

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus der Medizinischen Klinik
des Israelitischen Krankenhauses
Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. P. Layer

Bedeutung der Magenentleerungsgeschwindigkeit für das Ausmaß von saurem und nicht-saurem gastroösophagealem Reflux in Abhängigkeit von Morphologie und Kontraktilität des gastroösophagealen Übergangs

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Friederike Theophil
aus Berlin

Hamburg 2019

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.06.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Jutta Keller

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Guido Schachschal

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Studienziel	1
2 Einleitung	2
3 Material und Methode	7
3.1 Patientenkollektiv.....	7
3.2 Hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM).....	7
3.2.1 Durchführung der HRM.....	7
3.2.2 Analyse der HRM	8
3.3 24h-pH-Metrie- und Impedanzmessung.....	14
3.3.1 Durchführung.....	14
3.3.2 Auswertung	15
3.4 ¹³ C- Oktansäure-Atemtest.....	15
3.4.1 Durchführung.....	15
3.4.2 Auswertung	16
3.5 Statistik.....	16
4 Ergebnisse	18
4.1 Teilnehmer	18
4.2 Ergebnisse der Funktionstests.....	19
4.2.1 Einfluss demographischer Parameter auf Ösophagusmotilität, Refluxparameter und Magenentleerung.....	20
4.2.2 Kovarianz zwischen HRM Parametern.....	25
4.2.3 Kovarianz zwischen Refluxparametern.....	26
4.2.4 Zusammenhang zwischen manometrischen Parametern und Säurereflux..	27
4.2.5 Zusammenhang zwischen manometrischen Parametern und Volumenreflux 27	
4.2.6 Zusammenhang zwischen der Magenentleerung und ösophagealen Funktionstests	29

4.3	Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne Fundoplikatio.....	30
5	Diskussion	33
5.1	Zusammenhang zwischen ösophagealer Kontraktilität und Reflux.....	33
5.2	Zusammenhang zwischen ösophagealer und gastraler Motilität	36
5.3	Ösophageale und gastrale Motilität nach Fundoplikatio	37
6	Zusammenfassung	40
7	Summary	41
	Literaturverzeichnis.....	42
	Danksagung	46
	Lebenslauf	47
	Eidesstattliche Erklärung	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des ösophagogastralen Übergangs	2
Abbildung 2: Darstellung des EGJ-Typ 1	9
Abbildung 3: Darstellung des EGJ-Typ 2	9
Abbildung 4: Darstellung des EGJ-Typ IIIa	10
Abbildung 5: Darstellung des EGJ-Typ IIIb	10
Abbildung 6: Messung des EGJ-CI	11
Abbildung 7: Messung des total-EGJ-CI	12
Abbildung 8: ¹³ C- Oktansäure-Atemtest	16
Abbildung 9: Patientenfluss.....	19
Abbildung 10: Prozentualer Anteil an Patienten mit beschleunigter, normaler und verminderter Magenentleerung	20
Abbildung 11: EGJ-Kontraktilität (total-EGJ-CI) bei Männern und Frauen	21
Abbildung 12: Integrierter Relaxationsdruck im Vergleich zwischen Frauen und Männern	21
Abbildung 13: Anzahl der Refluxepisoden im Vergleich Männer versus Frauen.....	22
Abbildung 14: Korrelation zwischen Alter und integriertem Relaxationsdruck (N= 133, r= 0,348, P= <0,0001)	23
Abbildung 15: Korrelation zwischen BMI und Refluxepisoden (N= 128, R= 0,264, P= 0,001)	24
Abbildung 16: Korrelation zwischen BMI und Säurereflux (N=133,R = 0,225, P= 0,004).....	24
Abbildung 17: Total EGJ-CI gruppiert nach EGJ-Typen	25
Abbildung 18: Korrelation zwischen der EGJ-Kontraktilität (total-EGJ-CI) und der peristaltischen Kraft (DCI) (N=133, r= 0,538, P < 0,00001)	26
Abbildung 19: Korrelation zwischen der ösophagealen Säureexposition und dem Demeester Score (N=133, r= 0,984, P< 0,0001)	27
Abbildung 20: Anzahl der Refluxepisoden nach EGJ-Typen gruppiert	28
Abbildung 21: Korrelation zwischen total-EGJ-CI und der Anzahl an Refluxepisoden (N=128, r = -0,311, P = 0,0002)	29
Abbildung 22: Inverse Korrelation zwischen der Magenentleerungshalbwertszeit und total-EGJ-CI (N=133, R=-0,201, P=0,010)	30
Abbildung 23: Korrelation zwischen ösophagealer und gastraler motorischer Funktion bei Patienten mit Refluxbeschwerden und ohne Intervention am gastroösophagealen Übergang (N=98, r=-0,404, P= <0,0001).....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Schluckakte nach CC v3.0 (Kahrilas et al. 2015).....	13
Tabelle 2: Diagnosen nach Chicago Classification v3.0 (Kahrilas et al. 2015).....	14

Abkürzungsverzeichnis

CC v3.0	Chicago Classification Version 3.0
CDP	Kontraktiler Dezelerationspunkt
DES	Ösophagusspasmus
DCI	Distales kontraktiles Integral
DL	Distale Latenz
EGJ	Esophagogastric junction
EGJ-CI	EGJ-kontraktiles Integral
EGJ-OO	Abflussbehinderung auf Höhe des ösophagogastralen Übergangs
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
HRM	Hochauflösende Ösophagusmanometrie
IEM	Ineffektive Ösophagusmotilität
IKH	Israelitisches Krankenhaus
IRP	Integrierter Relaxationsdruck
JHE	Jackhammer Ösophagus
LES	Lower esophageal sphincter
LES-PI	LES- Druckintegral
NEMD	Nichtklassifizierbare Motilitätsstörung
NPV	Negativer prädiktiver Vorhersagewert
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
ÖGÜ	Ösophagogastraler Übergang
PIP	Druck-Inversions-Punkt
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPV	Positiver prädiktiver Vorhersagewert
RIP	Respiratorischer Inversionspunkt
Total-EGJ-CI	Total esophagogastric junction contractile integral
T ½	Magenentleerungshalbwertszeit
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
ZS	Zwerchfellschenkel

1 Studienziel

Die Beeinträchtigung der Barrierefunktion des gastroösophagealen Übergangs stellt die grundlegende pathophysiologische Veränderung bei der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) dar. Weitere pathogenetische Faktoren sind eine ineffektive Peristaltik und eine verlängerte Magenentleerung, jedoch wird der Zusammenhang zwischen den motorischen Funktionen von Tubulus, gastroösophagealem Übergang und Magen bisher nur ungenügend verstanden. Daher war das Ziel dieser Dissertation den Zusammenhang zwischen Parametern der ösophagealen und gastralen Motilität, deren Bedeutung für den Grad des Säure- und Volumenrefluxes sowie die Auswirkungen, die eine Fundoplikatio auf diese Parameter hat, zu untersuchen.

2 Einleitung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist eine der häufigsten oberen gastrointestinalen Erkrankungen von Erwachsenen. 10-20% der westlichen Bevölkerung leiden unter dieser Erkrankung (Richter 2007), bei der es zum gehäuften Aufsteigen von Magensekret in den Ösophagus kommt, was zur Schleimhautreizung führt. Leitsymptom der Erkrankung ist ein brennender retrosternaler Schmerz (Sodbrennen). Weitere typische Symptome sind saures oder nicht saures Aufstoßen sowie Regurgitation von Mageninhalt (Koop DGVS LL Reflux Z Gastroenterol 2014). Zusätzlich können bei Betroffenen auch retrosternales Druckgefühl und extraösophageale Symptome wie Reizhusten auftreten. Mögliche Komplikationen der GERD sind Ulcera, Stenosen, Blutungen und Barrett-Metaplasie mit dem Risiko des Übergangs in ein Adenokarzinom des Ösophagus.

Bei der Entstehung der GERD spielen die Antirefluxbarriere zwischen Magen und Ösophagus und die Selbstreinigung (Clearance) des Ösophagus durch die tubuläre Peristaltik eine wichtige Rolle. Die Antirefluxbarriere wird gebildet durch die Muskeln des distalen Ösophagus und proximalen Magens (intrinsischer Anteil) und den Zwerchfellschenkel (extrinsischer Anteil). Verbunden werden diese intrinsischen und extrinsischen Anteile durch das Ligamentum phrenicooesophageale (siehe **Abbildung 1**) (Mittal & Balaban 1997).

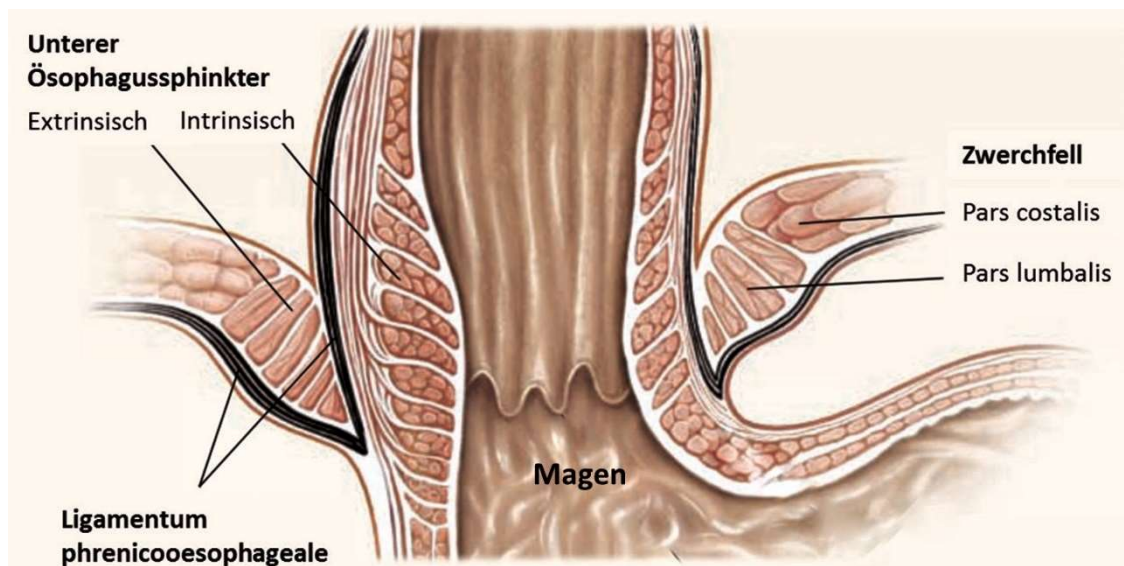


Abbildung 1: Anatomie des ösophagogastralen Übergangs

Die Refluxbarriere wird durch die Muskeln des distalen Ösophagus und proximalen Magens (intrinsischer Anteil) und den Zwerchfellschenkel (extrinsischer Anteil) gebildet. Zusammengehalten werden die beiden Anteile durch das Ligamentum phrenicooesophageal (Mittal und Balaban 1997).

Beide Anteile, der untere Ösophagussphinkter (UÖS) und Zwerchfellschenkel bilden den Sphinkterapparat und tragen zum Druck des gastroösophagealen Übergangs bei. Aufgrund

des Zusammenwirkens dieser beiden Kräfte wird ein höherer Druck als im Magen erzeugt und Rückfluss von Mageninhalt verhindert (Mittal & Balaban 1997). Laut Lee et al. (2007) und Zaninotto et al. (1988) sind der Ruhedruck des unteren Ösophagus sphinkters sowie seine Gesamtlänge und insbesondere die intraabdominelle Länge, entscheidend für die Kompetenz der Refluxbarriere. Die Clearance-Funktion des Ösophagus hängt von der tubulären Ösophagusmotilität ab. Durch eine gestörte Ösophagusmotilität besteht eine Transportstörung nicht nur beim Schlucken von Nahrungsboli, sondern auch beim Rücktransport von aufgestiegenem Magensekret. Letzteres wird auch als gestörte Selbstreinigung (Clearance) der Speiseröhre bezeichnet.

Eine Studie von Diener et al. ergab zum einen, dass Herzschmerzen und Dysphagie bei Patienten mit nichtklassifizierbarer Motilitätsstörung (NEMD) und ineffektiver Ösophagusmotilität (IEM) häufiger vorkommen als bei Patienten ohne solche Störungen. Zum anderen wurde in der Manometrie bei Patienten mit NEMD und IEM ein kürzerer und schwächerer UÖS gemessen und die Amplituden der peristaltischen Wellen waren im proximalen und distalen Ösophagus geringer verglichen mit Patienten ohne diese Beschwerden. Zudem ergab die Studie, dass Patienten mit NEMD und IEM mehr Refluxepisoden und eine geringere Säureclearance hatten sowie eine höhere ösophageale Säureexposition, gemessen als prozentualer Anteil der Zeit mit $\text{pH} < 4$ im distalen Ösophagus (Diener et al. 2001).

Mit dem neuen Verfahren der hochauflösenden Ösophagusmanometrie (high-resolution manometry, HRM) werden die Druckverhältnisse im Ösophagus präziser als zuvor abgebildet. Übliche zur hochauflösenden Ösophagusmanometrie eingesetzte Manometrikatheter beinhalten 36 Drucksensoren. Im Vergleich zur konventionellen Ösophagusmanometrie (3-8 Drucksensoren) liegen die Drucksensoren zwischen Pharynx und Magen entsprechend näher beieinander (1 cm Intervalle in der Sphinkterregion, 1-2 cm Intervalle in der tubulären Region), so dass sich die räumliche Auflösung wesentlich verbessert. Zudem ist Auswertung leichter, da die Druckverhältnisse als so genannter Clouse-Plot farblich kodiert dargestellt werden, der visuell intuitiv zu erfassen ist (Fox & Bredenoord 2008).

Zur Auswertung der HRM wurde durch ein Expertengremium im Rahmen eines Konsensusverfahrens die Chicago Klassifikation erarbeitet. In der aktuellsten 3. Version (CCv3.0) wurden zum ersten Mal auch Parameter zur Bestimmung der Refluxbarriere veröffentlicht, jedoch sind diese bislang nicht vollständig validiert. Zudem wird darüber diskutiert, wie die HRM zur Charakterisierung von Morphologie und Kontraktilität der gastroösophagealen Refluxbarriere beitragen kann (Bredenoord et al. 2012).

Die einfachste Herangehensweise ist die Klassifizierung des ösophagogastralen Übergangs (ÖGÜ) anhand einer eventuell vorhandenen Separation zwischen UÖS und Zwerchfellschenkel (ZS) in drei EGJ-Subtypen (EGJ: esophagogastric junction) (Pandolfino et al.

2007a). EGJ-Typ 1 entspricht der physiologischen Situation, bei der die Druckbanden des UÖS und des Zwerchfells vollständig überlappen. Beim EGJ-Typ 3 besteht demgegenüber eine Hiatushernie mit mehr als 2-3 cm großer Separation zwischen beiden Strukturen.

Andere Vorschläge beinhalten die Messung des LES (lower esophagus spinkter) Druckintegrals (LES-PI) , welches den Druck und die Länge des UÖS innerhalb eines 10 s- Fensters misst (Hoshino et al. 2011) und des EGJ kontraktile Integrals (EGJ-CI), welches zusätzlich die Atemfrequenz und den intragastralen Druck berücksichtigt (Nicodème et al. 2014). Limitiert ist die Aussage der Messungen aufgrund einer sehr kurzen, meist nur 10-20 Sekunden anhaltenden Messperiode, die nicht die Veränderungen der Morphologie und Kontraktilität des gastroösophagealen Übergangs über einen längeren Zeitraum berücksichtigt (Bredenoord et al. 2006). Vor diesem Hintergrund wurde in einer Studie von Jasper et al. ein neuer Parameter entwickelt, der die Kontraktilität über einen längeren Zeitraum misst und somit eine repräsentativere Messmethode der Barrierefunktion des Ösophagus in Aussicht stellt.

In der Studie wurden anhand eines großen Kollektivs von 65 Gesunden und 450 Patienten mit Refluxbeschwerden manometrische Messmethoden zur Beurteilung des ÖGÜ untersucht. Hierbei wurde ein Parameter entwickelt, der die Druckverhältnisse im Bereich des ÖGÜ über einen längeren Zeitraum erfasst. Mit Hilfe des neu eingeführten Parameters, „Total esophagogastric junction contractile integral“ (total EGJ-CI), war es möglich, Patienten mit normaler Säureexposition und normaler Gesamtzahl der Refluxepisoden zu identifizieren. Bisher galten laut der CCv3.0 das LES-PI und EGJ-CI als beste Messmethode zur Beurteilung der Kontraktilität der Refluxbarriere. Die Arbeit von Jasper et al. zeigte, dass nur die Hälfte der Refluxerkrankten anhand dieser etablierten Parameter identifiziert werden konnten. Den Grund hierfür sah die Arbeitsgruppe unter anderem darin, dass die Druckintegrale über weniger als 30 Sekunden (basale Periode) erhoben wurden. Das neu eingeführte total-EGJ-CI wurde über 10 Wasserschlucke und somit über mindestens 3-5 Minuten erfasst, so dass eine längere Beobachtung des ÖGÜ gewährleistet war. Anhand der Messwerte von Jasper et al. zeigte sich, dass das total EGJ-CI besser zwischen Gesunden und Patienten mit pathologischem Reflux unterscheiden konnte als LES-PI und EGJ-CI. Zudem bestätigte sich, dass das total EGJ-CI die stärkste Korrelation mit Refluxzeit und Refluxepisoden aufweist, und die Autoren konnten zeigen, dass ab einem total EGJ-CI von 47 mmHg ein pathologischer Reflux aufgrund einer insuffizienten Refluxbarriere sehr unwahrscheinlich ist (Jasper et al. 2017).

