

Aus dem der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Analysen zu Symptomatik, Säurereflux und ösophagealen Motilitätsstörungen  
bei Patienten mit Verdachtsdiagnose einer gastroösophagealen  
Refluxkrankheit**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Sören Bode  
aus Großburgwedel

Datum der Promotion: 03.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABSTRACT DEUTSCH</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>ABSTRACT ENGLISH</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
3.1	EINFÜHRUNG .....	10
3.2	DIE GASTRO-ÖSOPHAGEALE REFLUXERKRANKUNG .....	10
3.2.1	<i>Definition</i> .....	10
3.2.2	<i>Epidemiologie</i> .....	11
3.2.3	<i>Pathophysiologie</i> .....	12
3.2.4	<i>Klinik/Symptomatik</i> .....	13
3.2.5	<i>Diagnosestellung</i> .....	14
3.2.6	<i>Therapie</i> .....	16
3.3	FRAGESTELLUNGEN .....	18
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>20</b>
4.1	STUDIENDESIGN.....	20
4.2	DOKUMENTATION .....	21
4.3	VERWENDETE FUNKTIONSDIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN .....	21
4.3.1	<i>Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus</i> .....	21
4.3.2	<i>Ösophagusmanometrie</i> .....	23
4.3.3	<i>Gastrointestinaler Symptomfragebogen</i> .....	25
4.4	DATENANALYSE.....	26
4.4.1	<i>Datenerhebung</i> .....	26
4.5	STATISTISCHE VERFAHREN / METHODIK .....	27
4.5.1	<i>Vierfeldertafeln</i> .....	27
4.5.2	<i>Vergleichende Statistik</i> .....	28
4.5.3	<i>lineare Regressionsanalyse (LR)</i> .....	29
4.5.4	<i>Explorative Faktorenanalyse</i> .....	29
4.5.5	<i>ROC-Analyse</i> .....	30
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
5.1	PATIENTENPOPULATION .....	32
5.2	DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	32
5.2.1	<i>Demographische Daten der gesamten Patientenpopulation</i> .....	32
5.2.2	<i>Subgruppenanalyse</i> .....	33
5.3	DESKRIPTIVE STATISTIK DER VERTEILUNG UND VERGLEICHE DER pH-METRISCHEN UND MANOMETRISCHEN BEFUNDE.....	34
5.3.1	<i>Verteilung der Gesamtpopulation unterteilt nach der Beurteilung der pH-Metrie sowie den Parametern der Ösophagusmonometrie</i> .....	36
5.3.2	<i>Vergleiche der Gesamtpopulation unterteilt nach der Beurteilung der pH-Metrie</i> .....	38
5.3.3	<i>Vergleiche in der Gesamtpopulation, unterteilt nach den Befunden der ösophagonometrischen Parameter (RUÖS, distale Amplitude, Ösophagusmotilität)</i> .....	38
5.3.4	<i>Unterteilung des Gesamtkollektives nach normalem und pathologischem prozentualen Anteil der Zeit mit pH&lt;4 in liegender und aufrechter Körperposition</i> .....	39
5.3.5	<i>Lineare Regressionsanalyse des Einflusses des Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters und der distalen Amplitude auf die ösophageale Säureexposition</i> .....	46
5.4	SYMPTOMATOLOGIE .....	48
5.4.1	<i>Symptomhäufigkeitsangaben und Symptomscores der gesamten Patientenpopulation</i> .....	49
5.4.2	<i>Symptomhäufigkeitsangaben und Vergleiche der Symptomscores der Patienten mit pathologischer und normaler pH-Metrie</i> .....	50
5.4.3	<i>Vergleich der Symptomscores aller Patienten, unterteilt nach normalem oder pathologischem prozentualen Anteil der Zeit mit pH&lt;4 im Liegen</i> .....	52
5.5	KORRELATIONS- UND FAKTORENANALYSE DER SYMPTOME UND FAKTORENBILDUNG FÜR DEN ENTWURF EINES GERD-SCORES. 54	
5.5.2	<i>ROC-Analyse des GERD-Scores hinsichtlich seiner Vorhersagekraft eines pathologischen pH-</i>	

	<i>metrischen Befundes</i> .....	56
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>59</b>
6.1	WIE HOCH IST DER ANTEIL PRIMÄRER MOTILITÄTSSTÖRUNGEN UNTER PATIENTEN MIT REFLUXVERDÄCHTIGER SYMPTOMATIK, DIE DER GASTROINTESTINALEN FUNKTIONSDIAGNOSTIK ZUGEWIESEN WERDEN? .....	61
6.2	WIE HOCH IST DER ANTEIL PH-METRISCH GESICHERTER REFLUXDIAGNOSEN IN DER PATIENTENPOPULATION? .....	62
6.3	WELCHE ZUSAMMENHÄNGE BESTEHEN ZWISCHEN DEN BEFUNDEN DER PH-METRIE UND WICHTIGEN PARAMETERN DER ÖSOPHAGUSMANOMETRIE: RUHEDRUCK DES UNTEREN ÖSOPHAGOSPHINKTERS, DISTALE KONTRAKTIONSAMPLITUDE UND ÖSOPHAGUSMOTILITÄT? .....	63
6.4	WELCHE ROLLE SPIELEN DER RUHEDRUCK DES UNTEREN ÖSOPHAGUSSPHINKTERS, DIE DISTALE KONTRAKTIONSAMPLITUDE UND INEFFEKTIVE ÖSOPHAGUSMOTILITÄT FÜR SAUREN REFLUX IN ABHÄNGIGKEIT DER KÖRPERPOSITION, INSBESONDERE IM LIEGEN (NACHTS)? .....	68
6.5	WELCHEN EINFLUSS NIMMT DAS VORLIEGEN SAUREN REFLUXES AUF DAS SYMPTOMSPEKTRUM BZW. DIE SYMPTOM AUSPRÄGUNG BEI PATIENTEN MIT UND OHNE PATHOLOGISCH SAUREM REFLUX ALLGEMEIN UND IN ABHÄNGIGKEIT DER KÖRPERPOSITION? .....	70
6.6	WELCHEN EINFLUSS NIMMT PATHOLOGISCH SAURER REFLUX AUF DAS SYMPTOMSPEKTRUM UND –AUSPRÄGUNG BEI PATIENTEN IN LIEGENDER KÖRPERPOSITION? .....	73
6.7	GELINGT ES ANHAND DER ERFASSUNG REFLUXTYPISCHER SYMPTOME EINEN FÜR DAS VORLIEGEN EINER REFLUXERKRANKUNG PRÄDIKTIVEN SYMPTOMSCORE (GERD-SCORE) ZU ENTWICKELN? .....	74
6.8	KONKLUSIONEN .....	77
6.9	KONSEQUENZEN DER VORLIEGENDEN STUDIE FÜR DIE DIAGNOSTIK DER REFLUXERKRANKUNG UND ZUKÜNFTIGE STUDIEN .....	78
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>83</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>90</b>
	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>91</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>93</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: häufige ösophageale und extraösophageale Symptome der Refluxerkrankung .....	14
Tabelle 2: In dieser Studie verwendete wichtige Parameter zur Beurteilung der pH-Metrie, Definition und Normwerte .....	22
Tabelle 3: Ausgewählte Parameter der Ösophagusmanometrie .....	24
Tabelle 4: Schema einer Vierfeldertafel mit absoluten/ relativen Häufigkeitsangaben und Randsummen .....	27
Tabelle 5: Median, Mittelwert und Signifikanzniveau des Vergleichs Alter Männer und Frauen der Gesamtpopulation .....	32
Tabelle 6: Vierfeldertafel -Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologischer pH-Metrie hinsichtlich des Geschlechts .....	33
Tabelle 7: Demographische Daten (N, mittleres Alter) sowie Mittelwert und Signifikanzniveau des Vergleichs des Alters der Gesamtpopulation unterteilt anhand des DeMeester-Scores in Patienten mit und ohne pathologischen Reflux. ....	33
Tabelle 8 Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologischer pH-Metrie liegend hinsichtlich des Geschlechts .....	34
Tabelle 9: Demographische Daten (N, mittleres Alter) sowie Mittelwert und Signifikanzniveau des Vergleichs des Alters der Gesamtpopulation unterteilt nach % pH<4 liegend in Patienten mit und ohne pathologischen Reflux im Liegen. ....	34
Tabelle 10: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologischer pH-Metrie hinsichtlich eines normalen oder pathologisch erniedrigten Ruhedrucks des unteren Ösophagusphinkters. ....	36
Tabelle 11: Vierfeldertafel -Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologische pH-Metrie hinsichtlich einer normalen oder pathologisch erniedrigten distalen Amplitude. ....	37
Tabelle 12: Vierfeldertafel -Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologische pH-Metrie hinsichtlich einer normalen oder ineffektiven Ösophagusmotilität. ....	37
Tabelle 13: Vergleiche der wichtigsten manometrischen Befunde der Gesamtpopulation unterteilt nach normalem und pathologischem DeMeester-Score. ....	38
Tabelle 14: Vergleiche der pH- und manometrischen Befunde der Patienten mit normalem und pathologischem Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters. ....	38
Tabelle 15: Vergleich der pH- und manometrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologisch erniedrigter distaler Amplitude. ....	39
Tabelle 16: Vergleiche der pH- und manometrischen Befunde der Patienten mit ineffektiver und normaler Ösophagusmotilität .....	39
Tabelle 17: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH <4 liegend hinsichtlich eines normalen oder pathologisch erniedrigten Ruhedrucks des unteren Ösophagusphinkters .....	40
Tabelle 18: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 liegend hinsichtlich einer normalen oder pathologisch erniedrigten distalen Amplitude. ....	40
Tabelle 19: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 liegend hinsichtlich einer normalen oder ineffektiven Ösophagusmotilität. ....	41
Tabelle 20: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 aufrecht hinsichtlich eines normalen oder pathologisch erniedrigten Ruhedrucks des unteren Ösophagusphinkters .....	42
Tabelle 21: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 aufrecht hinsichtlich einer normalen oder pathologisch	

erniedrigten distalen Kontraktionsamplitude .....	42
Tabelle 22: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 aufrecht hinsichtlich einer normalen oder ineffektiven Ösophagusmotilität.....	43
Tabelle 23: Vergleiche der manometrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologischer pH-Metrie im Liegen. ....	44
Tabelle 24: Vergleiche der manometrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologischer pH-Metrie in aufrechter Körperposition. ....	44
Tabelle 25: Vergleiche der pH-etrischen Befunde der Patienten mit normalem und pathologischem Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters .....	45
Tabelle 26: Vergleich der pH-metrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologisch erniedrigter distaler Amplitude.....	45
Tabelle 27: Vergleiche der pH-metrischen Befunde der Patienten mit ineffektiver und normaler Ösophagusmotilität.....	45
Tabelle 28: Regressionskoeffizient der unabhängigen Variablen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und Amplitude distal, Standardfehler und Signifikanzniveau p der Regressionskoeffizienten bezogen auf die Zielgröße % pH<4 gesamt .....	46
Tabelle 29: Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und Amplitude distal, Standardfehler, Signifikanzniveau p und Konfidenzintervall der Regressionskoeffizienten bezogen auf die Zielgröße % pH<4 liegend ...	47
Tabelle 30: Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und Amplitude distal, Standardfehler, Signifikanzniveau p und Konfidenzintervall der Regressionskoeffizienten bezogen auf die Zielgröße % pH<4 aufrecht..	47
Tabelle 31: Häufigkeiten der Angabe von Symptomen der Gesamtpatientenpopulation; absolute und relative Anzahl der Patienten, geordnet nach der Häufigkeit mit der gastrointestinale Symptome angegeben wurden; Mittelwert und Standardabweichung der Symptomscores .....	49
Tabelle 32: Absolute und relative Anzahl der Patienten mit pathologischem und normalem DeMeester-Score, Mittelwert und Standardabweichung des jeweiligen Symptomscores .....	50
Tabelle 33: Median und Mittelwerte sowie Vergleiche der Symptom- und Kumulativscores zwischen Patienten mit normalem und pathologischem DeMeester-Score. ....	51
Tabelle 34: Median und Mittelwerte sowie Vergleiche der Symptom- und Kumulativscores zwischen Patienten mit normalem und pathologischem % pH<4 liegend .....	52
Tabelle 35: Matrix der Korrelationen aller Einzelsymptome, Angabe der jeweiligen Korrelationskoeffizienten und des zugehörigen Signifikanzniveaus. ....	54
Tabelle 36: Eigenwerte der Faktoren 1-3 .....	55
Tabelle 37: Symptome, die den Faktoren 1 und 2 zugeordnet werden und zugehörige Faktorladungen.....	56
Tabelle 38: Auszug ansteigender Cut-off-Werte des GERD-Scores und deren Sensitivitäts- und 1-Spezifitätswerte bezüglich der richtigen Zuordnung einer pathologischen pH-Metrie .....	57
Tabelle 39: Fläche unter der Kurve der ROC-Analyse, Standardfehler, Signifikanz und Konfidenzintervall.....	58
Tabelle 40 Studientitel, Autoren und Veröffentlichung deutschsprachiger Studien mit größeren Patientenzahlen.....	59

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ROC-Beispielkurve .....	30
Abbildung 2: Darstellung der Faktoren und ihrer zugehörigen Eigenwerte in Form eines Scree Plots .....	55
Abbildung 3: ROC-Kurve: Vermögen des GERD-Scores zwischen normalen oder pathologischen DeMeester-Scores zu unterscheiden .....	58



# 1 Abstract Deutsch

Hintergrund: Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) besitzt ein breites Symptomspektrum mit wenigen sensitiven und spezifischen Symptomen. Pathophysiologisch liegen ihr multimodale bekannte und unaufgeklärte Ursachen mit hoher interindividueller Varianz zugrunde. Die Diagnostik stützt sich auf die Symptomatik und wird ggf. durch Ösophagogastroduodenoskopie, pH-Metrie und Ösophagusmanometrie ergänzt.

Methode: 672 Patienten mit Verdachtsdiagnose GERD wurden mittels Symptomfragebogen, pH-Metrie und Ösophagusmanometrie (ÖSM) untersucht, die Befunde mittels umfangreicher statistischer Analyse auf mögliche Zusammenhänge überprüft.

Ergebnisse: 18% der Patienten wiesen eine primäre Motilitätsstörung auf; 66,4% eine pathologische pH-Metrie. Diese geht gegenüber einer nicht pathologischen mit einem niedrigeren Ruhedruck des unteren Ösophagussphincters (RUÖS) sowie einer niedrigeren distalen Kontraktionsamplitude einher ( $p=0,000$ ). Der %  $\text{pH}<4$  ist bei pathologischem RUÖS, bei erniedrigter Amplitude und bei ineffektiver Ösophagusmotilität (IEM) signifikant erhöht. Alle 3 Faktoren zeigen niedrige Sensitivitätswerte in der Vorhersage einer pathologischen pH-Metrie sowie lediglich geringe Anteile an der Varianz eines pathologischen DeMeester-Scores. Gleichsinnig ist der %  $\text{pH}<4$  liegend/aufrecht bei pathologischem RUÖS, erniedrigter distaler Amplitude und IEM signifikant erhöht ( $p=0,000$ ). Pathologischer %  $\text{pH}<4$  liegend/aufrecht zeigt signifikant erniedrigte RUÖS und distale Amplituden ( $p=0,000$ ). Bei pathologischer pH-Metrie werden Sodbrennen, retrosternales Brennen und saures Aufstoßen häufiger angegeben und zeigen im Median signifikant höhere Symptomscores ( $p=0,000-0,05$ ). Pathologischer %  $\text{pH}<4$  liegend aggraviert signifikant refluxtypische Beschwerden tags und nachts, sowie die Qualität des nächtlichen Schlafes ( $p<0,001-0,04$ ). Der durch Faktorenanalyse entworfene GERD-Kumulativscore läßt in der ROC-Analyse keine Diskriminierung zwischen einer unauffälligen oder pathologischen pH-Metrie zu (AUC 0,55).

Schlussfolgerungen: Niedrige/r RUÖS, distale Amplitude sowie IEM begünstigen hochsignifikant hohe Quantitäten sauren Refluxes, sind aber aufgrund des geringen Anteils an der Varianz einer pathologischen pH-Metrie keine obligaten pathogenetischen Faktoren der GERD. Die High-resolution-Ösophagusmanometrie könnte eine präzisere Abklärung der zugrunde liegenden

Motilitätsstörungen leisten. Die differentialdiagnostische Abklärung primärer Motilitätsstörungen mittels ÖSM scheint dennoch bei Symptompersistenz trotz Therapie sinnvoll.

Refluxtypische Symptome zeigen bei pathologischem % pH<4 eine höhere Symptomfrequenz und –schwere, lassen aber keine Rückschlüsse über die Quantität der ösophagealen Säureexposition zu. Die pH-Metrie kann symptomverursachenden und -aggravierenden sauren Reflux aufklären, findet aber ihre Grenze bei symptomatischen Patienten ohne pathologische Säureexposition des Ösophagus. Der Einsatz kombinierter pH-Metrie/Impedanzmessung zur Aufklärung nicht säurebedingter Refluxsymptome ist zukunftsweisend. Eine punktgenaue Symptomkorrelation zu den Befunden der pH-Metrie/Impedanzmessung ist notwendig, um einen validen GERD-Score entwickeln zu können.

## **2 Abstract English**

**Background:** GORD shows a broad spectrum of symptoms. Its pathophysiology is based on multimodal causes. Diagnostics are based on symptoms, supplemented by gastroduodenoscopy, pH-metry and esophageal manometry (ESM).

**Methods:** 672 patients with suspected GORD were examined by symptom questionnaire, pH-metry and ESM. A statistical analysis of all 3 examination modalities was carried out.

**Results:** 18% of the patients show primary motility disorders; 66.4% pathological pH-metry which is associated with a lower pressure of the lower esophageal sphincter (LESP) and a lower distal contraction amplitude (p=0.000). The % pH<4 is significantly increased in pathological LESP, decreased distal amplitude and ineffective esophageal motility (IEM). All three factors show low sensitivity predicting pathological pH-metry and explain only a small proportion its variance.

The % pH <4 lying / upright is significantly increased in pathological LESP, decreased distal amplitude and IEM (p=0.000). Acid reflux in recumbent and upright body positions show significantly decreased LESP and distal amplitudes (p=0.000).

In pathological pH-metry, heartburn overall / day- / nighttime, retrosternal burning, and acid regurgitation are reported more frequently and show significantly higher symptom scores (p = 0.000-0.05).

Acid reflux in recumbent body position influences significantly refluxtypic complaints, and the

quality of nocturnal sleep ( $p = 0.000-0.04$ ).

A GORD cumulative score based on factor analysis and resulting cluster-forming symptoms does not discriminate between patients with normal or pathological pH-metry in ROC analysis (AUC 0.55).

Conclusions: Low LESP, distal amplitude, and IEM favor significantly amounts of acid reflux, but are not obligatory pathogenetic factors of GORD (low level of variance in pathological pH-metry). High-resolution-ESM could provide a more accurate explanation of the underlying motility disorders. Classic ESM is nevertheless useful in order to exclude primary motility disorders in cases of symptom-resistance in spite of therapy.

Reflux symptoms show a higher frequency and severity in patients with pathological pH-metry, but do not reflect the quantity of esophageal acid exposure. pH-metry can elucidate symptom-causing and -aggravating acid reflux, but finds its limit in symptomatic patients without pathological acid exposure. Thus, the use of combined pH-metry / impedance measurement is almost obligatory. Accurate symptom correlation to the pH-metric / impedance measurement findings is needed to design a reliable GORD Score.

## **3 Einleitung**

### **3.1 Einführung**

Gastro-ösophagealer Reflux zählt mit einer Prävalenz von 10-30% innerhalb der Bevölkerungen der westlichen Industrienationen zu einer der häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

(1)

Aufgrund ihrer heterogenen Symptomatik, der häufigen Diskrepanz zwischen Klinik und Diagnostik als auch der Bandbreite bekannter und diskutierter pathogenetischer Ursachen ist die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) immer noch Objekt der Forschung und Diskussion. Dies spiegelt sich unter anderem in der Anzahl der Publikationen, die sich auf PubMed zu dem Suchbegriff „gastroesophageal reflux disease“ finden lassen. Es handelt sich hier aktuell um 34870 Publikationen.<sup>1</sup>

Seit Fortentwicklung gastrointestinaler Funktionsuntersuchungen wurde eine Vielzahl pathogenetischer Faktoren der Refluxerkrankung erforscht. Mit wachsender Anzahl der Forschungsergebnisse entwickelt sich ein zunehmend komplexeres Bild der funktionell anatomischen Ursachen und Hintergründe der Refluxerkrankung. Es zeichnet sich hierbei immer klarer ab, dass GERD eine sehr heterogene Erkrankung multifaktorieller Genese ist, und sich das Modell eines einfachen pathophysiologischen Bildes nur schwerlich halten lässt. (2)

### **3.2 Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung**

#### **3.2.1 Definition**

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zählt zu den Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes und bezeichnet laut Montreal Klassifikation den unwillkürlichen Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre und den Oropharyngealbereich der subjektive Beschwerden und/oder organische Komplikationen verursacht. (3-6)

Unter dieser Klassifikation subsumiert die S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) folgende Entitäten:

---

<sup>1</sup> Suchbegriff GERD auf Pub Med, ohne Filter, Stand 05/2020

1. erosive Refluxösophagitis (ERD)
2. nicht erosive Refluxerkrankung (NERD)
3. hypersensitiver Ösophagus (Refluxereignisse quantitativ innerhalb der Norm liegend, aber aufgrund gesteigerter Schmerzwahrnehmung als Sodbrennen empfunden)
4. extraösophageale Manifestationen (Noncardiac chest pain, Laryngitis, chronischer Husten, Asthma und Zahnerosionen)
5. Komplikationen der gastroösophagealen Refluxerkrankung
6. funktionelle Refluxbeschwerden (Beschwerden ohne Nachweis eines pathologischen Refluxes sowie ohne zeitliche Assoziation der Schmerzangaben mit physiologischen Refluxereignissen)
7. Barrett-Ösophagus (3)

Gemäß der Subentitäten wird GERD anhand einer optionalen Ösophagogastroduodenoskopie in Abhängigkeit des Vorliegens ösophagealer Läsionen (Erosionen, Striktur, Barrett-Ösophagus) in die Kategorien einer erosiven Refluxerkrankung (ERD) oder nicht-erosiven Refluxerkrankung (NERD) unterteilt. (3,4)

### 3.2.2 Epidemiologie

Symptome des gastroösophagealen Refluxes sind ein häufiges Phänomen. 10-40% der Bevölkerung der westlichen Industrienationen leiden gelegentlich bis häufig unter saurem Aufstoßen und Sodbrennen. (3,4) Die Prävalenz einer manifesten GERD liegt bei 10-20% der Bevölkerung westlicher Industrienationen. (3,6) Sie ist nicht altersspezifisch und zeigt eine weitgehend gleichmäßige Verteilung unter den Geschlechtern. (4) Eine progrediente Inzidenz der GERD wird für wahrscheinlich gehalten. (3-7)

50-70% der Patienten mit einer Refluxerkrankung weisen eine nicht-erosive Refluxerkrankung auf, während 30-50% zusätzlich eine ösophageale Läsionen entwickeln. (5) Ca. 1-6% der GERD-Patienten entwickeln ein Barrett-Syndrom. Je länger typische Beschwerden einer GERD bestehen, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen eines Barrett-Syndroms. (6, 7) Die Odds Ratio bei einer Symptombdauer von 1–5 Jahren beträgt 3,0 und bei einer Symptombdauer von 5–10 Jahren bereits 6,4. (8) Das Progressionsrisiko eines Barrett-Ösophagus zur hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder Adenokarzinom liegt bei niedrigen 0,12 bis 0,33 % pro Jahr. (9) Die Adenokarzinominzidenz liegt bei ca. 5%/1000 Personenjahre. (10)

### 3.2.3 Pathophysiologie

Die Erforschung der Pathogenese der Refluxerkrankung hat im Verlauf der letzten 100 Jahre eine Vielzahl unterschiedlicher Aspekte und Ergebnisse hervorgebracht, und dabei das Bild einer multifaktoriellen funktionell-anatomischen Genese der GERD entstehen lassen, das auch aktuell noch stetige Ergänzungen erfährt. (2, 11) Einen erheblichen Anteil an der Entstehung des heutigen pathophysiologischen Verständnisses der GERD tragen neben den endoskopischen Verfahren zwei Diagnoseverfahren bei, die sich parallel zueinander in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelt haben: die pH-Metrie und Ösophagusmanometrie.

Nachdem Tuttle und Grossman 1958 die erste Form der stationären pH-Metrie entwickelten und den Zusammenhang zwischen GERD und saurem Reflux darstellen (12), konnten Johnson und DeMeester 1974 den Nachweis erbringen, dass Sodbrennen häufig mit einem ösophagealen pH-Abfall auf  $\text{pH} < 4$  assoziiert ist (13), und entwickelten in Konsequenz hieraus 1975 den DeMeester-Score als pH-metrisch diagnostische Methode zur Objektivierung eines pathologisch sauren Refluxes (14).

