

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

**Ambulant-kombinierte 24-Stunden Impedanz-pH-Metrie des
Ösophagus und Ösophagusmanometrie bei morbid
adipösen Patienten ohne und mit kurz/lange
bestehendem Diabetes mellitus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Carina Meiser

aus

Bad Hersfeld

2012

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. J. H. Schneider

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. G. Lamprecht

Meinen geliebten Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Diabetes mellitus	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Komorbidität.....	10
1.2 Adipositas	11
1.2.1 Definition	11
1.2.2 Klassifikation der Adipositas	12
1.2.3 Epidemiologie	12
1.2.4 Komorbidität.....	13
1.3 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD).....	15
1.3.1 Definition und Pathogenese des Refluxes.....	15
1.3.2 Epidemiologie	16
1.3.3. Anatomische und physiologische Grundlagen des Ösophagus	16
1.3.4 Komplikationen	17
1.4 Gastrointestinale Motilitätsstörungen	20
1.4.1 Definition und Pathophysiologie	20
1.5 Gastroparese bei Diabetes mellitus.....	22
1.5.1 Definition und Pathophysiologie	22
1.5.2 Epidemiologie	23
1.5.3 Diagnostik	23
2. Material und Methoden.....	24
2.1 Studienkollektive	24
2.1.1 Geschlechtsverteilung und Alter von Probanden und Patienten	24

2.1.2 Gruppeneinteilung	24
2.1.3 Einschlusskriterien für Probanden	25
2.1.4 Ausschlusskriterien	25
2.2 Studiendesign	26
2.3 Die Durchführung der Messungen	29
2.3.1 Die stationäre wasserperfundierte Ösophagusmanometrie.....	29
2.3.2 Die kombinierte pH-Metrie- und Multikanal intraluminale Impedanz-Messung (MII-pH).....	33
2.4 Statistische Auswertung	42
2.5 Hypothesen	43
2.6 Ziel der Studie	43
3. Ergebnisse	44
3.1 Patienten und Probanden	44
3.1.1 Gruppeneinteilung	44
3.1.2 Anzahl, Alter- und Geschlechtsverteilung aller Patienten.....	45
3.1.3 Body-Mass-Index (BMI) aller Patienten	48
3.2 Ergebnisse der stationären Ösophagusmanometrie	50
3.2.1 Ruhedruck-Messung des unteren Ösophagusshinkter (UÖS)	50
3.2.2 Die Länge des unteren Ösophagusshinkters (UÖS)	52
3.2.3 Gesamten Kontraktionsamplituden aller Kanäle 1-5 im tubulären Ösophagus für nasse Schluckakte	54
3.3.1 Die Ergebnisse der pH-Metrie	57
3.3.2 Ergebnisse der intraluminalen Impedanz-Messung.....	65
4. Diskussion.....	70
4.1 Zusammenfassung und Bewertung der Merkmale der Patienten und Probanden dieser Studie	70
4.1.1 Gruppeneinteilung	70
4.1.2 Das Alter der Patienten.....	71
4.1.3 Geschlechterverhältnis	71
4.2 Zusammenfassung und Bewertung der Methodik	72

4.2.1 Die stationäre wasserperfundierte Ösophagusmanometrie.....	72
4.2.2 Die ambulante 24h-pH-Metrie.....	73
4.2.3 Die Multikanal intraluminale Impedanzmessung	73
4.3 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse.....	75
4.3.1 Die stationäre Ösophagusmanometrie	75
4.3.2 Die kombinierte 24Stunden Multikanal intraluminale Impedanz-Messung und pH-Metrie	76
5. Zusammenfassung	79
6. Anhang	81
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	85
7.1 Abbildungsverzeichnis	85
7.2 Tabellenverzeichnis:	87
8. Literatur	88
9. Danksagung	95
10. Lebenslauf.....	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Vollständige Formulierung
ABB	Abbildung
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
DM	Diabetes mellitus
ERD	Erosive reflux disease (erosive Refluxerkrankung)
GERD	Gastroesophageal reflux disease (gastroösophageale Refluxerkrankung)
GÖR	Gastroösophagealer Reflux
KHK	Koronare Herzkrankheit
LESP	Lower esophageal sphincter pressure (Druck im unteren Ösophagus sphinkter)
MII	Multichannel intraluminal impedance (Multikanal intraluminale Impedanz)
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NASH	Nicht alkoholische Steatosis hepatis
NERD	Non-erosive reflux disease (nicht erosive Reflux-Erkrankung)
PIP	Point of inverse pressure (Punkt der Druckumkehr)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RMMC	Retrograde migrating motor complex
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
t	Zeit
TAB	Tabelle

TBVT	Tiefe Beinvenen-Thrombose
TLESR	Transient lower esophageal sphincter relaxation (Transiente untere Ösophagussphinkter-Relaxation)
UÖS(D)	Unterer Ösophagussphinkter (Druck)
WHR	Waist Hip Ratio
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Definition

Diabetes mellitus ist definiert als eine erbliche chronische Regulationsstörung des Stoffwechsels, die auf einem relativen und absoluten Insulinmangel basiert, der zu chronischer Hyperglykämie führt. Diese chronische Hyperglykämie führt an verschiedenen Organsystemen zu mikrovaskulären und makrovaskulären Schäden.

1.1.2 Epidemiologie

Nicht nur in Deutschland, sondern weltweit, ist eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit für Diabetes mellitus zu verzeichnen. Zwischen 1960 und 2001 ist die Diabetesprävalenz in Deutschland kontinuierlich angestiegen. 0,6% der Menschen litten lt. Ostdeutschem Diabetes-Register an Diabetes. Bis 2001 hat sich diese Rate mehr als verzehnfacht (lt. hessischer Versichertenstichprobe von 2001) (1). In Deutschland waren im Jahr 2006 laut WHO acht Millionen Menschen (d.h. 10% der Bevölkerung) an Diabetes mellitus erkrankt, wovon 5-10% an einem Diabetes mellitus Typ 1 und 90% an einem Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Weltweit wurde die Anzahl der Erkrankten auf 171 Millionen geschätzt worden. Eine Zahl, die sich bis 2030 verdoppeln soll (2). Auch in Zukunft wird die Prävalenz weiter ansteigen, sodass eine Diabetesepidemie bevorsteht, die das Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung stellen wird (3).

1.1.3 Komorbidität

Die „Sekundärerkrankungen“ des Diabetes mellitus sind vielfältig, betreffen verschiedenen Organsysteme und sind für 80% der Diabetiker krankheitsbestimmend. Dabei stehen bei einem Typ-1 Diabetiker eher mikroangiopathische Veränderungen (Retinopathie, Neuropathie, Glomerulosklerose und Gangrän) im Vordergrund. Bei Typ-2-Diabetikern überwiegen makroangiopathische Veränderungen (v.a. KHK und zerebrovaskuläre Schädigungen) (4). In dieser Studie werden Motilitätsstörungen des oberen Gastrointestinaltraktes fokussiert. Durch Schädigung des Parasympathikus kommt es im Ösophagus zu Dysphagie, im Magen zur Entleerungsstörung (Gastroparese) mit sekundärem gastroösophagealen Reflux, im Darm zu veränderter Motilität (Obstipation/Diarrhoe im Wechsel), sowie zu Störungen der Sekretion von Magensäure und von Pankreasenzymen (Dyspepsie) (4). Bei morbid-adipösen Patienten mit länger bestehendem Diabetes mellitus sind die genannten Symptome seit längerem Stand des medizinischen Wissens (5).

1.2 Adipositas

1.2.1 Definition

Unter Adipositas (lat. Adeps = Fett) wird ein der Gesundheit abträgliches starkes Übergewicht verstanden, dass sich durch eine über das Normalmass hinausgehende Vermehrung des Körperfettes kennzeichnet. Dabei übersteigt die Energiezufuhr (hyperkalorische, insbesondere fettreiche Ernährung) den Energieverbrauch (Mangel an körperlicher Aktivität) (6). Durch die Adipositas kommt es zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und geht mit einem deutlich erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko einher (7). Von der WHO wurde Adipositas daher vor mehr als einem Jahrzehnt als eigenständige, chronische Erkrankung definiert. Als Maßeinheit dient der Body Mass Index (BMI), ein Körpermasseindex mit dem indirekt die Fettmasse abgeschätzt werden kann. Dieser berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Übergewicht wird als $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, Adipositas als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ definiert (siehe Tabelle 1) (8).

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung des Fettverteilungsmuster ist die Messung des Taillenumfangs (Waist-Hip-Ratio; Taillenumfang in cm/Hüftumfang in cm) (9). Dabei korreliert das exzessive Abdominalfett sehr eng mit metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren und Komplikationen (10). Eine abdominelle Adipositas liegt bei einem Taillenumfang $\geq 88 \text{ cm}$ bei Frauen bzw. bei $\geq 102 \text{ cm}$ bei Männern vor. Daher sollte bei Personen mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ der Taillenumfang bestimmt werden (siehe Tabelle 2) (8).

1.2.2 Klassifikation der Adipositas

Tabelle 1: Die WHO hat auf einer Konferenz in Genf (1997) die Adipositas anhand des BMI bei Erwachsenen klassifiziert (8)

Gewichtsklassifikation (Europa, USA)	BMI (in kg/m²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	> 25,0
- Präadipositas	25,0 – 29,9
- Adipositas °I	30,0 – 34,9
- Adipositas °II	35,0 – 39,9
- Adipositas °III (morbide Adipositas)	> 40

Tabelle 2: Die Bedeutung und Messung des Taillenumfangs und das damit verbundene Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen (9)

Taillenumfang		Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen
Frauen	Männer	
≥ 80	≥ 94	Erhöht
≥ 88	≥ 102	Signifikant erhöht

1.2.3 Epidemiologie

Seit vielen Jahren hat die Prävalenz der Adipositas (BMI ≥ 30) in den westlichen Industrienationen wie Deutschland oder den USA, sowie in Entwicklungsländern, altersabhängig einen kontinuierlichen Anstieg zu verzeichnen. Seit 1980 hat sich die Anzahl der Personen, mit einem BMI ≥ 30 kg/m² mehr als verdoppelt (6, 11, 12). In

Deutschland sind circa 50 % der erwachsenen Männer derzeit übergewichtig (BMI \geq 25) und ungefähr 18 % adipös (BMI \geq 30). Bei den Frauen sind circa 35 % übergewichtig (BMI \geq 25) und 20 % adipös (BMI \geq 30). Auf Deutschland bezogen sind zur Zeit 70% der Männer und 50 % der Frauen übergewichtig oder adipös (13). Ein Anstieg von Übergewicht und Adipositas wurde auch bei Kindern und Jugendlichen aus Deutschland beobachtet (14). Europaweit sind bereits ungefähr 25% der Schulkinder adipös (6).

1.2.4 Komorbidität

Übergewicht und Adipositas kann zu folgenden Komorbiditäten und Komplikationen an unterschiedlichen Organsystemen führen:

- Metabolisches Syndrom: Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2 (15), essenzielle Hypertonie (16-20), Dyslipoproteinämie (19) und Hyperurikämie/Gicht(6).
- Kardiovaskuläre Erkrankungen: Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall (6, 19), arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (21), Herzinsuffizienz, tiefe Beinvenenthrombose und thromboembolische Komplikationen (insbesondere postoperativ) (6, 22).
- Karzinome: Frauen: Ovarien, Zervix, Endometrium, Mamma (23), Niere und Kolon; Männer: Prostata, Kolon, Pankreas, Gallenblase, Leber (23) und Adenokarzinome des Ösophagus (15, 24).
- Pulmonale Erkrankungen: Dyspnoe, restriktive Ventilationsstörungen, Schlafapnoe-Syndrom und hypoventilations-Syndrom (25-27)
- Chronische Entzündung: erhöhtes CRP (28)
- Gastrointestinale Erkrankungen: Cholezystolithiasis (6), akute und chronische Cholezystitis (29), gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) (30-33), Barrett-Ösophagus (31) und nichtalkoholische Steatosis hepatis (NASH) (34, 35)
- Hormonelle Störungen: Männer: erniedrigte Testosteron-Spiegel (36), eventuell Potenzstörungen; Frauen: erhöhte Androgen-Spiegel und polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) (6, 37)
- Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates: Arthrosen der Wirbelsäule, Hüft- und Kniegelenke, Wirbelsäulensyndrome (6, 21)

- Psychosoziale Auswirkungen: reaktive Depression, erhöhte Ängstlichkeit, soziale Diskriminierung und Isolation, verminderte Lebensqualität, Selbstwertminderung (6, 38, 39)
- Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. vor/nach der Entbindung: EPH-Gestose, Eklampsie, Gestationsdiabetes, vermehrte Nachblutungen und erhöhte Sektionsrate (40)

1.3 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)

1.3.1 Definition und Pathogenese des Refluxes

Der gastroösophageale Reflux ist der pathologische Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre durch Versagen des Verschlussmechanismus des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) (6). Man unterscheidet zusätzlich noch den physiologischen Reflux, der meist bei Gesunden nach Verzehr von fettreicher Mahlzeit oder Weinkonsum auftritt, die endoskopische negative Refluxkrankheit (NERD = non-erosive reflux disease), bei der zwar gehäuft Refluxbeschwerden auftreten, jedoch endoskopisch und histologisch kein Nachweis einer Refluxösophagitis gelingt und die endoskopische positive Refluxkrankheit = Refluxösophagitis (ERD = erosive reflux disease), eine Form der Refluxkrankheit mit makroskopisch erkennbaren Defekten des Epithels oder histologisch nachweisbarer entzündlicher Schleimhautinfiltration (6).

Neben den häufigsten Symptomen wie Sodbrennen und Regurgitation, lassen sich auch extra-ösophageale Symptome auf den gastroösophagealen Reflux zurückführen (41). Zu diesen Symptomen gehören zum Beispiel chronischer Husten, Asthma bronchiale, die posteriore Laryngitis oder stenokardische Beschwerden (6, 42). Die Pathophysiologie des gastroösophagealen Reflux ist multifaktoriell (43, 44). So sind nicht nur ein erniedrigter Druck und andere Abnormalitäten des unteren Ösophagussphinkters, der eigentlichen Antirefluxbarriere (zum Beispiel: schluckabhängige, intermittierende, „transiente Relaxationen des unteren Ösophagus (TLESR)“), sondern auch hiatale Hernien, eine gestörte Clearance des Ösophagus, eine verzögerte Entleerung des Magens und beeinträchtigte Mucosa-schützende Faktoren als Ursache für gastroösophagealen Reflux anzusehen (44, 45).

1.3.2 Epidemiologie

Die häufigste gutartige Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes ist die gastroösophageale Refluxkrankheit. Sie stellt in der westlichen Bevölkerung ein häufig auftretendes Problem dar, deren Diagnostik und Therapie sehr teuer sind und für deren Entstehung ein multifaktorielles Geschehen diskutiert wird.

In den westlichen Industrieländern sind ca. 20 % der Bevölkerung von GERD betroffen. Dabei zeigen ungefähr 60 % keine endoskopisch erkennbaren Läsionen (NERD). Endoskopisch erkennbare Läsionen (ERD), die sogenannte Refluxösophagitis, werden bei 40 % der GERD-Patienten beobachtet (6). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter und hat bei Männern seinen Höhepunkt in der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren, die zu 25 % eher über mittelmäßige bis starke Symptome berichten. Danach nimmt die Prävalenz wieder ab. Bei Frauen steigt die Prävalenz mit dem Alter schrittweise an (46, 47).

1.3.3. Anatomische und physiologische Grundlagen des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein 23 bis 26 cm schlauchförmiger, elastischer und verformbarer Muskelschlauch im Mediastinum, der hauptsächlich für den Transport von Nahrung spezialisiert ist (48). Der Ösophagus wird in seinem anatomischen Verlauf in drei funktionelle Abschnitte unterteilt und weist drei physiologische Engstellen auf.

Zu den drei funktionellen Abschnitten des Ösophagus gehören:

1. Pars cervicalis mit dem oberen Ösophagussphinkter (OÖS), die der Wirbelsäule anliegt.
2. Pars thoracica mit dem Corpus ösophagei, der mit dem Eintritt des Ösophagus in den Thoraxraum beginnt und mit dem Durchtritt durch das Zwerchfell endet.
3. Pars abdominalis mit dem Verschlusssegment des unteren Ösophagussphinkter (UÖS), der vom Durchtritt durch das Zwerchfell bis zum Magen reicht und eine schwankende Länge von 1 bis 3 cm beträgt (49, 50).

Die drei physiologischen Engstellen des Ösophagus sind:

1. Die erste (obere) Enge des Ösophagus (circa 16 cm hinter der oberen Zahnreihe) ist die engste und am wenigsten erweiterungsfähige Stelle und befindet sich in Höhe des Ringknorpels.

2. Die zweite (mittlere) Ösophagusenge (circa 23 cm hinter der oberen Zahnreihe) ist durch den kreuzenden Aortenbogen bedingt und wird daher auch als Aortenenge bezeichnet.

3. Die dritte (untere) Ösophagusenge (circa 38 cm hinter der oberen Zahnreihe) wird durch den Eintritt des Ösophagus vom Thorax durch die Öffnung des Zwerchfells bedingt (49, 50).

Fremdkörper bleiben bevorzugt an den Engen des Ösophagus stecken. Im Bereich der Engen sind Verätzungen am tiefgreifendsten und die Engstellen sind Prädilektionsstellen für Karzinome (50).

Die wichtigsten Aufgaben des Ösophagus sind der prograde Transport von geschluckter Nahrung, das Verhindern von Reflux aus dem Magen in den Ösophagus oder vom Ösophagus in den Rachen. Es gibt zwei Ösophagussphinkter, den oberen und den unteren. Die beiden Ösophagussphinkter stellen gegen die „stille Aspiration“ von Mageninhalt in die Lunge und gegen den gastroösophagealen Reflux die entscheidende muskuläre Barriere dar und sind normalerweise fest verschlossen. Die muskulären Segmente des Ösophagus im Pharynx gegenüber dem Ösophagus und dem Ösophagus gegenüber dem Magen weisen einen höheren Verschlussdruck auf, der manometrisch messbar ist (51).

1.3.4 Komplikationen

Eine lange bestehende und unbehandelte gastroösophageale Refluxerkrankung kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Die am häufigsten auftretende Komplikation ist die Refluxösophagitis, die durch Säureeinwirkung auf die Mucosa hervorgerufen wird und eine entzündliche Veränderung der distalen Speiseröhre verursacht. Hierbei korreliert der Grad der Säureeinwirkung mit dem Grad der Entzündung. Weitere schwerwiegende Komplikationen eines länger bestehenden GERD sind Ulzerationen, Blutungen, Stenosierung des Ösophagus, Dysphagie, Odynophagie und der Barrett-Ösophagus (Zylinderepithelmetaplasie), der eine Präkanzerose und ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus darstellt (6, 52).

Die gastroscopische Klassifikation der Refluxkrankheit wird nach Savary und Miller in vier unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (Tabelle 2) (53). Mit einer 10er-Regel wird die prozentuale Verteilung der Komplikationen bei GERD angegeben. Eine Refluxösophagitis tritt bei GERD Patienten in 10% der Fälle auf. Von diesen 10% entwickeln 10% einen Barrett-Ösophagus und wiederum 10% davon ein Adenokarzinom des Ösophagus (54)

Tabelle 3: Gastroscopische Klassifikation der Refluxkrankheit nach Savary und Miller (6)

Stadium	Pathologie
0	Gastroösophagealer Reflux ohne Schleimhautveränderung
I	Isolierte Schleimhauterosion
IA	Oberflächliche Erosion (rote Flecken)
IB	Tiefere Erosionen mit fibrinoider Nekrose (rote Flecken mit weißlichem Zentrum)
II	Longitudinal konfluierende Erosionen entlang der Schleimhautfalten IA und IB (s.o.)
III	Zirkulär konfluierende Erosionen im gesamten Bereich der terminalen Speiseröhre
IV	Komplikationsstadium: Ulzerationen, Strikturen/ Stenosen, Zylinderepithelmetaplasie
IVA	Mit entzündlichen Veränderungen
IVB	Irreversibles Narbenstadium ohne entzündliche Veränderungen.

Eine weitere Einteilung der Refluxösophagitis ist die Los Angeles Klassifikation. Die Los Angeles Klassifikation unterteilt den Schweregrad einer Ösophagitis in vier Stadien, die sich auf die Größe der Läsionen im Ösophagus bezieht (Tabelle 3).

Tabelle 4: Los Angeles Klassifikation (6)

Stadium	Pathologie
A	Eine oder mehrere Erosionen < 5 mm Durchmesser, die sich nicht zwischen die Kuppen der Mukosafalten erstrecken.
B	Wie A, aber Erosionen > 5 mm Durchmesser.
C	Erosionen erstrecken sich zwischen zwei oder mehr Kuppen der Mukosafalten, erfassen aber < 75 % der Zirkumferenz.
D	Wie C, aber > 75 % der Zirkumferenz betroffen.

Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie sind zur Diagnoseerhebung der GERD obligatorisch und visualisiert Veränderungen der Schleimhaut, Bildungen von Stenosen oder Metaplasien und gibt die Möglichkeit zur Entnahme von Gewebe. Erosionen und Ulzerationen im distalen Ösophagus sind zwar spezifisch, aber für eine GERD keine sehr sensitiven Marker (55, 56). Die Mehrheit der GERD-Patienten weist endoskopisch keine sichtbaren Läsionen auf, weswegen die funktionelle Beurteilung des Ösophagus gastroscopisch nur bedingt möglich ist (52, 57).

1.4 Gastrointestinale Motilitätsstörungen

1.4.1 Definition und Pathophysiologie

Bei den gastrointestinalen Motilitätsstörungen des Ösophagus werden sowohl primäre und sekundäre, als auch hyperkontraktile und hypokontraktile unterschieden.

