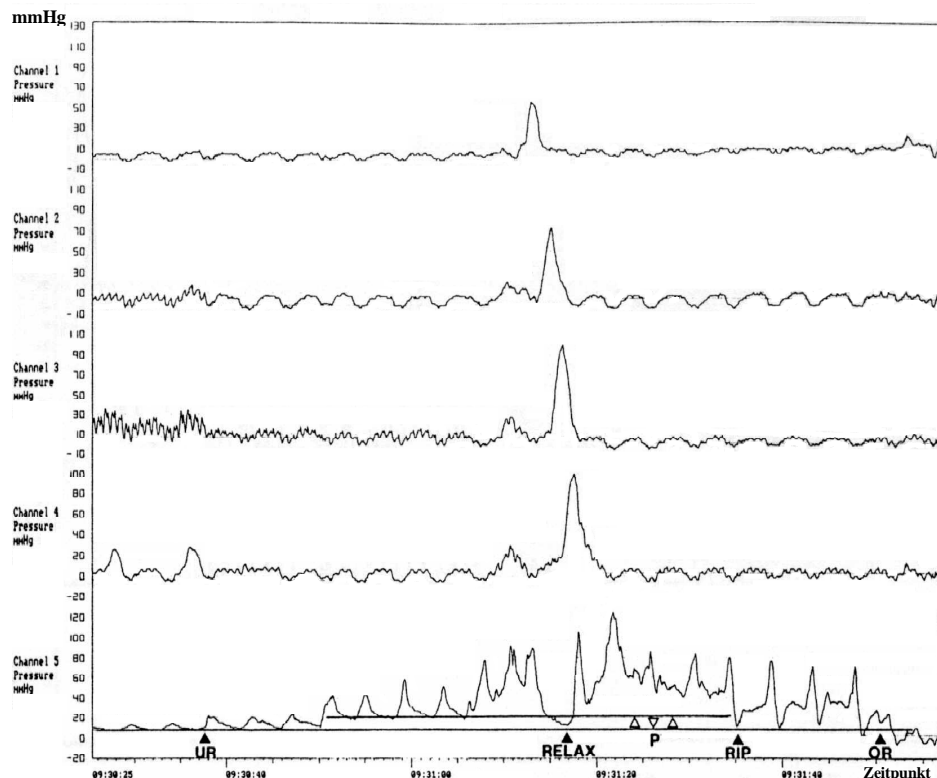


Abb.14: Ösophagus-Manometrie, normaler Druckverlauf (FUCHS ET AL., 1997)

Nachdem der untere Ösophagussphinkter eindeutig auf dem Bildschirm dargestellt war, wurde der Katheter weiter in 1-cm-Schritten zurückgezogen und die Funktion der tubulären Speiseröhre untersucht. Daraufhin konnte die Manometrie-Sonde vollständig entfernt und gesäubert werden.

Die endgültige *Auswertung* der Manometrie-Ergebnisse erfolgte manuell am Computer. Dabei wurde noch einmal die Lage des unteren Ösophagussphinkters exakt bestimmt. Um eventuell vorliegende Motilitätsstörungen der Speiseröhre auszuschließen, wurde die Progression der Schluckwelle im tubulären Ösophagus, sowie die Kontraktionsamplitude betrachtet. Auf eine Auswertung weiterer manometrischer Meßwerte wurde verzichtet, da die Manometrie hier nur zur genauen Sondenpositionierung und als zusätzliches Hilfsmittel zum Ausschluß anatomischer und physiologischer Mißverhältnisse galt.

Nach erfolgreich durchgeführter Manometrie und nach Kalibrieren des *pH- und Bilitec-Systems* (siehe II.2 und II.3) wurden die pH-Glaselektrode und die fiberoptische Bilitec-Sonde mittels Nahtmaterial miteinander verbunden, sodaß die Meßbereiche beider Sondenspitzen auf gleicher Höhe zu liegen kamen. Damit eine exakte Positionierung beider Katheter 5 cm kranial des Oberrandes des unteren Ösophagussphinkters gewährleistet werden konnte, wurde die manometrisch bestimmte Vorschubtiefe genau abgemessen und markiert.

Die *Sondeneinlage* der gekoppelten Katheter erfolgte wiederum transnasal bei sitzendem Probanden, entsprechend der Vorgehensweise bei Platzierung der Manometrie-Sonde.

Nachdem die Meßelektroden auf regelrechter Höhe eingelegt waren, wurden sie zunächst mit Pflasterstreifen an der Nase und hinter einem Ohr fixiert, um eine spätere Dislokation der Sondenspitzen zu vermeiden.

Die Aufzeichnung wurde dann zeitgleich am Bilitec- und am pH-Meßgerät gestartet. Beide Datenaufnehmer wurden am Hosengürtel der Probanden befestigt.

Bevor die Probanden nach Hause entlassen werden konnten, wurden sie darauf hingewiesen, während der Messung auf Alkohol, Cola, Kaffee und Tee, sowie auf Rauchen zu verzichten. Feste Speisen waren dagegen unter Einhaltung von drei Hauptmahlzeiten erlaubt (Anhang Nr.2). Weitere *diätetische Maßnahmen* wurden nicht vorgegeben. Medikamente, welche die Säuresekretion beeinflussen, waren ein

Ausschlußkriterium und durften natürlich weder vor noch im Verlauf der Untersuchung eingenommen werden.

Um während der Messung auftretende Ereignisse zu dokumentieren, wurde den Probanden ein *Tagesprotokoll* ausgehändigt (Anhang Nr.5). Darauf sollten Mahlzeiten, Aufrecht- und Liegendphasen, Aufstoßen, Husten und andere Beschwerden genau eingetragen werden. Die genauen Zeitangaben sollten dabei jeweils vom Display des pH-Gerätes abgelesen werden.

Nachdem die Verhaltensregeln im Umgang mit den Geräten und die Verwendung des Protokolls erklärt worden waren, wurden die Studienteilnehmer nach Hause entlassen und konnten ihren gewöhnlichen täglichen Aktivitäten nachgehen. Sie wurden gebeten, am folgenden Tag nach Ablauf einer maximalen Meßdauer von 24 Stunden, in die eine längere Liegendperiode eingeschlossen werden sollte, zum Entfernen der Sonden wieder zu erscheinen.

Am *Folgetag* wurden die Aufzeichnungen beider Meßgeräte zeitgleich beendet und die Sonden entfernt. Entsprechend der Vorgaben wurden die Katheter gereinigt und desinfiziert.

Die Meßdaten wurden nach Verbindung des Mk III- und des Bilitec-Festspeichergerätes mit dem Computer über verschiedene Schritte in die *Software* des Rechners eingelesen.

Die im Untersuchungsprotokoll des Probanden dokumentierten Daten für Beschwerden, Mahlzeiten und Schlafperioden wurden in das Programm übertragen.

In Folge konnten die Aufzeichnungsergebnisse und erste Auswertungen der Messung am Rechner betrachtet, analysiert und über einen angeschlossenen Drucker zu Papier gebracht werden.

II.5. Statistische Methode

Die *statistische Aufbereitung* der Untersuchungsergebnisse von Manometrie, pH-Metrie und Bilitec-Messung wurde mit den Programmen Microsoft Excel Version 7.0 und „SPSS for win“ (SPSS Inc.; Chicago, Il.; USA) realisiert.

Die *Ergebnisse* der Refluxanalyse und zeitlichen Korrelation von saurem und biliärem Reflux werden in absoluten und in Prozentzahlen als Mediane angegeben.

Da die statistische Aussagekraft des Medians bei nicht-normalverteilten Daten höher ist, als die des Mittelwertes, argumentieren wir einheitlich mit dem Lageparameter Median. Als zusätzliche Information und zur genaueren Beschreibung der Daten werden Mittelwerte mit Standardfehlern zusätzlich angegeben, sofern nicht anders bezeichnet.

Zur Bestimmung von Normintervallen relativer biliärer Refluxraten bei Gesunden wurde als obere Grenze des Normalen das 95%-Perzentil definiert.

Um das Vorliegen einer Korrelation zwischen biliären Refluxraten und sauren, beziehungsweise alkalischen Refluxraten zu überprüfen, wurde als nicht-parametrisches, auf Rängen beruhendes Testverfahren, der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

III. ERGEBNISSE

III.1. Studienteilnehmer und Untersuchungsverlauf

Insgesamt wurden 64 gesunde Probanden (31 Frauen, 33 Männer) unter Berücksichtigung der genannten Ausschlußkriterien zur Studie zugelassen (siehe Tab.10). Diese sollten nach manometrischer Bestimmung des unteren Ösophagussphinkters einer 24-Stunden-Messung der ösophagealen Bilirubin-Exposition und simultaner pH-Metrie unterzogen werden.

Tab.10: Deskriptive Statistiken aller Studienteilnehmer

Anzahl insgesamt	Männlich (m), weiblich (w)	Alter (Jahre)		
		Median	Mittelwert	Spannweite
64	33 m, 31 w	28	37	19-79

Die *Durchführung der Untersuchungen*, insbesondere das Einlegen der Katheter, verlief bei einem Teil der Probanden problematisch:

Die Manometrie-Meßsonde ließ sich bei vier Studienteilnehmern aufgrund eines ausgeprägten Würgereizes oder Schwierigkeiten, die Sonde naso-pharyngeal vorzuschieben, nicht plazieren. Drei Teilnehmer konnten die eingeführte Manometrie-Sonde während des nachfolgenden Meßzeitraums nicht tolerieren.

Bei weiteren fünf Probanden war es nach erfolgreicher Manometrie nicht möglich, die gekoppelte Bilitec-pH-Metrie-Sonde einzulegen, bei vier Teilnehmern mußten Bilitec- und pH-Sonde wieder entfernt werden.

Gründe für das Nicht-Tolerieren der Meßkatheter waren hauptsächlich starker Würgereiz oder Probleme beim Schlucken und Durchtreten der Sonden durch den oberen Ösophagussphinkter, Schmerzen in Nase oder Hals beim Vorschieben der Katheter, sowie Atemnot oder starker Hustenreiz trotz korrekter Sondenlage (siehe Tab.11).

Tab.11: Ausfälle wegen problematischer Sondeneinlage
oder wegen Nicht-Tolerierens der Sonden während der Untersuchung

<u>Sondeneinlage nicht möglich</u>	<u>Anzahl der Studienteilnehmer (N=64)</u>	
	Manometrie	Bilitec-/ pH-Metrie
Starker Würgereiz	3	2
Schluckprobleme	1	3
<u>Nicht-Tolerieren der Sonden</u>		
Schmerzen in Nase	1	2
Schmerzen im Hals	1	2
Atemnot	1	-
<u>Summe:</u>	7	9

$$\Sigma = 16$$

Aus diesen Gründen konnte insgesamt bei 16 von 64 Probanden (25%) (6 Frauen, 10 Männer) keine 24-Stunden-Bilirubin- und pH-Messung durchgeführt werden. Die nachfolgenden Ausführungen basieren demnach auf Meßergebnissen von 48 erfolgten Untersuchungen (25 Frauen, 23 Männer).

Tab.12: Deskriptive Statistiken der Probandengruppe

Anzahl (N)	Männlich (m), weiblich (w)	Alter (Jahre)		
		Median	Mittelwert	Spannweite
48	23 m, 25 w	30	39,8	20-79

Unter den verbleibenden 48 Studienteilnehmern konnten die Untersuchungsergebnisse weiterer 12 Probanden (25%) nicht in die endgültige Auswertung miteinbezogen werden:

Ursächlich dafür war in 6 Fällen ein *pathologisches pH-Metrie-Ergebnis* mit einer Fraktionszeit von über 5% und einem pH-Wert unter 4, was als vorher definiertes sekundäres Ausschlußkriterium galt (12,5% bei N=48) (siehe Tab.13).

Aufgrund unterschiedlicher *Bedienfehler am pH-Datenspeicher* wurden bei drei 24-Stunden-Messungen die pH-Werte gar nicht oder nur teilweise aufgezeichnet, einmal wurden die Daten versehentlich gelöscht (insgesamt vier Fehlmessungen durch Bedienfehler, entsprechend 8,3% bei N=48).

Bei den *Bilitec-Untersuchungen* kam es in zwei Fällen (4,2% bei N=48) zu *Fehlmessungen*. Davon war einmal der Datensatz nicht auswertbar, da es im Verlauf der Messung zu einer Positionsänderung der Sonden kam. Im zweiten Fall ergaben sich im Vergleich zu pH-Metrie- und Bilitec-Ergebnissen anderer Studienteilnehmer insgesamt stark erhöhte Meßwerte, sodaß hier ebenfalls von einer Dislokation der Sonden während der Messung auszugehen war (siehe Tab.13).

Tab.13: Ausfälle aufgrund pathologischer pH-Metrie-Ergebnisse, Bedienfehlern oder Sondendislokation

<u>Ausfälle durch pathologische pH-Metrie oder Fehlmessungen</u>	Anzahl der Studienteilnehmer (N=48)
Fraktionszeit >5% mit pH <4	6
Bedienfehler am pH-Datenspeicher	4
Dislokation der Sonden	2
<u>Summe:</u>	12

Letztendlich konnten die Ergebnisse von 36 *gesunden Probanden* (75% bei N=48) (18 Frauen, 18 Männer) mit einem mittleren Alter von 42,9 Jahren in die Auswertung der simultanen Bilitec- und pH-Messung einbezogen werden (siehe Tab.14):

Tab.14: Deskriptive Statistiken der Probanden mit auswertbaren Ergebnissen

	Anzahl (N)	m / w	Alter (Jahre)		
			Median	Mittelwert	Spannweite
Gesunde Probanden	36	18 / 18	40,5	42,9	20-79

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag der durchschnittliche Ernährungszustand der Probanden im Normbereich (*BMI*: Median 23,7 kg/m²; Mittelwert 24,3 kg/m²; SD ± 4,5 kg/m²; Spannweite 18-41 kg/m²).

Die mittlere *Größe* betrug 173 cm (Median) (MW 174 cm; SD ± 8 cm; Spannweite 161-193 cm), das mittlere *Gewicht* 71 kg (Median) (MW 73,9 kg; SD ± 15,9 kg; Spannweite 48-116 kg).

Um schon vor Beginn der Untersuchungen Teilnehmer mit vermutlich *refluxassoziierten Symptomen* auszuschließen, wurden die ausgefüllten Anamnesebögen ausgewertet. Maximal eines der angegebenen Symptome durfte mit geringer Ausprägung und Auftreten höchstens einmal monatlich angegeben sein, um als gesunder Studienteilnehmer und Normalproband eingestuft zu werden. Probanden mit Sodbrennen, saurem Aufstoßen oder Säure im Mund als sehr spezifische Refluxsymptome wurden hingegen von der Studie ausgeschlossen.

Rachenschmerzen, Heiserkeit, Husten und epigastrische Beschwerden mit minimaler Ausprägung höchstens einmal pro Monat wurden jeweils von einem Studienteilnehmer angegeben. Fünf der Studienteilnehmer waren Zigarettenraucher (13,9% bei N=36) (1 Frau, 4 Männer). Das Rauchen kurz vor und innerhalb der 24-Stunden-Messung wurde entsprechend der Vorgaben vollständig unterlassen.

An *Vorerkrankungen* waren bei 3 Studienteilnehmern (1 Frau, 2 Männer) atopische Beschwerden und bei einem Probanden länger zurückliegende Herzrhythmusstörungen bekannt. Vier der Probanden gaben in ihrer Anamnese Tonsillektomien an, eine Frau war appendektomiert. Ansonsten ergaben sich bei keinem Teilnehmer relevante Vorerkrankungen.

Sechs Teilnehmerinnen (16,7% bei N=36) nahmen als *Dauermedikation* ein Kontrazeptivum ein, eine Teilnehmerin nahm regelmäßig Vitamin D und Calcium.

Die *mittlere Untersuchungsdauer* betrug 23 Stunden und 56 Minuten (Median) (MW 23 Stunden, 53 Minuten; SD \pm 17 min).

III.2. Ergebnisse der Manometrie

Die manometrische Auswertung bezog sich insbesondere auf die Ausmessung der *Position des unteren Ösophagussphinkters* zur in Folge möglichst genauen Platzierung der Bilitec- und pH-Sonden.

Es fand sich eine *mittlere aborale Sphinkterlage* von 42 cm (Median) (MW 42,9 cm, SD \pm 4,8 cm; Spannweite 35-53 cm).

Sphinkterlänge und Ruhetonus lagen bei allen Probanden im Normbereich.

Motilitätsstörungen der tubulären Speiseröhre konnten zudem durch Betrachten von Peristaltik und Kontraktionsamplituden beim Wasserschluck bei allen untersuchten Teilnehmern ausgeschlossen werden.

III.3. Ergebnisse der pH-Metrie

Die Ergebnisse wurden ermittelt bei einer Sondenlage von 5 cm proximal des unteren Ösophagussphinkters.

Von den untersuchten 48 Studienteilnehmern konnten die Ergebnisse von 42 Personen in die Auswertung der pH-Metrie einbezogen werden. Gründe für die entfallenden sechs Messungen waren technische Fehler am pH-Gerät beziehungsweise Sonden-Dislokationen (siehe III.1., Tab.13).

Von den 42 zur Verfügung stehenden Datensätzen fand sich in sechs Fällen ein pathologisches pH-Metrie-Ergebnis mit einer Fraktionszeit über 5% mit einem pH-Wert unter 4 (drei Frauen, drei Männer) (14,3% bei N=42). Die Messungen dieser sechs Teilnehmer wurden entsprechend der zuvor definierten Ausschlußkriterien von den Gesamtauswertungen der kombinierten pH- und Bilitec-Messung ausgeschlossen.

Im Folgenden wurden gesondert die Ergebnisse der Hauptgruppe mit normaler pH-Metrie (N=36) und die Ergebnisse der Untergruppe mit pathologisch erhöhten Werten (N=6) dargestellt und verglichen.

III.3.A. Ergebnisse gesunder Studienteilnehmer (N=36)

Es wurden die pH-Datensätze von insgesamt 36 anamnestisch und pH-metrisch gesunden Probanden berechnet und analysiert (siehe Tab.15, Abb.15).

Tab.15: *Mediane* Verteilung der Refluxepisodes mit pH-Werten unter 4 in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen
(unter Ausschluß von sechs Probanden mit pathologisch erhöhter pH-Metrie)

pH <4	Total	Aufrecht	Liegend	Prandial	Postprandial
Relative Refluxzeit (%)	1,1	1,2	0,4	0,1	0,7
Anzahl der Refluxes	20	17,5	2,5	1	4
Anzahl der langen Refluxes >5 min	0	0	0	0	0
Längste Refluxepisode (min)	4	2	1	0	2

N=36

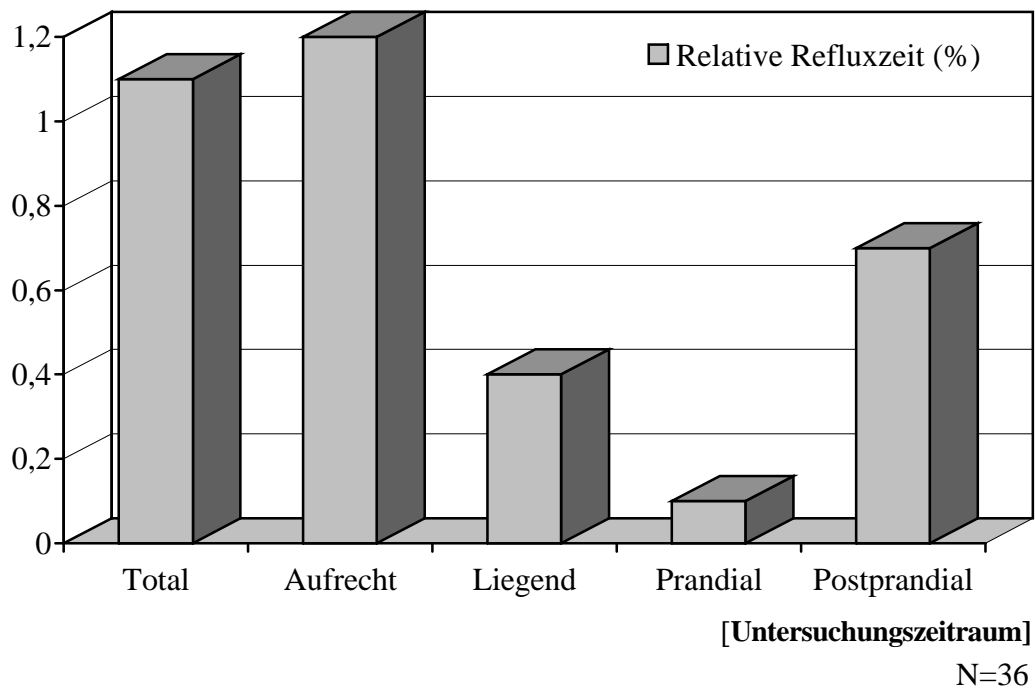


Abb.15: *Mediane* Verteilung der *relativen Refluxzeiten* (in %) in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen
(unter Ausschluß von sechs Probanden mit pathologisch erhöhter pH-Metrie)

Die mediane *relative Refluxzeit* im Bezug zur Gesamtmeßzeit betrug 1,1% (MW 1,7%; SD \pm 1,7%).

In *aufrechter Haltung* lag die relative Refluxzeit bei 1,2% (Median) (MW 2%; SD \pm 2,3%), im *Liegen* bei 0,4% (Median) (MW 1,4%; SD \pm 2,4%).

Die *postprandialen* Meßzeiträume zeigten eine relative Refluxzeit von 0,7% (Median) (MW 3,1%; SD \pm 4,1%), die *prandialen* Phasen eine mediane Fraktionszeit von 0,1% (MW 3,4%; SD \pm 9,4%).

Die *Refluxhäufigkeit* lag im Median bei 20 sauren Refluxen pro Meßperiode (MW 26,5; SD \pm 27). Dabei zeigten sich aufrecht 17,5 (Median) (MW 20,7; SD \pm 23) und liegend 2,5 (Median) (MW 5,9; SD \pm 7,2) Refluxepisoden. Prandial konnte 1 (Median) (MW 2,8; SD \pm 4,8) und postprandial 4 (Median) (MW 11,5; SD \pm 15,3) saure Reflux pro Meßeinheit erfaßt werden.

Die Anzahl der *langen Refluxen über fünf Minuten* lag bei 36 untersuchten Personen durchschnittlich bei 0 pro Meßperiode (Median) (MW 0,7; SD \pm 1,2).

Die *längste Refluxepisode* dauerte zwischen 0 und 43 Minuten (Median 4 min; MW 5,6 min; SD \pm 7,8 min).

Der berechnete *De Meester Score* betrug median 3,4 (MW 5,1; SD \pm 4,5), das zugehörige 95%-Perzentil 12,2.

III.3.B. Studienteilnehmer mit pathologisch erhöhtem gastro-ösophagealen Reflux (N=6)

Unter den bezüglich der Anamnese als Gesundprobanden eingestuften Teilnehmern mit dennoch pathologisch erhöhtem gastro-ösophagealen Reflux (N=6) ergab sich eine mediane *Fraktionszeit*, beziehungsweise relative Refluxzeit, mit einem pH-Wert unter 4 von 15,4% der Gesamtmeßzeit (MW 16,5%; SD \pm 8,4%).

Im *Liegen* zeigte sich eine durchschnittliche Fraktionszeit von 9,4% (Median) (MW 10,8%; SD \pm 9,8%), in *aufrechter Körperposition* eine Fraktionszeit von 22,3% (Median) (MW 20,4%; SD \pm 12,6%) (siehe Tab.16).

Während *postprandialer* Meßzeiträume wurde in 21% (Median) (MW 19,7%; SD \pm 11,7%), während *prandialer* Phasen in 16,6% der Gesamtmeßdauer (Median) (MW 18,7%; SD \pm 13,8%) gastro-ösophagealer Reflux gemessen.

Die *Refluxhäufigkeit* bezogen auf die Gesamtmeßzeit lag bei 100,5 (Median) sauren Refluxepisodes pro Meßeinheit (MW 98; SD \pm 66,9).

Bei aufrechter Körperhaltung kam es zu 85 (Median) (MW 85; SD \pm 65,6), im Liegen zu 14 (Median) (MW 13,3; SD \pm 5,7) Refluxen.

Prandial wurden 8,5 (Median) (MW 12,8; SD \pm 15,3) und postprandial 22 (Median) (MW 27; SD \pm 22,1) saure Reflux pro Meßperiode erfaßt.

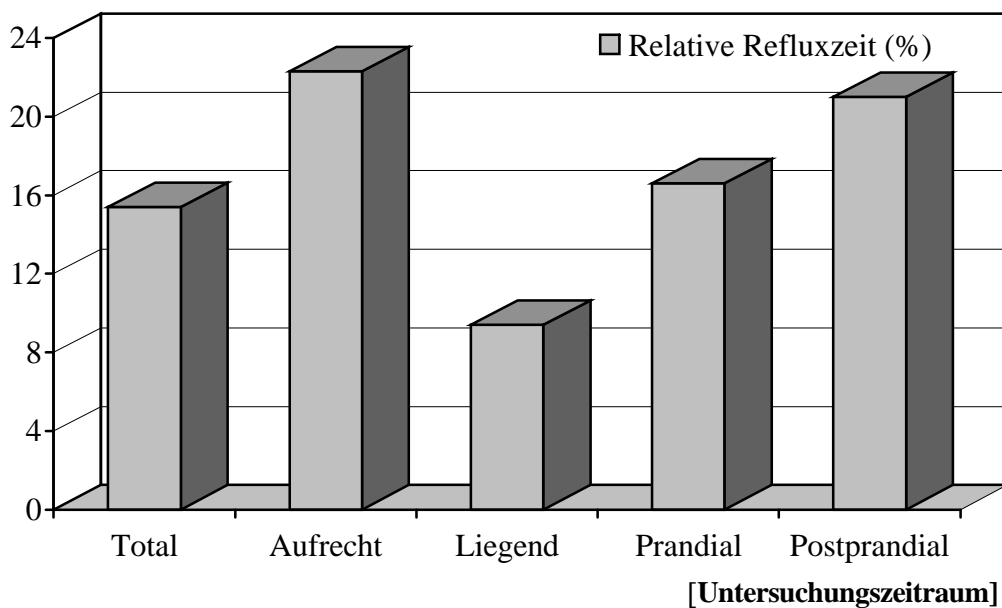
Die mediane *Anzahl an Refluxepisodes, die länger als fünf Minuten* andauerten, betrug unter den Teilnehmern mit erhöhten pH-Metrie-Ergebnissen 8 pro Meßeinheit (MW 7, SD \pm 3,6).

Die Dauer der *längsten Refluxereignisse* betrug zwischen 15 und 149 Minuten (Median 44 min; MW 54,4 min; SD \pm 48 min).

Tab.16: *Mediane* Verteilung der Refluxepisodes mit pH-Werten unter 4 in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen
(bei sechs Studienteilnehmern mit pathologisch erhöhter pH-Metrie)

pH <4	Total	Aufrecht	Liegend	Prandial	Postprandial
Relative Refluxzeit (%)	15,4	22,3	9,4	16,6	21
Anzahl der Refluxe	100,5	85	14	8,5	22
Anzahl der langen Refluxe >5 min	8	6,5	1	1,5	2
Längste Refluxepisode (min)	44	15	34	18	56

N=6



N=6

Abb.16: *Mediane* Verteilung der *relativen Refluxzeiten* (in %) in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen
(bei sechs Studienteilnehmern mit pathologisch erhöhter pH-Metrie)

III.4. Ergebnisse der Bilitec-Untersuchung

Die ösophageale Bilirubin-Exposition wurde bei 48 Studienteilnehmern gemessen. Ausgewertet wurden die Datensätze von 36 gesunden Probanden, die alle asymptomatisch waren und eine normale pH-Metrie aufwiesen (siehe III.1., Tab.14).

Im Verlauf der 24-stündigen Bilitec-Messung traten bei einigen Teilnehmern unterschiedliche *Probleme durch die eingelegten Sonden* auf:

Es stellten sich bei insgesamt 25 der 36 Probanden (69,4%) Beschwerden ein, die subjektiv als unangenehm bis schmerzhaft empfunden wurden.