Während im Zeitraum der 40er bis 60er Jahre des letzten Jahrhunderts die Refluxerkrankung im weitesten Sinne mit dem Vorhandensein einer hiatalen Hernie gleichgesetzt wurde, förderten die Entwicklung der Ösophagusmanometrie seit den 50er Jahren und der definitive Nachweis des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) in den 70er Jahren eine Reihe neuer pathophysiologischer Erkenntnisse zu Tage. (15) Unter anderem lenkten Cohen et al. 1975 zunächst den Fokus auf die Insuffizienz des Ruhedrucks des unteren Ösophagosphinkters (RUÖS) als Erklärungsmodell der GERD-Pathogenese. (16) Dieses Modell wurde in den folgenden Jahren zunehmend in Frage gestellt, nachdem deutlich wurde, dass eine Vielzahl der Patienten mit saurem Reflux eine normale Funktion des unteren Ösophagosphinkters aufweist. So erbrachten Dent et al. bereits 1980 den Nachweis, dass die Mehrzahl saurer Refluxepisodes an sogenannte transiente Sphinkterrelaxationen des unteren Ösophagosphinkters (TLESRs) gebunden sind. (17, 18) Beide Entitäten der Defizienz des unteren Ösophagosphinkters zeigen sich durch eine Vielzahl an Faktoren beeinflussbar: Körperposition, Diät, Medikamente, Hormone, Vorliegen einer hiatalen Hernie u.a. (2, 19) Ebenfalls seit Ende der 80er Jahre findet das Phänomen der verzögerten Säureclearancefunktion, verursacht durch eine unzureichend propulsive Ösophagusmotilität und verminderte Kontraktionsamplituden des Ösophaguskörpers, Eingang in die Reihe pathophysiologischer Faktoren der GERD-Genese. (20) Diese zunächst als non-specific esophageal motility disorder bezeichneten Entitäten wurde 1997 von Leite et al. unter dem Begriff „ineffective esophageal motility“ (IEM) zusammengefasst. Die Diagnose einer ineffektiven

Ösophagusmotilitätsstörung (IEM) definiert sich anhand von zwei ösophagomanometrischen Parameter während >30% der Feuchtschlücke:

1. dem Vorliegen einer hypokontraktilen und damit nicht-propulsiven Motilität des distalen Ösophaguskörpers und/oder
2. einer in deutlich erniedrigten mittleren distalen Kontraktionsamplitude (<30mmHg). (21)

Ineffektive Ösophagusmotilität ist im letzten Jahrzehnt einer der am häufigsten diskutierten pathophysiologischen Faktoren der Refluxgenese. (22, 23)

Sowohl ein erhöhter intragastraler Druck als auch ein erhöhter Gradient der abdomino-thorakalen Druckdifferenz werden als mögliche pathogenetische Faktoren erachtet. Gewichtszunahme, ein hoher Bauchumfang und ein hoher BMI gelten als Risikofaktoren einer Refluxerkrankung und der erosiven Ösophagitis. (26, 37) Während eine fettreiche Ernährung das Risiko einer erosiven Ösophagitis begünstigt, ist die Datenlage bezüglich des pathogenetischen Einflusses von Kaffee, Alkohol und Rauchen uneindeutig. (24, 25) Insbesondere bei der Pathogenese postprandialen Refluxes scheint die sog. „acid pocket“ eine wichtige Rolle zu spielen. (27)

Nächtlicher Reflux, d.h. eine erhöhte oder prolongierte Säureexposition des Ösophagus im Liegen, wird vor allem als aggravierender Faktor einer Refluxerkrankung angesehen. Neben diesen Faktoren werden auch eine verzögerte Magenentleerung und eine erhöhte gastrale Säuresekretion vielfach als potentielle Ursachen einer Refluxerkrankung diskutiert. (2, 28) Mit der Einführung der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung zu Beginn des 21. JH zeichnet sich immer klarer ab, dass neben saurem Reflux auch nicht-saures und gemischtes Refluat für Symptome ursächlich ist. (29, 30)

Auch ein hypersensitiver Ösophagus mit einer peripher und zentral hyperalginischen Reaktion auf verschiedenste Stimuli sowie die proximale Extension des Refluates können bei der Symptomenentstehung eine wichtige Rollen spielen. (31-34)

### 3.2.4 Klinik/Symptomatik

Die klinische Präsentation der Refluxerkrankung beinhaltet ein weites Spektrum ösophagealer und extraösophagealer Symptome. Zu den klassischen Symptomen einer gastro-ösophagealen Refluxerkrankung gehören Sodbrennen, saures und nicht-saures Aufstoßen, retrosternales und epigastrales Brennen, Regurgitation von Mageninhalt bzw. Nahrungsresten. Ebenfalls werden retrosternale Schmerzen, retrosternales Druckgefühl, Luftaufstoßen, Dys- und Odynophagie und epigastrischer Schmerz in Zusammenhang mit GERD beobachtet. (3, 35-37)

Dyspepsie, epigastrische Schmerzen und Übelkeit können auf eine GERD hinweisen zeigen aber einen hohen Überschneidungsgrad mit anderen Erkrankungen. (37)

Zu den extraösophagealen Symptomen zählen insbesondere die durch den Reflux von Mageninhalt in die oberen und unteren Atemwege verursachten extragastroenteralen Manifestationen. Hierzu zählen Heiserkeit, Reizhusten, belegte Stimme, Räuspern, rekurrende Sinusitiden bis hin zu Atembeschwerden im Sinne eines Asthma bronchiale. (3, 37, 38) Auch nicht-kardialer Brustschmerz ist eine häufige Manifestation der Refluxerkrankung und wichtige Differenzialdiagnose zum akuten Koronarsyndrom. (3, 37, 39)

**Tabelle 1: häufige ösophageale und extraösophageale Symptome der Refluxerkrankung**

<b>ösophageale Symptome:</b>	<b>extraösophageale Symptome:</b>
<b>Sodbrennen</b>	<b>Heiserkeit, belegte Stimme, Globusgefühl</b>
<b>Saures und nichtsaures Aufstoßen</b>	<b>Reizhusten</b>
<b>Restrosternales Brennen und Schmerz</b>	<b>Asthma</b>
<b>Regurgitation</b>	<b>Nicht-kardialer Brustschmerz</b>

### 3.2.5 Diagnosestellung

Die Verdachtsdiagnose einer Refluxerkrankung stützt sich im Wesentlichen auf die Anamnese refluxtypischer Symptomatik wie Sodbrennen, saures und nicht-saures Aufstoßen u.a. (3,4) Stehen weniger GERD-spezifische Symptome wie Dysphagie und epigastrische Schmerzen oder aber extraösophageale Symptome im Vordergrund, können diese die anamnestische Diagnosestellung erschweren. Treten typische Refluxsymptome mindestens 1-2 mal wöchentlich auf und werden von einer Beeinträchtigung der Lebensqualität begleitet wird eine GERD als wahrscheinlich erachtet. (3)

Bei anamnestischem Verdacht einer Refluxerkrankung ohne Alarmsymptome (Dysphagie und Odynophagie, unfreiwilliger Gewichtsverlust, Anämie, klinische Hinweise auf gastrointestinale Blutverluste) kann in der Primärversorgung der Patienten zunächst der probatorische Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erfolgen. (3, 37) Diese sollen über eine Reduzierung des sauren Refluates schnell zu einer erheblichen Abnahme bis zu einem Sistieren der typischen Beschwerden führen. (40, 41) Eine diagnostisch-probatorische PPI-Therapie ist bei unklaren Symptomen nicht indiziert. (3, 37) Sind die Symptome nicht eindeutig oder persistieren sie unter PPI besteht der Verdacht auf eine komplizierte GERD (Alarmsymptome). Bleiben Zweifel an der Diagnose oder liegt Bedarf vor, ein Bild über Ausprägung und mögliche Komplikationen der Refluxerkrankung zu erlangen, ist eine apparative Diagnostik indiziert. Hier stehen verschiedene diagnostische

Möglichkeiten zur Verfügung. Ein Goldstandard existiert hierbei nicht. Die 24-Stunden-pH-Metrie ist die Diagnosemethode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität, um eine Refluxerkrankung zu detektieren. (3, 42) Sie dient vor allem der Quantifizierung des sauren Refluxes und ist in der Lage, Häufigkeit, Dauer und Abhängigkeit von der Körperposition der Refluxepisoden zu untersuchen. (43, 44) Eine um eine Impedanzmessung erweiterte pH-Metrie ermöglicht zusätzlich die Erfassung von Bolusbewegungen im Ösophagus, also auch von Luft und nicht-sauerer Flüssigkeit. Sie erlaubt eine Unterteilung der Refluxereignisse in sauer, schwach sauer ( $\text{pH} >4,0$   $<7,0$ ) und nicht sauer ( $\text{pH} >7,0$ ). Die Verfügbarkeit einer kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung ist allerdings noch limitiert. (45) Laut der deutschen Leitlinie zur gastro-ösophagealen Refluxkrankheit soll „bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Refluxkrankheit ohne das Vorliegen typischer Symptome und/oder bei Patienten mit Verdacht auf extraösophageale Manifestationen die 24-Stunden-pH-Metrie/Impedanzmessung zur Abklärung einer zugrunde liegenden Refluxerkrankung eingesetzt werden.“ (H. Koop, K. H. Fuchs, J. Labenz et al. S2k Guideline: Gastroesophageal Reflux Disease Guided by the German Society of Gastroenterology. Z Gastroenterol 2014; 52(11): 1299-1346)

Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) besitzt eine hohe Spezifität, hat aber nur eine niedrige Sensitivität hinsichtlich der Detektion einer GERD, da die Mehrheit der Patienten eine NERD aufweist. In Abhängigkeit von Symptombdauer, Komplikationsrisiko sowie dem Patientenwunsch empfiehlt die deutsche Leitlinie zur gastro-ösophagealen Refluxkrankheit bei typischer Refluxsymptomatik die Durchführung einer Index-Ösophagogastroduodenoskopie. Bei Alarmsymptomen ist eine ÖGD stets initial indiziert. Art und Schwere der Veränderungen der ösophagealen Mucosa sind hierbei direkt einseh- und beurteilbar. Es lassen sich das Vorliegen einer Ösophagitis sowie möglicher Komplikationen Ulcera, Strikturen, Barrett-Syndrom, als auch mögliche Ursachen der GERD im Sinne einer hiatalen Hernie ermitteln. Sie bietet die Möglichkeit der Biopsienentnahme zur histologischen Beurteilung von Gewebeveränderungen. Darüber hinaus ist die ÖGD eine wichtige Grundlage der operativen Therapieplanung. (3, 37)

Stellt sich darüber hinaus die Frage nach der Abklärung möglicher Störungen der Ösophagusmotilität als Ursache der Refluxerkrankung, bzw. ist insbesondere zur Therapieplanung eine Abgrenzung hin zu primären Motilitätsstörungen des Ösophagus mit überschneidender Symptomatik nötig, wird im Regelfall als ergänzende Diagnostik eine Ösophagusmanometrie (ÖSM) durchgeführt. Eine ÖSM ist als Primärdiagnostik der GERD nicht indiziert. (3) Die ÖSM erlaubt es, Aufschluss über Motilitätsstörungen der tubulären ösophagealen Motorik, der Kontraktionsamplituden und des unteren ösophagealen Sphinkters als mögliche Faktoren der Refluxerkrankung zu gewinnen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass laut der deutschen Leitlinie

für gastroösophageale Refluxkrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „die Ösophagusmanometrie bei der primären Diagnose, Klassifizierung und/oder Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung keine Rolle“ spielt, (...) „aber im Einzelfall zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Dysphagie und Brustschmerz und (...) auch zur präoperativen weiterführenden Diagnostik hilfreich sein kann.“ (Müller-Lissner S, Fibbe C, Frieling T, Jung M. Themenkomplex II: Diagnostik.Z Gastroenterol 2005; 43(2):168-175)

### 3.2.6 Therapie

Die Hauptziele der Behandlung der GERD lassen sich wie folgt beschreiben:

Erstens das Erreichen subjektiver Beschwerdefreiheit, sowie das Abheilen eventueller erosiver Läsionen des Ösophagus, und zweitens das Verhindern der langfristigen Entwicklung sekundärer Komplikationen wie Ulcerationen, Strikturen, Barrett-Syndrom und Ösophaguskarzinom. Um diese Ziele zu erreichen, stehen verschiedene Optionen zur Behandlung einer Refluxerkrankung zur Verfügung. Sie umfassen ein breites Spektrum: von der Änderung der Lebensgewohnheiten über medikamentöse Therapie bis hin zu chirurgischen Eingriffen. (3, 5)

Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion, Oberkörperhochlagerung während des Schlafes und Verzicht auf Spätmahlzeiten erhalten eine Empfehlung in der aktuellen deutschen Leitlinie zur gastro-ösophagealen Refluxerkrankung. Die Modifikation des Nahrungsmittel- und Getränkekonsums (z.B. Verzicht auf fettreiche Speisen, Alkohol, Zitrusfrüchte und scharfe Gewürze, Nikotinkarenz) zeigten in den bisherigen Studien keine signifikanten Effekte. Es wird jedoch empfohlen, dass individuell unverträgliche Nahrungsmittel und Getränke gemieden werden sollten. (3, 46)

In den meisten Fällen sind Allgemeinmaßnahmen allein nicht ausreichend, so dass eine primär medikamentöse Therapie indiziert ist, die sich auf die Reduktion der Magensäure und damit des sauren Refluates konzentriert. Nachdem früher vor allem Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid) und H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker verwendet wurden, sind Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in Monotherapie das Mittel der ersten Wahl. Diese erfolgt zunächst für 4 Wochen in einmal täglicher Standarddosierung. Erreicht der Patient über einen Zeitraum von 4 Wochen keine Beschwerdefreiheit, ist bei sichergestellter Compliance eine ÖGD indiziert. Bei Beschwerdefreiheit erfolgt ein Step-down-Regime. Die langfristige Therapie erfolgt mit der minimalen wirksamen Dosis oder als Bedarfstherapie. (3, 47) Patienten mit überwiegend postprandialen Refluxbeschwerden können darüber hinaus von einer oralen Alginattherapie profitieren. (48)

Ist die Diagnose einer GERD gesichert und liegt ein Therapieversagen unter PPI vor oder spricht sich der Patient gegen eine langfristige Therapie mit PPI aus, so kann nach weiterer diagnostischer Abklärung (Manometrie, pH-Metrie/Impedanzmessung) und Nachweis einer anatomisch und funktionell inkompetenten Antirefluxbarriere eine operative Therapie unter Berücksichtigung potentieller Risiken erwogen werden. (3, 37)

Folgende Kriterien sollten vor einem operativen Eingriff überprüft werden:

1. Vorliegen einer Hiatushernie (Endoskopie)
2. Refluxtypische Symptome (Anamnese)
3. Länge der Refluxanamnese
4. Suffizienz der Antirefluxbarriere (Manometrie)
5. Pathologische Impedanz- / pH-Metrie mit Symptomkorrelation (SAP)
6. Positive Response auf PPI-Therapie
7. Notwendigkeit der PPI-Dosissteigerung
8. Reduktion der Lebensqualität. (3)

Ziel des Eingriffs ist die Wiederherstellung der physiologischen Antirefluxbarriere sowie die Beseitigung eventueller Ursachen wie eine Hiatushernie. Hier sind insbesondere die 360°-Fundoplicatio (Nissen) oder die 270°-Fundoplicatio (Toupet) zur Anlage einer Fundusmanschette um den distalen Ösophagus gebräuchlich. (3) Eine laparoskopische Fundoplicatio ist bei entsprechender Expertise zu bevorzugen. (5, 60) Bei stark übergewichtigen Patienten sollte der bariatrisch-operativen Therapie der Vorzug gegeben werden, präferentiell als Magenbypass. (37) Eine relativ neue und alternative Therapieoption zur Fundoplicatio stellt die elektrische Stimulation des unteren Ösophagussphinkters, der sog. UÖS-Schrittmacher, dar. Hierdurch läßt sich eine Sphinktertonusverbesserung erzielen, die ohne eine Beeinträchtigung der transienten Relaxationen des UÖS einhergeht. (49)

### 3.3 Fragestellungen

Speziell die Auseinandersetzung mit den pathophysiologischen Konzepten der Refluxerkrankung verdeutlicht, dass trotz einer Vielzahl an Forschungsergebnissen viele pathogenetische Zusammenhänge der GERD ungeklärt bleiben. Gängige pathophysiologische Konzepte können sowohl einzeln für sich genommen als auch in Kombination die Genese einer Refluxerkrankung nicht vollständig erklären. Hier besteht weiterer Klärungsbedarf.

Daher ist es Gegenstand dieser Arbeit, einige der pathogenetischen Modelle anhand pH-metrischer und ösophagomanometrischer Untersuchungsergebnisse einer großen Zahl von Patienten, die zur Abklärung einer Refluxerkrankung an die gastroenterologische Funktionsdiagnostik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, überwiesen wurden, zu überprüfen und nach Möglichkeit zu ergänzen.

Die untersuchte Patientenpopulation dieser Studie verfügt über einen großen, verhältnismäßig homogenen Pool an Patienten, die aufgrund der Verdachtsdiagnose einer „gastroösophagealen Refluxerkrankung“ funktionsdiagnostisch untersucht wurden und zusätzlich einen psychometrischen Fragebogen zu Schwere und Häufigkeit typischer Symptome funktioneller gastro-intestinaler Erkrankungen vervollständigten.

Ziel dieser Arbeit ist es, folgende Fragestellungen anhand der statistischen Analyse der Zusammenhänge der wichtigsten gewonnenen Daten aus Ösophagusmanometrie und pH-Metrie zu beantworten:

1. Wie hoch ist der Anteil primärer Motilitätsstörungen unter Patienten mit refluxverdächtiger Symptomatik, die der gastrointestinalen Funktionsdiagnostik zugewiesen werden?
2. Wie hoch ist der Anteil pH-metrisch gesicherter Refluxdiagnosen in der Patientenpopulation?
3. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den Befunden der pH-Metrie und wichtigen Parametern der Ösophagusmanometrie: Ruhedruck des unteren Ösophagosphinkters, distale Kontraktionsamplitude und Ösophagusmotilität?

4. Welche Rolle spielen der Ruhedruck des unteren Ösophagosphinkters, die distale Kontraktionsamplitude und ineffektive Ösophagusmotilität für sauren Reflux in Abhängigkeit der Körperposition, insbesondere im Liegen (nachts)?
5. Welchen Einfluss nimmt das Vorliegen eines pathologisch sauren Refluxes auf das Symptomspektrum bzw. die Symptomausprägung bei Patienten allgemein und in liegender Körperposition?
6. Gelingt es anhand der Erfassung refluxtypischer Symptome einen für das Vorliegen einer Refluxerkrankung prädiktiven Symptomscore (GERD-Score) zu entwickeln?

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Diese Studie basiert auf der Erhebung und statistischen Auswertung der Untersuchungsbefunde von Patienten, die der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik unter Leitung von Prof. Dr. med. Hubert Mönnikes, ansässig in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie des Virchow-Klinikums der Charité, Berlin, im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2006 aufgrund des Verdachts einer gastro-ösophagealen Refluxerkrankung bei entsprechender Symptomatik von extern zugewiesen wurden. Es handelt sich bei dieser Studie um eine explorative Datenanalyse im retrospektiven Studiendesign.

Folgende Kriterien mussten für den Einschluss der Patienten in die Studie erfüllt werden:

1. Überweisung zur funktionsdiagnostischen Abklärung unter bestehender Verdachtsdiagnose einer „gastroösophagealen Refluxerkrankung“ und/oder zur präoperativen Diagnostik
2. keine antisekretorische Therapie seit mind. 7 Tagen bzw. vollständige Therapienaivität
3. vollständig ausgefüllter Symptomfragebogen vor Durchführung der Diagnostik
4. durchgeführte Diagnostik: Ösophagusmanometrie und Langzeit pH-Metrie

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss aus der Studie:

1. vorbestehende Operationen des oberen Gastrointestinaltraktes
2. Vorgeschichte gastraler oder duodenaler Ulcera
3. autonome oder periphere Neuropathie
4. Diagnose eines Diabetes mellitus
5. Myopathien
6. Alle anderen Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen, die die Symptomperzeption, die Funktion des unteren Ösophagussphinkters oder der Ösophagusmotilität einschränken könnten.

## 4.2 Dokumentation

Die Ergebnisse der ösophagomanometrischen und pH-metrischen Untersuchungen sowie der gastrointestinalen Symptomfragebögen wurden in eine Exceltabelle überführt und dort dokumentiert. Anschließend wurden die erhobenen Daten mit Hilfe der weiter unten erläuterten statistischen Verfahren ausgewertet und hinsichtlich der gegebenen Fragestellungen untersucht.

Für die weiterführende statistische Untersuchung erfolgte eine Unterteilung der bestehenden Patientenpopulation in je zwei Subgruppen:

1. Anhand der Beurteilung durch den DeMeester-Score bei Patienten mit einer unauffälligen oder einer pathologischen pH-Metrie.
2. Anhand der Beurteilung durch den prozentualen Anteil der Zeit mit saurem Reflux im Liegen (% pH<4 liegend) bei Patienten mit einer unauffälligen oder einer pathologischen pH-Metrie in liegender Körperposition.

## 4.3 Verwendete funktionsdiagnostische Untersuchungsmethoden

### 4.3.1 Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus

Die Langzeit-pH-Metrie wird über einen Zeitraum von idealerweise 24 Stunden ambulant, d. h. unter möglichst alltagsnahen Bedingungen, durchgeführt. Bei der pH-Metrie werden mittels Miniaturglaselektroden Änderungen der Potentialdifferenz im Ösophagus gemessen, die durch den Reflux sauren Mageninhaltes und der damit verbundenen Veränderung der Protonenkonzentration im tubulären Ösophagus verursacht werden. Die pH-Metrie ist die sensitivste Diagnosesicherungsmethode der – sauren – Refluxerkrankung, da sie ein einfaches und standardisiertes Verfahren der quantitativen Erfassung sauren Refluates in der Speiseröhre darstellt. Auch bei Patienten ohne Befund einer Refluxösophagitis in der ÖGD (NERD) kann so ein gesteigerter, gastroösophagealer Reflux diagnostiziert werden. (50)

### Praktische Durchführung

Für das Anlegen einer pH-Metriesonde sollte der Patient mind. 4 Stunden nüchtern sein und seit einer Woche keine säuresupprimierenden Medikamente mehr eingenommen haben. Nach Eichung

der Messsonde wird diese transnasal eingeführt und die Spitze des Messkatheters ca. 5 cm oberhalb des manometrisch ermittelten unteren Ösophagosphinkters platziert. Die Sonde wird mit einem Speichergerät verbunden, und der Patient wird über Verhaltensmaßnahmen, wie diätische Restriktion (keine säurehaltigen Nahrungsmittel/Flüssigkeiten), Angabe der Zeit im Liegen, Dokumentation der Nahrungsaufnahme u. ä., instruiert. Nach ca. 24 Stunden kehrt der Patient in die Klinik zurück, die Sonde wird entfernt und das Speichergerät ausgelesen. (50)

### **Messparameter**

Mittlerer pH-Wert, prozentualer Anteil des pH<4 der Gesamtzeit, im Liegen und in aufrechter Körperposition (% pH<4 gesamt/ liegend/ aufrecht), Anzahl der Refluxepisoden im Untersuchungszeitraum, längste Refluxepisode und die Anzahl der Refluxepisoden >5min.

Aus diesen Parametern lassen sich Rückschlüsse darüber ziehen, ob Patienten eher tags- oder nachts zu Refluxepisoden neigen, eine Vielzahl einzelner Refluxepisoden aufweisen oder zu einzelnen langen Episoden tendieren. Des Weiteren fließen o.g. Parameter in unterschiedlicher Gewichtung in den DeMeester-Score ein, der der abschließenden Beurteilung der pH-Metrie dient. Die pH-Metrie wird dann als pathologisch beurteilt, wenn der DeMeester-Score den Wert von 14,72 überschreitet. (51) Die in dieser Studie verwendeten Richtwerte orientieren sich an der pH-metrischen Auswertungssoftware von Medtronic (Accuview™ Reflux Software).

Folgende 4 Parameter der pH-Metrie spielen in dieser Studie eine wichtige Rolle für die statistische Auswertung:

1. DeMeester-Score
2. Prozentualer Anteil der Zeit pH<4 der Gesamtmesszeit (% pH<4 gesamt)
3. Prozentualer Anteil der Zeit pH<4 im Liegen (% pH<4 liegend)
4. Prozentualer Anteil der Zeit pH<4 in aufrechter Körperposition (% pH<4 aufrecht)

**Tabelle 2: In dieser Studie verwendete wichtige Parameter zur Beurteilung der pH-Metrie, Definition und Normwerte**

<b>Parameter</b>	<b>Definition</b>	<b>Normbereich/ Beurteilung</b>
<b>% pH&lt;4 gesamt</b>	Prozentualer Anteil der Zeit mit einem gemessenen ösophagealen pH<4 über den gesamten Zeitraum der pH-Metrie	Normal <4,4%

<b>% pH&lt;4 aufrecht</b>	Prozentualer Anteil der Zeit mit einem gemessenen ösophagealen pH<4 während sich der Patient in aufrechter Körperposition befindet	Normal <6,9%
<b>% pH&lt;4 liegend</b>	Prozentualer Anteil der Zeit mit einem gemessenen ösophagealen pH<4 während sich der Patient in liegender Körperposition befindet	Normal <2,7%
<b>DeMeester-Score</b>	Score zur globalen Beurteilung der Befunde der pH-Metrie, in den die weiter oben im Text genannten Faktoren mit einfließen	Normal <14,72

#### 4.3.2 Ösophagusmanometrie

Die Ösophagusmanometrie (ÖSM) ist ein diagnostisches Verfahren zur Erfassung und Beurteilung motorischer Abläufe und Störungen der ösophagealen Peristaltik und des gastroösophagealen Übergangs. Sie ist eine Komplementärmethode zur Erkennung primärer und sekundärer Motilitätsstörungen der Speiseröhre wie Achalasie, diffusem Ösophagusspasmus oder Nussknackerösophagus, die durch andere Verfahren wie pH-Metrie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie oder radiologisch nicht sicher diagnostiziert werden können. Neben der Indikation bei Verdacht auf primäre Motilitätsstörungen und nicht-kardinalen Brustschmerz findet die Ösophagusmanometrie ihren Einsatz bei der Abklärung rekurrenter Refluxsymptomatik und präoperativer Diagnostik bei geplanter Fundoplikatio. (52)

#### **Praktische Durchführung**

Alle Patienten dieser Studie wurden mit der Methode der klassischen Perfusionsmanometrie untersucht. Hierbei wird nach Kalibrierung der Druckmesseinrichtung eine mehrlumige (acht Kanäle) Perfusionssonde transnasal durch den Ösophagus bis in den Magenfundus vorgeschoben. Es erfolgt zunächst die Bestimmung der Lage des unteren Ösophagussphinkters (UÖS), dessen Unterrand durch die erstmalige konstante Druckerhöhung >2mmHg und dessen Oberrand durch die erstmalige Negativitätsbewegung, den respiratorischen Inversionspunkt, bestimmt wird.