1.4.1.1 Primäre Motilitätsstörungen

Die primäre und hyperkontraktile Motilitätsstörung der Speiseröhre gilt auch als ineffektive Ösophagusmotilitätsstörung (IEM) (58). Der Zusammenhang zwischen Motilitätsstörungen des Ösophagus und der gastroösophagealen Refluxerkrankung wurde weitgehendst erforscht und wurde in vielen Studien belegt (59, 60). Die meisten Patienten mit IEM weisen einen Reflux auf und es wurde gezeigt, dass die IEM die meist häufigste Motilitätsstörung bei Patienten mit gastroösophagealem Reflux darstellt (59). Weitere Komplikationen und Symptome der GERD werden in Kapitel 1.3 erläutert.

Der Nussknacker-Ösophagus, der diffuse Ösophagusspasmus, der hypertensive untere Ösophagussphinkter, Achalasie und nichtspezifische Motilitätsstörungen des Ösophagus gehören zu den primären, hyperkontraktilen Motilitätsstörungen der Speiseröhre (61).

1.4.1.2 Sekundäre Motilitätsstörungen

Die sekundären und hypokontraktilen Motilitätsstörungen des Ösophagus sind meist Folge von extraösophagealen, generalisierten Erkrankungen, die sich pathologisch auf die Speiseröhrenmotilität auswirken (58). Bei metabolischen und endokrinen Erkrankungen, wie in unserem Fall der Diabetes mellitus, wird der gastroösophageale Reflux als Folge eines insuffizientem UÖS und verlangsamte Peristaltik signifikant vermehrt beobachtet, was man auf den Befall des gastrointestinalen autonomen Nervensystems zurückführt (62, 63) (siehe Kapitel 1.5). Bei den hypotonen Motilitätsstörungen zeigt sich eine große Ähnlichkeit der manometrischen Befunde (58).

Zu den Krankheitsbildern der sekundären Motilitätsstörungen des Ösophagus gehören Kollagenosen (Sklerodermie), endokrine und metabolische Erkrankungen (Diabe-

tes mellitus), neuromuskuläre Störungen, Malignome, Chagas-Krankheit, Amyloidose und die idiopathische Obstruktion.

1.5 Gastroparese bei Diabetes mellitus

1.5.1 Definition und Pathophysiologie

Gastrointestinale Komplikationen bei Diabetes mellitus können eine Gastroparese, intestinale Enteropathie (welche Diarrhoe, Obstipation und/ oder Stuhlinkontinenz verursachen) und eine nicht-alkoholische Steatosis hepatis umfassen (64).

Die Gastroparese ist eine chronische Motilitätsstörung des Magens, die mit einer Verlangsamung oder Verzögerung der Magenentleerung von festen und flüssigen Speisen, ohne Hinweis einer mechanischen Obstruktion, einhergeht (65, 66). Bei Patienten mit Gastroparese liegen oft eine frühzeitige Sättigung, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, postprandiales Völlegefühl oder Oberbauchbeschwerden (65, 66). Eine verzögerte Entleerung des Magens infolge von Gastroparese wird durch diätetische Einstellung, prokinetische Medikation (zum Beispiel Metoclopramid, Erythromycin (64)), Vermeidung von Medikamenten, die die Dysmotilität des Magens verschlimmern, Optimierung und Kontrolle der glykämischen Last bei Patienten mit Diabetes mellitus beeinflusst (65). Die Kontrolle des Blutglukosespiegels ist für die Regelung und Vermeidung der meisten gastrointestinalen Komplikationen wichtig (64). Die Pathophysiologie hinter der verlangsamten gastroösophagealen Motilität ist noch nicht richtig aufgeklärt, doch diese läuft auf 3 Level ab. Auf Abnormalitäten des autonomen Nervensystems, der glatten Muskulatur und des enterischen Nervensystems (66).

In der 24h-pH-Metrie wurde zwar ein deutlich verstärkter saurer gastroösophagealer Reflux gemessen, jedoch wurden bislang keine signifikanten morphologischen Veränderungen oder Korrelationen zwischen Fehlfunktionen des Ösophagus und einer peripheren und autonomen Neuropathie nachgewiesen (62, 67). Es wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen der Ösophagusmotilität und der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (MCV = motor nerve conduction velocity) beobachtet (68). Auch bei Diabetes-mellitus-Patienten mit manometrisch messbaren Störungen, wurden teilweise keine neuropathologischen Veränderungen nachgewiesen (67).

1.5.2 Epidemiologie

Am häufigsten entwickelt sich die Gastroparese als Komplikation von abdominellen chirurgischen Eingriffen oder extragastralen Grunderkrankungen, zu denen Diabetes mellitus oder Sklerodermie zählen (66). In 60% der Fälle zählen Diabetes mellitus und idiopathische Faktoren zu den Gründen einer Gastroparese (65). Ein lange bestehender Diabetes mellitus ist in 25-30% der Fälle die Ursache der Gastroparese (69, 70).

1.5.3 Diagnostik

Die Diagnose der Gastroparese wird durchgeführt, wenn andere Gründe (generalisierte Krankheiten, Obstruktionen) ausgeschlossen und eine postprandiale Stase durch Magenentleerungs-Szintigraphie bestätigt wurde (64). Die Magenentleerungs-Szintigraphie stellt die Goldstandard-Methode zur Messung von Magenentleerungsstörungen dar, welche jedoch mit einer Strahlenbelastung assoziiert ist (69). Die 3-D-Sonographie ist ebenfalls eine valide, nicht-invasive Methode zum Nachweis einer verminderten Peristaltik und verzögerten Magenentleerung (6, 69). Eine Ösophago-gastroduodenoskopie und radiologische Bildverfahren (Sonographie, Röntgen-Breischluck-Untersuchung) erfolgen, um mechanische Gründe auszuschließen (66). Weitere alternative Diagnostikmethoden sind der nicht-invasive 13-C-Oktansäure-Atemtest, die Funkkapsel-Endoskopie und antroduodenale Manometrie (6, 66).

2. Material und Methoden

2.1 Studienkollektive

2.1.1 Geschlechtsverteilung und Alter von Probanden und Patienten

Von den im Zeitraum Juli 2007 bis Juli 2010 in die Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen überwiesene, übergewichtigen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus wurden 87 für die Studie prospektiv ausgewählt und untersucht. Dabei wurden morbid adipöse Patienten mit einem kurzzeitig bestehendem Diabetes mellitus (<3 Jahre) mit adipösen Patienten, deren Diabetes mellitus > 7 Jahre besteht, unterschieden. Eine weitere Gruppe beinhaltete adipöse Patienten ohne Diabetes. Diese Werte wurden mit Daten der Kontrollgruppe verglichen, zu der 10 gesunde Probanden ohne medikamentöse oder operative Vorbehandlung und Beschwerdesymptomatik gehörten.

Davon waren 61 Patienten weiblich (70,1 %) und 26 männlichen Geschlechts (29,9 %). Der Altersdurchschnitt lag bei 49 Jahren.

2.1.2 Gruppeneinteilung

Die Studienteilnehmer, Probanden sowie Patienten, wurden in 4 Untergruppen eingeteilt:

Gruppe I: 10 gesunde Probanden mit einem durchschnittlichen BMI von 22 kg/m² (Durchschnitt BMI)

Gruppe II: 31 adipöse Patienten ohne Diabetes mellitus mit einem durchschnittlichen BMI von 45 kg/m² (Spanne BMI)

Gruppe III: 22 adipöse Patienten mit Kurzzeitdiabetes (Median 2 Jahre) mit einem durchschnittlichen BMI von 48,5 kg/m²

Gruppe IV: 24 adipöse Patienten mit einem Langzeitdiabetes (Median 15 Jahre) mit einem durchschnittlichen BMI von 47 kg/m²

2.1.3 Einschlusskriterien für Probanden

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht und Ätiogenese der Erkrankung aufgenommen und untersucht, nachdem sie aufgeklärt wurden und die Einverständniserklärung unterschrieben hatten. Auch Patienten mit einer positiven *Helicobacter pylori* Infektion oder wo die allgemeine Operabilität in Frage stand, wurden von der Studie nicht ausgeschlossen. Die freiwilligen Probanden durften jedoch keiner vorherigen operativen oder medikamentösen Therapie, wie z.B. Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Metoclopramid, H₂-Blockern, Kalziumantagonisten, Pirenzepin oder Nitrate unterliegen, die Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt haben (Säureproduktion, Motilität).

2.1.4 Ausschlusskriterien

Patienten deren allgemeine gesundheitliche Verfassung mit Komorbiditäten wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombosen, Blutungsneigungen, nicht Absetzen von blutverdünnenden Medikamenten, eine sinnvolle Messung verunmöglichten. Zum Ausschluss von Patienten aus dieser Studie führten auch Voroperationen im Bauchraum, vorallem am oberen Gastrointestinaltrakt, und solche, die für die geplanten Untersuchungen keine Zustimmung gegeben haben.

2.2 Studiendesign

Bei jedem Teilnehmer wurde die Studie in gleich standardisierter Weise durchgeführt. Die Patienten wurden beim Erstbesuch im Manometrielabor der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen angehalten die Einnahme von Medikamenten, die die Säureproduktion des Magens hemmen, sieben Tage vor der Untersuchung einzustellen. Am Anfang erfolgte zunächst eine ausführliche systematische Anamnese anhand eines Anamnesebogens (Siehe 7. Anhang: Anlage 1: Fragebogen Symptome oberer GI-Trakt) hinsichtlich Dauer, Frequenz und Intensität von Symptomen, die den oberen Gastrointestinaltrakt betreffen. Neben allgemeinen Angaben wie Alter, Körpergewicht und Größe, wurde nach Vorerkrankungen, Einnahme von Medikamenten und Operationen im Bauchraum gefragt. Bestandteil der Anamnese waren ebenfalls typische Erscheinungen, die mit der Adipositas einhergehen, (Völlegefühl, vermehrtes Erbrechen und Diarrhoe), sowie Fragen zu allgemeinen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten.

Nach der Anamnese und Einholung der Zustimmung des Patienten erfolgte nach einer Nüchternheitsphase über Nacht die Ösophagusmanometrie, um im Bereich der Speiseröhre Motilitätsstörungen aufzuzeigen und um die Ober- und Unterkante des unteren Ösophagussphinkters für die korrekte Lage der Impedanzmessung zu bestimmen (siehe Kapitel 2.3.1).

Nach Beendigung der Ösophagusmanometrie bekamen alle Patienten eine ambulante, kombinierte Zwei-Elektroden-pH-Metrie mit gleichzeitiger intraluminaler Multikanal-Impedanz-Messung mittels einer kombinierten intraluminalen Multikanal Impedanz- und pH-Metrie-Sonde (6MII-2pH, Sandhill Scientific, Littleton, Colorado, USA). Die Sonde wurde 5cm proximal der Oberkante des manometrisch ausgemessenen UÖS platziert. Eine ambulante Messung mit kombinierter pH-Metrie- und MII-Messung über einen Zeitraum von 24Stunden begann im Anschluss an die Platzierung der Sonde.

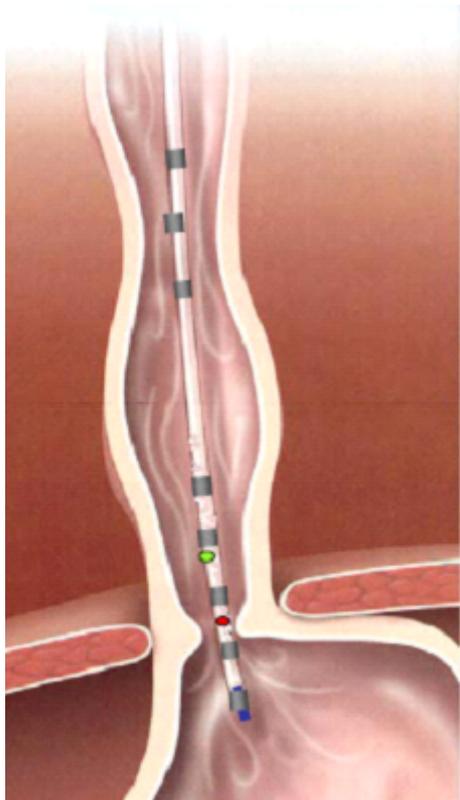


Abbildung 1: Platzierung der kombinierten pH-Metrie- und Impedanzmessungs-Sonde in Ösophagus und Magen (rote/grüne Markierung: pH-Metrie-Elektrode; quadratische Markierung: Impedanz-Elektroden)

Alle Studienteilnehmer wurden mit der Aufforderung nach Hause entlassen, den Tagesablauf während des Untersuchungszeitraumes so normal wie möglich zu gestalten (Essen, Trinken, Schlaf- und Wachrhythmus), um möglichst repräsentative Messwerte zu erhalten. Mit Hilfe eines Datenloggers konnten die Patienten ein Protokoll anhand von Zahlen führen, die zur Dokumentation von Körperpositionen (aufrecht und liegend), Beginn und Ende der Mahlzeiten sowie Symptome, die für den Reflux typisch sind (Sodbrennen, Husten, Regurgitation), dienen. Für den Zeitraum der Untersuchung waren die Patienten und Teilnehmer von der Arbeit freigestellt.

Am nächsten Tag wurden die Patienten erneut wieder in die Klinik einbestellt um die zirkadiane, ambulante Messung zu beenden, indem das Kathetersystem mit dem Datenlogger entfernt wurde. Die auf dem Datenlogger gespeicherten Daten der pH-Metrie zusammen mit den Daten der Impedanzmessung wurden in einen Computer eingelesen und anschließend mittels der Software ZepHr Sleuth™ Analysis Programm (Sandhill Scientific, 2008, Abbildung 2, 3) ausgewertet.

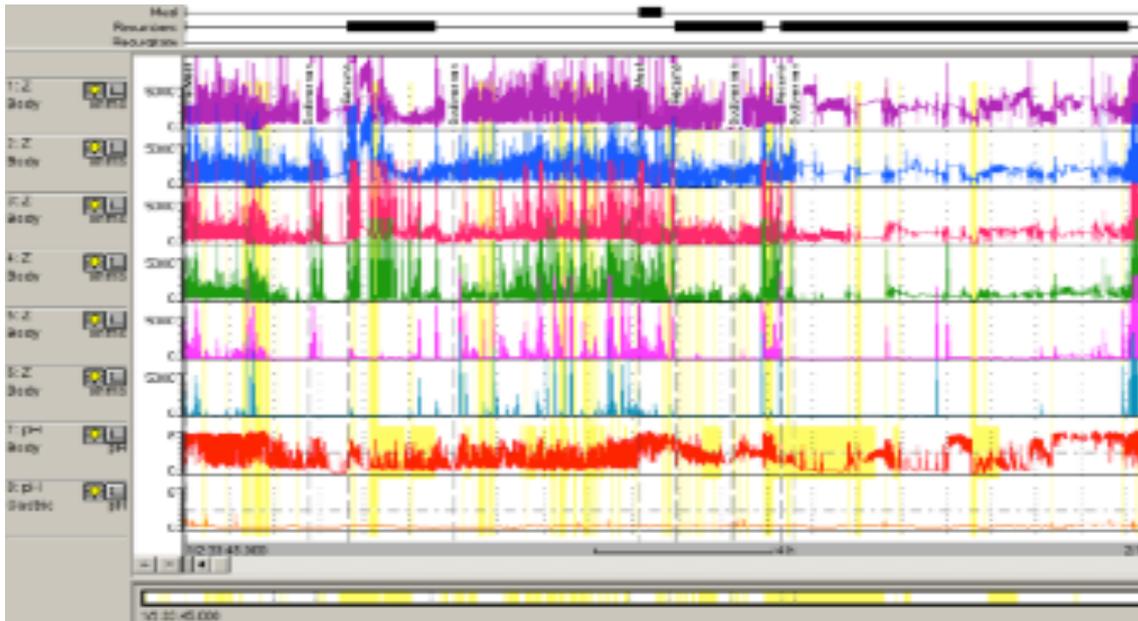


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Impedanzmessung eines Patienten mit einem gastroösophagealen Reflux

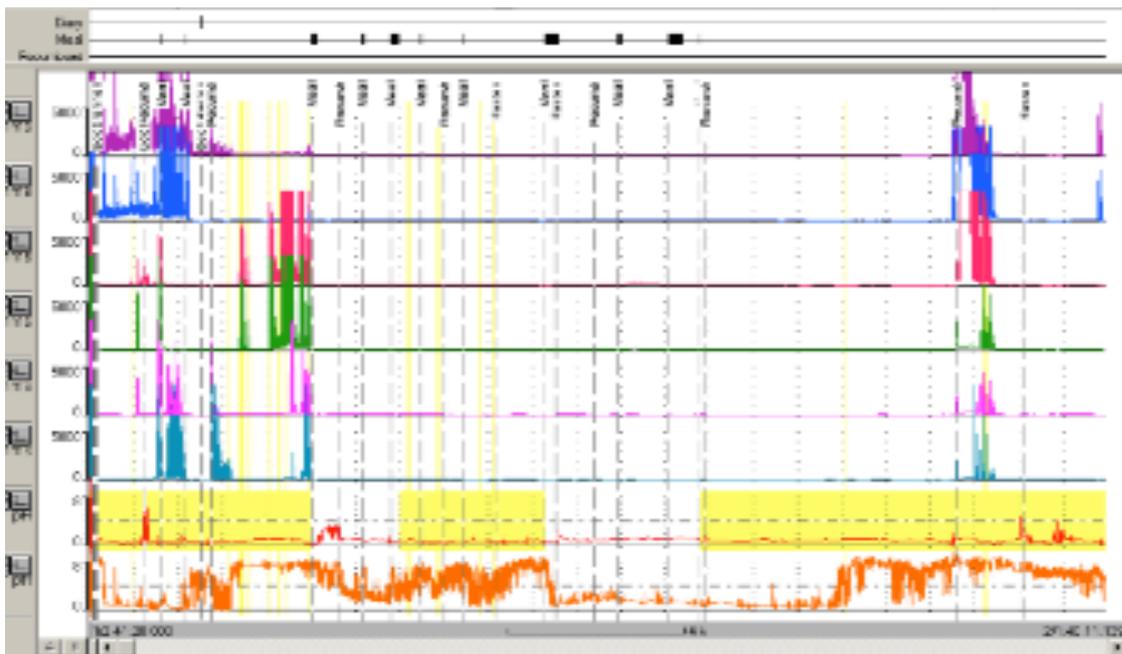


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Impedanzmessung eines Patienten mit Diabetes mellitus.

2.3 Die Durchführung der Messungen

2.3.1 Die stationäre wasserperfundierte Ösophagusmanometrie

2.3.1.1 Der Untersuchungsaufbau und die Messkette der Ösophagusmanometrie

Die Ösophagusmanometrie wird als „Goldstandard“ zur Diagnostik und Beurteilung der Ösophagusmotilität erachtet und stellt derzeit die einzige direkt messende Methode zur quantitativen Analyse dar (58). Diese gibt den Medizinern die Möglichkeit Peristaltik festzustellen und Informationen über die Form, Amplitude und Dauer einer Ösophaguskontraktion zu erhalten. Jedoch gibt die Ösophagusmanometrie keine direkte Information über den Durchgang von Nahrung durch den Ösophagus (71). Des Weiteren gilt die Ösophagusmanometrie übereinstimmend als die bislang sicherste Methode zur korrekten Lagebestimmung des UÖS (72, 73), was wiederum eine unabdingbare Voraussetzung für eine akkurate Positionierung der pH-Metrie- und Impedanzsonde bei 24h-Messungen ist.

Die Messkette der Ösophagusmanometrie setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

- 1) wasserperfundierter Manometrikatheter
- 2) pneumohydraulische Mikroperfusionspumpe
- 3) Transducer, Verstärker und Computer

Zu 1) Wir benutzten für unsere Studie bei allen Patienten einen wasserperfundierten Manometrikatheter aus flexiblem Polyethylen, der im Inneren einen zentralen Kanal besitzt, der orthograd an der Katheterspitze endet. In diesem Kanal befinden sich jeweils acht kapilläre Schläuche, die eine innere lichte Weite von 0,8mm haben. Der Umfang des Katheters beträgt 4,5mm bei einer Länge von 180cm. Vier der oben genannten kapillären Schläuche enden zirkulär angeordnet jeweils in einem Seitloch, welches ein Zentimeter von der Katheterspitze entfernt ist. Im Abstand von jeweils fünf Zentimetern davon enden nach proximal die restlichen vier kapillären Schläuche. Durch eine äußere Zentimeterskala an dem Katheter ist eine genaue Platzierung der Katheterspitze und der kontrollierte Rückzug durch die bestimmte Areale (Gast-

roösophagealer Übergang, tubuläre Anteil des Ösophagus) der Speiseröhre möglich. Mittels eines Adapters ist das proximale Ende des Katheters an die pneumohydraulische Pumpe, auch Mikroperfusionspumpe genannt, angeschlossen.

Zu 2) Die pneumohydraulische Mikroperfusionspumpe (Arndorfer Medical Specialities, Greendale, Wisconsin, USA, 1977) ist mit pyrogen-freiem, destilliertem Wasser gefüllt und durchströmt diese mit einer Perfusionsrate von 0,6ml/min, wodurch ein konstanter Perfusionsdruck und Wasserfluss aufgebaut wird. Bei einer peristaltischen Welle des Ösophagus werden die Seitlöcher des Katheters nacheinander mit Schleimhaut verschlossen. Die Mikroperfusionspumpe versucht trotz verschlossener Seitlöcher einen kontinuierlichen Flow aufrecht zu erhalten und drückt die Seitlöcher frei, wodurch der Perfusionsdruck erhöht wird. Die gemessene Druckerhöhung, welche die Pumpe aufbringen muss, ist dabei direkt proportional der Wandspannung des Ösophagus an der Lokalisation des Seitlochs.