Auf der anderen Seite war der positive prädiktive Wert des total EGJ-CI niedrig, so dass in der vorliegenden Studie ein weiterer potenzieller Modifikator des gastroösophagealen Reflux evaluiert werden sollte, nämlich die Magenentleerungsgeschwindigkeit. Obwohl mit der

HRM seit einiger Zeit eine präzise Methode zur Evaluation der ösophagealen Motilität zur Verfügung steht, ist der Zusammenhang zwischen ösophagealer Motilitätsstörung und dem Grad des gastroösophagealen Refluxes nämlich weiter unklar. Dies könnte unter anderem in weiteren potentiellen Modifikatoren des gastroösophagealen Refluxes begründet sein, insbesondere durch den Einfluss der Magenentleerungsgeschwindigkeit. Die bisher hierzu durchgeführten Studien präsentieren widersprüchliche Daten, und die beschriebene Prävalenz von Magenentleerungsstörung bei Patienten mit GERD reicht von 6% (Galindo et al. 2013) bis >40% (Mccallum et al. 1981). Eine Studie von Maddern et al. beobachtete eine verzögerte Magenentleerung für feste und flüssige Nahrung bei Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit. Dabei zeigten 44% der Patienten eine verzögerte Magenentleerung für feste und 38% für flüssige Nahrung. 16 Patienten (22%) hatten eine verzögerte Magenentleerung für Flüssiges und Festes. Ein reduzierter Tonus im proximalen Magen könnte für die lange Verweildauer von festen Nahrungsmitteln und für die verspätete Entleerung von Flüssigkeiten verantwortlich sein. Zudem scheint eine vorliegende Ösophagitis die Magenentleerung zusätzlich zu verlangsamen. Des Weiteren wird diskutiert, ob durch eine verzögerte Magenentleerung die damit einhergehende Magendehnung mit ursächlich für die Pathogenese der GERD sein könnte. Eine Magendehnung betrifft auch den UÖS und dies wiederum könnte zu einer erhöhten Anzahl an Refluxepisoden führen und zu einer symptomatischen GERD. Eine verzögerte Magenentleerung verlängert also nicht nur den postprandialen Zustand, sondern führt tendenziell auch zu einer Zunahme der Refluxepisoden (Maddern et al. 1985).

Eine Studie von Velasco et al. untermauert die zuvor beschriebenen Ergebnisse. 42% der Patienten mit Refluxsymptomen hatten eine verzögerte Magenentleerung. Verglichen wurde die Magenentleerungszeit von 16 gesunden Kontrollen mit 26 Patienten mit Refluxbeschwerden. Die gesunden Probanden hatten eine Magenentleerungshalbwertszeit von $79,7 \pm 5,5$ Minuten und die Patienten $111,8 \pm 11$ Minuten ($p < 0,02$) (Velasco et al. 1982).

Der Zusammenhang zwischen GERD und Magenentleerungsgeschwindigkeit wird dadurch weiter kompliziert, dass eine Fundoplicatio zu einer Veränderung der Magenentleerungsgeschwindigkeit führen kann. Der partielle Funktionsverlust des Fundus ist mit einer deutlich reduzierten Relaxation des proximalen Magens verbunden. Dies erklärt eine beschleunigte Magenentleerung postoperativ (Vu et al. 2000) (Lindeboom et al. 2004). Zudem gibt es Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Vagusnerven bei 10-20% der Patienten nach einer Fundoplicatio (Lindeboom et al. 2004) (van Rijn et al. 2016). Auf der einen Seite kann dies durch eine weitere Einschränkung der Fundusrelaxation zu einer beschleunigten Magenentleerung beitragen. Auf der anderen Seite vermindert eine Vagusaffektion die antrale und pylorische Kontraktilität, was eine postoperative Gastroparese bei einer Minderheit der

Patienten verursacht.

Van Rijn et al. beschreiben, dass Patienten mit einer Verletzung des N. Vagus nach Fundoplicatio unter einer verlangsamten Magenentleerung sowie geringerer Refluxkontrolle leiden verglichen mit Patienten mit einer intakten Vagusfunktion (van Rijn et al. 2016). Velasco et al. beobachteten in ihrer Studie, dass alle Patienten mit einer präoperativ bestehenden Magenentleerungsstörung diese auch postoperativ behielten. Alle Patienten ohne präoperative Magenentleerungsstörung wiesen auch keine verzögerte Magenentleerung nach einem operativen Eingriff auf (Velasco et al. 1982). Dies bestätigen neue Studien und zeigen darüber hinaus, dass eine präoperativ bestehende verlangsamte Magenentleerung einen negativen Einfluss auf das Langzeitergebnis der Fundoplicatio hat (Rebecchi et al. 2013).

Insgesamt kann der Zusammenhang zwischen ösophagealer und gastraler Motilitätsstörung eine entscheidende pathophysiologische Rolle spielen bei Patienten mit GERD. Das Verhältnis zwischen beiden wurde bisher nur ungenügend verstanden. Zudem gibt es nur wenig Forschungsergebnisse zu dem Effekt einer Fundoplicatio auf die gastroösophageale Motilität.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser Studie, den Zusammenhang zwischen ösophagealen und gastralen Motilitätsparametern bei Patienten mit Refluxsymptomen zu untersuchen sowie ihre relative Bedeutung für den Grad des Refluxes. Darüber hinaus sollten die Effekte einer Fundoplicatio auf diese Parameter bestimmt werden.

3 Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie war eine retrospektive Analyse von prospektiv gesammelten Daten. Die benötigten Informationen stammten von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Refluxbeschwerden, die zwischen 2012- 2016 aus klinischen Gründen die folgenden Untersuchungen innerhalb von drei Monaten am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg erhielten: Eine hochauflösende Manometrie (Kahrilas et al.2015) zur Beurteilung der Ösophagusmotilität und der Sphinkterkompetenz, eine pH-Metrie mit Mehrkanalimpedanzmessung (Roman et al.2017) zur Erfassung von saurem und nicht saurem gastroösophagealem Reflux und einen ¹³C -Oktansäure-Atemtest (J. Keller et al.2018) zur Messung der Magenentleerung fester Substanzen.

Vor der Untersuchung füllten alle Patienten einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung ihrer demographischen Daten, der auf den Ösophagus bezogenen Beschwerden, relevanter Voroperationen sowie der Säure-suppressiven Therapie aus. Das Ausmaß der Refluxsymptome wurde mit Hilfe des GerdQ abgeschätzt (Jones et al.2009). Bei starken Beschwerden oder auf Patientenwunsch wurde die Untersuchung jederzeit abgebrochen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg befürwortet (Nr. PV3846).

3.2 Hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM)

3.2.1 Durchführung der HRM

Die hochauflösende Manometrie wurde nach dem in der Chicago Classification v3.0 festgelegten Standardprotokoll am nüchternen Patienten und in halbliegender Position durchgeführt (Bredenoord et al.2012). Für die Messungen wurde das Gerät ManoScanTM 3D/Z/V/Modul A 120/200/300/400 und der zugehörige Katheter mit einem Durchmesser von 4,2 mm und 36 Druckkanälen (Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland) verwendet. Die verwendete Technologie zur Druckerfassung ermöglicht jedem der 36 Sensoren den Druck über eine Länge von 2,5 mm zu erfassen. Vor der Druckmessung erfolgt die Kalibrierung der Sensoren auf 0 und 300 mmHg (Pandolfino et al.2007a).

Zum Legen der Sonde erfolgte zunächst eine Lokalanästhesie der Nasenschleimhaut mit Xylocain Gel 2%. Während des Vorschubs des Messkatheters wurden die aufgezeichneten Drücke fortwährend beobachtet bis mindestens zwei Drucksensoren intragastral positioniert waren. Anschließend wurde die Sonde an der Nase fixiert. Es folgte eine mindestens zweiminütige Anpassungsphase mit der anschließenden Bitte, 30 Sekunden lang ruhig zu

atmen und nicht zu schlucken, um die Morphologie des gastroösophagealen Übergangs und den Ruhetonus des UÖS beurteilen zu können. Danach folgten zehn isolierte Schlucke mit je 5 ml Wasser zur Beurteilung der tubulären Motilität des Ösophagus sowie der Relaxationsfähigkeit des UÖS. Zwischen den einzelnen Schluckakten wurde eine Pause von mindestens 20 Sekunden eingehalten. Nach der Messung aller zehn Schlucke wurde die Sonde vorsichtig entfernt und nach den Vorschriften des Herstellers und den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) desinfiziert (Thiede 2013).

3.2.2 Analyse der HRM

Die Manometriedaten wurden mit Hilfe des Analyseprogramms ManoView™ ESO v3.0 (Medtronic, Meerbusch, Germany) ausgewertet und entsprechend der Chicago Classification v3.0 (Kahrilas et al.2015) interpretiert. Ausgeschlossen wurden die Aufnahmen, bei denen das Schlucken nicht für mindestens drei Atemzyklen unterdrückt werden konnte, so dass die Beurteilung der Parameter des ösophagogastralen Übergangs nicht möglich war. Auch Untersuchungen mit mehr als 4 Zwischenschlucken während der zweiten Untersuchungsphase wurden ausgeschlossen sowie Daten von Patienten, die laut Motilitätsanalyse eine der folgenden schweren Motilitätsstörungen aufwiesen: Ösophagusspasmus (DES), Jackhammer Ösophagus (JHE), Abflussbehinderung auf Höhe des ösophagogastralen Übergangs (EGJ-OO) und Achalasie.

Im Folgenden wird die Einstellung der anatomischen Marker erklärt. Der obere Ösophagussphinkter (UÖS) wurde in der Mitte des horizontal verlaufenden Druckbandes des oberen Ösophagussphinkters gesetzt. Der untere Ösophagussphinkter ist als schwächeres Druckband im unteren Abschnitt der Aufzeichnung zu erkennen. Falls eine Hiatushernie (EGJ-Typ 2-3) vorliegt, kann bei schwachem UÖS die auf einen Schluck folgende UÖS-Nachkontraktion helfen, die Lage des UÖS zu identifizieren. Auch der untere Ösophagussphinkter wird durch Marker eingegrenzt. Anschließend wird der Druck-Inversions-Punkt (PIP) gesetzt. Hierzu wird durch langsames Verschieben des PIP-Markers die Position aufgesucht, bei der es erstmalig zur Drucknegativierung bei Inspiration kommt. Der gastrale Marker wird circa 2 cm unterhalb des unteren Randes des UÖS in eine Zone mit minimalem (gastralem) Druck gesetzt.

Folgende, für die Auswertung entscheidende Parameter wurden innerhalb des basalen 30-Sekunden-Intervalls bestimmt:

- Morphologie des ösophago-gastralen Übergangs (EGJ-Typen):** Typ I: vollständige Überlappung zwischen UÖS und ZS resultierend in einer gemeinsamen Druckkurve während In- und Expiration (siehe **Abbildung 2**). Typ II: Separation zwischen UÖS und ZS von 1 - 2 cm mit Entstehung von zwei getrennten Druckkurven (siehe **Abbildung 3**). Typ III: Separation zwischen UÖS und ZS über 2 cm mit Unterteilung in IIIa (RIP auf Höhe des ZS) (siehe **Abbildung 4**) und IIIb (RIP auf Höhe des UÖS (siehe **Abbildung 5**))

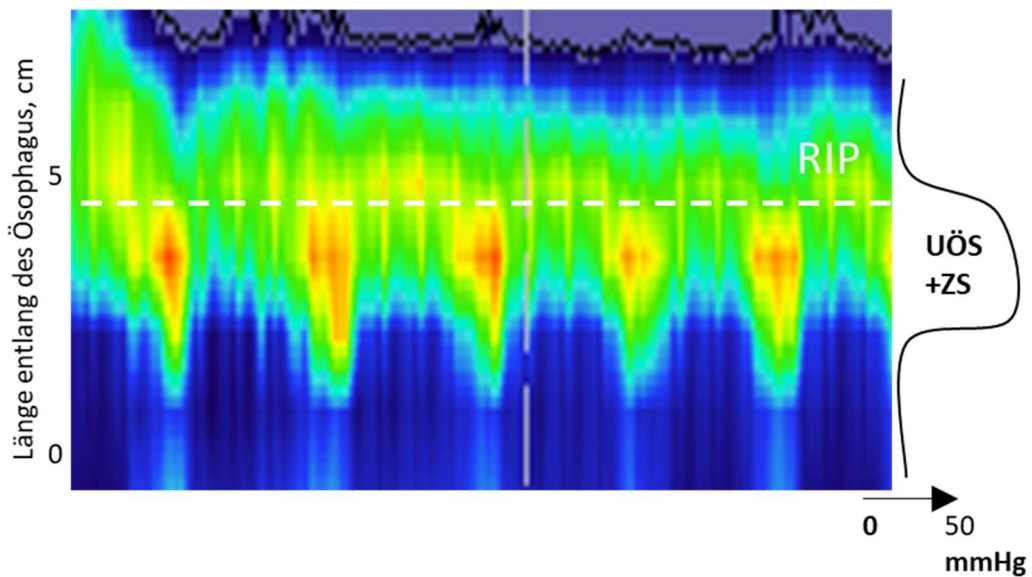


Abbildung 2: Darstellung des EGJ-Typ 1

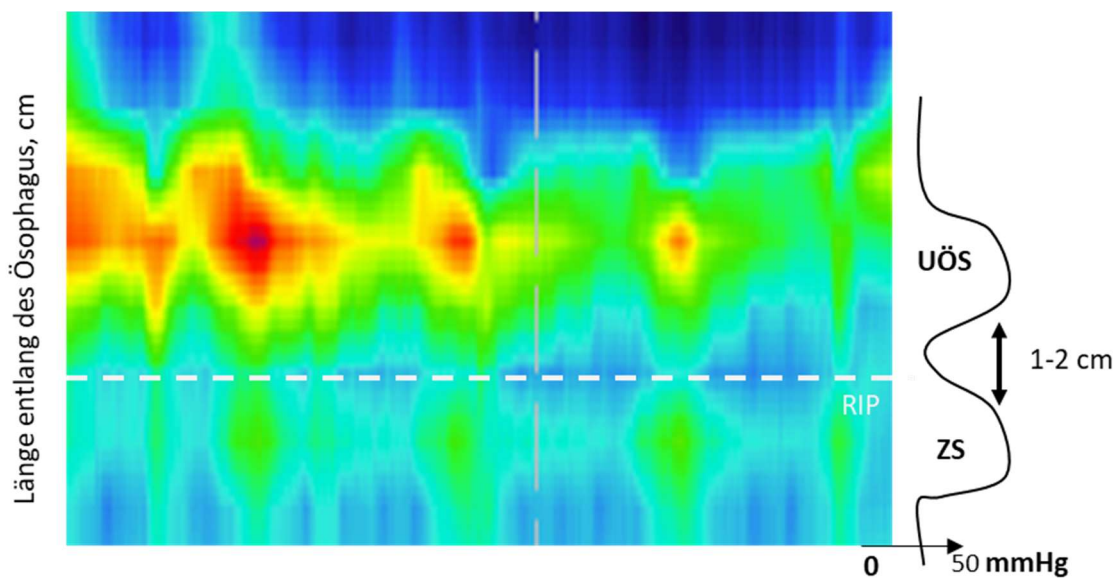


Abbildung 3: Darstellung des EGJ-Typ 2

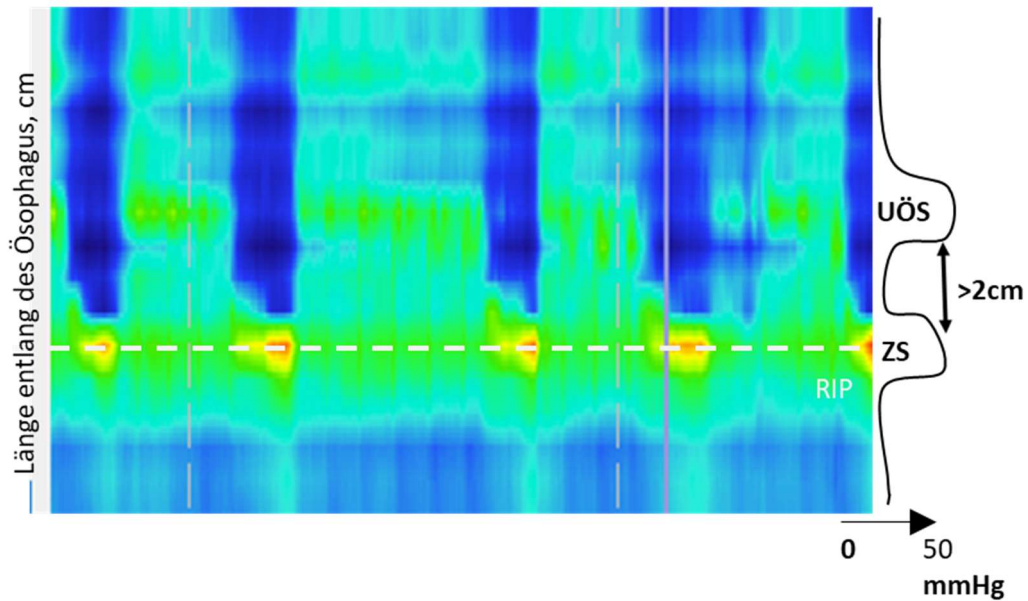


Abbildung 4: Darstellung des EGJ-Typ IIIa

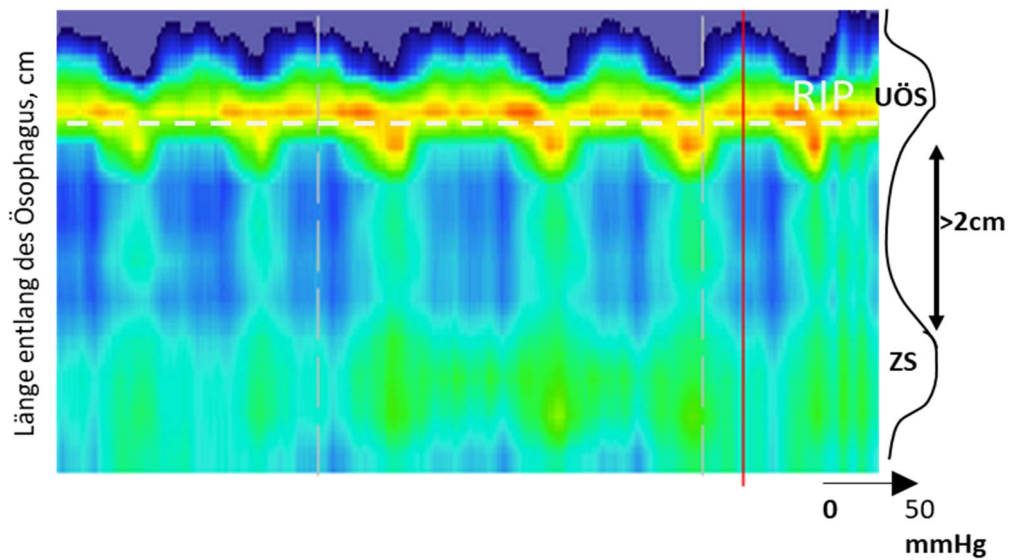


Abbildung 5: Darstellung des EGJ-Typ IIIb

Abbildung 2 - Abbildung 5: Quantifizierung der Separation zwischen UÖS und Zwerchfellschenkel (ZS) Typ I: vollständige Überlappung zwischen UÖS und ZS resultierend in einer gemeinsamen Druckkurve während In- und Expiration. Typ II: Separation zwischen UÖS und ZS von 1 - 2 cm in Inspiration mit Entstehung von zwei getrennten Druckkurven. Typ III: Separation zwischen UÖS und ZS über 2 cm in Inspiration mit Unterteilung in IIIa (RIP auf Höhe des ZS) und IIIb (RIP auf Höhe des UÖS).