Sechzehn Studienteilnehmer klagten dabei über Halsschmerzen, Halskratzen, Heiserkeit oder Schluckschwierigkeiten. Solche Beschwerden traten entweder direkt mit Einlegen der Sonden auf und besserten sich im Verlauf der Untersuchung oder die Beschwerden entstanden zu Beginn oder während der Messung und nahmen kontinuierlich an Intensität zu.

In sechs Fällen führte das Einlegen der Sonden zu einer starken Zunahme der Nasensekretion und zum Anschwellen der Nasenschleimhaut, was bei allen Betroffenen während der gesamten Untersuchung anhielt. Drei Probanden berichteten über beeinträchtigende Schmerzen im hinteren Nasengang.

Um ein mögliches Verkleben der Bilitec-Sondenspitze durch Nahrung auszuschließen, wurde bei Betrachtung der Meßergebnisse und der zugehörigen Kurven gezielt nach prandialen und postprandialen Plateaus gesucht. Bei keinem der Teilnehmer konnten prandial oder postprandial anhaltend erhöhte Extinktionswerte oberhalb von 0,2 Absorptionseinheiten festgestellt werden.

Entsprechend den Vorgaben der Studie wurden alle 36 Datensätze mit den vorgegebenen drei Schwellenwerten für die Bilirubin-Extinktion (0,14; 0,2; 0,25) ausgewertet.

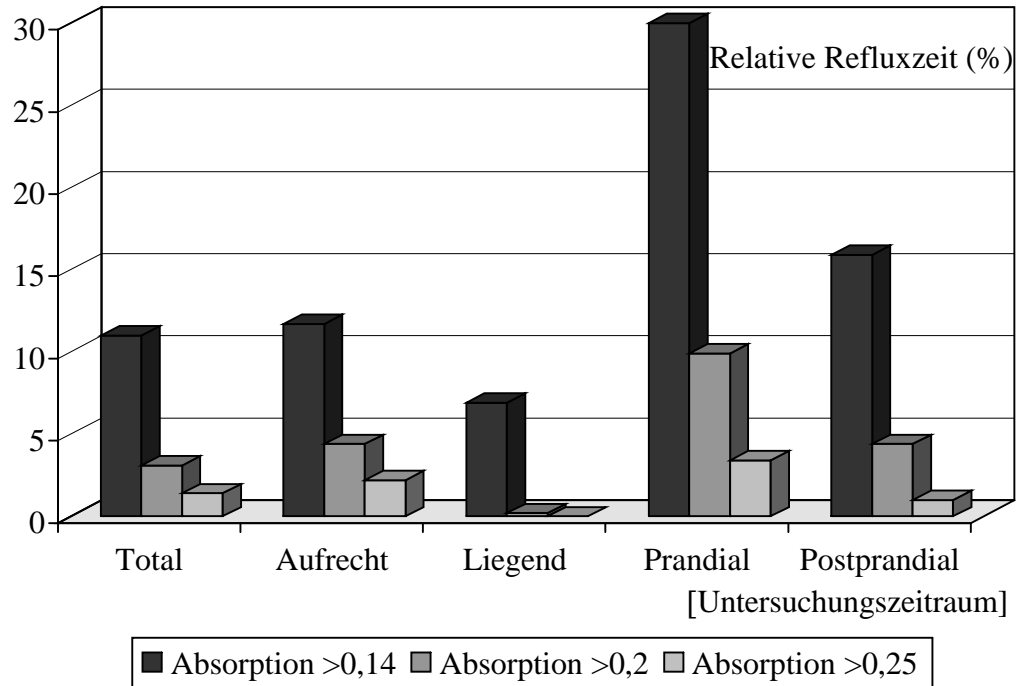
Nach standardisierter Auswertung der Bilitec-Untersuchung mit der EsopHogram-Software (siehe II.3.) zeigten sich, wie im Folgenden dargestellt, für die definierten Schwellenwerte erwartungsgemäß jeweils unterschiedliche Ergebnisse (siehe Tab.17).

III.4.A. Bilitec-Ergebnisse gesunder Studienteilnehmer (N=36)

Tab.17: Mediane Verteilung biliärer Refluxepisoden in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen bei den Absorptionsgrenzwerten 0,14, 0,2 und 0,25

	<u>Biliäre Refluxraten (Mediane)</u>				
	Total	Aufrecht	Liegend	Prandial	Postprandial
A. Schwellenwert 0,14					
Relative Refluxzeit (%)	11	11,7	6,9	30	15,9
Anzahl der Refluxe	40,5	22	11	4	13
Anzahl der langen Refluxe >5 min	4	3	2	1	2
Längste Refluxepisode (min)	43,5	20	10	6	17,5
B. Schwellenwert 0,20					
Relative Refluxzeit (%)	3,1	4,4	0,2	9,9	4,4
Anzahl der Refluxe	15	8	2	2	5
Anzahl der langen Refluxe >5 min	1,5	1	0	0	0,5
Längste Refluxepisode (min)	10	9,5	1	2,5	4
C. Schwellenwert 0,25					
Relative Refluxzeit (%)	1,4	2,2	0	3,4	1
Anzahl der Refluxe	7	6	0	1	1,8
Anzahl der langen Refluxe >5 min	1	1	0	0	0
Längste Refluxepisode (min)	8,5	5	0	0	1,5

N=36



N=36

Abb.17: *Mediane* Verteilung der *relativen biliären Refluxzeiten* (in %) in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen bei den Absorptionsgrenzwerten 0,14, 0,2 und 0,25

Für die *relative biliäre Refluxzeit* ergab sich bei einem Schwellenwert von 0,14 Absorptionseinheiten ein Median von 11% Refluxzeit an der Gesamtmeßdauer (MW 19%; SD \pm 17,2%). Bei der Schwelle 0,2 wurde ein Wert von 3,1% (MW 7,6%; SD \pm 9,3%) ermittelt. Die niedrigsten Refluxraten mit 1,4% (MW 4,9%; SD \pm 7,8%) fanden sich bei Anlegen des Schwellenwerts von 0,25 Absorptionseinheiten.

In *aufrechter Körperhaltung* wurde bei der Schwelle 0,2 in 4,4% der Zeit (MW 7,4%; SD \pm 8%) und *liegend* in 0,2% der Zeit (MW 8%; SD \pm 16%) ein biliärer Reflux ermittelt (siehe Tab.17, Abb.17).

Unter Betrachtung der anderen Grenzwerte ergab die Berechnung entsprechend höhere Ergebnisse bei einer Schwelle von 0,14 Absorptionseinheiten (Mediane: aufrecht 11,7%; liegend 6,9%), beziehungsweise niedrigere Ergebnisse bei einer Schwelle von 0,25 Absorptionseinheiten (Mediane: aufrecht 2,2%; liegend 0%).

Während *prandialer Phasen* wurde bei einem Grenzwert von 0,14 eine relative biliäre Refluxzeit von 30% (Median) (MW 30,4%; SD \pm 23%) und postprandial von 15,9% (Median) (MW 22%; SD \pm 20%) gemessen. Ein Schwellenwert von 0,2 ergab prandial in 9,9% (Median) (MW 15,4%; SD \pm 16%) und postprandial in 4,4% (Median) (MW 8,8%; SD \pm 10,7%) der Gesamtzeit den Nachweis biliären Refluxes. Bei Anlegen der Schwelle 0,25 lagen die prandialen relativen Refluxzeiten bei 3,4% (Median) (MW 10,5%; SD \pm 13,2%), die postprandialen bei 1% (Median) (MW 5,2%; SD \pm 8,3%).

Die *Anzahl der biliären Refluxes* variierte bei Berechnung der drei verschiedenen Absorptionsgrenzen ebenfalls:

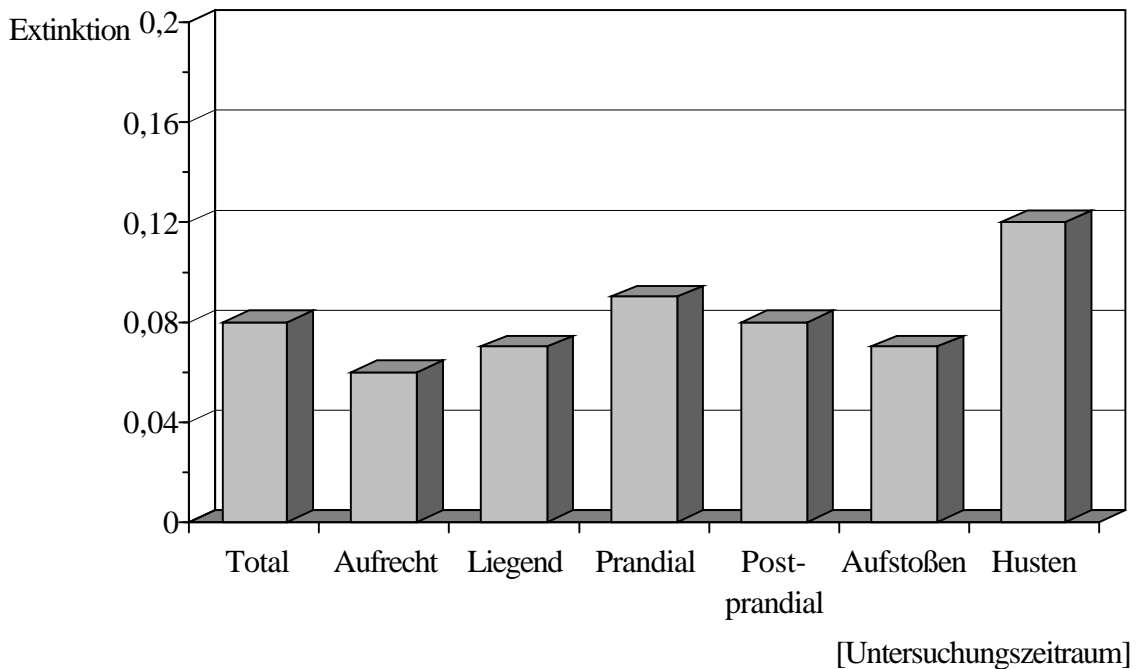
Median traten bei der Schwelle 0,14 noch 40,5 Refluxes innerhalb der Gesamtmeßzeit auf (MW 49,8; SD \pm 41). Bei Anlegen des Schwellenwertes 0,2 verringerte sich die Anzahl der Refluxes auf 15 (Median) (MW 21,2; SD \pm 20), bei der Schwelle 0,25 auf 7 Refluxes pro Meßperiode (Median) (MW 10; SD \pm 10).

Lange *biliäre Refluxepisodes mit einer Zeit über fünf Minuten* zeigten sich bei einem Grenzwert von 0,14 Absorptionseinheiten durchschnittlich insgesamt viermal pro Meßeinheit (Median) (MW 6,1; SD \pm 5,2), bei der 0,2-Schwelle noch 1,5mal (Median) (MW 2,3; SD \pm 2,4) und bei einer Grenze von 0,25 Absorptionseinheiten nur einmal (Median) (MW 1,4; SD \pm 1,6).

Die *längsten biliären Refluxepisodes* dauerten im Median bei einem Absorptionsgrenzwert von 0,14 43,5 Minuten (MW 99,1 min; SD \pm 137 min), bei einem Grenzwert von 0,2 10 Minuten (Median) (MW 50,5 min; SD \pm 80,5 min), bis hin zu 8,5 Minuten (Median) (MW 40,9 min; SD \pm 75 min) bei einem Absorptionsgrenzwert von 0,25.

Die absolut *längste biliäre Refluxepisode* dauerten bei Anlegen der Schwelle 0,14 629 Minuten (Spannweite 4-629 min). Die anderen Grenzwerte ergaben Maxima von 286 Minuten (Spannweite 0-286 min) bei 0,2 und 269 Minuten (Spannweite 0-269 min) bei 0,25 Absorptionseinheiten.

Bei Betrachtung der *mittleren Extinktionen* als durchschnittliche Absorptionswerte während der gesamten Meßzeit zeigten sich für alle Perioden ähnliche Werte:



N=36

Abb.18: Mittlere Extinktionen (Mediane) der biliären ösophagealen Refluxepisodes während verschiedener Untersuchungszeiträume

Die *mittlere Absorption* für die Gesamtmeßdauer lag bei 0,08 Absorptionseinheiten (Median) (MW 0,08; SD \pm 0,04).

In aufrechter Körperposition fand sich entsprechend eine durchschnittliche Absorption von 0,06 Einheiten (Median) (MW 0,07; SD \pm 0,04), im Liegen von 0,07 Einheiten (Median) (MW 0,08; SD \pm 0,06).

Wenig höhere durchschnittliche Absorptionswerte mit im Mittel 0,09 Einheiten (Median) (MW 0,1; SD \pm 0,05) wurden während der Mahlzeiten erfaßt. Postprandial lag die Extinktion im Durchschnitt bei 0,08 Absorptionseinheiten (Median) (MW 0,08; SD \pm 0,05).

Die *Beziehung* zwischen *Alter*, beziehungsweise *BMI* und *relativer biliärer Refluxzeit* bei 36 gesunden Teilnehmern und bei Anlegen einer Absorptionsgrenze von 0,2 Einheiten wurde in Folge graphisch dargestellt:

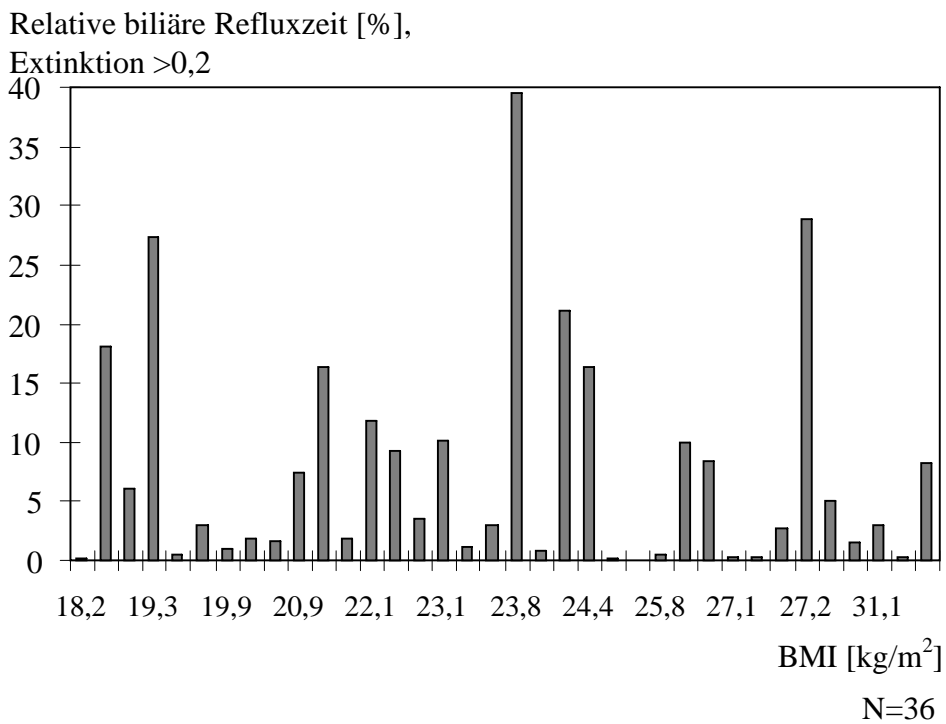
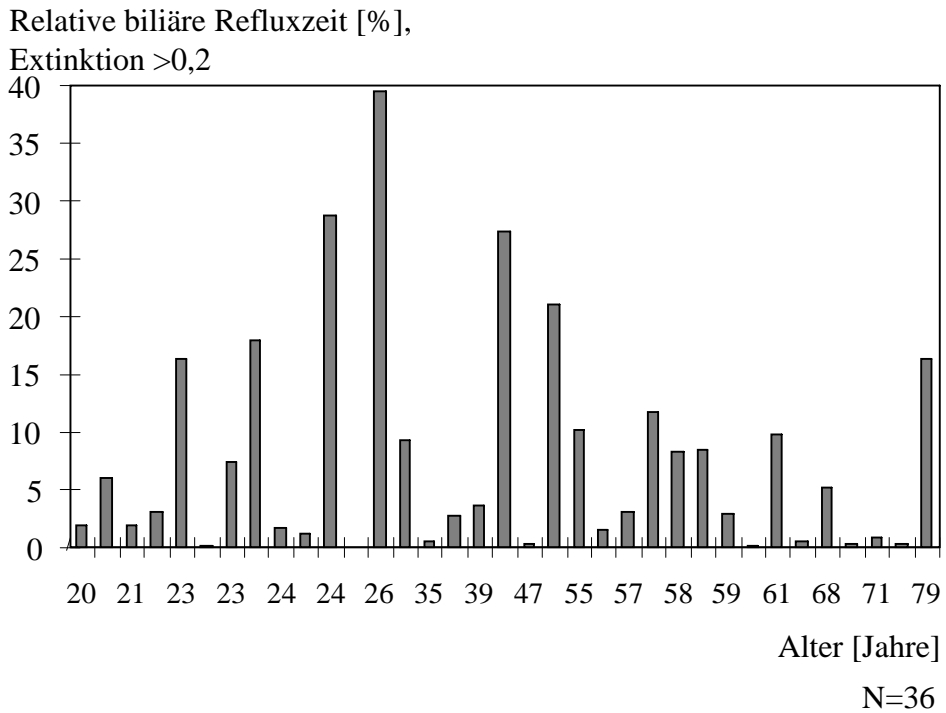


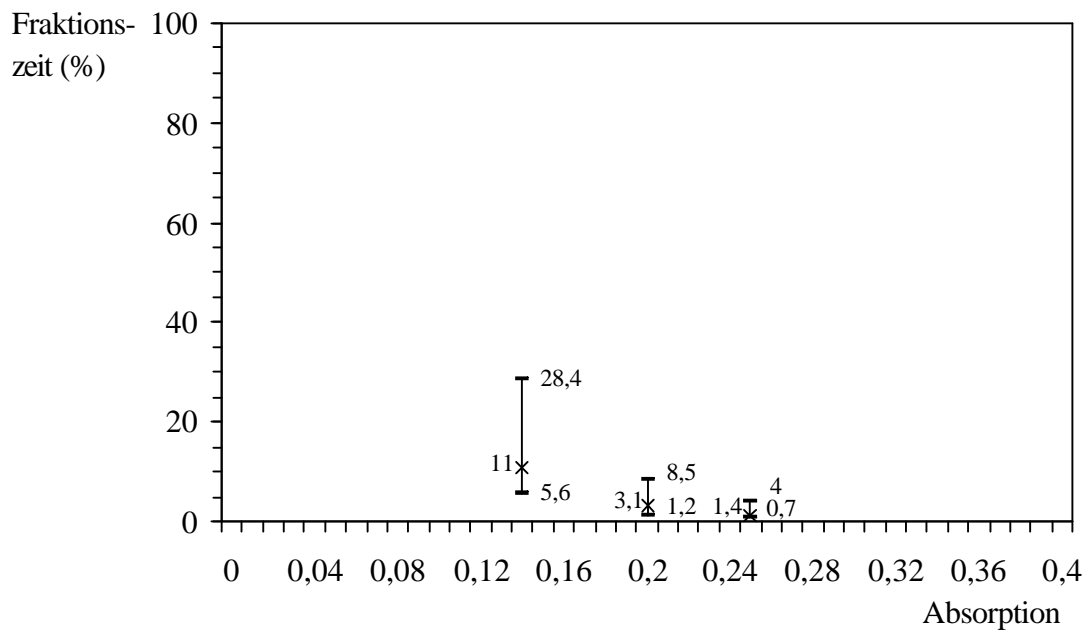
Abb.19: Darstellung der Beziehung zwischen Alter (oben) / BMI (unten) und relativer biliärer Refluxzeit im Ösophagus (Absorptionsgrenze 0,2) (% >0,2)

III.4.B. Bestimmung des Absorptionsgrenzwertes

In der vorliegenden Studie wurden die drei Absorptionsgrenzwerte *0,14, 0,2 und 0,25* an einer Gruppe gesunder Personen (N=36) genauer untersucht, um einen allgemein gültigen Schwellenwert zur Differenzierung zwischen gesund und krank zu erhalten.

Es fanden sich nach Auswertung der Ergebnisse für jede dieser Schwellen unterschiedliche relative biliäre Refluxzeiten im Ösophagus (siehe Tab.17).

Trägt man die Mediane der Fraktionszeiten oberhalb der drei Absorptionsgrenzen gegeneinander auf, so erhält man die in Abbildung 20 dargestellte Verteilung.



Frequenzverteilung oberhalb der Schwellen 0,14; 0,2; 0,25

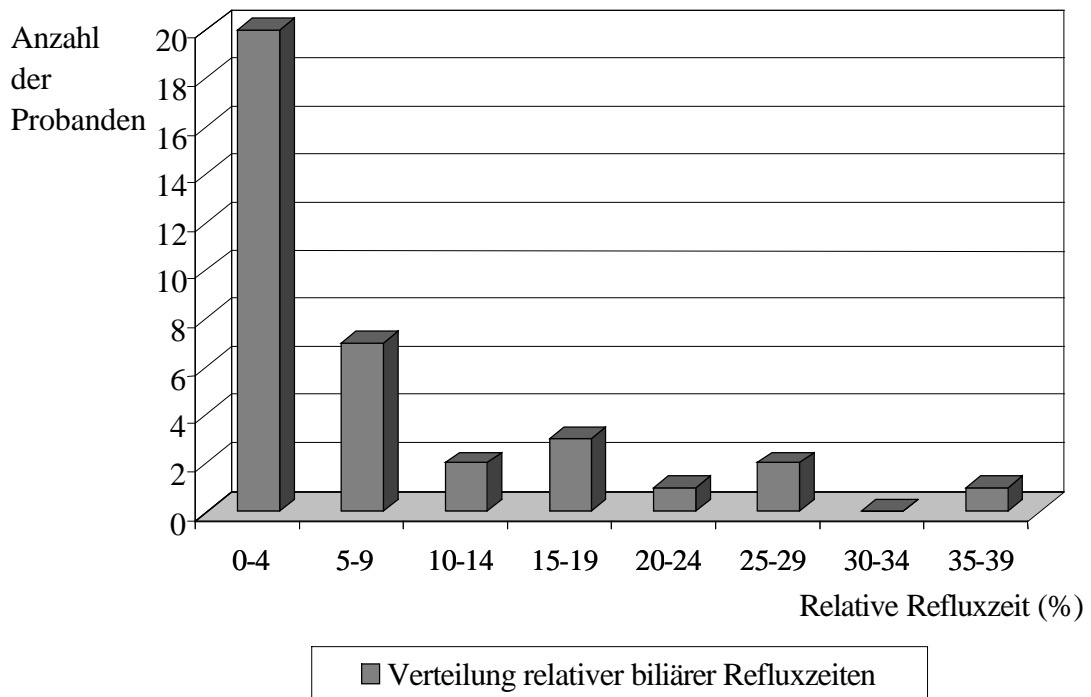
N=36

Abb.20: Mediane der Frequenzverteilung der Gesamtmeßzeit oberhalb der Absorptionswerte 0,14, 0,2 und 0,25, dargestellt mit 95% Konfidenzintervall

Die sich im Folgenden anschließenden Berechnungen beziehen sich hauptsächlich auf die Untersuchungsergebnisse bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten.

III.4.C. Normwertbestimmung für biliäre Refluxraten

Zur Bestimmung eines Grenzwertes oberhalb dessen von pathologisch erhöhtem biliären Reflux auszugehen ist, wurde das 95%-Perzentil der entsprechenden Daten von 36 gesunden Probanden bei einer Absorptionsschwelle von 0,2 Einheiten verwendet.



N=36

Abb.21: Verteilung der relativen biliären Refluxzeiten (Mediane) bezogen auf die Gesamtmeßdauer bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten

Für die Gesamtmeßzeit ergab sich für relative biliäre Refluxzeiten ein 95. Perzentil von 27,8%. Entsprechend der Abbildung fand man bei 36 untersuchten Teilnehmern in minimal 0% und in maximal 39% der Gesamtmeßzeit einen biliären Reflux oberhalb der Absorptionsschwelle 0,2.

Unter Berücksichtigung des 95%-Perzentils von 27,8% ließ sich für das Bilitec 2000 bei der Schwelle 0,2 ein *Normintervall für physiologische relative biliäre Refluxzeiten* von 0 bis maximal 27,8% relativer Refluxzeit berechnen.

Dementsprechend konnte für die Absorptionsgrenze 0,14 ein Normintervall von 0,7 bis 51,9%, für die Schwelle 0,25 eine physiologische Spanne von 0 bis 23,8% biliärer Refluxzeit ermittelt werden.

Die entsprechenden Ergebnisse wurden in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tab.18: Relative biliäre Refluxzeiten in % in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen bei den Absorptionsgrenzwerten 0,14, 0,2 und 0,25

	Relative Refluxzeiten in %			
	Median	MW ± SD	Spannweite	95. Perzentil
A. Schwellenwert 0,14				
Total	11,0	19,0 ± 17,2	0,7 - 63,0	51,9
Aufrecht	11,7	17,9 ± 15,9	0,8 - 65,3	42,6
Liegend	6,9	20,3 ± 26,7	0,0 - 96,9	83,6
Prandial	30,0	30,4 ± 23,0	0,0 - 77,0	68,1
Postprandial	15,9	22,0 ± 20,0	0,0 - 75,5	56,6
B. Schwellenwert 0,20				
Total	3,1	7,6 ± 9,3	0,0 - 39,5	27,8
Aufrecht	4,4	7,4 ± 8,1	0,1 - 36,3	20,4
Liegend	0,2	8,0 ± 15,9	0,0 - 67,4	37,3
Prandial	9,9	15,4 ± 16,1	0,0 - 49,6	46,1
Postprandial	4,4	8,8 ± 10,7	0,0 - 39,5	28,9
C. Schwellenwert 0,25				
Total	1,4	4,9 ± 7,8	0,0 - 32,1	23,8
Aufrecht	2,2	5,1 ± 7,0	0,0 - 33,4	17,8
Liegend	0	4,8 ± 13,0	0,0 - 52,9	35,4
Prandial	3,4	10,5 ± 13,2	0,0 - 42,9	38,1
Postprandial	1,0	5,2 ± 8,3	0,0 - 39,3	20,1

N=36

III.4.D. Normwertbestimmung für biliäre Refluxraten in aufrechter Körperhaltung und im Liegen, in prandialen und postprandialen Phasen

Anhand der Daten von 36 Gesundprobanden wurden mit Hilfe des 95%-Perzentils Normbereiche für relative biliäre Refluxraten getrennt für Perioden *aufrechter und liegender Körperhaltung* bei allen drei Schwellenwerten erstellt (siehe Abb.22).

Bei Anlegen des Absorptionsgrenzwertes 0,2 fand sich für aufrechte Körperhaltung ein 95. Perzentil von 20,4%. Daraus ließ sich ein Normintervall von 0,1 bis 20,4% relativer biliärer Refluxzeit definieren.

Im Liegen konnte entsprechend ein Normbereich von 0 bis maximal 37,3% biliärer Refluxzeit im Ösophagus berechnet werden.

Zusätzlich zu Perioden unterschiedlicher Körperhaltung wurden auch *prandiale und postprandiale* Phasen differenziert ausgewertet (siehe Abb.23).

Die Datenanalyse ergab bei einer Schwelle von 0,2 Absorptionseinheiten während prandialer Phasen bei Gesunden ein Normintervall von 0 bis maximal 46,1% biliärer Refluxzeit, für postprandiale Refluxraten konnte ein physiologisches Normintervall von 0 bis 28,9% bestimmt werden.

Diese Ergebnisse, sowie die entsprechenden Daten für die Absorptionsgrenzen 0,14 und 0,25 lassen sich aus Tabelle 18 entnehmen.

