

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung bei Patienten mit refraktärer Refluxkrankheit

Kristina Waller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1. apl. Prof. Dr. A. G. Meining
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 21.07.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.09.2009
angenommen.

***Diese Arbeit möchte ich meinem Vater,
Herrn Dr. med. Alois Waller, widmen.***

Inhaltsverzeichnis

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>3</u>
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	<u>5</u>
<u>Tabellenverzeichnis</u>	<u>5</u>
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>6</u>
<u>1 Einleitung</u>	<u>7</u>
1.1 DEFINITION DER GERD	7
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND SYMPTOMATIK	7
1.3 PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE	8
1.4 THERAPIE	10
1.5 DIAGNOSTIK	11
1.5.1 ANAMNESE, MANOMETRIE, ENDOSKOPIE, PPI-TEST	11
1.5.2 LANGZEIT-PH-METRIE	14
1.5.3 IMPEDANZMESSUNG	15
<u>2 Fragestellung</u>	<u>20</u>
<u>3 Patienten, Material und Methoden</u>	<u>21</u>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENMATERIAL	21
3.2 STUDIENDESIGN	21
3.2.1 STUDIENABLAUF	21
3.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
3.2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN	22
3.3 MATERIAL UND METHODEN	23
3.3.1 KOMBINIERTE 24H-PH-METRIE/IMPEDANZMESSUNG	23

3.3.2	ÖSOPHAGOGASTRODUODENOSKOPIE	25
3.3.3	STANDARDISIERTER FRAGEBOGEN	26
3.4	AUSWERTUNG UND STATISTIK	26
4	<u>Ergebnisse</u>	<u>27</u>
4.1	ERGEBNISSE DER PH-METRIE UND IMPEDANZMESSUNG	27
4.1.1	PATHOLOGISCHE MESSUNG VERSUS NORMALE MESSUNG	27
4.1.2	ANAMNESTISCHE DATEN	28
4.1.3	RISIKOFAKTOREN DER REFLUXERKRANKUNG	29
4.1.4	SYMPTOMINDEX	30
4.2	FRAGEBOGEN	32
4.3	ERGEBNISSE DER ÖGD	34
4.4	ERGEBNISSE DER WEITEREN THERAPIE UND UNTERSUCHUNG (FOLLOW-UP)	35
5	<u>Diskussion</u>	<u>37</u>
6	<u>Zusammenfassung</u>	<u>49</u>
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>51</u>
8	<u>Anhang</u>	<u>59</u>
	<u>Danksagung</u>	<u>62</u>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Impedanzänderung beim Schlucken und bei Reflux.....	16
Abbildung 2: Impedanzmessung: saurer Reflux	17
Abbildung 3: Impedanzmessung: nicht-saurer Reflux.....	17
Abbildung 4: Bauprinzip des benutzten Messkatheters	24
Abbildung 5: Sleuth Recorder, Dokumentation während der Messung	24
Abbildung 6: Patientenkollektiv	28
Abbildung 7: Symptomindices Gruppe 1 versus Gruppe 2	31
Abbildung 8: Symptomindices Gruppe 1	32
Abbildung 9: Leidensdruck Gruppe 1 versus Gruppe 2	33
Abbildung 10: Beschwerdezeitpunkt Gruppe 1/Gruppe 2	34
Abbildung 11: Symptombesserung Gruppe 1/Gruppe 2	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Refluxösophagitis nach Savary und Miller	12
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Refluxösophagitis nach der Los Angeles-Klassifikation	13
Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs	29
Tabelle 4: Patientendaten und Ergebnisse	30
Tabelle 5: Ergebnisse der ÖGD (Grad der Ösophagitis)	34

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BÖ	Barrett-Ösophagus
BMI	Body-Mass-Index
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ERD	Erosive Refluxerkrankung
et al.	und andere
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
H.p.	Helicobacter pylori
LES	Unterer ösophagealer Sphinkter
NERD	Nicht-erosive Refluxkrankheit
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
s.	siehe
SAP	Symptom-Assoziations-Wahrscheinlichkeit
SI	Symptomindex
TLESRs	Transiente Relaxationen des LES
UES	Oberer ösophagealer Sphinkter

1 Einleitung

1.1 Definition der GERD

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease, GERD) ist eine häufige chronische Erkrankung in den westlichen Industriestaaten, bei der es zu einem pathologischen Reflux von gastralem und/oder duodenalem Inhalt in die Speiseröhre kommt.

Sie wird nach dem internationalen Konsens folgendermaßen definiert [1]:

„Eine gastroösophageale Refluxkrankheit liegt vor, wenn ein Risiko für organische Komplikationen durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux und/oder eine signifikante Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) infolge der Refluxbeschwerden besteht.“

Man unterscheidet hierbei zwischen verschiedenen Formen der GERD. In etwa 60% der Fälle liegt eine nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD, non-erosive reflux disease) vor, das heißt es bestehen gehäuft Refluxbeschwerden, die die Lebensqualität einschränken, ohne dass endoskopisch Erosionen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs nachgewiesen werden können [5]. Die anderen 40% entfallen auf die erosive Refluxkrankheit (ERD, erosive reflux disease), das heißt es liegen makroskopisch erkennbare Epitheldefekte vor.

Eine Komplikation der GERD ist der Barrett-Ösophagus (BÖ), das heißt es liegt eine histologisch gesicherte intestinale Zylinderepithelmetaplasie des distalen Ösophagus vor. Der BÖ gilt als eine Präkanzerose, da sich aus diesem metaplastischen Epithel konsekutiv intraepitheliale Neoplasien bis hin ein invasives Karzinom entwickeln können [30,64,100].

1.2 Epidemiologie und Symptomatik

Die Prävalenz der GERD in der westlichen Bevölkerung liegt bei bis zu 20%, wenn man von mindestens einmal wöchentlichen Refluxbeschwerden ausgeht. Epidemiologische Studien zeigen, dass nahezu 40% der westlichen Population gelegentlich über die zwei Hauptsymptome – Sodbrennen und/oder saures Aufstoßen – klagen [17,32,51,53]. Zudem ist die Lebensqualität von Refluxpatienten

oftmals stark vermindert [31]. Gemäß epidemiologischen Daten ist von einer Häufigkeitszunahme der GERD in den westlichen Industriestaaten auszugehen. Nach Bardhan liegt diese Zunahme nicht allein an den verbesserten diagnostischen Mitteln zur Erkennung einer Refluxkrankheit. Er sieht es als neues Phänomen, als ein Beispiel für eine Krankheit, die sich aufgrund der westlichen Lebensweise weiter entwickelt [5,51,88]. Die Inzidenz in der westlichen Welt wird mit 5 pro 1000 Personenjahre beziffert, wobei die relativ geringe Inzidenzrate bezüglich der hohen Prävalenz auf die Chronizität der Erkrankung hinweist [17]. Parallel zur Häufigkeitszunahme von GERD findet sich auch eine wachsende Zahl an Folgekrankheiten wie dem Barrett-Ösophagus. Dabei spielen die Dauer der Erkrankung, die Intensität der Symptome, das Vorliegen einer Hiatushernie und eine vorherrschende antrale Metaplasie eine große Rolle in der Entstehung [92,98].

Die gaströsophageale Refluxerkrankung kann sich in einem breiten Spektrum von Symptomen äußern. Sie variiert auch bezüglich ihres Schweregrades und der Häufigkeit der Symptomatik, die von gelegentlich auftretenden bis hin zu täglichen, chronisch rezidivierenden Beschwerden reichen kann. Typische Symptome einer GERD sind Sodbrennen und saures Aufstoßen. Daneben können unspezifische Beschwerden wie epigastrische Schmerzen, Dysphagie und Odynophagie auftreten. Des Weiteren kann sich eine GERD auch durch sogenannte atypische („extraösophageale“) Beschwerden äußern. Dazu gehören vor allem der chronische Halsschmerz, Zungenbrennen, rezidivierende Otitiden und Sinusitiden, foetor ex ore, ein unspezifisches Globusgefühl, chronische Heiserkeit wie auch die chronische Bronchitis oder ein therapierefraktäres Asthma bronchiale [22,25,27,78].

1.3 Physiologie und Pathophysiologie

Die Pathogenese von GERD ist multifaktoriell. Sie wird aus einem komplexen Zusammenspiel von Faktoren begünstigt, welche die Säureexposition an der Ösophagusschleimhaut fördern und dabei zu unterschiedlichen Schweregraden der Schleimhautschädigung führen [15]. Neben dem Reflux von Magensäure kann auch nicht- oder schwach-saurer duodener Reflux (v.a. Gallensäuren und Pankreassekret) isoliert oder in Kombination mit saurem Reflux Beschwerden auslösen [12]. Hauptursache stellt die verlängerte Kontaktzeit zwischen Ösophaguskosa und den Sekreten aus Magen und Duodenum dar. Diese wird vor

allem von der ösophagealen Clearance (Selbstreinigungsfunktion) und der Antirefluxbarriere am ösophagogastralen Übergang bestimmt.

Der physiologische Schluckvorgang lässt sich in vier Phasen unterteilen: Willkürlich beeinflussbar sind die orale Vorbereitungsphase (Aufnahme und Zerkleinerung der Nahrung, Bolusformung) und die orale Phase (Transport des Bolus in den Pharynx). Als reflektorische Bewegungskette laufen die pharyngeale Phase (Bolustransport durch den Pharynx in den Ösophagus) und die ösophageale Phase (Bolustransport durch den Ösophagus in den Magen) ab. Während der pharyngealen Phase des Schluckaktes erfolgt eine Relaxation des oberen ösophagealen Sphinkters (upper esophageal sphincter, UES), welcher die letzte Barriere zum Schutz vor gastroösophagealem Reflux bildet. Daneben trägt der UES durch Initiierung der primären Peristaltik der Speiseröhre zur ösophagealen Clearance bei. Während der ösophagealen Phase wird die Nahrung in Richtung Magen weiterbefördert, wobei eine effektive und koordinierte Peristaltik im tubulären Ösophagus erforderlich ist. Während der proximale Anteil der Speiseröhre wie auch der UES durchweg aus Skelettmuskulatur besteht, wird der folgende Abschnitt des Ösophagus progressiv von Faserbündeln glatter Muskulatur durchmischt bis im distalen Teil der Speiseröhre die Tunica muscularis ausschließlich aus glatter Muskulatur gebildet wird [2].

Der untere Ösophagussphinkter (lower esophageal sphincter, LES) ist als Hauptkomponente der Antirefluxbarriere in Ruhe tonisch kontrahiert. Im physiologischen Zustand sollte der Ruhedruck des LES um 10–25 mmHg höher liegen als der intragastrale Druck. Ist dieser nun inadäquat, kann ein pathologischer Reflux begünstigt werden, da gastraler Inhalt in den Ösophagus zurückfließen kann. Beim physiologischen Schluckakt erfolgt eine kurzzeitige Relaxation des LES, damit die Speise in den Magen befördert werden kann. Anschließend wird durch die Kontraktion des LES wieder eine Barriere gegen den Reflux gebildet. Bei GERD-Patienten kann es überdurchschnittlich häufig zu Erschlaffungen des LES außerhalb des Schluckaktes kommen. Die sogenannten transienten Relaxationen des LES (TLESRs) begünstigen eine vermehrte ösophageale Säureeinwirkung [40].

Weitere Faktoren, die eine Refluxerkrankung begünstigen können, sind eine gestörte ösophageale Clearance, eine Insuffizienz des Zwerchfellmuskels (Hiatushernie), eine

verlangsamte Magenentleerung, ein erhöhter intraabdomineller Druck (z.B. aufgrund Adipositas, Aszites oder Schwangerschaft) und eine verringerte Resistenz der Ösophagusschleimhaut. Die Prävalenz von *Helicobacter pylori* (H.p.) bei Patienten mit GERD unterscheidet sich nicht von der übrigen Bevölkerung. Eine Assoziation von H.p. mit der Refluxkrankheit wird nicht angenommen [28,58]. Allerdings wird diskutiert, ob eine Eradikationstherapie der H.p.-Infektion zur Auslösung bzw. zur Aggravierung refluxassoziierter Symptome führen kann [47,57,80].

1.4 Therapie

Die Therapie der ersten Wahl ist die medikamentöse Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPI). In verschiedenen Studien hat sich die Überlegenheit der PPI gegenüber anderen Medikamenten, wie H²-Rezeptorantagonisten, Antazida oder Prokinetika gezeigt, da sie sehr effektiv sind und von den Patienten gut vertragen werden [26,41,95]. Sie sind sowohl bei ERD als auch bei NERD mit einer Heilungsrate von bis zu 90% innerhalb von zwei Wochen derzeit die effektivsten Mittel, da sie durch eine irreversible Hemmung der H⁺/K⁺-ATPase die gastrale Säureproduktion um bis zu 95% unterdrücken [13,26,79,96]. Als oberstes therapeutisches Ziel gilt es die Beschwerdefreiheit des Patienten zu erzielen. Bei Vorliegen von ERD soll neben der Symptomkontrolle zusätzlich eine dauerhafte Heilung der refluxbedingten ösophagealen Läsionen angestrebt werden. Initial sollten PPI in Standarddosierung (Esomeprazol 40 mg, Omeprazol 40 mg, Pantoprazol 40 mg oder Rabeprazol 20 mg) über mindestens 4 Wochen gegeben werden. Wenn die Symptome auf die Therapie mit der einfachen Standarddosierung ansprechen, kann der PPI stufenweise reduziert werden. Treten unter der PPI-Reduktion keine Rezidive auf und erzielt man darunter eine stabile Beschwerdefreiheit, kann es vollständig abgesetzt werden (=„Step-down“ Prinzip). Dadurch erreicht man eine schnellere Abheilung der Läsionen, die Therapiedauer wird verkürzt, die Patientenzufriedenheit steigt und es ergibt sich ein ökonomischer Nutzen. In der Regel findet jedoch die Langzeitbehandlung am Bedarf orientiert („on demand“) statt, da ein vollständiges Absetzen der PPI wegen der hohen Rezidivrate nur in seltenen Fällen gelingt [50,91].

Eine etablierte alternative Therapieoption ist die operative Behandlung z.B. mittels Fundoplikatio nach Nissen. Ziel der Antirefluxchirurgie ist die kausale Therapie der

Refluxerkrankung durch Wiederherstellung des gestörten Mechanismus am gastroösophagealen Übergang. Voraussetzung hierbei ist ein vorherrschender pathologischer Reflux, der vorher mittels pH-Metrie/Impedanzmessung objektiviert werden muss. Außerdem müssen mittels Ösophagusmanometrie höhergradige Motilitätsstörungen ausgeschlossen werden. Eine suffiziente endoskopische Antirefluxtherapie zeigte bislang nicht die erwünschten Therapieerfolge [50,91].

Bei leichter Symptomatik oder additiv zur medikamentösen und chirurgischen Therapie können Allgemeinmaßnahmen wie eine Umstellung der Lebensgewohnheiten als therapeutisches Mittel getestet werden. Die Wirksamkeit der Maßnahmen wie z.B. Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, Gewichtsreduktion oder diätische Auflagen, die das Vermeiden von fettreichen und späten Mahlzeiten oder von Alkohol und Nikotin empfehlen, ist jedoch nicht einheitlich akzeptiert und weist eine unzureichende Evidenz auf [62].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Anamnese, Manometrie, Endoskopie, PPI-Test

Derzeit stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, eine GERD zu diagnostizieren.

Die klinische Beurteilung der Symptome nimmt eine Schlüsselfunktion in der Diagnostik ein. In unkomplizierten Fällen und bei klassischen Symptomen reicht diese für die Diagnosestellung aus. Wenn primär unspezifische Symptome wie Dysphagie, retrosternale Schmerzen oder extraösophageale Beschwerden vom Patienten angegeben werden, wird jedoch die anamnestische Diagnosestellung erschwert.

Die Ösophagusmanometrie dient zur Bestimmung von Dysfunktionen des unteren (und oberen) ösophagealen Sphinkters und Motilitätsstörungen der tubulären Speiseröhre. Als Indikationen gelten die differentialdiagnostische Abklärung von Dysphagie oder unklaren Thoraxschmerzen und der Ausschluss von schweren Motilitätsstörungen wie der Achalasie. Dabei werden der Ruhedruck und die Relaxation der Sphinkteren sowie das Muster der Peristaltik entlang der Speiseröhre während des Schluckvorganges beurteilt. Jedoch haben zwei Drittel aller GERD-

Patienten einen regelrechten Ruhetonus und der diagnostische Gewinn durch die Manometrie ist hierbei nicht ausreichend [63].

Die Endoskopie erlaubt die primäre Diagnose der Refluxösophagitis und die Festlegung des Schweregrads. Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen Beschwerdesymptomatik und endoskopisch nachweisbaren Läsionen wird laut DGVS-Konsensuskonferenz 2005 die frühzeitige Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) bei jedem Patienten mit eindeutiger Refluxsymptomatik auch bei fehlenden Alarmsymptomen empfohlen. Als Indexendoskopie wird sie zum Ausschluss eines Barrett-Ösophagus und anderen Komplikationen (Ulcera, Strikturen, Stenosen, Karzinom) eingesetzt. Eine ERD liegt vor, wenn in der Endoskopie Epitheldefekte entdeckt werden können, die sich im distalen Ösophagus oder auf der Z-Linie befinden. Zur Schweregradeinteilung der Refluxösophagitis gibt es u.a. die Klassifikation nach Savary und Miller (s. Tabelle 1) und die Los Angeles-Klassifikation (s. Tabelle 2).