Zu3) Jedes Seitloch des Katheters ist mit einem Transducer verbunden. Der Transducer (Druckumwandler) wandelt die mechanisch entstandenen Druckveränderungen in elektrische Spannung um und gibt diese an einen Verstärker weiter, der die gefilterten und verstärkten Daten an den Computer sendet. Die digitalisierten Signale werden dort ausgewertet und aufgezeichnet und die Druckschwankungen der Ösophagusmuskulatur am Monitor zur Darstellung gebracht.

2.3.1.2 Vorbereitung, Eichung und Durchführung

Eine stationäre Manometrie des Ösophagus wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt, die der Erkennung eventuell vorhandener Motilitätsstörungen des Ösophagus dient. Zur Bestimmung der oberen und unteren Begrenzung des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) dient die endoluminale Messung. Zusätzlich wird mit selbigem auch der Druck gemessen, sowie die Motilität im tubulären Anteil der Speiseröhre analysiert. Nachdem der anamnestische Fragebogen (siehe Tabellenanhang 1) ausgefüllt und die Probanden über die bevorstehende Untersuchung aufgeklärt waren, erfolgte zunächst eine Oberflächenanästhesie der Schleimhaute des Nasen- und Rachenraumes mit einem lokalen Betäubungsmittel (Xylocain™). Während die Oberflächenanästhesie einwirkte, konnte die Eichung des Messkatheters vorgenommen werden.

Der gesamte Untersuchungsaufbau wurde vor jeder neuen Messung auf ihre Funktionstüchtigkeit überprüft und mittels einer 2-Punktkalibrierung geeicht. Dabei fand die Systemeichung auf zwei Druckniveaus statt. Zuerst wurde das untere Druckniveau auf 0mmHg geeicht, welches etwa der Höhe des Magenniveaus am liegenden Patienten entsprach. Das obere Druckniveau wurde auf 37mmHg festgelegt. Die Messungen wurden standardisiert bei allen Patienten in aufrecht sitzender Haltung durchgeführt.

Der Katheter wurde transnasal eingeführt und vorsichtig 60 bis 70 cm bis in den Magen vorgeschoben, bis alle Seitlöcher des Manometrie-Katheters im Magen platziert waren. Synchron zur Atmung konnten undulierende Druckschwankungen registriert werden, wodurch eine korrekte intragastrale Lage zu erkennen war.

Vor Beginn des Speichermodus erfolgte die in-situ Eichung, indem der intragastrale Druck auf Null gesetzt wurde. Die Nulleichung diente für alle anderen Messwerte als Referenzwert.

2.3.1.3 Die Bestimmung des unteren Ösophagussphinkters (UÖS)

Nach der Nulleichung erfolgte die Bestimmung des UÖS mittels der Station-pull-through-Technik. Hierbei wurde der Manometrikatheter in kleinen 0,5 bis 1cm Schritten, jeweils im Abstand von drei bis sieben Atemzügen, langsam durch die Hochdruckzonen des gastroösophagealen Übergangs in den tubulären Teil des Ösophagus zurückgezogen (58).

Anhand der Verläufe der Druckkurven für jeden einzelnen Kanal konnten folgende Messdaten mit der Ösophagusmanometrie bestimmt werden:

- Ober- und Unterrand (Länge) des UÖS (cm)
- Lage des UÖS (cm)
- Höhe der Kontraktionsamplituden
- Ruhedruck des UÖS (mmHg)
- Anzahl der peristaltischen Sequenzen des Ösophagus

Die Messung des UÖS-Ruhedrucks erfolgt am „Pressure Inversion Point“ (PIP), der sich am Übergang vom Abdomen in den Thorax liegt. Während die Atem- und Druckkurven intraabdominal synchron undulieren, werden gegenläufige Atem- und Druckkurven direkt oberhalb des PIP gemessen. Der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters (Lower esophageal sphincter pressure, LESP) wurde ebenfalls im PIP gemessen.

2.3.1.4 Die Bewertung der Motilität im tubulären Anteil des Ösophagus

Während des standardisierten Schluckaktes von fünf feuchten Boli Wasser (5ml) und jeweils 5 trockene Schluckakte wurden Messungen durchgeführt, um Aussagen über die Motilität im tubulären Anteil sowie über das Kontraktionsverhalten treffen zu können. Als Bolus wurde eine standardisierte Menge Wasser (5ml) aus der Spritze verabreicht. Der Schluckakt wird durch pharyngeales Schlucken eingeleitet, der am ösophagogastralen Übergang mit Eintreffen der peristaltischen Welle endet. Außerdem kommt es beim Schlucken zu einer reflektorischen Relaxation des UÖS. Bei den Messungen lag der Katheter vollständig im thorakalen Anteil des Ösophagus.

2.3.2 Die kombinierte pH-Metrie- und Multikanal intraluminale Impedanz-Messung (MII-pH)

2.3.2.1 Vorbereitung und Eichung

Nach Durchführung der stationären Ösophagusmanometrie, um die Lokalisation der Ober- und Unterkante des UÖS festzustellen, erfolgte eine kombinierte, ambulante Zwei-Elektroden-pH-Metrie gleichzeitig mit einer Multikanal intraluminale Impedanz-Messung.

Die ambulant kombinierte intraluminale Impedanzmessung und pH-Metrie misst nicht nur den sauren gastroösophagealen Reflux, wie die konventionelle pH-Metrie, sondern auch schwach-sauren und nicht-sauren Reflux. Die Messung erfolgte ambulant und über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Diese erfolgte mittels einer Mess-Sonde der Firma Sandhill Scientific, Inc (Highlands Ranch, Colorado, USA), die 201 cm lang ist, einen Durchmesser von 2mm hat und aus zwei bipolaren Antimon-pH-Elektroden besteht, die im Abstand von 15 cm positioniert sind. Diese Elektroden können intraluminale Redoxpotentiale ableiten, die dann in digitale Signale umgewandelt und von einem Computer ausgewertet werden.

Vor jeder Messung und Platzierung der Sonde wurde eine Kalibrierung der kombinierten Impedanz- und pH-Sonde durchgeführt. Hierfür wurde die Sonde einer Zwei-Punkt Kalibrierung unterzogen, indem diese bei Raumtemperatur zuerst in eine Pufferlösung (Firma Syntetics medical) mit einem pH-Wert von 7,0 und anschließend in eine Lösung mit einem pH-Wert von 1,0 getaucht wurde. Neben diesen beiden pH-Elektroden besitzt die gesamte Messsonde noch sechs Impedanzmessenheiten.

Für diese Untersuchung sollten die Patienten nüchtern erscheinen und die medikamentöse Therapie mit säureblockierenden Medikamenten für einen Zeitraum von einer Woche abgesetzt haben (74).

2.3.2.2 Die ambulante 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie

Die ambulante Langzeit-pH-Metrie ist bei positivem Nachweis pathognomonisch für die gastroösophageale Refluxerkrankung, da sie als einzige Messmethode den gast-

roösophagealen sauren Reflux quantitativ im zirkadianen Rhythmus erfasst (75). In der Diagnostik der Refluxösophagitis liefert die computergestützte pH-Metrie in ihrer Spezifität und Sensitivität reproduzierbare Ergebnisse und wird durch keine andere Methode überboten (74).

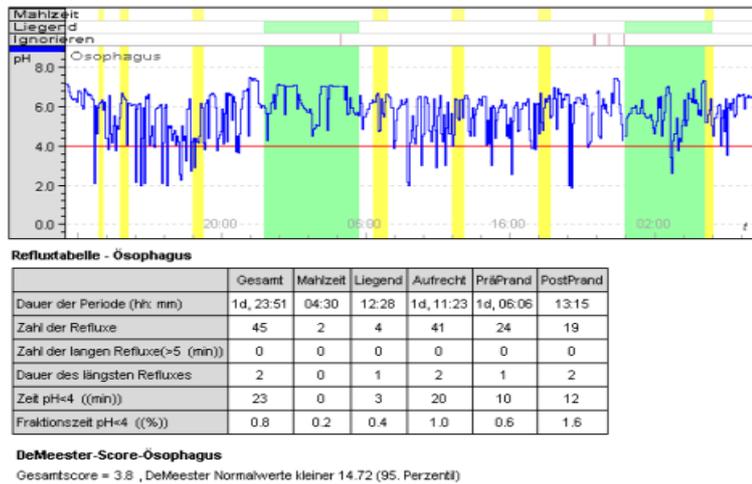


Abbildung 4: Befund eines Tag-Reflux-Patienten bei einer 24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus.

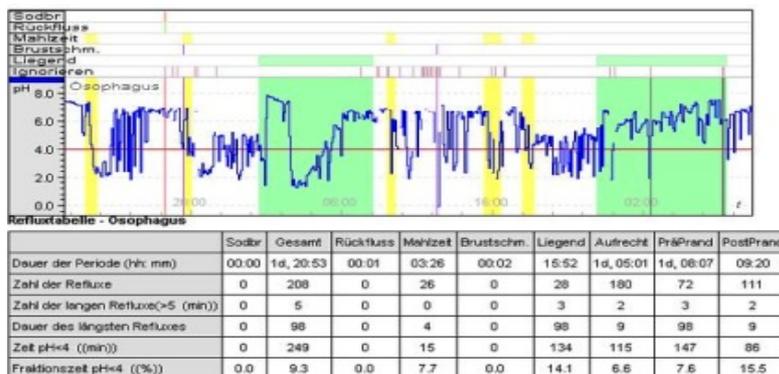


Abbildung 5: Befund eines Nacht-Refluxers bei einer 24Stunden-pH-Metrie des Ösophagus.

Mittels der pH-Metrie wurden folgende verschiedene Variablen in aufrechter und liegender Position, sowie bei Nahrungsaufnahme gemessen:

Tabelle 5: Normalwerte (95. Perzentile) der 24h-pH-Metrie (in Anlehnung an (76))

Gemessene Variablen in der pH-Metrie	Normwerte
Anzahl der Refluxepisoden insgesamt	48
Dauer der längsten Refluxepisode (min)	19
Anzahl der Refluxepisoden >5 min	4
Zeitanteil des pH-Wertes < 4 insgesamt (%)	5,8
Dauer der Messung (Std./Min.)	24
DeMeester-Score als Composit Score (numerische Zusammenfassung aller Einzelparameter)	<14,7

2.3.2.2.1 Aufbau und Ablauf der pH-Metrie

Nach der Zwei-Punkt pH-Metrie Eichung wird die Mess-Sonde bevorzugt endonasal über den Naso-, Oro- und Hypopharynx bis in den Magen vorgeschoben. Die Platzierung der Sonde erfolgte im Sitzen. Durch mehrmaliges Schlucken und gleichzeitiges Trinken von Wasser wurde zur Reduktion des Missempfindens beim Vorschieben der Sonde in den Magen beigetragen. Die pH-Metrie-Sonde wurde nach Vorschieben in den Magen zurückgezogen, wodurch diese sich streckt und die Höhenlokalisierung mit den anatomischen Verhältnissen übereinstimmt. Die obere Messelektrode wurde 5cm proximal der Oberkante des UÖS platziert.

Zusätzlich konnte die visuelle Kontrolle der Sondenlage anhand zwei verschiedener, gemessener pH-Werte auf dem batteriebetriebenen Datenaufnahmegerät (Datalogger „Sleuth Monitoring System“ der Firma Sandhill Scientific, Inc, Highlands Ranch, Colorado, USA) abgelesen werden. Der initiale ösophageale Wert ist dabei alkalisch, die Werte im Magen sind sauer.



Abbildung 6 : Datenaufnahmegerät (Datalogger „Sleuth Monitoring System“ der Firma Sandhill Scientific, Inc, Highlands Ranch, Colorado, USA)

Während der Messung, die auf 24 Stunden festgelegt wurde, wurde der Studienteilnehmer aufgefordert sich wie gewohnt zu verhalten, zu essen und zu trinken, um mittels der pH-Metrie einen möglichst realistischen Ernährungs-, Tages- und Aktivitätsablauf des Patienten abbilden zu können. Zusätzlich sollte durch den Patienten mit den Funktionstasten auf dem Datenlogger die verschiedenen Körperpositionen und Situationen (Liegen, Stehen, Beginn und Ende der Nahrungsaufnahme, ggf. Symptomtrias wie Sodbrennen, retrosternales Brennen und Regurgitation) markiert werden.

2.3.2.3 Die Multikanal intraluminale Impedanzmessung (MII)

Die Multikanal-Impedanzmessung wird zur Beurteilung der Funktion des Ösophagus und des gastroösophagealen Reflux benutzt. Die Methode hängt von der Widerstandsänderung zwischen zwei Mess-Elektroden, die sich im Falle eines Refluxes von distal nach proximal, also retrograd, oder während der prograden Passage eines Bolus im Ösophaguslumen in diesem Abschnitt aufbaut, ab (77).

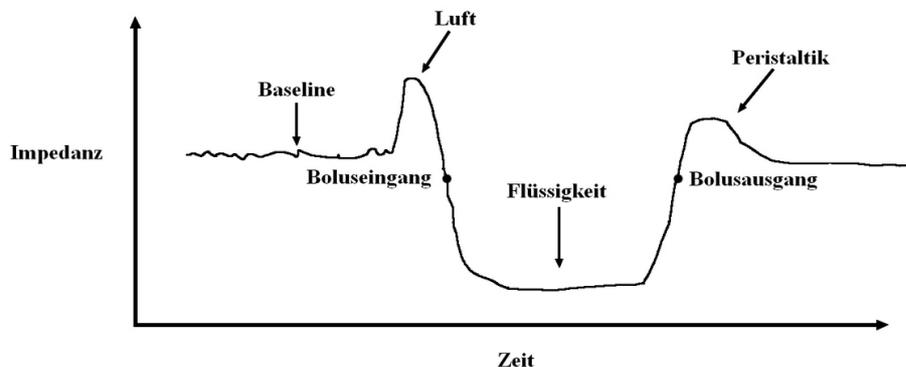


Abbildung 7: Die schematische Darstellung der Impedanzmessung zeigt den Widerstandsabfall beim Flüssigkeitstransport im tubulären Ösophagus. Dabei spielt es keine Rolle, ob der Bolustransport ortho- oder retrograd erfolgt (78).

2.3.2.3.1 Aufbau und Ablauf der Impedanzmessung

Simultan mit dem Legen der beiden pH-Metrie-Sonden erfolgte die Platzierung weiterer sechs Elektroden, die der Messkatheter trägt, zur Messung der Impedanz. Die sechs Impedanz-Elektroden sind paarig angeordnet und jeweils durch einen Isolator getrennt. Die Elektroden befinden sich 3, 5, 7 und 9cm (im distalen Ösophagus) und 15 und 17cm (im proximalen Ösophagus) proximal von der Katheterspitze entfernt (79).

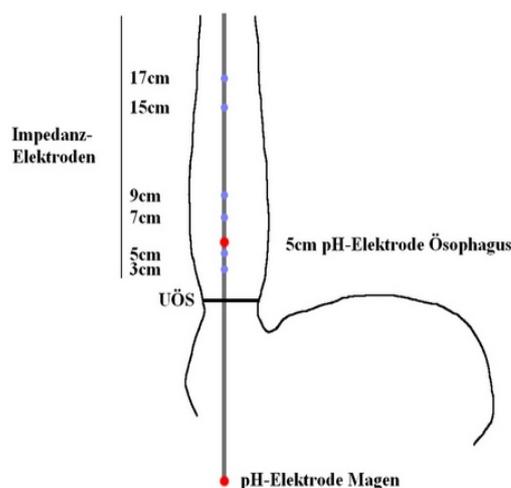


Abbildung 8: Platzierung des Impedanz-pH-Messkatheters in situ: die blau markierten Elektroden zeigen die Impedanz-Elektroden, die roten pH-Elektroden liegen im distalen Ösophagus und im Magen (78).

Zwischen den Elektroden besteht eine hohe Widerstandsdifferenz, die mittels Impedanzbestimmung zu quantifizieren ist. Für jedes Hohlorgan herrscht eine spezifische Impedanz. Durch benachbarte Impedanzelektroden wird bei Passage eines Bolus eine Widerstandsänderung erzeugt. Bei leerem Lumen ist die Impedanz relativ stabil. Es wird im Normalzustand des Ösophagus ein Widerstand von 4000Ohm gemessen.

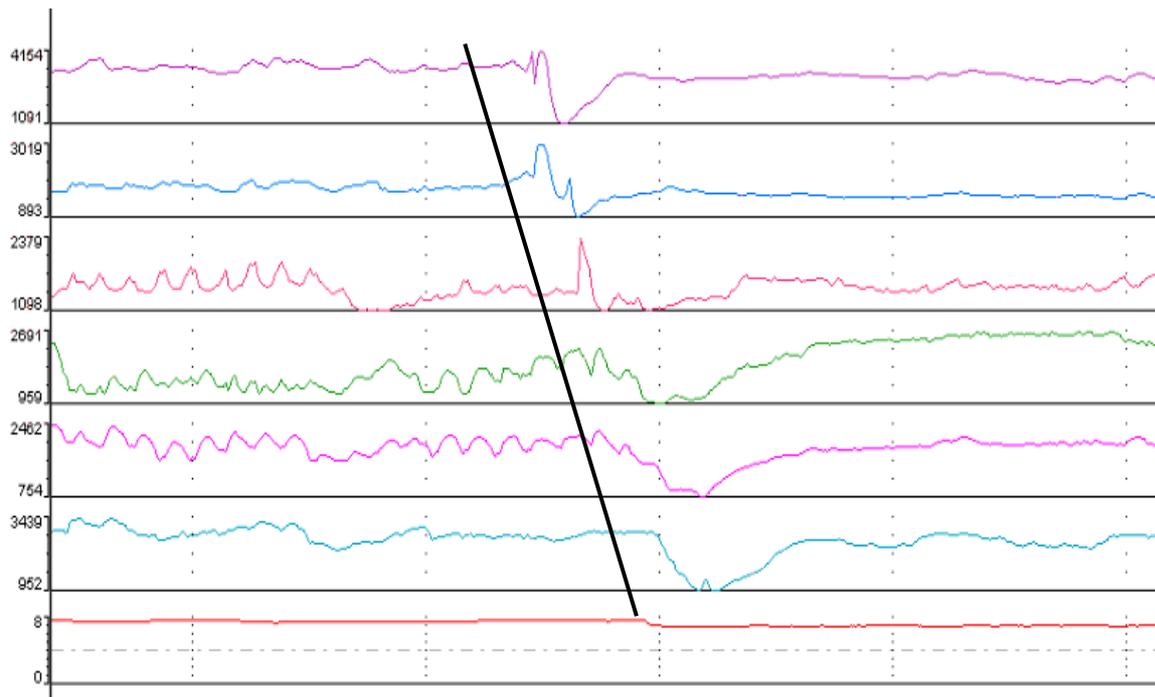


Abbildung 9: Die Impedanzmessung zeigt einen prograden Transport eines Bolus durch den Ösophagus. In Kanal 7 und 8, die die pH-Kanäle darstellen, ist kein Abfall des pH-Wertes erkennbar. Die pH-Metrie Kurven zeigen ebenfalls keinen pH-Abfall. Die x-Achse zeigt die Zeit-Achse an.

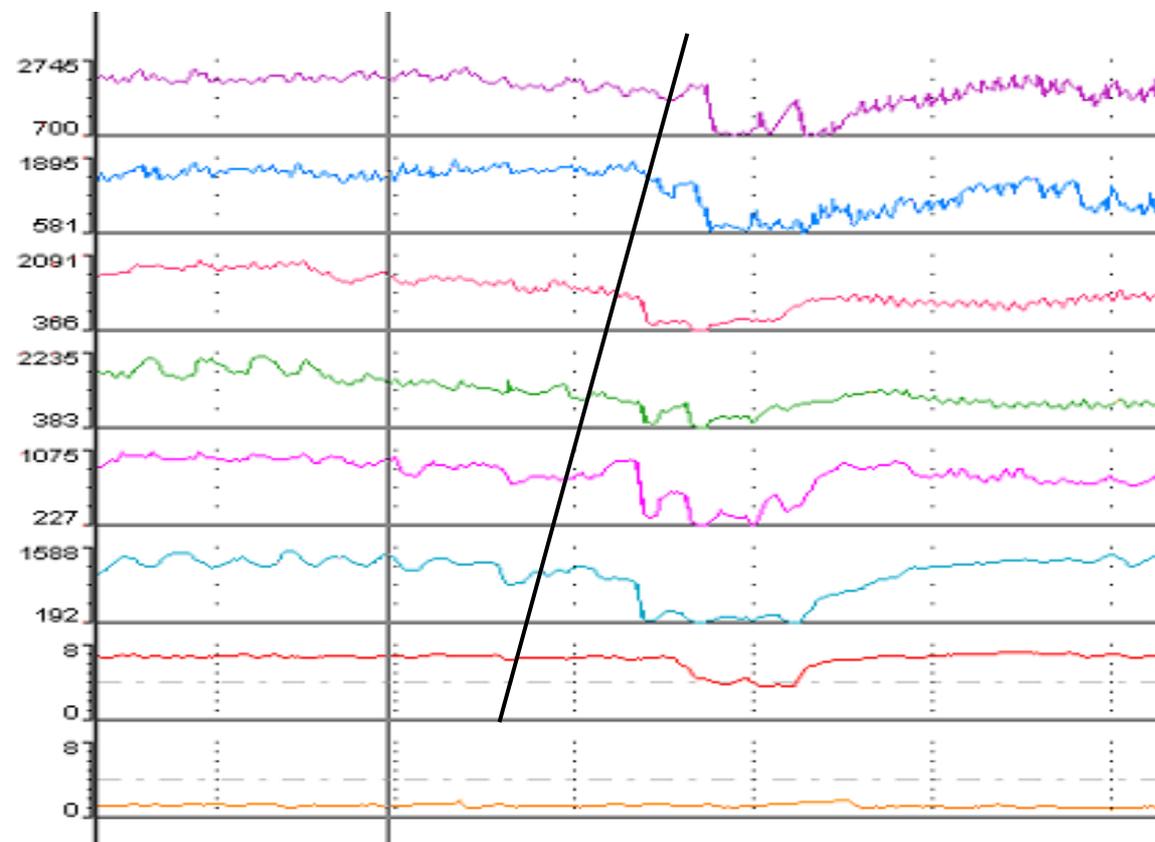


Abbildung 10: Die Impedanzmessung zeigt bei einem retrograden Transport eines Bolus in Kanal 7 und 8, die die pH-Kanäle darstellt, einen pH-Abfall. Ein retrograder Bolustransport geht mit einem pH-Abfall einher und es liegt somit ein saurer gastroösophagealer Reflux vor.