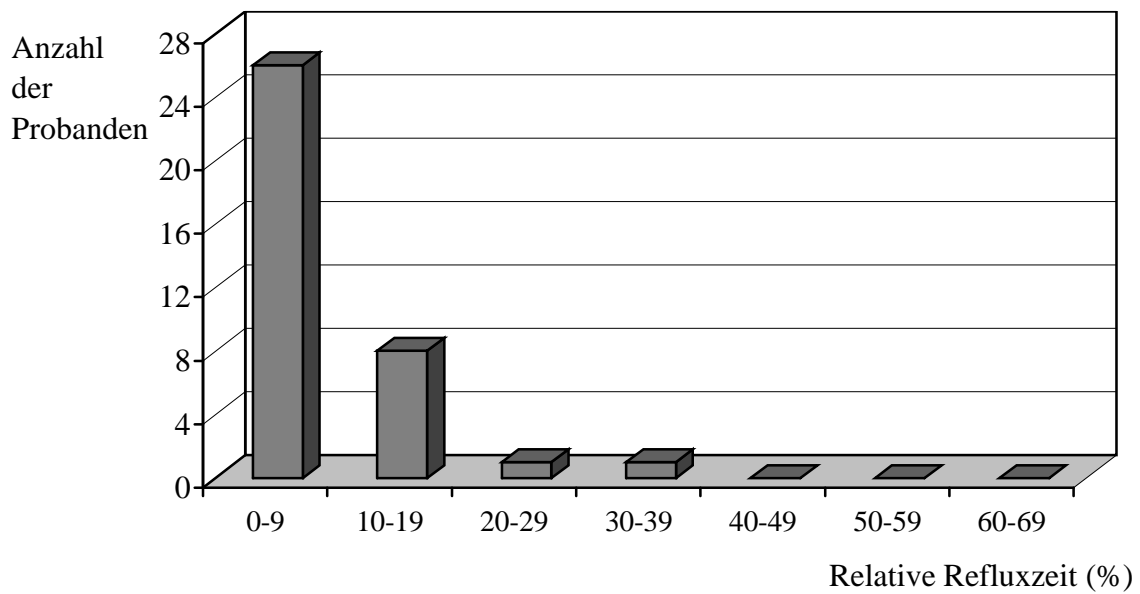


Abb.22.a: Aufrecht

N=36

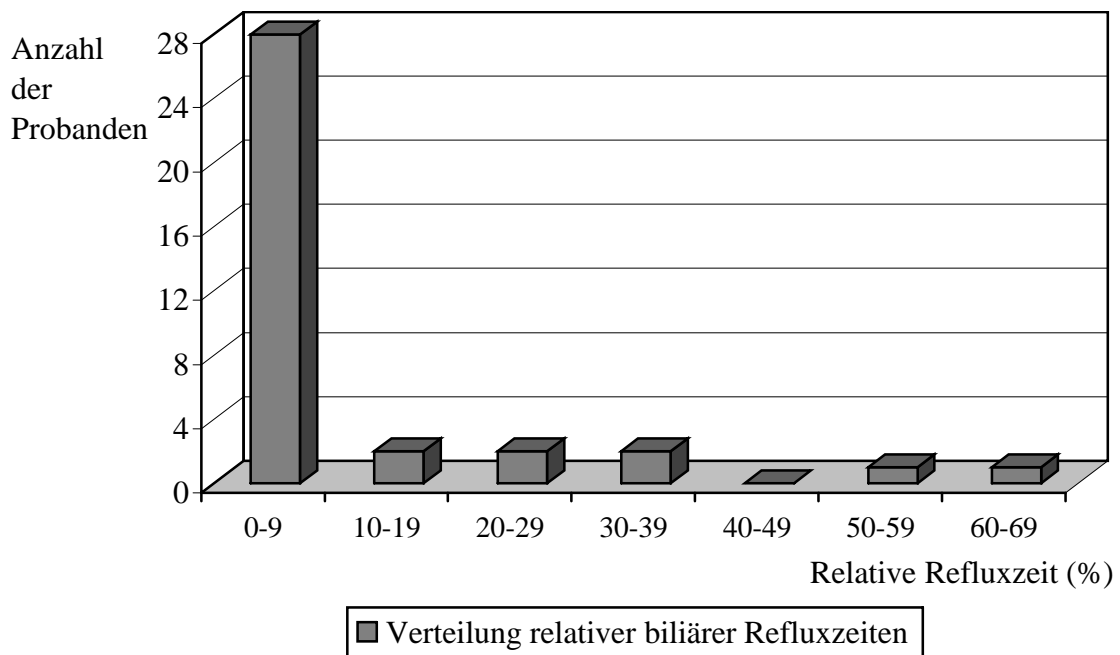


Abb.22.b: Liegend

N=36

Abb.22: Verteilung der relativen biliären Refluxzeiten bezogen auf die Perioden im Liegen (Abb.22.a) und Aufrecht (Abb.22.b) bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten (angegeben wurden die Mediane)

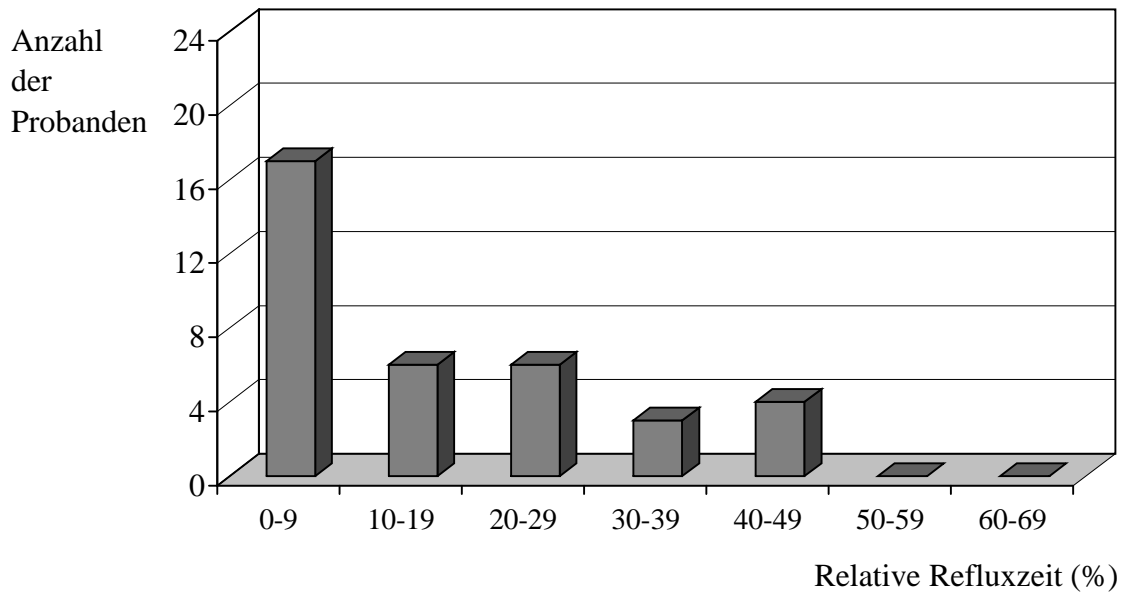


Abb.23.a: Prandial

N=36

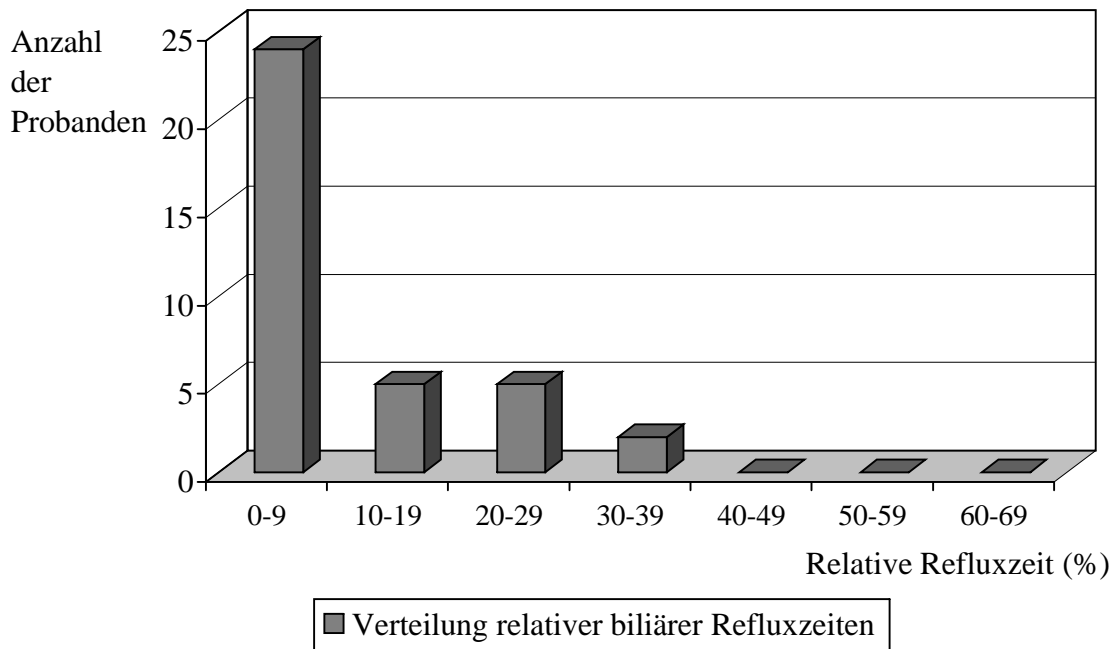


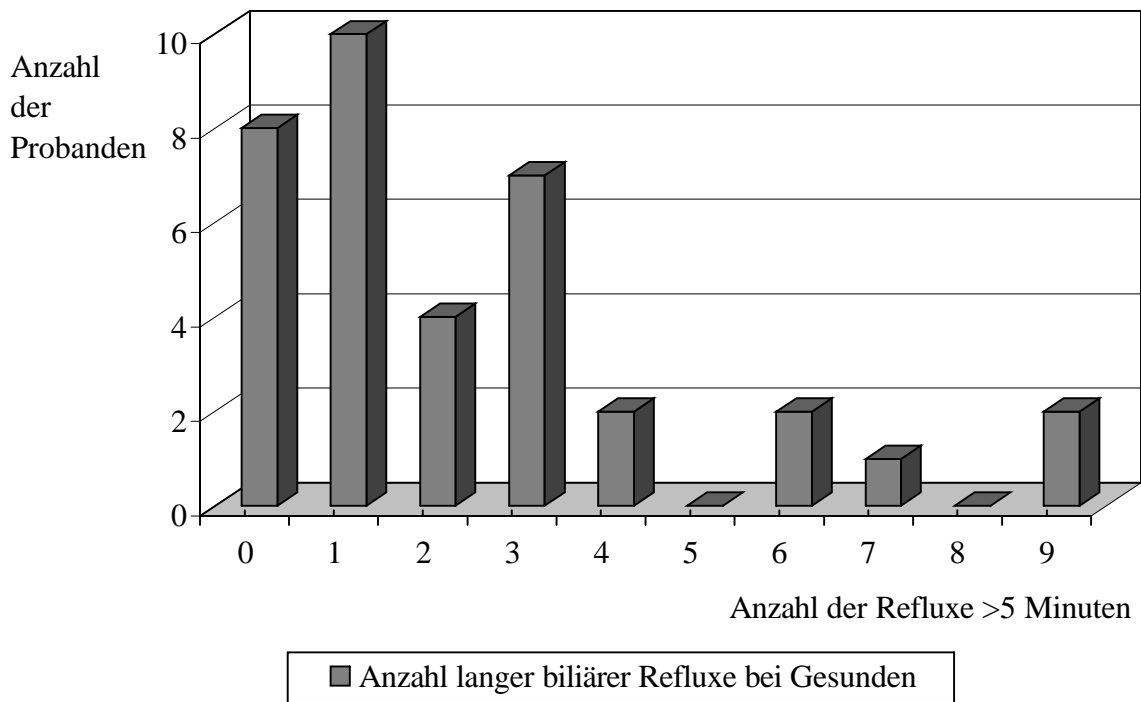
Abb.23.b: Postprandial

N=36

Abb.23: Verteilung der relativen biliären Refluxzeiten bezogen auf prandiale (Abb.23.a) und postprandiale Perioden (Abb.23.b) bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten (angegeben wurden die Mediane)

III.4.E. Normwertbestimmung für lange biliäre Refluxe über 5 Minuten

Bei der Untersuchung 36 gesunder Personen mit dem Bilitec 2000 fanden wir bei einem Grenzwert von 0,2 Absorptionseinheiten durchschnittlich 1,5 lange biliäre Refluxe (Median) (MW 2,3; SD \pm 2,4) mit einer Dauer über 5 Minuten (siehe Tab.17).



N=36

Abb.24: Verteilung der Anzahl langer Refluxes über 5 Minuten bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten (angegeben wurden die Mediane)

In der Abbildung zeigt sich, daß insgesamt zwischen 0 und maximal 9 lange biliäre Refluxes während der Gesamtmeßdauer auftraten.

Durch Berechnung des 95%-Perzentils von 7,5 ergab sich ein Normintervall von 0 bis maximal 7 langer biliärer Refluxes pro Meßeinheit.

Für die Absorptionsschwelle 0,14 konnte dementsprechend ein oberer Grenzwert von 16 und für die Schwelle 0,25 eine obere Grenze von 3 langen biliären Refluxepisoden pro Meßperiode ermittelt werden.

III.4.F. Bilitec-Ergebnisse der Teilnehmer mit pathologischer pH-Metrie (N=6)

Tab.19: Mediane Verteilung biliärer Refluxepisoden in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen bei den Absorptionsgrenzwerten 0,14, 0,2 und 0,25 (bei sechs Studienteilnehmern mit pathologisch erhöhter pH-Metrie)

<u>Biliäre Refluxraten (Mediane)</u>					
	Total	Aufrecht	Liegend	Prandial	Postprandial
A. Schwellenwert 0,14					
Relative Refluxzeit (%)	48,9	35,9	50,6	40,7	36,3
Anzahl der Refluxe	46,5	22	18	4	11
Anzahl der langen Refluxe >5 min	12	5	6	1	3
Längste Refluxepisode (min)	228	55	103	10	59
B. Schwellenwert 0,20					
Relative Refluxzeit (%)	28,1	23,7	26,1	27,6	17,7
Anzahl der Refluxe	36	14,5	14	3	10
Anzahl der langen Refluxe >5 min	9,5	5,5	4,5	0,5	2,5
Längste Refluxepisode (min)	70	39,5	49	5,5	30
C. Schwellenwert 0,25					
Relative Refluxzeit (%)	18,9	16,7	19,9	18,3	7,3
Anzahl der Refluxe	33,5	21	11,5	1,5	9,5
Anzahl der langen Refluxe >5 min	8	3,5	4	0	1
Längste Refluxepisode (min)	46	29	32,5	4	11

N=6

Die durchschnittliche *Fraktionszeit* an biliärem Reflux betrug in der Gruppe der Probanden mit erhöhter pH-Metrie bei einem Schwellenwert von 0,2 28,1% der Gesamtmeßzeit (Median) (MW 30,7%; SD \pm 23%). Bei Anlegen der Schwelle 0,14 zeigte sich in 48,9% (Median) (MW 44,5%; SD \pm 26%) der Meßzeit biliärer Reflux und bei Anlegen der Absorptionsgrenze 0,25 in 18,9% (Median) (MW 21%; SD \pm 17%).

Es fand sich unter den Teilnehmern mit pathologischem sauren Reflux bei Anlegen eines Absorptionsgrenzwertes von 0,2 *liegend* eine mittlere biliäre Refluxzeit von 26,1% (Median) (MW 33,6%; SD \pm 30,6%), in *aufrechter Körperhaltung* von 23,7% (Median) (MW 27,3%; SD \pm 19,2%).

Prandial zeigte sich in 27,6% (Median) (MW 28,6%; SD \pm 21%) der Gesamtmeßzeit biliärer Reflux, *postprandial* in 17,7% (Median) (MW 22,4%; SD \pm 17%).

Die Anzahl aller biliären *Refluxepisoden* betrug bei Anlegen der Schwelle 0,2 insgesamt 36 Reflux pro Meßeinheit (Median), die Anzahl *langer biliärer Reflux* über fünf Minuten lag bei 9,5 (Median).

Die *längsten biliären Refluxphasen* dauerten bei der Absorptionsgrenze 0,2 70 Minuten (Median) (Spannweite 23-397 min).

Entsprechende Ergebnisse für die Schwellenwerte 0,14 und 0,25 lassen sich in Tabelle 19 ablesen.

III.5. Ergebnisse der Bilitec-Messung und simultaner pH-Metrie

Um die Zusammenhänge zwischen ösophagealem sauren und duodenalem Reflux bei Gesunden in Zukunft besser verstehen zu können, wurden in der vorliegenden Studie pH-Metrie und Bilitec-Ergebnisse in Kombination ausgewertet und Beziehungen herausgestellt. Als Grundlage wurde dazu eine Absorptionsgrenze von 0,2 Einheiten gewählt.

III.5.A. Zusammenhänge zwischen ösophagealen Bilirubin- und Säureexpositionszeiten

Der Zusammenhang zwischen ösophagealen Bilirubin-Expositionszeiten bei einem Schwellenwert größer 0,2 Absorptionseinheiten und simultan gemessenen pH-Werten wurde hinsichtlich der Gesamtmeßdauer, aufrechter und liegender Meßperioden untersucht (siehe Abb.25).

Dazu wurden die relativen Refluxzeiten mit einer Bilirubinabsorption über 0,2 Einheiten und das gleichzeitige Auftreten saurer Refluxzeiten mit pH-Werten unter 4, sowie alkalischer Refluxzeiten mit pH-Werten über 7 und neutraler Meßphasen bei pH-Werten zwischen 4 und 7 analysiert.

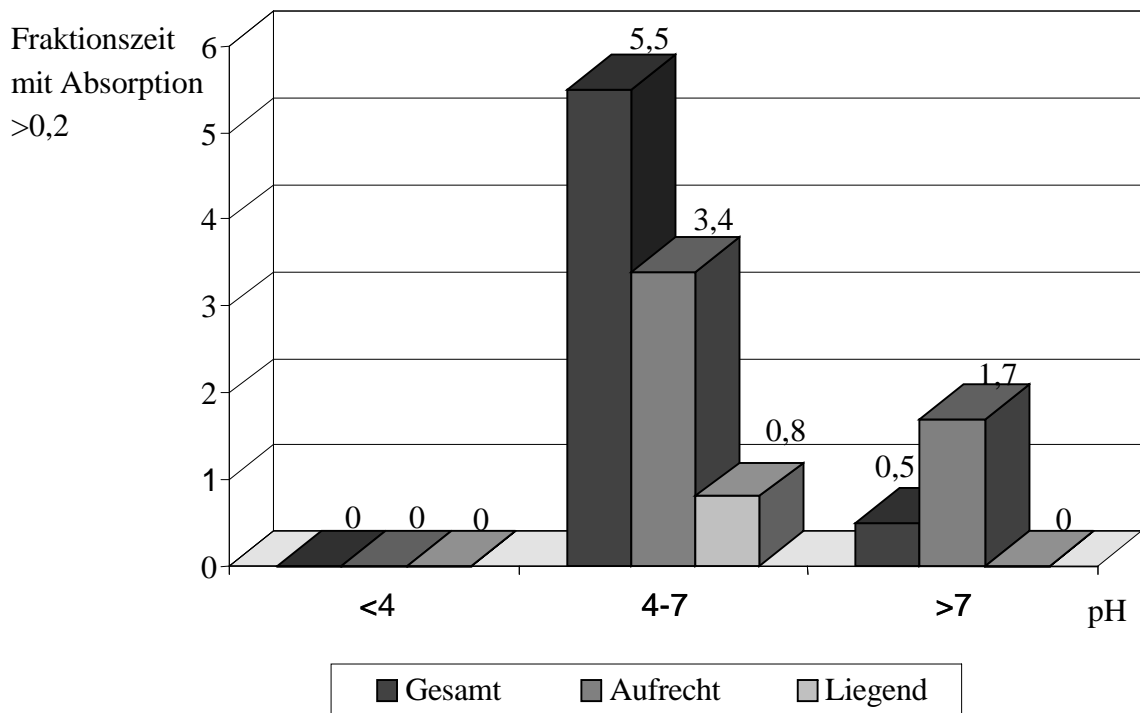
Es zeigte sich, daß ösophagealer *biliärer Reflux* in der vorliegenden Studie in 5,5% der Gesamtmeßdauer (Median) *bei pH-Werten zwischen 4 und 7* auftritt.

In saurem Milieu mit *pH-Werten unter 4* ließ sich bei Betrachtung der medianen Fraktionszeiten in 0% der Gesamtmeßzeit (Median) biliärer Reflux nachweisen.

Während alkalischer Phasen mit *pH-Werten über 7* wurde in 0,5% der Gesamtmeßdauer (Median) bilirubinhaltiges Refluat aufgezeichnet.

Im Liegen wurde biliärer Reflux weder in saurem noch in alkalischem Milieu erfaßt. In 0,8% der Gesamtmeßdauer konnte biliärer Reflux im Liegen bei neutralen pH-Verhältnissen gemessen werden.

In aufrechter Körperhaltung ließ sich biliärer Reflux zu 3,4% in neutralem, zu 1,7% in alkalischem und gar nicht in saurem ösophagealen pH-Milieu nachweisen.



N=36

Abb.25: Verteilung der ösophagealen Bilirubinexpositionszeiten (Mediane) oberhalb des Absorptionsgrenzwertes 0,2 bei den angegebenen pH-Intervallen (bezogen auf Gesamtmeßdauer, Aufrecht- und Liegendphasen) (pH <4: sauer; pH 4-7: neutral; pH >7: alkalisch)

Um eine Beziehung zwischen Bilirubinabsorption bei einem Schwellenwert von 0,2 Einheiten und sauren, sowie alkalischen pH-Werten herauszustellen, wurden die relativen Refluxzeiten dieser Parameter für jeden Probanden (N=36) gegeneinander aufgetragen (siehe Abb.26). Bei Betrachtung dieser Punkte-Diagramme scheinen die Werte nicht miteinander zu korrelieren.

Der *Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman* zeigt, daß die gegebenen Daten als nicht zusammenhängend bezeichnet werden müssen.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe können somit keine Korrelationen zwischen relativen Fraktionszeiten der Bilirubinabsorption über 0,2 Einheiten zu relativen Refluxzeiten mit sauren pH-Werten (pH <4) ($r_s=0,31$) oder mit alkalischen pH-Werten (pH >7) ($r_s = -0,2$) herausgestellt werden ($p < 0,05$).

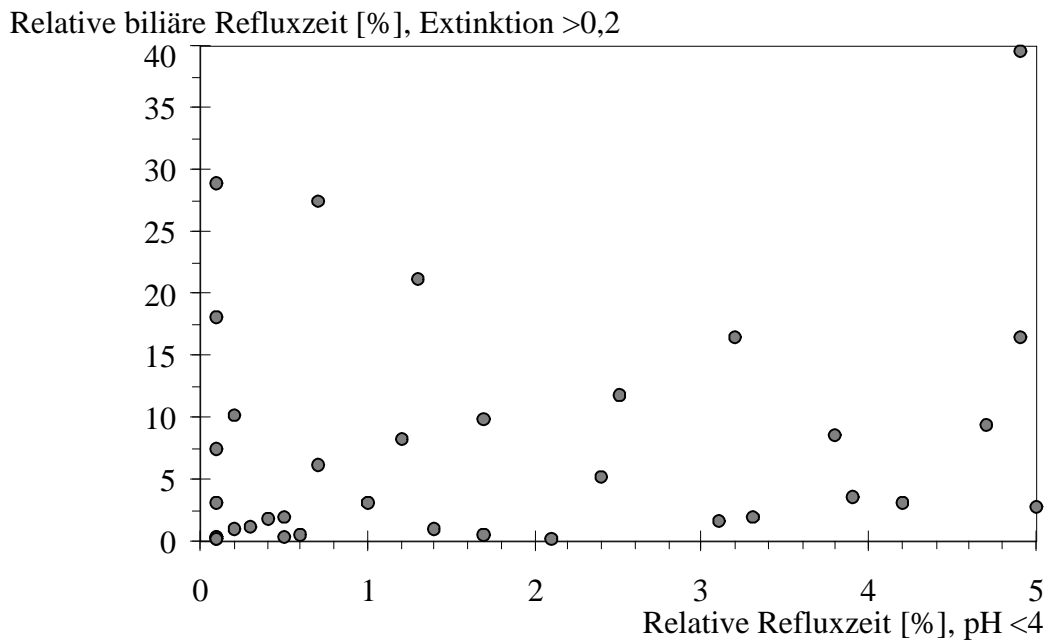


Abb.26.A:

N=36

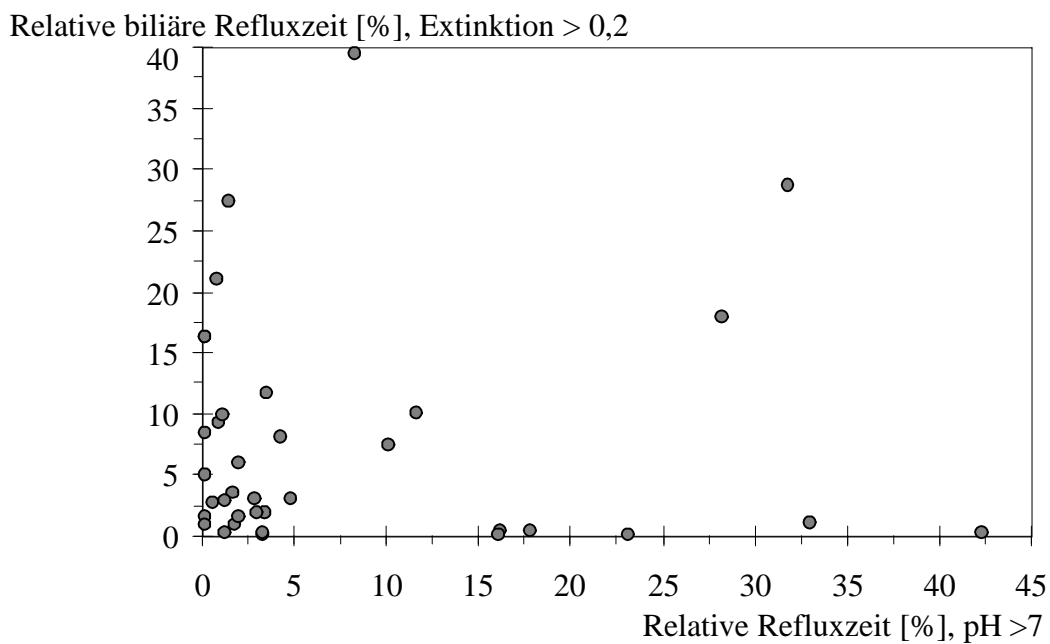


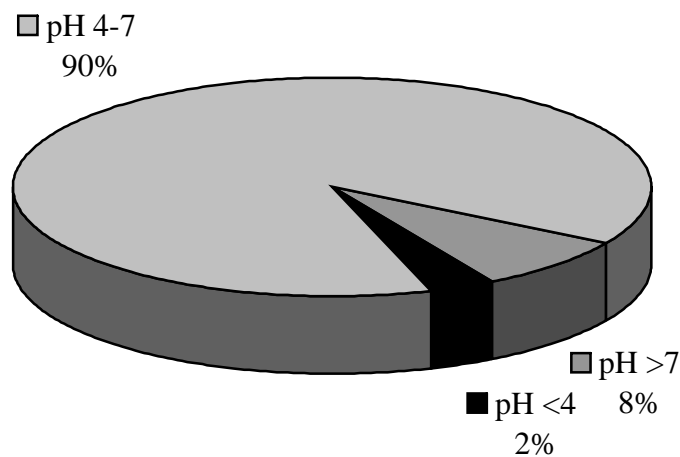
Abb.26.B:

N=36

Abb.26: Beziehung zwischen relativen biliären Refluxzeiten (%) mit einer Absorption >0,2 als direkter Marker für DGER und relativen Refluxzeiten mit ösophagealem pH <4 und pH >7. (Refluxraten (%) mit pH <4 in Abb.26.A und pH >7 in Abb.26.B).

Durch die Auswertung der simultanen ösophagealen Bilitec- und pH-Messungen ließ sich zeigen, daß bei Anlegen eines Absorptionsschwellenwertes von 0,2 Einheiten ein physiologischer biliärer Reflux hauptsächlich, das heißt zu 90% in *neutralem ösophagealen Milieu* (pH 4-7) auftritt (siehe Abb.27).

Biliärer Reflux fand sich mit einem Anteil von 2% in *saurer Umgebung* (pH <4) und einem Anteil von 8% in *alkalischer Umgebung* (pH >7).