Tabelle 1: Klassifikation der Refluxösophagitis nach Savary und Miller

Stadium	Charakteristika
0	Gastroösophagealer Reflux ohne Schleimhautveränderung (NERD)
I	Einzelne oder mehrere nicht konfluierende Schleimhauterosionen mit Erythem und/oder Exsudat
II	Konfluierende erosiv-ulzeröse Defekte, die nicht die gesamte Zirkumferenz umfassen
III	Läsionen erfassen die gesamte Zirkumferenz, ohne Bildung einer Stenose
IV	Ulcus oesophagei, Barrett-Ösophagus, Strikturen und andere chronische Schleimhautläsionen

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Refluxösophagitis nach der Los Angeles-Klassifikation

Stadium	Charakteristika
A	Eine oder mehrere Schleimhautläsionen < 5 mm, begrenzt auf einzelne Mukosafalten
B	Mindestens eine Läsion > 5 mm, wobei die Läsionen noch nicht zwei Mukosafalten überschreiten
C	Mehrere Mukosafalten werden von den Läsionen überschritten, zirkuläre Defekte sind nicht nachweisbar
D	Nachweis zirkulärer Defekte

Probleme der endoskopischen Diagnostik ergeben sich hinsichtlich der häufig vorkommenden NERD, da die Endoskopie hierbei trotz refluxassoziierter Beschwerden unauffällig ist. Die Sensitivität der Endoskopie zur primären GERD-Diagnostik ist somit niedrig und wird hierzu nicht empfohlen [26,49]. Zudem ist die diagnostische Einschätzung und Einordnung einer Refluxerkrankung vom jeweiligen Untersucher und dessen Fähigkeiten abhängig. Die Objektivität und Reliabilität der Ergebnisse ist somit nicht immer gegeben.

Da ein signifikanter Anteil von GERD-Patienten an der endoskopisch nicht nachweisbaren Variante leiden, ist eine fortführende Diagnostik durchzuführen, um eine Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern zu schaffen. In diesem Fall kann eine Probetherapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI-Test) in Standarddosis durchgeführt werden. Sprechen die Beschwerden der Patienten auf eine säuresuppressive Therapie innerhalb 2–4 Wochen an, wird ein pathologischer Reflux als Ursache der Symptome angenommen. Man spricht von einer sogenannten „Ex-juvantibus-Diagnose“. In einer Studie wurde der PPI-Test mit der pH-Metrie bei Patienten mit Refluxösophagitis in direkten Vergleich gesetzt und beide Verfahren stellten sich als ähnlich zuverlässig heraus [21]. Vorteile der Probetherapie sind die nicht-invasive Durchführung und die fehlende apparative Diagnostik, jedoch gestaltet sich der PPI-Test wesentlich langwieriger als die schnelle Diagnostik der pH-Metrie. Zudem muss man auch den Placebo-Effekt bei PPI-Einnahme berücksichtigen, der in manchen Fällen auftritt und das Ergebnis verfälscht [36,70]. Für eine

unkomplizierte Refluxerkrankung mit typischen Symptomen mag der PPI-Test ausreichend sein, bei komplexeren Fällen, wie z.B. PPI-resistenten Patienten werden weitere diagnostische Instrumente benötigt um die Ursachen zu verstehen.

1.5.2 Langzeit-pH-Metrie

Die derzeit einzige Möglichkeit, das Ausmaß der Säureexposition des distalen Ösophagus quantitativ darzustellen, liefert die pH-Metrie. Durch die Messung der ösophagealen Säureexposition kann eine Refluxerkrankung auch bei fehlenden endoskopisch sichtbaren Läsionen diagnostiziert werden. Zur quantitativen Sicherung der Säurebelastung des unteren Ösophagus gilt daher die pH-Metrie als Goldstandard [44].

Der wichtigste Messwert der pH-Metrie ist der prozentuelle Anteil der Refluxzeit mit einem $\text{pH} < 4$ (unterteilt in gesamt, liegend, aufrecht) zur Gesamtmesszeit. Der DeMeester-Score wird aus den genannten Werten als Gesamtscore ermittelt und heutzutage aufgrund der ähnlichen Aussagekraft von der leichter zu bestimmenden prozentualen Refluxzeit ersetzt [34,35].

Die pH-Metrie hat jedoch im Bezug zur vollständigen Evaluation der Beschwerdenursache von Refluxpatienten ihre Grenzen. Im Zuge der pH-Metrie werden nur die pH-Werte gemessen, das Refluat selbst wird nicht erkannt. So identifiziert die pH-Metrie nicht alle gastroösophagealen Refluxereignisse, z.B. wenn ein nicht- oder schwach-saurer Reflux vorliegt. Die totale Anzahl von Refluxepisoden ist jedoch ein wichtiger Parameter, da oftmals auch nicht-saurer Reflux (z.B. ein duodenogastroösophagealer- oder Volumenreflux nicht-saurer Mageninhalt) zu Beschwerden führen kann [97]. Die Bestimmung von allen Refluxepisoden – unabhängig von pH und Konsistenz – ist deshalb von Relevanz, wenn man den Effekt von Therapien evaluieren will.

1.5.3 Impedanzmessung

Durch die Kombination der pH-Metrie mit der Impedanzmessung kann eine Quantifizierung und Qualifizierung des gastroösophagealen Reflux erfolgen. Die alleinige pH-Metrie liefert eingeschränkte Ergebnisse zur Diagnostik:

- Quantifizierung von Säure-Expositionszeiten
- Korrelation von saurem Reflux zu Symptomen

Durch die zusätzliche Impedanzmessung wird das Spektrum der Möglichkeiten zur Diagnostik der GERD bzw. zum Refluxmonitoring um folgende Bereiche erweitert:

- Korrelation von nicht-, schwach- und sauren Refluxepisoden zu Symptomen
- Qualifizierung des Refluats (gemischter-, flüssiger- oder gashaltiger Reflux)
- Quantifizierung von saurer und nicht-saurer Bolus-Expositionszeit
- Bestimmung der Häufigkeit des Versagens der Antireflux-Barriere

Durch die Impedanzmessung können alle Typen von Bolusbewegungen – unabhängig von Flussrichtung, Konsistenz und pH-Wert – im Ösophagus bestimmt und eine Unterscheidung bezüglich der Azidität des Reflux durch die integrierte pH-Messung gemacht werden. Dokumentiert werden alle Refluxepisoden über einen Messzeitraum von 24 Stunden. Unterschieden werden saure und nicht-saure Refluxereignisse sowie bezüglich der Konsistenz flüssige, gasförmige oder gemischte Refluxepisoden.

Das Prinzip der Impedanzmessung beruht auf der Tatsache, dass ein Flüssigkeitsbolus beim Schluckvorgang im Ösophagus eine Impedanzänderung hervorruft. Mit der Impedanz wird die elektrische Leitfähigkeit eines Organs und seines Inhaltes gemessen. Hierfür wird an zwei Elektroden eines Katheters (s. Seite 24) eine geringe Spannung angelegt und der resultierende Strom gemessen. Die Impedanz ist umgekehrt proportional zur elektrischen Leitfähigkeit von Organinhalt und Organdurchmesser. Da die Leitfähigkeit verschiedener Medien unterschiedlich hoch ist (die elektrische Leitfähigkeit von Luft z.B. annähernd null, die Leitfähigkeit eines Flüssigkeitsbolus dagegen relativ hoch), fällt die Impedanz während der Passage eines Flüssigkeitsbolus. Wenn der Bolus das Segment passiert hat, geht

die Impedanz auf den ursprünglichen Wert zurück. Da an dem Katheter mehrere Elektroden in unterschiedlicher Höhe platziert sind, kann zudem die Richtung der Bolusbewegung und die Höhe gemessen werden, bis zu der ein Refluat aufsteigt (sog. Mehrkanalmessung). So kann im Gegensatz zur alleinigen pH-Metrie ein Refluat von einem normalen Schluckvorgang unterschieden werden, je nach dem ob die Impedanzänderung von distal oder proximal initiiert wird (s. Abb. 1).

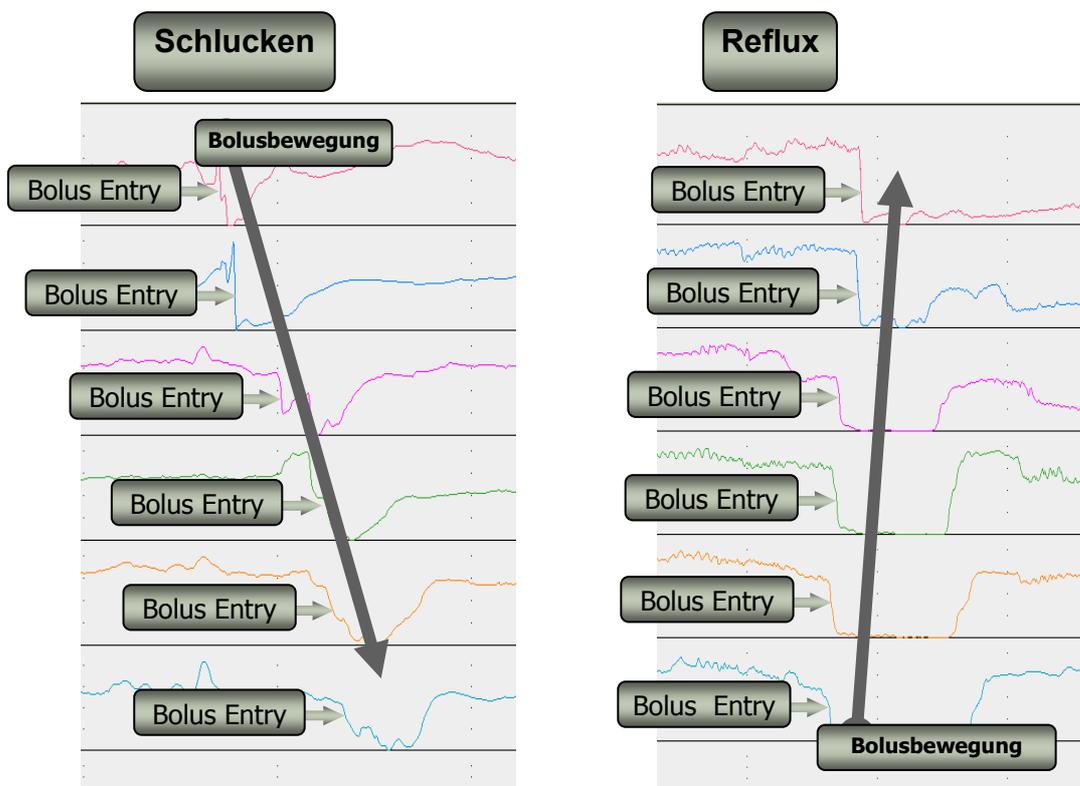


Abbildung 1: Impedanzänderung bei normalem Schluckvorgang (antegrade Bolusbewegung) und bei einer Refluxepisode (retrograde Bolusbewegung) (Sandhill Scientific)

Darüber hinaus kann ein Reflux bezüglich dessen Konsistenz und pH-Wert (in Kombination mit der pH-Metrie) unterschieden werden (s. Abb. 2 und 3).

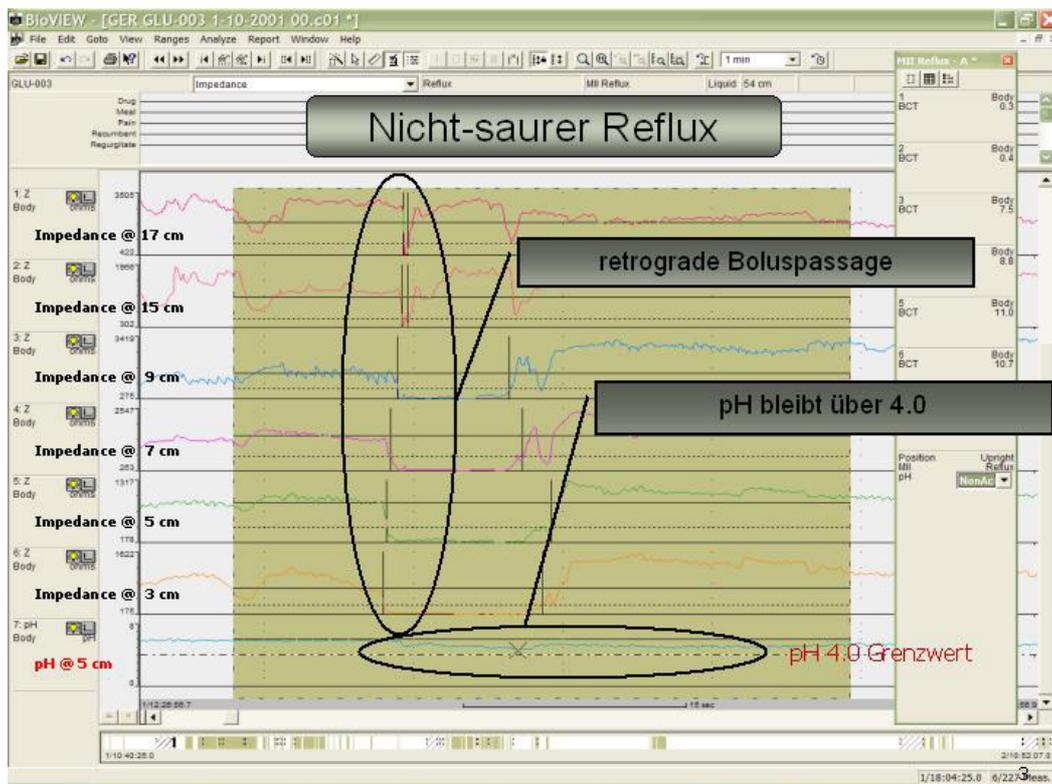
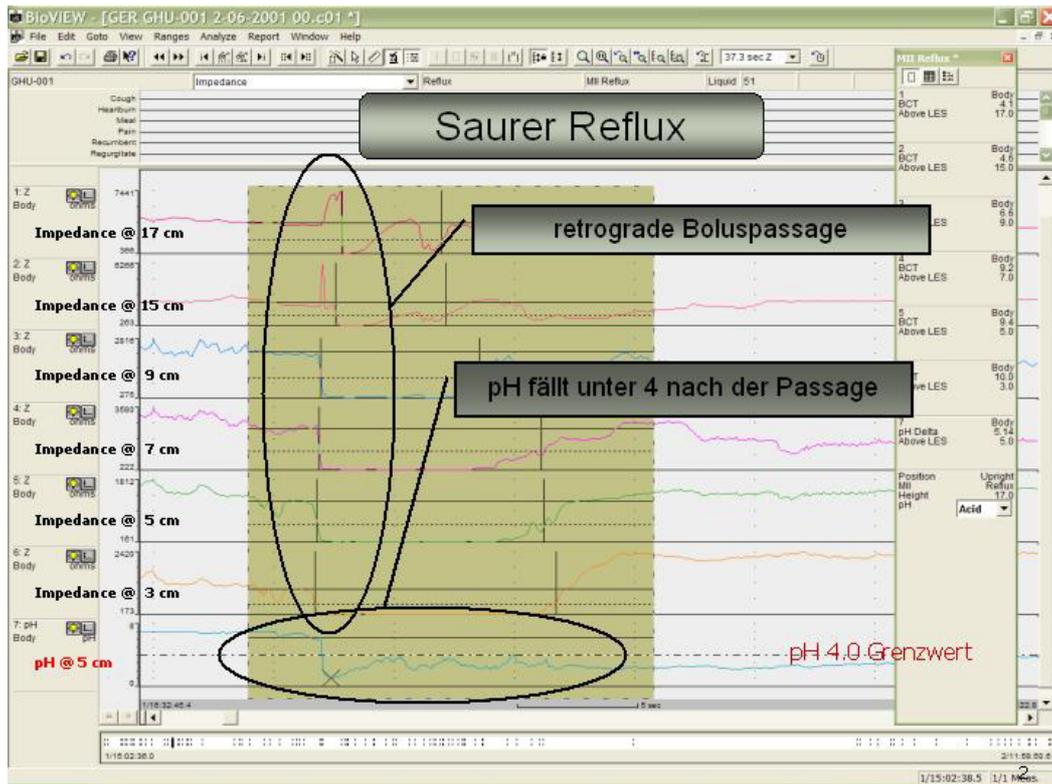


Abbildung 2 und 3: Die Elektroden registrieren von distal nach proximal fortschreitend einen verminderten Widerstand korrelierend zu einem Reflux von Flüssigkeit. In Abbildung 2 tritt parallel ein Abfall des pH-Wertes auf (saurer Reflux), während es in dem Beispiel von Abbildung 3 nicht zu einem signifikantem Abfall kommt (schwach-/nicht-saurer Reflux). (Sandhill Scientific)

Die Patienten werden gebeten, während der Messungen das Auftreten ihrer Hauptsymptome zu dokumentieren, damit im Zuge der Auswertung ein Symptomindex (SI) erstellt werden kann. Er gibt den Prozentsatz der reflux-korrelierten Symptome bezogen auf die Gesamtzahl der aufgetretenen Symptome an [86,99,101]. Die Erhebung eines Symptomindex erhöht die Sensitivität der pH-Metrie/Impedanzmessung in der Diagnosestellung der GERD. Wenn mehr als 50% der Symptome mit dem Reflux assoziiert sind, das heißt die Beschwerden innerhalb von 5 Minuten nach einer Refluxepisode auftreten, gilt der SI als positiv. Durch die kombinierte Impedanzmessung kann der Symptomindex sowohl für saure als auch für nicht-saure Ereignisse unterschieden werden. Bei einem negativen sauren Symptomindex kann durch die Impedanzmessung herausgefunden werden, ob die Beschwerden durch einen nicht-sauren Reflux verursacht werden oder die Symptome nicht mit einer Refluxepisode korrelieren. Dies erleichtert die Anpassung einer geeigneten Therapie.