Die Impedanz ist nicht nur von der Geschwindigkeit der intraluminalen Bewegung abhängig, sondern auch von der elektrischen Leitfähigkeit des Bolus, zu der diese umgekehrt proportional ist. Die elektrische Leitfähigkeit von Luft ist schlecht. Daher steigt der Widerstand gegenüber dem Ausgangswert signifikant. Flüssigkeiten, in diesem Fall Wasser, weisen eine hohe elektrische Leitfähigkeit auf, was dazu führt, dass der endoluminale Widerstand zwischen zwei Elektroden sinkt. Wird ein Bolus (fest, flüssig oder gasförmig) durch eine Kontraktion an den jeweiligen Elektroden vorbei befördert und der Katheter hat wieder Kontakt zu Mukosa, ist der Ausgangswert der Impedanz wieder erreicht. Die spezielle Anordnung der Impedanzelektroden auf dem Katheter zeichnet neben der zeitlichen Abfolge der Impedanzänderungen zwischen den einzelnen Elektroden ebenfalls die Höhe und Richtung (prograd, retrograd, siehe Abbildung 9 und 10) der Bewegungen auf (79). Es wird auch die Anzahl der Refluxepisoden errechnet, die ein „proximales Migrationslevel“ von 15cm vom UÖS ausgehend erreichen.

Die Messungen konnten ambulant sowohl in aufrechter, als auch in liegender Position, nüchtern, während dem Essen oder postprandial durchgeführt werden. Dabei musste der Proband lediglich anhand von Zahlen oder speziellen Funktionstasten des Datenloggers, wie schon oben in der pH-Metrie beschrieben, Änderungen der Körperposition, Beginn und Ende einer Mahlzeit, refluxtypische Symptome (Regurgitation, Husten und Sodbrennen) eingeben. Diese Art von Aufzeichnung ermöglicht die genaue Zuordnung von Impedanz- und pH-Änderungen in Abhängigkeit zur Änderung der Körperposition, verschiedenen digestiven Stadien oder Refluxsymptomen. Während der 24Stunden-Messung wurden die Daten von dem Datenlogger aufgezeichnet.

2.3.2.4 Speicherung und Übertragung der Daten der kombinierten pH-Metrie- und Multikanal intraluminalen Impedanz-Messung

Der Datenlogger „Sleuth Monitoring System“ der Firma Sandhill Scientific ist ein batteriebetriebenes, tragbares Speichergerät mit einer Speicherkapazität von 2 Gigabyte, welches von den Patienten während der Messung dauerhaft bei sich getragen wurde. Mittels des Datenloggers konnten nicht nur die Daten der Impedanz-Messung, sondern auch die Daten der pH-Metrie aufgezeichnet werden. Die gespeicherten Informationen wurden nach Beendigung der ambulanten Messung auf einen Computer übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms ZepHr Sleuth™ Analysis Programm der Firma Sandhill Scientific, Inc Highlands Ranch, CO, USA (2008).

2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wurden mit den Softwareprogrammen Microsoft Excel 2002 sowie JMP Version 7.0.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Aus den einzelnen Messwerten wurden für die jeweilige Gruppe Mittelwerte und Mediane unter Beachtung von Körperpositionen (aufrecht, liegend), deren Standardabweichungen und Alimentationsphasen sowie in Abhängigkeit der Lokalisation des jeweiligen Druckaufnehmers berechnet. Die Beratung bei der statistischen Auswertung erfolgte durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen. Die Box-Plots geben das Konfidenzintervall an, in denen sich 95% der gemessenen Werte befinden.

Es gelten für alle nachfolgenden errechneten Werte statistische Signifikanzen für einen p-Wert von <0.05 .

2.5 Hypothesen

1. Die Motilität des Ösophagus unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen 1-4.
2. Der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters unterscheidet sich signifikant in den Gruppen 1-4.
3. Die Refluxepisoden und die Motilität des Ösophagus der morbid-adipösen Patienten mit Diabetes mellitus unterscheiden sich signifikant von den Patienten mit morbider-Adipositas ohne Diabetes mellitus
4. Die Refluxepisoden und die Motilität des Ösophagus der Patienten mit kurzzeitig-bestehendem Diabetes mellitus unterscheiden sich signifikant von den Patienten mit einem lang-bestehendem Diabetes mellitus
5. Die gesamte Anzahl der Refluxepisoden, die Anzahl der Refluxepisoden > 5min., der prozentuale Anteil der Zeit des pH-Wertes <4 und der DeMeester-Score unterscheiden sich in den Gruppen 1-4 signifikant.
6. Die Anzahl der gesamten sauren und nicht-sauren Refluxepisoden unterscheidet sich signifikant in den Gruppen 1-4.
7. Das proximale Migrationslevel der Refluxepisoden unterscheidet sich signifikant in den Gruppen 1-4.

2.6 Ziel der Studie

Die Ziele der Studie sind Motilitätsstörungen und Refluxepisoden bei gesunden Patienten und Patienten mit morbider Adipositas, aber ohne Diabetes mellitus, im Vergleich zu morbid-adipösen Patienten mit einem kurzzeitig und einem lange bestehendem Diabetes mellitus aufzudecken.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und Probanden

Im Zeitraum von Juli 2007 bis Juli 2010 fanden die Untersuchungen der vorliegenden prospektiven Studie in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen statt.

3.1.1 Gruppeneinteilung

Die Gruppeneinteilung erfolgte nach dem Body-Mass-Index (BMI) und der Dauer des Diabetes mellitus (DM)

Tabelle 6: Demographische Daten der Studienteilnehmer

	Kontroll- gruppe	Adipositas ohne DM	Adipositas mit DM (kurz)	Adipositas mit DM (lang)	Gesamt
	Gruppe I (n = 10)	Gruppe II (n = 31)	Gruppe III (n = 22)	Gruppe IV (n = 24)	gesamt (n = 87)
Weiblich/ Männlich	4/6	21/10	15/7	21/3	61/26
Alter (Jahre)	53	43	45	55	49
Alter (Spannbreite)	23 - 83	26 - 62	27 - 74	34 - 68	23 - 83
BMI (kg/m²)	22,6	46,8	48,8	48,9	41,7
DM (Anzahl)	0	0	15/7	21/3	36/10
DM (Jahre/ Spannbreite)	0	0	1 - 3	7 - 38	1 - 38

3.1.2 Anzahl, Alter- und Geschlechtsverteilung aller Patienten

Insgesamt wurden 87 Personen in die Studie eingeschleust, wobei der prozentuale Anteil an Frauen mit 70,1% (n= 61) größer als die Gesamtzahl der untersuchten Männer (n= 26; 29,9%) war.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 49 Jahre, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nicht nachweisbar war. Die Gruppe mit dem geringsten Durchschnittsalter stellte mit 43 Jahren Gruppe II, die mit dem höchsten Durchschnittsalter von 55 Jahren Gruppe IV dar. Der jüngste Patient hat ein Alter von 23 Jahren, der älteste Patient ein Alter von 83 Jahren.

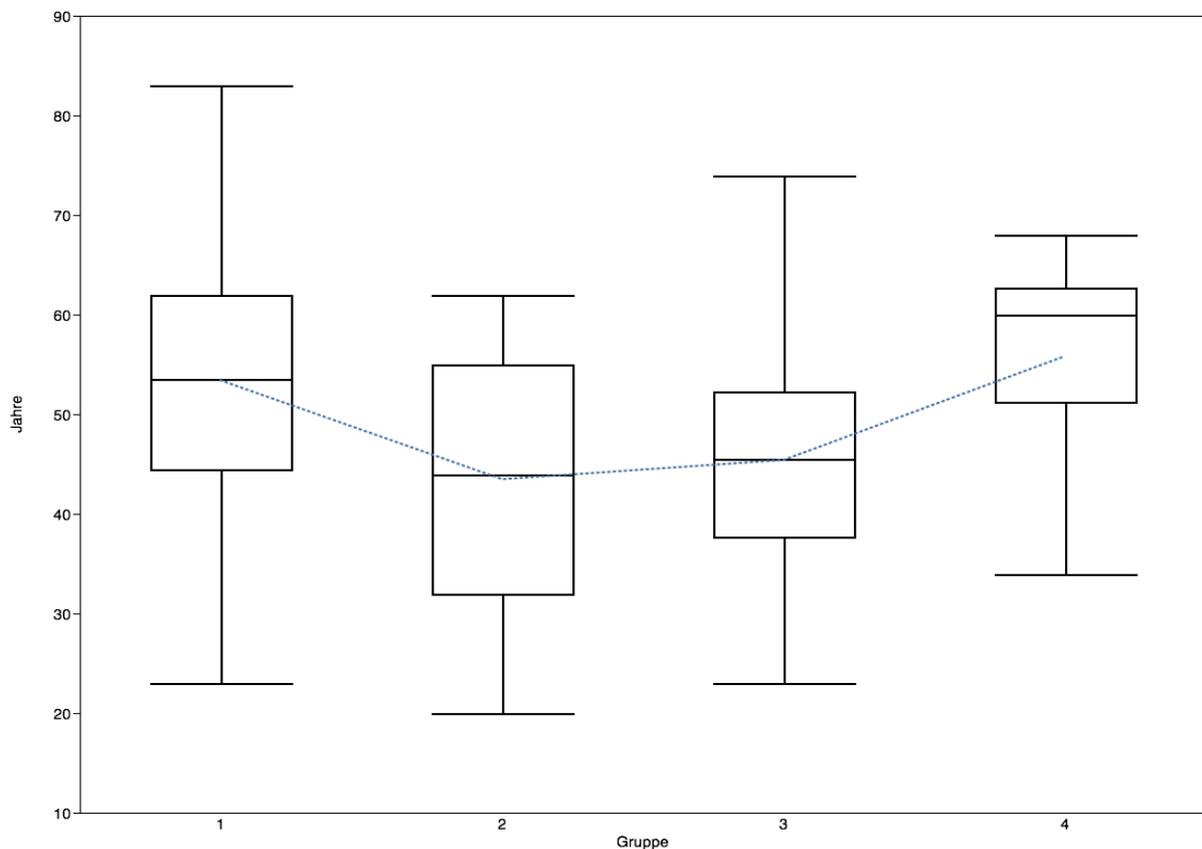


Abbildung 11: Das durchschnittliche Alter der Patienten. Die blaue Linie markiert die medianen Werte der jeweiligen Gruppe.

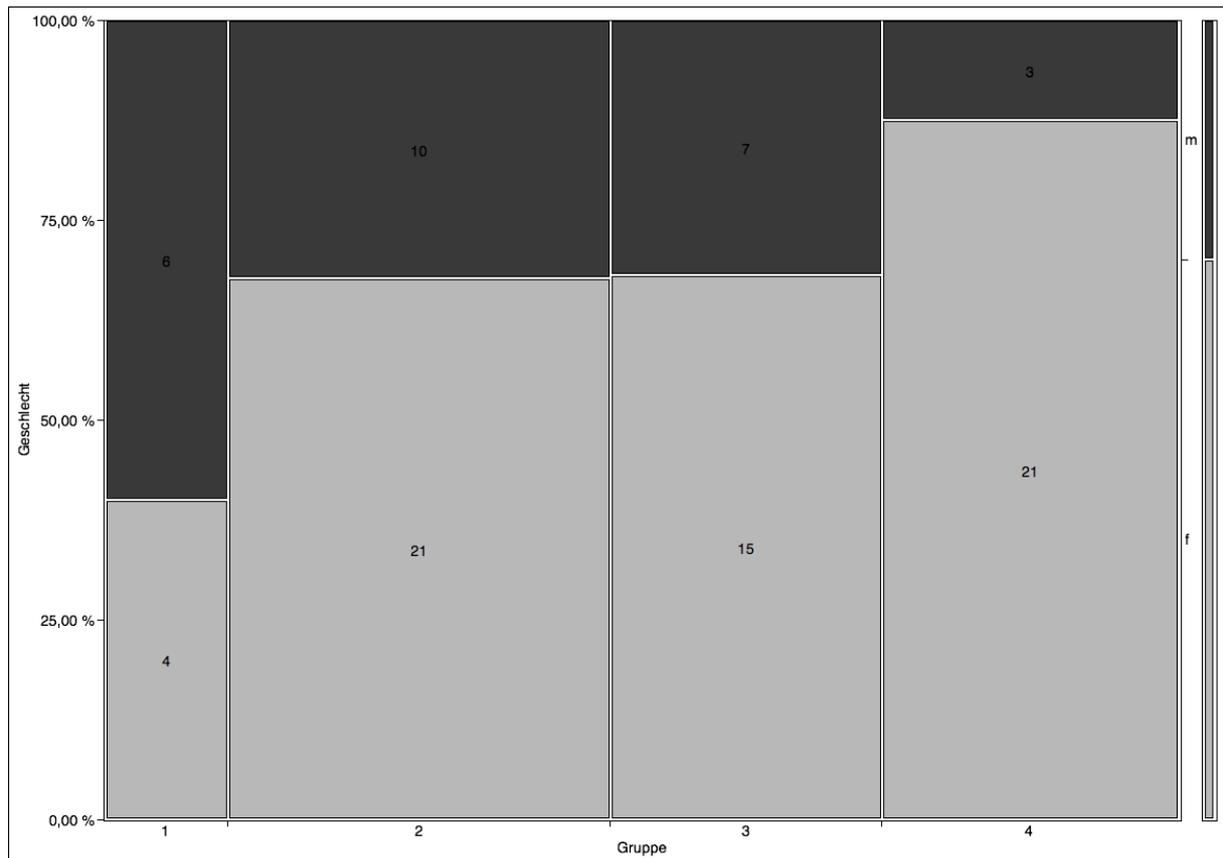
Gruppe I bildeten 4 weibliche und 6 männliche gesunde, nicht adipöse Patienten (11,5%), deren Daten als Kontrollwerte dienten. Das Durchschnittsalter der Kontrollgesunden lag bei 53 Jahren und hat eine Altersspanne von 23–83 Jahren. Der jüngste (23 Jahre), als auch der älteste (83 Jahre) Proband, gehören der Gruppe I an.

Gruppe II besteht aus 21 weiblichen und 10 männliche adipösen Probanden (35,6%) zwischen 26-62 Jahren, die einen Altersdurchschnitt von 43 Jahren und einen durchschnittlichen BMI von 46 aufweisen. In Gruppe I und II litt keiner der Patienten an Diabetes mellitus (DM).

Gruppe III bildeten 15 weibliche und 7 männliche adipöse Probanden (25,3%) mit Diabetes mellitus deren Krankheitsdauer zwischen 1-3 Jahren liegt. Das Durchschnittsalter lag in Gruppe III bei 45 Jahren und hat eine Altersspannbreite von 27-74 Jahren.

Gruppe IV wurde von 21 weiblichen und 3 männlichen adipösen Probanden (27,6%) gebildet, die einen langjährigen Diabetes mellitus mit einer Krankheitsdauer zwischen 7-38 Jahren aufwiesen. Das Durchschnittsalter von Gruppe IV lag bei 55 Jahren und hatte eine Altersspannbreite von 34-68 Jahren.

Insgesamt weisen 46 von den 87 Probanden einen Diabetes mellitus auf, was einem Prozentanteil von 52,8% entspricht. Die meisten Probanden konnten der Gruppe II (n=31; 35,6%), den adipösen Patienten ohne Diabetes mellitus, zugeordnet werden.



Häufigkeiten Gesamt %	Frauen	Männer	Gesamt
Gruppe I	4 (= 4,60%)	6 (= 6,90%)	10 (= 11,49%)
Gruppe II	21 (= 24,14%)	10 11,49	31 (= 35,63%)
Gruppe III	15 (= 17,24%)	7 8,05	22 (= 25,29%)
Gruppe IV	21 (= 24,14%)	3 3,45	24 (= 27,59%)
Gesamt	61 (= 70,11%)	26 (= 29,89%)	87 (= 100%)

Abbildung 12: Gruppengröße und Geschlechtsverteilung aller Patienten (Anzahl und prozentualer Anteil).

3.1.3 Body-Mass-Index (BMI) aller Patienten

Der mittlere Wert des Body-Mass-Index aller Studienteilnehmer betrug $41,7\text{kg/m}^2$, was nach der WHO-Klassifikation von 1997 einer Adipositas Grad III (siehe Kapitel 1.2.2), auch morbide Adipositas genannt, entspricht.

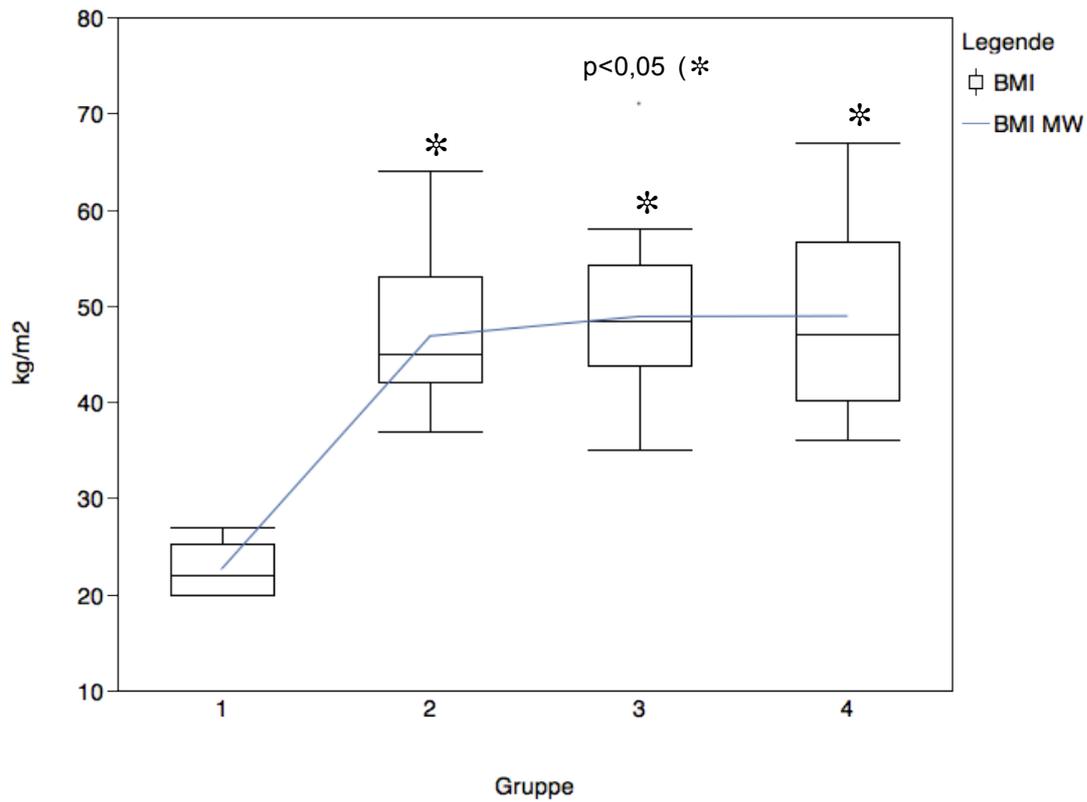
Die Kontrollgruppe, Gruppe I, wies einen durchschnittlichen BMI von $22,6\text{kg/m}^2$ auf, was im Rahmen des Normalgewichts liegt.

Die Gruppen II-IV wiesen dagegen eine morbide Adipositas mit einem durchschnittlichen BMI von $48,1\text{kg/m}^2$ auf.

Die Patienten aus Gruppe II haben einem durchschnittlichen BMI von $46,8\text{kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von 6,7, die noch den geringsten Wert in den Gruppen der morbiden Adipositas aufwiesen.

Die Werte der Gruppe III mit einem durchschnittlichen BMI von $48,8\text{kg/m}^2$ und einer Standardabweichung von 7,8 und Gruppe IV mit einem durchschnittlichen BMI von $48,9\text{kg/m}^2$ und einer Standardabweichung von 10,1 entsprechen ebenfalls nach der WHO-Klassifikation von 1997 einer Adipositas Grad 3 (morbide Adipositas).

Die übergewichtigste Gruppe mit einem durchschnittlichen Body Mass Index mit $48,8\text{kg/m}^2$ wies Gruppe IV auf. Der Body-Mass-Index der Gruppe I unterscheidet sich von den Gruppen II-IV für $p < 0,05$ statistisch signifikant.