N=36

Abb.27: Prozentuale Anteile des ösophagealen pH (berechnet wurden die Mediane der relativen Refluxzeiten bezogen auf die Gesamtmeßdauer) während Bilirubin-Exposition >0,2 Absorptionseinheiten

III.5.B. Zusammensetzung des ösophagealen Refluats in einem Normalkollektiv

Zur genaueren Bestimmung der Verhältnisse der in die Speiseröhre refluierten Komponenten wurden die Anteile sauren gastralen und biliären duodenalen Sekretes im distalen Ösophagus analysiert.

In der folgenden Darstellung lassen sich die Fraktionszeiten für unterschiedliche Zusammensetzungen des ösophagealen Refluats in einem Normalkollektiv ablesen.

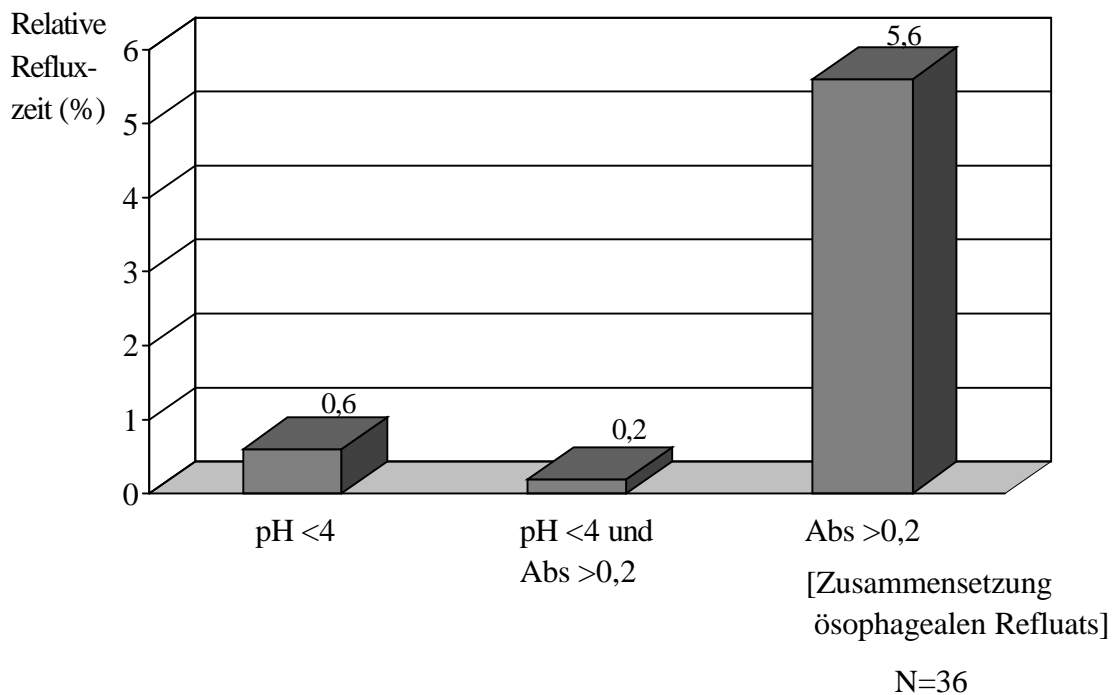


Abb.28: Relative ösophageale Refluxzeiten in Bezug auf die Gesamtmeßdauer (berechnet wurden die Mediane)

1. mit saurem pH allein (pH <4 und Abs <0,2),
2. mit saurem pH und zusätzlich biliärem Refluat (pH <4 und Abs >0,2),
3. sowie mit alleinigem biliärem Refluat (Abs >0,2 und pH >4)

Es konnte gezeigt werden, daß in diesem Normalkollektiv während 0,2% der Gesamtmeßdauer (Median) (MW 0,3%; SD \pm 0,8%) ein *gemischter* gastraler und duodenaler Reflux in die Speiseröhre nachweisbar war.

Saurer Reflux allein fand in 0,6% (Median) (MW 0,9%; SD \pm 1,1%) der Untersuchungszeit statt.

Mit einer relativen Refluxzeit von 5,6% (Median) (MW 11,5%; SD \pm 11,8%) zeigte sich im Ösophagus am häufigsten ein Rückfluß von *allein biliären* Bestandteilen.

Die prozentuale Darstellung der verschiedenen Refluxanteile bezogen auf die Gesamtmeßzeit bietet ebenso die folgende Abbildung:

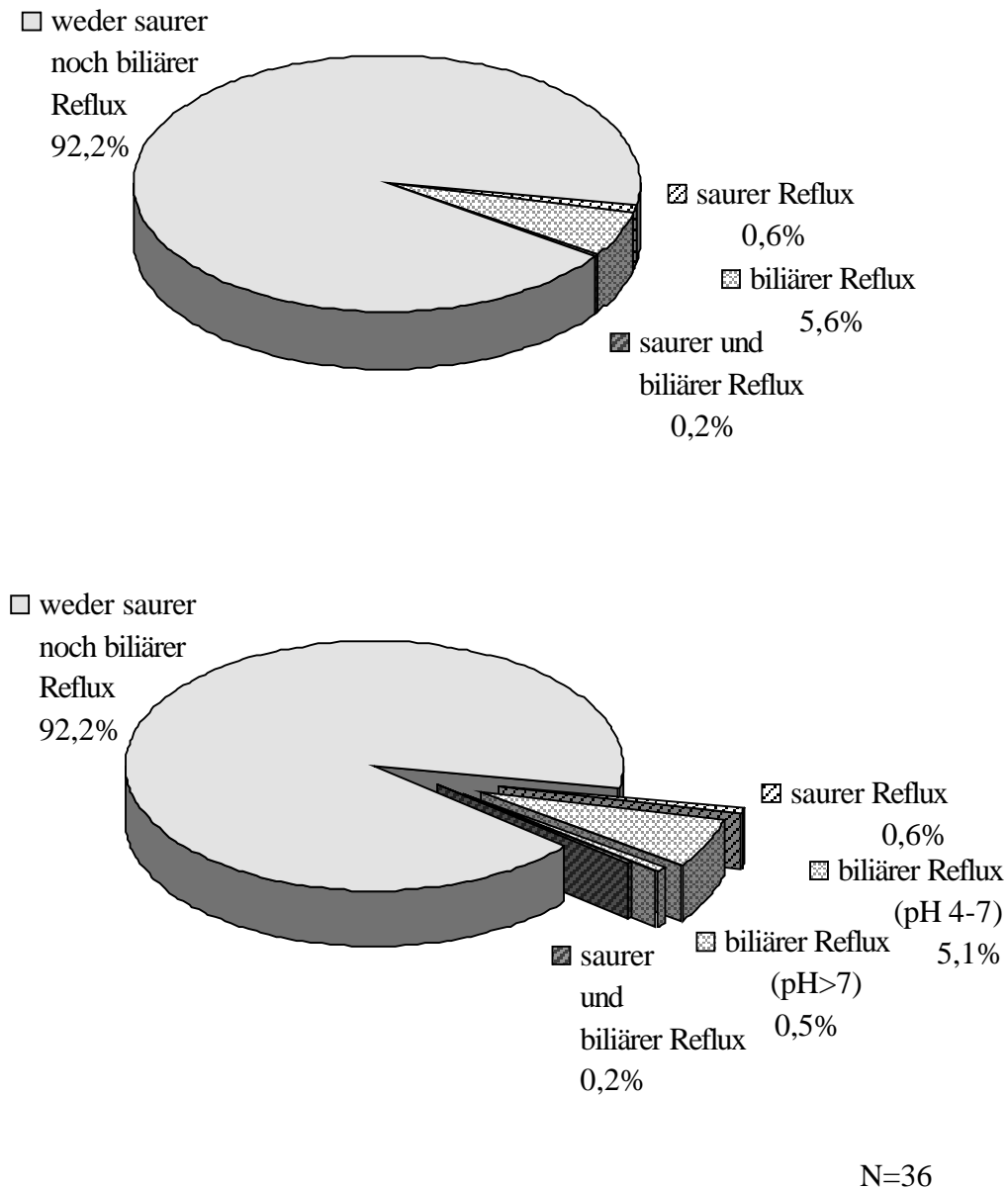


Abb.29: Zusammensetzung des ösophagealen Refluats und relative Häufigkeiten der Refluxbestandteile in % (berechnet wurden die Mediane).

Es zeigte sich, daß im untersuchten Gesundkollektiv während 92,2% (Median) (MW 86,8%; SD \pm 12,3%) der Meßzeit *weder saures noch duodenales Refluat* in der Speiseröhre detektierbar war.

Mit 0,6% (Median) (MW 0,9%; SD \pm 1,1%) fand sich eine geringe Fraktionszeit an allein *saurem Reflux* und gleichfalls eine mit 0,2% (Median) noch kürzer ausfallende Refluxzeit an *gemischtem sauren und biliären Reflux* (MW 0,3%; SD \pm 0,8%).

Die Fraktionszeit an allein *biliärem Reflux* lag bei 5,6% der Gesamtmeßzeit (Median) (MW 11,5%; SD \pm 11,8%).

Es zeigte sich, daß der Hauptanteil an biliärem Reflux (Absorption $>0,2$) mit 5,1% der Gesamtmeßzeit (Median) (MW 10,2%; SD \pm 11%) in neutralem Milieu bei pH-Werten zwischen 4 und 7 gemessen wurde.

Biliärer Reflux in alkalischem ösophagealem Milieu (pH >7) wurde dagegen in nur 0,5% (Median) (MW 1,3%; SD \pm 1,9%) der Gesamtmeßzeit aufgezeichnet.

IV. DISKUSSION

IV.1. Studienverlauf

Von 64 zur Studie zugelassenen Teilnehmern konnten letztendlich die Daten von 36 24-Stunden-Messungen in die Auswertung einbezogen werden.

Diese hohe *Ausfallquote* von 42,8% (28 Probanden, N=64) ergab sich zu einem großen Anteil (25%; 16 Probanden, N=64) aus Teilnehmern, die eine intraösophageale Platzierung der Sonden nicht tolerieren konnten, zum anderen Teil (9%; 6 Probanden, N=64) durch Fehlbedienung am Digitrappet MK III oder durch Sondendislokation (siehe III.1.). Bei weiteren 6 Studienteilnehmern (9%; N=64) wurden als pathologisch zu bezeichnende saure Refluxraten gemessen, sodaß diese Daten aufgrund der vorgegebenen Ausschlußkriterien ebenso entfielen.

Neben den 16 Probanden, bei denen die Einlage der Sonden wegen ausgeprägter Beschwerden schon primär gescheitert war, klagten zusätzlich 25 von 36 Studienteilnehmern (69%) über mäßige bis starke Beeinträchtigung durch die liegenden Sonden, insbesondere Hals- und Nasenbereich betreffend (siehe III.4.).

Gut toleriert wurde die Messung in nur 31% der Fälle.

Ausfälle aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch die Bilitec- und pH-Sonden lagen mit 14% (9 Probanden, N=64) höher, als es in früheren Studien für die alleinige Bilitec-Messung beschrieben wurde. Stipa, Tuil und Bechi berichteten, daß die Bilitec-Sonde allein in der Regel gut toleriert worden sei (BECHI ET AL., 1992) (TUIL ET AL., 1995) (STIPA ET AL., 1997).

Dieser Unterschied liegt vermutlich darin begründet, daß in der vorliegenden Studie mit zwei gekoppelten Sonden gearbeitet wurde, die anscheinend wegen des insgesamt größeren Durchmessers und einer im Vergleich geringeren Flexibilität bei Platzierung und während der Messungen häufiger zu Problemen führten.

Zu Beginn der Studie wurde ferner bei allen Probanden eine ösophageale Perfusionsmanometrie durchgeführt. Diese war einerseits ebenfalls mit einer hohen Ausfallquote von 11% (7 Probanden, N=64) belegt, andererseits bedeutete es einen

zusätzlichen Reiz für die Rachenschleimhaut der Teilnehmer, wodurch ein Platzieren der gekoppelten Bilitec- und pH-Sonde direkt in Folge erschwert wurde.

Solche *Schwierigkeiten in der Applizierbarkeit und Tolerierbarkeit der Sonden* ließen sich in Zukunft möglicherweise durch eine Änderung des Untersuchungsablaufes umgehen. Zum Beispiel kann eine Durchzugsmanometrie zur Bestimmung der Sphinkterlage am Tag zuvor, oder sogar einige Tage im voraus durchgeführt werden. Der Proband erscheint dann am Tag der 24-Stunden-Messung ohne vorherige Manipulation des Nasen-Rachenraumes zur Untersuchung.

Es wäre außerdem zu überdenken, ob zukünftig auf eine manometrische Sphinkterlokalisierung nicht sogar vollständig verzichtet werden kann. Die Lage des unteren Ösophagussphinkters kann ebenfalls nach Einlage der pH- und Bilitec-Sonde beim Zurückziehen aus dem Magen in die distale Speiseröhre bestimmt werden: abgelesen am pH-Datenspeicher zeigt sich auf Sphinkterhöhe ein Umschlag von sauer nach neutral. Vom Umschlagpunkt aus 5 cm oralwärts findet man die Position zur Platzierung der Sonden (EMDE ET AL., 1987) (FEIN ET AL., 1996). Ein Vorteil dieses Verfahrens für den Patienten wäre vor allem, daß Sonden nur ein einziges Mal nasopharyngeal eingelegt werden müßten. Die hohe Ausfallquote von 25% ließe sich auf diese Weise vermutlich senken. Nachteilig wäre insbesondere ein zu erwartender Verlust an Genauigkeit bei Sphinkterlokalisierung und Sondenpositionierung.

Weitere Ergebniseinbußen ergaben sich aufgrund *unsachgemäßer Bedienung* des pH-Datenspeichers. Drei Messungen wurden nicht aufgezeichnet, eine wurde versehentlich gelöscht. Die Fehler traten zu Beginn der Untersuchungsreihe auf und sind auf eine teils mißverständliche Menüführung am Digitrapper MK III zurückzuführen. Im weiteren Verlauf der Meßreihe konnten solche Fehler vermieden werden.

Bei der Bedienung des Bilitec-Gerätes ergaben sich in keiner Hinsicht Schwierigkeiten.

Während der Untersuchungen kam es bei zwei Teilnehmern zu einer *Dislokation* der gekoppelten Sonden. Um solche Fehlerquellen auszuschalten, ist es wichtig darauf zu achten, die Sonden mit fest klebenden Pflasterstreifen sicher auf der Haut der Probanden zu befestigen und zusätzlich die anfänglich ausgemessene Einlagetiefe zu markieren.

IV.1.A. Manometrie

Die Manometrie wurde vor allem zur genauen Lagebestimmung des Oberrandes des unteren Ösophagussphinkters durchgeführt, sodaß später eine exakte Positionierung der pH- und Bilitec-Sonden gewährleistet war.

Die Einlagertiefe der Sondenspitzen bei 5 cm oberhalb des Sphinkters gilt als Standard, da Ergebnisse verschiedener pH-Analysen dort eine sehr gute Stabilität und Reproduzierbarkeit aufwiesen (EMDE ET AL., 1987) (FEIN ET AL., 1996).

Andere Möglichkeiten der Lokalisation des unteren Ösophagussphinkters wären die endoskopische Sphinkterausmessung oder die Erfassung eines pH-Umschwungs am ösophago-gastralen Übergang (siehe IV.1.). Da eine Bestimmung der Sphinkterlage mittels Endoskopie zu invasiv und durch Registrierung eines pH-Umschwungs wenig genau zu sein schien, wurde in dieser Studie zur Sphinkterlokalisierung die stationäre ösophageale *Durchzugsmanometrie* gewählt (STEIN, FEUSSNER, 1994) (FUCHS ET AL., 1997).

Die Ösophagus-Manometrie stellt ein direktes Meßverfahren dar und gilt als diagnostischer Standard zur qualitativen und quantitativen Beurteilung der motorischen Funktion der Speiseröhre und des unteren Ösophagussphinkters (BITTINGER ET AL., 1996).

Die Auswertung der Manometrie-Ergebnisse erfolgte manuell am Computer. Dabei wurde im wesentlichen die *Lage des unteren Ösophagussphinkters* exakt bestimmt.

Ausgehend von einem Normwert von 39,4 cm ($\pm 8,4$ cm) aboral, befand sich hier der untere Ösophagussphinkter mit einer aboralen Sphinkterlage von 42 cm (Median) bei 87,5% der Untersuchten im Normbereich (CSENDES ET AL., 1998).

Die im Folgenden benannten Parameter wurden rein visuell beurteilt und galten zum groben Ausschluß anatomischer und funktioneller Mißverhältnisse der Speiseröhre. Auf eine computerisierte Erfassung und Auswertung dieser manometrischen Daten wurde dabei weitgehend verzichtet.

Um eventuell vorhandene Sphinkterinsuffizienzen herauszufiltern, wurde der Ruhetonus des unteren Ösophagussphinkters geprüft. Es wurde bei keinem Studienteilnehmer ein abnormal erniedrigter, beziehungsweise erhöhter Wert gefunden (Normwert: 18-24 mmHg (Median)) (LAYER ET AL., 1992) (MICKLEFIELD, MAY, 1993).

Um zudem möglicherweise vorliegende Motilitätsstörungen der Speiseröhre auszuschließen, wurde die Progression der Schluckwelle im tubulären Ösophagus, sowie die Kontraktionsamplitude betrachtet.

Man erwartet normalerweise eine geordnete Progression der Schluckwellen in über 90% aller Kontraktionen (simultane Kontraktionen unter 10%). Die Kontraktionsamplituden sollten zwischen 30 und 180 mmHg liegen und nicht länger als 7 Sekunden andauern (ZANINOTTO ET AL., 1988) (LAYER ET AL., 1992).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien fanden sich bei keinem Studienteilnehmer pathologische Werte für peristaltische Kontraktionen und Kontraktionsamplituden.

Sphinkterinsuffizienz, ösophageale Motilitätsstörungen oder insuffiziente Peristaltik konnten somit bei allen Probanden weitgehend ausgeschlossen werden.

IV.1.B. Zusammensetzung der Mahlzeiten

Da in verschiedenen Bilitec-Grundlagenstudien die *Ernährung während der 24-stündigen Messung*, was Art und Zusammensetzung der Nahrung betrifft, sehr kontrovers diskutiert wurde, stellte sich für diese Studie von Beginn an die Frage, wie die ideale Kost während der Untersuchungen auszusehen hat.

Dabei waren zwei Sachverhalte besonders zu berücksichtigen: zum einen den Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf die gemessenen Absorptionswerte, zum anderen eine Verklebung der Sondenspitze durch Nahrungsbestandteile.

Der *Einfluß von Speisen* auf die erfaßten Extinktionen scheint von größerer Bedeutung zu sein, als vermutet.

Fein et al. fanden 1996 in ihren in-vitro-Studien heraus, daß die meisten Lebensmittel, wie zum Beispiel Kartoffeln, Salat, Fleisch oder Milch, Absorptionswerte unter 0,1 besitzen und somit keine Veränderungen der Meßdaten im Bereich des Bilirubins bewirken (siehe Tab.20). Getränke, wie etwa Cola, Kaffee oder auch Tee, bei denen Absorptionen von 0,3 bis 1, also ähnlich den Absorptionswerten des Bilirubins, ermittelt wurden, können jedoch die Resultate negativ beeinflussen und falsch hohe Extinktionen vortäuschen (KAUER, BURDILES ET AL., 1995) (FEIN ET AL., 1996).

Tab.20: In-vitro-Absorptionen verschiedener Nahrungsmittel und Getränke
(CALDWELL ET AL., 1994) (FEIN ET AL., 1996)

<u>Nahrungsmittel, Getränke</u>	<u>Absorptionswerte (in vitro)</u>
Kartoffeln	0,00
Fleisch	0,09
Schokolade	0,12
Eier	0,18
Mineralwasser	0,00
Milch	0,03
Apfelsaft	0,05
Bier	0,05
Tee	0,20
Kaffee	bis 1,00
Cola	bis 1,00

Aufgrund solcher Ergebnisse wurden die Probanden dieser Studie vor Beginn der Untersuchungen sowohl mündlich, als auch durch ein Merkblatt, darauf hingewiesen, auf Kaffee, Tee und Cola zu verzichten, da diese Getränke ähnlich hohe Extinktionswerte zeigen, wie Bilirubin (siehe Anhang Nr.2). Um zudem eventuell

Reflux begünstigende Effekte zu minimieren, wurde Rauchen, kalte Getränke, sowie extrem reichhaltige und fette Speisen für die Zeit der Messung verboten.

Nach abschließender Analyse der biliären Refluxraten aller Studienteilnehmer stellte sich allerdings die Frage, ob zukünftig die freie Wahl der Ernährung während der Untersuchung auf eine spezielle Diät umgestellt werden sollte. Zum einen, um erhöhte Absorptionen durch Lebensmittel sicher auszuschließen, zum anderen, um eine Standardisierung zu gewährleisten (siehe IV.3.B.) (BECHI, CIANCHI, 1999) (DAI ET AL., 2002).

Die zweite bisher diskutierte Streitfrage betrifft die *Wahl fester oder flüssiger Nahrung*. Einige Studiengruppen haben die Erfahrung gemacht, daß die kleine Lücke an der Spitze der Bilitec-Sonde bei Aufnahme fester Nahrung zu Verunreinigung neigt und infolgedessen prandial und postprandial unter Umständen falsch hohe Extinktionswerte gemessen werden (VAEZI, RICHTER, 1995) (THOMAS ET AL., 1997) (KRÖNERT ET AL., 1998).

Um derartige Fehler zu vermeiden, schlagen Autoren wie Vaezi, Stein und Bechi vor, während der 24-stündigen Meßperiode eine Flüssigdiät zu verabreichen (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994) (BECHI, 1994).

Kritiker eines solchen Studiendesigns behaupten allerdings, daß Flüssigdiäten die Meßergebnisse negativ beeinflussen können. Die ausschließliche Aufnahme flüssiger Nahrung sei unphysiologisch und würde ferner durch eine schnellere Magenpassage Schweregrad und Häufigkeit von duodeno-gastro-ösophagealem Reflux mindern (CALDWELL ET AL., 1995) (KAUER, BURDILES ET AL., 1995).

Um dies zu bestätigen, verglich De Meester im Jahre 1993 zwei Studiengruppen: Eine Gruppe, die sich während der Untersuchung frei ernähren konnte, mit einer zweiten, der eine Flüssigdiät verabreicht wurde. Es zeigte sich ein deutlich verminderter Säure-Reflux bei den Teilnehmern, die flüssig ernährt wurden (BARLOW ET AL., 1994).

Ob jedoch durch Gabe einer Flüssigdiät während der Bilitec-Untersuchung auch duodeno-ösophagealer Reflux reduziert wird, läßt sich nur durch zukünftige Studien belegen.

Nach Auswertung und Beurteilung prandialer und postprandialer Phasen der 24-Stunden Bilitec-Kurven der vorliegenden Studie, die ohne eine solche Flüssigdiät durchgeführt wurde, fanden sich bei keinem Untersuchten während oder nach einer Mahlzeit konstant erhöhte Extinktionswerte. Eine dadurch auffallende Verklebung der Sondenspitze durch Nahrungsbestandteile war also in allen Fällen unwahrscheinlich.

Auch die Studiengruppen um Kauer und Marshall konnten keine verlängerten Kontaktzeiten zwischen Nahrungsbestandteilen und der Sondenspitze, gekennzeichnet durch ein postprandiales Plateau der Absorptionskurve, feststellen (KAUER, BURDILES ET AL., 1995) (MARSHALL, ANGGIANSAH, 1996).

Aufgrund dieser Erfahrungen und aufgrund eigener Ergebnisse läßt sich für weitere Bilitec-Untersuchungen raten, auf eine Flüssigdiät zu verzichten, um möglichst physiologische und repräsentative Resultate zu erhalten.

Dem Untersucher wird allerdings eine genaue Analyse prandialer und postprandialer Perioden hinsichtlich abnormal und plateauartig erhöhter Extinktionen nahegelegt (THOMAS ET AL., 1997) (KRÖNERT ET AL., 1998).

Zusätzlich sollten Lebensmittel mit hohen, beziehungsweise bilirubinähnlichen Extinktionen vermieden werden, um Interferenzen durch Nahrung zu minimieren (siehe IV.3.B.).

IV.2. PH-Metrie

Die ambulante 24-Stunden-pH-Metrie im Ösophagus ist ein seit über 30 Jahren etabliertes und heute in der Diagnostik des gastro-ösophagealen Refluxes als Standardmethode anerkanntes Verfahren (EMDE ET AL., 1987). Durch Weiterentwicklung von Meßeinheit und Computertechnik zählt die pH-Metrie inzwischen zur Routinediagnostik (DONAHUE, 1997).

In der vorliegenden Studie wurden die pH-Aufzeichnungen mit dem Datenfestspeichergerät Digitrapper Mk III der Firma Synectics mit einkanaligen Glaselektroden durchgeführt. Diese Glassonden gelten heute als Goldstandard in Bezug auf Ansprechzeit, Sensitivität und Drift (WEUSTEN ET AL., 1995).

Das in dieser Studie verwendete Kriterium zur Datenanalyse entsprach der relativen Refluxzeit, beziehungsweise der Fraktionszeit mit saurem Reflux im Ösophagus. Die Sensitivität der relativen Refluxzeit beträgt etwa 96%, ihre Spezifität ebenfalls 96% (FUCHS ET AL., 1997).

Verschiedene Autoren schlagen für Refluxraten mit einem pH-Wert kleiner 4 bei gesunden Probanden obere Grenzwerte zwischen 4% und 7% Refluxzeitanteil an der Gesamtmeßzeit vor (BLUM, SIEWERT, 1981) (DONAHUE, 1997) (siehe Tab.21).

Tab.21: Grenzwerte der Fraktionszeiten mit pH <4 bei Langzeit-Ösophagus-pH-Metrie verschiedener Studiengruppen

<u>Refluxdauer mit pH <4 an der Gesamtmeßzeit</u>	<u>Grenzwert (95%-Perzentil)</u>				
	<u>in %</u>				
	De Meester et al.	Stein	Schindlbeck et al.	Richter et al.	Donahue
Gesamt	-	4,5	7	5,78	4
Aufrecht	6,3	8,4	10,5	8,15	-
Liegend	1,2	3,5	6	3,45	-

In der Auswertung der vorliegenden Studienergebnisse wurden laborinterne Grenzwerte des Krankenhauses Bergmannsheil Bochum für Fraktionszeiten mit pH kleiner 4 eingesetzt (siehe Tab.22). Zur Beurteilung des Anteils an saurem Reflux wurde hier als Grenzwert für physiologischen Reflux eine obere Grenze von maximal 5% relativer Refluxzeit verwendet.

Tab.22: Laborinterne Grenzwerte des BHL-Bochum der Fraktionszeiten mit pH <4 bei Langzeit-Ösophagus-pH-Metrie

Refluxdauer mit pH <4 an der Gesamtmeßzeit	Grenzwert (95%-Perzentil) in %
	BHL-Bochum, laborintern
Gesamt	5
Aufrecht	7
Liegend	4,5

Unter genannten Voraussetzungen wurden in dieser Studie nach Betrachtung der pH-Metrie-Ergebnisse von 42 anamnestisch gesunden Teilnehmern nur 36 Probanden (86%) als tatsächlich gesund eingestuft. 6 Probanden hatten einen als pathologisch zu wertenden sauren Reflux und wurden gemäß der Ausschlußkriterien von der späteren Analyse der Bilitec-Daten ausgeschlossen (siehe III.1.).

Bei Auswertung der pH-Metrie-Daten von 36 gesunden Probanden zeigte sich, daß die Ergebnisse in jeder Beziehung, insbesondere hinsichtlich der relativen Refluxzeiten im mittleren Normbereich lagen und sich damit nicht von den Normalbefunden anderer Studien unterschieden (BLUM, SIEWERT, 1981) (JAMIESON ET AL., 1992).

Die *relative Refluxzeit* der Untersuchten lag mit einer mittleren Fraktionszeit von 1,1% der Gesamtmeßdauer (Median) unterhalb der angestrebten Grenze von maximal 5% relativer Refluxzeit (laborinterner Grenzwert BHL-Bochum).