Bei dem Großteil der Patienten führt zwar eine PPI-Therapie über zwei bis vier Wochen zu einer ausreichenden Symptombesserung. Jedoch klagen etwa 20–40% der mit PPI behandelten Patienten noch über persistierende Refluxsymptome [10,94]. Diese Patienten bilden die größte Herausforderung der GERD-Behandlung, da es oft unklar ist, ob die Symptome aufgrund ungenügender medikamentöser Behandlung weiter existieren oder von anderen funktionellen Störungen hervorgerufen werden. Wenn eine PPI-Behandlung in Standarddosis bereits erfolgte, muss evaluiert werden, ob diese Dosis unzureichend war oder seltene metabolische Störungen im Sinne eines beschleunigten Abbaus des Medikaments („fast-metabolizer“) vorliegen [56]. Bei diesen Patienten kann ein Wechsel oder eine Steigerung der PPI-Therapie die Symptome verbessern. Trotzdem ist eine gesteigerte säuresuppressive Therapie – wie sie als PPI-Test empirisch angewandt wird – bei Patienten mit fehlender Compliance oder funktionellen Störungen von begrenztem Nutzen.

Bei Nichtansprechen auf PPI sollte deshalb eine Evaluation der Situation erfolgen: Liegt eine ausreichende Säureblockade vor? Besteht ein pathologischer symptomatischer nicht- oder schwach-saurer Reflux? Liegt eine funktionelle Erkrankung mit fehlendem Hinweis für eine ursächliche GERD vor? Diese Fragen vermag derzeit nur die Impedanzmessung beantworten, da die pH-Metrie

diesbezüglich nur eine begrenzte Aussagekraft hat. Durch die vorangegangene PPI-Therapie wird die ösophageale Säureexposition vermindert und für nicht-/schwach-saure Refluxepisoden ist die pH-Metrie nicht ausreichend spezifisch und sensitiv [85]. Die konventionelle pH-Metrie kann nur Patienten identifizieren, bei denen die PPI zu einer unzureichenden Säuresuppression führen.

Die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung bietet also Möglichkeiten zur Evaluation der Quantität und Qualität von nicht-/schwach-sauren Refluxepisoden im Ösophagus und deren Korrelation mit Symptomen [11,83,104]. Diese Methode zeigt eine hohe Sensitivität bezüglich der Detektion aller Typen von Refluxepisoden [85]. Deshalb erscheint die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung ein vielversprechendes Instrument zur Evaluierung von pathologischen Refluxepisoden bei PPI-resistenten GERD-Patienten.

2 Fragestellung

In der Behandlung von GERD-Patienten führt eine PPI-Therapie zwar mehrheitlich zu einer ausreichenden Symptombesserung, jedoch verspüren weiterhin über 20% der mit PPI behandelten Patienten noch persistierende Refluxsymptome [10,67,94]. Unklar ist hierbei, ob es sich bei diesen Patienten um „Therapieversager“ handelt, das heißt ein Ansprechen auf die PPI fehlt oder ungenügend ist, oder eher funktionelle Ursachen zugrunde liegen.

Hauptziel der Studie war es, Patienten, die trotz Therapie mit PPI in einfacher Standarddosierung persistierende Symptome verspürten, zu evaluieren. Mittels der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung sollten die Beschwerden durch identifizierte pathologisch gehäuft auftretende Refluxepisoden objektiviert werden.

Weiteres Ziel war es, die darauffolgende Therapie auf Grundlage der Ergebnisse der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung individuell zu modifizieren, z.B. durch Erhöhung der PPI-Dosis oder einer operativen Intervention.

Abschließend sollte der Therapieerfolg (Symptombesserung) von Patienten mit pathologischer Messung und denjenigen mit normaler Messung verglichen und evaluiert werden.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 *Patientenkollektiv und Datenmaterial*

Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die unter einer einfach standarddosierten PPI-Therapie (40 mg Esomeprazol oder 40 mg Pantoprazol oder 20 mg Omeprazol) persistierende typische refluxassoziierte Symptome wie Sodbrennen und saures Aufstoßen beklagten. Im Zeitraum von Januar 2005 bis November 2006 stellten sich die Patienten in der Dysphagiesprechstunde der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar vor und es wurde die Indikation für die Durchführung einer kombinierten Langzeit pH-Metrie/Impedanzmessung gestellt. Diese Untersuchung wurde im Gastrolabor der II. Medizinischen Klinik durchgeführt und ausgewertet.

3.2 *Studiendesign*

3.2.1 Studienablauf

Die Studienteilnahme war grundsätzlich freiwillig, über den Inhalt und den Ablauf der geplanten Untersuchungen und die Erfassung der Untersuchungsbefunde in einer eigens dafür eingerichteten EDV-gestützten Datenbank wurden die Patienten von einem Arzt in einem Aufklärungsgespräch ausreichend informiert und gaben dazu ihre schriftliche Einwilligungserklärung ab. Alle Patienten füllten einen standardisierten Fragebogen aus (s. Anhang).

Nach Rekrutierung der Studienteilnehmer gemäß der in 3.2.2/3.2.3 angeführten Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Die meisten Patienten wurden bei Studienbeginn in der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar endoskopiert, sofern kein aktueller endoskopischer Befund aus einem externen gastroenterologischen Zentrum vorlag. Alle Patienten haben zu Beginn einen Fragebogen zur Erhebung einer standardisierten Anamnese, den aktuellen Refluxsymptomen und zur subjektiv empfundenen Lebensqualität ausgefüllt. Zur weiteren Diagnostik der therapieresistenten Beschwerden wurde eine Mehrkanal-Impedanzmessung kombiniert mit einer pH-Metrie über einen Mindestzeitraum von 22 (bis maximal 24) Stunden durchgeführt. In die statistische Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen der Fragebogen bzw.

die kombinierte 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung unter einfach standarddosierter PPI-Therapie durchgeführt wurde.

Zeigte sich in der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung ein pathologisches Ergebnis (=Patienten der Gruppe 1), erfolgte eine Therapiemodifikation. Es wurde entweder die Standarddosis der Protonenpumpeninhibitoren verdoppelt oder eine operative Therapie mittels Fundoplikatio angestrengt. Bei den Patienten mit einem funktionsdiagnostischen Normalbefund (=Gruppe 2) konnte von einer suffizienten „Antirefluxtherapie“ ausgegangen werden. Eine Eskalation der säuresuppressiven Therapie wurde nicht generell empfohlen. Der weitere Verlauf wurde durch eine Follow-up-Untersuchung nach mindestens drei Monaten beurteilt. Im Zuge dessen wurden sowohl die Patienten der Gruppe 1 sowie die Patienten der Gruppe 2 zu aktuellen Symptomen und ihrer jetzigen Lebensqualität telefonisch befragt. Besonderer Schwerpunkt war die Frage nach der Beschwerdebesserung in Bezug auf die modifizierte Therapie. Eine signifikante Symptomverbesserung war definiert durch eine Reduktion von mindestens 2 Punkten auf einer 6-Punkte-Skala.

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Gastrale oder ösophageale Voroperationen in der Anamnese
- Ösophageale Motilitätsstörungen
- Beschwerdefreiheit unter PPI-Therapie
- Fehlende oder diskontinuierliche PPI-Therapie
- PPI-Dosis entspricht nicht der einfachen Standarddosierung (geringere oder höhere Dosis)

3.2.3 Einschlusskriterien

- Patienten mit persistierenden Refluxbeschwerden seit mindestens vier Wochen trotz Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren in Standarddosis
- Männliche und weibliche Patienten > 16 Jahre, < 99 Jahre
- Vorliegen eines aktuellen ÖGD-Befundes
- Unterschriebene Patientenaufklärung

3.3 *Material und Methoden*

3.3.1 Kombinierte 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung

Im Gastrolabor der II. Medizinischen Klinik wurde eine ambulante kombinierte intraluminale pH-Metrie und Multikanal-Impedanzmessung mit einer Sonde der Firma Sandhill Scientific vorgenommen (Tecnomatix, Model ZAN-S61C01E). Aufgezeichnet wurden die Messungen mit dem Sleuth Recorder, ausgewertet durch die BioVIEW Analysis Software.

Die pH-Metrie/Impedanz-Sonde mit sechs Impedanzmesspunkten (Höhe 3, 5, 7, 9, 15 und 17 cm) und einer distalen pH-Probe (Höhe 5 cm) wurde dem Patienten nasal eingeführt und bis in den Rachen vorgeschoben (s. Abb. 4). Daraufhin wurde der Patient aufgefordert den Katheter herunterzuschlucken. Simultan wurde die Sonde bis in den ösophagoastralen Bereich vorgeschoben. Vor der Untersuchung wurde der pH-Sensor in einer pH-4- und einer pH-7-Lösung kalibriert.

Als Lokalisationsdiagnostik des unteren ösophagealen Sphinkters und zum Ausschluss schwerwiegender Motilitätsstörungen diente die vorab durchgeführte Ösophagusmanometrie (Standard Instruments GmbH, Type Isolab). Die auf dem Messkatheter befindliche pH-Antimonsonde wurde letztlich 5 cm proximal des unteren Ösophagussphinkters platziert.

Der Katheter wurde außen an der Nase mit Klebeband fixiert. Der Patient sollte mit dem Gerät auch seine Essenszeiten, Liegephasen und Symptome per Knopfdruck dokumentieren (s. Abb. 5). Dies wurde später in der Auswertung berücksichtigt. Nach Aufklärung über die Bedienung des Geräts wurde die Aufzeichnung (für wenigstens 22 Stunden) gestartet.

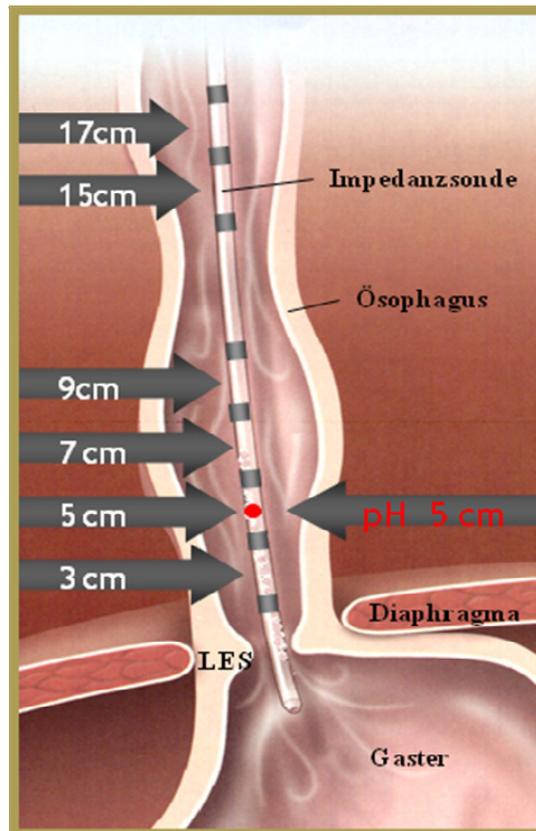


Abbildung 4: Bauprinzip des benutzten Messkatheters: es erfolgt neben einer Standard-pH-Metrie mit einer Antimonsonde eine Messung der Impedanzen (Widerstandszu- oder abnahme zwischen zwei Elektroden). (Sandhill Scientific)



Abbildung 5: Sleuth Recorder, Dokumentation während der Messung (Sandhill Scientific)

Die Analyse und Auswertung der Messdaten erfolgte mit Hilfe der Software von Sleuth/BioVIEW als Übersichtsgrafik und als Dokumentationsprotokoll. Die durch Impedanzänderungen ermittelten Refluxereignisse wurden auf Basis vorheriger Studien als pathologisch oder normal befundet [82,103]. Shay et al. untersuchten 60 gesunde Probanden auf Refluxereignisse und legten normale Werte einer pH-Metrie/Impedanzmessung sowohl für die 5-cm-Marke als auch für die 15-cm-Marke (proximal des LES) fest. Sie schlagen vor, dass sich die 95% Konfidenz-Werte am besten als oberstes Limit für eine normale Messung eignen. So wird z.B. die pathologische Gesamtzahl an Refluxepisodes (5 cm Marke) auf ≥ 73 festgesetzt. In einer Studie von Zerbib wurden ähnliche Grenzwerte (95% Konfidenz-Werte) aus einer ambulanten Messung von 72 gesunden Probanden errechnet. Gemäß der Referenzwerte, die durch Shay und Zerbib veröffentlicht wurden, gilt die Impedanzmessung als pathologisch, wenn ≥ 73 flüssige und/oder gemischte Refluxepisodes innerhalb der 22–24 Stunden an der 5-cm-Marke registriert werden. Refluxepisodes wurden als sauer oder nicht-sauer definiert, wenn durch die Impedanzmessung ein retrogrades Bolusereignis registriert wurde und der simultan gemessene pH-Wert entweder unter oder über 4 betrug [93]. Lag der prozentuale Anteil der Messzeit von $\text{pH} < 4$ bei über 4% galt die pH-Metrie als pathologisch [82,103].

3.3.2 Ösophagogastroduodenoskopie

Die Spiegelung des oberen Gastrointestinaltraktes wurde, falls noch keine aktuelle Endoskopie vorlag, in der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Auf Patientenwunsch wurde für die Endoskopie eine Sedierung mit 2,5 mg Midazolam (Dormicum) in Kombination mit fraktioniert appliziertem Propofol (Disoprivan) intravenös verabreicht. Alle Patienten sind von einem Arzt mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung über Indikation, Methodik und Risiken der Endoskopie aufgeklärt worden und haben ihr schriftliches Einverständnis abgegeben.

3.3.3 Standardisierter Fragebogen

Vor der Impedanzuntersuchung mussten alle Patienten einen standardisierten Fragebogen (s. Anhang) ausfüllen. Qualität und Quantität der Beschwerden wurden erfragt. Die Patienten gaben Auskunft zur Häufigkeit typischer und möglicherweise koexistenter atypischer Symptome der Refluxerkrankung. Die Symptommhäufigkeit wurde mit einer 6-stufigen Skala erfasst („nie“ bis „ständig“). Zudem wurde der entstandene Leidensdruck anhand einer Skala von 1–10 angegeben. Die Fragen bezogen sich jeweils auf den aktuellen Zeitraum der vorangegangenen Wochen bzw. auf die Zeit, in der die PPI-Einnahme in Standarddosis erfolgte. Ferner wurden Körpergewicht, Körpergröße, Alter, Beschwerdezeitpunkt, Medikamente, Diagnosen, Voroperationen und Alkohol- und Nikotinkonsum dokumentiert.

Im Rahmen der Follow-up Untersuchung (mindestens drei Monate nach der Impedanzuntersuchung und evtl. modifizierter Therapie) wurden alle Patienten erneut zur Beschwerdesymptomatik und eventueller Besserung telefonisch befragt.

3.4 Auswertung und Statistik

Die Patientendaten wurden zur statistischen Analyse mit Hilfe von SPSS für Windows 14.0 Software Paket (SPSS, Ill.) ausgewertet. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik aufgezeigt. Die Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 wurden durch den Chi-square/ Fisher Exakt Test, T-Test oder den Mann-Whitney-U Test bestimmt. Ein $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der pH-Metrie und Impedanzmessung

Die Untersuchung durch die pH-Metrie und Impedanzmessung wurde von allen Studienteilnehmern gut toleriert. Es ereigneten sich keine relevanten technischen Fehler, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse oder zu einem Abbruch der Untersuchung führten.

4.1.1 Pathologische Messung versus normale Messung

Insgesamt wurden 143 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Bei 56 der 143 Patienten (39,2%) wurden unter laufender PPI-Therapie in der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung pathologische Ergebnisse ermittelt. Diese Patienten wurden in der Gruppe 1 zusammengefasst.

Die übrigen 87 der 143 Patienten (60,8%) wiesen normale Ergebnisse sowohl in der pH-Metrie als auch in der Impedanzmessung auf. Diese Patienten bildeten die Gruppe 2.

In der Gruppe 1 ließ sich noch unterscheiden, ob allein die pH-Metrie, allein die Impedanzmessung oder beide Messungen zusammen pathologische Werte aufwiesen. So ließ sich feststellen, dass 6 der 56 Patienten (10,7%) nur pathologische Werte in der pH-Metrie zeigten, nicht jedoch in der Impedanzmessung. 36 Patienten der Gruppe 1 (64,3%) hatten zwar pathologische Werte in der Impedanzmessung, nicht aber in der pH-Metrie. 14 Patienten (25%) wiesen ein pathologisches Ergebnis in beiden der Messungen, also sowohl in der pH-Metrie als auch in der Impedanz, auf.