Unmittelbar vor dem respiratorischen Inversionspunkt befindet sich der Meßpunkt für den Druck im unteren ösophagealen Sphinkter.

Im Abstand von 5, 10 und 15cm befinden sich nun die proximalen Messpunkte zur Messung der

tubulären Druckverhältnisse. Nachdem sich die Sonde in Position befindet, wird der Patient mind. 2 Mal im Abstand von 30 Sekunden zum Trockenschlucken aufgefordert. Anschließend erhält der Patient 5 x 5 ml Wasser mit einer Spritze per Os verabreicht, die in einem Abstand von 30 Sekunden geschluckt werden. Während der Schluckvorgänge erfolgt die Messung der Druckverhältnisse, Peristaltik und des Relaxationsverhaltens des unteren Ösophagosphinkters. Hiernach wird die Sonde in weiteren 1-2 cm Schritten zurückgezogen. Der Patient schluckt jeweils zweimal trocken und fünfmal feucht. Hierbei wird die tubuläre Peristaltik im distalen und proximalen Ösophagus gemessen. Erreichen die proximalen Messpunkte den oberen Ösophagussphincter (OÖS) werden erneut 3 Feuchtschlücke durchgeführt und die Messsonde anschließend entfernt. Die Gesamtdauer der Messung dauert zwischen 15-30 Minuten. (52)

Im Anschluss an die Ösophagusmanometrie wird die Messsonde für die Langzeit-pH-Metrie (24 Stunden) eingebracht.

### Messparameter

Zentrale Bestandteile der Beurteilung der Ösophagusmanometrie sind folgende Parameter: Lage, Ruhedruck und Relaxationsverhalten des oberen und unteren ösophagealen Sphinkters; tubulärer Ösophagusdruck (im Verhältnis zum Druckniveau im Magenfundus), proximale und distale Kontraktionsamplitude und Propulsionsqualität.

Erfolgt die Ösophagusmanometrie als ergänzende Diagnostik zur Abklärung möglicher Ursachen einer Refluxerkrankung sind insbesondere folgende 3 Parameter von Interesse:

1. der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters (RUÖS)
2. die Kontraktionsamplitude des distalen Ösophagus (distale Amplitude)
3. die Qualität der peristaltischen Aktivität bzw. Motilität des tubulären Ösophagus

**Tabelle 3: Ausgewählte Parameter der Ösophagusmanometrie**

<b>Parameter</b>	<b>Definition</b>	<b>Normbereich / Beurteilung</b>
<b>Ruhedruck UÖS</b>	Median des mittleren Basaldrucks	<b>10–35 mmHg</b> erniedrigter RUÖS <10 mmHg
<b>Distale Kontraktionsamplitude</b>	Median aller gemessenen Amplituden im distalen Drittel des Ösophagus	<b>40-160 mmHg</b> Verminderte distale Amplitude <40 mmHg

<b>Propulsionsqualität distal</b>	Anteil propulsiver, simultaner, hypo-/hyperkontraktiler oder anderer Kontraktionsformen im distalen Drittel des Ösophagus	<b>Norm: propulsiv</b> simultan hypokontraktil hyperkontraktil unspezifisch
<b>Globale Beurteilung der Ösophagusmotilität</b>	zusammenfassende Beurteilung der Befunde der Ösophagusmanometrie	<b>normal</b> ineffektive ösophageale Motilität (IEM) Achalasie Nussknacker-Ösophagus Diffuser Ösophagusspasmus unspezifisch

Die in Tabelle 3 aufgeführten Definitionen, Normwerte/Beurteilungen orientieren sich an den Leitlinien des Arbeitskreises Gastrointestinale Motilität und Funktion e.V. zu Indikation und Durchführung von funktionsdiagnostischen Untersuchungen in der Gastroenterologie Med. Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum

Die Diagnose einer ineffektiven Ösophagusmotilitätsstörung (IEM) ist eine semiquantitative Beurteilung der Ösophagusmotilität und definiert sich anhand von zwei Parametern während >30% der Feuchtschlücke:

1. dem Vorliegen einer hypokontraktilen und damit nicht-propulsiven Motilität des distalen Ösophaguskörpers und/oder
2. einer in deutlich erniedrigten mittleren distalen Kontraktionsamplitude (<30mmHg)

#### 4.3.3 Gastrointestinaler Symptomfragebogen

Der gastrointestinale Symptomfragebogen wurde von der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie des Virchow-Klinikums der Charité entwickelt und beinhaltet Fragen zu Häufigkeit und Schwere gastrointestinaler Symptome und vegetativer Beschwerden. Der gastrointestinale Symptomfragebogen erfasst das Vorkommen von 36 Symptomen mittels einer vier bzw. fünfstufigen Likert-Skala. Abgefragt werden Häufigkeit (von 0=nie bis 4=dauernd) und Stärke (von 0=keine Beschwerden bis 5=sehr stark) der Symptome in den vorausgegangenen 14 Tagen. Sowohl gastrointestinale (z.B. Sodbrennen, Völlegefühl, Übelkeit, Stuhlgangverhalten) als auch körperliche und vegetative Symptome (z.B. Schlafstörungen) werden erfasst. Zur

Auswertung jedes der 36 erfassten Items werden der Intensitäts- und der Häufigkeitsscore miteinander multipliziert und als Symptomscore festgehalten. Die einzelnen Symptomscores können eine Range zwischen 0-20 einnehmen.

Die Items sind im Einzelnen:

Sodbrennen tags, Sodbrennen nachts, saures Aufstoßen, Brennen im Hals, Brennen hinter dem Brustbein, Schmerzen hinter dem Brustbein, Schluckbeschwerden, Fremdkörpergefühl beim Schlucken, Gefühl des Nahrungssteckenbleibens beim Schlucken, Heiserkeit/Husten, Brennen im Oberbauch, Schmerzen im Oberbauch, Druck im Oberbauch, Krämpfe im Oberbauch, Völlegefühl, Gefühl gebläht zu sein, Übelkeit, Aufstoßen/Rülpsen, Brechreiz, Erbrechen, Verstärkung der Beschwerden durch Liegen/Bücken etc. Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Druck im Unterbauch, Schmerzen im Unterbauch, Krämpfe im Unterbauch, unangenehmes Abgehen von Winden, Durchfall, Verstopfung, Wechsel von Durchfall und Verstopfung, Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung, laute/störende Darmgeräusche. Erwachen aus dem Schlaf durch Beschwerden, Beschwerden nach dem Erwachen, Schlafstörungen, Angst/Beunruhigung infolge der Beschwerden, Niedergeschlagenheit.

## **4.4 Datenanalyse**

### **4.4.1 Datenerhebung**

Die Erhebung der Daten erfolgte aus den Stammakten der Patienten. Sie wurden in eine Excel-Tabelle überführt und mittels dieser verwaltet (Microsoft Excel®, Microsoft, Redmond, USA). Mit den erhobenen psychometrischen Daten nach Auswertung der Fragebögen wurde gleichsinnig verfahren.

### **Auswertung der Fragebögen**

Die Auswertung der Symptomfragebögen und Ermittlung der Einzelsymptomscores, sowie des GERD-Scores beruhen auf einfachen Grundrechenarten. Die Berechnungen erfolgten mittels einer selbst entwickelten Eingabemaske in Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, USA).

### **Statistik**

Die Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgte mit SPSS Statistics, Version 24.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, USA).

## 4.5 Statistische Verfahren / Methodik

### 4.5.1 Vierfeldertafeln

Die Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Betrachtung von zwei binären diagnostischen Merkmalen erfolgt in Form von Vierfeldertafeln. Diese sind vereinfachte Kontingenztafeln mit einer 2×2-Anordnung der diagnostischen Merkmale. Sie bezeichnen das gemeinsame Auftreten von zwei Merkmalen. Die Verteilung wird durch absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Diese werden durch deren Randsummen ergänzt, ebenfalls in absoluten und relativen Verteilungsangaben. (53)

**Tabelle 4: Schema einer Vierfeldertafel mit absoluten/ relativen Häufigkeitsangaben und Randsummen**

<b>Diagnostische Testergebnisse</b>	<b>Diagnostik 1 Pathologisches Testergebnis</b>	<b>Diagnostik 1 Normales Testergebnis</b>	<b>Randsummen</b>
<b>Diagnostik 2 Pathologisches Testergebnis</b>	<b>A (%)</b>	<b>B (%)</b>	<b>A+B (%)</b>
<b>Diagnostik 2 Normales Testergebnis</b>	<b>C (%)</b>	<b>D (%)</b>	<b>C+D (%)</b>
<b>Randsummen</b>	<b>A+C (100%gesamt)</b>	<b>B+D (100% gesamt)</b>	<b>N = A+B + C+D (100%)</b>

Die Buchstaben A bis D repräsentieren die absoluten Häufigkeitsangaben der Patienten mit einer der vier Merkmalkombinationen der diagnostischen Tests 1 und 2. Zusätzlich angegeben sind deren vertikale Randsummen die Gesamtzahl der betrachteten Testergebnisse N. In Klammern befinden sich die Angaben der relativen Häufigkeiten der Merkmale der vertikalen Merkmalsverteilung (A+C und B+D). (53)

Auf Basis der Verteilungen der vier Merkmalkombinationen lassen sich folgende Ergebnisparameter wie nachfolgend dargestellt berechnen:

- Sensitivität (SEN) =  $A / (A + C)$
- Spezifität (SPE) =  $D / (B + D)$
- positiv prädiktiver Wert (PPV) =  $A / (A + B)$
- negativ prädiktiver Wert (NPV) =  $D / (C + D)$

### *Sensitivität und Spezifität:*

Sensitivität und Spezifität sind die grundlegenden Effizienzmaße eines diagnostischen Tests. „Sensitivität ist definiert als der Anteil der positiven Tests oder pathologischen Befunde unter Kranken und Spezifität als der Anteil der negativen Tests oder normalen Befunde unter Gesunden.“

(Bender R, Lange St. Die Vierfeldertafel. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2001; 126: T 36–38)

### *positiv und negativ prädiktiver Wert:*

Für das Treffen diagnostischer Aussagen in der klinischen Praxis sind die prädiktiven Werte aussagekräftiger. Der positive prädiktive Wert (PPV) ist definiert als Anteil der Kranken unter allen Test-Positiven und der negative prädiktive Wert (NPV) als Anteil der Gesunden unter den Test-Negativen. (53)

### *Chi-Quadrat-Test:*

Mittels Chi-Quadrat-Test wird die Häufigkeitsverteilung der Merkmale bzw. Variablen auf deren Zusammenhang überprüft. Ein Signifikanzniveau  $p < 0,05$  zeigt hierbei einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen auf. (54)

## **4.5.2 Vergleichende Statistik**

Die Durchführung der Vergleiche erfolgte aufgrund der nicht normal verteilten Daten mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Die Darstellung erfolgt tabellarisch unter Angabe des Medians und des Mittelwertes inkl. Standardabweichung ( $\pm$ SD). Auf die Angabe der 25%- und 75%-Quartile wurde aus Übersichtlichkeitsgründen bewusst verzichtet. Das Signifikanzniveau des jeweiligen Vergleiches wird durch den zweiseitigen p-Wert angegeben. Ein Ergebnis wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  (<5%) als signifikant gewertet und mit einem Stern (\*) gekennzeichnet; bei  $p < 0,01$  als hochsignifikant (\*\*) und bei  $p < 0,001$  als höchst signifikant (\*\*\*) (54)

### 4.5.3 lineare Regressionsanalyse (LR)

Die lineare Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren zur Analyse der Relation zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen. Die abhängige Variable entspricht der Zielgröße Y (z.B. % pH<4). Es wird mithilfe der LR überprüft, wie hoch der Anteil der Varianz der Zielgröße Y ist, der sich durch die unabhängigen Variablen (Einflussfaktoren)  $X_{1, 2, 3 \dots}$  (z.B. den RUÖS) erklären oder vorhersagen läßt. Das Maß des Einflusses der unabhängigen Variablen  $X_{1, 2, 3 \dots}$  auf die abhängige Zielgröße Y wird durch den standardisierten Regressionskoeffizient  $\beta_{1, 2, 3 \dots}$  ausgedrückt. Dieser kann Werte zwischen 0 und 1 einnehmen und drückt aus, in welchem Maß sich die Zielgröße Y verändert, wenn die unabhängige Variable X einen anderen Wert einnimmt. Je näher der Regressionskoeffizient  $\beta$  bei 0 liegt, desto weniger Einfluss und je näher er bei 1 liegt desto größer sein Einfluss auf die Varianz der Zielgröße Y.

$$Y = \beta_0 a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots$$

Die Regressionskonstante a entspricht dem Wert der Zielgröße Y, wenn die unabhängigen Variablen den Wert 0 aufweisen. Ob die unabhängige Variable X tatsächlich einen Einfluss auf die Zielgröße hat, wird durch das Signifikanzniveau p des Regressionskoeffizienten  $\beta$  ausgedrückt. Ein p-Wert <0,05 wird als signifikant angesehen (54)

### 4.5.4 Explorative Faktorenanalyse

Die Faktorenanalyse ist ein datenreduzierendes statistisches Verfahren, das der Ermittlung und Darstellung des Zusammenhangs mehrerer empirischer Variablen dient. Das Ziel der Faktorenanalyse ist es, Zusammenhänge zwischen Variablen aufzudecken und diesen zugrunde liegenden oder verbindenden Komponenten, sog. Faktoren zuzuordnen. Hierzu wird eine Korrelationsmatrix erstellt, in der alle Variablen miteinander korreliert werden. Den jeweiligen Korrelationen wird der entsprechende Korrelationskoeffizient (r) und das Signifikanzniveau (p) zugeordnet. Der Korrelationskoeffizient wird wie folgt bewertet: 0,2 bis 0,4 als schwache, 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und >0,7 als starke Korrelation. Signifikant sind Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ . Anschließend werden die Variablen abhängig von den Ergebnissen der Korrelationsmatrix in statistische zusammenhängende Gruppen unterteilt und den entsprechenden Faktoren zugeordnet. Die Angabe, in welchem Ausmaß die Variablen Einfluss auf die Varianz des Faktors ausüben erfolgt mittels der sog. Faktorladung. Die Faktorladungen haben einen Wertbereich von -1 bis +1, je höher die Faktorladung desto stärker der Zusammenhang zwischen Test und gemeinsamem Faktor. Der KMO-(Kaiser, Meyer und Olkin)-Wert ist ein Maß für Größe der partiellen Korrelationen der Variablen. Ein Wert > 0,7 ist als gut zu werten. (54)

#### 4.5.5 ROC-Analyse

Bei der Receiver-Operating-Characteristics- oder ROC-Analyse handelt es sich um eine statistische Methode, um die Fähigkeit eines diagnostischen Tests zu beurteilen, zwischen zwei Krankheitszuständen zu unterscheiden. Die ROC-Kurve bildet die Wertepaare von Sensitivität und 1-Spezifität eines diagnostischen Parameters/Tests einer bestimmten Zielgröße (z.B. des DeMeester-Scores) ab. Ein diagnostischer Test weist eine hohe Trennschärfe zwischen zwei Krankheitszuständen auf, je größer der Abstand der gebildeten ROC-Kurve von der Zufallswahrscheinlichkeits-Diagonalen (von links unten nach rechts oben) ist. Als Maß für die Güte des Tests wird die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under Curve) herangezogen. Die AUC nimmt hierbei Werte zwischen 0,5 und 1 an. Ein Wert von 0,5 entspricht der reinen Zufallswahrscheinlichkeit, Höhere Werte weisen auf eine bessere Güte /Trennschärfe hin. (55, 56)

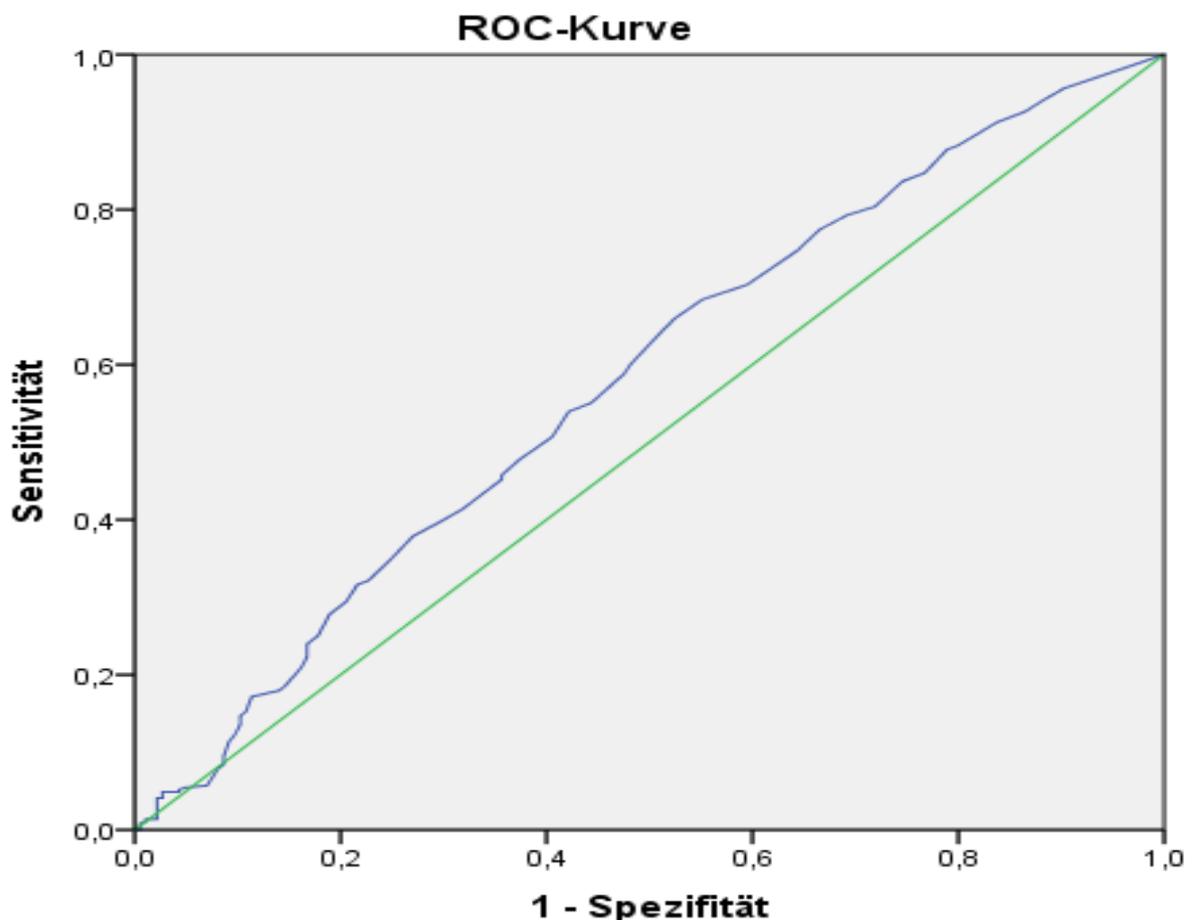


Abbildung 1: ROC-Beispielkurve

ROC-Kurve des Vermögens eines diagnostischen Testes zwischen richtig positiv (Sensitivität) und falsch positiv (1-Spezifität) diagnostizierten Patienten zu unterscheiden.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) spiegelt die Güte des diagnostischen Testes wider. Die Diagonale entspricht der Zufallswahrscheinlichkeit von 0,5, dass das Testergebnis richtig oder falsch zugeordnet wird. Je größer die AUC, desto besser ist das Vermögen des Tests, eine Diagnose richtig zu diskriminieren. (55, 56)

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenpopulation

Die primäre Datenerhebung umfasste die Befunde von 989 Patienten. 317 Patienten wurden aufgrund des Nichterfüllens der Ein- und/oder Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen. 672 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. 121 (18,0%) dieser Patienten wiesen im Befund der Ösophagusmanometrie eine primäre Motilitätsstörung auf. Die Befunde ordnen sich folgenden Diagnosen zu:

1. Achalasie: 4 Patienten (3,3%)
2. Nussknacker- Ösophagus: 28 Patienten (23,1%)
3. diffuser Ösophagusspasmus: 89 Patienten (73,6%)

Die Patienten mit dem Nachweis einer primären Motilitätsstörung der Speiseröhre wurden in den weiteren Analysen der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

N = 551 Patienten wiesen keine primäre Motilitätsstörung auf und wurden in die weiteren Betrachtungen der vorliegenden Studie aufgenommen. Diese Patienten bilden die für die Analysen verwendete Gesamtpatientenpopulation.

### 5.2 Demographische Daten

#### 5.2.1 Demographische Daten der gesamten Patientenpopulation

Die Geschlechterverteilung ist mit n=266 (48,3%) Frauen und n=285 (51,7%) Männern nahezu ausgewogen. Das Durchschnittsalter der Patientenpopulation beträgt 53,4 Jahre, die Standardabweichung +/- 13,3 Jahre, der Median 54,0 Jahre.

**Tabelle 5: Median, Mittelwert und Signifikanzniveau des Vergleichs Alter Männer und Frauen der Gesamtpopulation**

<b>Geschlecht</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>weiblich</b>	266	55,3	13,4	56,0
<b>männlich</b>	285	51,6	13,1	51,0
<b>p-Wert</b>			0,001***	

## 5.2.2 Subgruppenanalyse

### 5.2.2.1 Unterteilung und Vergleiche des Alters innerhalb des Gesamtkollektivs unterteilt nach normalem und pathologischem DeMeester-Score sowie Geschlecht

Die 551 Patienten wurden anhand des mittels pH-Metrie ermittelten DeMeester-Scores (Cut-off-Wert normal  $\leq 14,72$ ). in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit und ohne pathologisch gesteigertem sauren Reflux.

**Tabelle 6: Vierfeldertafel -Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologischer pH-Metrie hinsichtlich des Geschlechts**

<b>Geschlecht</b>	<b>DeMeester-Score NORMAL</b>	<b>DeMeester-Score PATHOLOGISCH</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Weiblich</b>	94 (50,8%)	172 (47%)	266 (48,3%)
<b>Männlich</b>	91 (49,2%)	194 (53%)	285 (51,7%)
<b>Gesamt</b>	185 (100,00%)	366 (100,00%)	551 (100%)

Bei der Vierfeldertafel wurde ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

Der p-Wert liegt bei 0,4. Die Anteile der DeMeester-Score-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zu den Geschlechtern nicht signifikant.

**Tabelle 7: Demographische Daten (N, mittleres Alter) sowie Mittelwert und Signifikanzniveau des Vergleichs des Alters der Gesamtpopulation unterteilt anhand des DeMeester-Scores in Patienten mit und ohne pathologischen Reflux.**

<b>DeMeester-Score</b>		<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>DeMeester-Score NORMAL</b>	185	54,8	13,8	55,0
<b>DeMeester-Score PATHOL.</b>	366	52,7	13,1	53,0
<b>p-Wert</b>	0,04*			

### 5.2.2.2 Unterteilung und Vergleiche der Gesamtpopulation nach prozentualem Anteil der Zeit mit pH<4 im Liegen normal / pathologisch sowie Geschlecht

Die Gesamtpopulation wird nach normalem und pathologischem prozentualen Anteil der Zeit mit pH<4 im Liegen unterteilt (Cut off <2.7%.)

**Tabelle 8 Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologischer pH-Metrie liegend hinsichtlich des Geschlechts**

<b>Geschlecht</b>	<b>% pH&lt;4 liegend NORMAL</b>	<b>% pH&lt;4 liegend PATHOLOGISCH</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Weiblich</b>	127 (48,5%)	139 (48,1%)	266 (48,3%)
<b>männlich</b>	135 (51,5%)	150 (51,9%)	285 (51,7%)
<b>Gesamt</b>	262 (100%)	289 (100%)	551 (100%)

Bei der Vierfeldertafel wurde ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

Der p-Wert liegt bei 0,9. Die Anteile der DeMeester-Score-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zu den Geschlechtern nicht signifikant.

**Tabelle 9: Demographische Daten (N, mittleres Alter) sowie Mittelwert und Signifikanzniveau des Vergleichs des Alters der Gesamtpopulation unterteilt nach % pH<4 liegend in Patienten mit und ohne pathologischen Reflux im Liegen.**

<b>% pH&lt;4 liegend</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>NORMAL</b>	262	54,2	13,2	55,0
<b>PATHOL</b>	289	52,7	13,5	52,0
<b>p-Wert</b>		0,13		

### 5.3 Deskriptive Statistik der Verteilung und Vergleiche der pH-metrischen und manometrischen Befunde

Im Folgenden werden die Verteilungen und Vergleiche der Patientenpopulation anhand der Befunde der pH-Metrie sowie der Parameter der Ösophagusmanometrie dargestellt.