Das *pH-Milieu* der Speiseröhre gesunder Probanden liegt normalerweise im neutralen Bereich. Untersuchungen an gesunden Personen zeigten, daß im Ösophagus unter physiologischen Verhältnissen in 98,5% der Meßzeit ein pH-Wert über 4 herrscht (MATTIOLI ET AL., 1990).

Es ließ sich in dieser Studie übereinstimmend mit früheren Arbeiten zeigen, daß auch Gesunde intermittierend (1,1% der Gesamtmeßdauer (Median)) sauren gastro-ösophagealen Reflux aufweisen (GIRELLI ET AL., 1996) (LEMIRE, 1997).

Im *Liegen* waren Refluxhäufigkeit und -dauer (mediane Fraktionszeit 0,4%) bei Teilnehmern dieser Studie, ebenso wie schon bei anderen Normalkollektiven beschrieben, im Vergleich zur *aufrechten Körperhaltung* (mediane Fraktionszeit 1,2%) deutlich niedriger (siehe III.3.A.) (BLUM, SIEWERT, 1981) (DE MEESETER, 1993).

Dies kann bei Gesunden einerseits mit einer Zunahme der Peristaltik im Liegen und damit zugleich einer besseren ösophagealen Clearance zusammenhängen, andererseits mit einem Anstieg des Verschlußdruckes des unteren Ösophagussphinkters bei horizontaler Körperhaltung (TIMMER ET AL., 1993).

In verschiedenen Untersuchungen wurde berichtet, daß bei Gesunden insbesondere *postprandial* vermehrt kurze physiologische saure Refluxepisoden nachweisbar sind (MATTIOLI ET AL., 1990) (GOTLEY ET AL., 1991).

In dieser Studie ließen *postprandiale* Meßzeiträume ebenfalls eine Häufung saurer Refluxereignisse erkennen (mediane Fraktionszeit 0,7%), während in *prandialen* Phasen deutlich niedrigere Werte gemessen wurden (mediane Fraktionszeit 0,1%) (siehe III.3.A.).

Die Anzahl der *langen Refluxen über fünf Minuten* kann als Parameter zur Beurteilung und Verlaufsbeobachtung einer Refluxerkrankung herangezogen werden.

Mit durchschnittlich 0 langen Refluxereignissen pro Meßperiode (Median) (MW 0,7; SD \pm 1,2) und einem Normalbefund von maximal 3,5 langen Refluxepisoden pro Meßeinheit lagen die vorliegenden Ergebnisse bei allen Untersuchten im Normbereich (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

Zur weiteren Abschätzung des sauren gastro-ösophagealen Refluxes dienten die von *De Meester* erarbeiteten sechs Kriterien der pH-Metrie-Diagnostik:

- 1) Prozentualer Zeitanteil mit pH <4 der Gesamtzeit
- 2) Prozentualer Zeitanteil mit pH <4 der Zeit in aufrechter Position
- 3) Prozentualer Zeitanteil mit pH <4 der Zeit in liegender Position
- 4) Anzahl der Refluxepisoden in 24 Stunden
- 5) Längste Refluxepisode
- 6) Anzahl der Refluxepisoden >5 Minuten

Aus den Werten der sechs Kriterien wird ein zusammenfassender Score berechnet, der sogenannte *De Meester-Score*. Dieser läßt sehr genau, mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 100%, zwischen physiologischem und pathologisch erhöhtem sauren Reflux differenzieren (JAMIESON ET AL., 1992).

$$\text{Scorewert} = \frac{(\text{Patientenwert} - \text{Mittelwert} + 1)}{\text{Standardabweichung des Mittelwertes}}$$

Der *De Meester Score* lag bei 36 gesunden Probanden dieser Studie im Mittel bei 3,4 (Median) (MW 5,1; SD \pm 4,5) und damit unterhalb des allgemein als Grenzwert anerkannten 95%-Perzentils von 14,7 (Median 3,4) (DE MEESTER ET AL., 1976) (DE MEESTER ET AL., 1980).

IV.2.A. Vergleich der pH-Metrie-Ergebnisse gesunder Studienteilnehmer (N=36)
mit pathologischen pH-Metrie-Datensätzen (N=6)

Von den 42 anamnestisch gesunden Personen, bei denen eine simultane pH- und Bilitec-Messung entsprechend aller Vorbedingungen durchgeführt wurde mußten nach Betrachtung der pH-Metrie-Ergebnisse die Daten von 6 *Probanden mit pathologisch erhöhtem sauren Reflux* von allen weiteren Analysen ausgeschlossen werden (siehe III.1.).

Als Untergruppe gesehen boten diese 6 Personen allerdings eine Vergleichsmöglichkeit von Ergebnissen der Probanden mit normaler und Ergebnissen der Probanden mit pathologischer pH-Metrie (siehe Tab.23).

Obwohl eine Gruppe von 6 Teilnehmern zu klein ist, um allgemein gültige Aussagen zu treffen und deshalb auf weitere statistische Auswertungen verzichtet wurde, konnten dennoch interessante Gegenüberstellungen insbesondere hinsichtlich der biliären Refluxanalyse gemacht werden (siehe IV.3.D.).

Tab.23: Mediane Verteilung der Refluxepisoden mit pH-Werten unter 4

A: bei 36 gesunden Studienteilnehmern (Anamnese und pH-Metrie) (links)

B: bei 6 Studienteilnehmern mit pathologisch erhöhtem sauren Reflux (rechts)

<u>pH <4</u>	A: <u>Gesunde Studienteilnehmer</u> (N=36)			B: <u>Probanden mit pathologisch erhöhtem sauren Reflux</u> (N=6)		
	Total	Aufrecht	Liegend	Total	Aufrecht	Liegend
Relative Refluxzeit (%)	1,1	1,2	0,4	15,4	22,3	9,4
Anzahl der Refluxes	20	17,5	2,5	100	85	14
Anzahl der Refluxes >5 min	0	0	0	7,5	6,5	1,5
Längste Reflux-episode (min)	4	2	1	44	15	34

Es ergaben sich für die Gruppe mit pathologisch vermehrtem sauren Reflux in allen Bereichen deutlich erhöhte Werte gegenüber den Teilnehmern mit normaler pH-Metrie.

Die *relative Refluxzeit* der Teilnehmer mit pathologisch erhöhtem Reflux (N=6) mit pH-Werten unter 4 betrug im Mittel 15,4% (Median), diejenige der Hauptgruppe mit als physiologisch einzustufendem gastro-ösophagealen Reflux (N=36) betrug dagegen nur 1,1% (Median).

Insgesamt, sowohl liegend, aufrecht, als auch prandial und postprandial waren die relativen Refluxzeiten in der Untergruppe stark erhöht und überschritten klar die für physiologischen Reflux vorgegebenen Grenzen (siehe Tab.23).

Die durchschnittliche *Anzahl an Refluxepisoden, die länger als fünf Minuten andauerten*, betrug bei den Teilnehmern mit erhöhten pH-Metrie-Ergebnissen 7,5 (Median) pro Meßperiode. Dieser Wert lag ebenfalls deutlich oberhalb eines Normalbefundes mit einer maximalen Anzahl von 3,5 langen Refluxepisoden (SCHMIDT, BAUMEISTER, 1999).

IV.3. Bilitec 2000

Die Detektion des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes galt bisher als problematisch, da zur Verfügung stehende Methoden, wie pH-Metrie, Szintigraphie oder Aspirations-tests, nur ungenau duodenale Bestandteile erfassen konnten (VAEZI, RICHTER, 1995).

Im Jahre 1988 beschrieb Baldini erstmals ein fiberoptisches System zur Bestimmung duodenalen Refluats, welches auf der Bestimmung spektrophotometrischer Eigenschaften des Bilirubin beruht (BALDINI ET AL., 1988) (BECHI ET AL., 1992). Das System wurde weiterentwickelt, validiert und als *Bilitec 2000* (Synectics Medical Inc., Stockholm, Schweden) eingesetzt. Aufgrund der hohen Sensitivität, Reliabilität und Akkuratheit stellte das Bilitec 2000 eine klinisch durchführbare Methode dar, intestinalen Reflux zu diagnostizieren (BECHI, 1995) (JUST ET AL., 1996). Es bot erstmalig die Möglichkeit der in vivo-Registrierung über 24 Stunden von duodenalem Refluat in der Speiseröhre über eine miniaturisierte Sonde (KRÖNERT ET AL., 1998).

In verschiedenen *Validisierungsstudien des Bilitec-Systems* wurden in vitro gute Korrelationen zwischen Bilirubin-Konzentrationen ösophagealer Aspirate und gemessener Absorption festgestellt (TUIL ET AL., 1995) (BARRETT ET AL., 2000). Eine Gruppe um Stipa untersuchte die Korrelationen zwischen Bilirubin-Absorptionen und den Konzentrationen verschiedener intestinaler Refluxbestandteile genauer. Sie erkannten, daß neben einer guten Korrelation zur Gallensäurekonzentration auch gute Korrelationen zu den Konzentrationen von Trypsin, Chymotrypsin und Lipase bestehen (STIPA ET AL., 1997).

Stein fand in seinen in-vitro Studien zudem heraus, daß zwar eine streng lineare Korrelation zwischen Bilitec-Absorption und bekannter Bilirubinkonzentration herrscht (siehe Abb.30), die Korrelation zur Gesamt-Gallensäure-Konzentration jedoch weniger eng zu sein scheint (siehe Abb.31) (STEIN, FEUSSNER ET AL., 1994).

In-vivo scheint diese gute Korrelation zwischen gemessenen Absorptionen und Bilirubin-beziehungweise Gallensäurekonzentrationen jedoch abgeschwächt zu sein. Die Sensitivität ist somit in-vivo geringer, dennoch für den klinischen Gebrauch ausreichend hoch (BARRETT ET AL., 2000).

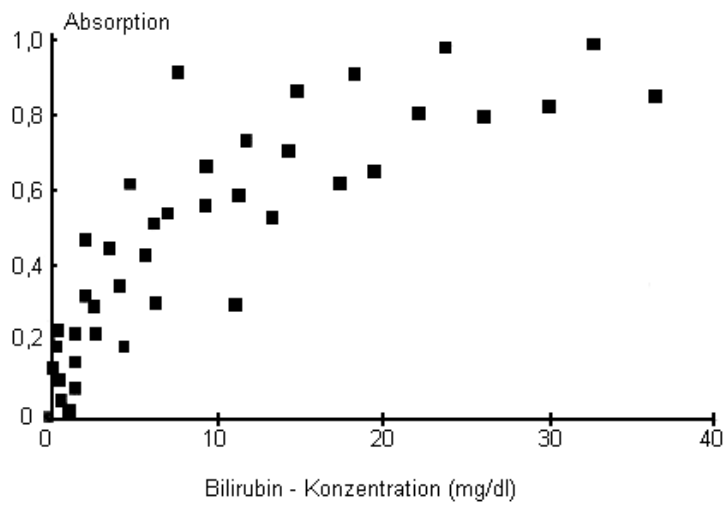


Abb.30: Korrelation des Absorptionskoeffizienten gemessen mit der Bilitec-Sonde und laborchemisch bestimmten Bilirubin-Konzentrationen in verschiedenen Aspiraten (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994)

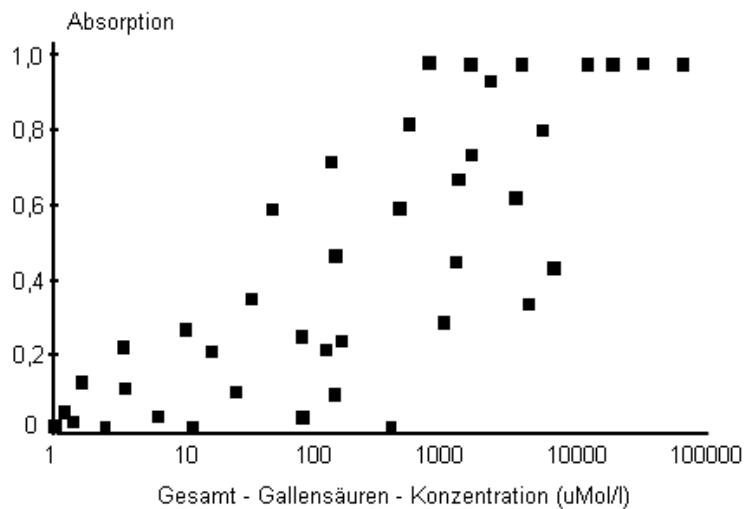


Abb.31: Korrelation des Absorptionskoeffizienten gemessen mit der Bilitec-Sonde und laborchemisch bestimmten Gesamt-Gallensäure-Konzentrationen in verschiedenen Aspiraten (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994)

IV.3.A. Bestimmung eines Absorptionsgrenzwertes

Von grundlegender Bedeutung für diese Studie war insbesondere die quantitative Auswertung und Datenanalyse.

Zur genauen Interpretation der Bilitec-Daten und zur korrekten Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken mit biliärem Reflux sollte zunächst ein angemessener Absorptionsgrenzwert benannt werden oberhalb dessen tatsächlich von duodeno-ösophagealem Reflux auszugehen ist.

Wichtig ist dabei, daß ein solcher Schwellenwert zum einen oberhalb möglicher Störwerte liegt, andererseits aber nicht zu hoch ist und Bilirubinanteile im Refluat irrtümlich unterschätzt (KAUER ET AL., 1997).

Der erstmals durch Bechi im Jahre 1994 ausgesuchte und später von vielen Autoren verwendete Grenzwert von $0,14$ Absorptionseinheiten beruht auf der Annahme, daß Magensaft und andere Störfaktoren eine maximale Extinktion von $0,14$ hervorrufen (BECHI, 1994) (CALDWELL ET AL., 1995) (VAEZI, RICHTER, 1995) (KAUER, BURDILES ET AL., 1995). Unterhalb dieser Schwelle fand man in in-vitro Untersuchungen offensichtlich einen Graubereich, in dem Bilirubin im Magensaft nicht spezifisch gemessen werden kann und somit eine genaue Zuordnung von Bilirubin nicht mehr zulässig ist (BECHI ET AL., 1993) (CHAMPION ET AL., 1994) (FEIN ET AL., 1996).

Fein beschrieb im Jahr 1997, daß ein Absorptionsschwellenwert von $0,3$ Einheiten und größer nicht sinnvoll sei, da oberhalb die Sensitivität des Tests verloren geht. Bei einem solch hohen Grenzwert scheint es nicht mehr möglich zu sein, Kranke sicher herauszufiltern (FEIN, RITTER ET AL., 1997).

In anderen Veröffentlichungen wurde ein Absorptionsgrenzwert von $0,25$ Einheiten favorisiert: Bei in-vitro-Messungen der Studiengruppe um Stein wurden Bilirubin-Konzentrationen in Aspiraten von Magensaft, Duodenalsaft und Gallenblasengalle

laborchemisch bestimmt und die entsprechenden Bilitec-Absorptionen ermittelt. Nach Aufzeichnung dieser Korrelationen fand sich auch hier einen Graubereich, der diesmal unterhalb von 0,25 Absorptionseinheiten lag (STEIN, FEUSSNER ET AL., 1994) (siehe Abb.30).

Durch Messung der Extinktionen verschiedener Nahrungsmittel mit dem Bilitec-Gerät ermittelte Fein 1996 ebenfalls Absorptionen bis maximal 0,25 Einheiten. Dies sei der höchste Extinktionswert, der durch Lebensmittel und Getränke, ausgenommen von Kaffee, verursacht werden kann, und deshalb zur Analyse der Bilitec-Ergebnisse ein geeigneter Schwellenwert, bei dem Interferenzen durch Nahrung ausgeschlossen werden (siehe Tab.20) (FEIN ET AL., 1996).

Alle bisher genannten Studien basieren auf *in-vitro* Untersuchungen.

Eine Studiengruppe um Peters, Kauer und De Meester verglich im Jahre 1997 erstmals *in-vivo* verschiedene Absorptionsschwellenwerte durch Messungen der Bilirubin-Refluxzeiten 20 gesunder Probanden in der distalen Speiseröhre (KAUER, PETERS ET AL., 1995) (KAUER ET AL., 1997).

Bei einem Grenzwert von 0,08 Absorptionseinheiten wurde dabei in 45% (Median) der 24-Stunden-Meßperiode die Anwesenheit von Bilirubin aufgezeichnet. Ein Wert, der zur Beurteilung eines Gesundkollektivs, gleichermaßen wie das Ergebnis bei Verwendung eines Absorptionsgrenzwertes von 0,14 Einheiten (Median der Fraktionszeit: 8-9%), recht hoch erschien.

Die Verwendung eines Schwellenwertes von 0,2 Absorptionseinheiten zur Erfassung von duodeno-ösophagealem Reflux ergab dagegen eine mediane Fraktionszeit von 1,15%. Ein solcher Wert zeigte somit bei weniger als 5% der Gesunden vermehrt Bilirubin im Ösophagus. Bei Anlegen der Schwelle 0,2 ließen sich also anscheinend Störfaktoren ausschließen und trotzdem Bilirubin zuverlässig erfassen (PETERS ET AL., 1997).

Anhand dieser Überlegungen und aufgrund unten folgender Darstellung definierten die Autoren einen Absorptionsgrenzwert von 0,2 Einheiten für die weitere Diagnostik (siehe Abb.32).

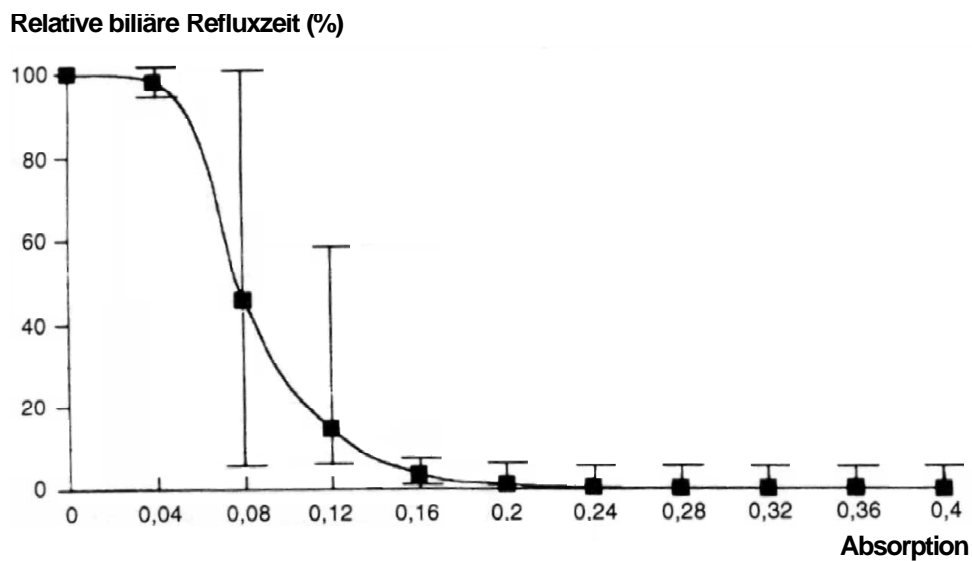


Abb.32: Kumulativ absteigende Frequenzverteilung der Gesamtmeßzeit oberhalb verschiedener Absorptionswerte (angegeben wurden jeweils Mediane mit 25. und 75. Perzentil) (KAUER, PETERS ET AL., 1995)

Im Jahre 1997 wurden weitere Untersuchungen zur Festlegung eines Schwellenwertes durchgeführt.

Marshall und Owen konzentrierten sich dabei auf die beiden Grenzwerte 0,14 und 0,2 und zeigten, daß eine Änderung des Schwellenwertes bei 50% der Personen auch zu einem anderen Ergebnis führte. Entweder wechselten die Probanden von Nicht-Refluxern zu Refluxern oder der Schweregrad des biliären Refluxes wurde unterschiedlich beurteilt (MARSHALL, OWEN, 1997).

Fein testete verschiedene Schwellenwerte im Ösophagus bezüglich ihrer Sensitivität zur Unterscheidung von Barrett-Patienten und Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxerkrankung. Sein Ergebnis war eine gute Sensitivität bei den Absorptionsgrenzwerten 0,14 und 0,2, die jedoch bei einer Schwelle oberhalb von 0,3 Einheiten verloren ging (FEIN, RITTER ET AL., 1997).

Die folgenden Absorptionsgrenzen wurden in verschiedenen Validisierungsstudien für das Bilitec-System ermittelt beziehungsweise zur Datenauswertung herangezogen:

Tab.24: Auflistung der Schwellenwerte, die in früheren Studien ermittelt oder zur Ergebnisauswertung verwendet wurden

<u>Autoren</u>	<u>Erscheinungsjahr</u>	<u>Schwellenwert</u>	<u>Meßort</u>
Bechi	1993	0,14	<i>Magen</i>
Bechi	1994	0,14	Ösophagus und <i>Magen</i>
Champion, Richter	1994	0,14	Ösophagus
Stein	1994	0,25	Ösophagus
Kauer, Burdiles	1995	0,14	Ösophagus
Kauer, Peters	1995	0,20	Ösophagus
Stein	1995	0,25	<i>Magen</i>
Caldwell	1995	0,15	Ösophagus
Vaezi	1995	0,14	Ösophagus
Fein	1996	0,25	<i>Magen</i>
Just	1996	0,14	<i>Magen</i>
Fein	1997	0,14 oder 0,20	Ösophagus
Marshall	1997	0,14	Ösophagus
Thomas	1997	0,25	<i>Magen</i>
Krönert	1998	0,14	<i>Magen</i>
Marshall	1998	0,14	Ösophagus
Pfaffenbach	2000	0,20	Ösophagus

Aufgrund dieser Versuche, einen geeigneten Schwellenwert zu ermitteln, forderten viele Studiengruppen weitere Untersuchungen, um Grenzwerte und Ergebnisse vergleichen, evaluieren und später etablieren zu können (MARSHALL, OWEN, 1997).

In der *vorliegenden Studie* wurden angesichts oben aufgeführter jüngerer Untersuchungen die drei Absorptionsgrenzwerte *0,14, 0,2 und 0,25* ausgewählt und intensiver an einem größeren Kollektiv geprüft, um einen allgemein gültigen Schwellenwert zur Differenzierung zwischen Gesund und Krank zu erhalten.

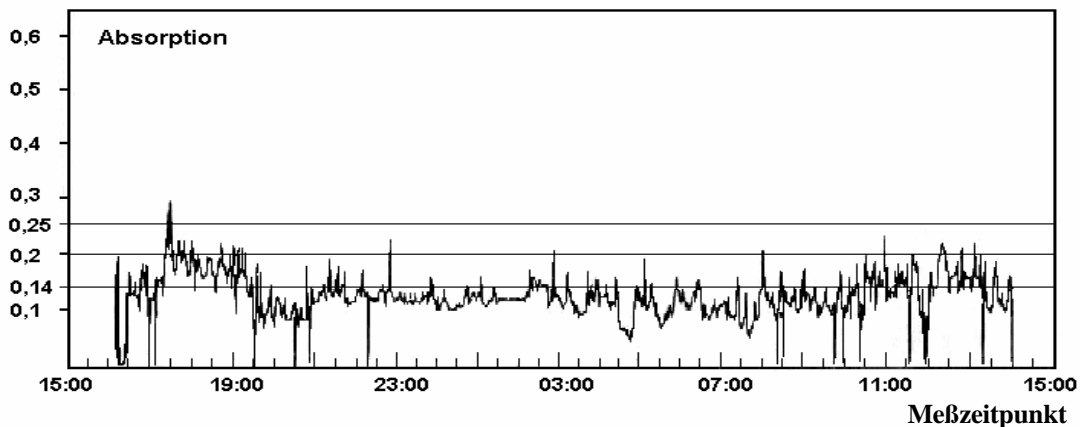


Abb.33: 24-Stunden-Bilirubinkurve mit den Absorptionsgrenzwerten 0,14, 0,2 und 0,25

Es fanden sich erwartungsgemäß für jeden Schwellenwert verschiedene relative biliäre Refluxraten, die sich jeweils als mehr oder weniger aussagekräftig erwiesen.

Bei einem Schwellenwert von *0,14* Absorptionseinheiten war in 11% der Gesamtmeßzeit Bilirubin im Ösophagus nachweisbar.

Dieses Ergebnis ist - auch im Vergleich zu einer für die pH-Metrie als Maximum angegebenen sauren Refluxrate von 4-5% - recht hoch und spiegelt somit zwar einerseits eine gute Sensitivität des Schwellenwertes 0,14 wider, das heißt, Kranke könnten zuverlässig erfaßt werden, andererseits aber eine eher schlechte Spezifität. Als Ursache kann in diesem Absorptionsbereich eine unspezifische Interferenz durch Mageninhalt, Magenschleim oder andere Störfaktoren, wie zum Beispiel Nahrungsmittel, vermutet werden (PETERS ET AL., 1997).

Der *Absorptionsgrenzwert 0,25* mit einer relativen biliären Refluxzeit von 1,4% scheint demgegenüber zu wenig sensitiv. Das heißt, daß bei klinischer Anwendung dieses Schwellenwertes sich unter Umständen ein Teil der Kranken nicht erfassen ließe. Störfaktoren wären dagegen weitgehend minimiert, was eine gute Spezifität bedeutet.

Bei einem Schwellenwert von *0,2 Absorptionseinheiten* ergab sich ein Wert von 3,1% relativer biliärer Refluxzeit. Dieses Ergebnis scheint eher in einem Bereich zu liegen, in dem bei Gesunden ein biliärer Reflux auch als physiologisch gewertet wird. Die Sensitivität, pathologischen Reflux zu erkennen, bliebe zudem erhalten.

Die Frequenzverteilung oberhalb der drei untersuchten Absorptionsgrenzen wurde graphisch in Abbildung 20 (III.4.B.) aufgezeigt.

Als Grundlage für die Beschreibung der Güte eines diagnostischen Testverfahrens, also hier entsprechend für die Güte einer Absorptionsschwelle, stehen die verwendeten Bezeichnungen Spezifität und Sensitivität zur Verfügung. Durch Anwendung dieser Wahrscheinlichkeitsbegriffe wird es statistisch möglich, ein richtiges Ergebnis bei Verwendung eines Tests oder einer Absorptionsgrenze im voraus zu schätzen.

Um die Güte einer Absorptionsschwelle sicher zu berechnen, müßten die Testergebnisse gesunder und kranker Studienteilnehmer analysiert werden. Dieses war allerdings in der vorliegenden Studie nicht realisierbar, da von Beginn an keine Gruppe kranker Probanden in das Studienkonzept eingeplant wurde.

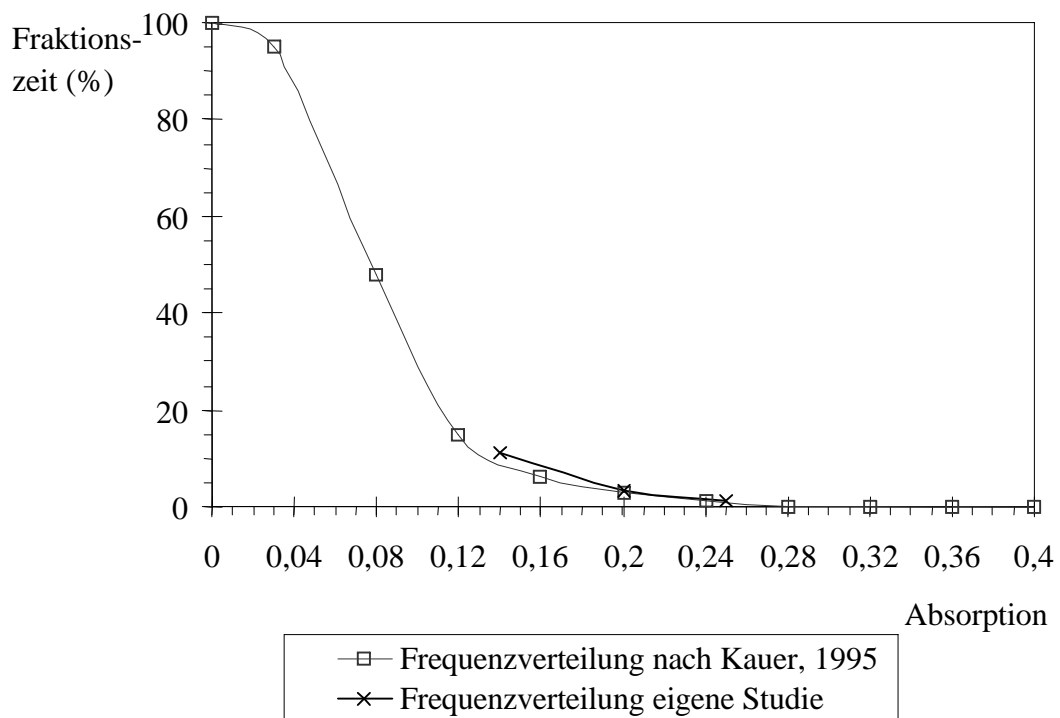
Dennoch kann auch ohne Berechnung solcher Daten ein gutes Klassifikationsverfahren gefunden werden: Zur Erkennung von Gesunden mit negativem Testergebnis soll ein Wert von 0,95 vorliegen, um eine ausreichend hohe Spezifität zu garantieren (KREIENBROCK, SCHACH, 1995).