- **Respiratorischer Inversionspunkt (RIP)**: Höhe des Übergangs vom positiven intraabdominellen Druck zum negativen thorakalen Druck bei Inspiration (Pandolfino et al. 2007b).
- **Gesamtlänge des UÖS (cm)**: Differenz zwischen Ober- und Unterrand des UÖS in Endexpiration.
- **Intrabdominelle Länge des UÖS (cm)**: Differenz zwischen RIP und Unterrand des UÖS.
- **Ruhedruck des UÖS (mmHg)**: Durchschnittlicher Druck des UÖS innerhalb der 30 Sekunden.
- **EGJ contractile integral** (EGJ-CI, mmHg·cm): Der Parameter wurde mithilfe des DCI-Werkzeugs bestimmt. Der Messrahmen umfasste die Ränder des UÖS über eine Messdauer von drei konsekutiven Atemzyklen. Zudem wurde der Druckschwellenwert auf 2 mmHg über den intragastralen Druck gelegt und der resultierende Wert des DCI durch die Dauer der drei Atemzyklen dividiert (siehe **Abbildung 6**) (Nicodème et al. 2014).

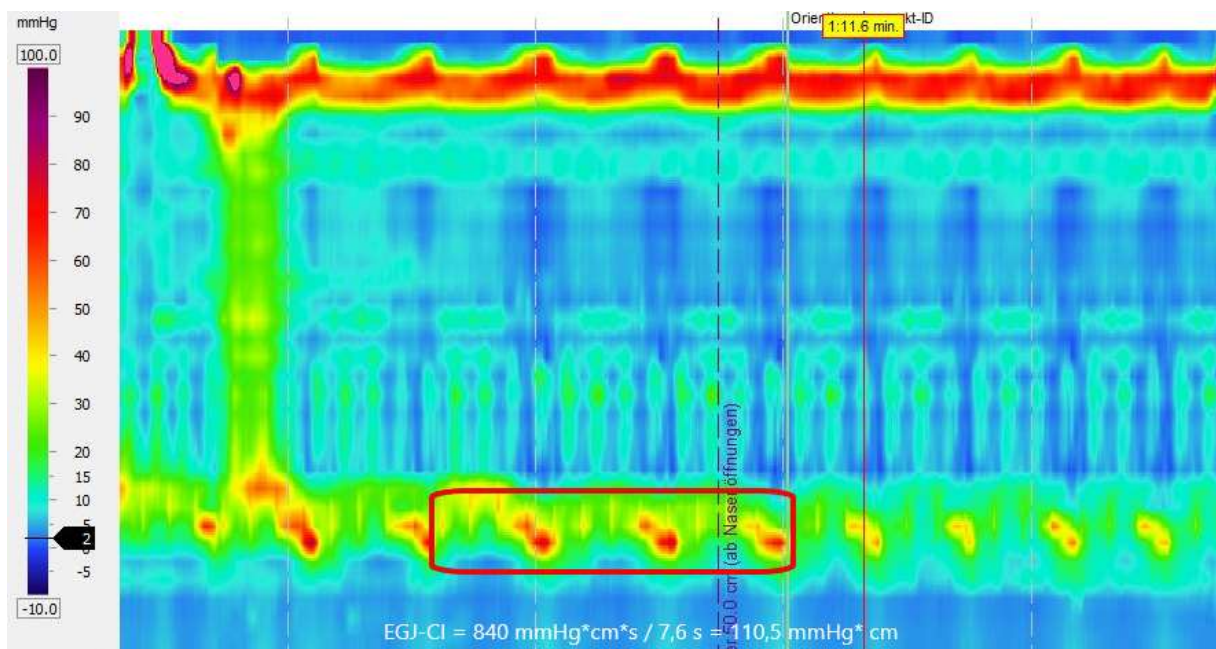


Abbildung 6: Messung des EGJ-CI

Der Druckschwellenwert ist auf 2 mmHg über dem intragastralen Druck eingestellt und der Messrahmen des DCI umfasst die Druckkurve zwischen Ober- und Unterrand des UÖS über drei Schluckakte. Der resultierende Wert des DCI wird durch die Dauer der drei Schlucke dividiert.

Anschließend wurden folgende Parameter an zehn isolierten Wasserschlucken erhoben:

- **Total EGJ contractile integral** (total-EGJ-CI, mmHg·cm): ein neuer Parameter zur besseren Beurteilung der Kontraktilität des ösophagogastralen Übergangs über einen Zeitabschnitt von zehn Schlucken. Die Grundeinstellungen wurden vom EGJ-CI übernommen, jedoch wurde der Messrahmen nicht über drei Atemzyklen, sondern über die zehn Wasserschlucke gelegt und durch deren Gesamtdauer dividiert (siehe **Abbildung 7**) (Jasper et al).

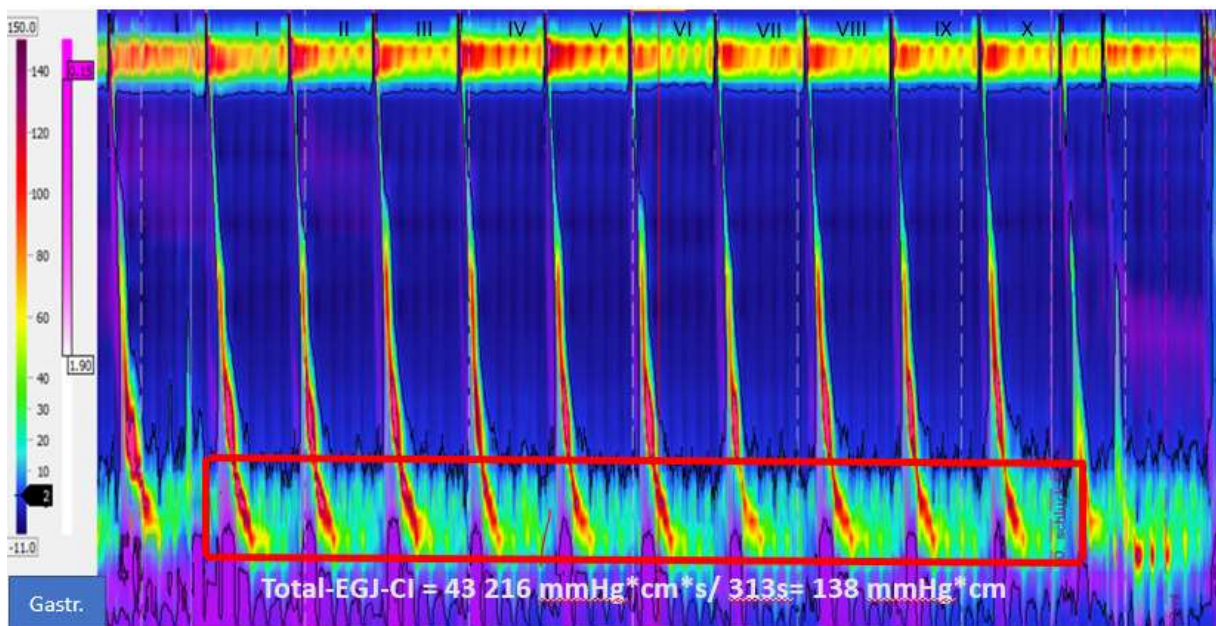


Abbildung 7: Messung des total-EGJ-CI

Der Druckschwellenwert ist auf 2 mmHg über dem intragastralen Druck eingestellt und der Messrahmen des DCI umfasst die Druckkurve zwischen Ober- und Unterrand des UÖS über zehn Schluckakte. Der resultierende Wert des DCI wird durch die Dauer der zehn Schlucke dividiert

- **Integrierter Relaxationsdruck** (IRP, mmHg): Mittelwert aus 4 s maximaler post-deglutiver UÖS-Relaxation gemessen innerhalb von zehn Sekunden nach Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) (Pandolfino et al. 2006).
- **Distales kontraktiles Integral** (DCI, mmHg·s·cm) Amplitude x Dauer x Länge der tubulären Kontraktion über 20 mmHg gemessen zwischen Transitionszone und Oberrand des UÖS
- **Kontraktiler Dezelerationspunkt (CDP)** Punkt, an dem die kontraktile Frontgeschwindigkeit abnimmt.
- **Distale Latenz** (DL, s) Zeitabstand zwischen Relaxation des oberen Ösophagussphinkters und CDP
- **Tubuläre Motilität:** Jeder Schluck wurde einzeln anhand der Kriterien der Chicago Classification v3.0 (Kahrilas et al. 2015) klassifiziert. Dabei erfolgte die Einteilung

in effektive und nicht effektive Schlucke wie in **Tabelle 1** dargestellt (Kahrilas et al. 2015).

Tabelle 1: Klassifikation der Schluckakte nach CC v3.0 (Kahrilas et al. 2015)

Fehlgeschlagen	DCI < 100 mmHg·s·cm
Schwach	100 - 450 mmHg·s·cm
Ineffektiv	fehlgeschlagen oder schwach
Fragmentiert	Große Pausen > 5 cm und ein DCI < 450 mmHg
Normal	450-8000 mmHg·s·cm
Hyperkontraktil	DCI ≥ 8000 mmHg·s·cm
Vorzeitig	DL < 4,5 s
Panösophageale Druckerhöhung	gleichmäßige Druckerhöhung > 30 mmHg zwischen OÖS und UÖS

Die Auswertung der HRM und die Diagnosestellung erfolgen anhand der Chicago Klassifikation v3.0 nach folgendem Schema.

Ist der Integrierte Relaxationsdruck >15 mmHg und es findet sich keine normale Peristaltik – das bedeutet fehlende oder spastische Schluckakte oder panösophageale Druckerhöhungen - so liegt das manometrische Bild einer Achalasie vor. Es werden drei Achalasietypen unterschieden. Achalasie Typ 1: Die Schlucke zeigen keine Kontraktilität (DCI < 100 mmHg), Typ 2: ≥ 20% der Schlucke zeigen eine panösophageale Druckerhöhung, Typ 3: ≥ 20% der Schlucke sind vorzeitig (DL < 4,5s).

Ist der IRP erhöht, aber die Kriterien für eine Achalasie werden nicht erfüllt, wird von einer Outflow Obstruction gesprochen, also einer Abflussbehinderung auf Höhe des gastroösophagealen Übergangs. In solchen Fällen liegt entweder eine inkomplette Achalasie oder eine mechanische Obstruktion vor. Ist der IRP normal, aber die DL mindestens zweimal < 4,5 Sekunden liegt ein distaler Ösophagusspasmus vor. Bei normalem IRP und ≥ 20 % DCI > 8000 mmHg liegt ein hyperkontraktiler Ösophagus vor. Ist der DCI-Wert bei allen 10 Schlucken < 100 mmHg·cm*s wird dies als fehlende Kontraktilität gewertet. Normal propagierte, aber hypotensive (DCI<450 mmHg·cm*s) oder fragmentierte (peristaltische Lücke >5 cm) Schlucke gelten als ineffektiv. Erfüllen mindestens 50% der Wasserschlucke diese Kriterien, wird von ineffektiver Peristaltik gesprochen, ist der IRP normal und keines der oben genannten Kriterien für die tubuläre Motilität wird erfüllt, kann von normaler Ösophagusmotilität ausgegangen werden (siehe **Tabelle 2**) (Kahrilas et al.2015).

Tabelle 2: Diagnosen nach Chicago Classification v3.0 (Kahrilas et al. 2015)

Achalasie	IRP > 15 mmHg
Typ I	100 % fehlgeschlagene Schlucke
Typ II	≥ 20 % panösophageale Druckerhöhung
Typ III	≥ 20 % vorzeitige Schlucke
Abflussbehinderung im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs	IRP > 15 mmHg, aber keine Achalasie Typ I-III
Fehlende Kontraktilität	100 % fehlgeschlagene Schlucke
Distaler Ösophagusspasmus	≥ 20 % vorzeitige Schlucke
Hyperkontraktiler Ösophagus	≥ 20 % Schlucke mit DCI > 8000 mmHg·s·cm
Ineffektive Motilität des tubulären Ösophagus	≥ 50 % ineffektive Schlucke (hypotensiv oder fragmentiert)
Normale Motilität des tubulären Ösophagus	IRP < 15 mmHg, > 50 % effektive Schlucke, keines der oben genannten Kriterien erfüllt

3.3 24h-pH-Metrie- und Impedanzmessung

Nach der hochauflösenden Manometrie wurde eine kombinierte pH-Metrie- und Impedanzmessung über 24 Stunden durchgeführt. Während des Untersuchungszeitraums sollten die Patienten ihrem gewöhnlichen Alltag nachgehen und die Mahlzeiten, Symptome und Körperposition dokumentieren.

3.3.1 Durchführung

Die Untersuchung erfolgte am nüchternen Patienten unter Verwendung von VersaFlex®-Kathetern und des Gerätes Digitrapper™ pH-Z der Firma Given-Imagine. Nach internationalem Standardprotokoll wird die Messsonde nach vorheriger Lokalanästhesie der Nasenschleimhäute transnasal eingeschoben und die pH-Elektrode 5 cm über den zuvor manometrisch ausgemessenen Oberrand des UÖS platziert. Zur Stabilisierung wird die Sonde an der Nase befestigt. Das Gerät zur Datenspeicherung wird in einer Schultertasche getragen. (O A o. J.)

Während der 24-stündigen Messung sollten die Patienten ihren normalen täglichen Aktivitäten sowie Ess- und Trinkgewohnheiten nachgehen und diese sowie auch Beschwerden und Körperlage protokollieren. Nach 24 Stunden wird die Einmalsonde vorsichtig entfernt (Johnson & DeMeester 1986; DeMeester et al. 1976).

3.3.2 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Computer-Software AccuView pH/pH-Z, die den prozentualen Anteil der gesamten Messdauer mit einem pH-Wert < 4 und die Gesamtzahl der sauren und nicht sauren Refluxepisoden berechnet. Dabei wurden Körperposition und Nahrungsaufnahme berücksichtigt. Ein Zeitanteil $\geq 4,2\%$ mit einem pH-Wert < 4 wird als pathologische Säureexposition des distalen Ösophagus gewertet (Demeester et al. 1976; Johnson & DeMeester 1986). Ein pathologischer Volumenreflux besteht bei einer Anzahl von ≥ 72 Refluxepisoden, unabhängig vom pH-Wert des Refluats, bei Patienten ohne vorherige PPI-Einnahme und ≥ 49 Refluxepisoden bei Patienten mit vorheriger PPI-Einnahme (Shay et al. 2004).

3.4 ^{13}C - Oktansäure-Atemtest

Alle Patienten erhielten einen ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerung fester Substanzen.

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest ermöglicht eine indirekte, nicht invasive, nicht radioaktive Messung der Magenentleerungszeit für feste Nahrung (Keller et al. 2009).

3.4.1 Durchführung

Die Untersuchung wird in nüchternem Zustand durchgeführt. Vor der Einnahme der ^{13}C -markierten Testmahlzeit wird eine Atemprobe zur Ermittlung des Basalwertes gewonnen. Das Testessen besteht aus einem Ei (Dotter angereichert mit 91 mg ^{13}C -Oktansäure, DAN-Pharma, Dannenberg, Deutschland), 60 g Brot, 5 g Butter und 150 ml Wasser (2,4 BE) (Keller et al. 2009).

Nach der Magenentleerung erfolgt eine schnelle Absorption der ^{13}C -Oktansäure in der intestinalen Mukosa. In der Leber wird die ^{13}C -Oktansäure anschließend zu CO_2 oxidiert und mit der Atemluft abgeatmet. Die Geschwindigkeit des Anflutens von ^{13}C - CO_2 in der Atemluft spiegelt die Magenentleerung wider (siehe **Abbildung 8**).

Nach Aufnahme der Testmahlzeit werden in 15 minütigen Intervallen, über 210 Minuten, Atemproben in 1,3 l Aluminiumbehältern gesammelt, in denen der $^{13}\text{CO}_2$ Gehalt eruiert wird (Keller et al. 2009).