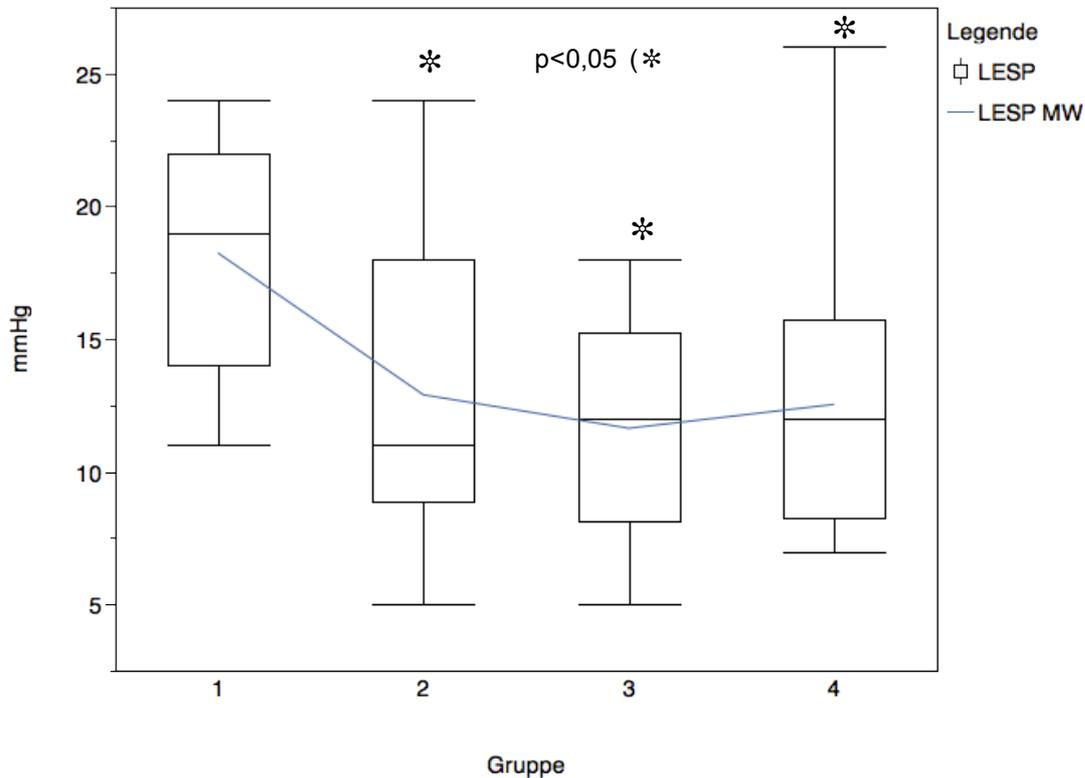


BMI	MW	SD	Standard (Std.)-Fehler MW	95% KI unten	95% KI oben
Gruppe I	22,6	2,5	0,8	20,7	24,4
Gruppe II	46,8	6,7	1,2	44,3	49,3
Gruppe III	48,8	7,8	1,6	45,3	52,3
Gruppe IV	48,9	10,1	2,0	44,6	53,2

Abbildung 13: Darstellung der Body-Mass-Index aller Patienten.

3.2 Ergebnisse der stationären Ösophagusmanometrie

3.2.1 Ruhedruck-Messung des unteren Ösophagusshinkter (UÖS)



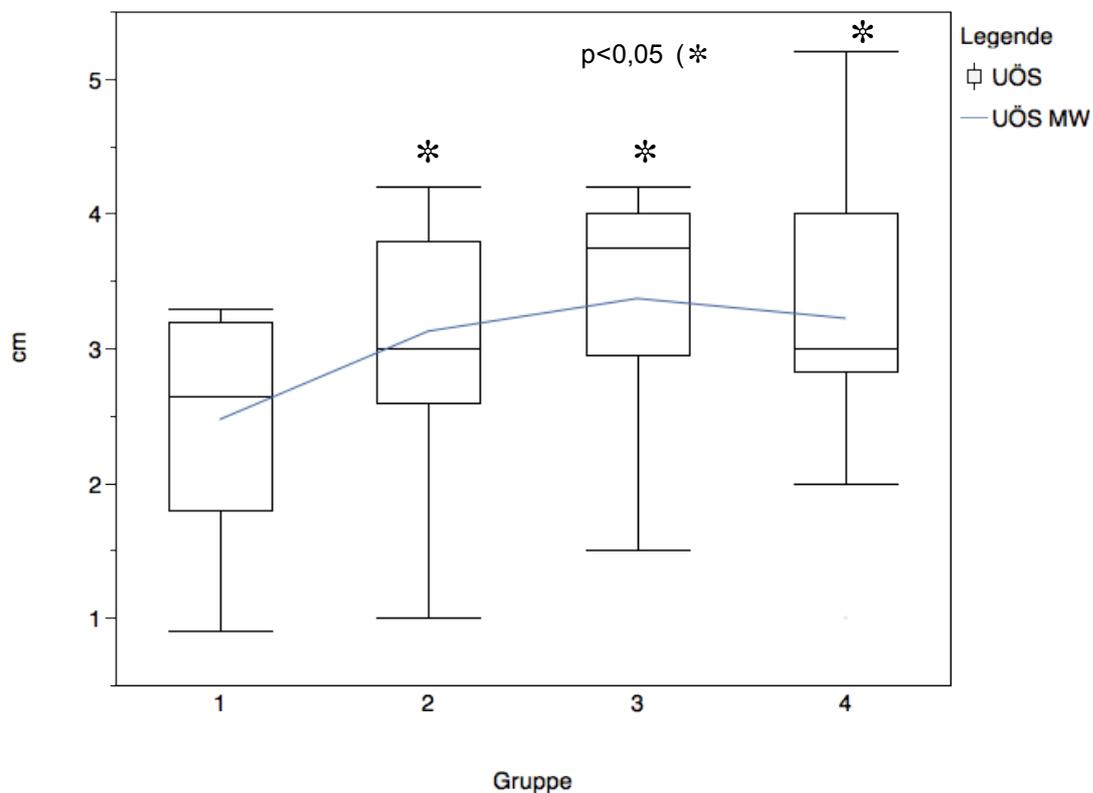
Ruhedruck UÖS	MW	SD	Std.-Fehler MW	95% KI unten	95% KI oben
Gruppe I	18,2	4,1	1,3	15,2	21,2
Gruppe II	12,8	5,7	1,0	10,7	14,9
Gruppe III	11,6	4,0	0,8	9,8	13,4
Gruppe IV	12,5	4,9	1,0	10,4	14,6

Abbildung 15: Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters.

Der Ruhedruck des UÖS wird in der Literatur bei 24mmHg angegeben (80). Die durchschnittlichen Mittelwerte des unteren Ösophagusphinkters unterschieden sich in den Patientengruppen alle von den Normwerten der Kontrollgruppe und waren wie

folgt verteilt: Gruppe I 18,8mmHg, Gruppe II 12,8mmHg, Gruppe III 11,6mmHg und 12,5mmHg. Der Ruhedruck des UÖS zeigte für $p < 0,05$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I (gesunde Kontrollgruppe, *) und den adipösen Gruppen II-IV (mit und ohne Diabetes mellitus, ▲). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den adipösen Patienten ohne Diabetes mellitus (Gruppe II) und den adipösen Patienten mit Diabetes mellitus (Gruppe III und IV). Auch ein kurz oder lange bestehender Diabetes mellitus zeigte kein signifikanter Unterschied auf den Ruhedruck des UÖS.

3.2.2 Die Länge des unteren Ösophagusshinkters (UÖS)



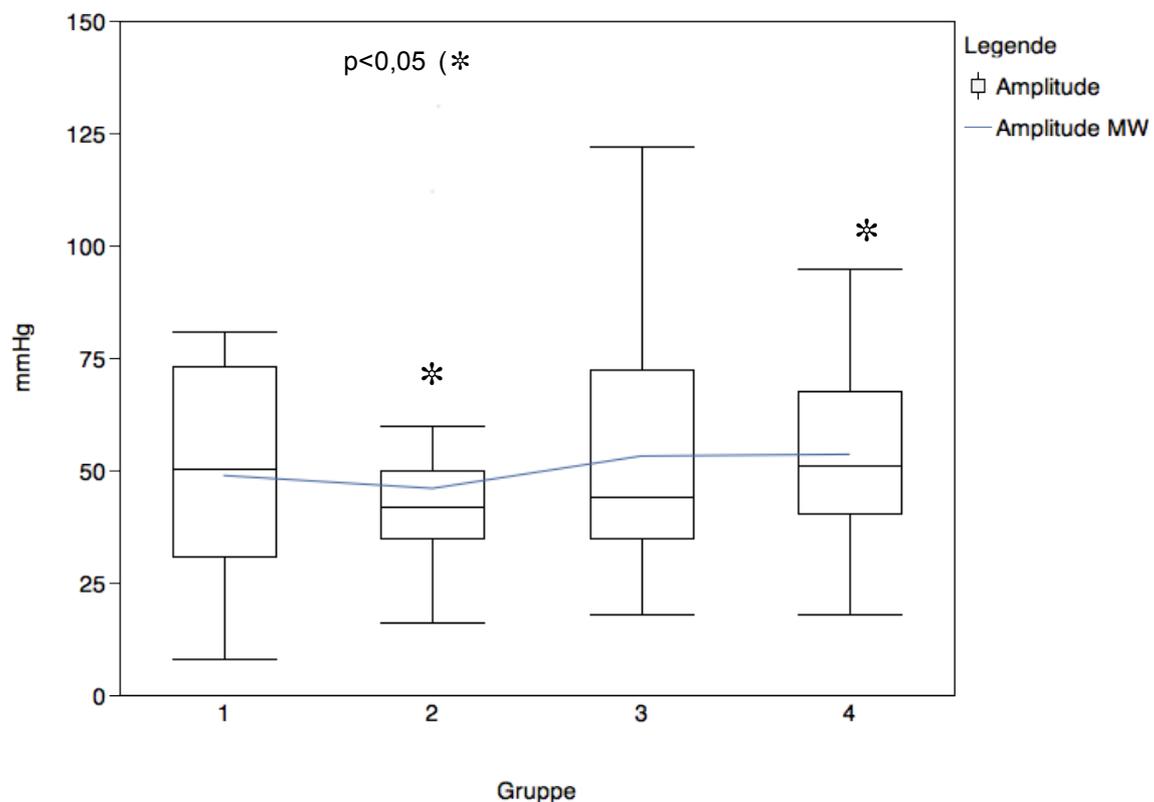
Länge UÖS	MW	SD	Std.-Fehler MW	95% KI unten	95% KI oben
Gruppe I	2,4	0,7	0,2	1,9	3,0
Gruppe II	3,1	0,8	0,1	2,8	3,4
Gruppe III	3,3	0,7	0,1	3,0	3,6
Gruppe IV	3,2	0,9	0,1	2,8	3,6

Abbildung 16: Die Länge des unteren Ösophagusshinkters.

Hinsichtlich der Länge des unteren Ösophagusshinkters zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den adipösen Gruppen II-IV mit und ohne Diabetes mellitus ($p < 0,05$, *). Wie in der obigen Abbildung dargestellt, betrug die durchschnittliche Länge des UÖS bei Gruppe I 2,4cm, bei Gruppe II 3,1cm bei Gruppe III 3,3cm und bei Gruppe IV 3,2cm. Dabei zeigte sich

ein längerer UÖS bei adipösen Patienten im Vergleich zu den gesunden normal gewichtigen Probanden. Einen statisch signifikanten Unterschied zwischen adipösen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zeigt sich nicht.

3.2.3 Gesamten Kontraktionsamplituden aller Kanäle 1-5 im tubulären Ösophagus für nasse Schluckakte



Amplitude	Kanal 1	Kanal 2	Kanal 3	Kanal 4	Kanal 5	MW	Median
Gruppe I	49,3	42,0	43,4	53,5	56,1	48,8	48,8
Gruppe II	62,1	32,9	38,4	57,4	55,2	49,2	45,9
Gruppe III	73,6	40,0	49,4	56,5	55,7	55,0	53,1
Gruppe IV	60,5	41,1	53,5	60,0	56,4	54,3	53,5
Median	78	35	68	87	82	70	
max	180	100	170	190	170	162	
min	40	20	40	35	30	33	

Abbildung 17: Gesamte Kontraktionsamplituden im tubulären Anteil (Kanal 1-5) des Ösophagus für nasse Schluckakte der Gruppen I-IV.

a) Kanal 1

Die mediane Höhe der Kontraktionsamplituden wurde für nasse Schluckakte in 5 Kanälen ermittelt. In der Literatur werden die Normwerte für die minimale und maximale Höhe der Kontraktionsamplituden in Kanal 1 mit 40mmHg und 180mmHg angegeben. Die Werte von Kanal 1 aller 4 Gruppen liegen mit der durchschnittlichen Kontraktionsamplitude innerhalb der Normgrenzen (siehe Abbildung 17).

Die Werte der gesunden, nicht übergewichtigen Kontrollgruppe (49,3mmHg), sowie die Werte der adipösen Patienten ohne und mit Diabetes mellitus der Gruppe II-IV (Gruppe II 62,1mmHg, Gruppe III 73,6mmHg, Gruppe IV 60,5mmHg) lagen alle zwischen dem minimalen und medianen Normwert. Der höchste Wert der durchschnittlichen Kontraktionsamplituden wurde in Gruppe III mit 73,6mmHg, der niedrigste Wert mit 49,3mmHg in Gruppe I gemessen. Die Auswertung der durchschnittlichen Kontraktionsamplituden in Kanal I zeigte für $p < 0,05$ keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen.

b) Kanal 2

Die in Abbildung 7 gemessenen medianen Schluckakte in Kanal 2 aller Studienteilnehmer für nasse Schlucke lagen innerhalb der Normgrenzen und verhielten sich unter den Gruppen ähnlich zueinander. Die Normgrenze in Kanal 2 liegt laut Literatur minimal bei 20mmHg und maximal bei 100mmHg. Gruppe II zeigte mit 32,9mmHg den niedrigsten Wert, Gruppe 1 mit 42,0mmHg den höchsten Wert auf. Die Gruppen III und IV wiesen ähnliche durchschnittliche Werte auf mit jeweils 40mmHg und 41,1mmHg (58).

Der Vergleich der vier Gruppen untereinander brachte für $p < 0,05$ keine statistisch signifikanten Unterschiede.

c) Kanal 3

Die Normwerte der Kontraktionsamplituden für nasse Schluckakte für Kanal 3 sind in der Literatur mit minimal 40mmHg und maximal mit 170mmHg festgelegt. Der mediane Wert liegt bei 68mmHg. Die Kontraktionsamplitude von Gruppe II lag mit 38,4mmHg unterhalb der minimalen Normgrenze. Die Werte der Gruppen I, III und IV (43,4mmHg, 49,4mmHg und 53,5mmHg) lagen auch eher im unteren Normbereich, genauer gesagt zwischen minimalem und medianem Normwert (siehe Abbildung 17). Die Gruppen II und IV unterschieden sich in der Höhe der Kontraktionsamplituden für nasse Schluckakte in Kanal 3 für $p < 0,05$ statistisch signifikant voneinander.

d) Kanal 4

Die Normwerte für Kanal 4 liegen minimal bei 35mmHg, maximal bei 190mmHg und der Median bei 87mmHg. Zusammenfassend lagen alle durchschnittlichen gemessenen Werte innerhalb des minimalen und medianen Normbereichs und waren zwischen den Gruppen untereinander vergleichbar. Gruppe I wies mit 53,5mmHg den niedrigsten, Gruppe IV mit 60,0mmHg die höchste durchschnittliche Amplitude auf. Ein statistisch relevanter Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe wurde nicht gefunden.

e) Kanal 5

Die Normgrenzen in Kanal 5 liegen minimal bei 30mmHg, maximal bei 170mmHg und der Median weist 82mmHg auf. In Gruppe II wurde die niedrigste Höhe der Amplituden mit 55,2mmHg, in Gruppe IV den höchsten Wert mit 56,4mmHg gemessen. Die durchschnittlichen Werte aller 4 Gruppen lagen dabei im unteren Normbereich zwischen den minimalen und medianen Normgrenzen.

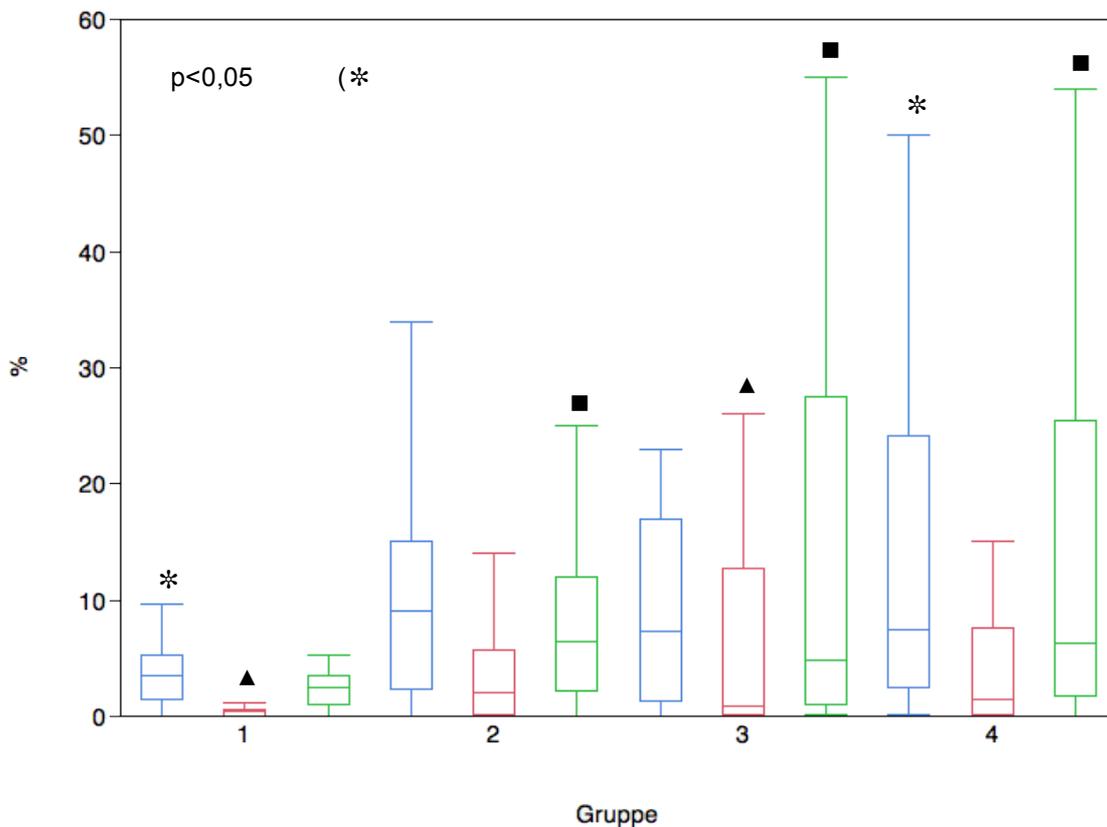
Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren für $p < 0,05$ nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigt sich eine signifikante Abweichung der Höhe der Kontraktionsamplituden im tubulären Ösophagus von der Norm nur im mittleren Drittel des Ösophagus.

3.3 Die Ergebnisse der kombinierten pH-Metrie und Multikanal intraluminalen Impedanz-Messung

3.3.1 Die Ergebnisse der pH-Metrie

3.3.1.1 Der prozentuale Zeitanteil mit pH < 4 im Ösophagus (stehend, liegend und insgesamt)



MW Zeitanteil (%) der Refluxepisoden pH < 4	a) Stehend	b) Liegend	c) Gesamt
Gruppe I	3,7	0,3	2,3
Gruppe II	12,4	4,8	8,7
Gruppe III	14,6	12,4	14,7
Gruppe IV	16,8	6,2	13,9

Abbildung 18: Prozentuale Zeitanteil der Säureexposition im Ösophagus (pH < 4).

Der prozentuale Zeitanteil mit einem pH < 4 im Magen wurde in verschiedenen Körperpositionen, stehend und liegend, sowie nach dem gesamten prozentualen Zeitanteil unterschieden. In der obigen Abbildung 18 werden die Werte der drei Untergruppen dargestellt. Der Normbereich für den gesamten prozentualen Anteil der Refluxepisoden bei einem pH<4 im Magen liegt bei <4,5% (76).

a) Der Zeitanteil (%) der Säureexposition im Ösophagus pH<4 im Stehen

In der gesunden, normalgewichtigen Gruppe I wurde die kürzeste, durchschnittliche, kumulative Refluxzeit bei einem pH < 4 mit einem prozentualen Anteil von 3,7% gemessen. Die längste kumulative Refluxzeit wurde in Gruppe IV, den morbid-adipösen Patienten mit einem langjährigen Diabetes mellitus, mit einem prozentualen Anteil von 16,8% gemessen. Die gesunde Kontrollgruppe I (3,7%) unterschied sich von den restlichen Gruppen II-IV (Gruppe II: 12,4%; Gruppe III 14,6%; Gruppe IV 16,8) deutlich in der ermittelten prozentualen Refluxzeit mit einem pH<4.

Die Differenzen zwischen Gruppe I und Gruppe IV waren in stehender Körperhaltung für $p < 0,05$ statistisch hoch signifikant (*).

b) Der Zeitanteil (%) der Säureexposition im Ösophagus pH<4 im Liegen

Im Liegen wurde die kürzeste prozentuale Refluxzeit bei einem pH<4 in Gruppe I mit 0,3% ermittelt. Die längste kumulative Refluxzeit erreichte Gruppe III mit einem Wert von 12,4%. Bei den adipösen Patienten mit und ohne DM wurde im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe niedrigere durchschnittliche Refluxzeiten ermittelt.