Um dementsprechend eine geeignete Absorptionsgrenze zu finden, mußte hier ein Schwellenwert ermittelt werden, bei dem bei Gesunden in mindestens 95% der Gesamtmeßzeit kein biliärer Reflux detektiert wurde, das heißt bei dem ein maximaler Refluxzeitanteil von 5% gemessen wurde.

Bei Betrachtung der Abbildung 20 und der drei Grenzwerte läßt sich erkennen, daß ein Schwellenwert von *0,2 Absorptionseinheiten* mit einer medianen relativen biliären Refluxzeit von 3,1% am ehesten in diesen Bereich fällt.

Auch Kauer und Mitarbeiter stellten aufgrund ihrer Untersuchungen zur Überprüfung verschiedener Absorptionsgrenzen bei der Messung duodeno-ösophagealen Refluxes unter Berücksichtigung dieser 5%-Grenze einen Schwellenwert von 0,2 Einheiten für zukünftige Bilitec-Messungen heraus (KAUER, BURDILES ET AL., 1995) (PETERS ET AL., 1997).

Durch einen Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse mit den Untersuchungsergebnissen von Kauer aus dem Jahre 1995 wird deutlich, daß die entsprechenden biliären Fraktionszeiten einen nahezu analogen Verlauf zeigen (KAUER, PETERS ET AL., 1995) (siehe Abb.34):



Kauer: N=20

Studie: N=36

Abb.34: Frequenzverteilung der Gesamtmeßzeiten oberhalb der verschiedenen Absorptionswerte (angegeben wurden jeweils die Mediane)
Studie Kauer und Mitarbeiter, 1995 (KAUER, PETERS ET AL., 1995)
und eigene Studie

Der Absorptionsgrenzwert von 0,2 Einheiten liegt mit einer mittleren relativen biliären Refluxzeit von 3,1% in einem Bereich, in dem Sensitivität und Spezifität als gut zu bewerten sind. Störfaktoren sind bei diesem Schwellenwert weitgehend ausgeschlossen und Kranke können zuverlässig erfaßt werden.

Für die zukünftige Diagnostik von pathologischem biliären Reflux mit dem Bilitec 2000 stellt sich somit ein Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten für sinnvoll und klinisch relevant heraus.

Anscheinend muß aber bezüglich der Sensitivität der Bilirubin-Messung mit dem Bilitec 2000 insgesamt kritisch umgegangen werden:

Es hat sich inzwischen gezeigt, daß die Sensitivität wahrscheinlich einerseits durch variierende Bilirubin-Konzentrationen des Gallensafts, andererseits durch Meßabweichungen der Bilitec-Einheit bei Positionierung der Sonde im sauren Milieu (pH-Werte <3,5) reduziert wird (VAEZI ET AL., 1994) (OKHOLM ET AL., 1999).

Das Bilitec-System kann somit zwar zur präzisen Detektion und Evaluierung der Expositionszeit von Magen- oder Ösophagusschleimhaut gegenüber bilirubinhaltigem Reflux herangezogen werden. Es läßt jedoch allein keine quantitative Einschätzung der Gallensäuren im Refluat zu (BECHI, 1995) (BARRETT ET AL., 2000).

IV.3.B. Normwerte für biliäre Refluxraten

Nach Bestimmung eines akzeptablen Absorptionsgrenzwertes von 0,2 Einheiten war es nun ebenso notwendig, für das Bilitec 2000 anhand von Untersuchungsdaten gesunder Personen Werte zu finden und Normbereiche festzulegen, die künftig eine zuverlässige Differenzierung zwischen physiologischem und pathologischem Reflux zulassen.

In dieser Arbeit wurde dazu - analog zu früheren Untersuchungen - das 95%-Perzentil der Refluxdaten von 36 gesunden Probanden als oberes Limit des Normalen verwendet (BECHI, 1994).

Das Normintervall für *relative biliäre Refluxzeiten* ergab somit bei der Schwelle 0,2 physiologische Refluxraten von 0 bis maximal 27,8% (siehe III.4.C).

Diese ermittelte obere Grenze von 27,8% liegt im Vergleich zu früheren Studien sehr hoch (siehe Tab.25).

Kauer konnte im Jahr 1995 bei simultaner Bilitec- und pH-Metrie im Ösophagus von 25 gesunden Probanden unter ähnlichen Meßbedingungen und bei Anlegen eines Absorptionsgrenzwertes von 0,2 Einheiten ein 95%-Perzentil von 2,9% berechnen (KAUER, PETERS ET AL., 1995).

Bei Betrachtung der *mittleren biliären Fraktionszeiten* beider Studien (eigene Studie: 3,1% (Median); Studie Kauer: 0,1% (Median)) zeigt sich, daß die Resultate auch hier deutlich voneinander abweichen.

Die Untersuchungen anderer Studiengruppen zeigten ebenfalls niedrigere mittlere Refluxraten (siehe Tab.25). Bechi ermittelte zum Beispiel bei 8 gesunden Probanden und bei entsprechenden Untersuchungsbedingungen bei einer Absorptionsgrenze von 0,14 Einheiten eine biliäre Fraktionszeit von 0,5% (Median), Stein und Kraemer bei einer Absorptionsgrenze von 0,25 eine biliäre Refluxzeit von 1,2% (Meridian) (BECHI, 1994) (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994).

Tab.25: Vergleich der Untersuchungsergebnisse verschiedener Studien mit dem Bilitec 2000

Autor	Jahr	Schwelle / Meßort	Relative biliäre Refluxzeiten bei Gesunden (95%-Perzentil (95) und Median (Md))									
			Gesamt		Prandial		Postprand		Aufrecht		Liegend	
			95	Md	95	Md	95	Md	95	Md	95	Md
Eigene Studie	'02	0,2 / Ösoph.	27,8	3,1	46,1	9,9	28,9	4,4	20,4	4,4	37,3	0,2
Kauer, Peters, et al.	'95	0,2 / Ösoph.	2,9	0,1	-	-	-	-	4	-	0,4	-
Bechi	'94	0,14 / Ösoph.	-	0,5	-	-	-	-	-	0,5	-	0,5
Marshall et al.	'98	0,14 / Ösoph.	-	0,9	-	-	-	-	-	1,4	-	0
Stein, Kraemer et al.	'94	0,25 / Ösoph.	-	1,2	-	8,5	-	2,7	-	1,1	-	1,3
Thomas et al.	'97	0,25 / Magen	-	9,5	-	-	-	0,2	-	1,7	-	18
Fein et al.	'96	0,14 / Magen	61,9	21,8	70,6	10,9	51,4	15,1	42,2	12,9	88,9	20,3
		0,25 / Magen	28,2	1,5	14,5	0,1	28,5	0,2	15,4	0,9	37,7	0,8

Nach Durchführung der vorliegenden Studie und nach Analyse der genannten Ergebnisse mußte retrospektiv diskutiert werden, ob grundlegende Meß- und Auswertungsfehler gemacht wurden, die eine Erhöhung biliärer Refluxraten und eine stärkere Streuung der Fraktionszeiten gegenüber anderen Untersuchungen erklären könnten.

Um darauf genauer einzugehen, werden an dieser Stelle die Analysen *prandialer* und *postprandialer* Meßphasen miteinbezogen:

Für prandiale Meßphasen wurde in der vorliegenden Studie bei einer Absorptionsgrenze von 0,2 Einheiten ein Normintervall von 0 bis 46,1%, für postprandiale Zeiten ein

Normintervall von 0 bis 28,9% ermittelt. Beide oberen Grenzwerte erscheinen im Vergleich zu anderen Untersuchungen erhöht (siehe Tab.25).

Bei Betrachtung der mittleren Refluxraten ergaben sich insbesondere für prandiale Meßperioden etwa doppelt so hohe biliäre Refluxzeiten (Median 9,9%), wie für postprandiale Phasen (Median 4,4%) (siehe III.4.A., Tab.17, Abb.17).

Sowohl prandiale, als auch postprandiale biliäre Refluxraten lagen deutlich höher, als die relative biliäre Refluxzeit bezogen auf die Gesamtmeßdauer (Median 3,1%).

Bei gleichem Studiendesign ohne Verabreichen einer Diät konnte eine Gruppe um Stein allerdings ähnlich hohe biliäre Refluxraten für prandiale und postprandiale Phasen im Ösophagus Gesunder messen (siehe Tab.25) (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994).

Für die Abweichungen relativer biliärer Refluxraten gegenüber Refluxraten anderer Studien, besonders für während der Mahlzeiten gemessene höhere biliäre Refluxzeiten können folgende Ursachen diskutiert werden:

Ein zunächst aufgeführter Erklärungsansatz setzt voraus, daß die vorliegenden Daten biliärer Refluxraten auch der Wirklichkeit entsprechen. Dementsprechend deuteten hohe biliäre Refluxzeiten während der Nahrungsaufnahme auf einen physiologisch vermehrten prandialen Rückfluß duodenalen Inhalts in die Speiseröhre hin - im Gegensatz zum sauren Reflux, der vermehrt postprandial auftritt.

Die Ursache dafür könnte möglicherweise in einer gesteigerten Gallensaftsekretion während des Essens liegen. Es ist denkbar, daß es somit, verstärkt durch gleichzeitig gesteigerte ösophageale und gastrale Peristaltik und durch noch nicht einsetzende Neutralisationsmechanismen, prandial zu einem Anstieg bilirubinhaltigen Sekrets kommen kann.

Aufgrund der hohen prandialen Refluxraten muß allerdings retrospektiv die Richtigkeit der erhobenen Daten während der Mahlzeiten in Frage gestellt werden. Hinsichtlich dieser Überlegung ergibt sich zwangsläufig ein weiterer wahrscheinlicherer Erklärungsansatz für erhöhte prandiale Refluxraten. Dieser beruht auf der Annahme, daß die gemessenen prandialen biliären Refluxzeiten eben nicht der Wirklichkeit

entsprechen, sondern durch Nahrungsmittel mit Bilirubin-ähnlichen Extinktionen verursacht wurden.

Daß, obwohl in der vorliegenden Studie alle Teilnehmer dazu aufgefordert wurden, auf Lebensmittel mit bekannt hohen Extinktionen, wie Kaffee, Tee oder Cola während der Messung zu verzichten, es dennoch zu falsch-positiven Ergebnissen durch Nahrungsbestandteile kommen konnte, wurde durch eine Untersuchung aus dem Jahr 1999 deutlich. Bei der in-vitro Bestimmung der Extinktionen von Lebensmitteln mit dem Bilitec 2000 wurde bei nur 19 von 32 Lebensmitteln eine Absorption unter 0,2 gemessen (BARRETT ET AL., 1999).

Es kann also bei unkontrollierter Einnahme der Mahlzeiten während einer Bilitec-Untersuchung offenbar doch - auch bei Anlegen einer Schwelle von 0,2 Einheiten - zur Interferenz durch Nahrungsbestandteile kommen (BECHI, CIANCHI, 1999). Insbesondere stärker gefärbte Lebensmittel, wie zum Beispiel dunkle Suppen oder Fleisch können anscheinend Absorptionen im Bereich des Bilirubin vortäuschen (CALDWELL ET AL., 1994).

Die in Tabelle 26 dargestellte Auflistung zeigt deutlich höhere biliäre Refluxraten in den Studiengruppen, bei denen auf eine Diät verzichtet wurde, im Vergleich zu Studien, in denen eine standardisierte Kost verabreicht wurde.

Die Abweichungen der Untersuchungsergebnisse verschiedener Studien lassen sich somit anscheinend durch die vorgeschriebenen Diäten erklären.

So wurden die Probanden bei Kauer dazu angehalten, sich auf drei festgelegte Mahlzeiten zu beschränken. Die Gerichte waren frei von Lebensmitteln mit Extinktionswerten über 0,1 Einheiten und wiesen pH-Werte zwischen 5 und 7 auf (KAUER, PETERS ET AL., 1995).

Bechi ordnete genau an, welche Lebensmittel und Getränke - insbesondere solche mit niedrigen Absorptionen - während der Messung verzehrt werden durften und schrieb zudem eine ausschließlich passierte Kost vor, um eine Verklebung der Bilitec-Sondenspitze durch feste Nahrung zu vermeiden (BECHI, 1994).

Tab.26: Vergleich der verschiedenen Ernährungsschemata und entsprechender Ergebnisse früherer Studien

Autor	Jahr	Schwelle / Meßort	Diät / Art der Diät	Relative biliäre Refluxzeiten (%) (Median)		
				Gesamt	Prandial	Postprandial
Eigene Studie	'02	0,2 / Ösoph.	<u>nein</u> / ausgenommen Kaffee, Tee, Cola	3,1	9,9	4,4
Stein, Kraemer et al.	'94	0,25 / Ösoph.	<u>nein</u> / ausgenommen Kaffee, Tee, besonders fettreiche Nahrung	<u>interdi- gestiv:</u> 1,1	8,5	2,7
Caldwell et al.	'95	0,15 / Ösoph	<u>nein</u> / ausgenommen Kaffee, Tee	<u>interdi- gestiv:</u> 2,1	-	10,2
Fein et al.	'96	0,14 / Magen 0,25 / Magen	<u>nein</u> / ausgenommen Kaffee	21,8 1,5	10,9 0,1	15,1 0,2
Kauer, Peters, et al.	'95	0,2 / Ösoph.	<u>ja</u> / nur Lebensmittel mit bek. Absorption und pH 5-7	0,1	-	-
Bechi	'94	0,14 / Ösoph	<u>ja</u> / Flüssigdiät, nur Lebensmittel mit bek. Absorption	0,5	-	-
Champion et al.	'94	0,14 / Ösoph	<u>ja</u> / Flüssigdiät, nur Lebensmittel mit bek. Absorption und pH 5-7	1,1	-	-

Einen direkten Vergleich der Bilirubindetektion zweier Untersuchungsgruppen mit und ohne standardisierte Diät gab zudem eine neuere Untersuchung aus dem Jahr 2002: Es fanden sich in der Gruppe ohne Diät insgesamt deutlich erhöhte biliäre ösophageale Refluxraten, sodaß in Folge zu einer standardisierten Ernährung mit niedrigen Absorptionen während der Bilitec-Messung geraten wurde (DAI ET AL., 2002).

Aufgrund dieser Ergebnisse wird deutlich, daß unterschiedliche Studienkonzepte, insbesondere durch die Wahl der Ernährung während der 24-stündigen Messung, auch zu differierenden Ergebnissen führen.

Bisher wurden von zahlreichen Autoren verschiedene Vorschläge zur Ernährung während der 24-Stunden Bilitec-Messung gemacht.

Obwohl in früheren Grundlagenstudien maximale Lebensmittelextinktionen von 0,1 ermittelt wurden, muß anhand neuerer Studienergebnisse, in denen in-vitro auch höhere Extinktionen von Nahrungsbestandteilen gemessen wurden, sowie basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie, heute zu einer ausgewählten standardisierten Diät für die Untersuchung mit dem Bilitec-Gerät geraten werden (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994) (BECHI, CIANCHI, 1999) (BARRETT ET AL., 2000). Diese soll insbesondere eine bekannte Absorption unterhalb der des zu erfassenden Bilirubins aufweisen, sodaß es nicht zu Fehlmessungen durch Lebensmittel mit hohen Extinktionen kommen kann und Interferenzen durch Nahrung im voraus sicher ausgeschlossen werden.

Einige Autoren schlugen daneben die Verabreichung einer Flüssigdiät während der 24-Stunden-Messung vor, um ein Verschmutzen der Bilitec-Sonde durch feste Lebensmittelbestandteile zu vermeiden (CHAMPION ET AL., 1994) (STEIN ET AL., 1994).

Ein Umstellen der Kost auf flüssige oder passierte Nahrung scheint allerdings entsprechend vorliegender Ergebnisse keine Vorteile für zukünftige Untersuchungen zu bringen. Ein Verkleben der Bilitec-Sondenspitze durch feste Nahrung konnte hier nicht beobachtet werden (siehe IV.1.B). Zudem können durch Anwenden einer Flüssigdiät einerseits Schweregrad und Häufigkeit des postprandialen duodeno-ösophagealen Refluxes beeinflußt werden und sich damit negativ auf die Resultate der Bilitec-Messung auswirken, andererseits scheint sich der Anteil sauren ösophagealen Refluats zu vermindern (STEIN, KRAEMER ET AL., 1994) (DE MEESTER, 1995).

Für Perioden *aufrechter Körperhaltung* ergab sich bei Untersuchung der relativen biliären Refluxzeiten und unter Hinzunahme der 95%-Perzentilen bei Anlegen des Schwellenwertes von 0,2 Absorptionseinheiten ein *Normintervall* von 0 bis 20,4% und *im Liegen* ein *Normintervall* von 0 bis 37,3%.

Bei Gegenüberstellung der *mittleren biliären Refluxzeiten* zeigten sich höhere Refluxraten in aufrechter Position, als im Liegen. So wurde bei Anlegen des Absorptionsgrenzwertes 0,2 *aufrecht* in 4,4% der Zeit und *liegend* in nur 0,2% der Zeit biliäres Refluat in der Speiseröhre gemessen. Diese Feststellung entspricht den Ergebnissen der simultanen pH-Metrie, bei deren Auswertung ebenfalls längere Refluxraten in aufrechter Position auffielen (siehe III.3.A., Tab.15, Abb.15).

Erklärt wurden niedrige Liegend-Refluxraten im Jahre 1993 von Timmer für die pH-Metrie. Er machte dafür eine im Liegen vermehrte und stärkere Peristaltik und gleichzeitig eine bessere ösophageale Clearance verantwortlich (TIMMER ET AL., 1993). Blum und Siewert schrieben außerdem schon 1981, daß der untere Ösophagussphinkter im Liegen kompetenter zu sein scheint, als im Sitzen. Sie fanden bei Gesunden einen erhöhten Sphinkterdruck in liegender Position, der einen Reflux zwar nicht vollständig aufhebt, jedoch in physiologischen Grenzen halten kann (BLUM, SIEWERT, 1981).

Sollten dies tatsächlich Ursachen niedriger Liegend-Refluxraten für saures Refluat sein, so ließe sich aufgrund oben genannter Ergebnisse diese Hypothese auch für biliären ösophagealen Reflux aufstellen. Möglicherweise kommt es demnach bei Gesunden im Liegen durch verstärkte ösophageale Clearance-Mechanismen, sowie durch einen erhöhten Sphinkterdruck zu niedrigeren biliären Refluxraten, als in aufrechter Position. Die normalerweise tagsüber erhöhte Gallesekretion scheint zudem nachts auf ein Minimum zurückzugehen.

In aufrechter Haltung erhöhte biliäre Refluxraten können vermutlich auch auf eine stärkere Belastung während des Tages zurückgeführt werden. So können abdominale Druckerhöhungen, ausgelöst zum Beispiel durch Husten, Pressen oder Bücken, den Verschußdruck des unteren Ösophagussphinkters übersteigen und damit den Rückfluß

duodenaler oder saurer Bestandteile in die Speiseröhre zulassen.

Darüber hinaus lassen die in der vorliegenden Studie gemessenen erhöhten prandialen biliären Refluxraten, da Mahlzeiten gewöhnlich im Sitzen oder Stehen eingenommen werden, ebenfalls höhere Refluxraten in aufrechter Körperposition erwarten.

Bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxerkrankung oder Barrett-Ösophagus fanden verschiedene Studiengruppen allerdings vermehrt duodeno-ösophagealen Reflux im Liegen (CHAMPION ET AL., 1994) (THOMAS ET AL., 1997).

Bei Auswertung der Anzahl *langer biliärer Reflux* im Ösophagus *über 5 Minuten* bei einem Absorptionsgrenzwert von 0,2 Einheiten ließ sich ein Normintervall von 0 bis maximal 7 langen Refluxepisoden während der Gesamtmeßdauer berechnen. Das heißt, daß bei Detektion von mehr als 7 langen biliären Refluxen pro Meßperiode ein als pathologisch zu bezeichnendes Ergebnis erreicht ist.

Insgesamt ergaben sich folgende Normwerte für die Messung von biliärem Reflux in der distalen Speiseröhre gesunder Studienteilnehmer mittels Bilitec 2000 bei einem Absorptionsgrenzwert von 0,2 Einheiten:

Tab.27: Normwerte biliärer Refluxzeiten bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten

		Median	Normintervall
Relative biliäre Refluxzeit (%)	Gesamt	3,1	0 - 27,8
	Aufrecht	4,4	0 - 20,4
	Liegend	0,2	0 - 37,3
	Prandial	9,9	0 - 46,1
	Postprandial	4,4	0 - 28,9
Anzahl langer biliärer Reflux	Gesamt	1,5	0 - 7

N=36

IV.3.C. Beziehung der relativen biliären Refluxraten zu Alter und BMI

Mittels graphischer Darstellung der Beziehungen zwischen Alter, beziehungsweise BMI, und relativen biliären Refluxzeiten in der distalen Speiseröhre von 36 gesunden Studienteilnehmern konnte gezeigt werden, daß der Anteil duodeno-ösophagealen Refluats unabhängig von Alter und BMI ist (siehe Abb.19).

Erhöhte biliäre Refluxraten lassen sich also im Umkehrschluß weder für bestimmte Altersstufen, noch für hohe BMI-Werte voraussagen (BYRNE ET AL., 1999).

IV.3.D Vergleich der Bilitec-Ergebnisse gesunder Studienteilnehmer (N=36) mit Bilitec-Ergebnissen der Teilnehmer mit pathologischer pH-Metrie (N=6)

Unter den am Anfang zur Studie zugelassenen Teilnehmern fanden sich sechs Probanden mit einem erstmals durch die pH-Metrie nachgewiesenen pathologisch erhöhtem sauren Reflux. Die Untersuchungsergebnisse dieser sechs Studienteilnehmer wurden zwar nicht in die Auswertung der Ergebnisse der Gesundprobanden einbezogen, boten aber als Untergruppe eine Gelegenheit, biliäre Refluxzeiten gesunder Studienteilnehmer (N=36) und biliäre Refluxzeiten von Teilnehmern mit abnormal erhöhtem sauren Reflux (N=6) gesondert zu betrachten und zu vergleichen (siehe Tab.28). Auf eine statistische Auswertung, wie zum Beispiel die Prüfung auf Signifikanz, wurde aufgrund der kleinen Fallzahl und der demgemäß mangelhaften Aussagekraft verzichtet.

Beim Vergleich der Untergruppe (N=6) mit der Gruppe gesunder Studienteilnehmer (N=36) zeigte sich eindrücklich, wie schon bei der pH-Metrie, bei allen Personen mit erhöhten sauren Refluxraten auch ein deutlich erhöhter biliärer Reflux.

Die Ergebnisse der Bilitec-Auswertung der Untergruppe überstiegen die Werte der Gesundprobanden in allen Meßperioden (siehe Tab.28).

Tab.28: Mediane Verteilung der biliären Refluxepisoden bei einem Grenzwert von 0,2 Absorptionseinheiten

A: bei 36 gesunden Studienteilnehmern (Anamnese und pH-Metrie) (links)

B: bei 6 Studienteilnehmern mit pathologisch erhöhtem sauren Reflux (rechts)

<u>Absorption</u> <u>≥0,2</u>	A: <u>Gesunde Studienteilnehmer</u> (N=36)			B: <u>Probanden mit pathologisch</u> <u>erhöhtem sauren Reflux</u> (N=6)		
	Total	Aufrecht	Liegend	Total	Aufrecht	Liegend
Relative Refluxzeit (%)	3,1	4,4	0,2	28	23,7	26
Anzahl der Refluxes	15	8	2	36	14,5	14
Anzahl der Refluxes >5 min	1,5	1	0	9,5	5,5	4,5
Längste Reflux-episode (min)	10	9,5	1	70	39,5	49

Bei einem Schwellenwert von 0,2 Einheiten betrug die durchschnittliche *relative biliäre Refluxzeit* in der Gruppe der Gesunden 3,1% der Gesamtmeßzeit (Median). Mit einer biliären Refluxrate von 28% (Median) lag die Fraktionszeit bei den Probanden mit erhöhter pH-Metrie rund neunmal höher.

Die relativen biliären Refluxzeiten beider Gruppen in *aufrechter und liegender* Körperposition unterschieden sich in ähnlicher Weise.

Es fand sich insbesondere liegend unter den Teilnehmern mit pathologisch erhöhtem sauren Reflux bei Anlegen eines Absorptionsgrenzwertes von 0,2 Einheiten eine viel längere mittlere biliäre Refluxzeit von 26% (Median), als unter den Gesunden mit 0,2% (Median). Erhöhte biliäre Refluxraten im Liegen fielen auch in einer Studie von Champion bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit auf (CHAMPION ET AL., 1994).

Die Anzahl der *Refluxepisoden*, sowie die Anzahl der *langen Refluxes über fünf Minuten* lagen ebenso in allen Bereichen in der Untergruppe höher (siehe Tab.28).

Bemerkenswert waren die Ergebnisse für die insgesamt *längsten biliären Refluxphasen*. Die mittleren Zeiten übertrafen die Werte der Gesundprobanden um ein Vielfaches (Gesundgruppe: 10 Minuten (Median), Spannweite 0 bis 286 Minuten; Untergruppe: 70 Minuten (Median), Spannweite 23 bis 397 Minuten).

Bei Gegenüberstellung der *mittleren Extinktion* der beiden Gruppen lagen die Werte der Gesundprobanden für die Gesamtmeßdauer mit 0,1 Absorptionseinheiten ebenfalls deutlich niedriger als die Werte für Teilnehmer mit pathologischer pH-Metrie mit durchschnittlich 0,17 Absorptionseinheiten.

Champion und Kauer berichteten in den Jahren 1994 und 1995 über erhöhte biliäre Refluxraten bei Patienten mit bekannter gastro-ösophagealer Refluxerkrankung (CHAMPION ET AL., 1994) (KAUER, BURDILES ET AL., 1995). Diese Ergebnisse, gemessen mit dem Bilitec-System, wurden von anderen Studiengruppen bestätigt. Man fand signifikant vermehrt duodeno-ösophagealen Reflux unter Patienten mit Barrett-Ösophagus im Vergleich zu Gesunden (CALDWELL ET AL., 1995) (STEIN ET AL., 1995) (VAEZI, RICHTER, 1995) (OSUGI ET AL., 2000) (SATO ET AL., 2002).

Offensichtlich müssen also, bestätigt nicht nur durch vorausgehende Studien an Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxerkrankung, sondern auch aufgrund der hier erhobenen Daten, bei Patienten mit pathologisch erhöhtem sauren Reflux auch gleichzeitig verlängerte biliäre Refluxzeiten vermutet werden.

IV.4. Bilitec und simultane pH-Metrie

Lange Zeit wurde die pH-Metrie als Gold-Standard zur Detektion von gastro-ösophagealem, sowie von duodeno-gastro-ösophagealem Reflux gehalten. Alkalische pH-Werte über sieben galten derzeit als Indikator für intestinales Refluat (MATTIOLI ET AL., 1990) (STOKER, WILLIAMS, 1991) (ATTWOOD ET AL., 1993).

Aufgrund verschiedener Untersuchungen und bestätigt durch die vorliegenden Ergebnisse weiß man heute allerdings, daß mit dieser Annahme kritisch umzugehen ist. Mehrfach wurde inzwischen gezeigt, daß alkalische pH-Werte eher unsensitiv für duodenalen Reflux sind, beziehungsweise daß entgegen früherer Vorstellungen *kein Zusammenhang zwischen duodenalem Reflux und alkalischem pH* im Ösophagus besteht (JUST ET AL., 1996) (MARSHALL ET AL., 1997).