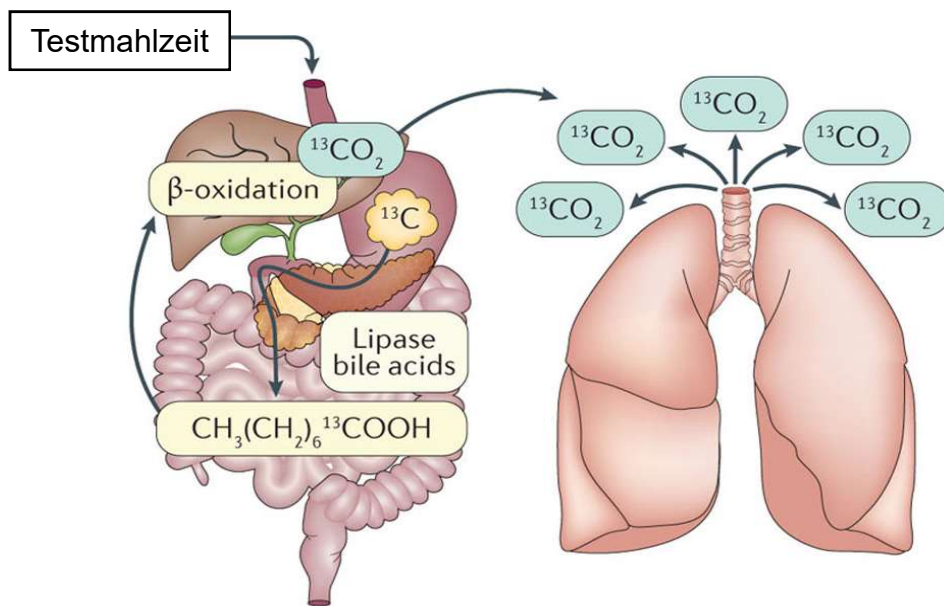


Abbildung 8: ^{13}C - Oktansäure-Atemtest

^{13}C - Oktansäure wird nach der Magenentleerung schnell resorbiert und zur Leber transportiert. Der Metabolismus der Leber führt zu der Produktion und Exhalation von $^{13}\text{CO}_2$. (Jutta Keller et al. 2018)

3.4.2 Auswertung

Basierend auf den ^{13}C -Konzentrationen in der in 15-Minuten-Intervallen gewonnenen Ausatemluft wurden die Magenentleerungshalbwertszeit ($T_{1/2}$) (Ghoos et al. 1993) und die kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation bestimmt. Das $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ Verhältnis wurde mit Hilfe eines Infrarot Isotopen Analysators gemessen. Die anhand eigener gesunder Probanden ($N=30$) ermittelten Normwerte für $T_{1/2}$ betragen 50-150 Minuten (Keller et al. 2015).

3.5 Statistik

Das wesentliche Ziel der Studie bestand darin, eine mögliche Korrelation zwischen Magenmotilität (gemessen als Magenentleerungshalbwertszeit) und ösophagealer Kontraktilität zu ermitteln. Power-Berechnungen ergaben, dass 84 Patienten benötigt werden, um eine moderate Korrelation ($|r| > 0,3$) mit einer Power von 80% zu detektieren (zweiseitiger Test, $\alpha=0,05$) (Faul et al. 2007).

Die Messdaten wurden nach explorativen statistischen Verfahren analysiert. Für relevante Variablen wurden Parameter wie Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, Median, Minimum und Maximum angegeben. 95%-Konfidenzintervalle wurden dargestellt.

Für statistische Analysen wurde der T-Test für abhängige und unabhängige Variablen im Fall normalverteilter Daten verwendet. Für multiple Vergleiche wurde die Varianzanalyse (ANOVA) benutzt. Der Wilcoxon, Mann-Whitney-U oder Kruskal-Wallis Test wurden für nicht normalverteilte Daten angewandt mit Bonferroni-Korrektur bei multiplen Vergleichen. Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren wurden univariate Korrelationsanalysen (nach

Pearson oder Spearman Rank, wie angezeigt) und multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Normal verteilte Daten wurden als Mittelwert +/- Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt, nicht normal verteilte als Median mit Konfidenzintervallen beschrieben. $P \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angegeben. Univariate und multivariate lineare Regressionsanalysen wurden zur Identifizierung von unabhängigen Einflussfaktoren verwendet.

Das Statistikprogramm winSTAT für die Microsoft Excel Version 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Deutschland) wurde herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Teilnehmer

Eingeschlossen wurden 195 Patienten mit Reflux- und Dysphagiebeschwerden, bei denen im Zeitraum 2012 bis 2016 sowohl eine hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM), als auch eine 24 h-pH-Metrie und Impedanzmessung (pH+I) und ein ¹³C-Oktansäure-Atemtest (¹³C -OAT) durchgeführt wurden. Vollständige Daten waren bei 178 Patienten verfügbar. Von diesen hatten 20 Probanden eine schwere Ösophagusmotilitätsstörung im Sinne eines distalen Ösophagusspasmus (N=6), einer Achalasie (N=3) oder einer Abflussbehinderung auf Höhe des ösophagogastralen Übergangs (N=11). Diese Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Außerdem wurden 25 Patienten für die weiteren Analysen nicht berücksichtigt, die weniger als sieben zu analysierende Schluckakte oder mehr als vier Zwischenschlucke in der HRM (high resolution manometry, HRM) aufwiesen. Folglich bestand die Studiengruppe aus 133 Patienten mit auswertbaren Daten für HRM, Refluxmonitoring und Magenentleerungstests.

Die Impedanzmessungen waren bei fünf Probanden nicht auswertbar, so dass die zu analysierenden Daten hier auf 128 Patienten limitiert wurde. Eine Übersicht über die ausgeschlossenen Patienten zeigt die **Abbildung 9**.

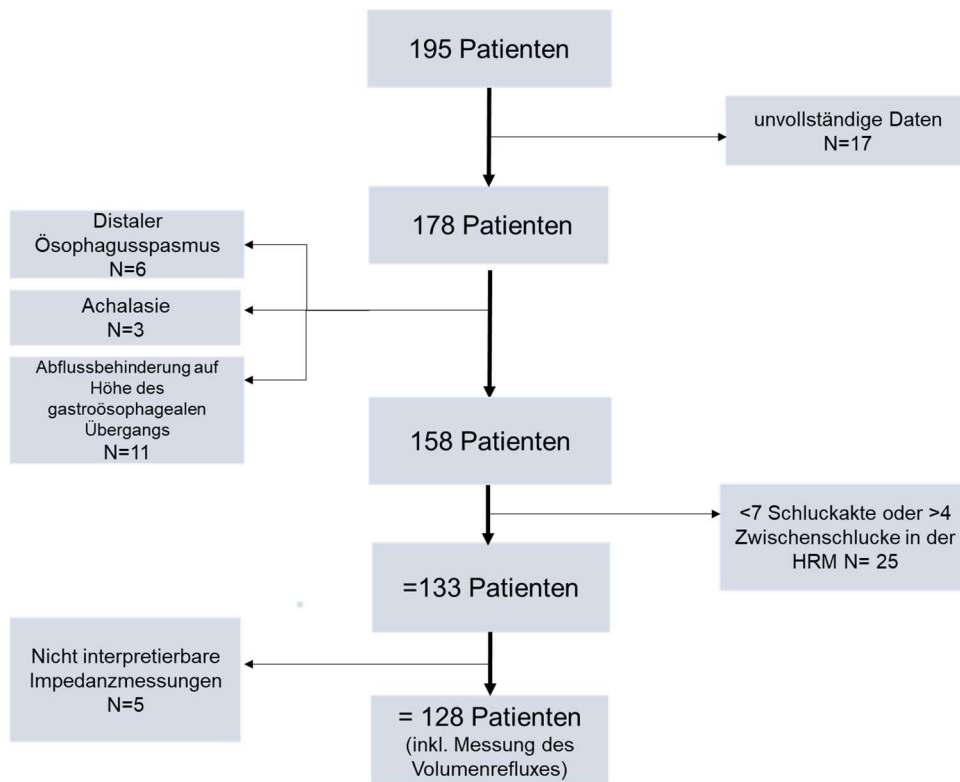


Abbildung 9: Patientenfluss

75 der 133 Patienten waren weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei $54,8 \pm 1,4$ Jahren und der mittlere BMI war $24,5 \pm 0,4$ kg/m². Der Medianwert des GerdQ lag bei 7 [3-9]. 60 Patienten nahmen während der pH-Metrie + Impedanzmessung Protonenpumpenhemmer ein. 35 Patienten hatten sich zuvor einer operativen oder endoskopischen Intervention am gastroösophagealen Übergang unterzogen (N= 32 Toupet Fundoplicatio, N= 2 BTX-Injektion, N=1 Dilatation).

4.2 Ergebnisse der Funktionstests

Bezogen auf die Separation zwischen LES und CD lag bei 61 Patienten ein EGJ-Typ I, bei 40 Patienten ein EGJ-Typ II und bei 32 Patienten ein EGJ-Typ III vor (24 Typ IIIa, 8 Typ IIIb).

In Bezug auf die Ergebnisse aus der vorangegangenen Studie (5.-95. Perzentile von 64 gesunden Probanden (Jasper et al. 2017)), war total EGJ-CI bei 63 Patienten vermindert ($< 38,5$ mmHg*cm), bei 67 im Normbereich und bei 3 Patienten erhöht ($> 117,3$ mmHg*cm). Ebenfalls bezogen auf die Ergebnisse der vorangegangenen Studie (Jasper et al. 2017) war der EGJ-CI bei 61 Patienten vermindert, bei einem Patienten erhöht und bei 71 Patienten im Normbereich.

41 Patienten der Gesamtpopulation (30,8%) und 24 der 73 Patienten ohne PPI-Medikation (32,9%) hatten eine pathologische Säureexposition ($> 4,2\%/24h$). Zwölf Patienten von

128 (9,5%) hatten einen Volumenreflux mit mehr als 72 Refluxepisoden, 23 (18,0%) hatten mehr als 49 Refluxepisoden.

Wie in der **Abbildung 10** graphisch dargestellt, war die Magenentleerung bei 11 Patienten (8%) beschleunigt ($T_{1/2} < 50$ Min.), bei 104 Patienten im Normbereich (78%) und bei 18 Studienteilnehmern (14%) verlangsamt ($T_{1/2} > 150$ Min.)

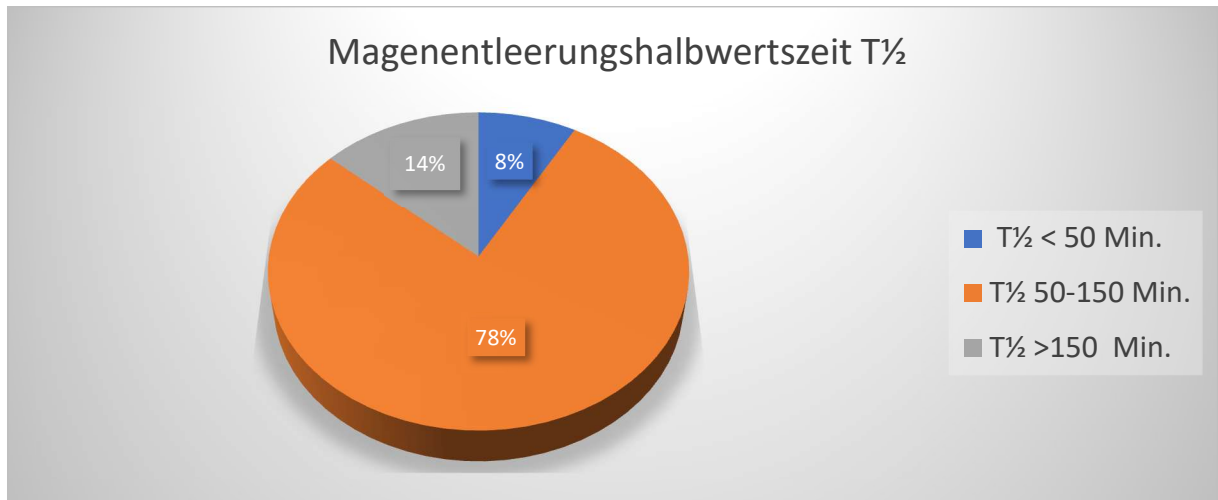


Abbildung 10: Prozentualer Anteil an Patienten mit beschleunigter, normaler und verminderter Magenentleerung

4.2.1 Einfluss demographischer Parameter auf Ösophagusmotilität, Refluxparameter und Magenentleerung

Die **Abbildung 11** und **Abbildung 12** stellen graphisch dar, dass die EGJ-Kontraktilität bei Frauen signifikant höher war als bei Männern (total EGJ-CI: $50,0 \pm 3,8$ vs. $37,1 \pm 2,8$ mmHg* cm, $P=0,006$; IRP: $7,2 \pm 0,5$ vs. $5,3 \pm 0,5$ mmHg; $P=0,005$), die peristaltische Kraft war gleich ($P > 0,3$). Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigt die **Abbildung 13**, dass Frauen signifikant weniger Refluxepisoden hatten ($17 [8-33,8]$ vs. $36 [16,3-52,8]$, $P=0,002$) und eine signifikant höhere nächtliche Grundimpedanz ($3478 \pm 260 \Omega$ vs. $2540 \pm 326 \Omega$, $P=0,028$). Säurereflux und Magenentleerungsgeschwindigkeit waren bei Frauen und Männern gleich.

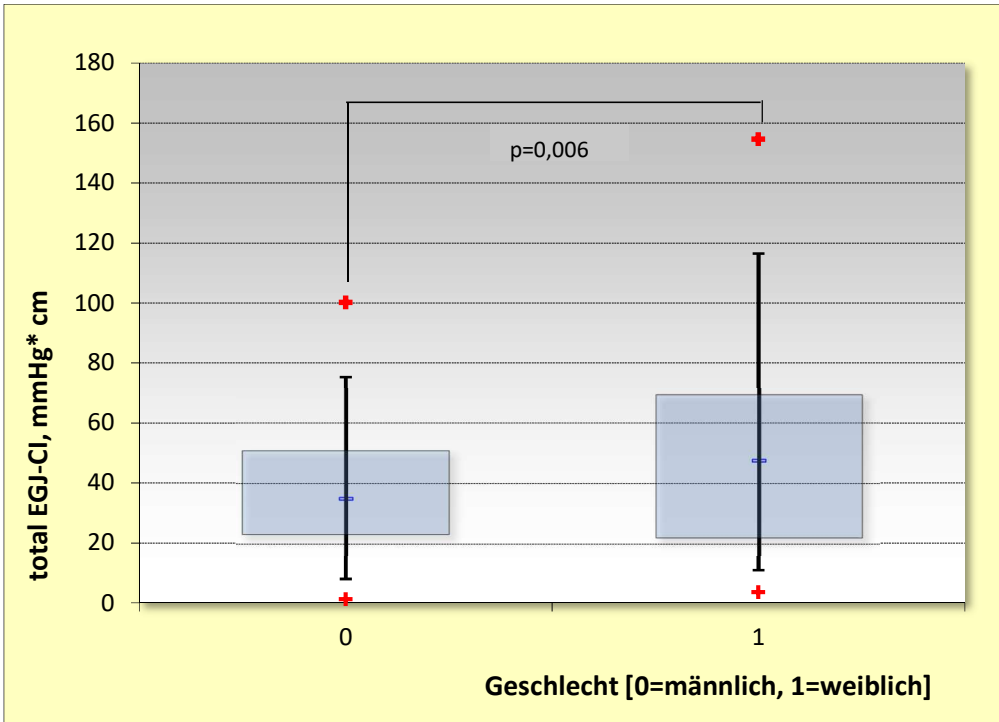


Abbildung 11: EGJ-Kontraktilität (total-EGJ-CI) bei Männern und Frauen

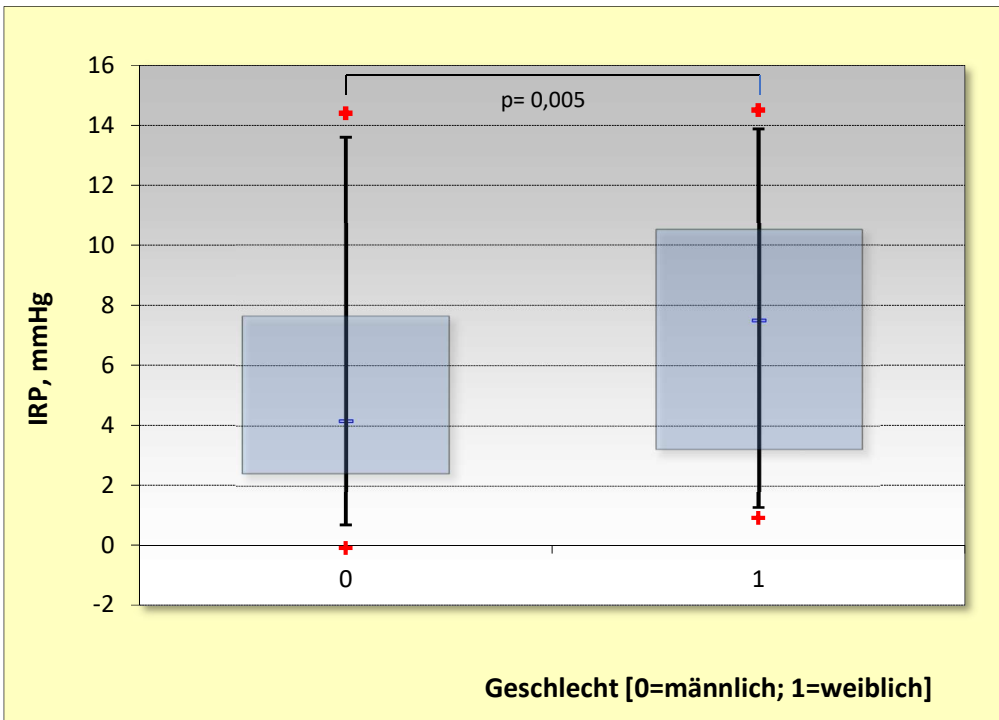


Abbildung 12: Integrierter Relaxationsdruck im Vergleich zwischen Frauen und Männern