Die deskriptive statistische Analyse gliedert sich in folgende Schwer- und Unterpunkte, zugeordnet zu folgenden Fragestellungen:

### Fragestellungen 2 und 3:

#### pH-Metrie

1. Verteilung der Patienten nach pathologischer oder unauffälliger pH-Metrie sowie den Ösophagusmanometrie-Parametern pathologisch/normal mittels Vierfeldertafeln
2. Vergleiche der Befunde anhand der Unterteilung der Patientenpopulation nach dem Befund der pH-Metrie (pathologisch vs. normal)

#### Ösophagusmanometrie

1. Vergleiche der Unterteilung der Gesamtpopulation nach den Befunden der Ösophagusmanometrie-Parameter (normal vs. pathologisch)
2. Lineare Regressionsanalyse des Einflusses der Ösophagusmanometrie-Parameter auf die ösophageale Säureexposition

### Fragestellung 4:

#### pH-Metrie

1. Verteilung nach den Befunden der pH-Metrie in liegender bzw. aufrechter Körperposition sowie den Ösophagusmanometrie-Parametern pathologisch/normal mittels Vierfeldertafeln
2. Vergleiche der Unterteilung der Gesamtpatientenpopulation nach den Befunden der pH-Metrie in liegender und aufrechter Körperposition
3. Lineare Regressionsanalyse des Einflusses der Ösophagusmanometrie-Parameter auf die ösophageale Säureexposition

### Fragestellungen 5 und 6:

#### Symptomatologie und Kumulativscore

1. Darstellung der Ergebnisse und Vergleiche des Symptomfragebogens der Gesamtpopulation anhand der Unterteilung nach den Ergebnissen der pH-Metrie
2. Darstellung der Ergebnisse und Vergleiche des Symptomfragebogens der Gesamtpopulation anhand der Unterteilung nach den Ergebnissen der pH-Metrie im

Liegen

3. Korrelations- und Faktorenanalyse der im Symptomfragebogen erfassten Symptome und Ermittlung einer möglichen Symptomgruppe für den Entwurf eines GERD-Scores
4. ROC-Analyse des GERD-Scores hinsichtlich seines Diskriminierungsvermögens einer pathologischen pH-Metrie

### 5.3.1 Verteilung der Gesamtpopulation unterteilt nach der Beurteilung der pH-Metrie sowie den Parametern der Ösophagusmonometrie

#### 5.3.1.1 Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters

**Tabelle 10: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologischer pH-Metrie hinsichtlich eines normalen oder pathologisch erniedrigten Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters.**

	<b>DeMeester-Score PATHOLOGISCH</b>	<b>DeMeester-Score NORMAL</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ruhedruck UÖS PATHOLOGISCH</b>	97 (26,5%)	13 (7%)	110 (20%)
<b>Ruhedruck UÖS NORMAL</b>	269 (73,5%)	172 (93%)	441 (80%)
<b>Gesamt</b>	366 (100,00%)	185 (100,00%)	551 (100%)

Sensitivität	26,5%
Spezifität	93,0%
PPV	88,2%
NPV	39,0%

Bei den Vierfeldertafeln wurde ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DeMeester-Score und Ruhedruck des UÖS auf. Die Anteile der DeMeester-Score-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zu den RUÖS Gruppen signifikant.

### 5.3.1.2 distale Kontraktionsamplitude

Tabelle 11: Vierfeldertafel -Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologische pH-Metrie hinsichtlich einer normalen oder pathologisch erniedrigten distalen Amplitude.

	DeMeester-Score PATHOLOGISCH	DeMeester-Score NORMAL	Gesamt
<b>Amplitude distal PATHOLOGISCH</b>	76 (20,8%)	14 (7,6%)	90 (16,3%)
<b>Amplitude distal NORMAL</b>	290 (79,2%)	171 (92,4%)	461 (83,7%)
<b>Gesamt</b>	366 (100%)	185 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	20,8%
Spezifität	92,4%
PPV	84,4%
NPV	37,1%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DeMeester-Score und der distalen Kontraktionsamplitude auf. Die Anteile der DeMeester-Score-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zur distalen Kontraktionsamplitude-Gruppe signifikant.

### 5.3.1.3 Qualität der Ösophagusmotilität

Tabelle 12: Vierfeldertafel -Absolute und relative Verteilung der Patienten mit und ohne pathologische pH-Metrie hinsichtlich einer normalen oder ineffektiven Ösophagusmotilität.

	DeMeester-Score PATHOLOGISCH	DeMeester-Score NORMAL	Gesamt
<b>Ineffektive Ösophagusmot.</b>	87 (23,8%)	20 (10,8%)	107 (19,4%)
<b>Normale Ösophagusmot.</b>	279 (76,2%)	165 (89,2%)	444 (80,6%)
<b>Gesamt</b>	366 (100%)	185 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	23,8%
Spezifität	89,2%
PPV	81,3%
NPV	37,2%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DeMeester-Score und IEM auf. Die Anteile der DeMeester-Score-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zur IEM-Gruppe signifikant.

### 5.3.2 Vergleiche der Gesamtpopulation unterteilt nach der Beurteilung der pH-Metrie

**Tabelle 13:** Vergleiche der wichtigsten manometrischen Befunde der Gesamtpopulation unterteilt nach normalem und pathologischem DeMeester-Score.

DeMeester-Score		distale Ampl.	RUÖS
<b>DeMeester-Score NORMAL</b> N=185	Mittelwert	87,0	13,9
	Standardabweichung	33,3	3,4
	Median	86,0	13
<b>DeMeester-Score PATHOL.</b> N=366	Mittelwert	74,5	12,3
	Standardabweichung	36,6	6,4
	Median	71,5	12
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***

### 5.3.3 Vergleiche in der Gesamtpopulation, unterteilt nach den Befunden der ösophagonometrischen Parameter (RUÖS, distale Amplitude, Ösophagusmotilität)

#### 5.3.3.1 Ruhedruck des Unteren Ösophagusphinkters (RUÖS)

**Tabelle 14:** Vergleiche der pH- und manometrischen Befunde der Patienten mit normalem und pathologischem Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters.

RUÖS		distale Ampl.	DeMeester	pH gesamt
<b>Ruhedruck UÖS NORMAL</b> N=441	Mittelwert	82,7	29,4	7,9
	Standardabweichung	34,4	35,2	10,1
	Median	83,0	20,0	5,0
<b>Ruhedruck UÖS PATHOLOGISCH</b> N=110	Mittelwert	62,4	49,5	13,5
	Standardabweichung	37,9	44,4	11,9
	Median	57,5	36,3	10,0
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***	0,000***

### 5.3.3.2 Distale Kontraktionsamplitude

Tabelle 15: Vergleich der pH- und manometrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologisch erniedrigter distaler Amplitude.

distaleAmplitude		RUÖS	DeMeester	pH gesamt
<b>Amplitude distal NORMAL</b> N=461	Mittelwert	13,2	29,5	8,0
	Standardabweichung	5,8	34,2	9,9
	Median	13,0	20,8	5,4
<b>Amplitude distal PATHOLOGISCH</b> N=90	Mittelwert	10,5	53,5	14,1
	Standardabweichung	3,8	49,1	13,0
	Median	10,00	40,6	11,9
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***	0,000***

### 5.3.3.2.1 Ösophagusmotilität

Tabelle 16: Vergleiche der pH- und manometrischen Befunde der Patienten mit ineffektiver und normaler Ösophagusmotilität

IEM		RUÖS	DeMeester	pH gesamt
<b>Normale Ösophagusmotilität</b> N=444	Mittelwert	13,4	30,2	8,2
	Standardabweichung	5,9	36,4	10,5
	Median	13,0	20,6	5,4
<b>Ineffektive Ösophagusmotilität</b> N=107	Mittelwert	10,3	46,4	12,4
	Standardabweichung	3,5	42,2	10,8
	Median	10,0	35,8	9,4
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***	0,000***

### 5.3.4 Unterteilung des Gesamtkollektives nach normalem und pathologischem prozentualem Anteil der Zeit mit pH<4 in liegender und aufrechter Körperposition

Die Unterteilung des Gesamtkollektives nach normalem und pathologischem prozentualen Anteil der Zeit pH <4 in liegender und aufrechter Körperposition dient dem Gewinn an Information über die Besonderheiten des Refluxes in Abhängigkeit der Körperposition, insbesondere bei Reflux im Liegen. Da die Patienten angewiesen wurden, den Zeitpunkt des Beginns der Nachtruhe festzuhalten, kann die Angabe des % pH<4 im Liegen mit der Aufzeichnung des ösophagealen pH-Wertes während der Nacht gleichgesetzt werden.

### 5.3.4.1 Verteilung der Gesamtpopulation nach normalem und pathologischem % pH<4 liegend nach den Parametern der Ösophagomanometrie

#### 5.3.4.1.1 Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters

Tabelle 17: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH <4 liegend hinsichtlich eines normalen oder pathologisch erniedrigten Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters

	% pH< 4 liegend PATHOLOGISCH	% pH< 4 liegend NORMAL	Gesamt
<b>Ruhedruck UÖS PATHOLOGISCH</b>	82 (28,4%)	28 (10,7%)	110 (20,2%)
<b>Ruhedruck UÖS NORMAL</b>	207 (71,6%)	234 (89,3%)	441 (79,8%)
<b>Gesamt</b>	289 (100%)	262 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	28,4%
Spezifität	89,3%
PPV	74,6%
NPV	53,1%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem % pH<4 liegend und Ruhedruck des UÖS auf. Die Anteile der % pH<4 liegend-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zu den RUÖS Gruppen signifikant.

#### 5.3.4.1.2 distale Kontraktionsamplitude

Tabelle 18: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 liegend hinsichtlich einer normalen oder pathologisch erniedrigten distalen Amplitude.

	% pH<4 liegend PATHOLOGISCH	% pH<4 liegend NORMAL	Gesamt
<b>Amplitude distal PATHOLOGISCH</b>	68 (23,5%)	22 (8,4%)	90 (16,3%)
<b>Amplitude distal NORMAL</b>	221 (76,5%)	240 (91,6%)	461 (83,7%)
<b>Gesamt</b>	289 (100%)	262 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	23,5%
Spezifität	91,6%
PPV	75,6%
NPV	52,1%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem % pH<4 liegend und der distalen Kontraktionsamplitude auf. Die Anteile der % pH<4 liegend - Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zur distalen Kontraktionsamplitude-Gruppe signifikant.

### 5.3.4.1.3 Qualität der Ösophagusmotilität

**Tabelle 19: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 liegend hinsichtlich einer normalen oder ineffektiven Ösophagusmotilität.**

	<b>% pH&lt; 4 liegend PATHOLOGISCH</b>	<b>% pH&lt; 4 liegend NORMAL</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ineffektive Ösophagusmot.</b>	74 (25,6%)	33 (12,6%)	107 (19,4%)
<b>Normale Ösophagusmot.</b>	215 (74,4%)	229 (87,4%)	444 (80,6%)
<b>Gesamt</b>	290 (100%)	261 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	25,6%
Spezifität	87,4%
PPV	69,2%
NPV	51,6%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem % pH<4 liegend und IEM auf. Die Anteile der % pH<4 liegend -Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zur IEM-Gruppe signifikant.

### 5.3.4.2 Verteilung der Gesamtpopulation nach normalem und pathologischem % pH<4 aufrecht nach den Parametern der Ösophagomanometrie

#### 5.3.4.2.1 Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters

Tabelle 20: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 aufrecht hinsichtlich eines normalen oder pathologisch erniedrigten Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters

	% pH<4 aufrecht PATHOLOGISCH	% pH<4 aufrecht NORMAL	Gesamt
<b>Ruhedruck UÖS PATHOLOGISCH</b>	81 (30,3%)	29 (10,2%)	110 (20%)
<b>Ruhedruck UÖS NORMAL</b>	186 (69,7%)	255 (89,8%)	441 (80%)
<b>Gesamt</b>	267 (100%)	284 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	30,3%
Spezifität	89,8%
PPV	73,6%
NPV	57,8%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem % pH<4 aufrecht und Ruhedruck des UÖS auf. Die Anteile der % pH<4 aufrecht-Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zu den RUÖS Gruppen signifikant.

#### 5.3.4.2.2 distale Kontraktionsamplitude

Tabelle 21: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 aufrecht hinsichtlich einer normalen oder pathologisch erniedrigten distalen Kontraktionsamplitude

	% pH<4 aufrecht PATHOLOGISCH	% pH<4 aufrecht NORMAL	Gesamt
<b>Amplitude distal PATHOLOGISCH</b>	62 (23,2%)	28 (9,9%)	90 (16,3%)
<b>Amplitude distal NORMAL</b>	205 (76,8%)	256 (90,1%)	461 (83,7%)
<b>Gesamt</b>	267 (100%)	284 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	23,2%
Spezifität	90,1%
PPV	68,9%
NPV	55,5%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem % pH<4 aufrecht und der distalen Kontraktionsamplitude auf. Die Anteile der % pH<4 aufrecht - Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zur der distalen Kontraktionsamplitude-Gruppe signifikant.

### 5.3.4.2.3 Qualität der Ösophagusmotilität

**Tabelle 22: Vierfeldertafel - Absolute und relative Verteilung der Patienten mit normalem und pathologischem Anteil der Zeit mit pH<4 aufrecht hinsichtlich einer normalen oder ineffektiven Ösophagusmotilität.**

	<b>% pH&lt;4 aufrecht PATHOLOGISCH</b>	<b>% pH&lt;4 aufrecht NORMAL</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ineffektive Ösophagusmot.</b>	70 (26,2%)	37 (13%)	107 (19,4%)
<b>Normale Ösophagusmot.</b>	197 (73,8%)	247 (87%)	444 (80,6%)
<b>Gesamt</b>	267 (100%)	284 (100%)	551 (100%)

Sensitivität	26,2%
Spezifität	87,0%
PPV	65,4%
NPV	55,6%

Der p-Wert liegt bei 0,000. Ein  $p < 0,05$  zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem % pH<4 aufrecht und IEM auf. Die Anteile der % pH<4 aufrecht -Gruppe unterscheiden sich bezüglich der Zuordnung zur IEM-Gruppe signifikant.

### 5.3.4.3 Vergleiche der Gesamtpopulation, Unterteilung nach % pH<4 liegend bzw. aufrecht

#### 5.3.4.3.1 % pH<4 liegend

Tabelle 23: Vergleiche der manometrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologischer pH-Metrie im Liegen.

% pH<4 liegend		RUÖS	distale Ampl.
<b>NORMAL</b> N=262	Mittelwert	14,1	85,2
	Standardabweichung	7,1	33,9
	Median	13,0	83,5
<b>PATHOL</b> N=289	Mittelwert	11,6	72,8
	Standardabweichung	3,5	36,9
	Median	11,0	69,0
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***

#### 5.3.4.3.2 % pH<4 aufrecht

Tabelle 24: Vergleiche der manometrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologischer pH-Metrie in aufrechter Körperposition.

% pH<4 aufrecht		RUÖS	distale Ampl.
<b>NORMAL</b> N=284	Mittelwert	13,9	85,9
	Standardabweichung	6,7	35,2
	Median	13,0	84,5
<b>PATHOL</b> N=267	Mittelwert	11,7	71,0
	Standardabweichung	3,9	35,3
	Median	11,0	68,0
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***

### 5.3.4.4 Vergleiche der Gesamtpopulation unterteilt nach den Parametern der Ösophagusmanometrie bezüglich % pH <4 liegend und aufrecht

#### 5.3.4.4.1 Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters

Tabelle 25: Vergleiche der pH-metrischen Befunde der Patienten mit normalem und pathologischem Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters

RUÖS		pH liegend	pH aufrecht
NORMAL N=441	Mittelwert	6,8	8,4
	Standardabweichung	12,4	9,7
	Median	2,0	5,6
PATHOLOGISCH N=110	Mittelwert	12,8	13,4
	Standardabweichung	14,6	11,9
	Median	8,2	10,0
p-Wert		0,000***	0,000***

#### 5.3.4.4.2 Distale Kontraktionsamplitude

Tabelle 26: Vergleich der pH-metrischen Befunde der Patienten mit normaler und pathologisch erniedrigter distaler Amplitude. Distale Amplitude		pH liegend	pH aufrecht
Amplitude distal NORMAL N=461	Mittelwert	6,9	8,5
	Standardabweichung	12,3	9,5
	Median	2,3	6,0
Amplitude distal PATHOLOGISCH N=90	Mittelwert	13,4	13,9
	Standardabweichung	15,5	13,2
	Median	8,4	10,6
p-Wert		0,000***	0,000***

#### 5.3.4.4.3 Qualität der Ösophagusmotilität

Tabelle 27: Vergleiche der pH-metrischen Befunde der Patienten mit ineffektiver und normaler Ösophagusmotilität

IEM		pH liegend	pH aufrecht
Normale Ösophagusmotilität N=444	Mittelwert	7,2	8,6
	Standardabweichung	12,9	10,0
	Median	2,3	5,9
Ineffektive Ösophagusmotilität N=107	Mittelwert	11,0	12,6
	Standardabweichung	13,2	11,2
	Median	7,0	9,7
p-Wert		0,000***	0,000***

### 5.3.5 Lineare Regressionsanalyse des Einflusses des Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters und der distalen Amplitude auf die ösophageale Säureexposition

Für die drei abhängigen Variablen %pH gesamt, liegend und aufrecht wird eine lineare Regressionsanalyse bezüglich der ÖSM-Parameter RUÖS und distale Amplitude durchgeführt. Ineffektive Ösophagusmotilität wird nicht mit in die Regressionsanalyse einbezogen, da die Diagnose einer ineffektiven Ösophagusmotilität u.a. auf der Beurteilung der distalen Amplitude beruht und hiermit eine Überschneidung der Parameter ineffektive Ösophagusmotilität und distale Amplitude gegeben wäre.

#### 5.3.5.1 % pH<4 gesamt

**Tabelle 28: Regressionskoeffizient der unabhängigen Variablen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und Amplitude distal, Standardfehler und Signifikanzniveau p der Regressionskoeffizienten bezogen auf die Zielgröße % pH<4 gesamt**

		c				
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta		
	B					
1	(Konstante)	15,495	1,342		11,542	0,000
	<b>RUÖS</b>	-0,229	0,081	-0,121	-2,821	0,005
	<b>distale Ampl.</b>	-0,046	0,013	-0,154	-3,590	0,000

abhängige Variable: pH gesamt; Einflußvariablen distale Amplitude, RUÖS

Alle Eigenschaften sind signifikant und haben damit Einfluss auf die abhängige Variable % pH <4 gesamt. Der RUÖS und die distale Amplitude haben einen signifikant negativen Einfluss auf den % pH <4 gesamt. Der R-Quadrat-Wert liegt bei 0,047 und die damit erklärte Varianz bei ca. 5%.

### 5.3.5.2 % pH<4 liegend

**Tabelle 29: Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und Amplitude distal, Standardfehler, Signifikanzniveau p und Konfidenzintervall der Regressionskoeffizienten bezogen auf die Zielgröße % pH<4 liegend**

Koeffizienten <sup>a</sup>						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta		
	B					
1	(Konstante)	15,279	1,652		9,247	0,000
	<b>RUÖS</b>	-0,285	0,100	-0,123	-2,851	0,005
	<b>distale Ampl.</b>	-0,047	0,016	-0,128	-2,978	0,003

abhängige Variable: pH liegend; Einflußvariablen distale Amplitude, RUÖS

Alle Eigenschaften sind signifikant und haben damit Einfluss auf die abhängige Variable % pH<4 liegend. Der RUÖS und die distale Amplitude haben einen signifikant negativen Einfluss auf den % pH<4 liegend. Der R-Quadrat-Wert liegt bei 0,039 und die damit erklärte Varianz bei ca. 4%.

### 5.3.5.3 % pH<4 aufrecht

**Tabelle 30: Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und Amplitude distal, Standardfehler, Signifikanzniveau p und Konfidenzintervall der Regressionskoeffizienten bezogen auf die Zielgröße % pH<4 aufrecht**

Koeffizienten <sup>a</sup>						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta		
	B					
1	(Konstante)	15,095	1,308		11,542	0,000
	<b>RUÖS</b>	-0,193	0,079	-0,105	-2,442	0,015
	<b>distale Ampl.</b>	-0,041	0,012	-0,142	-3,302	0,001

abhängige Variable: pH aufrecht; Einflußvariablen distale Amplitude, RUÖS

Alle Eigenschaften sind signifikant und haben damit Einfluss auf die abhängige Variable % pH<4 aufrecht. Der RUÖS und die distale Amplitude haben einen signifikant negativen Einfluss auf den % pH<4 aufrecht. Der R-Quadrat-Wert liegt bei 0,038 und die damit erklärte Varianz bei ca. 4%.

## 5.4 Symptomatologie

Dieser Teil der statistischen Betrachtung beschäftigt sich ausführlich mit den Zusammenhängen der Angabe von Häufigkeit und Schwere ausgewählter gastrointestinaler Symptome in den Symptomfragebögen und den objektiven Befunden pH-Metrie und Ösophagusmanometrie. Er gliedert sich in folgende Unterpunkte:

1. Darstellung der Symptommhäufigkeiten und Mittelwerte der Symptomscores der gesamten Patientenpopulation
2. Vergleiche der Symptomscores der Patientensubgruppen, unterteilt nach pathologischer und normaler pH-Metrie
3. Vergleiche der Symptomscores der Patientensubgruppen, unterteilt nach pathologischer und normaler pH-Metrie im Liegen
4. Korrelations- und Faktorenanalyse der Symptome und Entwurf eines GERD-Scores
5. ROC-Analyse des GERD-Scores hinsichtlich seines Unterscheidungsvermögens zwischen normaler und pathologischer pH-Metrie

### 5.4.1 Symptommhäufigkeitsangaben und Symptomscores der gesamten Patientenpopulation

**Tabelle 31: Häufigkeiten der Angabe von Symptomen der Gesamtpatientenpopulation; absolute und relative Anzahl der Patienten, geordnet nach der Häufigkeit mit der gastrointestinale Symptome angegeben wurden; Mittelwert und Standardabweichung der Symptomscores**

Symptom	DeMeester-Score GESAMT n=551		
	Anzahl der Patienten mit Angabe von Symptomen	MW ± SD des Symptomscores	Anzahl der Patienten ohne Angabe von Symptomen
<b>Sodbrennen gesamt</b>	484 (87,8%)	12,5 ± 9,4	67 (12,2%)
<b>Sodbrennen tags</b>	460 (83,5%)	6,8 ± 5,3	91 (16,5%)
<b>Sodbrennen nachts</b>	403 (73,1%)	5,8 ± 5,6	148 (26,9%)
<b>Verschlechterung beim Vornüberbeugen</b>	393 (71,3%)	7,0 ± 6,6	158 (28,7%)
<b>Retrosternales Brennen</b>	362 (65,7%)	5,0 ± 5,3	189 (34,3%)
<b>Saures Aufstoßen</b>	357 (64,8%)	4,2 ± 4,8	194 (35,2%)
<b>Brennen im Oberbauch</b>	296 (53,7%)	3,9 ± 5,0	255 (46,3%)
<b>Übelkeit</b>	271 (49,2%)	2,8 ± 4,3	280 (50,8%)
<b>Heiserkeit/Husten/AWI</b>	266 (48,3%)	3,5 ± 5,2	285 (51,7%)
<b>Retrosternaler Schmerz</b>	221 (40,2%)	4,3 ± 5,2	230 (59,8%)
<b>Schluckbeschwerden</b>	205 (37,2%)	2,1 ± 3,9	346 (62,8%)

## 5.4.2 Symptommhäufigkeitsangaben und Vergleiche der Symptomscores der Patienten mit pathologischer und normaler pH-Metrie

Tabelle 32: Absolute und relative Anzahl der Patienten mit pathologischem und normalem DeMeester-Score, Mittelwert und Standardabweichung des jeweiligen Symptomscores

Symptom	DeMeester-Score PATHOLOGISCH n=366			DeMeester-Score NORMAL n=185		
	Patienten mit Symptom	MW ± SD	Patienten ohne Symptom	Patienten mit Symptom	MW ± SD	Patienten ohne Symptom
<b>Sodbrennen gesamt</b>	333 (91,1%)	13,6 ± 9,4	33 (8,9%)	151 (81,6%)	10,4 ± 9,0	34 (18,4%)
<b>Sodbrennen tags</b>	322 (87,9%)	7,4 ± 5,4	44 (12,1%)	138 (74,6%)	5,6 ± 5,1	47 (25,4%)
<b>Sodbrennen nachts</b>	282 (77,0%)	6,2 ± 5,6	84 (23%)	121 (65,4%)	4,8 ± 5,4	64 (34,6%)
<b>Verschlech- terung beim Vornüber- beugen</b>	270 (73,8%)	7,4 ± 6,6	96 (26,2%)	123 (66,5%)	6,3 ± 6,6	62 (33,5%)
<b>Retrosternales Brennen</b>	249 (68,0%)	5,1 ± 5,2	117 (32%)	117 (63,2%)	4,9 ± 5,5	68 (36,8%)
<b>Saures Aufstoßen</b>	245 (66,9%)	4,4 ± 4,9	121 (33,1%)	112 (60,5%)	3,6 ± 4,5	73 (39,5%)
<b>Retrosternale Schmerzen</b>	212 (58,0%)	3,9 ± 4,7	154 (42%)	119 (64,3%)	4,9 ± 5,9	76 (35,7%)
<b>Brennen im Oberbauch</b>	189 (51,6%)	3,6 ± 4,9	177 (48,4%)	107 (57,8%)	4,4 ± 5,3	78 (42,2%)
<b>Übelkeit</b>	164 (44,8%)	2,4 ± 4,0	202 (55,2%)	107 (57,8%)	3,6 ± 4,9	78 (42,2%)
<b>Heiserkeit / Husten</b>	172 (47,0%)	3,4 ± 5,1	194 (53%)	94 (50,8%)	3,8 ± 5,3	91 (49,2%)
<b>Schluckbe- schwerden</b>	130 (35,5%)	1,8 ± 3,6	236 (64,5%)	75 (40,5%)	2,6 ± 4,5	110 (59,5%)

**Tabelle 33: Median und Mittelwerte sowie Vergleiche der Symptom- und Kumulativscores zwischen Patienten mit normalem und pathologischem DeMeester-Score.**