Eine graphische Darstellung des Patientenkollektivs findet sich in Abbildung 6.

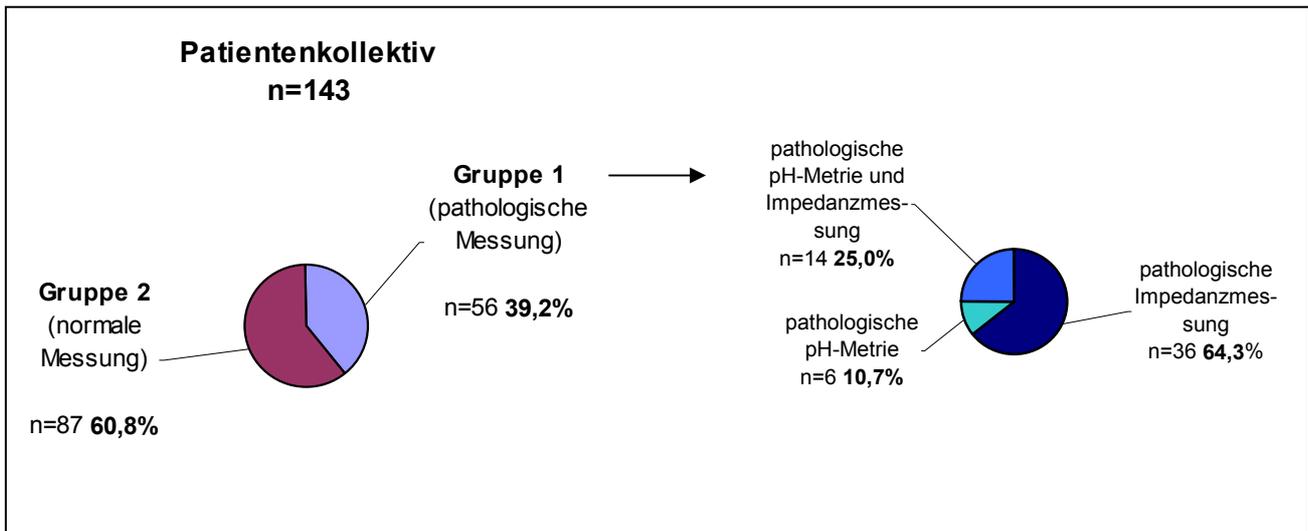


Abbildung 6: Gliederung des Patientenkollektivs in Gruppe 1 und Gruppe 2

4.1.2 Anamnestische Daten

Alle Patienten gaben vor der Untersuchung jeweils ihre drei Hauptbeschwerden bezüglich der Refluxerkrankung an. Dabei herrschte bei ihnen eines der typischen Symptome der GERD vor, das heißt entweder Sodbrennen oder saures Aufstoßen/Regurgitation.

In Tabelle 3 wird das Patientenkollektiv der Gruppe 1 (pathologische pH-Metrie/Impedanzmessung) und Gruppe 2 (kein pathologisches Ergebnis in pH-Metrie/Impedanzmessung) aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index (BMI). Die Gruppe 1 (n=56) bestand aus 28 männlichen und 28 weiblichen Personen. Das Alter im Median betrug 54,5 Jahre (22–72 Jahre). Der BMI betrug im Median 26,1 (16,5–35,6). In der Gruppe 2 (n=87) befanden sich 39 Männer und 48 Frauen. Das Alter im Median betrug hier 60 (17–83). Der BMI lag im Median bei 23,9 (17–35,2). Die Gruppe 2 war im Median um knapp 6 Jahre älter. Der BMI war bei den Patienten der Gruppe 1 um über 2 Punkte höher.

Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs

	Gruppe 1			Gruppe 2		
	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>	<i>Gesamt</i>
Anzahl	28	28	56	39	48	87
Alter (Jahre)						
Median	45	60	54,5	56	62	60
Range	22–72	22–72	22–72	18–73	17–83	17–83
Body-Mass-Index						
Median	26,1	26,2	26,1	24,3	23,8	23,9
Range	19,0–31,3	16,5–35,6	16,5–35,6	17,0–29,4	17,4–35,2	17,0–35,2

4.1.3 Risikofaktoren der Refluxerkrankung

Übergewicht (BMI > 25) und axiale Hernien waren die einzigen Faktoren, die signifikant im Zusammenhang mit pathologischen Ergebnissen in der pH-Metrie und Impedanzmessung standen.

Das durchschnittliche Übergewicht in der Gruppe 1 war signifikant höher als das in der Gruppe 2. In der ersteren lag der BMI in 62,5% der Fälle über 25, in der zweiten nur in 35,6% der Fälle ($p=0,002$, Chi-square).

Ebenso stand die Existenz einer Hiatushernie signifikant im Zusammenhang mit einer pathologischen Messung. In der Gruppe 1 lag bei 58,5% der Patienten eine Hiatushernie vor, in der Gruppe 2 nur bei 39,8% ($p=0,036$, Chi-square).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 konnten bezüglich dem Geschlecht, dem Alter, einer endoskopisch bestimmten Refluxösophagitis oder Lifestyle-Faktoren wie Alkoholkonsum oder Nikotinabusus bestimmt werden (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Patientendaten und Ergebnisse (signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 fett markiert)

	Gruppe 1 (pathologische Messung)	Gruppe 2 (normale Messung)	p
Geschlecht (m/w)	50%	55,2%	NS (Mann-whitney)
Alter (Mittelwert ± SD)	53,5 ± 14,2	56,2 ± 15,5	NS (T-Test)
BMI > 25	62,5%	35,6%	0,002 (Chi-square)
Refluxösophagitis	19,7%	19,5%	NS (Mann-whitney)
Hiatushernie	58,5%	39,8%	0,036 (Chi-square)
Alkohol	33,9%	40,2%	NS (Mann-whitney)
Nikotin	17,9%	13,8%	NS (Mann-whitney)
Follow-up in Monaten (Median)	7	6	NS (Mann-whitney)

4.1.4 Symptomindex

In der Gruppe 1 der symptomatischen Patienten, bei denen pathologische Ergebnisse in der pH-Metrie/Impedanz gemessen wurden, hatten 40 Patienten (71,4%) einen positiven Symptomindex, 11 Patienten (19,6%) wiesen einen negativen SI auf und 5 Patienten (8,9%) berichteten keine Symptome während der Untersuchung.

In der Gruppe 2 lieferte die Auswertung über die Korrelation von Symptomen und Reflux folgende Ergebnisse: 18 Patienten (20,7%) wiesen einen positiven SI auf, 63 Patienten (72,4%) hatten einen negativen SI und 6 Patienten (6,9%) verspürten keine Beschwerden im Laufe der Messung (s. Abb. 7).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

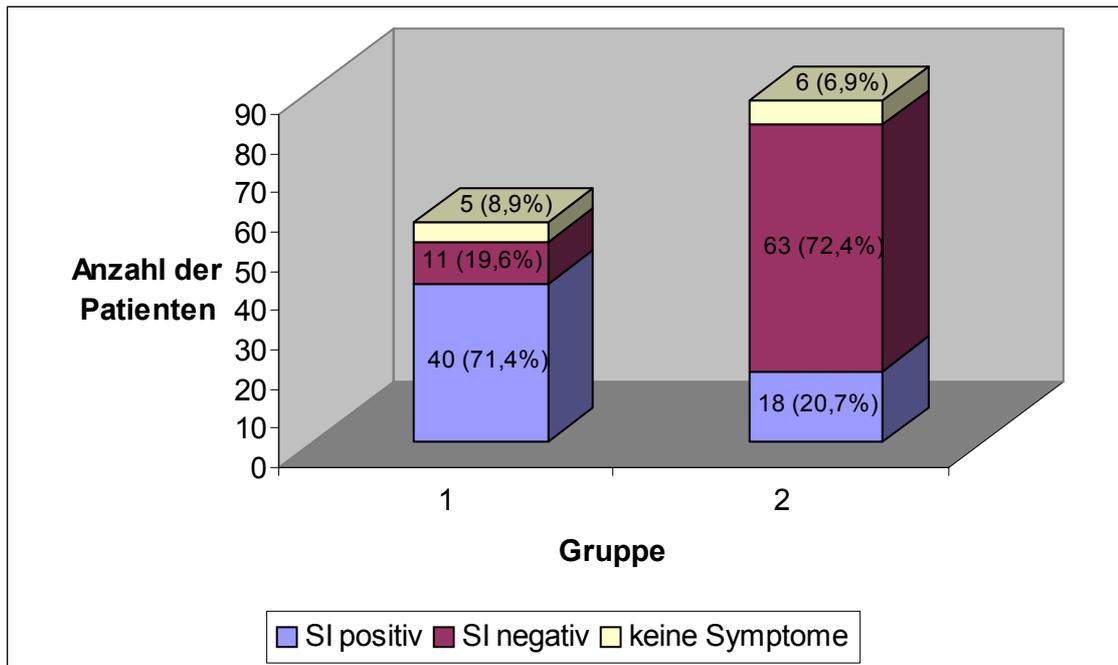


Abbildung 7: Symptomindices Gruppe 1 versus Gruppe 2

Die Symptomindices der Gruppe 1 ließen sich noch bezüglich der verschiedenen Messmethoden unterscheiden –wie in Abbildung 8 dargestellt. So hatten 5 von 56 Patienten (8,9%), die bei der kombinierten Messung nur eine pathologische pH-Metrie aufwiesen, einen positiven Symptomindex. Kein Patient lieferte einen negativen SI, ein Patient (1,8%) gab während der Messung keinerlei Symptome an. Bei den Patienten mit alleiniger pathologischer Impedanzmessung waren es 28 von 56 (50%) mit einer positiven Symptom-Refluxepisoden Korrelation, 7 (12,5%) mit einer negativen Korrelation, ein Patient (1,8%) mit keiner Symptomatik. 7 von 56 Patienten (12,5%), die pathologische Ergebnisse sowohl in der pH-Metrie als auch in der Impedanzmessung aufwiesen, hatten einen positiven SI. Von den übrigen Patienten lieferten 4 (7,2%) einen negativen SI, bei 3 (5,4%) zeigten sich keinerlei Beschwerden während der Messung.

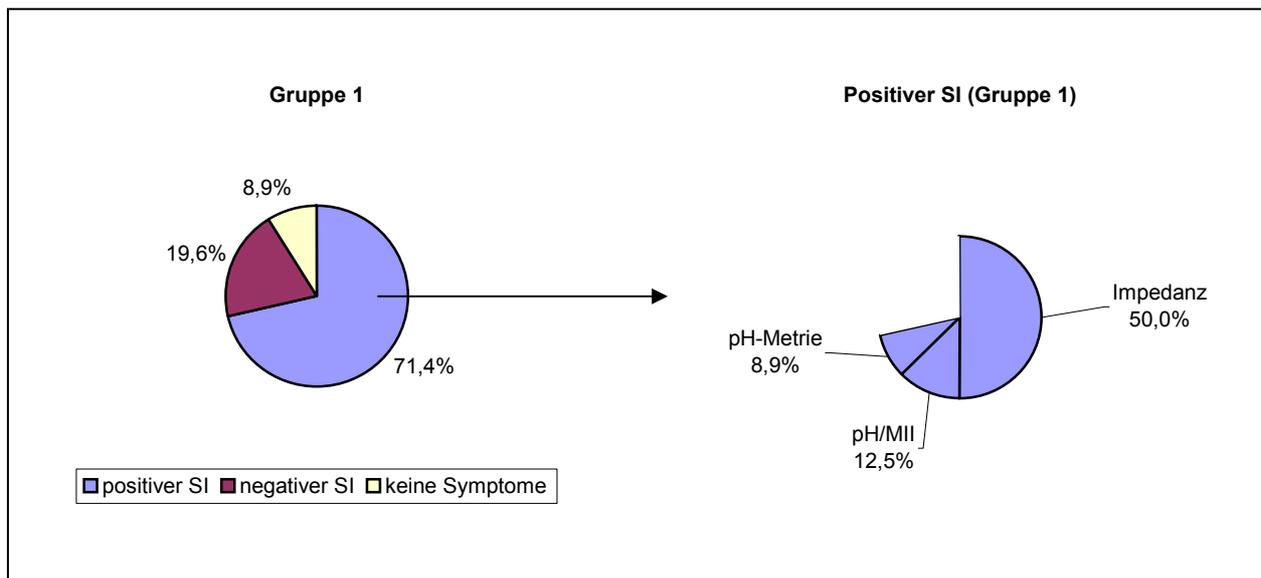


Abbildung 8: Symptomindices Gruppe 1 (Unterscheidung bezüglich der Messungen, pH/MII= kombinierte Messung)

4.2 Fragebogen

Vor Beginn der kombinierten pH-Metrie und Impedanzmessung mussten alle Patienten einen Fragebogen ausfüllen und Angaben zur aktuellen Symptomatik der Refluxerkrankung machen.

Sie wurden nach ihrem subjektiv empfundenen Leidensdruck unter laufender PPI-Therapie befragt. Hierbei konnten sie ihre Beschwerden bezüglich der GERD nach einer vorgegebenen Skala angeben. Die Skala ging von 0 bis 10, wobei 0 = kein Leidensdruck und 10 = ein unerträglicher Leidensdruck bedeutete. In der Abbildung 9 werden die Angaben der Gruppe 1 gegen die der Gruppe 2 aufgetragen. In der Gruppe 2 waren es 71,3% der Patienten, die einen stärkeren Leidensdruck (≥ 5) angaben, in der Gruppe 1 tendierten nur 59% zu einem höheren Leidensdruck. Der Leidensdruck in Gruppe 2 war insgesamt um 12,3 Prozentpunkte höher als der der Gruppe 1.

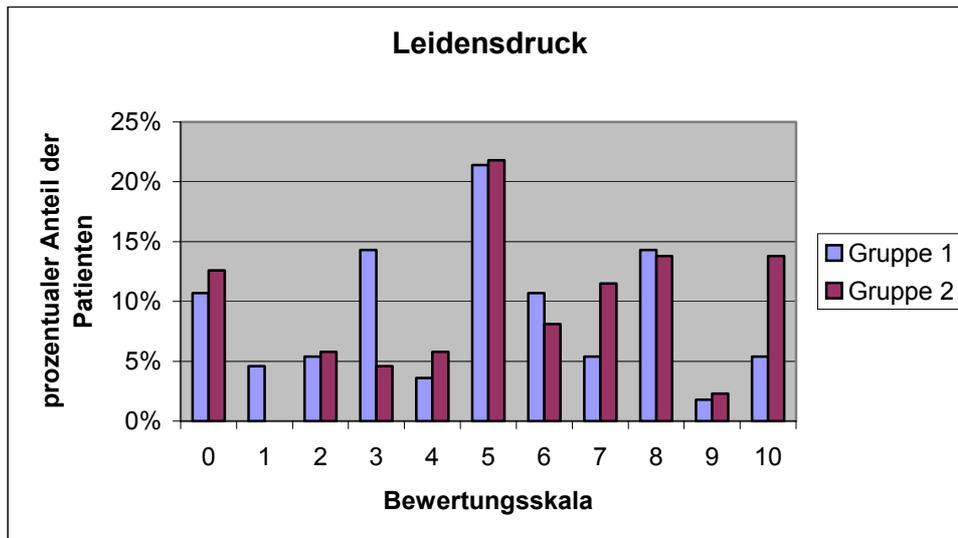


Abbildung 9: Leidensdruck der Gruppe 1 versus Gruppe 2

Eine weitere Angabe sollten die Patienten zu dem Zeitpunkt ihrer Beschwerden machen (s. Abb. 10). Zur Auswahl gab es drei Möglichkeiten: Traten die Symptome eher tagsüber, eher nachts oder gleichermaßen Tag und Nacht auf?

In der Gruppe 1 gaben 53,6% der Patienten an, die Beschwerden sowohl tagsüber als auch nachts gleichermaßen häufig zu empfinden, 25% hatten die Symptome vorwiegend tagsüber. In der Gruppe 2 waren es 39,1%, die Tag und Nacht gleichermaßen Beschwerden hatten, 42,5% verspürten die Symptome hauptsächlich tagsüber. Überwiegend nachts traten nur bei einem kleinen Anteil der Patienten beider Gruppen die Beschwerden auf (Gruppe 1: 11%, Gruppe 2: 15%).