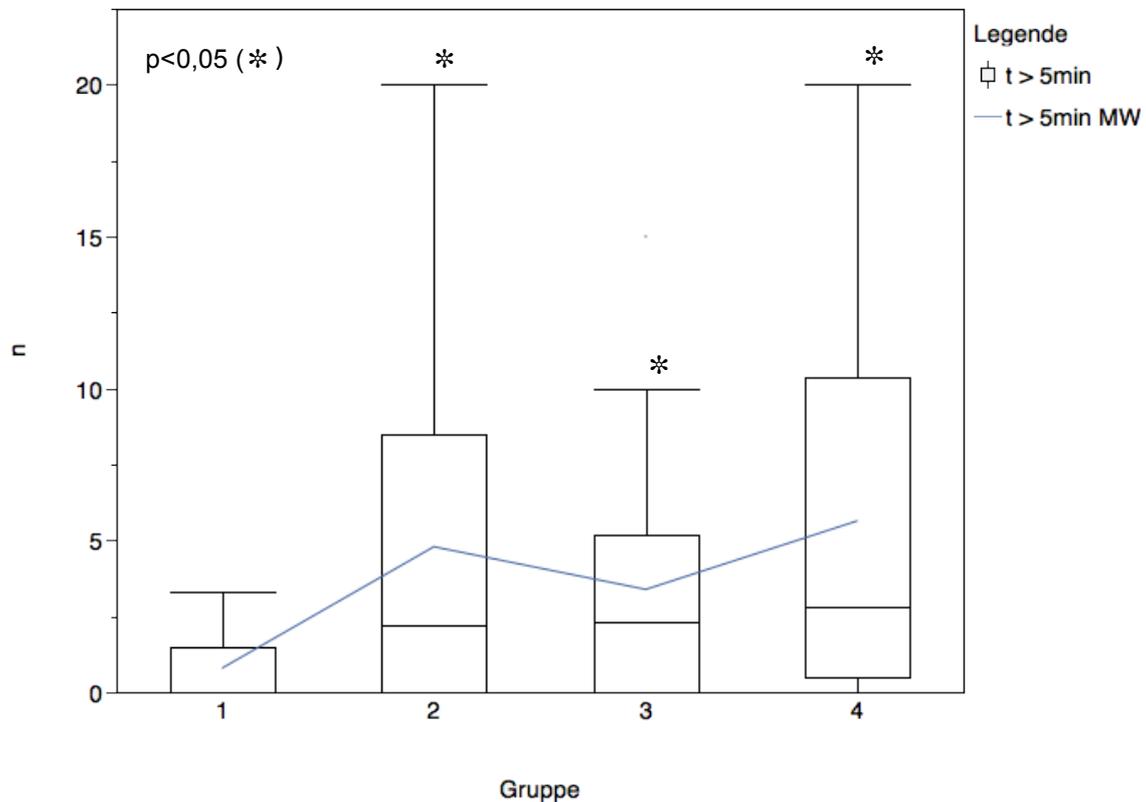
Jedoch wurde im Liegen nur zwischen den Gruppen I und III bei $p < 0,05$ ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen (▲).

c) Der gesamte Zeitanteil (%) der Säureexposition im Ösophagus pH<4 unabhängig von der Körperposition

Der gesamte Zeitanteil (%) der Säureexposition eines pH-Wertes < 4 im Stehen und Liegen ergab in Gruppe I 2,3%, in Gruppe II 8,7%, in Gruppe III 14,7% und Gruppe IV 13,9%. Statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$) war die normgewichtige Kontrollgruppe I von den übrigen Gruppen II-IV (■). Die adipösen Patienten mit DM

(Gruppe III und IV) zeigten keine statistisch signifikante kumulativ erhöhte Refluxzeit. Damit zeigte sich der sensibelste Parameter (Kontaktzeit der Säureexposition im Ösophagus bei einem pH-Wert < 4) im Stehen und im Liegen gesamt in der kombinierten 24h-MII-pH-Metrie als signifikant zur gesunden Kontrollgruppe unterschieden, was konsistent zur gemessenen Inkompetenz des unteren Ösophagusphinkters ist.

3.3.1.2 Die durchschnittliche Anzahl der Refluxepisodes mit einer Dauer von mehr als 5min

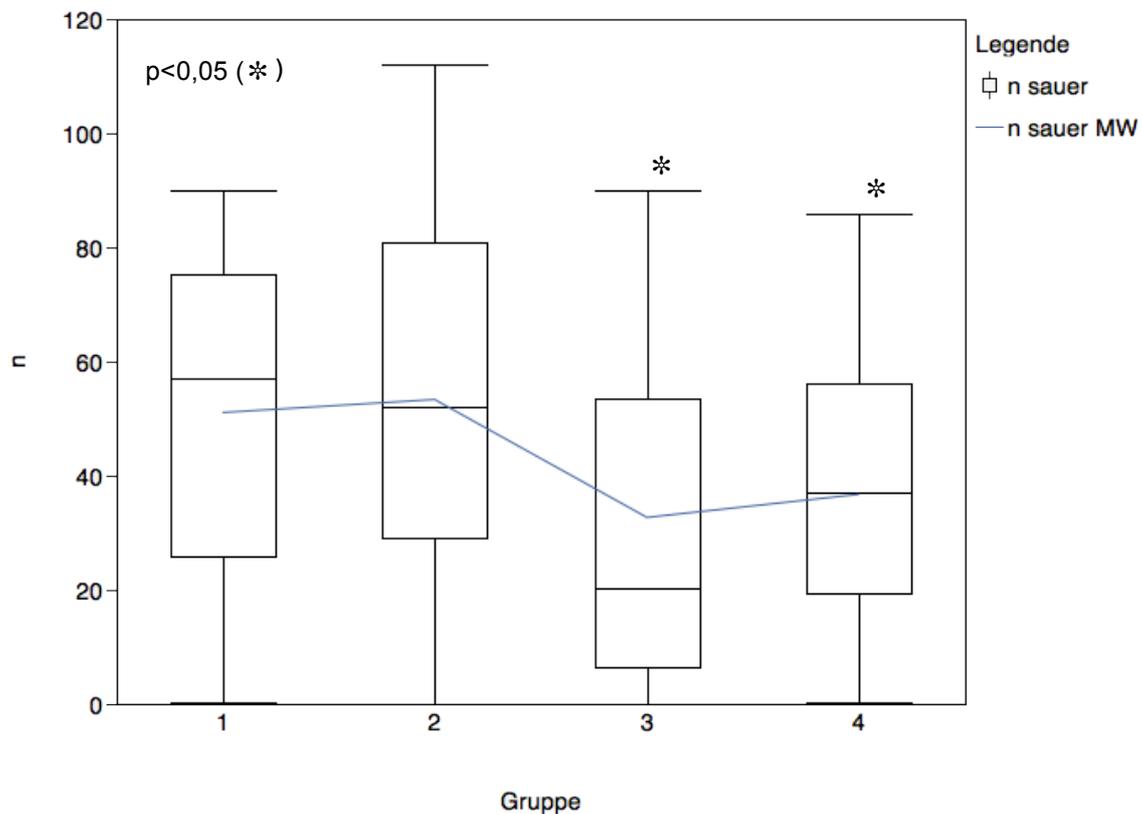


n Refluxepiso- den t>5min	MW	SD	Std.-Fehler MW	95% KI unten	95% KI oben
Gruppe I	0,7	1,1	0,3	0,0	1,6
Gruppe II	4,7	5,9	1,0	2,5	6,9
Gruppe III	3,3	3,9	0,8	1,6	5,1
Gruppe IV	5,6	6,3	1,2	2,9	8,3

Abbildung 19: Die mittlere Anzahl der Refluxepisodes mit einer Dauer $t > 5\text{min}$ insgesamt.

Die durchschnittliche Anzahl der Refluxepisoden mit der Dauer länger als fünf Minuten unter dem Schwellwert $\text{pH} < 4$ wird in der obigen Abbildung 19 dargestellt. Der mittlere Normwert beträgt 3,5. In Gruppe I betrug dieser Wert 0,7, in Gruppe II 4,7, in Gruppe III 3,3 und in Gruppe IV 5. Die durchschnittliche Anzahl der Refluxepisoden länger als 5 min Dauer war in allen Patientengruppen (II-IV) im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (* , $p < 0,05$).

3.3.1.3 Die Anzahl der sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

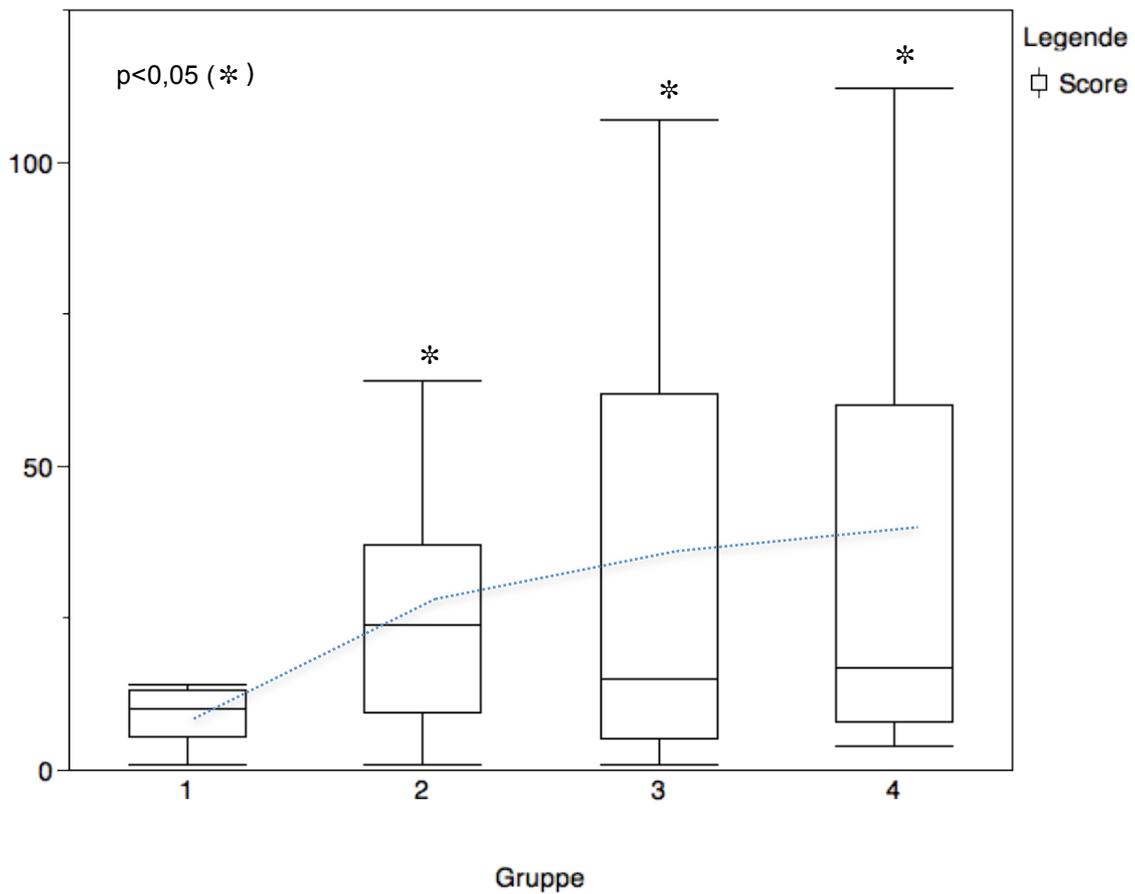


# der sauren Refluxepisoden	MW	SD	Std.-Fehler MW	95% KI unten	95% KI oben
Gruppe I	51,0	31,0	9,8	28,8	73,2
Gruppe II	53,3	32,4	5,8	41,4	65,2
Gruppe III	32,6	30,4	6,4	19,1	46,1
Gruppe IV	36,7	21,8	4,4	27,4	45,9

Abbildung 20: Die Anzahl der gesamten sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition in der pH-Metrie.

Der Normwert für die Anzahl der gesamten sauren Refluxepisoden (im Stehen, Liegen und unabhängig von der Körperposition) in der kombinierten 24h-MII-pH-Metrie liegt bei 48. Dabei weist die Kontrollgruppe I 51 und die adipösen Patienten ohne DM 53,3 saure Refluxepisoden auf. In den Gruppen III und IV der adipösen Patienten mit DM ist die Anzahl der sauren Refluxepisoden statistisch signifikant erniedrigt; 32 respektive 36 Refluxepisoden (* , $p < 0.05$).

3.3.1.4 DeMeester Score



DeMeester Score	MW	SD	Std.-Fehler MW	95% KI unten	95% KI oben
Gruppe I	8,8	4,7	1,4	5,5	12,2
Gruppe II	28,5	27,1	4,8	18,6	38,5
Gruppe III	34,5	41,8	8,9	16,0	53,1
Gruppe IV	38,6	42,6	8,8	20,1	57,0

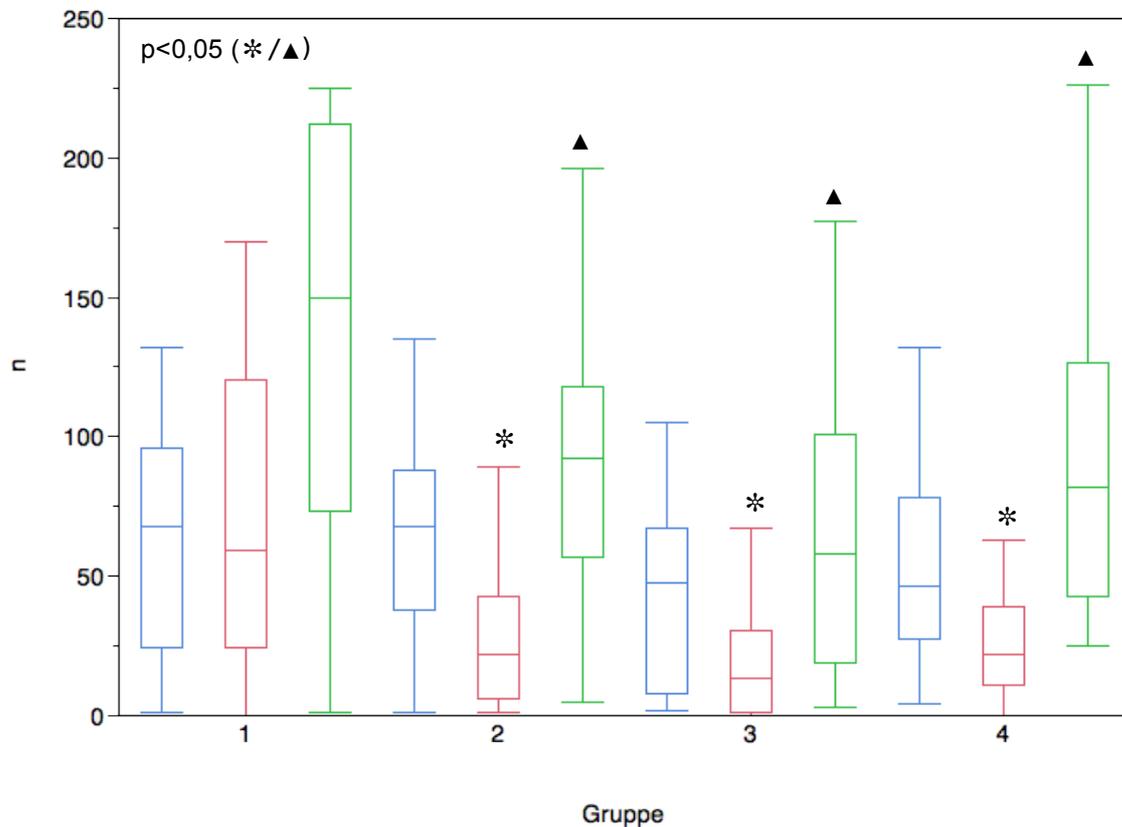
Abbildung 21: Der DeMeester Score gibt den Grad des pathologischen sauren Refluxes an und ist eine numerische Zusammenfassung von vier Einzelparametern der pH-Metrie (Anzahl der Refluxepisoden insgesamt, Dauer der längsten Refluxepisode, Anzahl der Refluxepisoden >5min, Zeitanteil des pH-Wertes < 4 insgesamt), die unter 2.3.2.2. beschrieben werden. Ein DeMeester Score von >14,7 ist pathologisch.

Die Gruppe I weist mit 8,8 den geringsten DeMeester Score auf und liegt im Normbereich. Die Gruppen II, III und IV zeigen pathologische Werte von 28,5, 34,5 und 38,6. In Übereinstimmung mit den manometrisch gewonnenen Werten ist die Differenz des DeMeester Scores zwischen der Kontrollgruppe I und den morbid adipösen Patientengruppen statistisch signifikant ($p < 0.05$) (*). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen den Patientengruppen ohne und mit DM.

3.3.2 Ergebnisse der intraluminalen Impedanz-Messung

Mittels der kombinierten pH-Metrie-Impedanzmessung ist es möglich nicht nur saure Refluxepisoden, sondern auch schwache oder nicht-saure Refluxepisoden in Abhängigkeit von der Körperposition zu messen. Die folgende Tabelle 3.3.2.1. bezieht sich auf die Gesamtanzahl der sauren, nicht-sauren und gesamten Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition (stehend und liegend) in den Gruppen I-IV.

3.3.2.1 Die Gesamtzahl saurer, nicht-saurer und gesamten Refluxepisodes unabhängig von der Körperposition (stehend und liegend)



# saurer, nicht-saurer und ges. Refluxe	a) MW sauer	SD sauer	b) MW n-sauer	SD n-sauer	c) MW gesamt	SD gesamt
Gruppe I	63,8	43,0	72,6	54,8	136,4	77,5
Gruppe II	62,8	36,5	28,5	23,4	91,3	46,0
Gruppe III	42,2	34,5	19,6	22,2	61,8	48,5
Gruppe IV	60,7	45,8	27,7	26,9	89,2	52,9

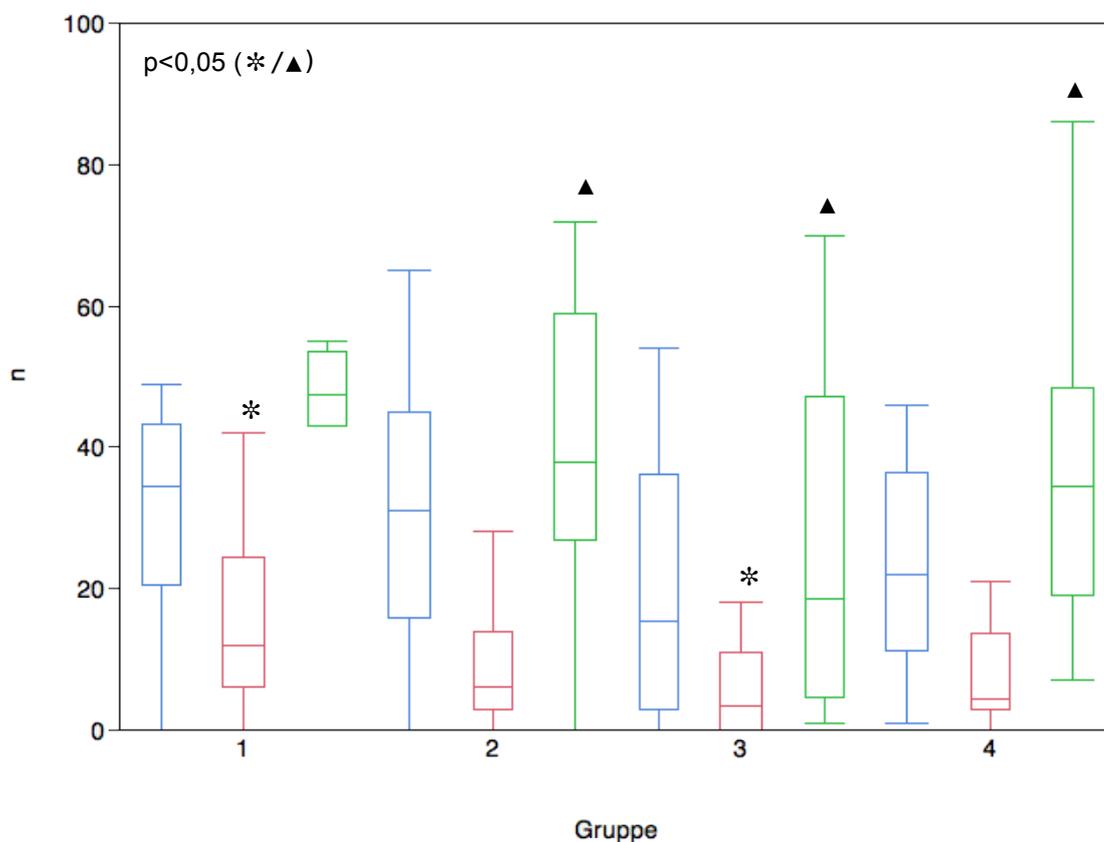
Abbildung 22: Die Gesamtzahl saurer, nicht-saurer und gesamten Refluxepisodes unabhängig von der Körperposition (stehend und liegend) in den Gruppen I-IV.

Die Gesamtzahl der sauren und nicht-sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition weist in Gruppe I 136,4, in Gruppe II 91,3, in Gruppe III 61,8 und in Gruppe IV 89,2 Refluxepisoden auf.

Die gesunde Kontrollgruppe weist im Vergleich zu den adipösen Patientengruppen statistisch signifikant die höchste Anzahl an gesamten Refluxepisoden auf (▲). Ein statistischer Unterschied lässt sich bei der Gesamtzahl der sauren Refluxepisoden zwischen den Patientengruppen nicht nachweisen. Die Gesamtzahl nicht-saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition ist in Gruppe I zu den Werten der Gruppen II, III und IV für $p < 0,05$ statistisch signifikant unterschiedlich (*).