Fein beschrieb dies im Jahr 1996 infolge einer Studie mit simultaner pH-Metrie und Bilitec-Messung im Magen. Auch er konnte keine signifikanten Anstiege der pH-Werte und gleichzeitig vermehrt duodenales Refluat feststellen (FEIN ET AL., 1996).

Man muß also davon ausgehen, daß ein pH-Wert über sieben im Ösophagus nicht an das Vorhandensein von Gallensäuren gebunden ist.

Ein alkalisches Milieu in der Speiseröhre kann nachweislich verschiedene Ursachen haben. Zum einen muß zweifelsohne der Rückfluß duodенaler Bestandteile aufgeführt werden. Allerdings scheinen auch andere Faktoren für alkalische ösophageale pH-Werte Bedeutung zu haben, da sich zum Beispiel nur selten im Magen und in der Speiseröhre gleichzeitig ein pH-Wert über 7 finden läßt (VAEZI, RICHTER, 1995). Eine wichtige Rolle spielen dabei offenbar die ösophageale Bikarbonatsekretion aus submukösen Drüsen und die Zusammensetzung beziehungsweise die Menge der Speichelflüssigkeit, welche besonders bei Zahninfektionen den pH zusätzlich ansteigen läßt (SINGH ET AL., 1993) (DE VAULT, 1995).

Weitere Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, daß duodeno-ösophagealer Reflux nicht nur unabhängig von alkalischen pH-Werten stattfindet, sondern auch, daß

duodenaler Reflux sogar gehäuft mit sauren pH-Werten assoziiert ist (CHAMPION ET AL., 1994) (MARSHALL ET AL., 1997).

Trotz dieser Studien gibt es jedoch weiterhin kontroverse Ansichten darüber, ob die ösophageale Bilirubin-Exposition signifikant häufiger mit sauren oder mit neutralen pH-Werten einhergeht (KAUER, BURDILES ET AL., 1995).

IV.4.A. Zusammenhänge zwischen ösophagealen Bilirubin- und Säureexpositionszeiten

Aufgrund der genannten noch immer bestehenden Unklarheiten wurde hier die Beziehung zwischen ösophagealen Bilirubin-Expositionszeiten bei einem Schwellenwert von 0,2 Absorptionseinheiten und simultan gemessenen pH-Werten untersucht (siehe III.5.A, Abb.25).

Ein physiologischer ösophagealer biliärer Reflux tritt danach hauptsächlich, das heißt zu 90%, in neutralem Speiseröhrenmilieu (pH zwischen 4 und 7) auf (siehe III.5., Abb.27). Mit diesem Ergebnis konnten Kauers Daten aus dem Jahre 1995, der in 87% der biliären Refluxzeit pH-Werte zwischen 4 und 7 gemessen hat, untermauert werden (KAUER, PETERS ET AL., 1995).

Champions Resultate aus dem Jahre 1994 ließen sich dagegen nicht bestätigen. Dieser hat mit seinen Untersuchungen erhöhte biliäre Refluxraten vor allem in saurem ösophagealen Milieu gemessen (CHAMPION ET AL., 1994).

In der vorliegenden Studie wurden für biliären Reflux in der Speiseröhre keine simultan erhöhten sauren Refluxraten nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, daß duodeno-ösophagealer Reflux nicht oder nur selten, mit einem Anteil von 2%, mit pH-Werten unter 4 assoziiert ist.

Wie vermutet zeigte sich entsprechend früherer Studien, daß Reflux bilirubinhaltenen Sekretes ebenso nur vereinzelt während alkalischer Phasen (8%) aufgezeichnet wurde (JUST ET AL., 1996) (FEIN ET AL., 1996).

Diese Ergebnisse zeigen einerseits unmißverständlich, daß pathologische duodeno-ösophageale Refluxepisodes bei alleiniger Auswertung durch die pH-Metrie mit unauffälligem Ergebnis übersehen werden können, und daß andererseits biliärer Reflux durch die Detektion alkalischer Substanzen mittels pH-Metrie oftmals nicht erfaßt werden kann.

Es ist natürlich ebenso nicht möglich, mit der alleinigen Bilitec-Untersuchung Aussagen über Reflux von saurem Magensaft zu machen (BECHI, 1994).

Die gemeinsame, simultane Verwendung von pH-Metrie und Bilitec-Messung zum Ausschluß eines pathologisch erhöhten intestino-ösophagealen Refluxes, insbesondere hinsichtlich der Prognose und einer gezielten Therapieoption, erscheint also für den klinischen Einsatz, sowie für die Durchführung zukünftiger Studien empfehlenswert (KAUER ET AL., 1997) (OSUGI ET AL., 2000) (DAI ET AL., 2002).

Zur weiteren Bestätigung, daß biliärer Reflux weder grundsätzlich mit alkalischen noch mit sauren pH-Werten assoziiert ist, konnte gezeigt werden, daß zwischen relativen Fraktionszeiten mit Bilirubin-Absorptionen über 0,2 Einheiten und sauren (pH kleiner 4), sowie alkalischen pH-Werten (pH größer 7) keine Korrelation besteht (siehe Abb.26).

Belegt wurde dies erneut durch eine Studiengruppe um Dai im Jahr 2002, die ebenfalls keine Korrelation zwischen pH-Werten kleiner 4 und Absorptionen über 0,14 Einheiten zeigen konnte (DAI ET AL., 2002)

Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß es unpassend ist, von alkalischem, anstelle von duodenalem Reflux zu sprechen (VAEZI, RICHTER, 2001). Champion bezeichnete schon im Jahre 1994 aufgrund ähnlicher Resultate den lange Zeit etablierten Ausdruck „alkalischer Reflux“ zur Bezeichnung von duodenalem Reflux als ein „Unwort“ (CHAMPION ET AL., 1994) (FIORUCCI ET AL., 1995).

Da Bilirubin einen repräsentativen Bestandteil duodenal refluierten Materials darstellt, sind somit zukünftig die Begriffe duodeno- oder intestino-gastro-ösophagealer Reflux (DGER) alternativ zu verwenden (CALDWELL ET AL., 1994).

IV.4.B. Zusammensetzung des ösophagealen Refluats in einem Normalkollektiv

Um die Zusammensetzung der in die Speiseröhre refluerenden Sekrete genauer zu bestimmen, wären zwar Methoden mit einem größeren Spektrum der Detektion wünschenswert, dennoch können mittels kombinierter Bilitec- und pH-Messung Aussagen über die anscheinend pathogenetisch bedeutsamen Bestandteile ösophagealen Refluats gemacht werden.

Bei Betrachtung der ösophagealen Sekret-Zusammensetzung gesunder Probanden während der gesamten Meßdauer zeigte sich, daß während 92,2% weder ein saurer noch duodenaler Reflux stattfindet (siehe III.5.B, Abb.29).

Ein Rückfluß von allein biliären Bestandteilen mit ösophagealen pH-Werten über 4 wurde bei gesunden Probanden mit einem Anteil von 5,6% an der Gesamtzeit allerdings recht häufig aufgezeichnet. Daraus läßt sich schließen, daß es bei Gesunden anscheinend öfter als bisher vermutet zu einem physiologischen Reflux von duodenalen Sekreten in die Speiseröhre kommt (BECHI ET AL., 1993) (GIRELLI ET AL., 1996) (OKHOLM ET AL., 1999).

Ein solitärer duodeno-ösophagealer Reflux ist bei oben genannten Fraktionszeiten offenbar unbedenklich und wirkt anscheinend nicht pathogen auf die Ösophagasmukosa (DE VAULT, 1995).

Ein sogenannter gemischter Reflux mit gleichzeitig sauren und duodenalen Bestandteilen fand sich bei den hier durchgeführten Untersuchungen erwartungsgemäß selten (0,2%). Gerade dieser kombinierte Reflux scheint, entsprechend früherer vergleichender Studien an Gesunden und Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxerkrankung oder Barrett-Ösophagus, eine stärkere Schädigung der ösophagealen Schleimhaut hervorzurufen, als man es bisher von saurem oder duodenalem Reflux allein annimmt (STEIN, BARLOW ET AL., 1992) (STIPA ET AL., 1997) (DE CAESTECKER, 1997) (NEHRA ET AL., 1999).

IV.5. Schlußfolgerungen

- ⇒ Die 24-Stunden pH- und Bilitec-Messung mit vorausgehender Durchzugsmanometrie zur Sphinkterlokalisierung war mit einer hohen Ausfallquote von etwa 25% belegt.
- ⇒ Das Plazieren, sowie die 24-stündige Liegedauer der kombinierten Bilitec- und pH-Metrie-Sonde wurde unter allen Studienteilnehmern insgesamt schlecht toleriert.
- ⇒ Für die Bilitec-Messung im distalen Ösophagus wurde eine Absorptionsschwelle von 0,2 Einheiten als gültige und zukünftig zu verwendende Schwelle für die Bilirubinabsorption bestimmt.
- ⇒ Die mittleren biliären Refluxraten betragen bei Anlegen der Absorptionsschwelle 0,2 für die Gesamtmeßzeit 3,1% (Median), für Meßphasen mit aufrechter Körperhaltung 4,4% (Median), für Liegendzeiten 0,2% (Median), für prandiale Phasen 9,9% (Median) und für postprandiale Phasen 4,4% (Median).
- ⇒ Als oberer Normwert zur Differenzierung zwischen physiologischem und pathologischem duodeno-ösophagealem Reflux wurde für die Gesamtmeßdauer eine relative biliäre Refluxzeit von maximal 27,8% festgelegt.
- ⇒ Für Zeiten aufrechter Körperhaltung wurde anhand vorliegender Ergebnisse eine obere Grenze relativer biliärer Refluxzeit von 20,4%, für Liegendzeiten von 37,3% ermittelt.
- ⇒ Mehr als 7 lange biliäre Refluxepisoden über fünf Minuten pro Meßperiode weisen auf ein pathologisch vermehrtes duodeno-ösophageales Refluat hin.
- ⇒ Es konnte bei Gesunden weder eine Beziehung zwischen Alter und relativen biliären Refluxraten, noch zwischen BMI und biliärem Reflux herausgestellt werden.

- ⇒ Physiologischer biliärer Reflux fand sich hauptsächlich (90% der Gesamtmeßzeit) in neutralem Speiseröhrenmilieu und war nur selten mit sauren (2%) oder alkalischen (8%) pH-Werten assoziiert.
- ⇒ In der distalen Speiseröhre Gesunder zeigte sich in circa 92% der Meßdauer weder ein saurer noch ein biliärer Reflux.
Allein biliärer Reflux bei neutralem oder alkalischem pH-Milieu wurde in 5,6% der Zeit aufgezeichnet.
Ein gemischtes saures und duodenales ösophageales Refluat trat unter physiologischen Verhältnissen selten auf (0,2%).
- ⇒ Es ließ sich für zukünftige Untersuchungen die zwingende Notwendigkeit der simultanen Verwendung von pH-Metrie und Bilitec 2000 aufzeigen.
- ⇒ Für folgende Meßreihen mit dem Bilitec 2000 wurde eine standardisierte feste Kost mit bekannten Extinktionen außerhalb des Bilirubinspektrums empfohlen, um Interferenzen durch Lebensmittel sicher auszuschließen. Auf die Verabreichung einer Flüssigdiät kann anscheinend verzichtet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bisher beschriebene Methoden zur Detektion duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes sind aufwendig, unzuverlässig und aufgrund ihrer geringen Sensitivität unbefriedigend.

Seit einiger Zeit steht eine Methode zur Verfügung, die eine ambulante kontinuierliche intraösophageale Langzeitmessung von intestinalem Reflux ermöglicht. Das *Bilitec-2000* Meßsystem erfaßt photometrisch über eine in Speiseröhre oder Magen platzierte fiberoptische Sonde das in duodenalem Refluat enthaltene Bilirubin.

Ziel der vorliegenden Studie war es, intestino-ösophagealen Reflux mit Hilfe des Bilitec 2000 bei Gesunden genauer zu untersuchen, um einerseits ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll und andererseits Normwerte zur Evaluierung des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes zu erstellen.

Untersucht wurden insgesamt 48 Studienteilnehmer/-innen mit einem Alter zwischen 20 und 79 Jahren und anamnestisch fehlenden Hinweisen auf eine gastro-ösophageale Refluxkrankheit. Eine kombinierte Bilitec- und pH-Messung wurde zeitsynchronisiert über 24 Stunden durchgeführt. Die Platzierung der Sonden erfolgte transnasal 5 cm oberhalb des unteren Ösophagussphinkters nach manometrischer Identifikation.

Zur Bestimmung eines allgemein gültigen *Absorptionsschwellenwertes*, oberhalb dessen verlässlich duodeno-ösophagealer Reflux erfaßt werden kann, wurden die Schwellenwerte 0,14, 0,2 und 0,25 evaluiert. Für die zuverlässige Detektion von Bilirubin wurde eine Absorptionsgrenze von 0,2 Einheiten ermittelt und zur Verwendung für zukünftige Untersuchungen vorgeschlagen, da bei dieser Schwelle mit einem medianen biliären Refluxzeitanteil von 3,1% eine ausreichend hohe Spezifität angenommen werden kann.

Bei Anlegen der genannten Absorptionsschwelle wurden *Normintervalle* für physiologischen biliären Reflux bestimmt. Dabei ergab sich ein oberer Grenzwert von 27,8% relativer biliärer Refluxzeit.

Insbesondere während prandialer Phasen wurde vermehrt duodeno-gastro-ösophagealer Reflux erfaßt, was vermutlich auf Interferenzen durch verschiedene Nahrungsmittel mit bilirubinähnlichen Extinktionen zurückzuführen ist. Für nachfolgende Messungen mit dem Bilitec 2000 wird daher empfohlen, während der 24-stündigen Untersuchung eine standardisierte feste Kost mit bekannten Absorptionswerten außerhalb des Bilirubinspektrums zu verabreichen.

Insgesamt wurde in der Speiseröhre gesunder Probanden überwiegend (92,2% der Gesamtmeßdauer) weder saures noch biliäres Refluat aufgezeichnet. Ein gemischter saurer und biliärer Reflux fand sich entsprechend selten (0,2%).

Anhand der vorliegenden Daten konnte außerdem gezeigt werden, daß biliärer Reflux bei Gesunden zu 90% bei neutralen Speiseröhrenverhältnissen auftritt.

Intestino-ösophagealer Reflux ist also, entgegen der früheren Überzeugung, unabhängig von alkalischem Reflux detektierbar, was die Notwendigkeit der simultanen pH-Metrie und Bilitec-Messung aufzeigen läßt.

Das Bilitec 2000 repräsentiert somit eine Meßmethode zur präzisen Detektion und Evaluierung der Expositionszeit von Magen- oder Ösophagusschleimhaut gegenüber bilirubinhaltigem Refluat.

Die vorliegenden Ergebnisse geben Referenzwerte zur Hand, die für zukünftige Untersuchungen zur besseren Abgrenzung zwischen physiologischem und pathologischem biliären Reflux mit dem Bilitec 2000 dienen, und mit denen sich in Zukunft die Rolle des duodeno-gastro-ösophagealen Refluxes in der Pathogenese des oberen Gastrointestinaltrakts besser abschätzen lassen wird.

VI. ANHANG

Nr. 1:

Anamnesebogen Normalwertevaluation, BILITEC-Messung + simultane pH-Metrie

Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Ltd. Arzt Prof. Dr. B. May

Datum der Untersuchung: _____

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

Haben Sie Refluxsymptome?

Sodbrennen wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Saures Aufstoßen wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Säure im Mund wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Mundgeruch wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Schmerzen retrosternal wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Rachenschmerzen wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Heiserkeit wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Schluckstörungen wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

Atemnot wann.....

Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.

- Husten wann.....
Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.
- Oberbauchschmerzen wann.....
Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.
- Erbrechen wann.....
Wie häufig? ___ mal tägl., ___ mal wöchentl., ___mal monatl.
- sonstige Refluxsymptome: _____

Einschränkung der Lebensqualität im Alltag durch Refluxbeschwerden: (0= gar nicht, 5=extrem) ____

Fühlen Sie sich durch Refluxsymptome im Schlaf gestört ? (0= gar nicht, 5=extrem) ____

Rauchen Sie? Ja Nein

- Weitere Erkrankungen/ Operationen ? Angina pectoris
- schwerwiegende kardiale Erkrankungen: _____
- generalisierte neuromuskuläre Erkrankungen: _____
- operative Eingriffe am Magen: _____
- sonstige Erkrankungen/ Operationen: _____

- Medikamente (Name, Dosierung, seit wann?) :
- β -Blocker: _____
- Magensäure hemmende Medikamente: _____
- sonstige: _____

Nr. 2:

MERKBLATT ZUR MESSUNG VON GALLENSÄUREN IN DER SPEISERÖHRE

(Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Ltd. Arzt Prof. Dr. B. May)

Bei Oberbauchbeschwerden, schlecht heilenden Magenschleimhautentzündungen oder Magengeschwüren kann ein vermehrter Rückfluß von Gallensäuren aus dem Dünndarm die Ursache sein.

Diese Untersuchung dient dem Nachweis eines solchen Rückflusses von Gallensäuren. Die Messung wird mittels einer dünnen Sonde, die durch die Nase in die Speiseröhre vorgeschoben wird, durchgeführt. Dort verbleibt die Sonde über 24 Stunden. Die Daten werden von einem tragbaren Aufzeichnungsgerät erfaßt. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Gerätes und der Sonde müssen einige Verhaltensregeln dringend beachtet werden:

- MEDIKAMENTE: - 48 Stunden vor der Messung, sowie während der Messung sollte jegliche Medikamenteneinnahme unterbleiben (nach Rücksprache mit dem Arzt)
- RAUCHEN: - Während der Messung darf nicht geraucht werden
- NAHRUNG: - Während der Messung sollten keine kalten Flüssigkeiten, sondern nur Getränke mit Zimmertemperatur getrunken werden
- Während der Messung sollte nur Wasser oder Milch getrunken werden
- Folgende Getränke sollten während der Messung grundsätzlich gemieden werden:
**Kaffee, Tee, Cola, Alkoholika,
verdauungsfördernde Getränke**
- Nahrung sollte nur zum Frühstück, Mittagessen und Abendessen eingenommen werden
- ALLGEMEINES: - Das Gerät darf nicht mit Wasser in Berührung kommen
- In das Beschwerdetagebuch sollen alle Ereignisse eingetragen werden

Nr. 3:

Probandenaufklärung

Spektrophotometrische Langzeit - Bilirubinmessung des intestino- ösophagealen Reflux Normwertevaluation und Untersuchungsstandard

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Sie stellen sich freundlicherweise als gesunder Proband für oben genannte Studie zur Verfügung. Sinn dieser Studie ist es, weitere Kenntnisse zu erlangen bezüglich der verschiedenen Schädigungsmechanismen der Speiseröhre bei der sogenannten Refluxkrankheit. Bisher konnte standardisiert lediglich das schleimhautschädigende Zurückfließen der Magensäure in die Speiseröhre zuverlässig gemessen werden. Es gibt jedoch seit langer Zeit wichtige Hinweise, daß dies nur ein Teilaspekt der sogenannten Refluxkrankheit ist. Neuere Daten weisen insbesondere darauf hin, daß bei verschiedenen Erkrankungen auch das Zurückfließen von Sekret aus dem Dünndarm über den Magen in die Speiseröhre einen mitwirkend schleimhautschädigenden Einfluß hat.

Bisher war es nicht gelungen, dieses Zurückfließen der Dünndarmverdauungssäfte zuverlässig zu erfassen. Erst die Entwicklung eines tragbaren Meßgerätes, wie es in dieser Studie verwendet werden soll, ermöglicht solch eine Langzeitmessung. In dieser Studie sollen unter anderem anhand Ihrer Daten Normalwerte geschaffen werden und ein Untersuchungsstandard etabliert werden. Gleichzeitig wird auch der Säurerückfluß aus dem Magen in die Speiseröhre erfaßt.

Dazu wird je eine ca. 2 mm dicke Sonde über die Nase in die Speiseröhre eingeführt und ca. 5 cm über dem Ende der Speiseröhre plaziert. Die Position der Hochdruckzone am Ende der Speiseröhre wird vorher ebenfalls mittels einer Sonde innerhalb weniger Minuten ermittelt.

Das Plazieren dieser Sonden durch die Nase in die Speiseröhre wird in der Regel gut toleriert. Unangenehm ist lediglich meist die Passage der ersten 5 cm durch die Reizung der nasalen Schleimhaut. Gelegentlich kann es zu leichten Abschürfungen der Nasenschleimhaut kommen. Ein Fremdkörpergefühl im Bereich des Rachens verliert sich nach ca. einer ¼ Stunde, sodaß selbst ältere Probanden solch eine Sonde in der Regel problemlos über 24 Stunden tragen können.

Diese Art der Messung wird in unserer Abteilung seit mehr als einem Jahrzehnt regelmäßig und ohne gehäufte schwerwiegende Komplikationen angewendet. Zur Klärung klinischer Fragestellungen wurden deshalb bereits mehrere tausend Untersuchungen ähnlicher Art durchgeführt.

Sie werden vor der Untersuchung nochmalig genauestens über den Sinn und Zweck, sowie über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Aus rechtlichen Gründen bitten wir Sie, Ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie per Unterschrift zu belegen.

Bochum, den
.....
Arzt
.....
Proband

Nr. 4:

Einverständniserklärung und Bestätigung des Aufklärungsgesprächs zur Studie:

Spektrophotometrische Langzeit-Bilirubinmessung des intestino-ösophagealen
Reflux

Hiermit bestätige ich, daß ich am 1999
ein Aufklärungsgespräch über den Sinn und Zweck, sowie die Durchführung
der o.g. Studie mit Frau/ Herrn geführt habe.
Mir ist klar, daß ich jederzeit von der Teilnahme an der Studie zurücktreten
kann, ohne daß mir hieraus ein Nachteil entsteht.
Den Inhalt des Aufklärungsgesprächs habe ich verstanden.
Ich weiß, daß ich mich bei Fragen jederzeit an den behandelnden Arzt wenden
kann.
Ich bin mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Bochum, den

(Aufkleber)

Unterschrift des Patienten:

Unterschrift des Arztes:

Nr. 5:

BESCHWERDEN WÄHREND DER LANGZEIT-ÖSOPHAGUS-PH-METRIE

BERGMANNSSHEIL-BOCHUM, UNIVERSITÄTSKLINIK

(Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Ltd. Arzt: Prof. Dr. med. B. May)

Name, Vorname:

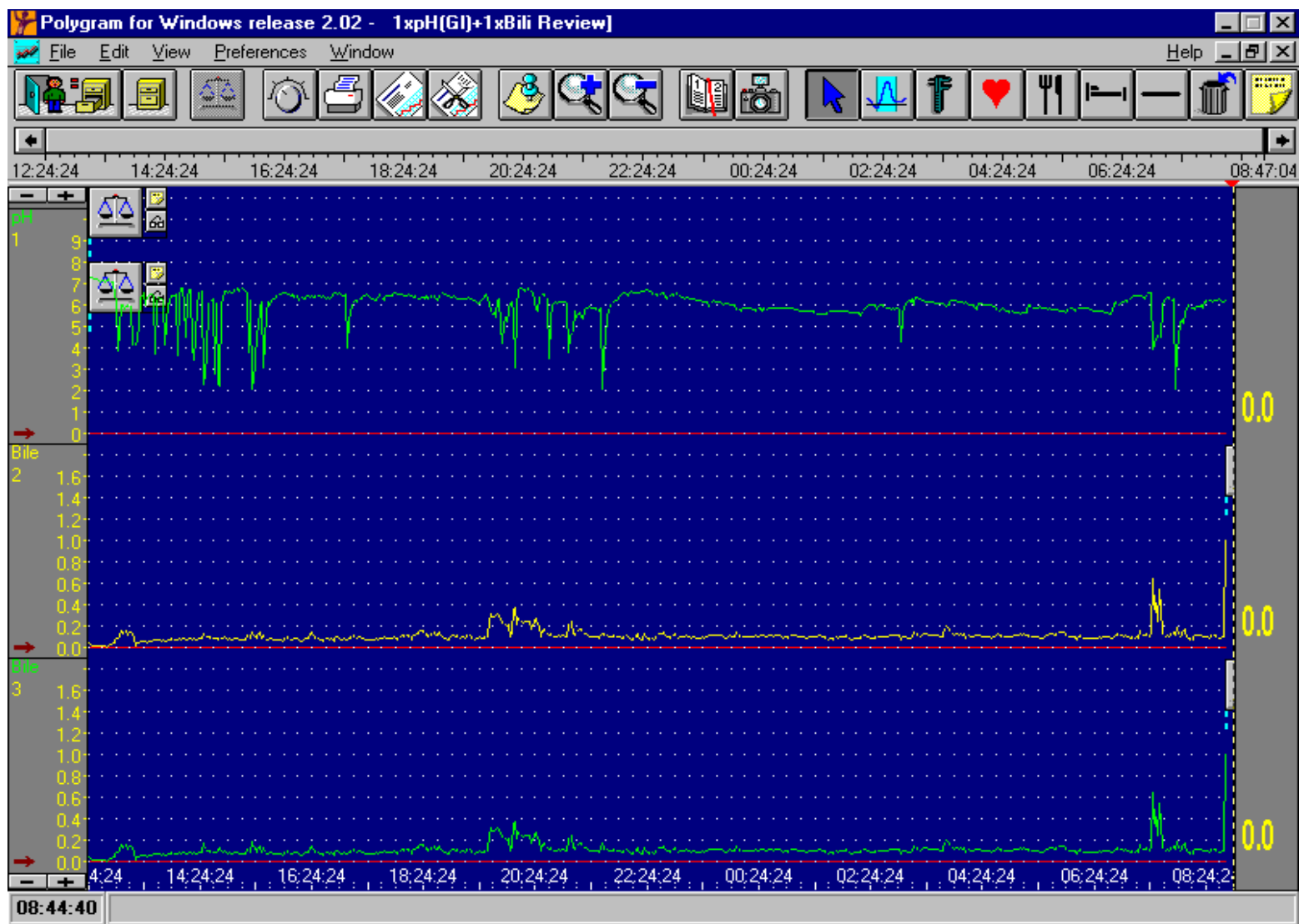
Station/ Hausarzt:

Geb.- Datum:

Datum der Untersuchung:

	HUSTEN	AUFSTOßEN	SODBRENNEN		LUFTNOT		SCHMERZEN		MAHLZEITEN		LIEGEND	
			von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												
Uhrzeit												

Nr. 6:



VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) *Armstrong D; Emde C; Blum AL* Gastroesophageal reflux disease and pH monitoring. *Gastroenterology* 1991;7:545-556
- 2) *Attwood SE; Ball CS; Barlow AP; Jenkinson L; Norris TL; Watson A* Role of intragastric and intraoesophageal alkalinisation in the genesis of complications in Barrett's columnar lined lower oesophagus. *Gut* 1993 Jan;34(1):11-5
- 3) *Attwood SE; De Meester TR; Bremner CG; Barlow AP; Hinder RA* Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989 Oct;106(4):764-70
- 4) *Baldini F; Falciai R; Scheggi A; Bechi P* A new fiber-optic sensor for bile reflux. *Proc. Optical Fibre Sensors (OFS`88)* (New Orleans, Louisiana) Norwood, Massachusetts: Artech House,1988:353-6
- 5) *Barlow AP; Hinder RA; De Meester TR; Fuchs K* Twenty-four-hour gastric luminal pH in normal subjects: influence of probe position, food, posture, and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1994 Nov;89(11):2006-10
- 6) *Barrett MW; Meyers JC; Watson DI; Jamieson GG* Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitec fiberoptic system. *Dis Esophagus* 2000;13(1):44-50
- 7) *Barrett MW; Meyers JC; Watson DI; Jamieson GG* Dietary interference with the use of Bilitec to assess bile reflux. *Dis Esophagus* 1999;12(1):60-4
- 8) *Bechi P* Bilitec and "quantitation" of reflux: further acid comments. *Gastroenterology* 1995 Sep;109(3):1023-4
- 9) *Bechi P* Fiberoptic measurement of 'alkaline' gastro-esophageal reflux: technical aspects and clinical indications. *Dis Esophagus* 1994;7:131-138
- 10) *Bechi P; Cianchi F* Technical aspects and clinical indications of 24-hour intragastric bile monitoring. *Hepatogastroenterology* 1999 Jan-Feb;46(25):54-9