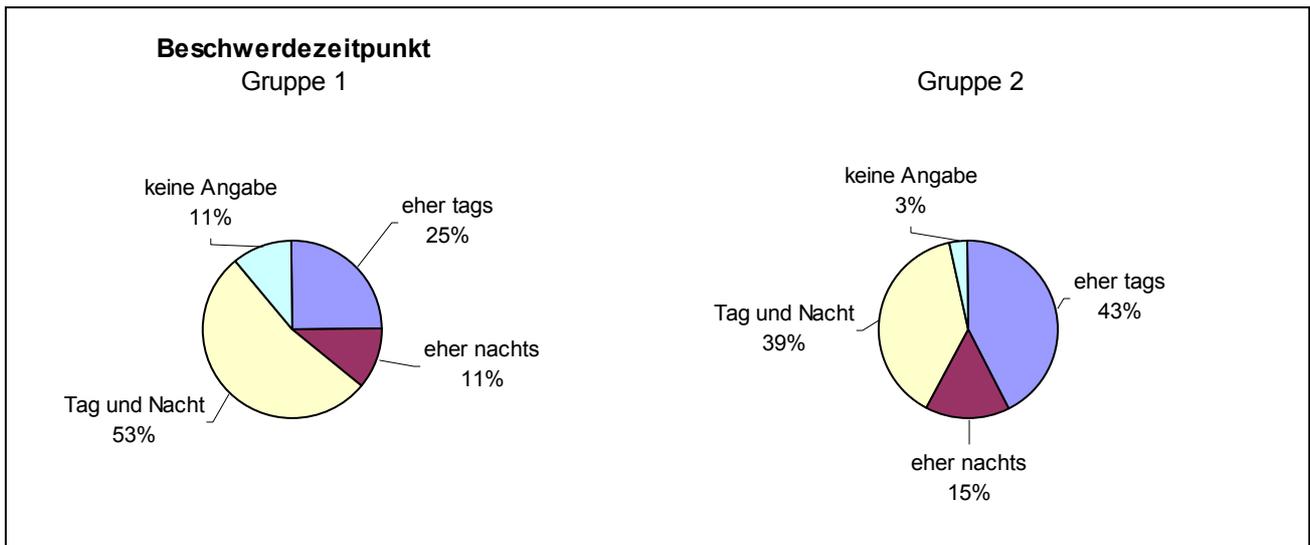


Abbildung 10: Tageszeit bei Auftreten der Beschwerden

4.3 Ergebnisse der ÖGD

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei allen Patienten vor der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung eine ÖGD durchgeführt. In der Gruppe 1 zeigten 69,6% in der Gastroskopie keine Schleimhautläsionen am gastroösophagealen Übergang, 19,7% zeigten dagegen Zeichen einer Ösophagitis (Savary-Miller I/II). In der Gruppe 2 waren es 69,0% mit einer NERD. 19,5% wiesen eine ERD (Savary-Miller I/II) auf. Der Schweregrad III und IV nach der Savary-Miller-Klassifikation wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die Ergebnisse der ÖGD sind in der Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Ergebnisse der ÖGD (Grad der Ösophagitis)

Stadium	Gruppe 1 (n=56)	Gruppe 2 (n=87)
Savary-Miller 0 (=NERD)	39 (69,6%)	60 (69,0%)
Savary-Miller I	8 (14,3%)	12 (13,8%)
Savary-Miller II	3 (5,4%)	5 (5,7%)

Savary-Miller III	0	0
Savary-Miller IV	0	0
Schatzki Ring	1 (1,8%)	1 (1,2%)
nicht bekannt	5 (8,9%)	9 (10,3%)

4.4 Ergebnisse der weiteren Therapie und Untersuchung (Follow-up)

Die Follow-up-Untersuchung der Gruppe 1 war bei 52 der 56 Patienten (92,9%) möglich. Von diesen wiederum wurden 4 (7,7%) mittels laparoskopischer Fundoplikatio operiert, bei 3 von den 4 Patienten (75%) war der SI positiv. Bei der Nachuntersuchung berichteten alle operierten Patienten eine signifikante Symptombesserung (100%). Bei 33 der 52 Patienten (63,5%) wurde eine eskalierte PPI-Therapie verabreicht. Im Rahmen der Follow-up-Untersuchung berichteten 30 der 33 (90,9%) eine signifikante Besserung der Refluxbeschwerden. In dieser Gruppe hatten 29 der 33 Patienten (87,8%) einen positiven SI.

In der Gruppe 2 waren die Daten von 71 der 87 Patienten (81,6%) erhebbbar. Den Patienten wurde aufgrund der erhobenen funktionsdiagnostischen Untersuchung eine suffiziente Antirefluxtherapie mit der einfach standarddosierten Therapie attestiert. Beim Follow-up erklärten 30 der 71 Patienten (42,3%) ihre PPI-Dosis eigenständig oder nach entsprechenden Empfehlungen des Hausarztes eskaliert zu haben. Im Gegensatz zu den 90,9% der Patienten in Gruppe 1, die durch die PPI-Dosis von einer signifikanten Beschwerdeverbesserung sprachen, konnten in der Gruppe 2 nur 13 der 30 Patienten (43,3%) nach Eskalation der PPI-Therapie von einer Erleichterung der Refluxsymptomatik berichten (s. Abb. 11). In dieser Gruppe wurde nur bei 1 von 30 Patienten (3,3%) ein positiver SI errechnet. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hat sich im Chi-square-Test als statistisch signifikant erwiesen ($p < 0,001$).

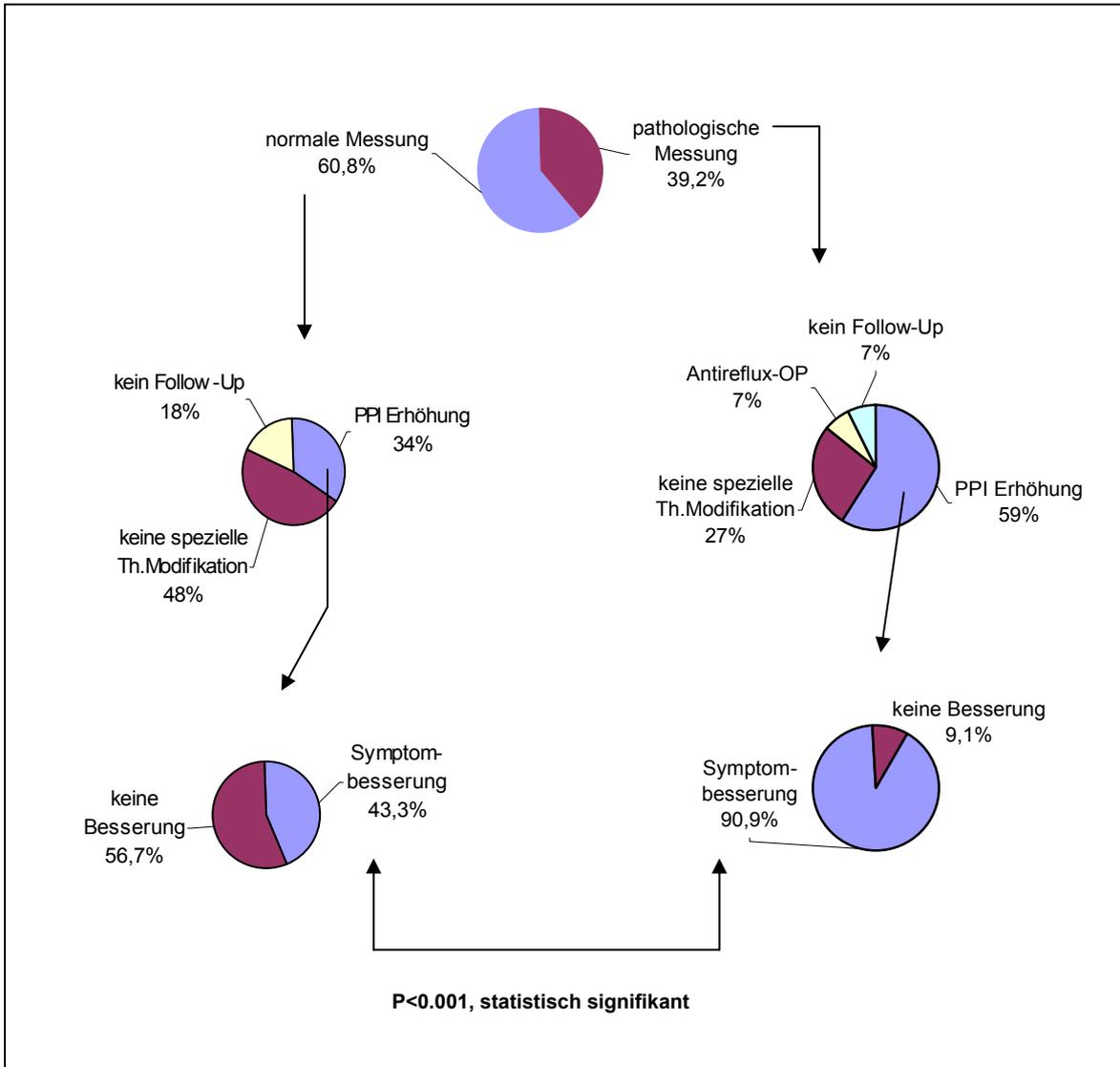


Abbildung 11: Symptombesserung bei Patienten mit und ohne pathologischen Ergebnissen in der pH-Metrie/Impedanzmessung: signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nach Erhöhung der PPI-Dosis ($p < 0,001$, Chi-square-Test)

5 Diskussion

Unsere Studie zeigte, dass durch die kombinierte 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung das diagnostische Feld bei therapierefraktären GERD-Patienten (persistierende Beschwerden unter einfach standarddosierter Säuresuppression mit PPI) sinnvoll erweitert werden kann. Auf Grundlage der Ergebnisse der kombinierten Messung konnte ein geeignetes und individuell abgestimmtes Therapieschema für PPI-resistente Patienten entwickelt werden. Diese Studie evaluierte eine neuere Methodik um die Assoziation von Symptomen mit Refluxepisoden besser zu objektivieren.

Die gastroösophageale Refluxerkrankung hat eine hohe Prävalenz und verzeichnet eine ansteigende Inzidenz. Die GERD ist in vielen Fällen eine chronische Erkrankung mit rezidivierender Symptomatik. Die Behandlung von GERD durch die Hemmung der Magensäureproduktion mit PPI ist in der Mehrheit der Fälle erfolgreich [10]. Bei etwa 20% der Patienten gelingt es dennoch nicht, die Symptome mittels PPI in Standarddosis vollständig zu bekämpfen [10,61,94]. Bei diesen Patienten ist es zumeist unklar ob die Symptome durch eine unzureichende medikamentöse Behandlung oder durch funktionelle Störungen verursacht werden. Wenn neben Sodbrennen auch andere Symptome bestehen, kann die funktionelle Dyspepsie ähnlich wahrscheinlich sein wie die GERD [6]. Ursache für eine unzureichende medikamentöse Behandlung der GERD kann aber auch eine ungenügende PPI-Dosis sein oder aber in seltenen Fällen eine Störung im Stoffwechsel, z.B. eine überdurchschnittlich schnelle Metabolisierung des Medikaments. Bei diesen Patienten kann eine Erhöhung der säuresuppressiven Therapie die Symptomatik verbessern. Im Gegensatz dazu wäre diese Erhöhung bei Patienten, die an einer funktionellen Störung leiden, nur von begrenzter Wirkung. Ein anderer Grund für eine fehlgeschlagene Therapie kann eine Hypersensitivität des Ösophagus gegenüber saurem Reflux sein. Auch nicht-/schwach-saurer Reflux kann zu Beschwerden führen [20,97]. Durch die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung können Antworten zu den Fragen geliefert werden, ob die Symptome refluxabhängig sind und ob die Säuresekretion adäquat unterdrückt wird oder nicht. Die alleinige ösophageale pH-Metrie ist in ihren diagnostischen Möglichkeiten begrenzt, wenn man die persistierenden Symptome von Patienten trotz PPI-Therapie abklären will.

Das liegt daran, dass die Behandlung mit PPI die ösophagale Säureexposition senkt und somit gastroösophageale Refluxepisoden mit einem pH über 4 (das heißt nicht-saurer Reflux) nicht spezifisch und sensitiv identifiziert werden können [85]. Daher kann die konventionelle pH-Metrie nur pathologische Ereignisse bei Patienten erkennen, bei denen die PPI-Behandlung keine ausreichende Säuresuppression im Sinne eines Anstiegs des pH-Werts über 4 bewirkt. Dies ist aber nur bei einem kleinen Teil der Patienten der Fall wie wir in unserer Studie zeigen konnten. Bei Patienten mit normaler ösophagealer Säureexposition unter PPI-Therapie kann die pH-Metrie nicht unterscheiden, ob Patienten an schwach- oder nicht-sauren Refluxepisoden leiden oder die Symptome gar nicht von Refluxepisoden abhängig sind.

Nach den Ergebnissen unserer Studie wiesen 39,2% von allen untersuchten Patienten objektiv messbare pathologische Refluxepisoden auf, obwohl vorausgehend schon eine Therapie mit PPI in Standarddosis versucht wurde. Dies steht in Einklang mit bereits veröffentlichten Studien, die herausgestellt haben, dass Patienten, die an persistierenden Refluxbeschwerden litten, zu 30–50% pathologische Ergebnisse oder einen positiven Symptomindex in der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung aufwiesen [11,56,94]. Durch die PPI-Gabe wird in erster Linie die Azidität des Refluats gesenkt, jedoch nicht die Gesamtzahl von Refluxepisoden [97]. Über 60% der Patienten, die von persistierenden Refluxbeschwerden trotz PPI-Therapie berichteten, wiesen weder in der pH-Metrie noch in der Impedanzmessung eine pathologische Messung auf. Somit können die Beschwerden nicht zwangsläufig mit gastroösophagealem Reflux in Zusammenhang gebracht werden und man sollte an dyspeptische bzw. funktionelle Beschwerden denken.

Die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung erlaubt die Detektion von nicht-saurem Reflux und analysiert die Assoziation mit Symptomen unter ambulanten annähernd physiologischen Bedingungen. Studien an gesunden Probanden zeigten, dass in der Impedanzmessung gefundene Refluxepisoden in 40–60% aus nicht-saurem Reflux bestehen [82,85,103]. Neue Daten lassen auch vermuten, dass nicht-saure Refluxereignisse für die persistierenden Symptome bei Patienten mit PPI-Behandlung verantwortlich sind [56]. In unserer Studie hatten fast 40% der Patienten pathologische Werte in der Messung (Gruppe 1). Davon wurden nahezu 65% durch

die Impedanzmessung allein detektiert. Nur 10% konnte die alleinige pH-Metrie als pathologisch diagnostizieren. In 25% der Fälle waren beide Messungen pathologisch. Durch die zusätzliche Impedanzmessung konnte daher bei weiteren 25% der untersuchten Patienten ein pathologisches Ergebnis identifiziert werden. Dies beweist den diagnostischen Gewinn, den man mit der kombinierten Methodik erreichen kann. Ähnliches konnte in einer Studie von Bajbouj et al. bezüglich persistierender atypischer Refluxsymptome bewiesen werden. Durch die kombinierte Messung konnte eine Erweiterung des diagnostischen Gewinns erzielt werden und die kombinierte Messung scheint das Potential eines neuen diagnostischen Goldstandards zu haben [4].

Veränderungen in der Funktion des LES (wie z.B. TLESRs oder ein erniedrigter Ruhedruck des LES) gelten neben der gestörten ösophagealen Clearance als die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen, die Reflux verursachen. Außerdem spielt die Erhöhung des intraabdominellen Drucks eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Reflux. Vor allem bei Patienten mit Übergewicht sind diese Faktoren zu beobachten und sie sind deshalb vermehrt gefährdet eine therapierefraktäre GERD zu entwickeln. Pathologische Ergebnisse wurden in unserer Studie überwiegend bei Patienten mit einem BMI über 25 gefunden. 62,5% der Patienten der Gruppe 1 waren übergewichtig. Hingegen in der Patientengruppe mit normalen Werten in der Messung war es nur ein Drittel (35,6%) mit einem BMI über 25. Frühere Studien zeigten, dass Übergewicht und Adipositas Risikofaktoren einer GERD darstellen und auch eine Assoziation mit der Menge des Reflux besteht [29,65]. Der Grund hierfür liegt möglicherweise darin, dass durch umliegendes adipöses Gewebe eine Kompression des Magens erzeugt wird. Diese wiederum führt zu einem erhöhten intragastralen Druck und zu einer unvollständigen Magenentleerung mit nachfolgender Relaxation des unteren Ösophagussphinkters – ein Pathomechanismus für vermehrten, pathologischen Reflux [39,56,66,102]. Auch kann eine Gewichtszunahme (über 5 kg) unabhängig vom jeweiligen BMI zu verstärkten GERD Symptomen führen [75]. Jedoch ist die Wirksamkeit von Gewichtsverlust in verschiedenen Studien umstritten. Nach Fraser-Moodie et al. besteht nach Untersuchung von 34 übergewichtigen Refluxpatienten eine signifikante Assoziation zwischen Gewichtsreduktion und Symptomscore. Alle Probanden wiesen eine Verbesserung der Symptome auf, neun wurden sogar beschwerdefrei. Nach

Kjellin hingegen, der an 20 adipösen Patienten mittels pH-Metrie und Klinik eine Verbesserung der Symptome überprüfte, konnte keine Korrelation hergestellt werden [24,42]. Übergewichtige Patienten haben jedoch möglicherweise auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hiatushernie, die eine Rolle in der GERD-Entstehung und deren Aggravierung spielen kann [71]. Bis jetzt ist der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hiatushernie und der GERD nicht eindeutig geklärt. Eigentlich hat sie keinen Krankheitswert, da die meisten Patienten mit einer Hiatushernie asymptomatisch sind. Allerdings wird bei 80–90% der Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxösophagitis eine Hiatushernie diagnostiziert [68]. Mittal konnte darstellen, dass aus einer Hiatushernie beim Schlucken kleine gastrale Sekretmengen in den distalen Ösophagus zurückfließen und dadurch bei einigen Patienten die Ösophagusclearance gestört werden kann [68]. Durch die Verlagerung von Teilen des Magens in den Brustraum verschiebt sich die Speiseröhrenmündung. Dadurch wird der Verschlussmechanismus der Speiseröhre beeinträchtigt und es kann zum Reflux kommen [76]. Die Herniengröße steht dabei in Assoziation mit dem Schweregrad einer Ösophagitis [37]. In unserer Studie wurde bei über 60% der Patienten der Gruppe 1 eine Hiatushernie diagnostiziert. Bei den Patienten, die eine normale Messung aufwiesen, waren es nur knappe 40% mit einer Hiatushernie. Der Unterschied war hierbei signifikant und wir gehen davon aus, dass das Vorliegen einer Hiatushernie pathologischen Reflux begünstigt. Da in unserer Untersuchung vermehrte und pathologische Refluxepisoden überwiegend bei adipösen Patienten mit Hiatushernien gefunden wurden, sind wir überzeugt, dass eine persistierende Refluxsymptomatik trotz laufender Therapie mit Übergewicht und dem Vorliegen einer Hiatushernie verbunden ist.