DeMeester-Score		Sodbrennen gesamt	Sodbrennen tags	Sodbrennen nachts
<b>NORMAL</b> N=185	Mittelwert	10,4	5,6	4,9
	Standardabweichung	9,0	5,0	5,4
	Median	9,0	6,0	3,0
<b>PATHOL.</b> N=366	Mittelwert	13,6	7,4	6,2
	Standardabweichung	9,4	5,4	5,6
	Median	12,0	6,0	6,0
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***	0,003**
DeMeester-Score		Saures Aufstoßen	Retrosternales Brennen	Schluckbeschwerden
<b>NORMAL</b> N=185	Mittelwert	4,9	4,9	2,6
	Standardabweichung	5,5	5,5	4,5
	Median	3,0	3,0	0,0
<b>PATHOL.</b> N=366	Mittelwert	5,1	5,1	1,8
	Standardabweichung	5,2	5,2	3,6
	Median	4,0	4,0	0,0
<b>p-Wert</b>		0,04*	0,29	0,1

DeMeester-Score		Verschlechterung beim Vornüberbeugen	Retrosternale Schmerzen	Brennen im Oberbauch
<b>NORMAL</b> N=185	Mittelwert	6,3	4,9	4,4
	Standardabweichung	6,6	5,9	5,3
	Median	4,0	3,0	2,0
<b>PATHOL.</b> N=366	Mittelwert	7,4	3,9	3,6
	Standardabweichung	6,6	4,7	4,9
	Median	6,0	2,0	1,0
<b>p-Wert</b>		0,06	0,27	0,1
DeMeester-Score		Übelkeit	Heiserkeit / Husten	
<b>NORMAL</b> N=185	Mittelwert	3,5	3,8	
	Standardabweichung	4,7	5,3	
	Median	2,0	1,0	
<b>PATHOL.</b> N=366	Mittelwert	2,4	3,4	
	Standardabweichung	4,0	5,1	
	Median	0,0	0,0	
<b>p-Wert</b>		0,001**	0,38	

### 5.4.3 Vergleich der Symptomscores aller Patienten, unterteilt nach normalem oder pathologischem prozentualen Anteil der Zeit mit pH<4 im Liegen

Tabelle 34: Median und Mittelwerte sowie Vergleiche der Symptom- und Kumulativscores zwischen Patienten mit normalem und pathologischem % pH<4 liegend

% pH<4 liegend		Sodbrennen gesamt	Sodbrennen tags	Sodbrennen nachts
<b>NORMAL</b> N=262	Mittelwert	10,6	5,8	4,8
	Standardabweichung	8,7	5,0	5,3
	Median	9,0	6,0	3,00
<b>PATHOL.</b> N=289	Mittelwert	14,2	7,6	6,6
	Standardabweichung	9,6	5,5	5,7
	Median	14,0	8,0	6,0
<b>p-Wert</b>		0,000***	0,000***	0,000***
% pH<4 liegend		Saures Aufstoßen	Retrosternales Brennen	Schluckbeschwerden
<b>NORMAL</b> N=262	Mittelwert	3,6	4,6	2,6
	Standardabweichung	4,5	5,3	4,4
	Median	2,0	2,0	0,0
<b>PATHOL.</b> N=289	Mittelwert	4,7	5,5	1,6
	Standardabweichung	5,0	5,2	3,3
	Median	3,0	6,0	0,0
<b>p-Wert</b>		0,01*	0,02*	0,02*

% pH<4 liegend		Verschlechterung beim Vornüberbeugen	Retrosternale Schmerzen	Brennen im Oberbauch
<b>NORMAL</b> N=262	Mittelwert	6,4	4,4	4,3
	Standardabweichung	6,4	5,5	5,3
	Median	6,0	2,0	2,0
<b>PATHOL.</b> N=289	Mittelwert	7,5	4,1	3,6
	Standardabweichung	6,8	4,9	4,8
	Median	6,0	2,0	1,0
<b>p-Wert</b>		0,06	0,7	0,1
% pH<4 liegend		Übelkeit	Heiserkeit / Husten	
<b>NORMAL</b> N=262	Mittelwert	3,1	3,7	
	Standardabweichung	4,5	5,1	
	Median	1,0	1,0	
<b>PATHOL.</b> N=289	Mittelwert	2,5	3,4	
	Standardabweichung	4,1	5,2	
	Median	0,0	0,0	
<b>p-Wert</b>		0,09	0,25	

% pH<4 liegend		Erwachen nachts	Beschwerden nach dem Erwachen	Schlafstörungen
<b>NORMAL</b> N=262	Mittelwert	3,8	4,0	4,7
	Standardabweichung	5,3	5,3	6,1
	Median	1,0	1,0	2,0
<b>PATHOL.</b> N=289	Mittelwert	4,8	4,2	4,8
	Standardabweichung	5,4	5,4	5,7
	Median	4,00	2,0	3,0
<b>p-Wert</b>		0,006**	0,6	0,8

## 5.5 Korrelations- und Faktorenanalyse der Symptome und Faktorenbildung für den Entwurf eines GERD-Scores

Die Faktorenanalyse dient der Klärung, in welchem Maße Einzelsymptome miteinander korrelieren bzw. in Zusammenhang stehen, und sich auf Symptomcluster, sog. Faktoren reduzieren lassen, die geeignet sein könnten, eine Refluxerkrankung vorherzusagen.

### 5.5.1.1 Korrelationsanalyse der Einzelsymptome

**Tabelle 35: Matrix der Korrelationen aller Einzelsymptome, Angabe der jeweiligen Korrelationskoeffizienten und des zugehörigen Signifikanzniveaus.**

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Retrosternales Brennen	1	,264**	,501**	,217**	,109*	,593**	,320**	,474**	,326**
2	Schluckbeschwerden	,264**	1	,236**	,203**	,214**	,267**	,142**	,145**	,153**
3	Brennen im Oberbauch	,501**	,236**	1	,281**	,090*	,408**	,291**	,347**	,270**
4	Übelkeit	,217**	,203**	,281**	1	,184**	,259**	,214**	,176**	,212**
5	Heiserkeit / Husten	,109*	,214**	,090*	,184**	1	,143**	,183**	0,058	,112**
6	Schmerzen hinterm Brustbein	,593**	,267**	,408**	,259**	,143**	1	,411**	,321**	,242**
7	Verschlechterung beim Vornüberbeugen	,320**	,142**	,291**	,214**	,183**	,411**	1	,389**	,260**
8	Sodbrennen gesamt	,474**	,145**	,347**	,176**	0,058	,321**	,389**	1	,530**
9	Saures Aufstoßen	,326**	,153**	,270**	,212**	,112**	,242**	,260**	,530**	1

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

In der Strukturmatrix ergeben sich verschiedene Kombinationsmöglichkeiten der Symptomvariablen, die einen möglichen statistischen Zusammenhang miteinander aufweisen und den Faktoren 1-9 zugeordnet werden.

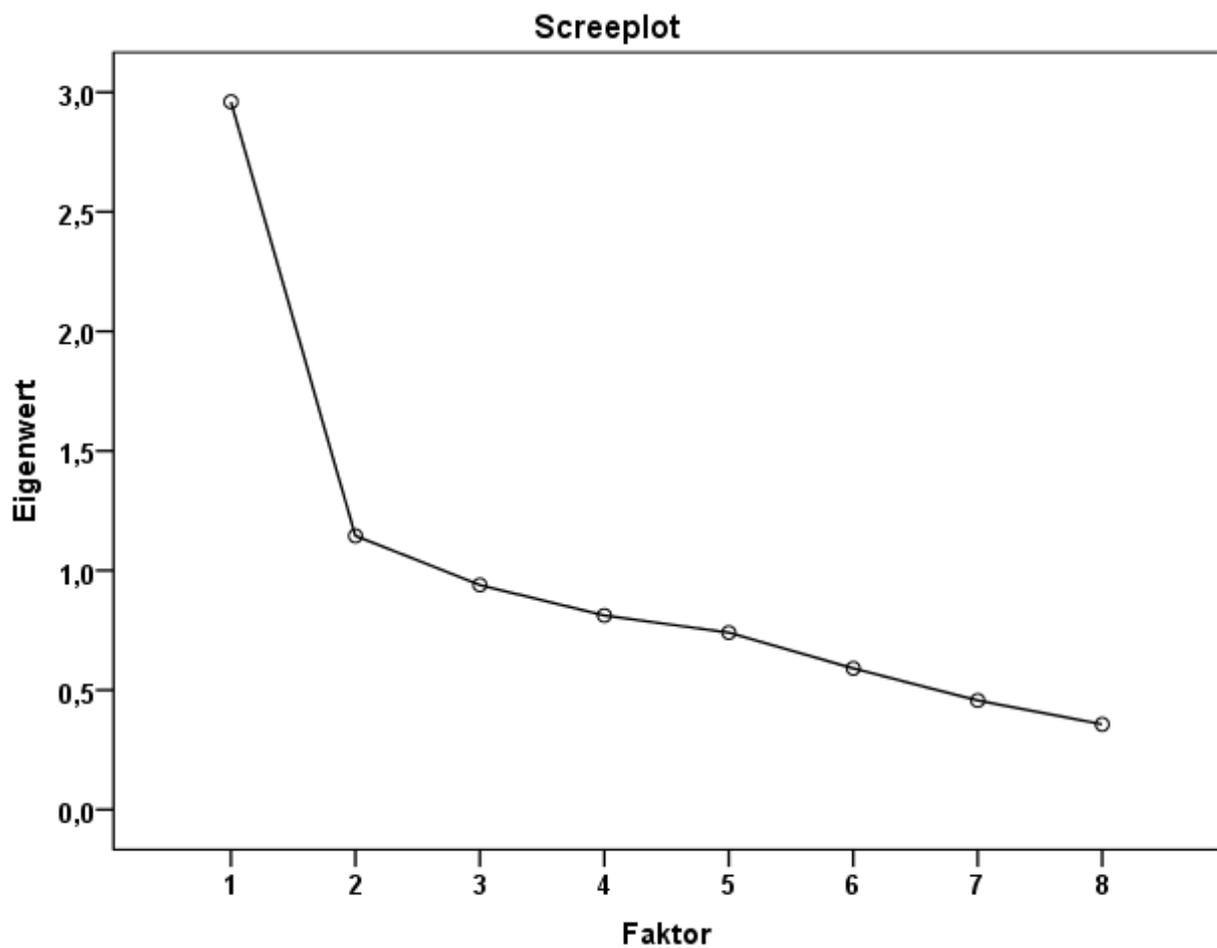
### 5.5.1.2 explorative Faktorenanalyse

Tabelle 36: Eigenwerte der Faktoren 1-3

Faktor	Eigenwert des Faktors
1	2,960
2	1,145
3	0,939

Hierbei weisen die Faktoren 1-2 einen Eigenwert  $>1,0$  auf, die weiteren Faktoren werden bei einem EW  $<1,0$  als nicht relevant gewertet.

Abbildung 2: Darstellung der Faktoren und ihrer zugehörigen Eigenwerte in Form eines Scree Plots



**Tabelle 37: Symptome, die den Faktoren 1 und 2 zugeordnet werden und zugehörige Faktorladungen**

Symptome	Faktoren	
	1	2
<b>Retrosternales Brennen</b>	<b>0,759</b>	0,255
<b>Schluckbeschwerden</b>	0,172	<b>0,657</b>
<b>Brennen im Oberbauch</b>	<b>0,629</b>	0,290
<b>Übelkeit</b>	0,252	<b>0,543</b>
<b>Heiserkeit / Husten</b>	-0,080	<b>0,731</b>
<b>Schmerzen hinterm Brustbein</b>	<b>0,607</b>	0,382
<b>Sodbrennen gesamt</b>	<b>0,801</b>	-0,052
<b>Saures Aufstoßen</b>	<b>0,682</b>	0,007

Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse.

Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung.

Die Rotation ist in 3 Iterationen konvergiert.

Der KMO-Wert liegt bei 0,780 und ist damit hoch. Die erklärte Gesamtvarianz liegt für die zwei Faktoren bei 51,3 %.

Im Rahmen der Faktorenanalyse ergeben sich 2 relevante Symptomgruppen, deren Einzelsymptome in hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang miteinander stehen und somit einen Faktor bilden. Die Symptome der Faktor-1-Gruppe decken sich weitgehend mit der klinischen Präsentation der gastroösophagealen Refluxerkrankung. Daher werden sie für den Entwurf eines GERD-Scores ausgewählt. Faktor 1 wird somit als GERD-Score definiert.

### **5.5.2 ROC-Analyse des GERD-Scores hinsichtlich seiner Vorhersagekraft eines pathologischen pH-metrischen Befundes**

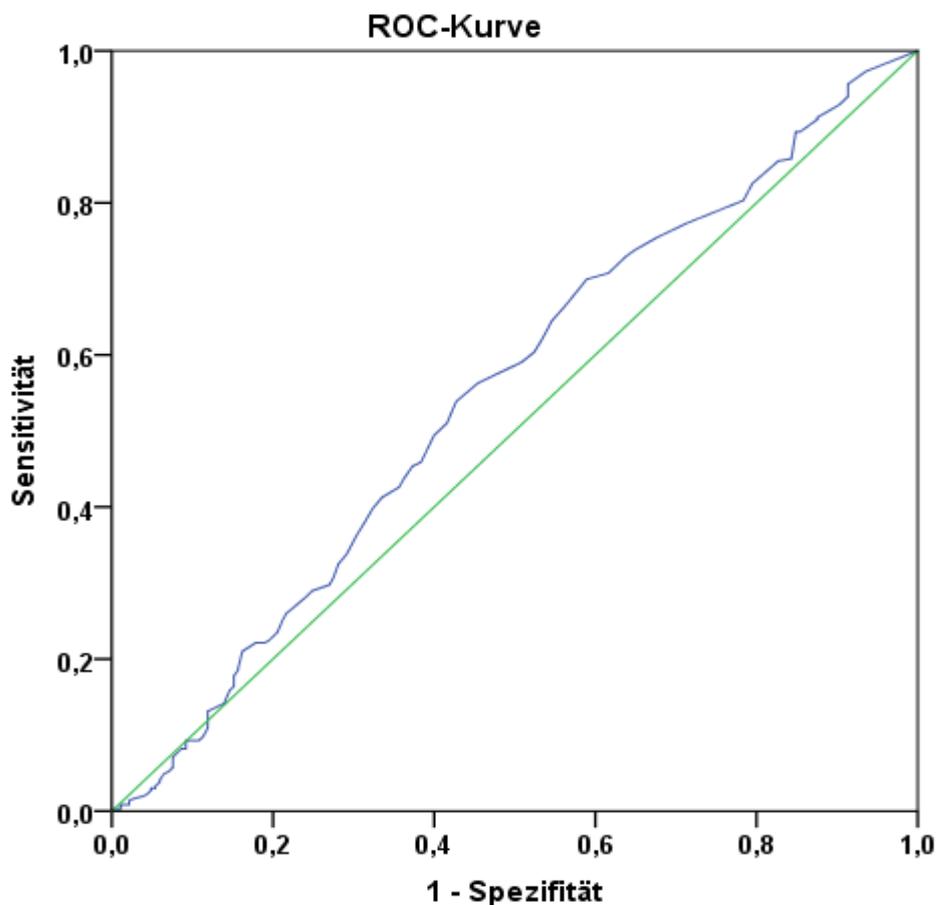
Der GERD-Score wird anhand der Gesamtpopulation mittels einer ROC-Analyse auf dessen Unterscheidungsvermögen für das Vorliegen eines normalen oder pathologischen DeMeester-Scores untersucht. Hierzu werden Sensitivität und Spezifität aufsteigender Cut-off-Werte des GERD-Scores von 0-60 hinsichtlich des Diskriminierungsvermögens eines pathologischen DeMeester-Scores, berechnet.

**Tabelle 38: Auszug ansteigender Cut-off-Werte des GERD-Scores und deren Sensitivitäts- und 1-Spezifitätswerte bezüglich der richtigen Zuordnung einer pathologischen pH-Metrie**

Variable(n) für Testergebnis:	GERD-Score	
Positiv, wenn größer oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,00	1,000	1,000
0,50	0,973	0,935
1,50	0,956	0,914
2,50	0,940	0,914
3,50	0,929	0,903
4,50	0,913	0,876
5,50	0,910	0,876
6,50	0,893	0,854
7,50	0,893	0,849
8,50	0,858	0,843
9,50	0,855	0,827
<b>10,50</b>	<b>0,825</b>	<b>0,795</b>
11,50	0,803	0,784
12,50	0,773	0,714
13,50	0,754	0,676
14,50	0,738	0,649
15,50	0,730	0,638
16,50	0,708	0,616
17,50	0,699	0,589
18,50	0,664	0,562
19,50	0,645	0,546
20,50	0,623	0,535
21,50	0,604	0,524
22,50	0,590	0,508
23,50	0,585	0,497
24,50	0,563	0,454
25,50	0,538	0,427
26,50	0,511	0,416
27,50	0,495	0,400

Ein niedriger Cut-off-Wert <10,5 des GERD-Scores ist in der Lage mit hoher Sensitivität (82,5%) einen pathologischen DeMeester-Score zu detektieren. Aufgrund der geringen Spezifität werden aber auch viele Patienten mit einem normalen DeMeester-Score als falsch pathologisch klassifiziert (1-Spezifität =79,5%).

**Abbildung 3: ROC-Kurve: Vermögen des GERD-Scores zwischen normalen oder pathologischen DeMeester-Scores zu unterscheiden**



**Tabelle 39: Fläche unter der Kurve der ROC-Analyse, Standardfehler, Signifikanz und Konfidenzintervall**

Variable(n) für Testergebnis:	GERD-Score		Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Untergrenze	Obergrenze
0,550	0,026	0,056	0,498	0,601
Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: GERD-Score liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.				
a. Unter der nichtparametrischen Annahme				
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5				

Die Fläche unter der Kurve (AUC: Area Under Curve) liegt bei 0,55 und damit nur knapp über 0,5. Die Güte ist somit grenzwertig niedrig. Das Signifikanzniveau ist mit  $p = 0,056$  ebenfalls nicht signifikant.

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse manometrischer Untersuchungen und der Langzeit-pH-Metrie sowie der Psychometrie von 672 Patienten, die in den Jahren 2001-2006 zur diagnostischen Abklärung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung zugewiesen wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, analysiert.

Das mittlere Alter der gesamten untersuchten Patientenpopulation beträgt  $53,4 \pm 13,3$  Jahre; die Verteilung der Geschlechter ist nahezu ausgewogen, das Durchschnittsalter der Frauen gegenüber den Männern im Mittel um 3,7 Jahre erhöht. Die erhobenen Daten zu Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientenpopulation in dieser Studie besitzen einen vergleichbaren Charakter zu den Ergebnissen epidemiologischer Studien zur Prävalenz refluxtypischer Symptome in repräsentativen Stichproben der englischen, finnischen und US-amerikanischen Bevölkerung. (36, 57, 58)

Eine PubMed-Recherche zu vergleichbaren Studien anhand der Kriterien ähnlicher Patientenpopulationen und diagnostischer Verfahren erbrachte, dass die vorliegende Studie zu einer der Studien mit einer vergleichsweise großen Patientenpopulationen dieser Art im deutschsprachigen Raum gehört.

**Tabelle 40 Studientitel, Autoren und Veröffentlichung deutschsprachiger Studien mit größeren Patientenzahlen**

<b>Studientitel</b>	Symptoms in GERD.	Lower esophageal sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux diseases and posture and time patterns.	Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole.	Esophageal Acid Exposure in Upright and Recumbent Postures: Roles of Lower Esophageal Sphincter, Esophageal Contractile and Transport Function, Hiatal Hernia, Age, Sex, and Body Mass.
<b>Autoren</b>	Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA.	Meining A, Fackler A, Tzavella K, Storr M, Allescher HD, Klauser A, Heldwein W.	Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD	Stacher G., Lenglinger J., Eisler M.
<b>Veröffentlichung</b>	Lancet 1990; 335: 205-208	Diseases of the Esophagus 2004; 17: 155–158.	Digestion. 2007;75 Suppl 1:62-8. Epub 2007 (5)	Dig Dis Sci 2006; 51:1896–1903
<b>Patientenzahl</b>	304	407	529	116

Dabei zeigt sich der Charakter der Patientenpopulation sehr „lebensnah“, da sie sich aus dem Pool der klassischen GERD-Patienten rekrutiert, die zunächst beschwerdebedingt beim Hausarzt vorstellig wurden, und anschließend – therapienaiv oder nach Pausieren einer PPI-Therapie – zur funktionsdiagnostischen Abklärung an ein tertiäres Zentrum zur Durchführung von pH-Metrie und ÖSM überwiesen wurden. Hierbei handelt es sich um standardisierte und validierte Untersuchungsverfahren.

Schwächen des Designs der vorliegenden Studie liegen darin, dass sie keine endoskopischen Daten berücksichtigt, da diese bei dem vorliegenden Patientenkollektiv zum überwiegenden Teil in der externen Vordiagnostik durchgeführt wurden. Ein *Helicobacter pylori*-Status wurde somit nicht standardmäßig ermittelt. Ebenfalls wurde im Rahmen der Routinediagnostik Gewicht und Raucherstatus der Patienten nicht konsequent erhoben und dokumentiert. Während der ÖSM erfolgte keine Erfassung von TLESRs. Im Zuge der pH-Metrie wurde keine direkte Symptomkorrelation, Symptomindexerfassung und SAP-Bestimmung durchgeführt. Eine kombinierte pH-Metrie / Impedanzmessung wie auch eine High-resolution-Manometrie standen zum Zeitpunkt der Untersuchung der Patienten noch nicht zur Verfügung. Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, besitzt die vorliegende Arbeit kein gesundes Vergleichskollektiv.

Schwächen der Methodik liegen in der Natur der verwendeten Diagnoseverfahren. So ist die pH-Metrie zwar der sensitivste Diagnosestandard in der GERD-Diagnostik, zeigt aber bei Patienten mit NERD einen deutlichen Sensitivitätsrückgang (0-71%) gegenüber ERD-Patienten (77-100%).

(3) Bei Durchführung einer pH-Metrie muss bei „bis zu 35% der Patienten mit einer Refluxerkrankung mit quantitativ normalen Werten gerechnet werden. Die Von-Tag-zu-Tag-Variation von saurem Reflux ist so groß, dass auch bei eindeutiger Refluxkrankheit Tage mit normalen Refluxwerten vorkommen. Außerdem entgehen Patienten mit hypersensitivem Ösophagus der pH-Metrie.“ (Hügler U, Müller-Gerbes D, Schulte-Fischedick A, Dormann A. Katheterfreie pH-Metrie mittels Bravo-System – Erfahrungen an 198 Patienten und Etablierung der Zwei-Helfer-Methode als neues Applikationsverfahren. *Endo heute* 2015; 28(02): 195-199)

Darüber hinaus unterliegt die Ösophagusmanometrie (ÖSM) einer großen Untersucherabhängigkeit; verschiedene ÖSM-Verfahrenstechniken bedingen keine eindeutig definierten Normwerte der ÖSM-Parameter. Auch gibt es eine gewisse Heterogenität der Definitionen zum Begriff „ineffektive Ösophagusmotilität“. Ebenfalls ungeklärt ist bis dato, ob IEM letztlich als Ursache oder Wirkung der GERD zu verstehen ist. (21, 22)

Die in der Einleitung formulierten Fragestellungen werden im Folgenden wieder aufgegriffen und die statistischen Analysen des Ergebnisteils der folgenden Schwerpunkte diskutiert:

### **6.1 Wie hoch ist der Anteil primärer Motilitätsstörungen unter Patienten mit refluxverdächtiger Symptomatik, die der gastrointestinalen Funktionsdiagnostik zugewiesen werden?**

121 (18%) der 672 Patienten dieser Studie wiesen in der Ösophagusmanometrie eine primäre Motilitätsstörung auf. Davon wurde bei 4 Patienten (3,3%) eine Achalasie, bei 28 Patienten (23,1%) ein Nussknacker-Ösophagus und 89 Patienten (73,6%) ein diffuser Ösophagusspasmus diagnostiziert. Der Anteil liegt damit höher als in einer vergleichbaren Publikation von Akyuz et al., der bei GERD-Patienten präoperativ einen Anteil von 11,2% primärer Motilitätsstörung des Ösophagus ausmachte. (59) Dass 18% der untersuchten Patienten, die aufgrund der Verdachtsdiagnose einer Refluxerkrankung zugewiesen wurden, an einer primären Motilitätsstörung leiden, unterstützt die Bedeutsamkeit der Ösophagusmanometrie in der GERD-Diagnostik. Primäre Motilitätsstörungen bedürfen eines anderen therapeutischen Vorgehens und sind daher vor operativer Therapieplanung einer Refluxerkrankung auszuschließen. (60-63)

Die deutsche Leitlinie zur gastro-ösophagealen Refluxkrankheit aus 2014 als auch die Guidelines for the Diagnosis and Management of GERD von 2013 messen der Ösophagusmanometrie in der primären Diagnostik sowie Klassifizierung der Refluxerkrankung keine maßgebliche Bedeutung bei. Sie weisen darauf hin, „dass eine nachgewiesene Dysmotilität die Diagnose/ Klassifizierung der Refluxerkrankung bzw. den therapeutischen Einsatz von Medikamenten nicht signifikant beeinflusst.“ [Hingegen wird die Durchführung einer Ösophagusmanometrie vor Indikationsstellung zur operativen Antirefluxtherapie empfohlen, da hier] „Ösophagusmotilitätsstörungen wie die Achalasie oder der diffuse Ösophagusspasmus ausgeschlossen oder festgestellt“ werden können. (3, 37) (Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehle S, Schepp W, Wenzl TG. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) AWMF. Z Gastroenterol 2014; 52(11): 1299-1346)

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen auf, dass die Leitlinie die Relevanz der Manometrie möglicherweise unterschätzt. Einschränkend ist einzuwenden, dass die zugewiesenen Patienten wahrscheinlich häufig ambulant als therapierefraktär eingestuft und vorwiegend deshalb der

gastrointestinalen Funktionsdiagnostik zugewiesen wurden. Diesbezüglich konnten Ribolsi et al. nachweisen, dass PPI-therapierefraktäre Patienten häufiger eine intakte Barrierefunktion des UÖS, einen höheren RUÖS und weniger häufig IEM aufwiesen als PPI-Responder. Damit ist davon auszugehen, dass PPI-refraktäre Patienten häufig an funktionellen Refluxbeschwerden oder ösophagealer Hypersensitivität leiden und die HR-Ösophagusmanometrie durchaus einen Stellenwert in der differentialdiagnostischen Abklärung einer GERD besitzt. (64) Auch Kenneth et al. machen im Sinne der vorliegenden Studie darauf aufmerksam, dass der Zusammenhang zwischen ösophagealen Motilitätsstörungen und dem postoperativem Outcome bei Antirefluxchirurgie den präoperativen Einsatz der Ösophagusmanometrie stets rechtfertigt. (65)

## **6.2 Wie hoch ist der Anteil pH-metrisch gesicherter Refluxdiagnosen in der Patientenpopulation?**

Unterteilt man die Patientenpopulation nach dem Untersuchungsergebnis der pH-Metrie weisen 366 Patienten (66,4%) einen pathologischen und 185 (33,6%) einen normalen DeMeester-Score auf. Nahezu gleiche Ergebnisse fanden Patti und Diener 2001 in einer Studie mit 822 Patienten, die aufgrund einer Refluxsymptomatik weiterer diagnostischer Abklärung zugeführt wurden. 70,0% von Pattis Patienten wiesen eine pathologische und 30,0% eine normale pH-Metrie auf. (66) Fein et al. fanden bei Patienten mit Beschwerden des oberen Gastrointestinaltrakts zu 58,9% einen pathologischen und 41,1% einen normalen DeMeester-Score. (67) Klauser et al. fanden in einer Studie zur Vorhersagekraft refluختypischer Symptome einen Anteil von 54,5% mit pathologischer und 45,4% mit normaler pH-Metrie. (68) Somit zeigt die Verteilung der Patientenpopulation dieser Studie in Abhängigkeit des Ergebnisses der pH-Metrie einen vergleichbaren Charakter zu den Ergebnissen bisher publizierter Studien.