- 11) *Bechi P; Falciai R; Baldini F; Cosi F; Pucciani F; Boscherini S* A new fiberoptic sensor for ambulatory entero-gastric reflux detection. In: *Fiber Optic Medical and Fluorescent Sensors and Applications*. A Katzir (ed). Bellingham, Wash. Proc SPIE 1648;Jan.1992,pp130-135
- 12) *Bechi P; Falciai R; Baldini F; Cosi F; Pucciani F; Travaglini F; Boscherini S* Ambulatory assessment of enterogastric and non-acid gastroesophageal reflux by means of a fiber optic sensor. *Esophageal, Gastric, and Duodenal Disorders* April1992:A39
- 13) *Bechi P; Pucciani F; Baldini F; Cosi F; Falciai R; Mazzanti R; Castagnoli A; Passeri A; Boscherini S* Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993 Jul;38(7):1297-306
- 14) *Bedienanleitung für den Bilitec 2000*. Synectics GmbH, Stockholm
- 15) *Berthold H* *Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie*. Gustav Fischer Verlag Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm; 1. Aufl., 1999
- 16) *Bittinger M; Barnert J; Demharter R; Wienbeck M* 24-hour oesophageal motility in gastro-oesophageal reflux disease (GORD): increased occurrence of simultaneous contractions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 Mar;8(3):201-4
- 17) *Blue PW; Jackson JH; Ghaed N* Duodenogastroesophageal reflux. Demonstration with Tc-99m DISIDA imaging. *Clin Nucl Med* 1984 Apr;9(4):238-9
- 18) *Blum AL; Siewert JR* *Refluxtherapie; Gastroösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, 1981
- 19) *Bortolotti M; Abbati A; Turba E; Pozzato R; Bersani G; Labo G* 99mTc-HIDA dynamic scintigraphy for the diagnosis of gastroesophageal reflux of bile. *Eur J Nucl Med* 1985;10(11-12):549-50

- 20) *Brunner H* Physiologie der ösophagealen Motilität. *Z Gastroenterol* 1990 Apr; 28 Suppl 1:49-51; discussion 70-1
- 21) *Byrne JP; Romagnoli R; Bechi P; Attwood SE; Fuchs KH; Collard JM* Duodenogstric reflux of bile in health: the normal range. *Physiol Meas* 1999 May;20(2):149-58
- 22) *Caldwell MT; Byrne PJ; Brazil N; Crowley V; Attwood SE; Walsh TN; Hennessy TP* An ambulatory bile reflux monitoring system: an in vitro appraisal. *Physiol Meas* 1994 Feb;15(1):57-65
- 23) *Caldwell MT; Lawlor P; Byrne PJ; Walsh TN; Hennessy TP* Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1995 May;82(5):657-60
- 24) *Castell DO* Diagnosis of noncardiac chest pain in older patients. *Geriatrics* 1985 Oct;40(10):61-3,67,70
- 25) *Champion G; Richter JE; Vaezi MF; Singh S; Alexander R* Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994 Sep;107(3):747-54
- 26) *Champion MC* Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep;11 Suppl B:55B-65B
- 27) *Chiba N* Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: A systematic overview. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep; 11 Suppl B:66B-73B
- 28) *Clemente G; Manni R; Vecchio FM; Rizzo S; Furgiuele S; Perrotti P; Crucitti F* Effect of different fractions of alkaline reflux on the gastric stump and the esophagus: an experimental research on pigs. *J Surg Res* 1990 Feb;48(2): 121-6

- 29) *Csendes A; Braghetto I; Burdiles P; Puente G; Korn O; Diaz JC; Maluenda F* Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: clinical, radiologic, endoscopic, manometric, and acid reflux test analysis before and late after operation. *Surgery* 1998 Jun; 126(6): 645-657
- 30) *Csendes A; Burdiles P; Braghetto I; Korn O; Diaz JC; Rojas J* Early and late results of the acid suppression and duodenal diversion operation in patients with Barrett's esophagus: analysis of 210 cases. *World J Surg* 2002 May;26(5):566-76
- 31) *Cuomo R; Koek G; Sifrim D; Janssens J; Tack J* Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000 Dec;45(12):2463-9
- 32) *Da Costa PM; Godinho F; Veiga-Fernandes F* Gastro-oesophageal and bile-reflux - simultaneous quantitative assessment with gastric and gallbladder emptying evaluation: clinical applicability of a new computerized gammagraphic method. *Nucl Med Commun* 1992 Nov;13(11):817-23
- 33) *Dai F; Gong J; Zhang R; Luo JY; Zhu YL; Wang XQ* Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring. *Worl J Gastroenterol* 2002 Apr;8(2): 382-4
- 34) *De Caestecker JS* Measuring duodenogastro-oesophageal reflux (DGOR). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 Dec;9(12):1141-3
- 35) *De Meester TR* Barrett`s esophagus. *Surgery* 1993 Mar;113(3):239-41
- 36) *De Meester TR* Fiberoptic sensor for bilirubin. *Am J Surg* 1995 Sep;170(3): 310-2
- 37) *De Meester TR; Johnson LF; Joseph GJ* Patterns of gastro-esophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976;184:459-470
- 38) *De Meester TR; Wang CI; Wernly JA* Technique, indications, and clinical use of 24-hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:656-670

- 39) *De Vault KR* Esophageal alkaline reflux: Does the bell toll? *Am J Gastroenterol* 1995 Feb;90(2):178-180
- 40) *Digitrapper Mk III* Langzeit-pH-Metriesystem 4-kanalig, Bedienungsanleitung. Medtronic GmbH, Düsseldorf
- 41) *Donahue PE* Basic considerations in gastroesophageal reflux disease. *Surgical Clin North Am* 1997 Oct;77(5):1017-40
- 42) *Emde C; Garner A; Blum AL* Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations. *Gut* 1987 Sep;28(9):1177-88
- 43) *Fein M* Duodenogastroesophageal reflux parallels acid and not alkaline exposure in the esophagus and contributes to complications of reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996 Aug;91(8):1663-4
- 44) *Fein M; Fuchs KH; Bohrer T; Freys SM; Thiede A* Fiberoptic technique for 24-hour bile reflux monitoring. Standards and normal values for gastric monitoring. *Dig Dis Sci* 1996 Jan;41(1):216-25
- 45) *Fein M; Ireland AP; Ritter MP; Peters JH; Hagen JA; Bremner CG; De Meester TR* Duodenogastric Reflux Potentiates the Injurious Effects of Gastroesophageal Reflux. *J Gastrointest Surg* 1997 Jan;1(1):27-33
- 46) *Fein M; Ritter MP; Peters JH; De Meester TR; Gadenstatter M; Mason RJ; Bremner CG* The optimal absorbance threshold for spectrophotometric bilirubin monitoring (Bilitec) in the esophagus. *Dig Dis Week Abstract Book* 1997
- 47) *Fiorucci S; Distrutti E; Di Matteo F; Brunori P; Santucci L; Mallozzi E; Bigazzi U; Morelli A* Circadian variations in gastric acid and pepsin secretion and intragastric bile acid in patients with reflux esophagitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 1995 Feb;90(2):270-6

- 48) *Fraser-Moodie CA; Norton B; Gornall C; Magnago S; Weale AR; Holmes GKT* Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337-40
- 49) *Fuchs KH; Stein HJ; Thiede A* Gastrointestinale Funktionsstörungen - Diagnose, Operationsindikation, Therapie. Springer, Berlin Heidelberg 1997
- 50) *Girelli CM; Cuvello P; Limido E; Rocca F* Duodenogastric reflux: An update. *Am J Gastroenterol* 1996 Apr;91(4):648-53
- 51) *Gotley DC; Morgan AP; Ball D; Owen RW; Cooper MJ* Composition of gastro-oesophageal refluxate. *Gut* 1991 Oct;32(10):1093-9
- 52) *Hahn EG; Riemann JF* Klinische Gastroenterologie. 1996;1:554-6, Georg Thieme Verlag Stuttgart NewYork
- 53) *Harmon JW; Doong T; Gadacz TR* Bile acids are not equally damaging to the gastric mucosa. *Surgery* 1978 Jul;84(1):79-86
- 54) *Heilmann KL* Refluxerkrankungen der Speiseröhre. *Leber Magen Darm* 1983 Sep;13(5):182-93
- 55) *Herzog D* Ist alkalischer gastroösophagealer Reflux eine Ursache für Ösophagitiden? *Z Gastroenterol* 1997 Dec;35(12):1093-100
- 56) *Hunt RH* Controversial issues in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep;11 Suppl B:87B-90B
- 57) *Iftikhar SY; Ledingham S; Evans DF; Yusuf SW; Steele RJ; Atkinson M; Hardcastle JD* Alkaline gastro-oesophageal reflux: dual probe pH monitoring. *Gut* 1995 Oct;37(4):465-70
- 58) *Inculet R* Role of surgery in the management of gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep;11 Suppl B:74B-77B

- 59) *Ireland AP; Bremner CG; De Meester TR* Bile reflux in Barrett's esophagus: the chicken or the egg? *Am J Gastroenterol* 1996 Jan;91(1):172-3
- 60) *Jamieson JR; Stein HJ; De Meester 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
- 61) *Janssens J; Sifrim D* Spontaneous transient lower esophageal sphincter relaxations: a target for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1995 Nov;109(5):1703-6
- 62) *Jaspersen D; Micklefield G* Gastroösophagealer Reflux und assoziierte Atemwegserkrankungen. *Dt Ärzteblatt* 1997;94:A915-916
- 63) *Johnsson F; Joelsson B; Floren CH; Nilsson A* Bile salts in the esophagus of patients with esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988 Aug;23(6):712-6
- 64) *Just RJ; Leite LP; Castell DO* Changes in overnight fasting intragastric pH show poor correlation with duodenogastric bile reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol* 1996 Aug;91(8):1567-70
- 65) *Kauer WK; Burdiles P; Ireland AP; Clark GW; Peters JH; Bremner CG; De Meester TR* Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated GERD? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin. *Am J Surg* 1995 Jan;169(1):98-103; discussion 103-4
- 66) *Kauer WK; Peters JH; De Meester TR; Feussner H; Ireland AP; Stein HJ; Siewert RJ* Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1997 Nov;122(5):874-81

- 67) *Kauer WK; Peters JH; De Meester TR; Ireland AP; Bremner CG; Hagen JA* Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995 Oct;222(4):525-31; discussion 531-3
- 68) *Kikendall JW; Evaul J; Johnson LF* Effect of cigarette smoking on gastrointestinal physiology and non-neoplastic digestive disease. *J Clin Gastroenterol* 1984 Feb;6(1):65-79
- 69) *Kreienbrock L; Schach S* Biometrie, Epidemiologische Methoden. Gustav Fischer Verlag Stuttgart Jena NewYork 1995
- 70) *Krönert T; Kähler G; Adam G; Scheele J* Fiberoptische Messungen mit einer Bilitec-Sonde zur Quantifizierung des Gallerefluxes nach aboraler Magenresektion. *Zentralbl Chir* 1998;123(3):239-44
- 71) *Layer P; Berges F; Camilleri M; Ohe M; Erckenbrecht JF; Goebell H* Gastroenterologie. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1992:187-190
- 72) *Lemire S* Assessment of clinical severity and investigation of uncomplicated gastroesophageal reflux disease and noncardiac angina-like chest pain. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep;11 Suppl B:37B-40B
- 73) *Lillemoe KD; Johnson LF; Harmon JW* Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 1983 Sep;85(3):621-8
- 74) *Marshall RE; Anggiansah A* Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1996 Mar;83(3):425-6
- 75) *Marshall RE; Anggiansah A; Owen WA; Owen WJ* The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997 Feb;40(2):182-7

- 76) *Marshall RE; Anggiansah A; Owen WA; Owen WJ* The temporal relationship between oesophageal bile reflux and pH in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 May;10(5):385-92
- 77) *Marshall RE; Anggiansah A; Owen WJ* Bile in the oesophagus: clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg* 1997 Jan;84(1):21-8
- 78) *Marshall RE; Owen WJ* The use of different absorption thresholds in Bilitec 2000 analysis. *Ann Surg* 1997 Jan;225(1):135-6
- 79) *Martinez de Haro L; Ortiz A; Parrilla P; Munitiz V; Molina J; Bermejo J; Rios A* Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001 Jan;233(1):34-8
- 80) *Mattioli S; Felice V; Pastina M; Pilotti V; D'Ovidio F; Bacchi ML; Gozzetti G* Duodenogastric and non acid gastro-oesophageal reflux in patients with reflux oesophagitis. *Hepatogastroenterology* 1995 Jul-Aug;42(4):360-6
- 81) *Mattioli S; Pilotti V; Felice V; Lazzari A; Zannoli R; Bacchi ML; Loria P; Tripodi A; Gozzetti G* Ambulatory 24-hr pH monitoring of esophagus, fundus, and antrum. A new technique for simultaneous study of gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 1990 Aug;35(8):929-38
- 82) *May B; Micklefield G; Schött D* Ösophagusmotilitätsstörungen, gastroösophagealer Reflux und obstruktive Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 1991;45:389-391
- 83) *Meining A; Classen M* Gastroösophageale Refluxkrankheit. *Internist* 12,1998;39:1215-22
- 84) *Micklefield GH; May B* Manometric studies of the esophagus in healthy subjects of different age groups. *Dtsch Med Wochenschr* 1993 Oct 29;118(43):1549-54
- 85) *Micklefield GH; Schött D; May B* Gastroösophagealer Reflux und Beteiligung der Atemwege. *Pneumologie* 1996;50:430-436

- 86) *Mittal RK; McCallum RW* Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988 Sep;95(3):593-9
- 87) *Morris GP; Feldman MJ; Barclay RL; Paterson WG* Esophagitis as the outcome of progressive failures of the defensive repertoire. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep;11 Suppl B:28B-36B
- 88) *Müller-Lissner S; Koelz HR* *Dyspepsiefibel*. Springer, Berlin Heidelberg NewYork 1991
- 89) *Nehra D; Howell P; Williams CP; Pye JK; Beynon J* Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999 May;44(5):598-602
- 90) *Nehra D; Watt P; Pye JK; Beynon J* Automated oesophageal reflux sampler- a new device used to monitor bile acid reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *J Med Eng Technol* 1997 Jan-Feb;21(1):1-9
- 91) *Oberg S; Clark GW; De Meester TR* Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. *Hepatogastroenterology* 1998 Sep-Oct;45(23):1348-56
- 92) *Okholm M; Sorensen H; Wallin L; Boesby S* Bile reflux into the esophagus. Bilitec 2000 measurements in normal subjects and in patients after Nissen fundoplication. *Scand J Gastroenterol* 1999 Jul;34(7):653-7
- 93) *Ostrow JD* Bilitec to quantitate duodenogastric reflux: is it valid? *Gastroenterology* 1995 Apr;108(4):1332-4
- 94) *Osugi H; Kaseno S; Takada N; Takemura M; Kisida S; Okuda E; Ueno M; Tanaka Y; Fukuhara K; Kinoshita H* Clinical significance of ambulatory intraesophageal bilirubin monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Nippon Rinsho* 2000 Sep;58(9):1823-6

- 95) *Pellegrini CA; De Meester TR; Wernly JA; Johnson LF; Skinner DB* Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1978 Feb;135(2):177-84
- 96) *Pera M; Trastek VF; Carpenter HA; Fernandez PL; Cardesa A; Mohr U; Pairolero PC* Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993 Jun;55(6):1386-92; disc 1392-3
- 97) *Peters JH; De Meester TR; Kauer WKH; Ireland AP; Bremner CG; Hagen JA* Role of duodenal juice in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997 Jan;225(1):136
- 98) *Pfaffenbach B; Hullerum J; Orth KH; Langer M; Stabenow-Lohbauer U; Lux G* Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus, and in reflux disease. *Z Gastroenterol.* 2000 Jul;38(7):565-70
- 99) *Quigley EM* Bad bile in the esophagus: gastroesophageal reflux or duodenogastric reflux? *Gastroenterology* 1996 Jan;110(1):323-4
- 100) *Ritter MP; Oberg S; De Meester; Peters JH; Gadenstatter M; Crookes PF; Fein M; Bremner CG* Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1998 Dec;2(6):547-53
- 101) *Roarty TP; McCallum RW* 'Alkaline' gastroesophageal reflux – A clinical entity? *Dis Esophagus* 1994;7:73-79
- 102) *Roesch W* Cost-effectiveness of H. pylori eradication. *J Physiol Pharmacol* 1996 Mar;47(1):71-7
- 103) *Romero Y; Cameron AJ; Locke GR; Schaid DJ; Slezak JM; Branch CD; Melton LJ* Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997 Nov;113(5):1449-56
- 104) *Rühl A; Erckenbrecht JF* Therapeutische Ansätze bei gastro-ösophagealer Refluxkrankheit. *Z Gastroenterol (Suppl.1)* 1990;28:60-6

- 105) *Salo JA; Kivilaakso E* Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis. *Surgery* 1983 Apr;93(4):525-32
- 106) *Salo JA; Kivilaakso E* Role of luminal H⁺ in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery* 1982 Jul;92(1):61-8
- 107) *Sasaki T; Sugihara T; Makuuchi Y; Mitomi T; Miwa T; Sakakibara K* Evaluation of Roux-en-Y gastrojejunostomy to prevent post-operative reflux esophagitis. *Dis Esophagus* 1994;7:103-106
- 108) *Sato T; Miwa K; Sahara H; Segawa M; Hattori T* The sequential model of Barrett's esophagus and adenocarcinoma induced by duodeno-esophageal reflux without exogenous carcinogens. *Anticancer Res* 2002 Jan-Feb;22(1A):39-44
- 109) *Schmidt C; Baumeister B* Die gastroösophageale Refluxkrankheit. *Dtsch med Wochenschr* 1999;124:56-61
- 110) *Schumpelick V* Duodenogastraler Reflux - eine aktuelle Bilanz. *Zentralbl Chir* 1985;110(5):257-70
- 111) *Seefeld U; Krejs GJ; Siebenmann RE; Blum AL* Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. *Am J Dig Dis* 1977 Nov;22(11):956-64
- 112) *Sharma P; Sampliner R* GERD, DGER, or both in Barrett's esophagus? *Am J Gastroenterol* 1997 May;92(5):903-4
- 113) *Siegrist PW; Krejs GJ; Blum AL* Symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Dtsch Med Wochenschr* 1974 Oct 18;99(42):2088-94
- 114) *Siewert JR; Ottenjahn R; Heilmann K* Therapie und Prophylaxe der Refluxösophagitis. *Z Gastroenterologie* 1986;24:381-95
- 115) *Singh S; Bradley LA; Richter JE* Determinants of oesophageal 'alkaline' pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1993 Mar;34(3):309-16

- 116) *Stein HJ; Barlow AP; De Meester TR; Hinder RA* Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/ alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992 Jul;216(1):35-43
- 117) *Stein HJ; Feussner H* Diagnostic approach to 'alkaline' gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 1994;7:80-86
- 118) *Stein HJ; Feussner H; Kauer W; De Meester TR; Siewert JR* Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. *Am J Surg* 1994 Jan;167(1):163-8
- 119) *Stein HJ; Hoeft S; De Meester TR* Reflux and motility pattern in Barrett's esophagus. *Dis Esoph* 1992;5:21-8
- 120) *Stein HJ; Hoeft S; Korn O; Siewert JR; De Meester TR* Gastroduodenal function in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1995;8:205-210
- 121) *Stein HJ; Kauer W; Feussner H; Siewert JR* Bile acids as components of the duodeno-gastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999 Jan-Feb;46(25):66-73
- 122) *Stein HJ; Kauer W; Feussner H; Siewert JR* Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus and effect of Nissen fundoplication. *Dig Dis Week Abstract Book* 1997
- 123) *Stein HJ; Kraemer SJ; Feussner H; Siewert JR* Quantifizierung des intestino-oesophagealen Refluxes mit einer fiberoptischen Bilirubin-Meßsonde. *Z Gastroenterol* 1994 May;32(5):247-51
- 124) *Stein HJ; Siewert JR* Endobrachyösophagus, Pathogenese, Epidemiologie und maligne Degeneration. *Dtsch Med Wochenschr* 1993 Apr 8;118(14):511-9
- 125) *Stein MR; Towner TG; Weber RW; Mansfield LE; Jacobson KW; McDonnell JT; Nelson HS* The effects of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 1980;45:238-41

- 126) *Stipa F; Stein HJ; Feussner H; Kraemer S; Siewert JR* Assessment of non-acid esophageal reflux: comparison between long-term reflux aspiration test and fiberoptic bilirubin monitoring. *Dis Esophagus* 1997 Jan;10(1):24-8
- 127) *Stoker DL; Williams JG* Alkaline reflux oesophagitis. *Gut* 1991 Oct;32(10):1090-2
- 128) *Straathof JWA; Farsi S; Lamers CBHW; Masclee AAM* Duodeno-gastro (-esophageal) reflux in reflux disease and in Barrett`s esophagus. *Gastroenterol* 1998;114:A295
- 129) *Thomas H; Wilhelm L; Petermann J; Rosenbaum KD; Lorenz D* Simultane Langzeitmessung des duodenogastralen Refluxes und der gastroduodenalen Motilität. *Chirurg* 1997 Jun;68(6):618-23
- 130) *Timmer R; Breumelhof R; Nadorp JH; Smout AJ* Oesophageal motor response to reflux is not impaired in reflux oesophagitis. *Gut* 1993 Mar;34(3):317-20
- 131) *Tougas G; Armstrong D* Efficacy of H₂ receptor antagonists in the treatment of gastroesophageal reflux disease and its symptoms. *Can J Gastroenterol* 1997 Sep;11 Suppl B:51B-54B
- 132) *Tovar JA; Wang W; Eizaguirre I* Simultaneous gastroesophageal pH monitoring and the diagnosis of alkaline reflux. *J Pediatr Surg* 1993 Oct;28(10):1386-91; discussion 1391-2
- 133) *Tromm A; Micklefield GH; Huppe D* Bronchopulmonary manifestations of gastroenterologic and hepatic diseases. *Med Klin* 1997 Dec 15;92(12):720-5
- 134) *Tuil S; Soulliac P; Glikmanas G; Glikmanas M; Tuilier F; Prat B* Ambulatory 24-hr spectrophotometry monitoring (BILITEC) for duodenogastric reflux study. Preliminary results. *Centre Hospitalier de Meaux*.77 108 Meaux.France, 1995
- 135) *Vaezi MF; Lacamera RG; Richter JE* Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994 Dec;267(6 Pt 1):G1050-7

- 136) *Vaezi MF; Richter JE* Bile reflux in columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997 Sep;26(3):565-82
- 137) *Vaezi MF; Richter JE* Bilitec to quantitate duodenogastric reflux: is it valid? *Gastroenterology* 1995 Apr;108(4):1334
- 138) *Vaezi MF; Richter JE* Contribution of acid and duodenogastro-oesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partial gastrectomy patients. *Gut* 1997 Sep;41(3):297-302
- 139) *Vaezi MF; Richter JE* Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med* Dec 3;111 Suppl 8A:1605-1685
- 140) *Vaezi MF; Richter JE* Fiberoptic sensor for bilirubin. *Am J Surg* 1995 Sep;170(3):310-2
- 141) *Vaezi MF; Richter JE* Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996 Nov;111(5):1192-9
- 142) *Vaezi MF; Richter JE* Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995 Jun;117(6):699-704
- 143) *Vaezi MF; Singh S; Richter JE* Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995 Jun;108(6):1897-907
- 144) *Van Vaerenbergh W; Tack J; Geboes K; Gevers AM; Rutgeerts P; Lerut T; Janssens J* Microscopic Barrett's esophagus: relationship to acid and bile reflux in man. *Gastroenterol* 1998;114:A322
- 145) *Waring JP; Legrand J; Chinichian A; Sanowski RA* Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1990 Jun;35(6):759-62
- 146) *Watson DI; Smythe A; Mangnall YF; Johnson AG* Detection of duodenal fluid in the oesophagus with a sodium ion selective electrode. *J Gastroenterol Hepatol* 1996 May;11(5):486-90

- 147) *Weusten BL; Akkermans LM; van Berge-Henegouwen GP; Smout AJ* Dynamic characteristic of gastro-oesophageal reflux in ambulatory patients with gastro-oesophageal reflux disease and normal control subjects. *Scand J Gastroenterol.* 1995 Aug;30(8):731-7
- 148) *Wright RA; Miller SA; Corsello BF* Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990 Jul;99(1):71-3
- 149) *Zaninotto G; De Meester TR; Schwizer W; Johannsson KE; Cheng SC* The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155:104-11

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. May für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit in seiner Abteilung.

Die Idee zu dieser Arbeit ging aus von Herrn Dr. med. V. Meister in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. E. Almus. Beiden, sowie Herrn Dr. med. T. Brechmann, möchte ich für die kontinuierliche Betreuung während der Erstellung der Dissertation herzlich danken.

Mein Dank geht auch an Anette Kühl und an Angelika Beckmann für die freundschaftliche Hilfe bei der Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit.

Für die ausdauernde Unterstützung und für viel Verständnis bedanke ich mich außerdem bei: Friederike Grete, Stefanie Placke, Bernd Sczepanski, Katja Haumann, Jochen Bühner und Jörg Rauh.

Der größte Dank gebührt jedoch meinen Eltern, auf deren Hilfe ich immer zählen konnte.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Katja Yvonne Bertz
Geburtsdatum	22. Februar 1974
Geburtsort	Schwerte/ Ruhr
Wohnort	Hengser Weg 66 D- 59439 Holzwickede

Schulische Ausbildung

1980 - 1984	Paul-Gerhardt-Grundschule, Holzwickede
1984 - 1993	Ernst-Barlach-Gymnasium, Unna
1993	Allgemeine Hochschulreife

Studienverlauf

Okt. 1993 - Mai 2000	Studium der Medizin an der Ruhr-Universität Bochum
Sept. 1995	Ärztliche Vorprüfung
Sept. 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Sept. 1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktische Ausbildung

Famulaturen

März 1996	Famulatur im Evangelischen Krankenhaus Unna Fachgebiet: Chirurgie
Sept. 1996	Famulatur im Katharinen-Hospital Unna Fachgebiet: Innere Medizin/ Kardiologie
März 1997	Famulatur im Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich Fachgebiet: Pädiatrie/ Neonatologie
Juli 1997	Famulatur im Sunderland Royal Hospital, England Fachgebiet: Gynäkologie/ Geburtshilfe

Sept. 1997 Famulatur im Krankenhaus Bergmannsheil
Bochum Fachgebiet: Innere Medizin

Febr. 1998 Famulatur im Krankenhaus Bludenz, Österreich
Fachgebiet: Anästhesie

Praktisches Jahr

04/ 99 - 08/ 99 Sunderland Royal Hospital, England
Fachgebiet: Innere Medizin/ Geriatrie,
Cons. Clinical Director D. Hambleton,
Cons. H. Mitchison

08/ 99 - 11/ 99 Allgemeines Krankenhaus Hagen
Fachgebiet: Anästhesie
Dr. med. W. Termeer

11/ 99 - 03/ 00 Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich
Fachgebiet: Chirurgie/ Unfallchirurgie
Univ.-Prof. Dr. G. Zimmermann
Prim. Dr. D. Fink

Arzt im Praktikum

09/ 00 - 02/ 01 Ärztin im Praktikum
Fachgebiet Anästhesie
Knappschafts-Krankenhaus Recklinghausen
Prof. Dr. med. R. Schlimgen

03/ 01 - 02/ 02 Ärztin im Praktikum
Fachgebiet Anästhesie
Allgemeines Krankenhaus Hagen
Dr. med. W. Termeer

Weiterbildung

Dez. 2001 Qualifikation Fachkunde Rettungsdienst

03/ 02 – 07/02 Weiterbildungsassistentin
Fachgebiet Anästhesie
Allgemeines Krankenhaus Hagen
Dr. med. W. Termeer

Seit 08/ 02 Weiterbildungsassistentin
Fachgebiet Anästhesie
Landeskliniken Salzburg
Hofrat Prim. Univ.-Prof. Dr. G. Pauser