Einige Nahrungsmittel (z.B. Fette oder Schokolade) sowie Alkohol, Nikotin und Medikamente können zudem die Entstehung von pathologischem Reflux unterstützen. Nikotin ist verantwortlich für eine Hyposalivation und reduziert dadurch die ösophageale Clearance. Bestimmte Nahrungsmittel oder Medikamente können die gastrale Säureproduktion stimulieren und zu vermehrtem Reflux führen [43,59,84]. In verschiedenen Studien wurde auch gezeigt, dass durch Faktoren wie Übergewicht, Hiatushernie(nggröße) und Nikotinabusus das Risiko für Komplikationen wie dem Barrett-Ösophagus (und die Gefahr eines Karzinoms) steigt, bei Übergewicht sogar bis zu einem Faktor von 2,5 [8,14,87,89]. In unserer Studie

konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden zwischen Alkohol- und Nikotinabusus und pathologischen Ergebnissen in der pH-Metrie/Impedanzmessung bei Patienten mit PPI-resistenten Refluxbeschwerden. Jedoch gaben über ein Drittel der Patienten beider Gruppen an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Bezüglich des Nikotinabusus berichteten ungefähr 1/6 der Patienten, regelmäßig zu rauchen (> 5 Zigaretten/Tag).

Der Verlauf der Refluxkrankheit ist zwar bei über 95% der Patienten über viele Jahre nicht progredient, die meisten Patienten verbleiben in dem Stadium der Erstdiagnose, jedoch findet ebenfalls selten eine spontane Rückbildung statt. Es besteht die Gefahr der Chronifizierung und von Komplikationen [3,33,45,46,73]. In einer Studie von Lieberman wurden Patienten mit einjähriger Refluxsymptomatik mit Patienten verglichen, die schon zehn Jahre an GERD leiden. Dabei stellte sich für die letztere Gruppe ein zehnfach höheres Risiko für einen BÖ heraus [48]. Bei Erstdiagnose der GERD findet derzeit zur Abklärung und Erfassung von Komplikationen eine Indexendoskopie statt. Die gastroösophageale Refluxerkrankung kann bekanntlich zu erosiver Ösophagitis, Barrett-Metaplasie oder sogar zu der Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus führen [100]. Derzeit ist die Endoskopie das häufigste diagnostische Verfahren um ösophageale Läsionen zu bestimmen, doch hat die Mehrheit der GERD-Patienten keine endoskopisch sichtbaren Läsionen. Die objektive Beurteilung der Ösophagusläsionen korreliert nicht mit den subjektiven Symptomen der Patienten, da viele Patienten trotz fehlender entzündlicher Läsionen im Ösophagus typische Refluxsymptome beklagen [19,52]. In unserem Patientenkollektiv konnten in der ÖGD nur in ca. 20% der Fälle sichtbare Läsionen am gastroösophagealen Übergang gefunden werden. Zudem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit pathologischer Messung und normaler Messung hergestellt werden. Bei beiden Gruppen lag in über der Hälfte der Fälle eine NERD vor. Deshalb ist zur ÖGD eine weitergehende Untersuchung indiziert, um die Unterschiede zu ermitteln und eine passende Therapiemodifikation anzusetzen.

Viele Studien beschäftigen sich neben objektiven Kriterien zur Bestimmung der GERD – wie der ÖGD oder der pH-Metrie/Impedanzmessung – auch mit subjektiven Angaben der Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität. In unserer Studie wurden Patienten mit GERD, bei denen zuvor eine konservative Therapie mit PPI für

mindestens vier Wochen durchgeführt worden war, nach der Lebensqualität befragt. Sie konnten ihre Beeinträchtigung in einer Skala von 0-10 subjektiv angeben, wobei 0 keinem Leidensdruck unter Therapie und 10 einem unerträglichen Leidensdruck entsprach. Es wurde die Gruppe 1 (Patienten mit pathologischer pH-Metrie/Impedanzmessung) mit der Gruppe 2 (Patienten mit normaler Messung) verglichen. Beide Patientengruppen zeigten in der Mehrheit eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Die Einschränkung der Lebensqualität wurde bei den Patienten der Gruppe 2 als stärker empfunden als bei der Gruppe 1. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten, die keine pathologische Messung aufwiesen, eher an funktionellen Störungen leiden und ihre dyspeptischen Beschwerden als stärker einschränkend empfunden werden. Ähnliches berichtet Frank et al., der in einer Studie herausfand, dass die Lebensqualität von Patienten mit Reizdarmsyndrom mehr beeinträchtigt wird als die von GERD-Patienten [23]. Zudem stellte de Vries et al. fest, dass sich die Lebensqualität von GERD-Patienten im Falle einer Komorbidität mit funktioneller Dyspepsie und irritablem Darmsyndrom deutlich verringert [16]. Somit ist zu erklären, dass in unserer Studie die Patienten mit normaler Messung und wahrscheinlich funktioneller Störung einen höheren Leidensdruck empfanden als solche mit pathologischer Messung und weiterbestehender Refluxerkrankung. Erwähnenswert ist auch, dass die Intensität und Häufigkeit der Symptomatik oft nicht mit dem Schweregrad der GERD korreliert. In einer Studie mit 2225 Patienten, die über gelegentliches Sodbrennen klagten, wiesen 32% in der Endoskopie eine Refluxösophagitis, 56% eine pathologische Messung in der pH-Metrie und 72% eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität auf [77]. Somit kann nicht aufgrund der Beeinträchtigung der Lebensqualität auf das Vorliegen einer Refluxösophagitis geschlossen werden [45,60]. Die Einschränkung der Lebensqualität ist laut Untersuchungen auch abhängig von dem Zeitpunkt der Beschwerden. Es wurde berichtet, dass Refluxsymptome, die nachts auftreten, in höherem Maße einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben als Refluxsymptome, die tagsüber auftreten [81]. Außerdem kommt es häufiger zu Komplikationen der GERD, da die liegende Position zu einer verlängerten Kontaktzeit des Reflux mit der ösophagealen Schleimhaut führt [72]. In unserer Studie waren die Patienten beider Gruppen eher tagsüber oder gleichermaßen Tag und Nacht betroffen. Nur ein kleiner Anteil gab an, eher nachts Beschwerden zu haben. Der Leidensdruck dient zwar nicht als Parameter für das

Vorliegen von pathologischen Refluxepisoden und entzündlichen Veränderungen des Ösophagus. Eine weiterführende, objektive Diagnostik wie die Impedanzmessung ist zusätzlich notwendig. Dennoch spielen subjektive Parameter eine Rolle zur Beurteilung der Ausprägung von Symptomen, um somit den Erfolg einer Therapie einschätzen und bestätigen zu können. In unserer Studie war der Leidensdruck in der Mehrheit der Fälle eher hoch und eine weitere angepasste Therapie scheint dringend notwendig.

Um die Rolle der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung zur Erkennung von Refluxereignissen in unserem Patientenkollektiv bewerten zu können, mussten zuerst Parameter bestimmt werden, die hierfür am besten geeignet sind. Nach unserem Wissen sind noch keine Follow-up-Daten der kombinierten Messung vorhanden, die in einer klinischen Studie Patienten mit einer PPI-resistenten GERD untersuchten. In unserer Studie konzentrierten wir uns auf die Gesamtzahl an gemischten und flüssigen Refluxepisoden in der Impedanzmessung und die relative saure Refluxzeit in der pH-Metrie. Ausschlaggebend für die Wahl der Parameter war, dass die Anzahl von Refluxepisoden in einer standardisierten Weise ermittelt werden kann und hierfür Referenzwerte vorhanden sind [18,103]. Als pathologisch galt in unserer Studie die einheitlich verwendete Anzahl von 73 oder mehr flüssigen und/oder gemischten Refluxepisoden, die innerhalb von 22–24 Stunden gemessen wurden. Obwohl diese Werte bei Patienten errechnet wurden, die nicht unter laufender PPI-Therapie standen, verwendeten wir dennoch diese als Referenzwerte, da es noch keine allgemein gültigen Referenzwerte für Patienten unter PPI-Therapie gibt. Wir kamen deshalb zu dem Schluss, dass diese Annäherung am sinnvollsten erscheint, um Werte mit Reliabilität zu erhalten und diese als Grundlage der Therapiemodifikation zu wählen. Man kann dagegenhalten, dass die Verwendung eines Symptomindex und/oder einer Symptom-Assoziations-Wahrscheinlichkeit (SAP) ausreichend ist, um die Notwendigkeit zur Therapieeskalation zu bestimmen. Jedoch waren die Ziele der vorliegenden Studie die Patienten mit persistierenden pathologischen Refluxepisoden trotz PPI-Therapie zu identifizieren und dann die weitere Therapie mit Berücksichtigung der objektiven Ergebnisse der pH-Metrie/Impedanzmessung anzupassen. Daher würde das alleinige Verlassen auf eine Symptom-Assoziations-Analyse zu ungenau und subjektiv ausfallen, um unsere Fragen zu beantworten. Wie wir in unseren Ergebnissen aufgezeigt haben, gab es

dennoch eine gute Übereinstimmung zwischen dem Symptomindex und der Gesamtzahl von Refluxereignissen. So waren bei den Patienten, die keine pathologische pH-Metrie/Impedanzmessung aufwiesen, in 72,4% der Fälle die Symptome unabhängig von einer Refluxepisode. Die Symptome wurden also hauptsächlich angegeben, wenn kein Reflux stattfand. Bei den Patienten, die eine pathologische Refluxzahl in der Messung aufwiesen, korrelierte in 71,4% der Fälle die Symptomatik mit dem Auftreten des Reflux. Das beweist, dass die objektiven und die subjektiven Resultate zusammenhängen. Eine weitere Methode zur Bestimmung der Assoziation von Symptomen und Refluxepisoden wäre die Errechnung der SAP, welcher wohl als besserer Parameter gilt, um den zeitlichen Zusammenhang auszudrücken [7,104]. In unserer Studie stützten wir uns jedoch auf die Errechnung des SI, da dieser Parameter leichter bestimmt und interpretiert werden kann. Ein Symptom wurde in unserer Studie dann als refluxbedingt angesehen, wenn es im Zeitraum von bis zu fünf Minuten nach einer Refluxepisode auftrat und wenn mindestens 50% gleichartiger Symptome zeitlich ebenfalls mit Refluxepisoden verbunden waren. Obwohl in neueren Studien ein Zwei-Minuten-Fenster als beste Annäherung empfohlen wird, verwendeten wir das Fünf-Minuten-Fenster, weil es auch etwas später eintretende Symptome einschließt und Vergleiche mit anderen Impedanz-Studien zulässt [56]. Ein hoher („positiver“) SI weist darauf hin, dass Symptome mit großer Wahrscheinlichkeit refluxbedingt sind. Die Meinungen darüber, ab welchem Prozentsatz ein SI als „positiv“ angesehen werden kann, gehen auseinander. Singh et al. entdeckten, dass für das Symptom Sodbrennen ein SI über ca. 50% mit hoher Sensitivität und guter Spezifität die Refluxgenese aufzeigt [86]. In unserer Studie wurde auch von einem positiven SI ab 50% Korrelation ausgegangen. Wie oben erwähnt, war auffallend, dass die Symptomkorrelation zu Refluxereignissen bei den Patienten mit einer pathologischen Messung in der Mehrheit der Fälle positiv war, bei den Patienten mit normaler Messung in der Mehrheit der Fälle negativ. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der ersten Gruppe die Behandlung mit PPI noch nicht ausgereizt ist, um den Reflux suffizient zu behandeln. In der zweiten Gruppe könnten hingegen eher funktionelle Störungen vorliegen, die die Beschwerden verursachen.

In einer Studie von Mainie et al. wurden 168 Patienten, die an persistierenden Refluxbeschwerden trotz PPI-Therapie litten, mittels pH-Metrie/Impedanzmessung

untersucht. Davon berichteten 144 Patienten über Beschwerden während der Messung. Ein positiver SI konnte nur bei 11% der Patienten bezüglich eines sauren Refluxereignisses erstellt werden. Für nicht-saure Ereignisse konnte ein positiver SI bei 37% der Patienten gefunden werden. Die restlichen Patienten (52%) gaben ihre Symptome unabhängig vom Auftreten einer Refluxepisode an (negativer SI). Die pH-Metrie allein hätte also nur bei einem geringen Anteil (11%) der Patienten eine Korrelation zwischen Reflux und Symptomen gefunden. Durch die zusätzliche Impedanzmessung konnte bei einem weiteren Drittel der Patienten refluxassoziierte Beschwerden diagnostiziert und von den Patienten mit refluxunabhängigen Symptomen differenziert werden [56]. Ähnliches wurde in einer Studie von Zerbib entdeckt, in der auch die Korrelation zwischen PPI-resistenten Symptomen und nicht-saurem Reflux untersucht wurde. Ein Drittel der Patienten wies hierbei eine signifikante zeitliche Korrelation von Symptomen und nicht-saurem Reflux auf (SI positiv), hingegen nur 5% hinsichtlich saurem Reflux [104]. In unserer Studie konnte bei 71,4% der Patienten, die trotz PPI Beschwerden hatten und pathologische Werte in der kombinierten Messung aufwiesen, ein positiver SI in der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung festgestellt werden. Davon waren 8,9% allein dem sauren Reflux (ermittelt durch pH-Metrie) zuzuschreiben und 50% allein dem nicht-/schwachsaurer Reflux (ermittelt durch Impedanz). Die restlichen 12,5% konnten sowohl dem sauren als auch dem nicht-sauren Reflux zugewiesen werden (ermittelt durch kombinierte Messung). Das diagnostische Spektrum und die Symptomanalyse erweitert sich somit durch die kombinierte Messung um einen erheblichen Anteil.

Die Patienten mit pathologischen Ergebnissen in der pH-Metrie/Impedanzmessung profitierten in einem höheren Ausmaß von der Therapieeskalation als die Patienten mit einer normalen Messung. In der Gruppe 1 gaben 30 von 33 (90,9%) Patienten, die mit einer erhöhten PPI-Dosis therapiert wurden, eine signifikante Symptombesserung an. Das könnte an der Tatsache liegen, dass eine weitere Säuresuppression eine Abnahme des Magenvolumens und der gastralen Dehnung bewirkt. Dies wiederum kann dann zu einer geringeren Anzahl an transienten Relaxationen des unteren Ösophagus sphinkters führen und die Refluxsymptomatik verbessern [104]. Im Gegensatz dazu, konnte man bei der Gruppe der Patienten mit normalen Ergebnissen in der pH-Metrie/Impedanzmessung feststellen, dass nach Therapieeskalation durch PPI-Erhöhung in einem weitaus geringeren Anteil (13/30 =

43,3%) der symptomatischen Patienten diese eine Symptomerleichterung berichteten. Bei diesen Patienten erscheint es in den meisten Fällen unwahrscheinlich, dass die Beschwerden durch einen persistierenden gastroösophagealen Reflux verursacht werden. Das Erhöhen der PPI-Dosis hatte daher einen begrenzten Effekt und man sollte die Behandlung von funktionellen Störungen anstreben. In einer Studie von Talley wurde gezeigt, dass Patienten mit funktioneller Dyspepsie, die in vorherigen Versuchen einer PPI-Therapie keine Besserung verspürten, auch keinen therapeutischen Gewinn durch eine Steigerung der PPI-Dosis erlangten. Nach Ausschluss einer gastroduodenalen Motilitätsstörung können Antidepressiva und Psychotherapie bei einer Dyspepsie nützlich sein [90].

Zudem ist es beachtlich, dass 87,9% der Patienten der Gruppe 1, die eine Eskalation ihrer PPI-Therapie unternahmen, in der vorher durchgeführten kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung einen positiven SI aufwiesen. Die Beschwerden waren also fast ausschließlich auf eine stattgefundene Refluxepisode zurückzuführen. Bei den Patienten der Gruppe 2, die eine erhöhte PPI-Dosis einnahmen, waren es nur 3,3% mit einem positiven SI. Dies zeigt, dass bei Patienten mit normaler Messung die Beschwerden nicht einer Refluxepisode zugewiesen werden können und dass eine Eskalation der PPI-Dosis nur in Fällen mit pathologischer pH-Metrie/Impedanzmessung erfolgsversprechend ist.