3.3.2.2 Die Anzahl der Refluxepisoden mit einem Migrationslevel von 15cm im tubulären Ösophagus

Mittels der Impedanzmessung ist es möglich, das Migrationslevel der refluierten Boli im tubulären Ösophagus zu bestimmen. Die unten gemessenen Werte zeigen die Mittelwerte der nach proximal migrierten Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition an, die eine Migrationshöhe von 15cm erreicht haben. Die ermittelten Werte der jeweiligen Gruppen werden miteinander verglichen.



n Prox. Migrati- onslevel	a) MW sauer	SD sauer	b) MW n- sauer	n- SD n-sauer	c) MW gesamt	SD gesamt
Gruppe I	30,8	17,3	15,3	12,5	46,1	18,8
Gruppe II	30,1	18,7	8,6	7,5	38,8	20,4
Gruppe III	19,7	17,1	5,5	5,8	26,2	22,1
Gruppe IV	26,0	21,2	9,7	12,8	35,9	25,5

Abbildung 23: Vergleich und Darstellung des proximalen Migrationslevels von sauren, nicht sauren und gesamten Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

Die Gesamtzahl der proximalen Migrationslevel der sauren und nicht-sauren gastro-ösophagealen Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition weist in Gruppe I 46,1, in Gruppe II 38,8; in Gruppe III 26,2 und in Gruppe IV 35,9 Refluxepisoden auf. Bei der gesamten Anzahl an proximalen Migrationslevel unterscheidet sich die Kontrollgruppe (Gruppe I) von den adipösen Patienten mit und ohne DM (Gruppe II, III und IV) für $p < 0,05$ statistisch signifikant untereinander (▲).

Die Gesamtzahl des proximalen Migrationslevels der sauren gastro-ösophagealen Refluxepisoden in den tubulären Ösophagus unabhängig von der Körperposition sind in den Gruppen I bis IV für $p < 0,05$ statistisch nicht signifikant untereinander.

Die Gesamtzahl der proximalen Migrationslevel der nicht-sauren gastro-ösophagealen Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition sind in Gruppe I (gesunde Kontrollgruppe) und III (adipöse Patienten mit kurzzeitig-bestehendem Diabetes mellitus) für $p < 0,05$ statistisch signifikant unterschiedlich (*).

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie sollen in diesem Kapitel zusammengefasst und in Bezug auf bisherige Forschungsergebnisse miteinander diskutiert werden.

4.1 Zusammenfassung und Bewertung der Merkmale der Patienten und Probanden dieser Studie

4.1.1 Gruppeneinteilung

In der vorliegenden Studie wurden die Messdaten normgewichtiger gesunder Probanden und adipöser Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten als Kontrollgruppen (Gruppe I und II) prospektiv mit Daten übergewichtiger Patienten (BMI >35 kg/m²) mit kurz und lange bestehendem Diabetes mellitus (DM) verglichen. Ein kurz bestehender DM der Patientengruppe III wurde mit kleiner drei Jahren, ein lange bestehender DM der Patientengruppe IV mit größer sieben Jahren definiert.

Eine große Anzahl von Publikationen bestätigt, dass Adipositas ein Risikofaktor für die Entstehung von GERD darstellt und dass eine erhöhte Prävalenz einer gastroösophagealen Refluxerkrankung bei Patienten mit morbidem Adipositas besteht (30, 32, 43, 81, 82).

Als diagnostische Untersuchungsverfahren kamen die Ösophagusmanometrie und die ambulant durchgeführte, kombinierte 24-Stunden Multikanal intraluminale Impedanz-Messung und pH-Metrie erstmalig bei den Fragestellungen dieser Studie zum Einsatz.

4.1.2 Das Alter der Patienten

Der Vergleich der Altersspannen in den Gruppen I-IV zeigte keine signifikanten Unterschiede. Der jüngste Patient hatte ein Alter von 23, die älteste Patientin ein Alter von 83 Jahren. Der Median aller an der Studie beteiligten Patienten beträgt 49 Jahre (siehe 3.1.2.). Gleichwohl lassen sich Motilitätsstörungen, sowie eine Abnahme der abdominalen Länge des unteren Ösophagussphinkters im höheren Alter nachweisen (83), (84), (85).

4.1.3 Geschlechterverhältnis

In der vorgelegten Studie umfasste der Frauenanteil 70,1% und der Anteil der Männer 29,9%. Näherungsweise wurden doppelt so viele weibliche wie männliche Patienten in diese Studie eingeschleust. Weltweit steigt die Zahl adipöser Frauen schneller als die der Männer. Adipositas hat sowohl in Städten, als auch in den Ländern der Dritten Welt, eine höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern (11). Auch in Deutschland nimmt die Zahl der Übergewichtigen seit Jahren zu. Altersunabhängig ist der Anteil übergewichtiger Frauen (22,6%) schichtenspezifisch höher, als der Anteil der Männer (17,3%) (86).

Ebenso hat Diabetes mellitus bei beiden Geschlechtern eine jährliche Zunahme an Neuerkrankungen zu verzeichnen. 2003 litten insgesamt 7,3% der deutschen Bevölkerung an Diabetes mellitus, was sich 2009 auf 8,8% erhöht hat. 2003, wie auch 2009 litten in Deutschland insgesamt mehr Frauen (9,3%) als Männer (8,2%) an Diabetes mellitus (87).

4.2 Zusammenfassung und Bewertung der Methodik

Zur Evaluation und Beurteilung des gastro-ösophagealen Reflux wurden drei verschiedene Untersuchungsmethoden eingesetzt.

- 1) stationäre wasserperfundierte Ösophagusmanometrie des Ösophagus
- 2) ambulante 24h-pH-Metrie
- 3) Multikanal intraluminale Impedanzmessung (MII)

4.2.1 Die stationäre wasserperfundierte Ösophagusmanometrie

Die wasserperfundierte Ösophagusmanometrie, sowie die intraösophageale 24h-pH-Metrie, gelten als „Goldstandard“ in der Diagnostik von Motilitätsstörungen des Ösophagus (88-90). Diese Messmethode gibt ebenfalls Aufschluss über den Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters (UÖS), dessen Tonusminderung ursächlich für den gastro-ösophagealen Reflux angesehen wird (80, 90, 91) . Des Weiteren erlaubt die Ösophagusmanometrie die Beurteilung über die Länge des UÖS, die Form, Amplitude und Dauer der Kontraktionen im tubulären Anteil der Speiseröhre, jedoch nicht die direkte Information über den Bolustransport durch den Ösophagus, was durch die MII möglich ist (90).

Die Messgenauigkeit ist von bestimmten Faktoren abhängig. Zum einen von der Beschaffenheit der Messapparatur, die vor jeder Messung durch eine Eichung der gesamten Messkette überprüft wurde. Zum anderen ist die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse von der Art der Messtechnik, die in dieser Studie standardisiert bei allen Teilnehmern in der sogenannten station-pull-through-Methode (SPT) durchgeführt wurde, abhängig. Die SPT-Messmethode ist dadurch gekennzeichnet, dass nach jedem Rückzug der Messkatheter für drei Atemzüge auf dem zu messenden Level ruht, bevor der Katheter manuell weiter oralwärts gezogen wird. Der inkrementelle Rückzug betrug jeweils 0,5 bis 1cm. Der physiologische Zustand (Nüchternheitszustand, Magenfüllung, Neurotransmitterstatus, Atemzyklus und Herzfrequenz) kann die hohe Streubreite der Messergebnisse erklären, wurde aber, soweit möglich, durch die statistische Auswertung harmonisiert. Die Auswertung der Messdaten erfolgte in dieser Studie computergestützt.

4.2.2 Die ambulante 24h-pH-Metrie

Zur qualitativen und quantitativen Analyse eines gastro-ösophagealen Refluxes hat sich die 24h-pH-Metrie als „Goldstandard“ in der Klinik durchgesetzt (88)(89). Nach Literaturangaben wird die Sensitivität mit 96% und die Spezifität mit 94% in der Literatur angegeben (92) (93). Allerdings unterscheidet sich die 24h-pH-Metrie in Kombination mit der Multikanal-intraluminalen-Impedanzmessung (MII-pH-Metrie), die in dieser Studie zur Anwendung kam, von der konventionellen alleinigen 24h-pH-Metrie erheblich. Die kombinierte MII-pH-Metrie detektiert nicht nur die sauren und nicht-sauren, sondern auch gasförmige Refluxepisoden. Nicht-saure Refluxepisoden des alkalischen duodeno-gastralen Refluxes sind physiologisch. Bei einer Sphinkterinsuffizienz des UÖS werden sie für den Ösophagus relevant, konnten aber bisher mit der konventionellen pH-Messung nicht von rein sauren Refluxepisoden diskriminiert werden (94). Messtechnisch werden daher erheblich viel mehr Refluxepisoden (sauer, nicht-sauer, gemischt) in der kombinierten MII-pH-Metrie gesehen, als in der konventionellen pH-Metrie.

4.2.3 Die Multikanal intraluminale Impedanzmessung

Darüber hinaus analysiert die MII-pH-Metrie die Migrationsrichtung und Migrationshöhe von flüssigen und gasförmigen Boli. Sie unterscheidet Boli, die von proximal nach distal oder von distal nach proximal migrieren (77, 94, 95). Die Bestimmung eines proximalen Migrationslevels hat für die Aspiration von Magensaft eine Bedeutung (52, 78, 96).

Die MII-pH-Metrie wurde standardmäßig in dieser Studie, wie international empfohlen, im ambulanten Setting durchgeführt. Damit wurde die Analyse der Messung unter physiologischen Bedingungen: nüchtern, während dem Essen oder postprandial im Stehen und Liegen im zirkadianen Rhythmus möglich. Auf eine Untersuchung unter stationären Bedingungen wurde bewusst verzichtet (97, 98).

Die kombinierte MII-pH-Metrie Messung zeigt auch Limitationen. So wird zur korrekten Positionierung der Messsonde empfohlen die MII-pH-Metrie nur in Kombination mit der Ösophagusmanometrie durchzuführen. Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux haben in der Regel eine axiale Hiatushernie. Diese Studie deutet auf eine umgekehrte Relation zwischen Blutglukose-Kontrolle und Symptomen von GÖR bei

morbid adipösen Patienten hin, was teilweise durch das geringe Auftreten von hiatalen Hernien bei sehr schlecht eingestelltem Diabetes mellitus erklärt werden kann (99)

Die Platzierung der Messsonde genau 5cm proximal der Oberkante des unteren Ösophagussphinkters ist ohne manometrische Positionierung des UÖS weder durch eine Röntgenuntersuchung, noch durch den pH-Umschlag vom sauren ins alkalische Milieu möglich. Die Positionierung der Messsonde proximal oder distal dieser Linie führt zu inkorrekten Messwerten (98)

4.3 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

4.3.1 Die stationäre Ösophagusmanometrie

Die Ergebnisse der stationären Ösophagusmanometrie zeigten in der Gruppe I (normgewichtigen, gesunde Kontrollgruppe) signifikante Unterschiede des Ruhedrucks des UÖS im Vergleich zu den morbid-adipösen Patientengruppen mit und ohne DM. Der Ruhedruck des UÖS (UÖSD) von morbid adipöse Patienten ohne DM (Gruppe II, zweite Kontrollgruppe) und den morbid adipösen Patienten mit kurz und lange bestehendem DM (Gruppe III und IV) wies keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Auch zwischen den morbid adipösen Patientengruppen mit kurzzeitig bestehendem DM (Gruppe III) und einem lange bestehendem DM (Gruppe IV) zeigten keine signifikante Unterschiede.

Der signifikante Unterschied der Tonisierung des unteren Ösophagussphinkters besteht in dieser Studie zwischen der normgewichtigen Kontrollgruppe und allen anderen morbid adipösen Patientengruppen mit und ohne DM. Dieses Ergebnis ist aus zwei Gründen zu diskutieren (100, 101). Zum einen leiden laut Literatur nur circa 40% der adipösen Patienten an gastro-ösophagealem Reflux dessen ursächlicher Hauptfaktor die Insuffizienz des UÖSD ist (102, 103). In unserem Kollektiv ist der Median des UÖSD aller übergewichtigen Patienten, ob mit oder ohne Diabetes, signifikant gegenüber der normgewichtigen Kontrollgruppe erniedrigt. Zum anderen ist der Normwert des UÖSD unserer Gruppe I gegenüber denen in der Literatur angegebenen Werten deutlich niedriger (18,2mmHg versus 24mmHg). Konsistent mit diesen Befunden zeigt sich in der 24h-pH-Metrie (positiver DeMeester Score siehe 3.3.1.4.) ein signifikant erhöhter gastro-ösophagealer Reflux bei allen morbid adipösen Patienten mit und ohne DM. Signifikante Unterschiede im Refluxgeschehen zwischen den Gruppen (morbid Adipöse ohne und mit DM) wurden erstaunlicherweise nicht gesehen. Ein Grund dafür mögen andere Kompensationsmechanismen sein (82), als deren Ursache die multifaktorielle Pathogenese der GERD Erkrankung angesehen werden kann (54). Dazu gehört u.a. auch die Gesamtlänge des UÖS, die im Ergebnisteil unter 3.2.2. dargestellt ist. Es zeigte sich nämlich eine signifikante Gesamtlängenzunahme des UÖS aller adipösen Patientengruppen im Vergleich zur normgewichtigen Kontrollgruppe. Zudem fand sich eine tendenzielle, aber nicht signifikante Zunahme der Längen des UÖS zwischen den Patientengruppen II-IV. Ein weiterer

Grund für andere Kompensationsmechanismen, die in dieser Studie nicht weiter untersucht wurden, ist der Fakt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus, die schon länger als 16 Jahre unter diesen Stoffwechselbedingungen leben, die Inzidenz, einen GERD zu entwickeln, sinkt (104). Unsere Studie legt nahe, in der Zunahme von Kompensationen bei der multifaktoriellen Pathogenese der GERD den entscheidenden Grund zu sehen, dass morbid adipöse Patienten nicht zu 100% einen gastroösophagealen Reflux aufweisen. Die Tatsache, dass in dieser Studie 100% der Übergewichtigen einen pathologischen sauren Reflux zeigten, führen wir auf eine zufällige Selektion der Patienten in unserer Studie zurück. Diese Daten stimmen nicht mit anderen von uns selbst publizierten Werten überein (105).

Die manometrisch ermittelten medianen Kontraktionsamplitudenhöhen des tubulären Ösophagus für nasse Schluckakte zeigten im mittleren Drittel des Ösophagus signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen II-IV. Eine Tendenz der geminderten Clearancefunktion des tubulären Ösophagus konnte in den Gruppen III und IV durch die Minderung der Amplitudenhöhen im glattemuskulären Anteil des Ösophagus nachgewiesen werden.

Unsere Studie belegt damit Motilitätsstörungen der Speiseröhre bei übergewichtigen Patienten ohne und mit DM, die sich als erhöhte Sphinkterinsuffizienz des unteren Ösophagussphinkters und einer diskret verminderter Clearancefunktion des tubulären Ösophagus detektieren ließ.

4.3.2 Die kombinierte 24Stunden Multikanal intraluminale Impedanz-Messung und pH-Metrie

Die Anzahl der sauren Refluxepisoden (im Stehen und Liegen insgesamt unabhängig von der Körperposition) zeigt in der kombinierten 24h-MII-pH-Metrie in den Kontrollgruppen I signifikant mehr saure Refluxepisoden als in den Patientengruppen II, III und IV. Zwischen Gruppen III und IV sind die Werte nicht signifikant verschieden. Damit zeigte sich eine Rarefizierung von sauren Refluxepisoden bei adipösen Patienten mit DM im Vergleich nicht nur zu den normgewichtigen Gesunden, sondern auch zu den Übergewichtigen ohne DM.

Die Anzahl der Refluxepisoden mit einer Dauer länger als fünf Minuten Kontakt zu der Ösophagusschleimhaut gilt nach der prozentualen Gesamtmesszeit des $\text{pH} < 4$ als der nächstwichtige Parameter in der Objektivierung eines gastroösophagealen

Refluxes. Dieser Wert ist zwischen der Kontrollgruppe und den morbid adipösen Patientengruppen mit und ohne DM signifikant unterschiedlich.

Da die Einzelparameter der 24h-MII-pH-Metrie einen pathologischen sauren Reflux aufwiesen, zeigte auch der zusammenfassende DeMeester-Score einen vergleichbaren Wert für alle Gruppen. Der manometrisch gemessene Tonusverlust des unteren Ösophagussphinkters korrelierte dabei mit einem pathologisch erhöhten DeMeester Score, was sich auch in unserer Studie besonders im Vergleich der normgewichtigen Kontrollgruppe und den morbid adipösen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus widerspiegelt (100, 101).

In der Literatur wird die Frage einer Refluxerkrankung als Komorbidität und Risikofaktor der Adipositas kontrovers diskutiert (30, 32, 82, 101, 103, 105). Diese Studie bestätigt die morbide Adipositas als Risikofaktor eines gastro-ösophagealen Refluxes.

Es entspricht der neuen MII-pH-Metrie Messtechnik mit der dazugehörigen Software, dass die Anzahl der Refluxepisoden unter Einbeziehung der nicht-sauren Refluxepisoden insgesamt höher ist verglichen mit der Messmethode, die mit dem DeMeester Score nur die sauren Refluxepisoden evaluiert (52,70). So wurden unabhängig von der Körperposition in Gruppe I 136 saure und nicht-saure Refluxepisoden ermittelt. In Gruppe II fanden sich 91, in Gruppe III 61 und in Gruppe IV 89 Refluxepisoden (siehe Tabelle 3.3.2.1.). Dabei zeigte sich eine signifikante Minderung der Anzahl der Refluxepisoden im Sinne der bereits erwähnten Rarefizierung in den adipösen Patientengruppen im Vergleich zur normgewichtigen Kontrollgruppe ($p < 0.05$). Aber auch das Verhältnis von sauren zu nicht-sauren Refluxepisoden war im Vergleich zu der gesunden normgewichtigen Kontrollgruppe deutlich unterschieden. So zeigte sich in der Gruppe I ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis (63,8 zu 72,6 saure versus nicht-saure Refluxepisoden). In den adipösen Patientengruppen (II-IV) überwog durchgehend der saure Anteil gegenüber dem nicht-sauren Anteil im Verhältnis 2:1.

In dieser Arbeit zeigen alle Gruppen übergewichtiger Patienten eine gastro-ösophagelae Refluxerkrankung, die an dem erhöhten pathologischen DeMeester Score kenntlich ist. In der Literatur weisen nur circa 40% der morbid Adipösen einen pathologischen sauren Reflux auf. Die Kumulation der Komorbiditäten von Adipositas und DM kann der Grund dieser negativen Selektion sein.

Bei der Analyse der Anzahl der Refluxepisoden, die ein Migrationslevel von 15cm nach proximal erreichten, waren die Unterschiede des Verhältnisses noch ausgeprägter. In Gruppe I erreichten 30,8 saure und 15,3 nicht-saure Refluxepisoden ein Migrationslevel von 15cm. In den adipösen Patientengruppen betrug das Verhältnis in Gruppe II 1:4, in Gruppe III 1:4 und in Gruppe IV 1:3.

In der synoptischen Zusammenschau der Refluxanalyse zeigte sich in dieser Studie insgesamt eine Minderung der Anzahl der Refluxepisoden unabhängig davon, ob diese sauer oder nicht-sauer waren, jedoch war die Kontaktzeit des Refluates bei allen adipösen Patienten verlängert. Beide Phänomene konnten nach unserem Wissen in dieser Studie erstmalig nachgewiesen werden und begründen die bekannte ösophageale Motilitätsstörung bei morbid adipösen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus auf einem funktionsanalytisch höheren Niveau.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Morbide Adipositas ist charakterisiert durch exzessive subkutane und viszerale Fettansammlungen. Diabetes mellitus (DM) gehört zu häufigsten Komorbiditäten. Annähernd 50% der adipösen Patienten leiden komorbid an einem gastro-ösophagealen Reflux. Ösophageale und gastrale Motilitätsstörungen sind bei Übergewichtigen, Diabetikern und Refluxkranken beschrieben. Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Prävalenz von Motilitätsstörungen von morbid adipösen Patienten ohne, mit kurz und lange bestehendem DM und des gastro-ösophagealen Refluxes befasst. Mit der kombinierten ambulanten 24Stunden Multikanal intraluminalen Impedanzmessung (MII) und pH-Metrie lassen sich auch diskrete ösophageale und gastrale Funktionsstörungen quantifizieren.

Methoden:

In einer prospektiven Studie wurden 10 Kontrollgesunde in Gruppe I mit 31 adipösen Patienten (BMI >40) ohne DM in Gruppe II miteinander verglichen. In Gruppe III waren 22 adipöse Patienten mit kurz bestehendem DM (<3Jahre) und in Gruppe IV 24 Patienten mit lange bestehendem DM (>7Jahre) zusammengefasst. Als Untersuchungsmethoden wurde bei allen Studienteilnehmern eine standardisierte Ösophagusmanometrie und MII mit kombinierter ambulanter 24h pH-Metrie durchgeführt.

Ergebnisse:

Der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters (UÖSD) war in allen Patientengruppen signifikant von der Gruppe der Kontrollgesunden (Gruppe I) unterschieden. Die Kontraktionsamplituden des tubulären Ösophagus waren im mittleren Drittel signifikant in den Gruppen II und III von den übrigen Gruppen unterschieden ($p < 0.05$). Der DeMeester Score weist nur in der gesunden Kontrollgruppe normale Werte auf und zeigt in allen Patientengruppen eine pathologisch erhöhte Säureexposition im Ösophagus ($p < 0.05$). Die Gesamtzahl saurer und nicht saurer Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition ist in allen Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant rarefiziert. Zwischen den Patientengruppen war kein signifikanter Unterschied der Anzahl aller Refluxepisoden nachweisbar. Es zeigte trotz verminderter Anzahl der Refluxepisoden in den Patientengruppen ein pathologischer DeMeester Score, der definitionsgemäß bei den Kontrollgesunden nicht gefunden wurde. Da in den Patientengruppen eine signifikant verlängerte Dauer der Re-

fluxepisoden (Dauer der Säureexposition an der Ösophagusschleimhaut) gemessen wurde, wiesen alle Patienten der Studie einen pathologischen sauren Reflux im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Ähnlich verhielten sich auch die Anzahl der Refluxepisoden, die ein Migrationslevel von 15cm erreichten.