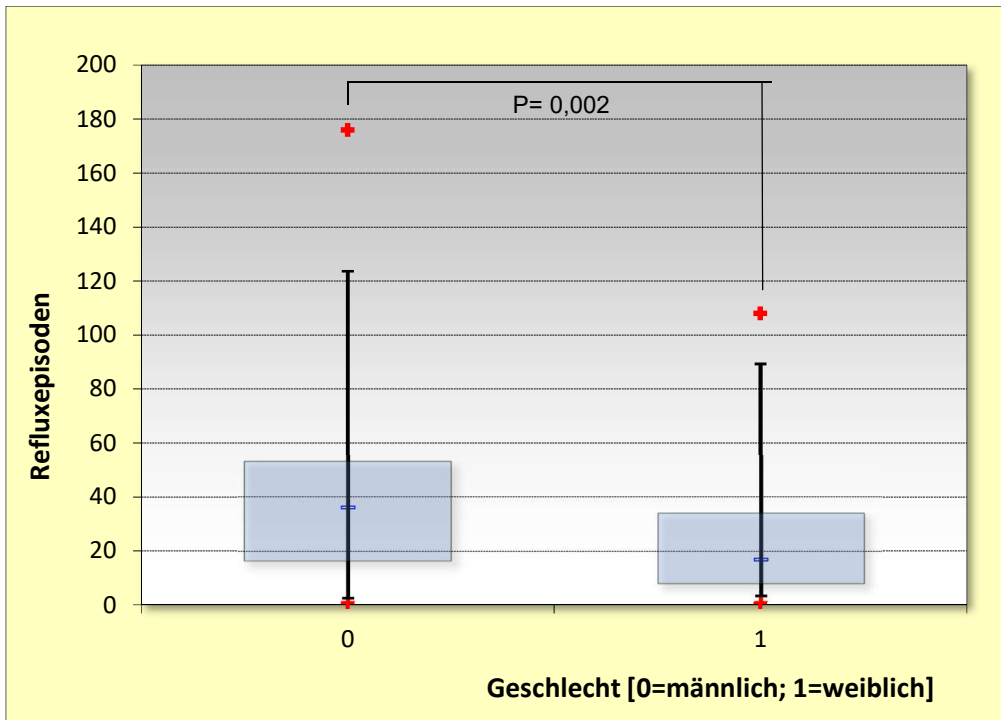


Abbildung 13: Anzahl der Refluxepisoden im Vergleich Männer versus Frauen

Ein zunehmendes Alter war nur gering mit einer verstärkten Ösophaguskontraktilität assoziiert. Im Einzelnen betrachtet korrelierte das Alter nur gering mit dem total EGJ-CI ($r = 0,168$, $P = 0,027$), dem DCI ($r = 0,160$, $P = 0,033$) sowie dem prozentualen Anteil effektiver Kontraktionen ($r = 0,171$, $P = 0,025$) und mäßig mit dem IRP ($r = 0,348$, $P = <0,0001$) (siehe **Abbildung 14**).

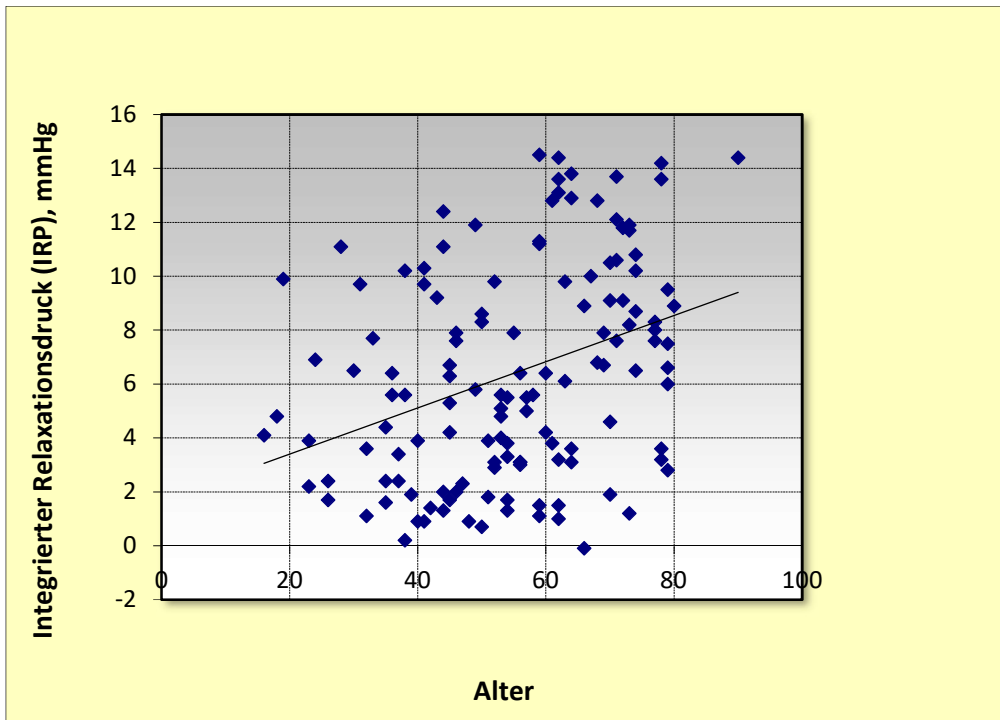


Abbildung 14: Korrelation zwischen Alter und integriertem Relaxationsdruck (N= 133, $r = 0,348$, $P = <0,0001$)

Das Alter hat scheinbar keine Assoziation mit der Säureexposition ($P=0,300$) oder der nächtlichen Impedanzgrundlinie ($P=0,140$). Jedoch nehmen die Anzahl an Refluxepisoden ($r = -0,162$, $P=0,034$) und die Magenentleerungshalbwertzeit ($T_{1/2}$, $r = -0,164$, $P=0,029$) mit zunehmendem Alter ab.

Es fand sich eine geringe inverse Korrelation zwischen BMI und IRP ($R = -0,161$, $P=0,031$), obwohl der BMI nicht mit anderen manometrischen Parametern oder mit Parametern der Magenentleerung in Zusammenhang stand. Im Gegensatz hierzu verdeutlichen die **Abbildung 15** und **Abbildung 16**, dass der Säurereflux ($R = 0,225$, $P = 0,004$) und der Volumenreflux ($R = 0,264$, $P = 0,001$ für die Anzahl der Refluxepisoden, ($R = -0,413$, $P = 0,0002$ für MNBI) mit dem BMI korrelierten.

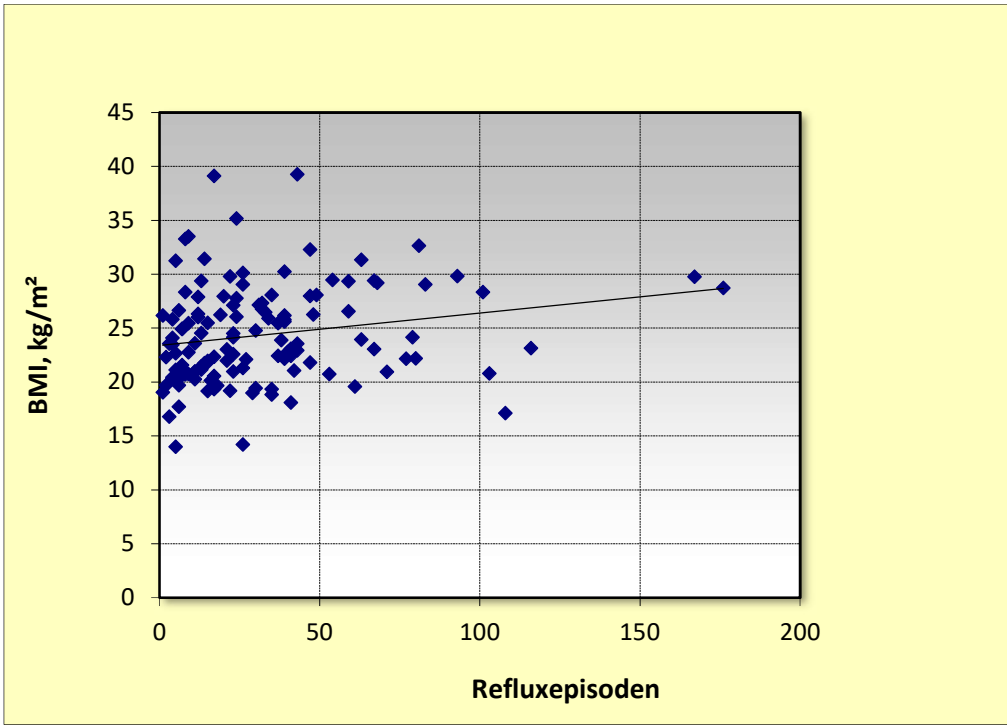


Abbildung 15: Korrelation zwischen BMI und Refluxepisodes (N= 128, R= 0,264, P= 0,001)

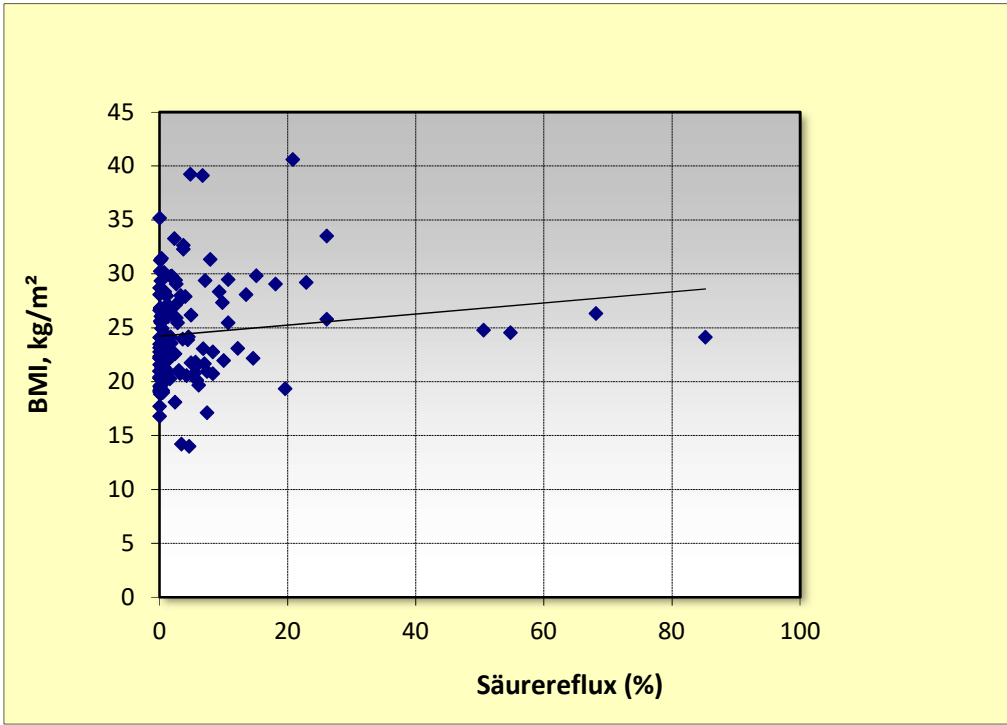


Abbildung 16: Korrelation zwischen BMI und Säurereflux (N=133,R = 0,225, P= 0,004)

4.2.2 Kovarianz zwischen HRM Parametern

Die in der **Abbildung 17** veranschaulichte zunehmende Separation zwischen dem UÖS und dem Zwerchfell stand im Zusammenhang mit einem verminderten total-EGJ-CI, so dass total-EGJ-CI bei einem EGJ-Typ I am höchsten und bei einem EGJ-Typ III am niedrigsten gemessen wurde (Abbildung 11, $P < 0,00001$).

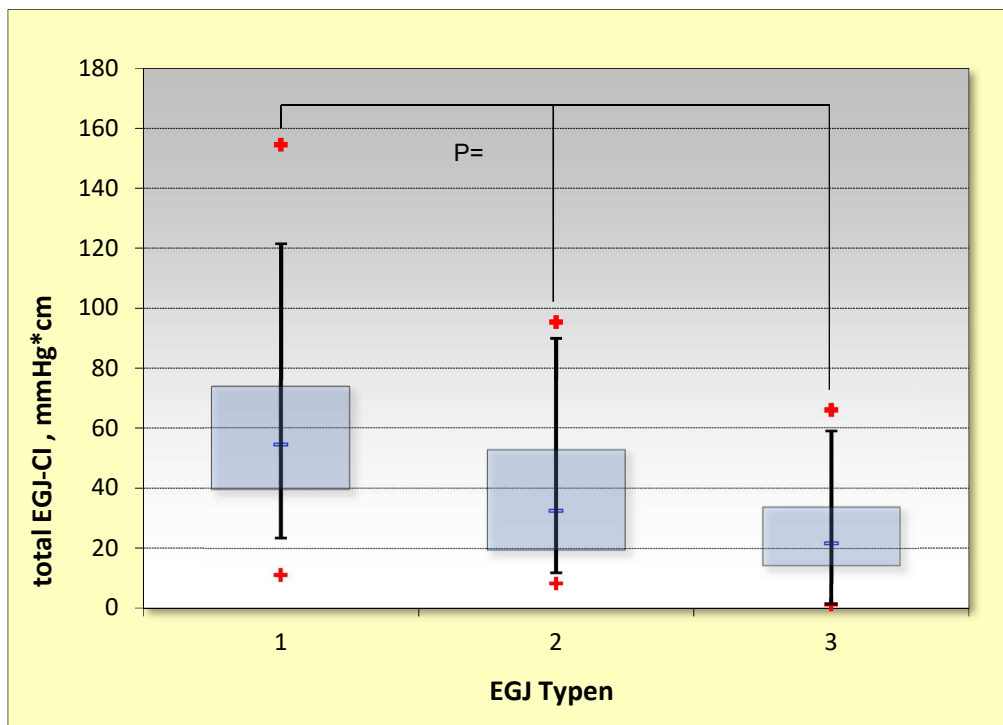


Abbildung 17: Total EGJ-CI gruppiert nach EGJ-Typen

Zusätzlich wurde eine Wechselwirkung zwischen der EGJ-Kontraktilität, dargestellt durch total-EGJ-CI und der peristaltischen Kraft gefunden, dargestellt durch das mittlere DCI ($r = 0,538$, $P < 0,00001$, siehe **Abbildung 18**) oder den prozentualen Anteil an effektiven Kontraktionen, ($r = 0,530$, $P < 0,00001$).

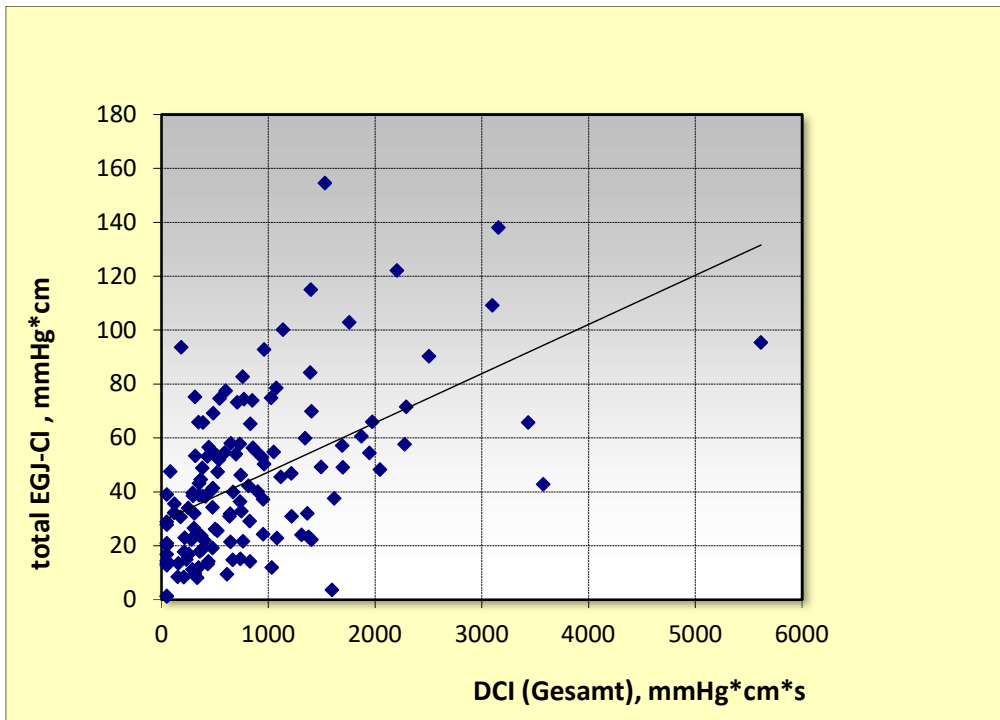


Abbildung 18: Korrelation zwischen der EGJ-Kontraktilität (total-EGJ-Cl) und der peristaltischen Kraft (DCI) (N=133, $r = 0,538$, $P < 0,00001$)

In der gesamten Studiengruppe war nur ein geringer Zusammenhang zwischen der zunehmenden Separation zwischen LES und Zwerchfell und einem abnehmenden DCI gefunden worden ($r = -0,180$, $P = 0,022$). Die Assoziation zwischen EGJ-Kontraktilität und EGJ-Typ genauso wie der Zusammenhang zwischen der EGJ-Kontraktilität und der peristaltischen Kraft war auch nach Korrektur für Geschlecht, Alter und BMI signifikant.