In einer Studie von Mobius konnte gezeigt werden, dass durch die GERD eine hohe Einschränkung der Lebensqualität der Patienten besteht und dass diese eindeutig durch die laparoskopische Fundoplikatio nach Nissen verbessert werden kann [69]. Gute postoperative Ergebnisse wurden dabei am häufigsten erzielt, wenn präoperative Faktoren wie Beschwerdebesserung unter PPI, eine pathologische pH-Metrie und das Dominieren typischer Refluxsymptome vorlagen [9,69]. In neueren Studien von Mainie konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von nicht-saurem Reflux mit gleichzeitiger Symptomatik (positiver SI) ein günstiges postoperatives Ergebnis voraussagen kann. Auch stellte sich dieser Zusammenhang bei Patienten mit PPI-resistenten Beschwerden heraus. Wurde in der kombinierten Messung ein positiver Symptomindex bezüglich nicht-saurem oder auch saurem Reflux nachgewiesen, konnten diese Patienten durch eine Fundoplikatio nach Nissen erfolgreich behandelt werden [54,55]. Wir konnten auch bei einer geringen Anzahl der Patienten aufzeigen, dass die operativ-laparoskopische Fundoplikatio bei

Patienten, die trotz PPI-Therapie eine persistierende Symptomatik und eine pathologische pH-Metrie/Impedanzmessung aufwiesen, in allen Fällen erfolgreich war. Bei 3 der 4 Patienten war hier der SI positiv. Somit kann die Entscheidung, eine Fundoplikatio bei PPI-resistenten GERD-Patienten durchzuführen, durch die kombinierte Messung erleichtert werden und das potentielle Risiko, diese Patienten durch eine Operation inadäquat zu behandeln, reduziert werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die kombinierte pH-Metrie und Impedanzmessung pathologische gastroösophageale Refluxepisoden bei fast 40% der symptomatischen Patienten, trotz laufender PPI-Therapie in Standarddosis, zuverlässig und objektiv entdeckt. Die kombinierte Messung schließt neben der Detektion von pathologischem saurem Reflux auch pathologische Ereignisse durch nicht-sauren Reflux mit ein, der für die persistierenden Beschwerden verantwortlich sein kann. Die alleinige pH-Metrie hätte nur bei 4% der Patienten pathologische Werte entdeckt. Somit konnte man durch die kombinierte Messung bei einem erheblichen Anteil von Patienten zusätzlich pathologischen Reflux diagnostizieren. Beim Follow-up hat sich herausgestellt, dass die eskalierte Antireflux-Therapie durch Erhöhung der PPI-Dosis bei Patienten mit pathologischen Ergebnissen in der kombinierten Messung signifikant erfolgreicher ist als bei Patienten mit normalen Resultaten in der Messung. Dadurch bietet die kombinierte Messung eine bessere Möglichkeit zur Anpassung des therapeutischen Verfahrens bei Patienten mit PPI-resistenten Refluxbeschwerden und garantiert den Erfolg einer weiteren Therapie durch z.B. Steigerung der PPI-Dosis oder Operation. Die Behandlung PPI-resistenter GERD-Patienten auf Grundlage der Ergebnisse einer pH-Metrie/Impedanzmessung ermöglicht ein gezieltes und individuelles Vorgehen, das kostensparender und erfolgsversprechender ist als der empirische Einsatz von Protonenpumpenhemmern – unabhängig von der Existenz pathologischer Refluxepisoden. Nach Studien war die Anwendung eines diagnostischen PPI-Tests mit einer niedrigen Spezifität verbunden, so dass dieser Test mit Bedacht angewendet werden sollte und als objektives Kriterium zur Diagnose einer GERD nicht ausreicht [38,74]. Deshalb sollte die kombinierte Messung als Goldstandard dienen, um den therapeutischen Effekt von PPI objektiv zu kontrollieren und resistente Patienten zu einem frühen Zeitpunkt zu identifizieren. In unserer Studie hatten knappe 60% der Patienten normale Werte bezüglich saurer oder nicht-saurer Refluxepisoden und die Beschwerden konnten

nicht als refluxbedingt gewertet werden, sondern müssen auf funktionelle Störungen zurückgeführt werden. Die eskalierte PPI-Therapie hatte hierbei auch nur einen begrenzten Erfolg im Vergleich zu den Patienten mit pathologischen Werten in der Messung. Angesichts der erhobenen Zahlen findet deshalb eher eine Übertherapie von Patienten mit PPI-resistenten Beschwerden statt. Es ist somit wichtig, objektivierbare Refluxsymptome zu bestimmen bevor eine weitere Therapieeskalation dieser Patienten angestrengt wird. Zur Überwachung einer suffizienten Therapie und zur Therapiemodifikation bei pathologischen Ergebnissen ist die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung ein erfolgsversprechendes Instrument. Mit der kombinierten Messung kann daher die schwierige Herausforderung eines patientenfreundlichen und kosteneffektiven Managements der GERD in alltäglicher Anwendung erreicht werden.

6 Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) ist eine häufige chronische gastrointestinale Erkrankung, welche mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) stellen zur Zeit die wirksamste medikamentöse Therapie der GERD dar. In vielen Fällen berichten Patienten jedoch trotz PPI-Therapie von refluxassoziierten Symptomen. In unserer Studie wurden 143 Patienten mit persistierenden Beschwerden trotz PPI-Therapie in Standarddosis durch eine kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung untersucht. Alle Patienten berichteten von einem der typischen GERD-Symptome wie Sodbrennen oder Regurgitation. Ziel der Studie war es Patienten mit persistierenden pathologischen Refluxepisoden trotz PPI-Therapie objektiv zu erkennen und danach eine weitere Therapie zu modifizieren. Hinsichtlich der Ergebnisse in der kombinierten Messung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Als pathologisch galt die pH-Metrie des Ösophagus, wenn in über 4% der Messzeit der pH unter 4 lag. Die Impedanzmessung galt als pathologisch, wenn über 73 flüssige und/oder gemischte Refluxepisoden gemessen wurden. Ca. 40% der Patienten wiesen in der Messung pathologische Werte auf und bildeten die Gruppe 1. 4% der Patienten wiesen nur pathologische Messungen in der pH-Metrie auf, 10% hatten ein pathologisches Ergebnis sowohl in der pH-Metrie als auch in der Impedanzmessung und 25% wiesen pathologische Werte allein in der Impedanzmessung auf. Die kombinierte Messung erweitert somit das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten und erfasst auch pathologischen nicht-sauren Reflux, der für die Symptome verantwortlich sein kann. Die restlichen 60% der Patienten, die in der Messung normale Werte hatten, bildeten die Gruppe 2. Den Patienten der Gruppe 1 wurde empfohlen ihre Therapie umzustellen durch Erhöhung der PPI-Dosis auf die doppelte Standarddosis oder sich einer operativen Fundoplikatio zu unterziehen. Der Gruppe 2 wurde aufgrund der normalen Werte in der kombinierten Messung keine speziellen Empfehlungen für eine Therapiemodifikation gegeben. Im Follow-up nach durchschnittlich drei Monaten wurden beide Gruppen befragt, ob eine Therapiemodifikation vorgenommen wurde und ob eine Beschwerdebesserung dadurch erreicht wurde. In der Gruppe 1 konnten 4 von 56, in der Gruppe 2 16 von 87 Patienten nicht miteinbezogen werden. 4 Patienten der Gruppe 1 unterzogen sich einer Fundoplikatio und berichteten alle von einer signifikanten Symptomerleichterung. Bei 33 Patienten der Gruppe 1 wurde eine

PPI-Erhöpfung versucht, welche in 90,9% der Fälle eine Beschwerdeverbesserung bewirkte. In der Gruppe 2 wurde bei 30 Patienten eine PPI-Erhöpfung vorgenommen, jedoch berichteten nur 43,3% von einer Erleichterung der Symptomatik. Der Unterschied zwischen den Gruppen erwies sich dabei als statistisch signifikant. Somit wurde in unserer Studie gezeigt, dass die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung im Gegensatz zur alleinigen pH-Metrie das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten erweitert, da Patienten sowohl mit pathologischen sauren Refluxereignissen als auch mit nicht-sauren Refluxereignissen objektiv entdeckt werden können. Sie ist außerdem eine sinnvolle diagnostische Methode um den Erfolg einer Therapieeskalation zu garantieren, da bei Patienten mit pathologischen Werten eine Therapiemodifikation z.B. durch Erhöhung der PPI-Dosis in über 90% erfolversprechend ist. Hingegen bewirkt eine Erhöhung bei Patienten mit normalen Werten keine mehrheitliche Besserung, weil eher von funktionellen Störungen ausgegangen werden muss. Die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung ist somit bei Patienten, die unter PPI-Therapie in Standarddosis persistierende Beschwerden beklagen, ein nützliches Instrument zur objektiven Diagnostik von pathologischen Refluxereignissen wie auch zur Modifizierung der weiteren Therapie. Durch die Untersuchung kann das weitere therapeutische Procedere individuell angepasst werden und eine Übertherapie der Patienten mit z.B. normalen Refluxwerten vermieden werden. Davon profitieren sowohl die Patienten als auch die Ökonomie, da Kosten durch unnötige Therapievarianten gespart werden können.

7 Literaturverzeichnis

- [1] An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report, *Gut*, 44 Suppl 2 (1999) S1-16.
- [2] Adler G., B.C., Manns M.P., Müller-Lissner S., Schmiegel W. (Hrsg.), *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg u. a., 2000; S.61-62.*
- [3] Aste, H., Bonelli, L., Ferraris, R., Conio, M. and Lapertosa, G., Gastroesophageal reflux disease: relationship between clinical and histological features. GOSPE. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi dell'Esophago, *Dig Dis Sci*, 44 (1999) 2412-8.
- [4] Bajbouj, M., Becker, V., Neuber, M., Schmid, R.M. and Meining, A., Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms, *Digestion*, 76 (2007) 223-8.
- [5] Bardhan, K.D., Royston, C. and Nayyar, A.K., Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution, *Dig Liver Dis*, 38 (2006) 163-8.
- [6] Berstad, A. and Hatlebakk, J.G., The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease, *Scand J Gastroenterol Suppl*, 211 (1995) 1-4.
- [7] Bredenoord, A.J., Weusten, B.L. and Smout, A.J., Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring, *Gut*, 54 (2005) 1810-7.
- [8] Cameron, A.J., Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia, *Am J Gastroenterol*, 94 (1999) 2054-9.
- [9] Campos, G.M., Peters, J.H., DeMeester, T.R., Oberg, S., Crookes, P.F., Tan, S., DeMeester, S.R., Hagen, J.A. and Bremner, C.G., Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication, *J Gastrointest Surg*, 3 (1999) 292-300.
- [10] Castell, D.O., Kahrilas, P.J., Richter, J.E., Vakil, N.B., Johnson, D.A., Zuckerman, S., Skammer, W. and Levine, J.G., Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis, *Am J Gastroenterol*, 97 (2002) 575-83.
- [11] Castell, D.O., Mainie, I. and Tutuian, R., Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII), *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 116 (2005) 321-33; discussion 333-4.
- [12] Castell, D.O., Murray, J.A., Tutuian, R., Orlando, R.C. and Arnold, R., Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations, *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 9 (2004) 14-25.
- [13] Castell, D.O., Richter, J.E., Robinson, M., Sontag, S.J. and Haber, M.M., Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group, *Am J Gastroenterol*, 91 (1996) 1749-57.

- [14] Corley, D.A., Kubo, A., Levin, T.R., Block, G., Habel, L., Zhao, W., Leighton, P., Quesenberry, C., Rumore, G.J. and Buffler, P.A., Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus, *Gastroenterology*, 133 (2007) 34-41; quiz 311.
- [15] De Giorgi, F., Palmiero, M., Esposito, I., Mosca, F. and Cuomo, R., Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease, *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 26 (2006) 241-6.
- [16] De Vries, D.R., Van Herwaarden, M.A., Baron, A., Smout, A.J. and Samsom, M., Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease, *Scand J Gastroenterol*, 42 (2007) 951-6.
- [17] Dent, J., El-Serag, H.B., Wallander, M.A. and Johansson, S., Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review, *Gut*, 54 (2005) 710-7.
- [18] El-Serag, H.B., Graham, D.Y., Satia, J.A. and Rabeneck, L., Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis, *Am J Gastroenterol*, 100 (2005) 1243-50.
- [19] Fass, R., Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics, *J Clin Gastroenterol*, 41 (2007) 131-7.
- [20] Fass, R., Naliboff, B., Higa, L., Johnson, C., Kodner, A., Munakata, J., Ngo, J. and Mayer, E.A., Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans, *Gastroenterology*, 115 (1998) 1363-73.
- [21] Fass, R., Ofman, J.J., Sampliner, R.E., Camargo, L., Wendel, C. and Fennerty, M.B., The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis, *Aliment Pharmacol Ther*, 14 (2000) 389-96.
- [22] Field, S.K., Underwood, M., Brant, R. and Cowie, R.L., Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma, *Chest*, 109 (1996) 316-22.
- [23] Frank, L., Kleinman, L., Rentz, A., Ciesla, G., Kim, J.J. and Zacker, C., Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases, *Clin Ther*, 24 (2002) 675-89; discussion 674.
- [24] Fraser-Moodie, C.A., Norton, B., Gornall, C., Magnago, S., Weale, A.R. and Holmes, G.K., Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight, *Scand J Gastroenterol*, 34 (1999) 337-40.
- [25] Fraser, A.G., Review article: gastro-oesophageal reflux and laryngeal symptoms, *Aliment Pharmacol Ther*, 8 (1994) 265-72.
- [26] Galmiche, J.P., Barthelemy, P. and Hamelin, B., Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride, *Aliment Pharmacol Ther*, 11 (1997) 765-73.
- [27] Gurski, R.R., da Rosa, A.R., do Valle, E., de Borba, M.A. and Valiati, A.A., Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease, *J Bras Pneumol*, 32 (2006) 150-60.

- [28] Hackelsberger, A., Schultze, V., Gunther, T., von Arnim, U., Manes, G. and Malfertheiner, P., The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10 (1998) 465-8.
- [29] Herbella, F.A., Sweet, M.P., Tedesco, P., Nipomnick, I. and Patti, M.G., Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment, *J Gastrointest Surg*, 11 (2007) 286-90.
- [30] Iftikhar, S.Y., James, P.D., Steele, R.J., Hardcastle, J.D. and Atkinson, M., Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma, *Gut*, 33 (1992) 1155-8.
- [31] Irvine, E.J., Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease, *Gut*, 53 Suppl 4 (2004) iv35-9.
- [32] Isolauri, J. and Laippala, P., Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population, *Ann Med*, 27 (1995) 67-70.
- [33] Isolauri, J., Luostarinen, M., Isolauri, E., Reinikainen, P., Viljakka, M. and Keyrilainen, O., Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients, *Am J Gastroenterol*, 92 (1997) 37-41.
- [34] Jamieson, J.R., Stein, H.J., DeMeester, T.R., Bonavina, L., Schwizer, W., Hinder, R.A. and Albertucci, M., Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility, *Am J Gastroenterol*, 87 (1992) 1102-11.
- [35] Johnson, L.F. and DeMeester, T.R., Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system, *J Clin Gastroenterol*, 8 Suppl 1 (1986) 52-8.
- [36] Johnsson, F., Weywadt, L., Solhaug, J.H., Hernqvist, H. and Bengtsson, L., One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease, *Scand J Gastroenterol*, 33 (1998) 15-20.
- [37] Jones, M.P., Sloan, S.S., Rabine, J.C., Ebert, C.C., Huang, C.F. and Kahrilas, P.J., Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease, *Am J Gastroenterol*, 96 (2001) 1711-7.
- [38] Juul-Hansen, P. and Rydning, A., Endoscopy-negative reflux disease: what is the value of a proton-pump inhibitor test in everyday clinical practice? *Scand J Gastroenterol*, 38 (2003) 1200-3.
- [39] Kahrilas, P.J., The role of hiatus hernia in GERD, *Yale J Biol Med*, 72 (1999) 101-11.
- [40] Kahrilas, P.J., GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations, *Cleve Clin J Med*, 70 Suppl 5 (2003) S4-19.
- [41] Kawano, S., Murata, H., Tsuji, S., Kubo, M., Tatsuta, M., Iishi, H., Kanda, T., Sato, T., Yoshihara, H., Masuda, E., Noguchi, M., Kashio, S., Ikeda, M. and Kaneko, A., Randomized comparative study of omeprazole and famotidine in reflux esophagitis, *J Gastroenterol Hepatol*, 17 (2002) 955-9.
- [42] Kjellin, A., Ramel, S., Rossner, S. and Thor, K., Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction, *Scand J Gastroenterol*, 31 (1996) 1047-51.