Zusammenfassung:

Unsere Studie belegt eine Vielzahl von Motilitätsstörung des oberen Gastrointestinaltraktes bei adipösen Patienten ohne, mit kurz und lange bestehendem Diabetes mellitus mit unterschiedlicher Ausprägung, wofür einerseits die Minderung der Anzahl retrograder Refluxepisoden, und andererseits die Verlängerung der Kontaktzeit des sauren Refluates an der Ösophagusschleimhaut ein Ausdruck ist. Damit zeigten alle unsere in die Studie eingeschleusten Patienten einen pathologischen Reflux.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den morbid adipösen Gruppen wurde nicht gesehen.

6. Anhang

Anlage 1: Fragebogen zur systematischen Anamneseerhebung vor den Untersuchungen

Fragebogen Symptome oberer GI Trakt

Familienname:

Eigename:

Datum:

Geburtsdatum: \ \

Alter:

Geschlecht:

Aufn.Nr.:

Adresse:

Telefon:

Fax:

Gastroskopie:

Voruntersuchung:

Einweisender Hausarzt:

Adresse:

Tel.:

Vorläufige Diagnose:

Allgemeine Informationen:

Gewicht: Länge: Gewichtsverlust? Kg: in Monaten

Raucher: Packung/Tag wie viele Jahre: Kein Raucher seit:

Alkohol: 0=kein 1=gelegentlich 2>2 1/2 Bier/ Wein täglich

Aktuelle Medikation:

0= keine

4= Prokinetika

Grading der Symptome:

I Sodbrennen

___ Mal/ Tag ___/Wochen/Monat 0= kein 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

II Schluckstörung

___ Mal/ Tag ___/Wochen/Monat 0= keine 2= mäßig
1= minimal 3=schwer

III Regurgitation

___ Mal/ Tag ___/Wochen/Monat 0= keine 2= mäßig
1= minimal 3=schwer

IV Thoraxschmerz:

___ Mal/ Tag ___/Woche ___/Monat 0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

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

V Epigastrische Schmerzen:

___ Mal/ Tag ___/Woche ___/Monat 0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

VI Schwindel:

___ Mal/ Tag ___/Woche ___/Monat 0= keine 2= mäßig
1= minimal 3= schwer

VII Erbrechen/Rumination:

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

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Platzierung der kombinierten pH-Metrie- und Impedanzmessungs-Sonde in Ösophagus und Magen.
- Abb. 2: Schematische Darstellung der Impedanzmessung eines Patienten mit einem gastro-ösophagealen Reflux.
- Abb. 3: Schematische Darstellung der Impedanzmessung eines Patienten mit Diabetes mellitus.
- Abb. 4: Befund eines Tag-Refluxers bei einer 24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus.
- Abb. 5: Befund eines Nacht-Refluxers bei einer 24Stunden-pH-Metrie des Ösophagus.
- Abb. 6: Datenaufnahmegerät (Datalogger „Sleuth Monitoring System“ der Firma Sandhill Scientific, Inc, Highlands Ranch, Colorado, USA)
- Abb. 7: Die schematische Darstellung der Impedanzmessung zeigt den Widerstandsabfall beim Transport von Flüssigkeiten im tubulären Ösophagus. Dabei spielt es keine Rolle, ob der Transport des Bolus ortho- oder retrograd erfolgt.
- Abb. 8: Platzierung des Impedanz-pH-Messkatheters in situ: die blau markierten Elektroden zeigen die Impedanz-Elektroden, die roten pH-Elektroden liegen im distalen Ösophagus und im Magen.
- Abb. 9: Die Impedanzmessung zeigt einen prograden Transport eines Bolus durch den Ösophagus.
- Abb. 10: Die Impedanzmessung zeigt einem retrograden Transport eines Bolus im Ösophagus.
- Abb. 11: Das durchschnittliche Alter der Patienten. Die blaue Linie markiert die medianen Werte der jeweiligen Gruppe.
- Abb. 12: Gruppengröße und Geschlechtsverteilung aller Patienten (Anzahl und prozentualer Anteil).
- Abb. 13: Darstellung der Body Mass Indices aller Patienten
- Abb. 14: Durchschnittliche Untersuchungszeit unabhängig von der Körperposition.

- Abb. 15: Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters.
- Abb. 16: Länge des unteren Ösophagussphinkters.
- Abb. 17: Gesamte Kontraktionsamplituden im tubulären Anteil (Kanal 1-5) des Ösophagus für nasse Schluckakte der Gruppen I-IV.
- Abb. 18: Prozentuale Zeitanteil der Säureexposition im Magen ($\text{pH} < 4$).
- Abb. 19: Die mittlere Anzahl der Refluxepisoden mit einer Dauer $> 5\text{min}$.
- Abb. 20: Die Anzahl der gesamten sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition in der pH-Metrie.
- Abb. 21: Der DeMeester Score gibt den Grad des pathologischen sauren Refluxes an und ist eine numerische Zusammenfassung von vier Einzelparametern der pH-Metrie.
- Abb. 22: Die Gesamtzahl saurer, nicht-saurer und gesamten Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition (stehend und liegend) in den Gruppen I-IV.
- Abb. 23: Vergleich und Darstellung des proximalen Migrationslevels von sauren, nicht sauren und gesamten Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

7.2 Tabellenverzeichnis:

- Tab 1: Die WHO hat auf einer Konferenz in Genf (1997) die Adipositas anhand des BMI bei Erwachsenen klassifiziert
- Tab. 2: Die Bedeutung und Messung des Taillenumfangs und das damit verbundene Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen
- Tab. 3: Gastroskopische Klassifikation der Refluxkrankheit nach Savary und Miller
- Tab. 4: Los Angeles Klassifikation
- Tab. 5: Normalwerte (95. Perzentile) der 24h-pH-Metrie
- Tab. 6: Demographische Daten der Studienteilnehmer

8. Literatur

- (1) Hauner H, Koster I und von Ferber L (2003) [prevalence of diabetes mellitus in germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the aok in hessen]. 128: 2632-2637.
- (2) WHO (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia.
- (3) Hauner H (2005) [epidemiology and costs of diabetes mellitus in germany]. 130 Suppl 2: S64-65.
- (4) Herbert Renz - Polster SK (2008) Basislehrbuch innere medizin; kompakt, greifbar, verständlich. München, Jena 1355 S., S.1884-1887.
- (5) Nguyen HN, Silny J und Matern S (1999) Multiple intraluminal electrical impedancometry for recording of upper gastrointestinal motility: Current results and further implications. 94: 306-317.
- (6) Herold G (2009) Innere medizin. Köln 867 S.
- (7) Cameron AJ und Lomboy CT (1992) Barrett's esophagus: Age, prevalence, and extent of columnar epithelium. 103: 1241-1245.
- (8) WHO (2000) Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a who consultation. 894: i-xii, 1-253.
- (9) Lean ME, Han TS und Morrison CE (1995) Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. 311: 158-161.
- (10) Despres JP, Lemieux I und Prud'homme D (2001) Treatment of obesity: Need to focus on high risk abdominally obese patients. 322: 716-720.
- (11) Ford ES und Mokdad AH (2008) Epidemiology of obesity in the western hemisphere. 93: S1-8.
- (12) Misra A und Khurana L (2008) Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. 93: S9-30.
- (13) Mensink GB, Lampert T und Bergmann E (2005) [overweight and obesity in germany 1984-2003]. 48: 1348-1356.
- (14) Koletzko B, Girardet JP, Klish W und Tabacco O (2002) Obesity in children and adolescents worldwide: Current views and future directions--working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. 35 Suppl 2: S205-212.
- (15) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL und Anis AH (2009) The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. 9: 88.

- (16) Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW und Henry RR (2008) Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. 6: 343-368.
- (17) Hamdy O, Porramatikul S und Al-Ozairi E (2006) Metabolic obesity: The paradox between visceral and subcutaneous fat. 2: 367-373.
- (18) Phillips LK und Prins JB (2008) The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. 10: 156-164.
- (19) Ritchie SA und Connell JM (2007) The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. 17: 319-326.
- (20) Yang YK, Chen M, Clements RH, Abrams GA, Aprahamian CJ und Harmon CM (2008) Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes. 22: 531-538.
- (21) Bray GA (1996) Health hazards of obesity. 25: 907-919.
- (22) Laramie JM, Wilk JB, Williamson SL, Nagle MW, Latourelle JC, Tobin JE, Province MA, Borecki IB und Myers RH (2009) Multiple genes influence bmi on chromosome 7q31-34: The nhlbi family heart study. 17: 2182-2189.
- (23) Hjartaker A, Langseth H und Weiderpass E (2008) Obesity and diabetes epidemics: Cancer repercussions. 630: 72-93.
- (24) Lagergren J, Bergstrom R und Nyren O (1999) Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. 130: 883-890.
- (25) Ramachandran K, McCusker C, Connors M, Zuwallack R und Lahiri B (2008) The influence of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with copd. 5: 205-209.
- (26) Harris AT, Morell D, Bajaj Y und Martin-Hirsch DP (2010) A discussion of airway and respiratory complications along with general considerations in obese patients. 64: 802-806.
- (27) Parameswaran K, Todd DC und Soth M (2006) Altered respiratory physiology in obesity. 13: 203-210.
- (28) Rutten EP, Breyer MK, Spruit MA, Hofstra T, van Melick PP, Schols AM und Wouters EF (2010) Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.
- (29) Lee HK, Han HS und Min SK (2009) The association between body mass index and the severity of cholecystitis. 197: 455-458.
- (30) FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD und Richter JE (2008) The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. 103: 2111-2122.

- (31) Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, Wild CP und Forman D (2008) A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on barrett's esophagus. 103: 292-300.
- (32) Anand G und Katz PO (2010) Gastroesophageal reflux disease and obesity. 39: 39-46.
- (33) Lundell L, Ruth M, Sandberg N und Bove-Nielsen M (1995) Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? 40: 1632-1635.
- (34) Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA und Kotler DP (2007) Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. 102: 399-408.
- (35) Daltro C, Cotrim HP, Alves E, de Freitas LA, Araujo L, Boente L, Leal R und Portugal T (2010) Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: Just a coincidence?
- (36) Boyanov MA, Boneva Z und Christov VG (2003) Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. 6: 1-7.
- (37) Pusalkar M, Meherji P, Gokral J, Savardekar L, Chinnaraj S und Maitra A Obesity and polycystic ovary syndrome: Association with androgens, leptin and its genotypes.
- (38) Dove ER, Byrne SM und Bruce NW (2009) Effect of dichotomous thinking on the association of depression with bmi and weight change among obese females. 47: 529-534.
- (39) Mather AA, Cox BJ, Enns MW und Sareen J (2009) Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. 66: 277-285.
- (40) Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P und Brocklehurst P Extreme obesity in pregnancy in the united kingdom. 115: 989-997.
- (41) Benjamin SB (1986) Extra-esophageal complications of gastroesophageal reflux. 8 Suppl 1: 68-71.
- (42) Moore JM und Vaezi MF Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Real or imagined? 26: 389-394.
- (43) Herbella FA und Patti MG Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. 16: 3745-3749.
- (44) De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F und Cuomo R (2006) Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. 26: 241-246.
- (45) Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK und Egide MS (1982) Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. 307: 1547-1552.

- (46) Nocon M, Keil T und Willich SN (2006) Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in germany--results from a national survey. 23: 1601-1605.
- (47) Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K und Lagergren J (2004) Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. 39: 1040-1045.
- (48) Fischer RA, Ellison GW, Thayer WR, Spiro HM und Glaser GH (1965) Esophageal motility in neuromuscular disorders. 63: 229-248.
- (49) A. Benninghoff DD (2008) Anatomie, makroskopische anatomie, histologie, embryologie, zellbiologie. München, Jena 1: 968.
- (50) H.G. Boenninghaus TL (2007) Hals-nasen-ohrenheilkunde (springer-lehrbuch). Berlin 1: 414.
- (51) Siegenthaler W (2001) Klinische pathophysiologie. Stuttgart, New York 1188.
- (52) Tutuian R (2006) Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. 15: 243-247.
- (53) Armstrong D (1999) Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. 72: 93-100.
- (54) Buchta Mark HD, Sönnichsen Andreas (2008) Hammerexamen. München 2272.
- (55) Richter JE (1994) Severe reflux esophagitis. 4: 677-698.
- (56) Szarka LA, DeVault KR und Murray JA (2001) Diagnosing gastroesophageal reflux disease. 76: 97-101.
- (57) DeVault KR und Castell DO (1995) Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice parameters committee of the american college of gastroenterology. 155: 2165-2173.
- (58) Schneider J (2004) Motilitätsstörungen der speiseröhre - ein leitfaden für diagnostik und therapie. Stuttgart, New York 160.
- (59) Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG und Castell DO (1999) Ineffective esophageal motility: The most common motility abnormality in patients with gerd-associated respiratory symptoms. 94: 1464-1467.
- (60) Ho SC, Chang CS, Wu CY und Chen GH (2002) Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. 47: 652-656.
- (61) Patti MG und Herbella FA Achalasia and other esophageal motility disorders. 15: 703-707.
- (62) Murray FE, Lombard MG, Ashe J, Lynch D, Drury MI, O'Moore B, Lennon J und Crowe J (1987) Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. 82: 840-843.

- (63) Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Pena A, Hernandez A und Benages A (1999) Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. 94: 919-924.
- (64) Shakil A, Church RJ und Rao SS (2008) Gastrointestinal complications of diabetes. 77: 1697-1702.
- (65) Ali T, Hasan M, Hamadani M und Harty RF (2007) Gastroparesis. 100: 281-286.
- (66) Tang DM und Friedenberg FK Gastroparesis: Approach, diagnostic evaluation, and management. 57: 74-101.
- (67) Huppe D, Tegenthoff M, Faig J, Brunke F, Depka S, Stuhldreier M, Micklefield G, Gillissen A und May B (1992) Esophageal dysfunction in diabetes mellitus: Is there a relation to clinical manifestation of neuropathy? 70: 740-747.
- (68) Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, Fujita Y, Tomita T, Uchida Y und Nishioka M (2001) Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. 96: 2026-2032.
- (69) Stevens JE, Gilja OH, Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M und Jones KL Measurement of gastric emptying of a high-nutrient liquid by 3d ultrasonography in diabetic gastroparesis. 23: 220-225, e113-224.
- (70) Igaz P und Tulassay Z (2008) [gastroparesis and its treatment options]. 149: 393-398.
- (71) Savarino E und Tutuian R (2008) Combined multichannel intraluminal impedance and manometry testing. 40: 167-173.
- (72) Mattox HE, 3rd, Richter JE, Sinclair JW, Price JE und Case LD (1992) Gastroesophageal ph step-up inaccurately locates proximal border of lower esophageal sphincter. 37: 1185-1191.
- (73) de Caestecker JS und Heading RC (1990) Esophageal ph monitoring. 19: 645-669.
- (74) Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA und Albertucci M (1992) Ambulatory 24-h esophageal ph monitoring: Normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. 87: 1102-1111.
- (75) Stein HJ FH, Siewert JR (1998) Indikation zur antirefluxchirurgie des ösophagus. Berlin, Heidelberg 69: 132-140.
- (76) Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR und Wu WC (1992) Normal 24-hr ambulatory esophageal ph values. Influence of study center, ph electrode, age, and gender. 37: 849-856.
- (77) Tutuian R, Vela MF, Shay SS und Castell DO (2003) Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. 37: 206-215.

- (78) Castell DO, Mainie I und Tutuian R (2005) Non-acid gastroesophageal reflux: Documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (mii). 116: 321-333; discussion 333-324.
- (79) Szaflarska-Poplawska A, Poplawski C und Mierzwa G (2007) [impedance-ph analysis in gastroesophageal reflux monitoring]. 23: 302-306.
- (80) Schneider JH, Crookes PF und Becker HD (1999) Four-channel sleeve catheter for prolonged measurement of lower esophageal sphincter pressure. 44: 2456-2461.
- (81) Suter M, Dorta G, Giusti V und Calmes JM (2004) Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. 14: 959-966.
- (82) Schneider JH, Kuper M, Konigsrainer A und Brucher B (2009) Transient lower esophageal sphincter relaxation in morbid obesity. 19: 595-600.
- (83) Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T und Fox M (2007) Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. 5: 1392-1398.
- (84) Gutschow CA, Leers JM, Schroder W, Prenzel KL, Fuchs H, Bollschweiler E, Bludau M und Holscher AH (2011) Effect of aging on esophageal motility in patients with and without gerd. 9: Doc22.
- (85) O'Mahony D, O'Leary P und Quigley EM (2002) Aging and intestinal motility: A review of factors that affect intestinal motility in the aged. 19: 515-527.
- (86) Robert-Koch-Institut (2011) Übergewicht und adipositas. Berlin 100-102.
- (87) Robert-Koch-Institut (2011) Diabetes mellitus . Berlin 73-75.
- (88) Tutuian R (2006) Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. 15: 243-247.
- (89) Patti MG, Diener U, Tamburini A, Molena D und Way LW (2001) Role of esophageal function tests in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. 46: 597-602.
- (90) Savarino E und Tutuian R (2008) Combined multichannel intraluminal impedance and manometry testing. 40: 167-173.
- (91) Bozymski EM (1993) Pathophysiology and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. 50: S4-6.
- (92) Bollschweiler E, Feussner H, Holscher AH und Siewert JR (1993) Ph monitoring: The gold standard in detection of gastrointestinal reflux disease? 8: 118-121.
- (93) Ahmed T und Vaezi MF (2005) The role of ph monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. 15: 319-331.

- (94) Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J und Castell D (2004) Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and ph monitoring: A multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. 99: 1037-1043.
- (95) Castell DO und Vela M (2001) Combined multichannel intraluminal impedance and ph-metry: An evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. 111 Suppl 8A: 157S-159S.
- (96) Ghoshal UC, Singh R und Misra A (2010) Esophageal function tests in clinical practice: A review. 31: 145-154.
- (97) Nguyen HN, Silny J, Albers D, Roeb E, Gartung C, Rau G und Matern S (1997) Dynamics of esophageal bolus transport in healthy subjects studied using multiple intraluminal impedancometry. 273: G958-964.
- (98) Park W und Vaezi MF (2005) Esophageal impedance recording: Clinical utility and limitations. 7: 182-189.
- (99) Lauffer A, Forcelini CM, Ruas LO, Madalosso CA und Fornari F (2011) Gastroesophageal reflux disease is inversely related with glycemic control in morbidly obese patients. 21: 864-870.
- (100) Emde C, Garner A und Blum AL (1987) Technical aspects of intraluminal ph-metry in man: Current status and recommendations. 28: 1177-1188.
- (101) Nilsson M, Lundegardh G, Carling L, Ye W und Lagergren J (2002) Body mass and reflux oesophagitis: An oestrogen-dependent association? 37: 626-630.
- (102) Fornari F, Callegari-Jacques SM, Dantas RO, Scarsi AL, Ruas LO und de Barros SG (2011) Obese patients have stronger peristalsis and increased acid exposure in the esophagus. 56: 1420-1426.
- (103) Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, Leers JM, Oezcelik A, Banki F, Lipham JC, DeMeester TR und Crookes PF (2009) Obesity and gastroesophageal reflux: Quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. 13: 1440-1447.
- (104) Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Sato T, Haruna Y, Miyamoto T, Kanda T, Kawano S und Hori M (2004) Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: Analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. 19: 258-265.
- (105) Lagergren J, Bergstrom R und Nyren O (2000) No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a swedish population based study. 47: 26-29.

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J.H. Schneider für die freundliche Überlassung des Themas bedanken und welcher durch seine wissenschaftliche Betreuung, sein Fachwissen, sein Interesse an dieser klinischen Studie das Zustandekommen der Dissertation besonders gefördert hat. Insbesondere für die angenehme Zusammenarbeit, seine Beratung, die Korrektur meiner Dissertation und sein Verständnis möchte ich mich recht herzlich bedanken. Des Weiteren möchte ich mich für die schöne Lehr- und Lernzeit während des chirurgischen Tutoriats bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die immer an mich geglaubt haben und ohne deren Unterstützung das Studium in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Ich habe Ihnen meine Doktorarbeit gewidmet. Sie waren in allen Lebenssituationen eine Stütze, Hilfe und Berater für mich.

Weiterhin danke ich dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung für seine Beratung und wertvolle Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Herzlich bedanken möchte ich mich besonders bei Dr. Timo Rother und allen anderen, die zur Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit mittels motivierender Worte, fleißigem Korrekturlesen und der ehrlichen Meinung beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Michael, Eva, Chressen, Nadien, Jessica, Susanne und all meinen anderen Freundinnen und Freunden, die mich während der Studienzeit und dieser Arbeit sowohl emotional als auch fachlich unterstützt und immer an mich geglaubt haben.

10. Lebenslauf

Name: Carina Meiser
Geburtsdatum: 11.09.1981
Geburtsort: Bad Hersfeld
Familienstand: ledig

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschule Obergeis
1992 – 2001 Gymnasium Bundespräsident Theodor-Heuss-Schule Hom-
berg/Efze
2001 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

2001 – 2005 Studium der Biologie an der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg und Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
03/2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005 – 2010 Studium der Humanmedizin Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
und Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
02/09 – 01/10 Praktisches Jahr
HNO: Universitätsklinikum Tübingen
Innere Medizin: Diakonie-Klinikum Stuttgart
Chirurgie: Diakonie-Klinikum Stuttgart
11.05.10 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/10 Facharztausbildung HNO-Universitätsklinikum Tübingen