4.2.3 Kovarianz zwischen Refluxparametern

Wie in der **Abbildung 19** graphisch dargestellt, korreliert die ösophageale Säureexposition sehr stark mit dem DeMeester Score ($r = 0,984$, $P < 0,0001$). Im Gegensatz dazu gab es keine signifikante Korrelation zwischen den Parametern des Volumenrefluxes, also Anzahl an Refluxepisoden und MNBI ($r = -0,133$, $P = 0,14$), obwohl der MNBI signifikant mit dem Säurereflux korrelierte ($r = -0,541$ and $r = 0,523$, $P = < 0,00001$ für jeweils kumulative Säureexposition und DeMeester Score). Alle Probanden mit einem pH-Wert unter 4 in mehr als 8% der Zeit hatten einen niedrigen MNBI ($< 1500 \Omega$)

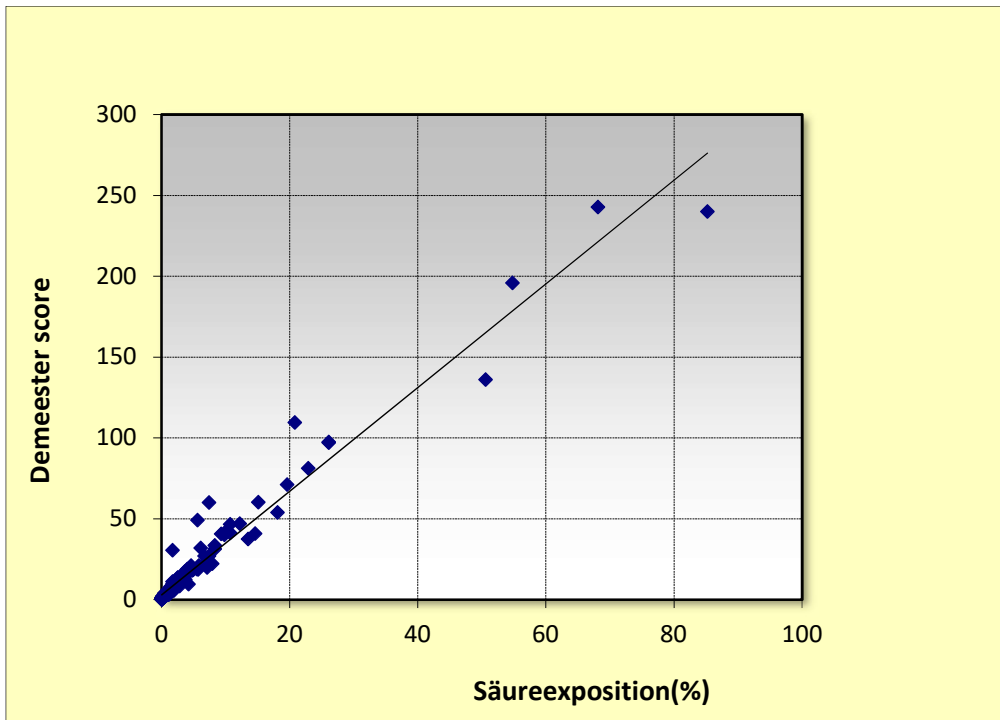


Abbildung 19: Korrelation zwischen der ösophagealen Säureexposition und dem Demeester Score (N=133, $r=0,984$, $P < 0,0001$)

4.2.4 Zusammenhang zwischen manometrischen Parametern und Säurereflux

Der Zusammenhang zwischen manometrischen Parametern und Säurereflux wurde in einer Subgruppe von 73 Patienten getestet. Hierzu wurde eine technisch valide 24h-pH-Metrie verwendet bei Patienten ohne PPI-Einnahme. 32,9% der Patienten hatten einen pathologischen Säurereflux (A-Reflux-Positive). Patienten mit einem EGJ-Typ III (4,2 [1,7- 10-7] %) tendierten zu einer höheren ösophagealen Säureexposition im Vergleich zu Patienten mit einem EGJ-Typ I (1,75 [0,375 – 5,05] %) und Typ II (1,4 [0,2 – 2,75] %) ($P = 0,052$). Total-EGJ-CI tendierte niedriger zu sein in der A-Reflux-positiven Gruppe verglichen mit A-Reflux-negativen Patienten ($50,6 \pm 32,7$ mmHg*cm vs. $39,9 \pm 17,6$ mmHg* cm, $P = 0,074$). DCI war in beiden Gruppen ähnlich (837 ± 706 vs. 729 ± 474 mmHg*cm*s, $P > 0,50$). A-Reflux-positive Patienten hatten jedoch signifikant weniger effektive Kontraktionen als A-Reflux-negative Patienten ($P = 0,007$).

4.2.5 Zusammenhang zwischen manometrischen Parametern und Volumenreflux

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl an Refluxepisoden und der Morphologie und Funktion der EGJ-Barrierefunktion wurde bei 128 Patienten mit technisch valider pH-Metrie und Impedanzmessung getestet und in der **Abbildung 20** graphisch dargestellt. Patienten mit einem EGJ-Typ I (6,25 [13,5- 38,78]) und Typ II (26 [15-44]) wiesen signifikant weniger Refluxepisoden auf als Patienten mit EGJ-Typ III (23 [11- 42], $P = 0,005$).

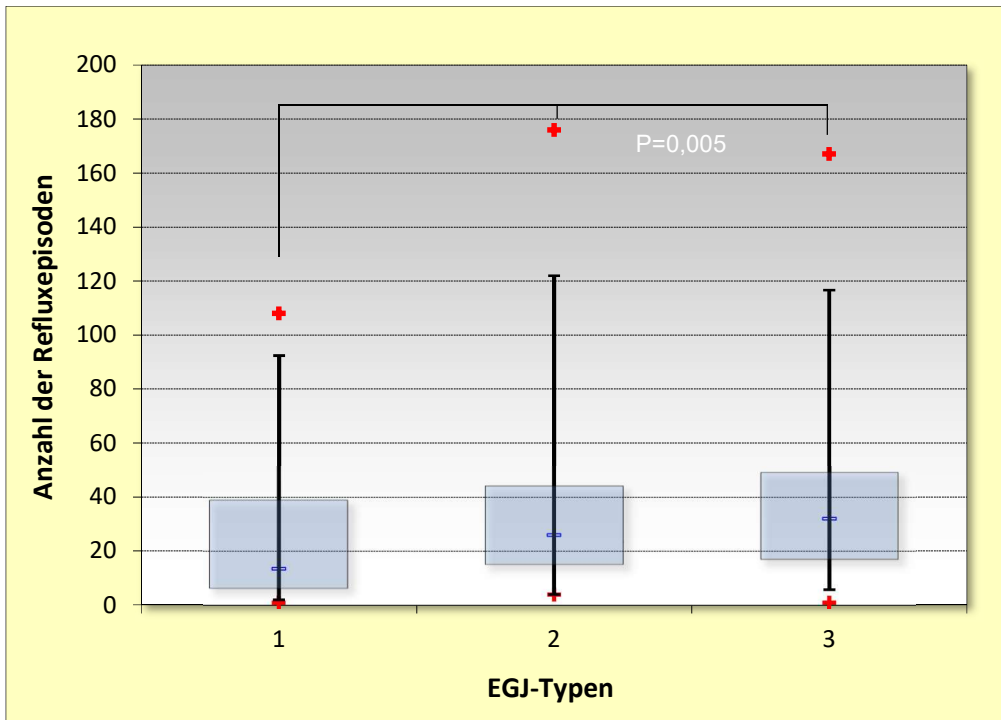


Abbildung 20: Anzahl der Refluxepisoden nach EGJ-Typen gruppiert

Wenn 72 Refluxepisoden als obere Grenze der normalen Refluxanzahl festgelegt wurde (Jasper et al. 2017), hatten 12 Probanden einen pathologischen Volumenreflux (V- Reflux-Positive) 23 Patienten hatten mehr als 49 Refluxepisoden.

Die EGJ- Kontraktilität korrelierte invers mit der Anzahl an Refluxepisoden (total-EGJ-CI: $r = -0,311$, $P = 0,0002$, IRP: $r=-0,264$, $P=0,001$). Im Gegensatz dazu wurde keine signifikante Korrelation zwischen Anzahl an Refluxepisoden und DCI oder dem prozentualen Anteil an effektiven Kontraktionen gefunden ($P > 0,15$). Der Zusammenhang zwischen Volumenreflux und total-EGJ-CI, aber nicht derjenige zwischen Volumenreflux und IRP verblieb in der multivariaten Korrelationsanalyse auch nach Korrektur für Geschlecht, Alter und BMI signifikant.

Die **Abbildung 21** zeigt, dass nur 3 von 46 Patienten, die den zuvor etablierten Grenzwert des total-EGJ-CI von 47 mmHg* cm (Jasper et al. 2017) überschritten, mehr als 72 Refluxepisoden hatten.

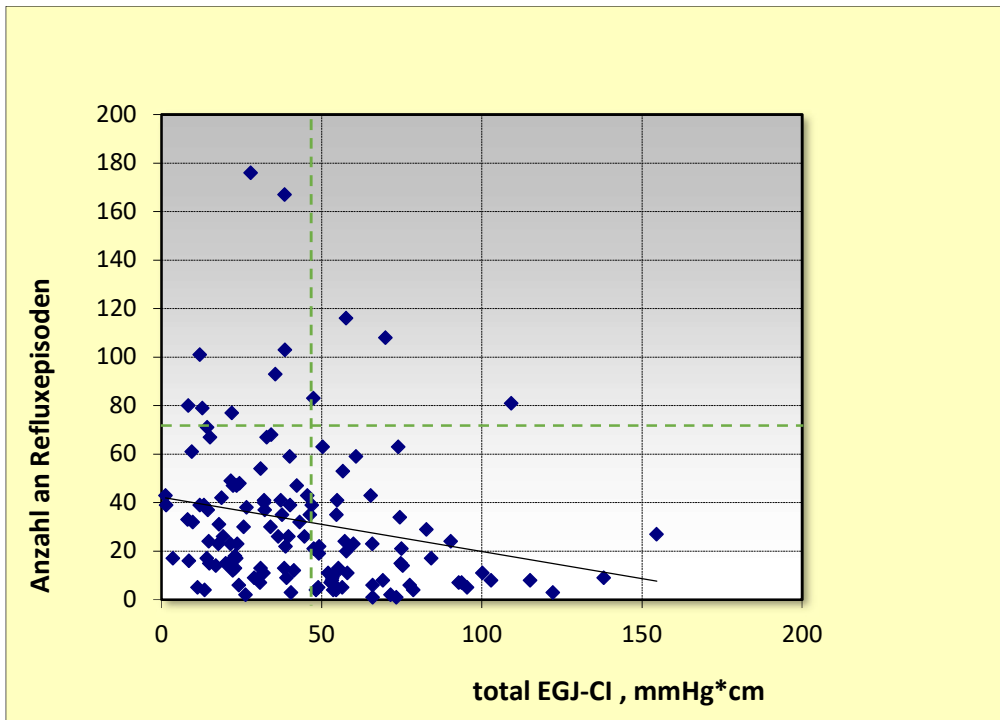


Abbildung 21: Korrelation zwischen total-EGJ-CI und der Anzahl an Refluxepisoden (N=128, $r = -0,311$, $P = 0,0002$)

Bei 9 von 12 Patienten mit einem pathologischen Volumenreflux war der total-EGJ-CI ≤ 47 mmHg*cm. Auf der anderen Seite hatte die Mehrheit der Patienten mit einem total-EGJ-CI ≤ 47 mmHg*cm keinen pathologischen Volumenreflux (67 von insgesamt 76). Zusammenfassend ergibt sich, dass die Sensitivität des total-EGJ-CI 75% und die Spezifität 42% beträgt bei Grenzwerten von 47 mmHg* cm bzw. 72 Refluxepisoden. Der positive prädiktive Wert eines total-EGJ-CI < 47 mmHg*cm beträgt nur 12%, der negative prädiktive Wert hingegen 94%. Wenn 49 Refluxepisoden als obere Grenze der normalen Refluxanzahl festgelegt wird, beträgt die Sensitivität 70%, die Spezifität 43%, der positive prädiktive Wert 21% und der negative prädiktive Wert 87 %.

4.2.6 Zusammenhang zwischen der Magenentleerung und ösophagealen Funktionstests

Für beide Magenentleerungsparameter ($T_{1/2}$ und kumulative ^{13}C - Exhalation) fand sich eine Korrelation zwischen verlangsamer Magenentleerung und einer schwachen ösophagealen Kontraktilität. Wie in **Abbildung 22** dargestellt, korrelierte im Einzelnen $T_{1/2}$ invers mit total-EGJ-CI ($R=-0,201$, $P=0,010$) und IRP ($R=-0,249$, $P=0,002$).

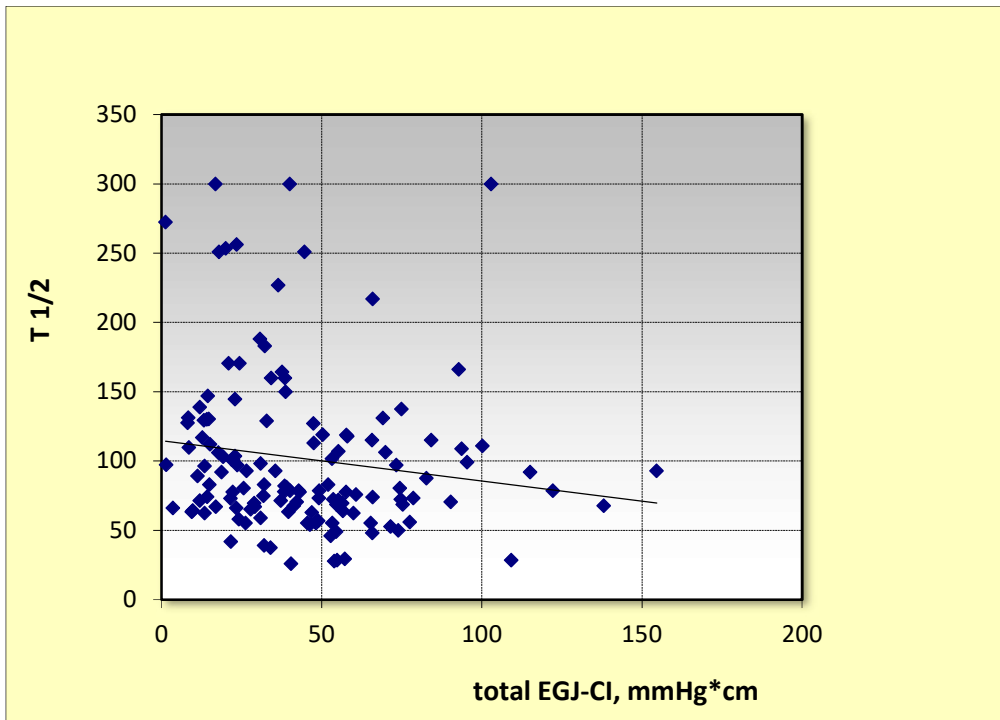


Abbildung 22: Inverse Korrelation zwischen der Magenentleerungshalbwertszeit und total-EGJ-Cl (N=133, R=-0,201, P=0,010)

$T_{1/2}$ korrelierte ebenfalls invers mit dem mittleren DCI (R=-0,317, P=0,0001) und dem prozentuellen Anteil an effektiven Kontraktionen (R=0,257, P=0,001). Eine verlängerte $T_{1/2}$ korrelierte mit einer gesteigerten Säureexposition (N =73 Patienten ohne PPI Einnahme, R=0,222, P=0,030) und mit vermehrtem Volumenreflux (N =128, R=0,155, P=0,040). Nach Korrektur für Geschlecht, Alter und BMI blieb nur der Zusammenhang zwischen einer verlangsamen Magenentleerung und geringer Ösophaguskontraktilität signifikant.

4.3 Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne Fundoplikatio

Um den Effekt einer Fundoplikatio zu beurteilen, wurden die Analysen für die Patienten mit Fundoplikatio (N= 32) und für jene Patienten ohne Fundoplikatio und ohne sonstige Intervention im Bereich des UÖS (N= 98) wiederholt.

Hierbei fand sich ein starker Zusammenhang zwischen den einzelnen HRM Parametern EGJ- Morphologie (EGJ-Typ), EGJ Kontraktilität (total EGJ-Cl, IRP) und der kontraktile Kraft des Ösophagus (DCI) innerhalb der Patientengruppe ohne vorherige Intervention am LES ($|r| \geq 0,5$, P=0,00001). In der Patientengruppe mit Fundoplicatio blieben diese Assoziationen bestehen, waren aber tendenziell schwächer ($|r| \geq 0,3$, P <0,05).

Nur 18 Patienten mit und 55 ohne Fundoplikatio erhielten eine technisch valide 24h-pH-Metrie ohne gleichzeitige PPI-Einnahme und qualifizierten sich damit für eine Subgrup-

penanalyse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen HRM Parametern und der ösophagealen Säureexposition. Der Zusammenhang zwischen dem EGJ-Typ und der Säureexposition (größte Säureexposition beim EGJ-Typ III) blieb signifikant bei Patienten ohne Fundoplikatio ($P=0,025$). Zudem zeigte sich in dieser Subgruppe ein schwacher Zusammenhang zwischen der Säureexposition und der EGJ-Kontraktilität ($P=0,066$). In der kleinen Gruppe der Patienten mit Fundoplikatio zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Säureexposition und HRM- Parametern.