- [43] Koek, G.H., Tack, J., Sifrim, D., Lerut, T. and Janssens, J., The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD, *Am J Gastroenterol*, 96 (2001) 2033-40.
- [44] Koop, H., Schepp, W., Muller-Lissner, S., Madisch, A., Micklefield, G., Messmann, H., Fuchs, K.H. and Hotz, J., [Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux], *Z Gastroenterol*, 43 (2005) 163-192.
- [45] Kulig, M., Leodolter, A., Vieth, M., Schulte, E., Jaspersen, D., Labenz, J., Lind, T., Meyer-Sabellek, W., Malfertheiner, P., Stolte, M. and Willich, S.N., Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative, *Aliment Pharmacol Ther*, 18 (2003) 767-76.
- [46] Kuster, E., Ros, E., Toledo-Pimentel, V., Pujol, A., Bordas, J.M., Grande, L. and Pera, C., Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients, *Gut*, 35 (1994) 8-14.
- [47] Labenz, J., Blum, A.L., Bayerdorffer, E., Meining, A., Stolte, M. and Borsch, G., Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis, *Gastroenterology*, 112 (1997) 1442-7.
- [48] Lieberman, D.A., Oehlke, M. and Helfand, M., Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy, *Am J Gastroenterol*, 92 (1997) 1293-7.
- [49] Lind, T., Havelund, T., Carlsson, R., Anker-Hansen, O., Glise, H., Hernqvist, H., Junghard, O., Lauritsen, K., Lundell, L., Pedersen, S.A. and Stubberod, A., Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response, *Scand J Gastroenterol*, 32 (1997) 974-9.
- [50] Lind, T., Havelund, T., Lundell, L., Glise, H., Lauritsen, K., Pedersen, S.A., Anker-Hansen, O., Stubberod, A., Eriksson, G., Carlsson, R. and Junghard, O., On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial, *Aliment Pharmacol Ther*, 13 (1999) 907-14.
- [51] Locke, G.R., 3rd, Talley, N.J., Fett, S.L., Zinsmeister, A.R. and Melton, L.J., 3rd, Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, *Gastroenterology*, 112 (1997) 1448-56.
- [52] Long, J.D. and Orlando, R.C., Nonerosive reflux disease, *Minerva Gastroenterol Dietol*, 53 (2007) 127-41.
- [53] Louis, E., DeLooze, D., Deprez, P., Hiele, M., Urbain, D., Pelckmans, P., Deviere, J. and Deltenre, M., Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14 (2002) 279-84.
- [54] Mainie, I., Tutuian, R., Agrawal, A., Adams, D. and Castell, D.O., Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication, *Br J Surg*, 93 (2006) 1483-7.

- [55] Mainie, I., Tutuian, R., Agrawal, A., Hila, A., Highland, K.B., Adams, D.B. and Castell, D.O., Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring, *Thorax*, 60 (2005) 521-3.
- [56] Mainie, I., Tutuian, R., Shay, S., Vela, M., Zhang, X., Sifrim, D. and Castell, D.O., Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring, *Gut*, 55 (2006) 1398-402.
- [57] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bazzoli, F., El-Omar, E., Graham, D., Hunt, R., Rokkas, T., Vakil, N. and Kuipers, E.J., Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht III Consensus Report, *Gut* (2007).
- [58] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Hungin, A.P., Jones, R., Axon, A., Graham, D.Y. and Tytgat, G., Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report, *Aliment Pharmacol Ther*, 16 (2002) 167-80.
- [59] Marshall, R.E., Anggiansah, A., Owen, W.A. and Owen, W.J., The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease, *Gut*, 40 (1997) 182-7.
- [60] McDougall, N.I., Johnston, B.T., Kee, F., Collins, J.S., McFarland, R.J. and Love, A.H., Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life, *Gut*, 38 (1996) 481-6.
- [61] Meining, A., Bajbouj, M., Stein, H.J. and Schmid, R.M., [Diagnosis and therapy of weakly-acid/non-acidic gastroesophageal reflux disease], *Dtsch Med Wochenschr*, 130 (2005) 2266-9.
- [62] Meining, A. and Classen, M., The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease, *Am J Gastroenterol*, 95 (2000) 2692-7.
- [63] Meining, A., Fackler, A., Tzavella, K., Storr, M., Allescher, H.D., Klauser, A. and Heldwein, W., Lower esophageal sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux diseases and posture and time patterns, *Dis Esophagus*, 17 (2004) 155-8.
- [64] Menke-Pluymers, M.B., Hop, W.C., Dees, J., van Blankenstein, M. and Tilanus, H.W., Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group, *Cancer*, 72 (1993) 1155-8.
- [65] Mercer, C.D., Rue, C., Hanelin, L. and Hill, L.D., Effect of obesity on esophageal transit, *Am J Surg*, 149 (1985) 177-81.
- [66] Mercer, C.D., Wren, S.F., DaCosta, L.R. and Beck, I.T., Lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal pressure gradients in excessively obese patients, *J Med*, 18 (1987) 135-46.
- [67] Milkes, D., Gerson, L.B. and Triadafilopoulos, G., Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal and intragastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD), *Am J Gastroenterol*, 99 (2004) 991-6.

- [68] Mittal, R.K., Lange, R.C. and McCallum, R.W., Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia, *Gastroenterology*, 92 (1987) 130-5.
- [69] Mobius, C., Stein, H.J., Feith, M., Feussner, H. and Siewert, J.R., Quality of life before and after laparoscopic Nissen fundoplication, *Surg Endosc*, 15 (2001) 353-6.
- [70] Noordzij, J.P., Khidr, A., Evans, B.A., Desper, E., Mittal, R.K., Reibel, J.F. and Levine, P.A., Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study, *Laryngoscope*, 111 (2001) 2147-51.
- [71] Patti, M.G., Goldberg, H.I., Arcerito, M., Bortolasi, L., Tong, J. and Way, L.W., Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury, *Am J Surg*, 171 (1996) 182-6.
- [72] Pisegna, J., Holtmann, G., Howden, C.W., Katelaris, P.H., Sharma, P., Spechler, S., Triadafilopoulos, G. and Tytgat, G., Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 9 (2004) 47-56.
- [73] Quigley, E.M., Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13 Suppl 1 (2001) S13-8.
- [74] Reichel, O., Durst, F., Rasp, G. and Berghaus, A., [Repeated dual-probe pH monitoring as a diagnostic tool to control therapy for laryngopharyngeal reflux], *Hno*, 55 (2007) 798-803.
- [75] Rey, E., Moreno-Elola-Olaso, C., Artalejo, F.R., Locke, G.R., 3rd and Diaz-Rubio, M., Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population, *Am J Gastroenterol*, 101 (2006) 229-33.
- [76] Richter, J., Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11 Suppl 1 (1999) S3-9.
- [77] Rösch, W. and Jaspersen, D., Gastroösophageale Refluxkrankheit: Klotzen, nicht kleckern, *Deutsches Ärzteblatt* 98, Ausgabe 31-32 vom 06.08.2001 A-2030 / B-1718 / C-1614.
- [78] Samolinski, B. and Komorowski, J., [The connection between gastroesophageal reflux and airways inflammatory diseases], *Pol Merkur Lekarski*, 21 (2006) 372-5.
- [79] Savarino, V. and Dulbecco, P., Optimizing symptom relief and preventing complications in adults with gastro-oesophageal reflux disease, *Digestion*, 69 Suppl 1 (2004) 9-16.
- [80] Schwizer, W., Thumshirn, M., Dent, J., Guldenschuh, I., Menne, D., Cathomas, G. and Fried, M., *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial, *Lancet*, 357 (2001) 1738-42.

- [81] Shaker, R., Brunton, S., Elfant, A., Golopol, L., Ruoff, G. and Stanghellini, V., Review article: impact of night-time reflux on lifestyle - unrecognized issues in reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 9 (2004) 3-13.
- [82] Shay, S., Tutuian, R., Sifrim, D., Vela, M., Wise, J., Balaji, N., Zhang, X., Adhami, T., Murray, J., Peters, J. and Castell, D., Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers, *Am J Gastroenterol*, 99 (2004) 1037-43.
- [83] Shay, S.S., Bomeli, S. and Richter, J., Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and their clearing, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 283 (2002) G376-83.
- [84] Shi, G., Bruley des Varannes, S., Scarpignato, C., Le Rhun, M. and Galmiche, J.P., Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid, *Gut*, 37 (1995) 457-64.
- [85] Sifrim, D., Castell, D., Dent, J. and Kahrilas, P.J., Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux, *Gut*, 53 (2004) 1024-31.
- [86] Singh, S., Richter, J.E., Bradley, L.A. and Haile, J.M., The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain, *Dig Dis Sci*, 38 (1993) 1402-8.
- [87] Smith, K.J., O'Brien, S.M., Smithers, B.M., Gotley, D.C., Webb, P.M., Green, A.C. and Whiteman, D.C., Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14 (2005) 2481-6.
- [88] Sonnenberg, A., Massey, B.T. and Jacobsen, S.J., Hospital discharges resulting from esophagitis among Medicare beneficiaries, *Dig Dis Sci*, 39 (1994) 183-8.
- [89] Stein, D.J., El-Serag, H.B., Kuczyński, J., Kramer, J.R. and Sampliner, R.E., The association of body mass index with Barrett's oesophagus, *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (2005) 1005-10.
- [90] Talley, N.J., How to manage the difficult-to-treat dyspeptic patient, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 4 (2007) 35-42.
- [91] Talley, N.J., Lauritsen, K., Tunturi-Hihnala, H., Lind, T., Moum, B., Bang, C., Schulz, T., Omland, T.M., Delle, M. and Junghard, O., Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months, *Aliment Pharmacol Ther*, 15 (2001) 347-54.
- [92] Toruner, M., Soykan, I., Ensari, A., Kuzu, I., Yurdaydin, C. and Ozden, A., Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms, *J Gastroenterol Hepatol*, 19 (2004) 535-40.
- [93] Tutuian, R., Vela, M.F., Shay, S.S. and Castell, D.O., Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring, *J Clin Gastroenterol*, 37 (2003) 206-15.
- [94] Vakil, N.B., Traxler, B. and Levine, D., Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2 (2004) 665-8.

- [95] van Pinxteren, B., Numans, M.E., Bonis, P.A. and Lau, J., Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease, *Cochrane Database Syst Rev* (2004) CD002095.
- [96] van Pinxteren, B., Numans, M.E., Lau, J., de Wit, N.J., Hungin, A.P. and Bonis, P.A., Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease, *J Gen Intern Med*, 18 (2003) 755-63.
- [97] Vela, M.F., Camacho-Lobato, L., Srinivasan, R., Tutuian, R., Katz, P.O. and Castell, D.O., Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole, *Gastroenterology*, 120 (2001) 1599-606.
- [98] Veldhuyzen van Zanten, S.J., Thomson, A.B., Barkun, A.N., Armstrong, D., Chiba, N., White, R.J., Escobedo, S. and Sinclair, P., The prevalence of Barrett's oesophagus in a cohort of 1040 Canadian primary care patients with uninvestigated dyspepsia undergoing prompt endoscopy, *Aliment Pharmacol Ther*, 23 (2006) 595-9.
- [99] Ward, B.W., Wu, W.C., Richter, J.E., Lui, K.W. and Castell, D.O., Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Technology searching for a clinical application, *J Clin Gastroenterol*, 8 Suppl 1 (1986) 59-67.
- [100] Weston, A.P., Badr, A.S. and Hassanein, R.S., Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma, *Am J Gastroenterol*, 94 (1999) 3413-9.
- [101] Wiener, G.J., Richter, J.E., Copper, J.B., Wu, W.C. and Castell, D.O., The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring, *Am J Gastroenterol*, 83 (1988) 358-61.
- [102] Zacchi, P., Mearin, F., Humbert, P., Formiguera, X. and Malagelada, J.R., Effect of obesity on gastroesophageal resistance to flow in man, *Dig Dis Sci*, 36 (1991) 1473-80.
- [103] Zerbib, F., des Varannes, S.B., Roman, S., Poudroux, P., Artigue, F., Chaput, U., Mion, F., Caillol, F., Verin, E., Bommelaer, G., Ducrotte, P., Galmiche, J.P. and Sifrim, D., Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects, *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (2005) 1011-21.
- [104] Zerbib, F., Roman, S., Ropert, A., des Varannes, S.B., Poudroux, P., Chaput, U., Mion, F., Verin, E., Galmiche, J.P. and Sifrim, D., Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy, *Am J Gastroenterol*, 101 (2006) 1956-63.

8 Anhang

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. R.M. Schmid



Gastroenterologisches Funktionslabor, II. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar
der TU München, Ismaningerstr. 22, D-81675 München

München, den

ID:

Fragebogen Impedanzmessung:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Körpergewicht:

Körpergröße:

Adresse:

Telefonnummer:

Hausarzt (mit Telefonnummer):

Familienstand (falls zutreffend bitte unterstreichen): verheiratet geschieden ledig verwitwet fest liiert

Kinder (Anzahl):

Nationalität:

Beruf:

Wurden Sie schon mal operiert (auch kleine Operationen anführen)?

.....

Wurden Sie schon mal stationär in einem Krankenhaus behandelt (wann und wo)?

.....

Welche Erkrankungen sind bei Ihnen bekannt?

Gibt es in Ihrer Familie (nur Blutsverwandte) folgende Erkrankungen? (falls zutreffend bitte unterstreichen)

Sodbrennen Chronische Magenentzündung Magengeschwüre Refluxösophagitis Magenkrebs
 Speiseröhrenkrebs Gallensteine Zuckererkrankungen Asthma Herzinfarkt Schlaganfall
 Sonstige Erkrankungen

Unterstreichen Sie bitte die am ehesten zutreffende Antwort

Wie häufig klagen Sie über Sodbrennen?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über saures Aufstoßen?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Fremdkörpergefühl?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Zungenbrennen?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Husten?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Heiserkeit?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Völlegefühl?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Übelkeit?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Erbrechen?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über Mundgeruch?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über galligen Geschmack?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig
Wie häufig klagen Sie über?	nie	<3x/Monat	>3x/Monat	>3x/Woche	>3x/Tag	ständig

Wann treten die Hauptbeschwerden vorwiegend auf? eher tagsüber eher nachts Tag und Nacht

Setzen Sie bitte eine Zahl zwischen 0 und 10 ein (0 = gar nicht; 10 = unerträglich)!

Ihr Leidensdruck unter Therapie wird von Ihnen wahrgenommen.

Setzen Sie bitte eine Zahl zwischen 0 und 10 ein (0 = gar nicht; 10 = unerträglich)!

Ihr Leidensdruck ohne Therapie wird von Ihnen wahrgenommen.

Setzen Sie bitte eine Zahl zwischen 0 und 10 ein (0 = gar nicht; 10 = unerträglich)!

Ihr Arbeitsalltag wird normalerweise durch Ihren Leidensdruckbeeinflusst.

Setzen Sie bitte eine Zahl zwischen 0 und 10 ein (0 = gar nicht; 10 = unerträglich)!

Ihr Freizeitalltag wird normalerweise durch Ihren Leidensdruckbeeinflusst.

Wie viele Stunden schlafen Sie durchschnittlich? <6h <8h <10h >10h

Wie viele Stunden arbeiten Sie pro Tag? <4h <8h <10h >10h

Wie viele Stunden nutzen Sie für Freizeitaktivitäten pro Tag? <1h <2h <3h <4h 4h

Welche Freizeitaktivität betreiben Sie vorwiegend?

.....

Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag (bitte unterstreichen) keine <5 <10 <15 <20 <30 >30

Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

.....

Welche Marke rauchen Sie?

.....

Unterstreichen Sie bitte die am ehesten zutreffende Antwort

Wie viel Alkohol trinken Sie pro Tag? Keinen <5g <10g <20g <40g >40g
(20g = 0,5l Bier oder 0,25l Wein, oder 1 Schnaps)

Welche Art von Alkohol trinken Sie vorwiegend? (bitte unterstreichen) Bier Schnaps Rotwein Weißwein Schaumwein

Sonstiges (bitte angeben):

Wodurch lassen sich Ihre Beschwerden auslösen?

.....

Wodurch lassen sich Ihre Beschwerden lindern?

.....

Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein?

.....

Haben Sie für diese Untersuchung Medikamente pausiert (wenn ja, Welche? Dosierung)?

.....

Wie häufig haben Sie in den letzten 10 Tagen Antazida (z.B. Riopan, Talcid, Maloxan, Ulcogant) einnehmen müssen?

.....

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt und ohne diese die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre, recht herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Dr. med. Monther Bajbouj, der mir freundlicherweise das Thema zur Verfügung gestellt, mich in die wissenschaftliche Arbeit eingewiesen und mir jederzeit mit Rat und konstruktiver Kritik bei der Durchführung und Verfassung der Arbeit zur Seite gestanden hat. Vielen Dank auch an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Alexander Meining, der die Ausführung der Studie und meiner Arbeit abgeseget, mich bei der statistischen Auswertung unterstützt und meine Arbeit mit rascher Korrektur aufgewertet hat. Ebenso gilt mein Dank meinem zweiten Betreuer Dr. med. Valentin Becker, der an der Weiterführung und Veröffentlichung der Studie beteiligt war.

Ich danke auch allen Patienten, die durch ihre freiwillige Teilnahme an dieser Studie die Durchführung dieser ermöglicht haben. Auch gilt mein Dank den Medizinisch-technischen Assistentinnen Maria Dublencyz und Christine Herda, die mir beim Sammeln und Erfassen der Daten ihre Unterstützung gaben.

Ganz besonders möchte ich natürlich meinen Eltern danken, die mir das Studium der Medizin erst ermöglicht haben.