Zu betonen ist hierbei, dass eine negative pH-Metrie das Vorliegen einer Refluxerkrankung nicht ausschließen kann. So bedingt die Tagesabhängigkeit der pH-Metrie, dass der Befund in einem Untersuchungsintervall normal und im nächsten pathologisch ausfallen kann. Die Dislokation der pH-Metriesonde im Ösophagus, das Bestehen einer Gleithernie, veränderte Lebensführung (Nahrungsaufnahme, physische Belastung etc.) unter eingebrachter pH-Metriesonde können die Ergebnisse der pH-Metrie erheblich beeinflussen. (69) Trotzdem stellt die pH-Metrie das Diagnoseverfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Erkennung einer Refluxerkrankung dar, ist daher als valides Instrument zur Diagnostik anzusehen und wird in dieser Studie dementsprechend verwendet. (3, 37) Aktuell verspricht die Kombination von pH-Metrie

und Impedanzmessung eine bessere Aufklärung nicht-saurer und gemischter Refluxereignisse, die für das Auftreten von Refluxsymptomen verantwortlich sein können. (70, 71)

### **6.3 Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den Befunden der pH-Metrie und wichtigen Parametern der Ösophagusmanometrie: Ruhedruck des unteren Ösophagosphinkters, distale Kontraktionsamplitude und Ösophagusmotilität?**

Die Analyse der Häufigkeitsverteilungen und Vergleiche nach den zentralen pH- und manometrischen Befunden des Gesamtkollektives haben zweierlei Ziel:

1. anhand von Verteilungen und Vergleichen potentielle pathogenetische Zusammenhänge zwischen pH-Metrie und Ösophagusmanometrie aufzuzeigen und
2. herauszufinden, in welchem Maße manometrische Befunde einen prädiktiven Aussagewert für die Befunde der pH-Metrie besitzen.

Der Einfluss des unteren Ösophagussphinkters, der distalen Kontraktionsamplitude und der Motilität des Ösophagus auf die Pathogenese der Refluxerkrankung sind Gegenstand der Diskussion einer großen Anzahl von Publikationen der Refluxforschung in den letzten 50 Jahren. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit auf dem Hintergrund bestehender Forschungsergebnisse und Literatur diskutiert.

Die Häufigkeitsverteilungen der vorliegenden Studie zeigen, dass Patienten mit einem pathologischen DeMeester-Score zu hohen Anteilen normale Parameter der Ösophagusmanometrie aufweisen. Dies findet Ausdruck in niedrigen Sensitivitätswerten des RUÖS (26,5%), der distalen Kontraktionsamplitude (20,8%) und der ineffektiven Ösophagusmotilität (23,8%), eine pathologische pH-Metrie korrekt als solche zu bestätigen. Ein pathologischer RUÖS, eine pathologische distale Kontraktionsamplitude oder IEM scheinen keine obligat kausalen Einflussgrößen eines pathologisch gesteigerten sauren Refluxes zu sein. Diese Einschätzung wird durch die Regressionsanalysen untermauert. Lediglich 5% der Varianz des % pH<4 gesamt lassen sich durch den Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und die distale Amplitude erklären. Viele andere Einflussfaktoren bleiben unaufgeklärt.

Der Umkehrschluss besagt, dass eine scheinbar unauffällige Motilität des Ösophagus und Funktion des unteren Ösophagussphinkters einen pathologisch gesteigerten sauren Refluxes nicht

ausschließen können. Dies drückt sich auch durch die niedrigen negativ prädiktiven Werte des RUÖS (39%), der distalen Amplitude (37,1%) und der IEM (37,2%) aus.

Trotz geringer Sensitivitätswerte der drei Ösophagusmanometrieparameter zeigen selbige hohe prädiktive Werte (81,3-88,2%) für eine pathologische pH-Metrie. Ein pathologischer RUÖS, eine pathologisch erniedrigte distale Kontraktionsamplitude oder IEM sind mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer pathologischen Säureexposition des Ösophagus verbunden und somit signifikante Einflussfaktoren für die Quantität der Säureexposition des Ösophagus. In diesem Sinne können alle drei Parameter als Indikator für das Vorhandensein einer Refluxerkrankung mit hohen Quantitäten sauren Refluates verstanden werden.

Auch die Vergleiche der Patientenpopulation nach den Parametern der Ösophagusmanometrie, verdeutlichen, dass ein pathologischer RUÖS <10mmHg, eine distale Amplitude <40mmHg und das Vorliegen von IEM zu hochsignifikant gesteigerter pathologischer Säureexposition des Ösophagus (% pH<4 gesamt) führen (pathologischer RUÖS +49%; pathologische distale Amplitude +54,2%; IEM +42,6%).

Hingegen zeigen die Vergleiche der manometrischen Befunde, dass zwischen Patienten mit normaler und pathologischer pH-Metrie keine Rückschlüsse von den Ergebnissen der pH-Metrie auf die Befunde der ÖSM-Parameter getroffen werden können. Zwar finden sich hochsignifikante Unterschiede in den Medianen des RUÖS und der distalen Amplitude. Diese berühren aber in beiden Gruppen nicht den per Definition pathologischen Bereich ösophagomanometrischer Befunde. Bei pathologischer pH-Metrie lassen sich Tendenzen zu einem erniedrigten RUÖS und einer erniedrigten distalen Kontraktionsamplitude erkennen, aber das Vorliegen einer pathologischen pH-Metrie lässt keine Rückschlüsse über das zu erwartende Druck- und Amplitudenniveau zu. Unterstrichen wird dies durch die Häufigkeitsverteilungen. Diese zeigen, dass Patienten mit pathologischem DeMeester-Score in mehr als 70% der Fälle normale Befunde des RUÖS (73,5%) und der distalen Amplitude (79,2%) aufweisen.

Vorstudien zeigen zu oben genannten Ergebnissen hier teils ähnliche und teils abweichende Ergebnisse.

Wie die vorliegende Studie machen Rios et al. darauf aufmerksam, dass die kausale Verknüpfung von Refluxerkrankung mit Motilitätsstörungen des Ösophagus und unteren Ösophagussphinkters wahrscheinlich ist, aber nicht zwangsläufig getroffen werden kann. In Abhängigkeit der Art der Motilitätsstörung (erniedrigter RUÖS, hypomotile Ösophagusmotilität oder beides) wiesen 26,3-44,8% der 128 untersuchten GERD-Patienten keinen pathologisch sauren Reflux auf. In der vorliegenden Studie liegt dieser Anteil deutlich geringer: 15,6% der Patienten mit pathologischem

RUÖS, 12,6% mit einer pathologischen distalen Amplitude und 8,7% der Patienten mit IEM weisen eine normale pH-Metrie auf. Hingegen liegen die Anteile der Patienten ohne ösophageale Motilitätsstörungen, aber dennoch pathologischer pH-Metrie mit 61,1-62,9% deutlich höher als mit 34,7% in Rios Studie. (72) Die Divergenz zu Rios Ergebnissen lässt sich wahrscheinlich auf dessen niedrigere Patientenzahl und Auswahlkriterien zurückführen. Rios untersuchte nur Patienten, die unter PPI-Therapie eine deutliche Symptombesserung und eine Wiederverschlechterung nach Therapiebeendigung aufwiesen.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen fanden Anggiansah et al. in einer Studie mit 16 gesunden Kontrollen und 25 GERD-Patienten, dass normale propulsive ösophageale Peristaltik trotz eines signifikant höheren Anteils bei Gesunden (67,1 % vs. 53,3%,  $p < 0,05$ ) insgesamt den größten Anteil der Zahl motorischer Aktivitäten des Ösophagus in beiden Gruppen stellt. Signifikante Unterschiede zwischen den distalen Kontraktionsamplituden beider Gruppen wurden nicht erfaßt. (73) Bereits 1988 erkannten Dent et al. im Rahmen einer Motilitätsanalyse des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) bei 691 Refluxepisoden von 67 Patienten mit und ohne Refluxerkrankung, dass der RUÖS ein wichtiger pathogenetischer Faktor für das Auftreten exzessiven sauren Refluxes darstellt. Transiente Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters (TLESRS) sowie ein erniedrigter RUÖS korrelierten eindeutig mit dem Ausmaß der ösophagealen Säureexposition. (74) Auch Alonso et al. wiesen nach, dass der Anteil an Patienten mit einem pathologischen DeMeester-Score in Abhängigkeit des RUÖS-Niveaus steigt (RUÖS 10 mmHg, 6-10 mmHg und  $< 6$  mmHg führte zu 54,7%, 63,1% und 74,4% pathologischem DeMeester-Score). Wie in der vorliegenden Studie zeigten Alonsos Patienten mit pathologischem DeMeester-Score einen signifikant niedrigeren RUÖS, allerdings mit deutlich niedrigeren Druckbereichen als unsere Patientenpopulation. Auch aufgrund der niedrigen Sensitivitäts- (41-44%) und NPV-Werte (45%) gibt Alonso zu bedenken, dass die Ösophagusmanometrie eine pH-Metrie nicht ersetzen kann, wenn es darum geht, einen pathologisch sauren Reflux zu diagnostizieren. (75)

Johnsson et al. konnten zeigen, dass der RUÖS und die distale Kontraktionsamplitude signifikant mit einer erhöhten Säureexposition des Ösophagus korrelieren. In Regressionsanalysen ließen sich 25% der Varianz des %  $pH < 4$  anhand der ÖSM-Parameter aufklären, 17% hiervon gingen auf den RUÖS als wichtigsten Faktor zurück. (76) Die Anteile an Varianz des %  $pH < 4$  liegen zwar deutlich höher als in der vorliegenden Studie, verdeutlichen jedoch gleichsinnig, dass die Pathogenese sauren Refluxes zu komplex ist, um auf einige wenige Faktoren ösophagealer Motilität reduziert werden zu können.

Konträr hierzu konnten Stacher et al. in einer Studie mit 116 Refluxpatienten (81% pathologische pH-Metrie) keinen Zusammenhang zwischen dem RUÖS und dem Ausmaß der ösophagealen

Säureexposition detektieren. Sie fanden die Ursache einer erhöhten Säureexposition des Ösophagus primär in einer erniedrigten distalen Kontraktionsamplitude in aufrechter ( $p=0,03$ ) und IEM in liegender Körperposition ( $p=0,003$ ). Bei sehr ähnlichen Einschlusskriterien wurden Patienten mit einem %  $pH<4$  gesamt  $<1\%$  ausgeschlossen und somit der Anteil an Patienten mit einer pathologischen pH-Metrie erhöht. Zudem wurde ein sog. stationäres „strain-gauge“-Manometrieverfahren (Dehnungsmanometrie) verwendet. (77) Während die Ergebnisse zum RUÖS von den unsrigen divergieren, deckt sich die Feststellung, dass IEM einen prädiktiven Faktor hoher ösophagealer Säureexposition darstellt. Ebenso zeigten Diener et al., dass IEM gegenüber normaler Motilität mit einer signifikant höheren Säureexposition des Ösophagus einhergeht (DeMeester-Score  $+29,6\%$ ). (78) Unsere Ergebnisse zeigen hier eine noch deutlichere Steigerung des DeMeester-Scores von  $+42,5\%$ . Ho et al. wiesen sogar bei  $49,4\%$  der untersuchten GERD-Patienten IEM nach. Diese war mit einem signifikant höheren %  $pH<4$  assoziiert. Ho leitet hieraus ab, dass IEM als eine primäre ösophageale Motilitätsstörung der Refluxerkrankung bezeichnet werden kann. In der vorliegenden Studie liegt der Anteil an Patienten mit IEM bei deutlich geringeren  $23,8\%$ . Teile der Befunddivergenz lassen sich wahrscheinlich auf unterschiedliche verwendete Ösophagusmanometrie-Systeme zurückführen. (79)

Vinjirayer et al. konnten hingegen bei 84 Patienten mit normaler ( $73,0\%$ ) vs. pathologischer ( $27,0\%$ ) pH-Metrie und einem globalen IEM-Anteil von  $77\%$  keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der Motilitätsstörung ( $35\%$  vs.  $30\%$ ,  $p=0,79$ ) ausmachen. Bei deutlich geringerer Patientenzahl lag der Anteil unauffälliger pH-Metriren sehr hoch. Gleichsinnig zu der vorliegenden Studie spricht sich Vinjirayer dagegen aus, IEM als ursächlich dominanten Faktor einer Refluxerkrankung zu bezeichnen. (80) Auch Kim et al. konnten bei 459 Patienten mit refluxverdächtigen supraösophagealen Symptomen in Abhängigkeit des Vorliegens von IEM keine signifikanten Unterschiede im %  $pH<4$  gesamt finden. Mehr Patienten mit als ohne IEM ( $35,9\%$  vs.  $30,7\%$ ) wiesen eine normale pH-Metrie auf. Kim schlussfolgert, dass IEM als diagnostischer Parameter allein für die Diagnose einer Refluxerkrankung nicht geeignet ist, schließt aber nicht aus, dass seinen Daten ein systematischer Fehler zugrunde liegt und trotz seiner Ergebnisse ein Zusammenhang zwischen pH-Metrie und IEM besteht. (81) Eventuell lässt sich die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse durch die Patientenauswahl erklären, die sich auf Patienten mit supraösophagealen Symptomen konzentriert. Jedoch konnten auch Frieling et al. bei den meisten Parametern der Impedanz-pH-Metrie und ÖSM keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit extraösophagealen und ösophagealen Symptomen finden. (82)

Ähnlich den unsrigen Ergebnissen konnten Patti et al. bei Patienten mit pathologischer pH-Metrie einen hochsignifikant niedrigeren RUÖS und signifikant höheren IEM-Anteil nachweisen. (66)

Gleichsinnig sahen Fein et al. hochsignifikante Unterschiede beim RUÖS und der distalen Kontraktionsamplitude zwischen Patienten mit normalem und pathologischem DeMeester-Score. (67) Der durchschnittliche RUÖS in Feins Patientenpopulation liegt jedoch deutlich niedriger und mit ca. 70% der Patientenanteil mit pathologischem DeMeester-Score UND „defektivem“ unterem Ösophagussphinkter (definiert der 2 Parameter: erniedrigter RUÖS und/oder Länge des UÖS <2cm) deutlich höher als in der vorliegenden Studie. Fein bezeichnet folglich die Defektivität des unteren Ösophagussphinkters als die prinzipielle Ursache der Refluxerkrankung. Ein Postulat, dem sich diese Arbeit so nicht anschließen kann.

Gegensätzlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie fanden Ouatu-Lacar et al. im Vergleich von 85 GERD-Patienten mit und ohne pathologisch saurem Reflux keine signifikanten Unterschiede des RUÖS. Dieser war erst bei Patienten mit pathologischem Reflux und Ösophagitis (n=25) signifikant erniedrigt. (83) Die Unterschiede der Ergebnisse beruhen a.e. auf der geringen Patientenzahl und der Verwendung unterschiedlicher Ösophagusmanometrieverfahren (transducer-gestützt vs. hydrostatische Durchzugsmanometrie).

Die Vergleiche innerhalb der Ösophagusmanometrie-Parameter zeigen einen Zusammenhang zwischen erniedrigten Drücken der distalen Amplitude und des RUÖS. Bei erniedrigten Drücken des unteren Ösophagussphinkters finden sich hochsignifikant niedrigere distale Kontraktionsamplituden (-30,1%) und umgekehrt (-24,2%). IEM geht mit einem signifikant erniedrigten RUÖS einher (-23,1%). Andere Autoren beobachteten ähnliche Tendenzen. Sowohl Diener et al. als auch Kim et al. sahen einen signifikanten Unterschied des RUÖS zwischen Patienten mit und ohne IEM. (78, 81) Lee et al. fanden unter Patienten mit IEM eine signifikant höhere Prävalenz eines erniedrigten RUÖS. (84) Es bleibt zu klären, ob diesen Zusammenhängen eine spezifische Kausalität oder übergeordnete Motilitätsstörung zugrunde liegt.

Die Regressionsanalyse dieser Studie zeigt, dass sich nur ein geringer Anteil der Varianz der pathologischen ösophagealen Säureexposition durch die erfassten ösophagomanometrischen Parameter erklären läßt. Dies läßt sich im Kontext der multifaktoriellen Pathogenese der Refluxerkrankung verstehen, die sich nicht auf allein manometrisch erhebbare Parameter beschränkt. Diese Auffassung vertreten auch Castell et al., die in einem systematischen Review zur Pathophysiologie der Refluxerkrankung festhalten, dass neben dem RUÖS, TLESRs und verminderter ösophagealer Säureclearance aufgrund von IEM, das Bestehen einer hiatalen Hernie, verzögerte Magenentleerung, verminderte mukosale Säureresistenz als auch Ernährung wichtige Faktoren in der Pathogenese der Refluxerkrankung darstellen. (85) Richter ergänzt das Spektrum

um die Qualität des Refluats (sauer, nicht-sauer oder gemischt). (86) Hampel et al. konnten zudem in einer Metaanalyse trotz heterogener Studienergebnisse einen statistischen Zusammenhang zwischen Übergewicht / BMI und dem Auftreten von GERD-Symptomen und -assoziierten Folgeerkrankungen wie ERD und Adenokarzinom aufzeigen. (87) Gewichtsbezogene Daten lagen bei der statistischen Analyse der vorliegenden Studie leider nicht vor und konnten somit als potentiell pathogenetischer Einflußfaktor nicht überprüft werden.

#### **6.4 Welche Rolle spielen der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters, die distale Kontraktionsamplitude und ineffektive Ösophagusmotilität für sauren Reflux in Abhängigkeit der Körperposition, insbesondere im Liegen (nachts)?**

Da die Verteilungen und Vergleiche nach dem prozentualen Anteil der Zeit  $\text{pH}<4$  im Liegen und in aufrechter Körperposition tendenziell sehr ähnliche Ergebnisse erbrachten, wird im Folgenden nur auf signifikante Unterschiede zwischen den Befunden beider Körperpositionen eingegangen. Die Sensitivität der ösophagomanometrischen Parameter für die korrekte Zuordnung einer pathologisch gesteigerten Säureexposition in liegender Körperposition liegen niedrig bei 28,4% für den RUÖS, 25,6% für IEM und 23,5% für die distale Amplitude. Die Spezifitätswerte aller drei Parameter erreichen hingegen ein hohes Niveau. (87,4-91,6%), besitzen aufgrund der niedrigen NPV-Werte (51,6-53,1%) aber nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die ÖSM-Parameter stellen somit keine obligaten Faktoren für die Präsenz sauren Refluxes im Liegen oder bei aufrechter Körperposition dar. Dies unterstreichen die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen. Nur 4% der Varianz des %  $\text{pH}<4$  liegend können durch den RUÖS und die distale Amplitude erklärt werden.

Der PPV für pathologisch sauren Reflux im Liegen beträgt 75,6% für die distale Amplitude, 74,6% für den RUÖS und 69,2% für IEM und erreicht somit ein mittleres Niveau. Der RUÖS und distale Amplitude können, wenn pathologisch, mit relativ hoher Sicherheit eine pathologische pH-Metrie liegend oder aufrecht vorhersagen. Sie sind Indikatoren für eine hohe Quantität sauren Refluxes in beiden Körperpositionen, mit einem leicht höherem Voraussagewert für den %  $\text{pH}<4$  liegend. Die Vergleiche der ÖSM-Parameter zwischen Patienten mit und ohne pathologischem Reflux im Liegen zeigen hochsignifikante Unterschiede, jedoch verbleiben die Mediane des RUÖS und der distalen Amplitude im Bereich der Norm. Bei pathologischem Reflux im Liegen läßt sich eine Tendenz zu erniedrigten Drücken des UÖS und der distalen Amplitude erkennen. Aussagen darüber, ob die ÖSM-Parameter pathologisch ausfallen, lassen sich anhand der pH-Metrie nicht

ableiten.

Die Vergleiche der Gesamtpopulation unterteilt nach den Parametern der Ösophagusmanometrie, zeigen eine deutliche Zunahme des % pH<4 liegend / aufrecht, wenn einer der 3 Ösophagusmanometrie-Parameter pathologisch ausfällt. Wobei der Einfluss auf den % pH<4 aufrecht lediglich etwas geringer ausfällt. Sie sind somit als Einflussfaktoren hoher Signifikanz auf die Quantität sauren Refluxes in liegender Körperposition zu verstehen.

Gleichsinnig sahen Fouad et al. in ihrer Patientenpopulation IEM als Diagnosekriterium mit hoher Spezifität (91%) aber niedriger Sensitivität (45%) in der Zuordnung nächtlichen Refluxes. Die Patienten wiesen eine signifikant höhere Prävalenz von erniedrigtem RUÖS und IEM unter nächtlichen Refluxern auf. Der % pH<4 liegend lag bei Patienten mit IEM bzw. erniedrigtem RUÖS signifikant höher als ohne. Fouad folgert daraus, dass IEM ein partieller Faktor für das Vorliegen eines „nocturnal acid breakthrough“ ist und ein zusätzlich erniedrigter RUÖS die Wahrscheinlichkeit für nächtlichen Reflux weiter steigert. (88)

Scheffer et al. analysierten 367 motorische ösophageale Ereignisse bei 31 GERD-Patienten und fanden, dass TLESRs bei aufrechtem Reflux und ein erniedrigter RUÖS bei liegendem Reflux wichtige ursächliche Komponenten der ösophagealen Säureexposition darstellen. (89) Ergebnisse, die unsere Annahme, dass der RUÖS unter den analysierten Faktoren den größten Einfluß auf die Säureexposition des Ösophagus unabhängig der Körperposition hat, partiell bestätigen.

Meining et al. konnten wie die vorliegende Studie bei GERD-Patienten keine signifikanten Unterschiede des RUÖS zwischen Liegend- und Aufrechtrefluxern nachweisen. (90)

Studien von Diener et al., Ho et al. sowie Leite et al. fanden gemeinsam, dass IEM mit einem signifikant höheren % pH<4 in liegender und aufrechter Körperposition einhergeht. (21, 78, 79)

Hingegen konnten Kim et al. und Lee et al. bei Patienten mit und ohne IEM keinen signifikanten Unterschied bezüglich pathologisch gesteigerten sauren Refluxes in liegender und aufrechter Körperposition ausmachen. (81, 84)

## **6.5 Welchen Einfluss nimmt das Vorliegen sauren Refluxes auf das Symptomspektrum bzw. die Symptomausprägung bei Patienten mit und ohne pathologisch saurem Reflux allgemein und in Abhängigkeit der Körperposition?**

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten vervollständigten vor Durchführung der Diagnostik einen Symptomfragebogen zu allgemeinen, vegetativen und gastrointestinalen Beschwerden. Folgende Beschwerden wurden von einem Anteil >50% der Patientenpopulation angegeben: Sodbrennen gesamt/ tags/ nachts, Verschlechterung beim Vornüberbeugen, retrosternales Brennen, saures Aufstoßen, retrosternale Schmerzen und Brennen im Oberbauch.

Es zeigt sich eine höhere Prävalenz folgender Symptome bei Patienten mit pathologischem DeMeester-Score: Sodbrennen gesamt/ tags/ nachts, Verschlechterung beim Vornüberbeugen, retrosternales Brennen und saures Aufstoßen. Auch Patienten mit einem normalen DeMeester-Score berichten in >60% der Fälle über o.g. Symptome, zeigen hierbei aber mit Ausnahme des retrosternalen Brennens im Vergleich signifikant niedrigere Mediane. Die genannten Symptome sind also nicht an das Vorliegen einer pathologischen pH-Metrie gebunden, werden bei Vorliegen einer solchen aber häufiger und mit größerer Symptomschwere und -frequenz angegeben.