Wie bereits die Analysen der gesamten Population zeigten, gab es einen stärkeren Zusammenhang zwischen HRM Parametern und Volumenreflux verglichen mit Säurereflux bei Patienten ohne vorherige Intervention am LES. Im Einzelnen betrachtet wiesen Patienten mit EGJ-Typ III die größte Anzahl an Refluxepisoden auf ($P=0,031$), und ein niedriger total-EGJ-CI war signifikant assoziiert mit einem hohen Volumenreflux ($r=-0,224$, $P=0,015$). Bei Patienten mit einer Fundoplikatio korrelierten nur EGJ-Typ und Volumenreflux signifikant miteinander ($P=0,044$).

Bei Patienten ohne Fundoplikatio war eine langsame Magenentleerung nur schwach mit einer niedrigen EGJ-Kontraktilität ($P=0,025$) korreliert. Die **Abbildung 23** zeigt, dass eine niedrige ösophageale Kontraktionskraft ($r=-0,404$, $P= <0,0001$ für $T_{1/2}$ vs. DCI) demgegenüber signifikant und unabhängig von Geschlecht, Alter und BMI mit einer verlangsamten Magenentleerungshalbwertszeit korrelierte.

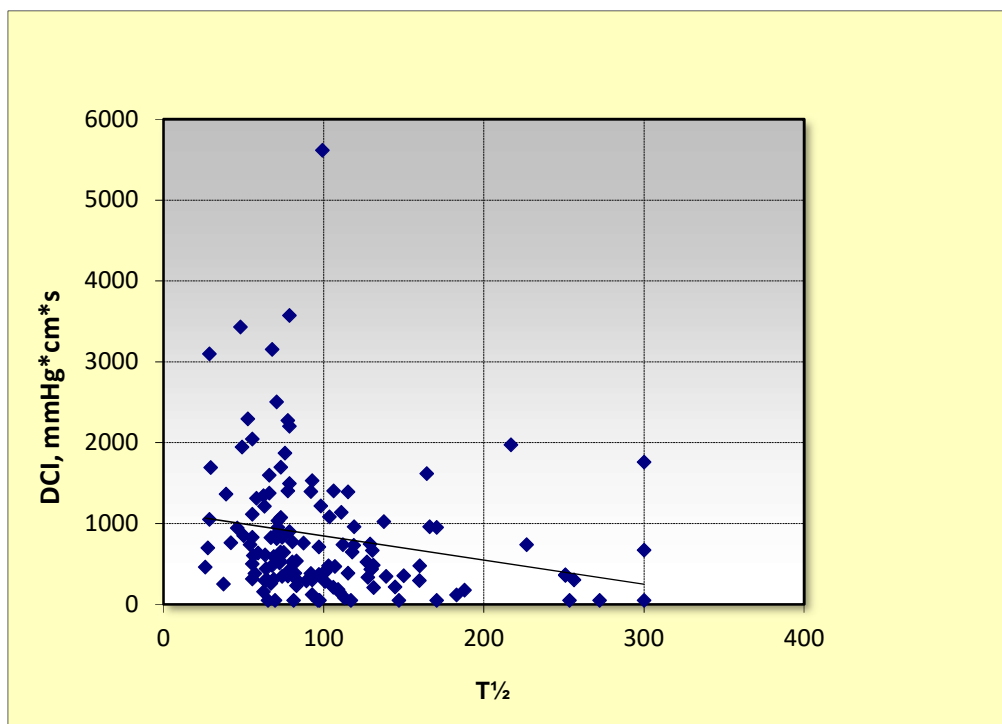


Abbildung 23: Korrelation zwischen ösophagealer und gastral motorischer Funktion bei Patienten mit Refluxbeschwerden und ohne Intervention am gastroösophagealen Übergang ($N=98$, $r=-0,404$, $P= <0,0001$)

Zusätzlich war eine verlangsamte Magenentleerung signifikant mit einer höheren ösophagealen Säureexposition verbunden ($P=0,020$), nicht jedoch mit einem höheren Volumenreflux ($P=0,142$). Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit Fundoplikatio eine verlangsamte Magenentleerung sowohl mit einer höheren Säureexposition als auch mit einem vermehrten Volumenreflux (beide $P=0,020$) signifikant assoziiert. Es gab jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Kontraktionskraft des Ösophagus und den Parametern der Magenentleerung.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht bei Patienten mit Refluxsymptomen den Zusammenhang zwischen Parametern der ösophagealen und gastralen Motilität, deren Bedeutung für den Grad des Säure- und Volumenrefluxes sowie die Auswirkungen, die eine Fundoplikatio auf diese Parameter hat.

5.1 Zusammenhang zwischen ösophagealer Kontraktilität und Reflux

Die Beeinträchtigung der Barrierefunktion des gastroösophagealen Übergangs stellt die grundlegende pathophysiologische Veränderung bei GERD dar. Zudem trägt ösophageale Hypomotilität aufgrund der verminderten Clearance-Funktion bei vielen Refluxpatienten zur pathologischen Säureexposition bei (Gyawali et al. 2018).

Dabei belegen mehrere frühere Studien, dass Patienten mit geschwächter Antirefluxbarriere auch ein erhöhtes Risiko für eine eingeschränkte tubuläre Clearance tragen (Cho et al. 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen darüber hinaus, dass die Kontraktilität des ÖGÜ direkt mit der peristaltischen Kraft des Tubulus korreliert, und zwar unabhängig von Alter, Geschlecht oder BMI der Patienten.

Einzelnen betrachtet korrelierten sowohl die Kontraktilität des ÖGÜ als auch die des Tubulus mit gastroösophagealem Reflux. Dabei bestätigten sich insbesondere die Befunde der vorangegangenen Studie von Jasper et al., dass sich total-EGJ-CI besonders gut zur Einschätzung der Barrierefunktion eignet. Die Ergebnisse von Jasper et al. zeigten, dass total EGJ-CI der beste Parameter ist, um pathologischen sauren Reflux und Volumenreflux auszuschließen. Im Einzelnen konnte nachgewiesen werden, dass für total EGJ-CI die stärkste Korrelation zwischen den quantitativen Parametern des ÖGÜ und der Säureexposition bestand. Somit war eine geringe Kontraktilität des ÖGÜ und eine verminderte tubuläre Kontraktionskraft mit einer erhöhten Säureexposition vergesellschaftet. Auch für die Differenzierung zwischen Patienten mit pathologischem Volumenreflux, Patienten ohne pathologischen Volumenreflux und Gesunden war total EGJ-CI erneut der beste Parameter. So wurde eine signifikante indirekte Korrelation zwischen total EGJ-CI und der Gesamtanzahl an Refluxepisoden nachgewiesen (Jasper et al. 2017). Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Total-EGJ-CI tendierte niedriger zu sein bei Patienten mit pathologischem Säurereflux verglichen mit Patienten ohne pathologischen Säurereflux. Zudem zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen total EGJ-CI und der Gesamtanzahl an Refluxepisoden.

Des Weiteren belegt die aktuelle Studie eine indirekte Korrelation zwischen der Stärke der tubulären Kontraktilität und der ösophagealen Säureexposition, während der Zusammenhang mit der Zahl der Refluxepisoden deutlich schwächer und nicht signifikant war. Dies wird dadurch erklärt, dass eine kräftige Peristaltik zwar saures Refluat zurück in den Magen transportieren kann, das Auftreten von Reflux aber nicht primär verhindert. Ähnliche Befunde, nämlich eine Assoziation zwischen tubulärer Hypomotilität, schwachem Sphinkterapparat und höherem Ausmaß von Reflux, haben bereits frühere Studien erbracht. Allerdings konnten diese keine lineare Korrelation zwischen manometrischen Parametern und Refluxstärke zeigen. So belegten Hiestand et al., dass Patienten mit ineffektiver ösophagealer Motilität, angelehnt an CCv3.0, bei denen fehlende oder schwache Peristaltik mit normaler Peristaltik wechselt, eine höhere UÖS-Kontraktilität haben und weniger Reflux in der pH-Impedanzmessung als Patienten mit persistierend verringerter peristaltischer Kraft (Hiestand et al. 2017).

In der Studie von Hiestand et al. war eine ineffektive ösophageale Motilität (IEM) die am häufigsten vorkommende Motilitätsstörung. Diese war durch eine erniedrigte peristaltische Amplitude im distalen Ösophagus charakterisiert und häufig mit einem verspäteten Bolustransport vergesellschaftet. An den Kriterien der Chicago Klassifikation orientiert war das Ziel ihrer Studie, die zwei manometrischen Muster der IEM genauer zu erforschen. Auf der einen Seite steht die persistierende IEM (IEM Persistenz, IEM-P), die keinen einzigen physiologischen Schluck aufweist und auf der anderen Seite steht die wechselhafte IEM (IEM Alternans, IEM-A) mit einem normalen Schluckakt innerhalb von 5 oder mehr zu schwachen Schluckakten. Nach den Ergebnissen von Hiestand et al. leiden überwiegend ältere Männer an einem IEM-P Muster sowie unter vermehrter Säureexposition in aufrechter Position, einem schwachem UÖS und wenig Ansprechen auf die Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren. Dies steht im Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten einer fortgeschrittenen Refluxerkrankung (Hiestand et al. 2017).

Gyawali et al. beschrieben ebenfalls, dass die ösophageale Peristaltik einen signifikanten Einfluss auf die ösophageale Clearance hat. Der höchste Grad an ösophagealer Hypomotilität besteht bei fehlender ösophagealer Kontraktilität, was wiederum mit einer vermehrten Refluxsymptomatik in Zusammenhang steht. Ineffektive ösophageale Motilität (IEM) und fragmentierte Peristaltik können ebenfalls eine mangelnde Refluxclearance bedingen. Das Ausmaß an Refluxsymptomen folgt einem Gradienten innerhalb der drei Motilitätsstörungen, wonach das höchste Ausmaß an Refluxsymptomen bei fehlender ösophagealer Kontraktilität besteht. Dementsprechend steht eine ausgeprägte ösophageale Hypomotilität mit GERD im Zusammenhang. Die HRM kann den gastroösophagealen Übergang und die ösophageale Motilität definieren und in Relation zur GERD setzen (Gyawali et al. 2017).

Bislang ungeklärt ist, ob eine ineffektive tubuläre Motilität bereits vor Entstehung einer GERD vorhanden ist oder ob diese sekundär durch eine chronische Inflammation entsteht. In Tierversuchen von Zhang et al. wurde gezeigt, dass die ösophageale Hypomotilität bei Tieren nach Abheilung der Entzündung reversibel ist. Von 10 Katzen hatten acht eine Ösophagitis Grad III und zwei eine Ösophagitis Grad II. Acht Wochen nach PPI-Infusion konnte bei 6 Katzen eine vollständige endoskopische Heilung nachgewiesen werden. 4 Katzen entwickelten eine ösophageale Stenose. Die Studie bestätigte die Theorie, dass eine akute Ösophagitis die Frequenz und Amplitude der ösophagealen Peristaltik und den UÖS-Druck verringert, den Ösophagus verkürzt und den ösophagealen Muskeltonus verringert. Wenn weitere Schädigungen des Ösophagus ausbleiben, sind alle diese Pathologien reversibel. Bei Menschen mit wiederholter Reflux-Ösophagitis bleibt die Hypomotilität nach endoskopischer Heilung der Mukosa demgegenüber oft bestehen. Bei den Tierversuchen konnte keine chronische Ösophagitis erzeugt werden, da sich die Katzen bereits innerhalb der ersten Heilungsperiode erholten. Es wurde vermutet, dass eine akute Ösophagitis vielleicht einen protektiven Mechanismus bei Katzen auslöst. Diesen Mechanismus scheinen Menschen mit einer GERD nicht zu besitzen (Zhang et al. 2005)

Xu et al. veröffentlichten zu diesem Thema 2007 eine Studie, in der sie beschreiben, dass sich Menschen mit einer chronischen Refluxerkrankung nach einer Therapie nicht von der ösophagealen Motilitätsstörung erholen. Zwölf gesunde Menschen und 100 Patienten wurden untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass eine ösophageale Hypomotilität sowohl bei Patienten mit NERD als auch ERD besteht, dass eine schwere Ösophagitis mit einer ösophagealen Hypomotilität einhergeht und dass die Heilung der Ösophagitis nicht zu einer Verbesserung der Hypomotilität beiträgt. Das Ergebnis der Studie war, dass beides, sowohl die ösophageale Motilitätsstörung, als auch der Säurereflux eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der GERD spielen und dass eine ösophageale Motilitätsstörung nicht sekundär nach dem Säurereflux und der GERD entstehen muss, sondern ebenso eine primäre Pathologie sein kann. (Xu et al. 2007). Passend hierzu bleibt in der vorliegenden Studie die Assoziation zwischen Kontraktibilität des ÖGÜ und des tubulären Ösophagus unverändert in einer Subgruppe von Patienten ohne Voroperation sowie ohne Volumen- oder Säurereflux (N= 36) bestehen. Demnach unterstützten die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Hypothese, dass die Kontraktion des Tubulus mit der des Sphinkters physiologisch verbunden ist. Daraus resultiert der mögliche Zusammenhang zwischen einer primär vorhandenen panösophagealen Motilitätsstörungen und einer sekundär entstandenen GERD.

5.2 Zusammenhang zwischen ösophagealer und gastraler Motilität

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darüber hinaus darauf hin, dass eine Assoziation zwischen der ösophagealen und gastralen Motilität bei Patienten mit Refluxsymptomen besteht. Tatsächlich fand sich eine signifikante Korrelation zwischen einer verringerten ösophagealen Kontraktilität und einer verzögerten Magenentleerung, unabhängig von Geschlecht, Alter und BMI. Diese Korrelation war tendenziell schwächer ausgeprägt als diejenige zwischen EGJ-Kontraktilität und peristaltischer Kraft des Tubulus, was am ehesten durch die anatomische Nähe zwischen Tubulus und gastroösophagealem Übergang zu erklären ist. Zudem sind die Abläufe zur Entleerung von Mageninhalt komplex und erfordern die Relaxation des Fundus, eine gesteigerte antrale Kontraktilität und eine regulierte Öffnung des Pylorus.

Die Nahrungsaufnahme verursacht einen vagusvermittelten Reflex, welcher den proximalen Magen relaxiert. Die Ankunft der Nahrung im Magen verstärkt diesen Effekt, so dass die Nahrung ohne zunehmenden gastralen Druck aufgenommen werden kann. Während der anfänglichen postprandialen Phase verbleibt die feste Nahrung im proximalen Abschnitt des Magens. Während des Verdauungsprozesses zeigt der Pylorus nur eine geringe Öffnung, welche eine schnelle Entleerung von Flüssigkeiten erlaubt, aber feste Nahrung in Abhängigkeit von der Partikelgröße zurückhält. Außerdem ist die Entleerungsrate um so langsamer, je höher der Kaloriengehalt einer Nahrung ist. Dies wird durch inhibitorische duodenale Feedback-Mechanismen induziert. Die Freisetzung von Cholecystinin von duodenalen enterochromafinen Zellen spielt nicht nur für die Inhibition und Regulation der Magenentleerung eine Rolle, sondern auch für die Integration der verdauungsfördernden Funktionen des oberen Gastrointestinaltrakts. Feste Nahrungsbestandteile werden selektiv zurückgehalten und zunächst durch starke antrale Kontraktionen auf weniger als ca. 2 mm Durchmesser zerkleinert, bevor sie den Pylorus passieren können. Durch die saure und peptische Digestion der Nahrungsbestandteile wird dieser Prozess unterstützt. Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Magenentleerungsrate $2\text{--}3 \text{ kcal min}^{-1}$. Insgesamt dauert die Magenentleerung einer regulären Mahlzeit somit etwa 3-4 Stunden. Nahrungsbestandteile, die nicht in kleine Bestandteile zersetzt werden können, verbleiben zunächst im Magen und werden erst am Ende der digestiven Phase in das Duodenum entleert (Lennarz und Lane 2013).

Velasco et al. zeigten bei fünf von elf Patienten mit einer verzögerten Magenentleerung für feste Nahrung einen pathologischen ösophagealen Transit für einen flüssigen Bolus laut Szintigraphie. 45% der Patienten mit einer verlangsamten Magenentleerung wiesen eine Koexistenz von pathologischer ösophagealer und gastraler Entleerung auf (Velasco et al. 1982).

Zikos et al. berichteten vor kurzem über die positive Korrelation zwischen pathologischer ösophagealer und gastraler Motilität und deren kausalem Zusammenhang. Zusätzliche Risikofaktoren für eine pathologische HRM sind das Alter, Sklerodermie und Dysphagie; Risikofaktoren für eine pathologische Magenentleerung sind Diabetes, vegetative Funktionsstörungen und Herz- oder Lungentransplantationen (Zikos et al. 2018). Allerdings wurden die Befunde zur ösophagealen und gastralen Motilität nur in normal und nicht normal kategorisiert. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Magenentleerungshalbwertszeit und den quantitativen Parametern der ösophagealen Kontraktilität. Zudem fanden Zikos et al. Magenentleerungsstörungen vor allem bei Patienten mit einer ausgeprägten ösophagealen Motilitätsstörung, die in unserer Studie ausgeschlossen wurden (Zikos et al. 2018). Unsere Ergebnisse lassen sich nicht durch die Hypothese erklären, dass eine verzögerte Magenentleerung eine ösophageale Motilitätsstörung auslöst (Bashashati & Hejazi 2018). Stattdessen unterstützen unsere Ergebnisse eher die Hypothese, dass die ösophageale und gastrale Kontraktilität physiologisch miteinander in Verbindung stehen und dass GERD womöglich durch die verringerte Kontraktilität beider Organe gefördert wird.

5.3 Ösophageale und gastrale Motilität nach Fundoplikatio

Der Zusammenhang zwischen HRM Parametern und Säure- oder Volumenreflux war bei Patienten mit Fundoplikatio schwächer ausgeprägt verglichen mit Patienten ohne Operation am unteren Ösophagusspinkter. Dennoch begünstigt der EGJ-Typ III einen Volumenreflux in beiden Gruppen.