Ähnliche Ergebnisse erhielten Patti et al.: 85% der Patienten mit einer pathologischen pH-Metrie und 75% der Patienten mit einer normalen pH-Metrie klagten über Sodbrennen; 76% bzw. 62% über Aufstoßen. Die Symptommhäufigkeiten zeigten keine signifikanten Unterschiede, während die Symptomschwere bei Patienten mit einer pathologischen pH-Metrie im Mittel geringfügig, aber signifikant höher als bei Patienten mit einer normalen pH-Metrie lag. Patti schließt daraus, dass Symptome ein unzuverlässiges Kriterium zur Diagnose der GERD sind und unbedingt durch funktionsdiagnostische Untersuchungen ergänzt werden sollten. (66)

Trimble et al. befragten GERD-Patienten mit unauffälliger und pathologischer pH-Metrie und fanden eine sehr ähnliche Charakteristik und Frequenz der Refluxsymptome beider Gruppen. (91)

Auch Colas-Atger et al. fanden bei GERD-Patienten nur eine geringe Kongruenz zwischen den Befunden der pH-Metrie und der Symptom Association Probability (SAP) von Sodbrennen und saurem Aufstoßen. Bei 56,6% der Patienten konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Refluxsymptomen und -episoden gefunden werden. Subgruppenanalysen ließen keine signifikante Unterscheidung anhand der Symptomfrequenz und Art der Symptome zu. (92)

Die geringe Differenz in der Häufigkeit der Angabe refluxtypischer Symptome zwischen Patienten mit pathologischer und normaler pH-Metrie in der vorliegenden Studie könnte sich durch

verschiedene Gegebenheiten erklären lassen. Zum einen erfasst der verwendete Fragebogen Symptommhäufigkeit und -schwere der letzten 2 Wochen vor Untersuchung und ist somit keine Symptomerfassung zum exakten Zeitpunkt während der Funktionsdiagnostik. Ein Symptomindex (SI) und eine SAP konnten somit nicht ermittelt werden. Zum anderen erfasst die pH-Metrie nur einen Zeitraum von 24 Stunden und somit nicht mehrere tagesabhängige pH-metrische Profile. U.a. können diese durch die Veränderung des Lebensführungsstils unter der Messung (Art der Ernährung und körperlichen Tätigkeiten, Schlafgewohnheiten) bedingt sein. (69) D.h. Symptome könnten durch Säureexposition des Ösophagus verursacht sein, wurden aber durch die vergleichsweise kurze pH-Metrie-Dauer nicht richtig erfasst und zugeordnet.

Auch die deutsche Leitlinie aus 2005 gibt zu bedenken, dass Sodbrennen als klinisches Hauptsymptom meist mit einem pathologisch gesteigerten Reflux assoziiert ist, aber bis zu 1/3 der NERD-Patienten sowie bis zu 1/4 der ERD-Patienten in der Diagnostik quantitative normale pH-Wert aufweisen können. (93)

Weitere Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass auch nicht-saurer und gemischter Reflux symptominduzierend wirken kann, insbesondere wenn durch vorhergegangene Säureexposition eine erniedrigte Reizschwelle der ösophagealen Mukosa hervorgerufen wurde. (94, 95)

Bredenoord et al. fanden bei der Analyse von 1807 Refluxepisoden bei symptomatischen Episoden einen stärkeren pH-Abfall, einen niedrigeren pH-Wert, eine höhere proximale Ausdehnung des Refluates, eine längere Säureclearancedauer und einen höheren vorausgegangenen % pH<4 gesamt ( $p<0,05$ ) als bei nicht-symptomatischen Episoden. 15% der symptomatischen Refluxepisoden waren nur schwach sauer (pH 4-7). Episoden reinen Gasrefluxes verursachten nur zu sehr geringem Anteil Symptome, waren jedoch signifikant häufiger symptomatisch, wenn sie von saurem Reflux begleitet wurden. Vorausgehende Säureexposition im Ösophagus wird als bahrend für die weitere Symptomentstehung erachtet. (34) Fass konnte mittels Säureperfusionstest eine signifikante Korrelation der Schwere der Refluxsymptome und dem Grad der Mucosaschädigung nachweisen und schließt daraus, dass chronisch ösophageale Inflammation zu einer verstärkten Chemosensitivität führt. (5) Nahagara et al. konnten zeigen, dass GERD-Patienten bei einem ösophagealen Säureperfusionstest über eine längere Beschwerdedauer und -intensität als gesunde Kontrollen berichteten. Die Stärke der Beschwerden bei Säure- und Salzperfusionstests zeigten eine signifikante Korrelation. Dies lässt schließen, dass auch nicht-saurer Reflux eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Refluxsymptomen spielen kann. (96) Auch Emerenzianis et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Symptomen und der Zusammensetzung des Refluates. Die meisten Symptome zeigten sich säureassoziiert. Bei NERD-Patienten mit unauffälliger pH-Metrie stieg die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen

Refluxepisode, wenn im Refluat Gas anwesend war. Sie zeigten sich darüber hinaus deutlich sensibler gegenüber schwachsaurem Reflux (pH 4-7). Eine Symptomfrequenzzunahme war bei Ausdehnung des schwach-sauren Refluates bis in den proximalen Ösophagus zu verzeichnen. (97, 98) Hobson et al. konnten schließlich durch die Ableitung von evozierten Potentialen bei NERD-Patienten und Gesunden zeigen, dass eine erhöhte ösophageale Sensitivität mit einem niedrigeren DeMeester-Score assoziiert ist, und deuteten dies als Ausdruck einer erhöhten afferenten Sensitivität bei pH-metrisch negativen Patienten. (99) Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Gastroösophagealen Refluxkrankheit definiert darüber hinaus die Perzeption von Sodbrennen mit positivem Symptomindex bei quantitativ pH-metrisch normwertigen Refluxereignissen als sog. ösophageale Hypersensitivität. (3)

Fass bleuchtet zusammenfassend die Hauptpathomechanismen der Symptomenentstehung: abnormale Säureexposition, nicht-saurer Reflux (Gas, biliärer Reflux), Hypersensitivität der Ösophagalmukosa gegenüber saurem Reflux (pH<4) und pH-Schwankungen im Ösophagus (pH>4). Er folgert, dass verschiedene Stimuli gleiche Symptome bei GERD-Patienten generieren können. (100)

Da die pH-Metrie den Zusammenhang zwischen Symptomen und nicht-sauren Refluxepisoden nicht erfasst, ist die Ergänzung der Diagnostik durch Impedanzmessung notwendig, um diese Lücken zu schließen. (42)

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sowohl der prozentuale Anteil als auch der Mittelwert der Scores bei den Symptomen retrosternale Schmerzen, Brennen im Oberbauch, Übelkeit, Husten/Heiserkeit und Schluckbeschwerden bei Patienten mit einem normalen DeMeester-Score höher ausfallen. Im Rahmen der Faktorenanalyse bildet sich ein Cluster mit den Symptomen Schluckbeschwerden, Übelkeit und Husten/Heiserkeit. Diese Ergebnisse können als Hinweis auf die Überschneidung der GERD-Symptomatik zu anderen funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen wie funktionelle Refluxbeschwerden / Dyspepsie oder Reizdarmsyndrom aufgefasst werden. Die Entität der funktionellen Refluxbeschwerden wird in der deutschen Leitlinie zur gastro-ösophagealen Refluxkrankheit wie folgt beschrieben: „Patienten mit funktionellen Refluxbeschwerden, die zwar über Sodbrennen klagen, bei denen aber weder ein pathologischer Reflux (negative pH-Metrie/Impedanz) vorliegt noch eine zeitliche Assoziation der Schmerzangaben mit physiologischen Refluxereignissen (negativer Symptomindex/negativer SAP) besteht. Auch hier scheint eine erhöhte afferente ösophageale Sensitivität vorzuliegen. Eine säure-suppressive Therapie bleibt daher ineffektiv.“ (Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Mielke S, Schepp W, Wenzl TG. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale

Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) AWMF Register Nr. 021-013.Z Gastroenterol 2014; 52(11): 1299-1346)

Hungin et al. machen in einem Review darauf aufmerksam, dass eine eindeutige Unterscheidung der sich überlappenden pathogenetischen Faktoren von GERD, hypersensitivem Ösophagus und funktionellen Refluxbeschwerden (FD) diagnostisch kaum möglich ist und dies auch das therapeutische Management entsprechender therapierefraktärer Patienten erschwert. Sie weisen darauf hin, dass eine Reevaluation des GERD-definierenden Symptomspektrums sowie die Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten (z.B. Biomarker) notwendig erscheint, während die Impedanz-pH-Metrie aktuell die effektivste diagnostische Methode der Differenzierung zwischen GERD und FD darstellt. (101)

Auch Frieling et al. zeigen auf, dass die aktuell zur Verfügung stehende ösophageale Funktionsdiagnostik zur Abklärung von Patienten mit V.a. refluxinduzierten extraösophagealen Symptomen (Globusgefühl, Husten, Heiserkeit, Schleimobstruktion) nicht ausreichend und sinnvoll ist, da die meisten Parameter der Impedanz-pH-Metrie und ÖSM keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit rein extraösophagealen versus rein ösophagealen versus gemischten Symptomen aufwiesen. Ähnlich den an FD leidenden Patienten wiesen Patienten mit rein extraösophagealen Symptomen ohne zusätzliche typische ösophageale Refluxsymptomatik jedoch signifikant seltener eine pathologische pH-Metrie oder einen hypotensiven UÖS auf. (82)

## **6.6 Welchen Einfluss nimmt pathologisch saurer Reflux auf das Symptomspektrum und –ausprägung bei Patienten in liegender Körperposition?**

Insgesamt 83,3% der Patienten der Gesamtpopulation, die das Symptom Sodbrennen angaben, gaben auch an, an nächtlichem Sodbrennen zu leiden.

Der % pH<4 liegend beeinflusst signifikant die Schwere und Häufigkeit refluxtypischer Beschwerden Sodbrennen gesamt (+33,3%), tags (+25%), nachts (+50%), saures Aufstoßen (+33,3%) und retrosternales Brennen (+66,6%). Patienten mit pathologischem Reflux im Liegen klagten signifikant häufiger über nächtliches Erwachen (+75%).

Dickman et al. konnten in einer Studie mit 48 GERD-Patienten ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der nächtlichen Säureexposition des Ösophagus und der allgemeinen Schlafqualität nachweisen. (102) Farup et al. fanden in einer Telefonumfrage, dass bei 74% aller Personen, die über häufige Refluxsymptome berichteten, nächtliche Symptome eine zusätzliche Reduktion der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität verursachten. (103) Shaker et al. befragten 1000 Personen, die über mindestens einmal wöchentlich auftretendes Sodbrennen berichteten. 79% der Betroffenen gaben an, auch nachts an Sodbrennen zu leiden. 75% dieser Personen berichteten, dass ihr Schlaf hierdurch negativ beeinflusst wird; 40% eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit tags durch nächtliches Sodbrennen. (104) In einer Webumfrage fanden Dean et al. bei Personen mit GERD-Symptomen signifikant ausgeprägtere Refluxbeschwerden bei gleichzeitiger Angabe nächtlicher Symptome. (105) Trotz unterschiedlicher Methodiken decken sich die Häufigkeiten der Angabe nächtlicher Refluxsymptome (74 und 79%) mit denen der vorliegenden Studie (83,3%) nahezu.

Fujiwara, Arakawa und Fass konstatieren in einem Review, dass nächtlicher Reflux assoziiert ist mit kürzerer Schlafdauer, Einschlafschwierigkeiten, nächtlichem Erwachen und verminderter Schlafqualität. Umgekehrt kann Schlafmangel ösophageale Hyperalgesie bedingen. (106)

Auch Katz et al. bestätigen in den „Guidelines for Diagnosis an Management of GERD“, den Einfluß nächtlichen Refluxes auf Schlafstörungen und Lebensqualität. (37)

Jung et al. geben in einem Review zu bedenken, dass die verminderte nächtliche ösophageale Säureclearance (Schlucken, Speichelbildung, primäre Ösophagusmotilität) zu einer verlängerten Säurekontaktzeit führt, die in einer erhöhten Sensibilität, Schlafstörungen und komplizierter GERD resultieren kann. (107)

## **6.7 Gelingt es anhand der Erfassung refluxtypischer Symptome einen für das Vorliegen einer Refluxerkrankung prädiktiven Symptomscore (GERD-Score) zu entwickeln?**

Die Faktorenanalyse refluxtypischer Symptome dieser Studie ergab, dass die Kombination der Symptome Sodbrennen gesamt, retrosternales Brennen, saures Aufstoßen, Brennen im Oberbauch und retrosternale Schmerzen am besten dazu geeignet sind sauren Reflux zu klassifizieren. Der KMO-Wert der Symptominterkorrelation liegt bei 0,780 und ist damit hoch. Die Faktorladungen der im Faktor1 eingeschlossenen Symptome liegen jedoch nur im Bereich von 0,61-0,8 und somit auf mittlerem Niveau.

Fasst man diese Symptome in einem kumulativen GERD-Score zusammen und überprüft dessen Diskriminierungsvermögen zwischen einer normalen und pathologischen pH-Metrie per ROC-Analyse ergibt sich folgendes Bild: Der GERD-Score ist in der Lage, bei einem Cut-off-Wert <10,5 eine pathologische pH-Metrie mit einer Sensitivität von 82,5% und Spezifität von 20,5% (1-Spezifität 79,5%) vorauszusagen, und kann daher nicht sicher Patienten mit normalem pH-

Metriebefund als solche detektieren, wie es auch die geringe AUC von 0,55 zum Ausdruck bringt. Ein GERD-Score basierend auf o.g. Symptomkombination besitzt aufgrund seines unzuverlässigen Diskriminierungsvermögens also nicht die diagnostische Sicherheit um eine pH-Metrie entbehrlich zu machen.

Im weiteren Sinne teilen auch Patti et al. und Colas-Atger diese Ansicht, indem sie feststellen, dass die typischen Refluxsymptome Sodbrennen und Aufstoßen keine verlässliche Methode zur Diagnose einer Refluxerkrankung sind und somit eine pH-Metrie zur Diagnoseabklärung sinnvoll ist. (66, 92) Auch Steinbach et al. konnten bei 76 GERD-Patienten trotz signifikanter Korrelation zwischen Sodbrennen und saurem Reflux in der ROC-Analyse kein hinreichendes Diskriminierungsvermögen der Symptome zwischen einem normalen oder pathologischen pH-Metriebefund finden (AUC 0,59-0,72). (119)

2009 entwarfen Jones et al. einen GERD-Score als unterstützende Diagnosemethode zur Identifikation einer Refluxerkrankung. Hierzu erarbeiteten Jones et al. einen Fragebogen (GERDQ), der sich auf 4 positiv prädiktive Fragen nach Sodbrennen, Aufstoßen, Schlafstörungen und Gebrauch nicht verschreibungspflichtiger Medikamente sowie 2 negativ prädiktive Fragen nach Übelkeit und Schmerzen im Oberbauch stützt. Mittels ROC-Analyse ermittelten sie einen Cut-off-Wert von 8 als beste Balance zwischen Sensitivität (64,6%) und Spezifität (71,4%) in der richtigen Zuordnung der symptom-basierten GERD-Diagnose eines erfahrenen Gastroenterologen aus der DIAMOND-Studie. In Konsequenz bietet Jones den GERDQ als nützliches Diagnose- und Managementwerkzeug für die ärztliche Grundversorgung von Patienten an. (108) Die Validierung des GERDQ sowie Bestimmung der Sensitivität und Spezifität erfolgten allerdings anhand der Referenz subjektiver Symptombewertungen durch einen erfahrenen Gastroenterologen und nicht auf Grundlage objektiver Parameter der GERD-Diagnose (pH-Metrie und Ösophagogastroduodenoskopie). Damit sind auch die ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte und die daraus resultierende Reliabilität des GERDQ fraglich zu bewerten. Diese Ergebnisse bestätigen Lacy et al. indem sie zeigen konnten, dass höhere GerdQ-Scores zwar prädiktiv für eine pathologische pH-Metrie bei PPI-naiven Patienten sind, aber der GerdQ nur über eine moderate Sensitivität und Spezifität in der Bestätigung sauren Refluxes verfügt und somit nicht als Screeninginstrument verwendet werden sollte. (109)

Chan et al. zeigten in einer multivariaten Analyse, dass folgende mittels GERD questionnaires erfasste Faktoren mit dem Ergebnis der pH-Metrie signifikant assoziiert sind: lange Dauer des Bestehens der Refluxsymptome, nächtliches Sodbrennen, Diagnose einer Hiatushernie und männliches Geschlecht. In einem Risiko-Score zusammengefasst konnten diese bei einem Cut-off-Wert von 6 einen pathologischen % pH<4 gesamt mit einer Sensitivität von 68% und Spezifität

von 72% detektieren. Für den DeMeester-Score lagen Sensitivität und Spezifität bei 82% bzw. 60%. Bei niedriger gewählten Cut-off-Werten stieg die Sensitivität deutlich an, aber die Spezifität sank auf Werte <30%. Da 51% der Patienten mit Angabe schwerer GERD-Symptome keine pathologische pH-Metrie aufwiesen, misst Chan dem entwickelten Risikoscore nur wenig diagnostische Aussagekraft in der Detektion pathologischer pH-Metrien bei und rät von seiner klinischen Verwendung ab. (110)

Carlsson et al. entwarfen einen auf 7 GERD-spezifischen Fragen basierenden GERD-Score und validierten diesen unter Zuhilfenahme von pH-Metrie und Ösophagogastroduodenoskopie. Der gewählte Cut-off-Wert war in der Lage, mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 46% die per pH-Metrie und/oder Ösophagogastroduodenoskopie getroffene Diagnose einer GERD richtig zu klassifizieren. (111) Die Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität liegen nahe an den unsrigen. Allerdings unterscheidet sich der Fragebogen von Carlsson et al. erheblich von der breit gefächerten Symptomerfassung unseres Fragebogens, indem er refluxspezifische Fragen über Art der Beschwerden, Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme, Medikamenteneinnahme, Körperposition u.a. aufgreift. Carlsson verwendet hierbei ein multiple-choice-Verfahren, um o.g. Charakteristika zu erfassen, während die vorliegende Studie Likert-Skalen zu Symptomschwere und -frequenz einzelner Symptome verwendet. Bemerkenswert hierbei erscheint, dass selbst ein auf die Refluxerkrankung fokussierter Fragebogen mit einem größeren Spektrum an Antwortmöglichkeiten (multiple choice) nicht in der Lage zu sein scheint, eine Refluxerkrankung deutlich präziser zu detektieren als der in dieser Studie verwendete breit gefächerte gastrointestinale Symptomfragebogen, der spezifische Fragen zur Refluxsymptomatik lediglich mit einschließt.

Modlin et al. entwarfen den ReQuest<sup>TM</sup>-selfassessment-questionnaire als Methode der täglichen Evaluation von GERD-Symptomen und Therapierespons, um ein verbessertes Management der Refluxerkrankung zu ermöglichen. Hierzu wurde, ähnlich dem Verfahren in dieser Studie, eine multifaktorielle Symptomanalyse und -bündelung durchgeführt. Neben der Abbildung eines breiten Spektrums refluxbedingter Symptome bezieht der ReQuest<sup>TM</sup>-questionnaire die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten mit ein. (112-114)

Ähnlich den vorliegenden Ergebnissen kamen Bardhan et al. bei der multifaktoriellen Analyse von 60 gastrointestinalen Symptomen unter anderem zu dem Ergebnis, dass die Symptome Sodbrennen, saures Aufstoßen und Brennen im Oberbauch am besten dazu geeignet sind, säurebedingte Beschwerden von Refluxpatienten (NERD und ERD) zu erfassen. (115) Stanghellini et al. zeigen darüber hinaus, dass diese Symptome den deutlichsten Rückgang unter PPI-Therapie zeigen und in Ergänzung durch andere Symptomgruppen am besten dazu geeignet

sind, den Erfolg der GERD-Therapie zu dokumentieren. (116-117)

Das hier angedeutete breite Spektrum an verwendeten Diagnosemethoden, Symptompräferenzen, Validierungsverfahren etc. der verschiedenen Studien macht deutlich, dass sich genannte Scoresysteme trotz einiger Gemeinsamkeiten nur schwer miteinander vergleichen lassen.

## 6.8 Konklusionen

Zusammenfassend leiten sich anhand der Interpretation der funktionsdiagnostischen und symptomatologischen Ergebnisse der vorliegenden Studie folgenden Aussagen ab:

Die Durchführung einer Ösophagusmanometrie im Rahmen der Refluxdiagnostik erscheint sinnvoll. In dieser Studie wiesen nahezu 18% der Patienten, die aufgrund bestehender Refluxsymptome zugewiesen wurden, eine primäre Motilitätsstörung auf.

Die Befunde der pH-Metrie lassen keine Einschätzung über die Messparameter der Ösophagusmanometrie, d.h. eine eventuelle Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters oder das Vorliegen einer insuffizienten Ösophagusmotilität zu.

Ein insuffizienter Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters, eine erniedrigte distale Kontraktionsamplitude und insuffiziente Ösophagusmotilität sind keine obligaten pathogenetischen Faktoren für das Vorliegen einer Refluxerkrankung. Vielmehr sind sie partielle Faktoren in der multifaktoriellen Genese der GERD. Dennoch stellen sie signifikante Faktoren für das Vorliegen hoher Quantität sauren Refluxes dar. In diesem Sinne können sie als Indikatoren einer hohen pathologischen Säureexposition des Ösophagus verstanden werden.

Die Ösophagusmanometrie dient in der Refluxdiagnostik somit der Abgrenzung primärer Motilitätsstörungen als Ursache refluxtypischer Symptome sowie der Aufklärung weiterer motiler Ursachen der Refluxerkrankung, insbesondere bei hohen Quantitäten sauren Refluxes.

Refluxtypische Symptome lassen keine eindeutige Aussage über die Schwere der ösophagealen Säureexposition zu. Es bietet sich also keine Möglichkeit, die Befunde der pH-Metrie durch Symptome vorherzusagen.

Refluxtypische Symptome sind häufiger mit einer pathologischen als einer normalen pH-Metrie vergesellschaftet und zeigen bei pathologischer Säureexposition eine höhere Symptomfrequenz und –schwere.

Nächtlicher Reflux führt zu einer signifikanten Steigerung von Schwere und Frequenz typischer Refluxsymptome tags und nachts und geht mit signifikant häufigerem nächtlichem Erwachen einher. D.h. nächtlicher Reflux übt einen negativen Einfluß auf die Schlafqualität aus.

Die Faktorenanalyse, der Entwurf eines GERD-Scores und dessen ROC-Analyse zeigen ebenfalls, dass anhand des Symptomkomplexes (Sodbrennen, saures Aufstoßen, retrosternales Brennen, retrosternale Schmerzen und Brennen im Oberbauch) keine zuverlässige Diskriminierung zwischen Patienten mit normaler oder pathologischer pH-Metrie möglich ist. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass bei vielen Patienten ein hoher Anteil refluxytypischer Symptome entweder durch nichtsauren Reflux verursacht ist oder die Tagesschwankungen der pH-Metrie so hoch sind, dass in vielen Fällen saurer Reflux nicht als pathologisch erkannt wird.

## **6.9 Konsequenzen der vorliegenden Studie für die Diagnostik der Refluxerkrankung und zukünftige Studien**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, dass Symptomatologie und pH-Metrie wichtige, sich ergänzende Methoden sind, um eine Refluxerkrankung zu diagnostizieren. Scheint die Erhebung refluxytypischer Beschwerden und eine probatorische PPI-Therapie im Rahmen der Refluxdiagnostik im niedergelassenen Bereich häufig als ausreichend, so profitieren vor allem Patienten mit therapierefraktärem Reflux und solche, bei denen eine operative Antirefluxtherapie angestrebt wird von einer zusätzlichen Funktionsdiagnostik.

Der pH-Metrie obliegt es, pathologische Säureexposition des Ösophagus als Ursache der Beschwerden zu erkennen und so die Diagnose einer Refluxerkrankung zu sichern. Die Bedeutung der Ösophagusmanometrie liegt insbesondere im Ausschluß primärer Motilitätsstörungen als Beschwerdeursache bevor ein operativer Eingriff durchgeführt wird, um Fehlindikationen zu vermeiden.

Wie die vorliegende Studie deutet eine Vielzahl an Forschungsergebnissen darauf hin, dass der Refluxerkrankung ein multifaktorielles pathogenetisches Geschehen zugrunde liegt. Hierbei wird zunehmend deutlich, dass ein Großteil der Refluxsymptomatik durch gemischten und nicht-sauren Reflux verursacht wird. Es bietet sich daher an, der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung ein höheres Gewicht in der GERD-Diagnostik beizumessen.

Zukünftige Forschung zur Refluxerkrankung sollte vor allem die Schwächen des Designs und der Methodik dieser Studie überwinden. Hierzu bieten sich folgende Ergänzungen an: Die Verwendung einer BRAVO-pH-Metrie, um den Einfluß des Messverfahrens auf das Patientenverhalten zu minimieren. Die BRAVO-pH-Metrie ist eine kapselbasierte, katheterfreie

pH-Metrie. Die Kapsel wird gastroscopisch ca. 5 cm oberhalb der Z-Linie des gastroösophagalen Übergangs eingebracht, löst sich selbstständig und wird über den Darm ausgeschieden. Der pH-Wert wird bis zu 96 Std. lang gemessen und an ein Empfängergerät übermittelt. Außerdem sollten die Patienten angehalten werden, während der pH-Metrie auftretende Symptome zeitgenau festzuhalten, damit eine genaue Symptomkorrelation zu den Befunden der pH-Metrie möglich ist und sich Symptomindizes adäquat berechnen lassen.

Eine High-resolution-Ösophagusmanometrie kann vor allem die Genauigkeit des Aufschlusses über die der Refluxerkrankung zugrunde liegenden Motilitätsstörungen des Ösophagus erhöhen.

(118)

Zukünftige Studien sollten neben einer dezierten Dokumentation von Gewicht, BMI und Raucherstatus auch einen Magenentleerungstest umfassen, da diese häufig vernachlässigte potentielle pathogenetische Faktoren der GERD darstellen können.

Symptomfragebögen sollten über ein konsensdefiniertes Symptomspektrum und dessen Korrelation zu objektiven Untersuchungsbefunden sowie Fragen zur Einschätzung der Lebensqualität und Therapieeffizienz beinhalten, einheitliche Validierungsverfahren wären erstrebenswert.

## 7 Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) wird verursacht durch vermehrten Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre, der subjektive Beschwerden und/oder organische Komplikationen verursacht. GERD ist eine Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung, die signifikante Kosten für das Gesundheitssystem verursacht. Sie zeichnet sich durch ein breites Symptomspektrum mit nur wenigen sensitiven und spezifischen Symptomen aus. Die Pathophysiologie der GERD beruht auf multimodalen bekannten Ursachen sowie vielen unaufgeklärten Faktoren. Hier erweitert sich die Kenntnis ständig. Darüber hinaus zeigt die Kombination pathophysiologischer Faktoren interindividuell eine hohe Varianz.

Der Weg der Diagnosesicherung stützt sich im Wesentlichen auf die Symptomatik, und wird in der apparativen Diagnostik durch pH-Metrie (+/-Impedanzmessung) und ÖGD sowie ggf. im Rahmen der erweiterten Diagnostik durch eine Ösophagusmanometrie ergänzt. Der therapeutische Goldstandard ist die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren.

Unsere Studie umfaßt eine große Patientenpopulation, die mit der Verdachtsdiagnose einer GERD der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, zugewiesen wurde. Alle Patienten vervollständigten einen etablierten Symptomfragebogen und wurden sowohl einer pH-Metrie als auch einer ÖSM unterzogen. Die Population weist eine diagnosetypische Verteilung von Geschlecht und Alter auf. Ziel der Studie ist eine umfassende Analyse möglicher Zusammenhänge aus den 3 genannten Untersuchungsmodalitäten.

Hierbei konzentrierten wir uns auf folgende zentrale Frage- und Zielstellungen:

1. Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit primären Motilitätsstörungen in der untersuchten Patientenpopulation mit V.a. GERD, die aus der Primärversorgung der gastrointestinalen Funktionsdiagnostik zugewiesen werden?
2. Wie hoch ist der Anteil pH-metrisch erfassbarer Refluxdiagnosen in der Patientenpopulation?
3. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den Befunden der pH-Metrie und wichtigen Parametern der Ösophagomanometrie?
4. Welche Rolle spielen der Ruhedruck des unteren Ösophagosphinkters, die distale Kontraktionsamplitude und ineffektive Ösophagusmotilität für sauren Reflux in Abhängigkeit der Körperposition, insbesondere im Liegen (nachts)?

5. Gelingt es anhand der Erfassung refluxtypischer Symptome einen für das Vorliegen einer Refluxerkrankung prädiktiven Symptomscore (GERD-Score) zu entwickeln?

18% der untersuchten Patienten wiesen eine primäre Motilitätsstörung auf; hiervon 74% einen diffusen Ösophagusspasmus, 23% einen Nussknacker-Ösophagus und 3% eine Achalasie. 66,4% der Patienten zeigten einen pathologischen DeMeester-Score. Eine pathologische pH-Metrie geht hierbei gegenüber einer nicht pathologischen mit einem niedrigeren Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters und einer niedrigeren distalen Kontraktionsamplitude einher. Die Säureexposition des Ösophagus zeigt sich bei pathologischem RUÖS, bei erniedrigter distaler Amplitude und IEM signifikant erhöht.

Ein insuffizienter RUÖS, eine erniedrigte distale Kontraktionsamplitude sowie IEM erweisen sich jedoch aufgrund niedriger Sensitivitätswerte in der Vorhersage einer pathologischen pH-Metrie unzulänglich. Aufgrund des niedrigen Anteils an der Varianz eines pathologischen DeMeester-Scores (5%) erscheinen sie als keine obligaten sondern eher partielle pathogenetische Faktoren in der multifaktoriellen Genese der GERD.

Der % pH<4 liegend und aufrecht ist bei Vorliegen eines pathologischen RUÖS, einer erniedrigten distalen Amplitude und bei IEM hochsignifikant erhöht.

Alle 3 ÖSM-Parameter besitzen sehr hohe PPV- und Spezifitätswerte, verfügen aber nur über niedrige NPV und Sensitivität hinsichtlich der Zuordnung einer normalen oder pathologischen pH-Metrie liegend/aufrecht. Lediglich 4% der Varianz des % pH liegend bzw. aufrecht läßt sich durch den RUÖS und die distale Amplitude ermitteln.

Patienten mit einer pathologischen pH-Metrie nennen folgende Symptome prozentual häufiger als mit normaler pH-Metrie: Sodbrennen gesamt/ tags / nachts, Verschlechterung beim Vornüberbeugen, retrosternales Brennen und saures Aufstoßen. Bei pathologischem DeMeester-Score zeigen Sodbrennen gesamt/tags/nachts sowie saures Aufstoßen im Median signifikant höhere Symptomscores.

83,3% der Patienten der Gesamtpopulation, die das Symptom Sodbrennen angaben, gaben auch an, an nächtlichem Sodbrennen zu leiden. Die Quantität sauren Refluxes im Liegen (% pH<4 liegend) bzw. nachts beeinflusst signifikant Schwere und Häufigkeit refluxtypischer Beschwerden sowie nächtlichen Erwachens und Qualität des Schlafes.

Die Faktorenanalyse sowie der Entwurf eines GERD-Scores und dessen ROC-Analyse zeigen, dass anhand der faktorbildenden Symptome Sodbrennen, saures Aufstoßen, retrosternales Brennen, retrosternale Schmerzen und Brennen im Oberbauch keine hinlängliche Diskriminierung

zwischen Patienten mit normaler oder pathologischer pH-Metrie möglich ist (1-Spezifität 79,5%; AUC 0,55). Patienten mit einem pathologischen DeMeester-Score zeigen keinen signifikant höheren GERD-Score.

Bei den Symptomen retrosternale Schmerzen, Brennen im Oberbauch, Übelkeit, Husten/Heiserkeit und Schluckbeschwerden liegt der prozentuale Anteil und der Mittelwert der Scores bei Patienten mit normalem DeMeester-Score höher. Im Rahmen der Faktorenbildung bildet sich ein weiteres Cluster mit den Symptomen Schluckbeschwerden, Übelkeit und Husten/Heiserkeit. Diese Ergebnisse können als Hinweis auf die Überschneidung der GERD-Symptomatik zu anderen funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen wie Funktionelle Dyspepsie oder Reizdarmsyndrom aufgefasst werden.

Eine pH-Metrie kann bei der Mehrheit der Patienten den Anteil symptomverursachenden und -aggravierenden sauren Refluxes aufklären, findet aber deutliche Grenzen bei symptomatischen Patienten ohne pathologische Säureexposition des Ösophagus. Hier bietet die Impedanzmessung die Möglichkeit der Aufklärung eines nicht-aziden Refluxes als Ursache der Beschwerden.

Beide Verfahren tragen den Nachteil in sich, dass sie aufgrund der Sondenlage im Nasenrachenraum beim Patienten im Untersuchungszeitraum eine Verhaltensänderung und damit auch Verfälschung der Untersuchungsergebnisse herbeiführen können.

Klassisch manometrische Befunde können nur einen begrenzten Teil der Ursachen einer pathologischen pH-Metrie aufklären und sind nicht dazu geeignet, selbige zu ersetzen. Jedoch scheint die Durchführung einer Ösophagusmanometrie im Rahmen der Differentialdiagnostik bei Symptompersistenz unter PPI-Therapie sinnvoll, um mögliche primäre Motilitätsstörungen als Symptomursachen abzuklären und eine adäquate Therapie einzuleiten zu können.

Zukünftige Forschung macht den Einsatz kombinierter pH-Metrie/Impedanzmessung hinsichtlich der Aufklärung nicht säurebedingter Refluxsymptomgenese nahezu obligat. Zusätzlich kann die Verwendung einer BRAVO-pH-Metrie helfen, den Einfluß des Messverfahrens auf das Patientenverhalten zu minimieren. Eine genaue Symptomkorrelation zu den Befunden der pH-Metrie ist notwendig, um Symptomindizes und die Symptom Association Probability (SAP) berechnen zu können. Zudem bleibt abzuwarten, ob mittels High-resolution-Ösophagusmanometrie eine präzisere Abklärung der der Refluxerkrankung zugrunde liegenden Motilitätsstörungen gelingt.

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Armstrong D, Jones R.** Prevalence and understanding of reflux symptom and GERD in five European countries. *Gastroenterology*. 2001, S. 120 (S1); A427.
2. **Castell DO, Murray JA.** Castell DO, Murray JA, Tutuian R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004, S. 20 (Suppl. 9): 14–25.
3. **Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehke S, Schepp W, Wenzl TG.** S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF Register Nr. 021-013.
4. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R.** Globale Konsensusgruppe. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease, 2006;. *Am J Gastroenterol*. 2006, S. 101(8):1900-20; quiz 1943.
5. **Fass R.** Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease-Comparison of epidemiologic, physiologic and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41: 131–137.
6. **Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin J-P.** Gastroesophageal Reflux Disease: Prevalence, Clinical, Endoscopic and Histopathological Findings in 1,128 Consecutive Patients Referred for Endoscopy due to Dyspeptic and Reflux Symptoms. *Digestion* . 2000; 61: 6–13.
7. **Jankowski J, Barr H, Wang K, Delaney B.** Diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *BMJ*. 2010; 341: 4551.
8. **Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, Dunne D, Rahmani EY, Helper DJ.** Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003; 125 (6): 1670–1677.
9. **Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, Howden CW.** The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. . *Gut*. 2012; 61: 970–976.
10. **Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L.** The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* . 2008; 168: 237–249.
11. **Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V.** Pathophysiological characteristics of the various forms of gastro-oesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? *Dig Liver Dis*. 2006 Sep; 38(9): 643-8.
12. **Tuttle SG, Grossman MI.** Detection of gastroesophageal regurgitation by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958; 98: 225–7.
13. **Johnson LF, DeMeester TR.** Twentyfour-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974; 62: 325–32.
14. **Johnson L, DeMeester TR.** Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol*. 1986; 8 Suppl 1:52-8.
15. **Dent J.** Review article: from 1906 to 2006 – a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24, 1269–1281.
16. **Cohen S.** Recent advances in management of gastroesophageal reflux. *Postgrad Med*. 1975; 57: 97–102.
17. **Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ.** Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest*. 1980; 65: 256–67.
18. **Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ.** Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988; 29: 1020–8.
19. **Kahrilas PJ.** GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. . *Cleve Clin*

J Med. 2003; 70 (Suppl. 5): S4–19.

20. **Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ.** Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology*. 1988; 94:73–80.

21. **Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO.** Ineffective esophageal motility (IEM). The primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1859–65.

22. **Kahrilas J, Pandolfino E.** Ineffective Esophageal Motility Does Not Equate to GERD. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (4): 715-717.

23. **Botoman VA.** How effective are we at understanding ineffective esophageal motility? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; 68(3): 432-33.

24. **Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M et al.** Review: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul; 51(6):467-478

25. **Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase A, Colecchia A.** Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009 April 14; 15(14): 1690-1701.

26. **Hampel H, MD, PhD, Neena S. Abraham, MD, MSc(Epi) und and Hashem B. El-Serag, MD.** Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Ann Intern Med*. 2005;143:199-211.

27. **Mitchell D, Derakhshan M, Robertson E, McColl K.** The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50:111–119.

28. **Tack J.** Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21: 454—460.

29. **Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO.** Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Sept; 37(3): 206-15.

30. **Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ.** Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* . 2004; 53: 1024-1031.

31. **Trimble KC, Pryde A, Heading RC.** Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* . 1995; 37: 7–12.

32. **Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP.** Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995; 37: 457–64.

33. **Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood- Van Meerveld B, Miner PB Jr.** Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 628–631.

34. **Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM.** Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; 55: 313–318.

35. **Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA.** Symptoms in GERD. *Lancet* 1990; 335: 205-208.

36. **Locke GR, Talley NJ, Fett SL.** Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal refluxA Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.

37. **Katz PO, Gerson LB, Vela MF.** Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:308 – 328.

38. **Gurski RR, Pereira da Rosa AR, do Valle E, de Borba MA, Valiati AA.** Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(2): 150-60.

39. **Frieling T, Bergdoldt G, Allescher HD, Riemann JF.** Chest pain - not always the heart! Clinical impact of gastrointestinal diseases in non-cardiac chest pain. *Z Gastroenterol*. 2015

Feb;53(2):120-4.

40. **Peter D, Kahrilas MD.** Diagnosis of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3): S15-23.
41. **De Leonea A, Toninib M, Dominicic P, Grossic E, Pacea F.** The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration. *Dig Liver Dis* 2010; 42(11): 785-90.
42. **Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF.** The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010; 123 (7): 583 – 592.
43. **Streets CG, DeMeester TR.** Ambulatory 24-hour Esophageal pH Monitoring - Why, When, and What to Do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(1): 14–22.
44. **Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV.** American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1383– 1391.
45. **Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V.** The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (7): 542 –547.
46. **Vemulapalli R.** Diet and lifestyle modifications in the management of gastroesophageal reflux disease. *Nutr Clin Pract.* 2008 Jun-Jul; 23(3): 293-8.
47. **Armstrong D.** Gastro-oesophageal reflux disease. *Current Opinion Pharmacology.* 2005; 5(6): 589-95.
48. **Rohof W, Bennink R, Smout A, Boeckxstaens G.** An Alginate-Antacid Formulation Localizes to the Acid Pocket to Reduce Acid Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1585-1591.
49. **Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, Ayala JC, Saba J et al.** Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: final results of an open-label prospective trial. *Surg Endosc* 2013; 27(4):1083-92.
50. **Wehrmann T, Riphaut A, Dietrich CF.** Ösophagus- und gastrale pH-Metrie, Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie: Medizinische Standards. Springer 2005: 4-12.
51. **Pehl C, Keller J, Merio R, Stacher G.** 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie, Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität. *Z Gastroenterol* 2003; 41(6): 545-556.
52. **Wehrmann T.** Ösophagusmanometrie, Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie: Medizinische Standards. Springer 2005:16-27.
53. **Bender R.** Die Vierfeldertafel. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 126: T 36– 38.
54. **Bortz J, Döring N.** Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften. . 2016. . ISBN: 978-3-642-41089-5..
55. **Weiß C, Rzany B.** Basiswissen Medizinische Statistik. . 2010; 180-191. 5.Auflage. . ISBN-10: 3642113362.
56. **Abel U: Bewertung diagnostischer Tests. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1993: 216, ISBN 3-7773-1079-4.** Ulrich Abel: Bewertung diagnostischer Tests. Stuttgart : Hippokrates Verlag, 1993: 216. ISBN 3-7773-1079-4.
57. **Isolauro J, Laippala P.** Prevalence of Symptoms suggestive of GERD in an adult population. *Ann Med.* 1995; 27: 67-70.
58. **Kenndy T, Jones R.** The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1589-1594.

59. **Akyuz F, Arici S, Ermiş F, Mungan Z.** Utility of esophageal manometry and pH-metry in gastroesophageal reflux disease before surgery. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20(4): 261-265.
60. **Kauer, WK, Peters, JH, DeMeester, TR, Heimbucher J, Ireland AP, Bremner CG.** A tailored approach to anti-reflux therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110: 141–146.
61. **Waring, JP, Hunter, JG, Oddosdottir, M, Wo J, Katz E.** The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 35–38.
62. **Fang J, Bjorkman D.** Prefundoplication testing: is manometry needed? *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 1056–1058.
63. **Wetscher GJ, Glaser K, Gadenstaetter M, Profanter C, Hinder RA.** The effect of medical therapy and antireflux surgery on dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease without esophageal stricture. *Am J Surg* 1999; 177: 189–192.
64. **Ribolsi M, Savarino E, Rogers B, Rengarajan A, Coletta MD, Ghisa M, Cicala M, Gyawali CP.** High-resolution Manometry Determinants of Refractoriness of Reflux Symptoms to Proton Pump Inhibitor Therapy. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020 Mar.
65. **Kenneth R, DeVault MD, F.A.C.G., Castell D.** Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD. *Am J Gastroenterol* 2005; 100; 190-200.
66. **Patti MG, Diener U.** Role of Esophageal Function Tests in Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; 46 (3): 597–602.
67. **Fein M., Ritter MP, DeMeester TR.** Role of the Lower Esophageal Sphincter and Hiatal Hernia in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 405-410.
68. **Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA.** Symptoms in GERD. *Lancet* 1990; 335: 205-208.
69. **Fass R, Hell R, Sampliner RE, Pulliam G, Graver E, Hartz V, Johnson C, Jaffe P.** Fass R, Hell R, Sampliner RE, Pulliam G, Graver E, Hartz Effect of ambulatory 24-h esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2263–69.
70. **Wise JL, Murray JA.** Utilising multichannel intraluminal impedance for diagnosing GERD: a review. *Dis Esophagus* 2007; 20: 83–88.
71. **Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samsom M, Sifrim D, Smout AJ.** Acid and non-acid reflux patterns in patients with esophagitis and non-erosive reflux disease using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53(6):1506-12.
72. **Ciriza de los Rios C., Garcia Menendez L.** Motility Abnormalities in Esophageal Body in GERD: Are They Truly Related to Reflux? *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(3): 220-23.
73. **Anggiansah A., Taylor G., Marshall R Bright NF, Owen WA, Owen WJ.** Oesophageal motor responses to gastro-oesophageal reflux in healthy controls and reflux patients. *Gut* 1997; 41: 600-605.
74. **Dent J, Holloway RH, Touli J, Dodds WJ.** Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29: 1020-1028.
75. **Alonso O., Hernandez D., Moreno E.** The Real Value of Lower Esophageal Sphincter Measurement for Predicting Acid Gastroesophageal Reflux or Barrett’s Esophagus. *J Gastrointest Surg*; 2005; 9: 973–979.
76. **Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K.** Determinants of gastro-oesophageal reflux and their interrelationships. *Br J Surg* 1989; 76 (3): 241–244.
77. **Stacher G., Lenglinger J., Eisler M.** Esophageal Acid Exposure in Upright and Recumbent Postures: Roles of Lower Esophageal Sphincter, Esophageal Contractile and Transport Function, Hiatal Hernia, Age, Sex, and Body Mass. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1896–1903.
78. **Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW.** Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 260–265.
79. **Ho S-C, Chang C-S, Wu C-Y, Chen G-H.** Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 652–656.

80. **Vinjirayer E., Gonzalez B., Brensinger C.** Ineffective Motility Is Not a Marker for Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (4): 771–776.
81. **Kim KY, Kim GH, Kim DU, Wang SG, Lee BJ, Lee JC, Park DY, Song GA.** Is ineffective esophageal motility associated with gastropharyngeal reflux disease? *World J Gastroenterol* 2008; 21(14): 6030-35.
82. **Frieling T, Kuhlbsch.Zicklam CR Weingardt C, Heise J, Kreysel C, Blank M, Müller D.** Esophageal function tests are not helpful in symptoms suspicious of extraesophageal reflux – a prospective study in 74 patients. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1061–1068.
83. **Ouatu-Lacar R, Lin OS, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G.** Reflux Esophagitis: Effects of position, nocturnal acid reflux. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 16, 1184–1190.
84. **Lee KJ, Kim JH, Cho SW.** Prevalence of Ineffective Esophageal Motility and Its Relevance to Symptoms and Esophageal Acid Exposure in Korean Patients Referred for Foregut Symptoms. *Digestion* 2006; 73:171–177.
85. **Castell DO, Murray JA, Tutuian R.** Review article: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (S9): 14–25.
86. **Richter.** Do we know gastroesophageal reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (S1): 3-9. .
87. **Hampel H, MD, PhD, Neena S. Abraham, MD, MSc(Epi) und and Hashem B. El-Serag, MD.** Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Ann Intern Med.* 2005;143:199-211.
88. **Fouad YM, Katz PO, Castell DO.** Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastro-oesophageal reflux on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1467-1471.
89. **Scheffer RCH, Wassenaar E, Herwaarden MA, Holloway RH, Samsom M, Smout AJ, Akkermans LM.** Relationship between the mechanism of gastroesophageal reflux and oesophageal acid exposure in patients with reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 654–660.
90. **Meining A, Fackler A, Tzavella K, Storr M, Allescher HD, Klauser A, Heldwein W.** Lower esophageal sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux diseases and posture and time patterns. *Diseases of the Esophagus* 2004; 17: 155–158.
91. **Trimble KC, Douglas S, Pryde A, Heading RC.** Clinical Characteristics and Natural History of Symptomatic but Not Excess Gastroesophageal Reflux. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40 (5): 1098-1104.
92. **Colas-Atger G, Bonaz B, Papillon E, Gueddah N, Rolachon A, Bost R, Fournet J.** Colas-Atger G, Bonaz B, Papillon E, GueddahRelationship Between Acid Reflux Episodes and Gastroesophageal Reflux Symptoms Is Very Inconstant. *Digestive Diseases and Sciences* 2002; 47(3): 645–651.
93. **Müller-Lissner S, Fibbe C, Frieling T, Jung M.** Themenkomplex II: Diagnostik. *Z Gastroenterol* 2005; 43(2):168-175.
94. **Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV.** Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non- erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(5): 396 – 403.
95. **Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M.** Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(3): 253 – 258.
96. **Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, Kurosawa A, Asaoka D, Terai T, Ohkusa T, Sato N.** Increased Esophageal Sensitivity to Acid and Saline in Patients With Nonerosive Gastro-esophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 891–8.

97. **Emerenzianis S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MP, Rizzi M, Caviglia R, Petitti T, Cicala M.** Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 443-447.
98. **Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M.** Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(3): 253 – 258.
99. **Hobson AR, Furlong PL, Aziz Q.** Oesophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (8): 877 – 883.
100. **Fass R.** Epidemiology and Pathophysiology of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(S3): 740-749.
101. **Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C.** Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol* 2019;114:414–421.
102. **Dickman R, Green C, Fass SS, Quan SF, Dekel R, Risner-Adler S, Fass R.** Relationships Between Sleep Quality and pH Monitoring Findings in Persons with Gastroesophageal Reflux Disease *J Clin Sleep Med* 2007; 3 (5): 505-513.
103. **Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, Revicki D.** The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001; 161: 45–52.
104. **Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ.** Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1487–1493.
105. **Dean BB, Aguilar D, Johnson LF, Fass R, Orr WC, McGuigan JE, Calimlim B, Yan N, Morgenstern D, Dubois RW.** The Relationship Between the prevalence of Nighttime Gastroesophageal Reflux Disease and Disease Severity. *Dig Dis Sci* 2010 55: 952–959.
106. **Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R.** Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol* (2012) 47:760–769.
107. **Jung H, Choung RS, Talley NJ.** Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16: 22-2.
108. **Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T.** Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 30: 1030–1038.
109. **Lacy BE, Chehade R, Crowell MD.** A prospective study to compare a symptom-based reflux disease questionnaire to 48-h wireless pH monitoring for the identification of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2011 Sep; 106(9): 1604-11.
110. **Chan K, Liu G, Miller L, Ma C, Xu W, Schlachta CM, Darling G.** Lack of Correlation Between a Self-Administered Subjective GERD Questionnaire and Pathologic GERD Diagnosed by 24-h Esophageal pH Monitoring. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 427–436.
111. **Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternwald E, Johnsson F, Junghard O, Lauritsen K, Riley S, Lundell L.** The Usefulness of a Structured Questionnaire in the Assessment of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:1023–1029.
112. **Modlin IM, Malfertheiner P, Hunt RH, Armstrong R, Holtmann G, Quigley EM, Spechler SJ.** GERD Evaluation-Time for a New Paradigm? *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 237–241.
113. **Armstrong D, Mönnikes H, Bardhan KD, Stanghellini V.** The Construction of a New Evaluative GERD Questionnaire –Methods and State of the Art. *Digestion* 2007; 75(S1): 17–24.
114. **Modlin IM, Moss SF.** Symptom Evaluation in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 558–563.

115. **Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, Berghöfer P, Gatz G, Mönnikes H.** International validation of ReQuest in patients with endoscopy negative gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 891–898.
116. **Stanghellini V, Armstrong D, Mönnikes H, Berghöfer P, Gatz G, Bardhan KD.** Determination of ReQuest-based symptom thresholds to define symptom relief in GERD clinical studies. *Digestion.* 2005; 71: 145–151.
117. **Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD.** Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. *Digestion.* 2007;75 Suppl 1:62-8. .
118. **Kahrilas PJ, Sifrim D.** High-Resolution Manometry and Impedance- pH/Manometry: Valuable Tools in Clinical and Investigational Esophagology. *Gastroenterology* 2008; 135 (3): 756 – 769 340.
119. **Steinbach J, Fass R, Mittal RK.** Assessment of relationship between acid reflux and heartburn using receiver operating characteristic curves. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: S45–S58.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sören Bode, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Analysen zu Symptomatik, Säurereflux und ösophagealen Motilitätsstörungen bei Patienten mit Verdachtsdiagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. H. Mönnikes und besonders bei Dr. med. Marco Schmidtmann für die langjährige freundliche und geduldige Betreuung und Unterstützung beim Verfassen dieser Dissertation. Herrn Murat Karaman gilt mein Dank für die umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonders danken möchte ich meiner Großmutter Gerda Stüring, meinen Eltern und meiner Frau Natascha, die durch ihre Großzügigkeit und tatkräftige Unterstützung diese Arbeit erst möglich gemacht haben.