Der Zusammenhang zwischen ösophagealer Kontraktilität und Magenentleerung ließ sich in der Subgruppe der Patienten mit Fundoplikatio nicht bestätigen. Dies ist möglicherweise Folge der komplexen Effekte einer Fundoplikatio auf die Magenentleerung. Postoperativ haben die meisten Patienten eine gesteigerte Magenentleerungsgeschwindigkeit als Folge einer beeinträchtigten Fundusrelaxation. Im Gegensatz dazu weist eine Minderheit eine Gastroparese auf, als Folge einer Verletzung des Nervus vagus. Bei unseren Patienten mit Fundoplikatio war eine verlangsamte Magenentleerung mit einem gesteigerten Säure- und Volumenreflux verbunden. Dies wird unterstützt von vorherigen Studien, die gezeigt haben, dass Patienten mit einer postoperativ verlangsamten Magenentleerung keine suffiziente Symptomkontrolle hatten.

In der Studie von Maddern et al. werden die Probanden in fünf Gruppen eingeteilt. Eine Vergleichsgruppe, bestehend aus 22 gesunden Probanden, eine Gruppe mit Patienten mit gastroösophagealen Refluxbeschwerden (N=83), eine Gruppe bestehend aus 21 Patienten mit erfolgreicher Fundoplicatio vor 6 Monaten, 32 Patienten mit noch ausstehender

Funduplicatio und 16 Patienten mit einer gescheiterten Funduplicatio und anhaltenden Refluxbeschwerden. Die Patienten mit einer gescheiterten Funduplicatio hatten nach 100 Minuten einen signifikant höheren prozentualen Anteil an fester Nahrung im Magen als die Vergleichsgruppen und eine signifikant verlangsamte Magenentleerungsrate. Die beschriebenen Ergebnisse für feste Nahrung haben sich für die Magenentleerung für Flüssiges bestätigt. Die verzögerte Magenentleerung in der Gruppe mit gescheiterter Funduplicatio lässt vermuten, dass die Patienten von Beginn an eine verlangsamte Magenentleerung hatten und dass die Funduplicatio diese nicht verbessern konnte. Eine andere Ursache könnte eine Verletzung des Nervus vagus während der Operation sein (G J Maddern et al. 1985).

Eine Studie von van Rijn et al. beschreibt ebenfalls, dass die Verletzung des N. Vagus eine gefürchtete Komplikation einer Antireflux-Operation darstellt und dass Komplikationen wie eine insuffiziente Refluxkontrolle, eine verzögerte Magenentleerung, Übelkeit und Erbrechen folgen können. Das Ziel der Studie war es, die kurz- und langfristigen Folgen einer Verletzung des N. Vagus zu evaluieren. Bei Patienten mit und ohne Vagusnervenverletzung wurde ein deutlicher Rückgang an Refluxsymptomen nachgewiesen. Eine beschleunigte Magenentleerung wurde bei Patienten ohne Vagusnervenverletzung beobachtet (Magenentleerungshalbwertszeit 97 Min. vs. 69 Min.). Bei Patienten mit einer Verletzung des N. vagus war die Magenentleerungszeit unverändert. Bei den langfristigen Folgen zeigte sich, dass 15 von insgesamt 71 Patienten mit einer Verletzung des N. vagus (n=15) ein signifikant schlechteres symptomatisches Outcome hatten und eine höhere Rate an Re-Operationen als die Gruppe ohne Verletzung des N. vagus (53% vs. 13%) (Rijn et al. 2015).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Refluxkontrolle sechs Monate nach einer Operation nicht von einer Verletzung des N. vagus beeinflusst wurde, jedoch war die Nervenverletzung mit deutlich vermehrten abdominellen Symptomen und mehr Re-Operationen assoziiert. Um die Integrität des N. vagus zu schützen ist deshalb die Identifikation der Lage vor einer Operation von großer Bedeutung, um dessen Integrität zu schützen (Rijn et al. 2015).

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie für Patienten nach Funduplicatio wird durch die relativ geringe Anzahl an Patienten (N=32) beschränkt. Die Daten der Studie legen aber nahe, dass die Grenzwerte für neue Parameter der EGJ-Kontraktilität, die von Patienten ohne operative Intervention stammen, postoperativ verwendet werden können. Dieser wichtige Befund stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Weijenborg et al. überein. Diese Studie hatte das Ziel, Normwerte für die HRM nach einer erfolgreichen Antireflux-Operation zu etablieren. Diese könnten anschließend im klinischen Alltag bei Patienten mit postoperativer Dysphagie genutzt werden. Die HRM wurde über 3 Monate bei 40 Patienten angewandt, die eine Funduplicatio mit gutem funktionellem Ergebnis erhalten hatten. Die

untersuchten HRM-Parameter nach Toupet-Fundoplicatio stimmten mit denjenigen von gesunden Kontrollen überein. Insbesondere scheint die Relaxationsfähigkeit des ÖGÜ bei Fundoplicatio nach Toupet nicht verändert zu sein. Die obere Grenze des IRP lag in der Studie bei 15 mmHg und war damit identisch mit dem etablierten Grenzwert laut Chicago Klassifikation v3.0. (Weijenborg et al. 2015).

6 Zusammenfassung

Die Beeinträchtigung der Barrierefunktion des gastroösophagealen Übergangs stellt die grundlegende pathophysiologische Veränderung bei GERD dar. Weitere pathogenetische Faktoren sind eine ineffektive Peristaltik und eine verlängerte Magenentleerung, jedoch wird der Zusammenhang zwischen den motorischen Funktionen von Tubulus, gastroösophagealem Übergang und Magen bisher nur ungenügend verstanden.

Die vorliegende Studie untersucht bei Patienten mit Refluxsymptomen den Zusammenhang zwischen Parametern der ösophagealen und gastralen Motilität, deren Bedeutung für den Grad des Säure- und Volumenrefluxes sowie die Auswirkungen, die eine Fundoplikatio auf diese Parameter hat. Eingeschlossen wurden Patienten mit Refluxbeschwerden, bei denen im Zeitraum 2012 bis 2016 sowohl eine hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM), als auch eine pH-Metrie und Impedanzmessung (pH+I) und ein ¹³C-Oktansäure-Atemtest (¹³C -OAT) innerhalb von 3 Monaten durchgeführt wurden. Total esophagogastric junction contractile integral (total-EGJ-CI) wurde für als Maß für die EGJ-Kontraktilität verwendet und das distale kontraktile Integral (DCI) für die peristaltische Kraft. Die Magenentleerungshalbwertszeit ($T_{1/2}$) wurde für die Beurteilung der Magenentleerung genutzt, die Gesamtzahl an Refluxepisoden für den Volumenreflux.

133 Patienten hatten auswertbare Daten für alle Untersuchungen, von diesen hatten 32 Patienten eine Fundoplicatio. Total-EGJ-CI und DCI waren direkt miteinander korreliert ($R=0,534$, $P < 0,001$) und korrelierten indirekt mit $T_{1/2}$ ($R= -0,201$, $P= 0,01$ und $R= -0,317$, $P= 0,0001$). Hoher Volumenreflux korrelierte mit einem niedrigen total-EGJ-CI ($r= -0,311$, $P=0,0002$) und einer langen $T_{1/2}$ ($R= 0,155$, $P= 0,040$). Im Hinblick auf die Subgruppeanalysen war der Zusammenhang zwischen ösophagealer Kontraktilität und Refluxparametern ebenso wie zwischen ösophagealer Kontraktilität und Magenentleerungshalbwertszeit bei Patienten ohne Fundoplicatio stärker ausgeprägt.

Bei Patienten mit GERD ist eine verringerte ösophageale Kontraktilität also mit einer verlangsamten Magenentleerung korreliert. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten mit GERD mit einer schwachen ösophagealen Peristaltik ein erhöhtes Risiko für eine verlangsamte Magenentleerung haben und dies zu einem gesteigerten Reflux beiträgt. Obwohl die Beeinträchtigung der gastroösophagealen Barrierefunktion den hauptsächlichen Pathomechanismus darstellt, weisen die Resultate darauf hin, dass die zugrunde liegenden Motilitätsstörungen bei Refluxkrankheit Ösophagus und Magen betreffen können, und nicht nur den Ösophagus allein.

7 Summary

Impaired EGJ-barrier function is a crucial pathomechanism, but only partly explains the degree of reflux in GERD. Among other mechanisms, reflux may also be influenced by gastric emptying velocity. This study tested the association of esophageal and gastric motility parameters in patients with reflux symptoms, their relative importance for the degree of reflux and the effects of fundoplication on putative associations.

Patients with reflux symptoms underwent standard high resolution manometry (HRM), 24-hour pH+impedance measurement and ¹³C-octanoic acid gastric emptying breath testing. Total EGJ-contractile integral (total-EGJ-CI) was used for assessment of EGJ-contraction, distal contractile integral (DCI) for peristaltic vigor. Half time (T_{1/2}) was used for evaluation of gastric emptying velocity, number of reflux events for volume reflux.

133 patients had evaluable data for all investigations, of these, 32 had undergone fundoplication. Total-EGJ-CI and DCI were associated with each other (R=0.534, P<.0001) and were inversely correlated with T_{1/2} (R=-0.201, P=.010 and R=-0.317, P=.0001, resp.). High volume reflux correlated with low total-EGJ-CI (r=-0.311, P=.0002) and long T_{1/2} (R=0.155, P=.040). According to subgroup analysis, the association between esophageal contractility and reflux parameters as well as T_{1/2} were stronger in patients without fundoplication.

Accordingly, decreased esophageal contractility is correlated with slow gastric emptying in patients with GERD. Thus, although incompetence of EGJ barrier function remains the leading pathomechanism, GERD could generally be associated with gastroesophageal dysmotility, rather than esophageal dysmotility alone.

Literaturverzeichnis

- Bashashati, Mohammad & Hejazi, Reza A. 2018. Overlap Between Gastric and Esophageal Motility Disorders: A Contractual Arrangement? *Digestive Diseases and Sciences* 63, 12, 3164–3166.
- Bredenoord, A. J. et al. 2012. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography¹. *Neurogastroenterology & Motility* 24, 57–65.
- Bredenoord, Albert J. et al. 2006. Intermittent Spatial Separation of Diaphragm and Lower Esophageal Sphincter Favors Acidic and Weakly Acidic Reflux. *Gastroenterology* 130, 2, 334–340.
- Cho, Yu Kyung et al. 2012. Impaired Esophageal Bolus Transit in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Abnormal Esophageal Acid Exposure. *Gut and Liver* 6, 4, 440–445.
- Demeester, T R et al. 1976. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Annals of Surgery* 184, 4, 459–470.
- Diener, Urs et al. 2001. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 5, 3, 260–265.
- Faul, Franz et al. 2007. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 39, 2, 175–191.
- Fox, M. R. & Bredenoord, A. J. 2008. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 57, 3, 405–423.
- Galindo, G. et al. 2013. Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 26, 5, 443–450.
- Ghoos, Yvo F. et al. 1993. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 104, 6, 1640–1647.
- Gyawali, C. P. et al. 2017. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterology & Motility* 29, 12, e13104.
- Gyawali, C. Prakash et al. 2018. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 67, 7, 1351–1362.
- Hiestand, Mirjam, Abdel Jalil, Ala' & Castell, Donald O 2017. Manometric Subtypes of Ineffective Esophageal Motility. *Clinical and Translational Gastroenterology* 8, 3, e78.
- Hoshino, Masato, Sundaram, Abhishek & Mittal, Sumeet K. 2011. Role of the Lower Esophageal Sphincter on Acid Exposure Revisited with High-Resolution Manometry. *Journal of the American College of Surgeons* 213, 6, 743–750.

- Jasper, D. et al. 2017. Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry. *Neurogastroenterology & Motility* 29, 2, n/a-n/a.
- Johnson, Lawrence F. M. D. & DeMeester, Tom R. M. D. 1986. Development of the 24-Hour Intraesophageal pH Monitoring Composite Scoring System. *Journal of Clinical Gastroenterology* 52–58.
- Jones, R. et al. 2009. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30, 10, 1030–1038.
- Kahrilas, P. J. et al. 2015. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility* 27, 2, 160–174.
- Keller, J. et al. 2018. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 15, 5, 291–308.
- Keller, J. et al. 2009. Influence of clinical parameters on the results of 13c-octanoic acid breath tests: examination of different mathematical models in a large patient cohort. *Neurogastroenterology & Motility* 21, 10, . <https://insights.ovid.com/neurogastroenterology-motility/negmot/2009/10/000/influence-clinical-parameters-results-13c-octanoic/5/00043897> [Stand 2019-01-10].
- Keller, Jutta et al. 2018. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 15, 5, 291–308.
- Keller, Jutta et al. 2015. Gastric emptying and disease activity in inflammatory bowel disease. *European Journal of Clinical Investigation* 45, 12, 1234–1242.
- Lindeboom, Maud Y. A. et al. 2004. Gastric emptying and vagus nerve function after laparoscopic partial fundoplication. *Annals of Surgery* 240, 5, 785–790.
- Maddern, G J et al. 1985. Is there an association between failed antireflux procedures and delayed gastric emptying? *Annals of Surgery* 202, 2, 162–165.
- Maddern, G. J. et al. 1985. Solid and liquid gastric emptying in patients with gastro-oesophageal reflux. *The British journal of surgery* 72, 5, 344–347.
- Mccallum, Richard W., Berkowitz, David M. & Lerner, Emanuel 1981. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 80, 2, 285–291.
- Mittal, Ravinder K. & Balaban, David H. 1997. The Esophagogastric Junction. *New England Journal of Medicine* 336, 13, 924–932.
- Nicodème, F. et al. 2014. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26, 3, 353–360.
- O A ub-24 545..556 - 24h_Oesophagus_pH_Metrie.pdf. http://www.neurogastro.de/tl_files/pdf/24h_Oesophagus_pH_Metrie.pdf [Stand 2016-10-22].

- Pandolfino, John E. et al. 2007a. High-Resolution Manometry of the EGJ: An Analysis of Crural Diaphragm Function in GERD. *The American Journal of Gastroenterology* 102, 5, 1056–1063.
- Pandolfino, John E. et al. 2007b. High-Resolution Manometry of the EGJ: An Analysis of Crural Diaphragm Function in GERD. *The American Journal of Gastroenterology* 102, 5, 1056–1063.
- Pandolfino, John E. et al. 2006. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 290, 5, G1033-1040.
- Rebecchi, Fabrizio et al. 2013. Gastric emptying as a prognostic factor for long-term results of total laparoscopic fundoplication for weakly acidic or mixed reflux. *Annals of Surgery* 258, 5, 831-836; discussion 836-837.
- Richter, Joel E. 2007. How to manage refractory GERD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 4, 12, 658–664.
- van Rijn, S. et al. 2016. Effect of Vagus Nerve Integrity on Short and Long-Term Efficacy of Antireflux Surgery. *The American Journal of Gastroenterology* 111, 4, 508–515.
- Rijn, Selwyn van et al. 2015. 352 Effect of Vagus Nerve Integrity on Short and Long Term Efficacy of Antireflux Surgery. *Gastroenterology* 148, 4, S-1105.
- Roman, S. et al. 2017. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 29, 10, 1–15.
- Shay, Steven et al. 2004. Twenty-Four Hour Ambulatory Simultaneous Impedance and pH Monitoring: A Multicenter Report of Normal Values From 60 Healthy Volunteers. *The American Journal of Gastroenterology* 99, 6, 1037–1043.
- Thiede, Birgit 2013. Die neue KRINKO-BfArM-Empfehlung „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“ aus der Sicht einer zuständigen Überwachungsbehörde. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 35, 3, 75–78.
- Velasco, Nicolas et al. 1982. Gastric emptying and gastroesophageal reflux: Effects of surgery and correlation with esophageal motor function. *The American Journal of Surgery* 144, 1, 58–62.
- Vu, M. K. et al. 2000. Prospective study of the effect of laparoscopic hemifundoplication on motor and sensory function of the proximal stomach. *The British Journal of Surgery* 87, 3, 338–343.
- Weijenborg, P. W. et al. 2015. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterology & Motility* 27, 7, 929–935.
- Xu, J.-Y. et al. 2007. Healing of severe reflux esophagitis with Ppi does not improve esophageal dysmotility. *Diseases of the Esophagus* 20, 4, 346–352.
- Zhang, X. et al. 2005. Effect of repeated cycles of acute esophagitis and healing on esophageal peristalsis, tone, and length. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 288, 6, G1339–G1346.

Zikos, Thomas A. et al. 2018. A Positive Correlation Between Gastric and Esophageal Dysmotility Suggests Common Causality. *Digestive Diseases and Sciences* 63, 12, 3417–3424.

Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Jutta Keller für die zuverlässige, ausdauernde und fachlich exzellente Betreuung bedanken. Dank ihrer Hartnäckigkeit, ihrer Zuversicht und dank ihres Glaubens an mich, konnte diese Dissertation gelingen.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. Peter Layer, der mir die organisatorischen Möglichkeiten und die räumlichen Bedingungen zur Durchführung der Datenanalyse ermöglichte.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des gastroenterologischen Funktionslabors des Israelitischen Krankenhauses bedanken, ohne deren tatkräftige Unterstützung die Studie so nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, deren Unterstützung, Zuversicht, deren Kraft mich aufzubauen und Tränen zu trösten, wenn der Berg an Arbeit scheinbar nicht enden wollte, ich hätte niemals missen wollen. Im Besonderen sind mein Freund Florian Dewald und meine Freundin Dorothea Jasper zu erwähnen, die beide auf ihre Art, persönlich als auch fachlich, mich auf diesem Weg begleitet und immer an mich geglaubt haben.

Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: