

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Thiede

Kurz und mittelfristige Ergebnisse der chirurgischen Therapie der gastro-
ösophagealen Refluxkrankheit nach differenzierender Diagnostik

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Sandra Nachtigäller
aus Hamburg

Würzburg, November 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Martin Fein
Koreferent: Prof. Dr. med. W. Scheppach
Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2004

Die Promovendin ist Ärztin

Diese Arbeit ist Herrn Thomas Josef Nachtigäller gewidmet, der mich als treuer Freund und Ehemann von Anfang an unterstützt hat, mir immer tatkräftig zur Seite stand und stets an mich geglaubt hat.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
I.1. Historie und Definition der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit	1
I.2. Pathophysiologie der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit	3
I.3. Klinik und Komplikationen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit	5
I.4. Diagnostik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit	7
I.5. Therapie der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit	10
I.5.1. Aktueller Stand der konservativen Therapie	10
I.5.2. Aktueller Stand der chirurgischen Therapie	12
II. FRAGESTELLUNG	15
III. MATERIAL UND METHODEN	16
III.1. Klinische Untersuchung und Selektion der Patienten	16
III.2. Endoskopie	16
III.3. Perfusionsmanometrie des Ösophagus	17
III.4. 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie	18
III.5. Erfassung der Lebensqualität	20
III.6. Indikationskriterien zur operativen Therapie	22
III.7. Operationsverfahren	23
III.8. Postoperative Untersuchungen	26
III.9. Statistische Auswertung	27
IV. ERGEBNISSE	28
IV.1. Studienverlauf und Patientencharakteristika	28
IV.2. Praeoperative Untersuchungen	29
IV.2.1. Endoskopie	29

II

IV.2.2.	Perfusionsmanometrie des Ösophagus	30
IV.2.3.	24-Stunden-Oesophagus-pH-Metrie	32
IV.2.4.	Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex	32
IV.3.	Wahl des Operationsverfahrens	32
IV.4.	Perioperativer Verlauf	34
IV.4.1.	Intraoperativer Verlauf	34
IV.4.2.	Postoperative Beschwerden	35
IV.4.3.	Postoperative Komplikationen	36
IV.5.	Nachsorgeuntersuchungen	37
IV.5.1.	Endoskopie	38
IV.5.2.	Perfusionsmanometrie des Ösophagus	39
IV.5.3.	24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie	41
IV.5.4.	Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex	44
IV.5.5.	Postoperative funktionelle Langzeitprobleme	45
IV.6.	Beantwortung der Fragestellung	46
V.	DISKUSSION	49
V.1.	Diskussion des methodischen Vorgehens	49
V.1.1.	Patientenselektion	49
V.1.2.	Wahl des Operationsverfahrens	50
V.1.3.	Probleme der Verlaufskontrolle	53
V.2.	Diskussion der Ergebnisse	54
V.2.1.	Welcher Op-Typ bei welchem Funktionsdefekt - Komplikationen und Langzeitergebnisse, Lebensqualität	54
V.2.2.	Vor- und Nachteile eines differenzierten Therapiekonzeptes	57
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	60
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	62

I. EINLEITUNG

I.I. Historie und Definition der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Unsere gegenwärtige Vorstellung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit (GERD) basiert auf der von Winkelstein 1935 erstmals beschriebenen Tatsache, dass die bei der peptischen Ösophagitis gefundenen Schleimhautschädigungen durch den Reflux von Magensäure verursacht werden (211). Allison entwickelte diesen Gedanken weiter und prägte 1946 den Ausdruck der „Refluxösophagitis“ (1). Lange Zeit hielt man das Vorhandensein einer Hiatushernie für eine Voraussetzung für die Entstehung einer Refluxösophagitis (2). Aufgrund negativer Operationsergebnisse begannen Mitte der 70er Jahre besonders Chirurgen, den pathophysiologischen Hintergrund der Refluxbeschwerden zu untersuchen (121,151). Durch die Entwicklung und Verbreitung einer ganzen Reihe funktionsdiagnostischer Untersuchungsmethoden konnte der nur mittelbare Zusammenhang zwischen Hiatushernie und Refluxösophagitis erkannt werden. Durch neue Meßmethoden erkannte man die Existenz eines physiologischen unteren ösophagealen Sphinkters (34, 79, 98, 126), qualifizierte und quantifizierte seine Druckverhältnisse (160, 210), maß den Reflux des sauren Mageninhaltes in den Ösophagus (74, 199) und setzte dadurch die Basis für ein physiologisches Verständnis der funktionellen Veränderungen.

Dieses führte zu einer Reihe von für das Verständnis der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit relevanten neuen Definitionen physiologischer und pathologischer Gegebenheiten im Ösophagus und seinem unteren Sphinkter.

Unter **gastro-ösophagealem Reflux** versteht man heute ein „Einströmen von Magen- oder Dünndarminhalt in die Speiseröhre“ (14). Von manchen Autoren wird hier die Einschränkung gemacht, dass gleichzeitig kein Erbrechen und Würgen vorliegt (87), andere bezeichnen „Rückströmen von Mageninhalt beim Aufstoßen von Luft“ nicht als Reflux (161).

Das Refluxverhalten gesunder Individuen wird als **physiologischer Reflux** bezeichnet, wobei eine quantitative Definition nicht möglich ist, da die

Ergebnisse von der jeweils gewählten Meßmethode und den Umständen der Messung abhängig sind.

Ein **pathologischer Reflux** liegt vor, „wenn er ösophageale Symptome, z.B. Sodbrennen, Dysphagie oder Regurgitation und/oder eine morphologische Schädigung der Speiseröhre verursacht“ (87); quantifiziert wird er durch eine 24-Stunden-pH-Metrie der Speiseröhre.

Als **Refluxösophagitis** werden „morphologische Läsionen der Speiseröhre“ bezeichnet, entweder makroskopisch als Schleimhautdefekte (Erosionen, Ulcera, Zylinderzellersatz des Plattenepithels, narbige Strikturen) oder mikroskopisch als entzündliche Infiltration der Schleimhaut mit polynukleären oder eosinophilen Granulozyten(78).

Um die **gastro-ösophageale Refluxkrankheit** zu definieren, muss man sich die wesentlichen 5 ursächlichen Pathomechanismen vor Augen führen:

1. die Kompetenz bzw. Inkompetenz des Antirefluxmechanismus,
2. die Kompetenz bzw. Inkompetenz der ösophagealen Clearance,
3. die Qualität und
4. die Quantität des refluerenden Materials oder
5. die Kompetenz bzw. Inkompetenz der Abwehrfunktion der ösophagealen Schleimhaut (88).

Lässt man die Definition der **gastro-ösophagealen Refluxkrankheit** auf den zugrundeliegenden pathologischen Störungen basieren, dann ist sie durch „die pathologisch erhöhte Exposition der ösophagealen Mukosa mit Mageninhalt, die früher oder später zu einer Schädigung der Mukosa und damit zum Entstehen entsprechender Symptome führt“ charakterisiert (45).

Hinsichtlich ihrer Genese werden eine primäre und eine sekundäre gastro-ösophageale Refluxkrankheit unterschieden, die o.g. Definition umfasst beide Formen. Wichtig für diese Arbeit ist die **primäre Refluxkrankheit**, die ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt. Wird im weiteren Verlauf von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit gesprochen, ist stets das primäre Krankheitsbild

gemeint. Die sekundäre Refluxkrankheit tritt in Begleitung oder Folge einer organischen Läsion des Ösophagus, der Cardia oder des Magens auf. Ursachen einer sekundären Refluxkrankheit können hormonelle Veränderungen (Sodbrennen in der Schwangerschaft), neuromuskuläre Veränderungen (Sklerodermie, Morbus Raynaud, Lupus erythematodes, perniziöse Anämie, Polyneuropathien als Folge von Diabetes mellitus oder chronischem Alkoholismus) und traumatische oder operative Veränderungen des ösophago-gastralen Überganges (chronische Intubation des Magens, Kardiomyotomie, Gastrektomie) sein (60).

I.2. Pathophysiologie der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit ist eine funktionelle Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Ihr liegt eine erhöhte Exposition der Speiseröhrenschleimhaut mit Mageninhalt zugrunde (45). Abhängig von der Expositionszeit kommt es zur Ausbildung von Symptomen und/oder morphologischen Veränderungen. Zu beachten ist, dass der Reflux nicht immer zu Symptomen führen muss. Es kann auch primär nach einer erhöhten Expositionszeit der Ösophagusschleimhaut mit Mageninhalt zu einer morphologischen Veränderung oder Komplikationen an der Ösophagusschleimhaut kommen, das heißt, die pathophysiologische Sequenz muss nicht immer durchlaufen werden. Voraussetzung zur Diagnose einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit bleibt daher die Dokumentation einer erhöhten Expositionszeit der Ösophagusschleimhaut mit Mageninhalt. Dies ist nicht als Ursache der Erkrankung zu werten, sondern vielmehr als gemeinsame Folge unterschiedlicher ursächlicher Funktionsdefekte. Zur Zeit geht man von 3 wesentlichen Defekten aus. Sie können entweder einzeln oder in Kombination auftreten(45):

1. mechanische Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters (25, 212),
2. insuffiziente ösophageale Clearance (109),
3. gastrale Funktionsstörung (20,25,137,170).

Die häufigste Ursachenkomponente ist mit einer Inzidenz von 80-90% die **mechanische Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters** (212). Derzeit werden 3 ursächliche Faktoren dieser mechanischen Inkompetenz mit unterschiedlicher Wertigkeit diskutiert (211): Ein Druck- und Längendefizit des unteren ösophagealen Sphinkters (24,25,105,212), eine transiente Relaxation des unteren ösophagealen Sphinkters (53,57,141) und ein Verlust des „Zwingeneffektes“ der Zwerchfellschenkel bei Vorliegen einer Hiatushernie (52,142,184).

Die zweite Ursache ist eine **insuffiziente Clearance von Refluat aus dem Ösophagus**. Die Clearance des Ösophagus bestimmt die Kontaktzeit der Speiseröhrenschleimhaut mit dem Refluat und somit wesentlich das Ausmaß einer Schleimhautschädigung (54,111,188). Eine insuffiziente ösophageale Clearance tritt nur in seltenen Fällen isoliert auf (45). Bei etwa 50% der Refluxpatienten finden sich gleichzeitig zwei- bis dreifach verlängerte Clearance-Zeiten gegenüber Normalpersonen (55,188). Vier Faktoren beeinflussen die Suffizienz der ösophagealen Clearance: Die Schwerkraft, eine Motilitätsstörung des Ösophagus, die Salivation und das Vorliegen einer Hiatushernie.

Die dritte Ursachenkomponente der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit wird durch den Komplex der **gastralen Funktionsstörungen** repräsentiert. Sie können einzeln oder in Kombination sowie unabhängig von den beiden zuvor genannten Ursachenkomponenten auftreten. Derzeit werden im wesentlichen 4 gastrale Funktionsstörungen beschrieben: Ein erhöhter gastraler Druck als Folge einer Magenentleerungsstörung oder eines erhöhten intraabdominellen Druckes (25), eine exzessive Magendilatation durch Aerophagie oder Verlust der gastralen Sekundärperistaltik bei Diabetes mellitus bzw. Bindegewebserkrankungen (25), ein Rückstau entweder auf dem Boden einer verzögerten Magenentleerung und/oder bei antroduodenalen Motilitätsstörungen mit sich daraus ergebendem kombinierten duodeno-gastralen und gastro-ösophagealem Reflux (135,137,170,202) und eine pathologisch erhöhte Magensäuresekretion (20).

I.3. Klinik und Komplikationen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Es werden zwei Verlaufsformen unterschieden, die einander nicht ausschließen. Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es über Jahre hinweg zu täglich auftretenden Beschwerden (14), bei dem anderen Teil der Patienten scheint ein eher schubweiser Verlauf im Vordergrund zu stehen (3, 30). Dieser Wechsel von Symptomschüben und beschwerdefreien Intervallen von Wochen bis Monaten erscheint dabei ein Charakteristikum der Refluxösophagitis zu sein, da er bei Patienten mit Refluxkrankheit ohne makroskopische Läsion der Schleimhaut nicht beobachtet wurde (30).

Als klassisches Symptom der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit wird das **Sodbrennen** beschrieben. Die Inzidenz beträgt zwischen 68 und 85% (23,114).

Ein sehr charakteristisches Symptom ist die **Regurgitation**. Sie wird gegenüber Erbrechen durch das Fehlen von zusätzlichen Symptomen wie Übelkeit, Würgen oder abdomino-thorakalen Muskelkontraktionen abgegrenzt (16).

Eine **Dysphagie** wird bei bis zu 30% der Patienten mit Refluxkrankheit gefunden (101); eine Odynophagie, d.h. eine Schluckaktion mit begleitendem Schmerz, ist dagegen ein relativ seltenes Symptom (211). Beide Symptome sind bei Refluxpatienten oft Ausdruck einer peptischen Stenose; in seltenen Fällen werden sie durch eine Ösophagitis, einen Schatzki-Ring oder ösophageale Motilitätsstörungen verursacht (114).

Ein vorwiegend in der anglo-amerikanischen Literatur beschriebenes Symptom ist der **thorakale Schmerz** (45,116,211). In der deutschsprachigen Literatur hingegen wird der **epigastrische Schmerz** als häufiges Symptom bei Refluxkrankheit angegeben (14, 16, 172). Bei den meisten Patienten tritt er in Kombination mit Sodbrennen oder Regurgitation auf, er kann jedoch in 10-20 % der Fälle das einzige Symptom der Refluxkrankheit darstellen (172).

Die häufigsten **respiratorischen Symptome** im Rahmen der Refluxkrankheit sind nächtliches Aufwachen mit Husten und Dyspnoe (42), morgendliche Heiserkeit (36) und rezidivierende bronchospastische Episoden welche vor allem im Kindesalter im Vordergrund stehen (22, 21, 124).

Übelkeit und **Erbrechen** sind weitere unspezifische Symptome, die ebenfalls bei einer Vielzahl von Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt auftreten und daher nur als zusätzliche Hinweise gelten können (16).

Eine **Hypersalivation**, im anglo-amerikanischen Schrifttum als "water brash" bezeichnet, ist ein relativ seltenes Symptom. Einerseits wird sie durch eine reflektorisch vermehrte Speichelsekretion bei Übersäuerung des Ösophagus während der Refluxphasen erklärt (88), andererseits durch eine verstärkte Speichelsekretion bei auftretender Übelkeit (16).

Folgende **Komplikationen** der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit können beobachtet werden.

Eine **Ösophagitis** entsteht durch chronische Reizung der ösophagealen Schleimhaut durch refluierenden Magensaft, der zu einem Verlust der oberflächlichen Epithelzellen führt (28, 45,99).

Eine **peptische Ösophagusstenose** ist Ausdruck einer längerfristigen Schädigung der Ösophagusschleimhaut durch intestinales Sekret und entwickelt sich stets am Übergang vom Plattenepithel zum Zylinderepithel (179).

Ein **Ulcus ösophagi** findet sich zum einen in der Grenzzone zwischen Zylinder- und Plattenepithel, daher auch Übergangsulcus genannt. Dort führt es meist zur Entwicklung einer Stenose oder ist bereits Bestandteil einer solchen; zum anderen tritt es gehäuft eingebettet in ein Zylinderepithel, dann auch **Barrett-Ulcus** genannt, auf. Die sehr seltenen Komplikationen einer **Penetration** oder **Perforation** wurden bisher nur auf dem Boden eines solchen Barrett-Ulcus beobachtet. **Blutungen** als Komplikation der Refluxkrankheit finden sich vereinzelt in Verbindung mit Erosionen oder Übergangsulcera, meist liegt jedoch auch hier ein Barrett-Ulcus als Ursache vor (174).

Die Entwicklung eines **Barrett-Ösophagus** stellt eine der wichtigsten und in ihrer Pathogenität folgenschwersten Komplikationen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit dar. Erstmals wurde dieser Befund 1950 als intrathorakal gelegenes chronisches Ulcus in Verbindung mit einer Hiatushernie beschrieben (11) und schließlich 3 Jahre später als Zylinderepithelmetaplasie der distalen Speiseröhre erkannt (4). Heute wird der Barrett-Ösophagus als ein besonderes Abheilungsphänomen von Schleimhautschäden als mögliches, aber nicht

zwingendes, Endstadium der Refluxkrankheit gewertet (27, 197). Die Refluxkrankheit ist die häufigste, mit einem Barrett-Ösophagus assoziierte Erkrankung (46). Abhängig von der Definition der Erkrankung und den Kriterien des untersuchten Patientenkollektivs müssen 10-20% der Refluxkranken mit der Entwicklung eines Barrett-Epithels im Ösophagus rechnen (29,195). Die besondere Problematik des Barrett-Ösophagus spiegelt sich in der Klinik wider und reicht bei der Mehrzahl der Patienten von typischen Beschwerden der Refluxkrankheit bis zu Verläufen ohne reflux-typische Symptome (192). Bei diesen Patienten jedoch finden sich im Vergleich zu anderen Refluxkranken deutlich mehr Komplikationen wie Stenosen, Ulcera, Penetration und Perforation. Darüber hinaus gilt es als gesichert, dass die Zylinderepithel- auskleidung des Barrett-Ösophagus eine erhöhte Gefahr der malignen Entartung mit Ausbildung von Zelldysplasien und der Entstehung eines Adenocarcinoms besitzt (180).

I.4. Diagnostik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Zur Zeit existiert kein diagnostisches Verfahren, welches alleine das Vorliegen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit beweist. Eine einwandfreie Diagnostik stützt sich somit immer auf die anamnestischen Angaben und eine Kombination von Untersuchungen. Die Auswahl und Kombination der Verfahren hängt jeweils vom Schweregrad und Verlauf der subjektiven Beschwerden bzw. den erhobenen Befunden ab.

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität diagnostischer Untersuchungen bei der GERD

Diagnostik	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Röntgen	40	85
Manometrie	58	84
Szintigraphie	61	95
Endoskopie	68	96
Biopsie	77	91
pH-Metrie	88	98

modifiziert nach (34)

Die flexible **Endoskopie** erlaubt die Diagnose einer Ösophagitis, dient dem Ausschluss anderer Erkrankungen mit refluxähnlicher Symptomatik und liefert indirekt Hinweise auf mögliche Ursachenkomponenten der Refluxkrankheit (5). Die Sensitivität der Diagnose Ösophagitis erhöht sich zwar bei gleichzeitig durchgeführter **Biopsie** der Ösophagusschleimhaut (8) (siehe Tabelle 1), insgesamt ist jedoch die Aussagekraft der Endoskopie limitiert: Die Ösophagitis stellt eine Komplikation der Refluxkrankheit dar und kann somit nicht als alleiniges Diagnostikum dienen, bei 40% der Patienten mit typischen Refluxsymptomen liegt keine Ösophagitis vor und in 10% der Patienten mit Ösophagitis findet sich eine andere ätiologische Ursache als die Refluxkrankheit (45).

Bei **radiographischen Untersuchungen des Ösophagus** werden 2 Arten unterschieden. Die Kontrastmittel-Breischluck-Untersuchung kann einen spontanen oder durch verschiedene Provokationen (Valsalva-Manöver, Trendelenburg-Position, abdominelle Kompression) hervorgerufenen Kontrastmittelreflux darstellen. Der Vorteil der einfachen Diagnostik morphologischer Veränderungen (Hiatushernie, Schatzki-Ring, Strikturen) oder funktioneller Störungen (peristaltische Dysfunktion) steht allerdings im Gegensatz zu einer nur mäßigen Sensitivität zwischen 20 und 40% (67, 150) (siehe Tabelle 1) und dem positiven Nachweis eines Refluxes bei bis zu 25% gesunder Probanden (48). Die zweite radiologische Untersuchung ist der sogenannte Säure-Barium-Test (59) zur Erkennung pathologischer Motilitätsphänomene nach Säureingestion, der - bei einer Sensitivität zwischen 83 und 100% - allerdings nur

eine geringe Spezifität bis maximal 50% und somit zu häufig falsch positive Ergebnisse aufweist (102).

Standardmethode zur Diagnostik der Refluxkrankheit ist heute die **24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus** (154, 187, 199). Diese ambulant durchzuführende Untersuchung erlaubt eine zirkadiane Messung sauren und alkalischen Refluxes in der Speiseröhre. Sie wurde in den 70er Jahren zunehmend systematisiert und standardisiert (7, 19, 50, 109, 176, 190). Die Entwicklung der Computertechnik führte zur breiten Anwendung dieser Methode (26, 44, 208), die im Vergleich zu allen anderen Verfahren die höchsten Werte für Sensitivität und Spezifität erreicht (siehe Tabelle 1)(74, 103). Mittlerweile existieren international anerkannte Normen bezüglich Material, Durchführungsmethode und Auswertungssystemen für dieses Untersuchungsverfahren (63, 72, 164).

Da die Ösophagus-pH-Metrie zwar die sensibelste Methode zum Nachweis eines gastro-ösophagealen Refluxes ist, aber pathophysiologische Ursachen nicht erklärt, hat sich in den letzten Jahren die **Ösophagus-Manometrie** zu einer unentbehrlichen Untersuchungsmethode entwickelt. Sie dient zur Abklärung der Kompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters und der ösophagealen Clearance, zwei der möglichen drei Ursachenkomponenten der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Mit Hilfe einer standardisierten Auswertungsmethode wurden verschiedene Inkompetenzkriterien des unteren ösophagealen Sphinkters erkannt (24, 25, 56, 212), die Refluxkranke von Gesunden trennen können. Die Entwicklung der Computertechnik in den 80er Jahren ermöglichte schließlich die Durchführung ambulanter 24-Stunden-Manometrien des Ösophagus zur Abklärung und Klassifizierung ösophagealer Motilitätsstörungen (64, 107, 108, 110, 191).

1976 wurden erstmals **szintigraphische Untersuchungen** in der Diagnostik der Refluxkrankheit eingesetzt (66). Da in der klinischen Anwendung jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit (94, 139, 203) (siehe Tabelle 1) vorliegen, es sich um semiquantitative Tests handelt und anatomische Variationen einen großen Einfluss auf die Ergebnisse haben, erreichte die Szintigraphie keinen klinischen Stellenwert.

I.5. Therapie der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

I.5.1. Aktueller Stand der konservativen Therapie

1. Akuttherapie Refluxösophagitis:
Protonenpumpeninhibitoren (PPI) für 4-8 Wochen
2. Langzeittherapie ohne Ösophagitis:
 1. Änderung der Lebensgewohnheiten, dadurch Vermeidung bzw. Reduzierung ursächlicher oder aggravierender Faktoren.
 2. Medikamentöse Therapie
 3. Verhinderung von Komplikationen der Refluxkrankheit, z.B. Bougierung

Entsprechend den zur Anwendung kommenden Maßnahmen werden bei der konservativen Therapie folgende Phasen unterschieden: Phase I beinhaltet die Modifikation der Lebensgewohnheiten und die Verwendung von Antacida; Phase II bezeichnet die zusätzliche Verwendung systemisch wirkender Medikamente wie H₂-Rezeptorenblocker, Prokinetika, zytoprotektiver Medikamente oder Protonenpumpen-Inhibitoren; als Phase III wird eine Kombinationstherapie verschiedener Phase II-Medikamente verstanden (147). Unabhängig von der Art der anzuwendenden Maßnahmen werden hinsichtlich des Krankheitsverlaufes eine Kurzzeit-Therapie der akuten Erkrankung, eine Langzeit-Erhaltungstherapie und eine Therapie entstandener Komplikationen unterschieden.

Modifikation der Lebensgewohnheiten werden grundsätzlich als primäre therapeutische Maßnahme empfohlen: Hierzu zählen eine Erhöhung des Kopfendes des Bettes (112), das Meiden bestimmter Nahrungs- und Genussmittel (Schokolade, Fett, Pfefferminz, Zigaretten, Kaffee, Alkohol, Zitrusfrüchte) (115, 129, 136, 163, 167, 189), eine Gewichtsreduktion (67) und das Meiden bestimmter Medikamente (Theophyllin, Kalziumantagonisten, Narkotika, Nitrate, Progesteron, Dopamin, Diazepam), die den Druck im unteren ösophagealen Sphinkter beeinflussen (163).

Protonenpumpeninhibitoren sind derzeit sicherlich die potentesten Medikamente bei der konservativen Therapie der Refluxkrankheit. In der Akutsituation ergeben sich bei 4- bis 8-wöchiger Therapiedauer Abheilungsraten von 75-95% (17, 41, 85, 89, 119, 133). Darüber hinaus zeigt sich eine hohe Potenz der Abheilung von Rezidiven bei Durchführung einer H2-Blocker-Erhaltungstherapie (10, 120) und eine sehr niedrige Rezidivrate von 11-26% nach 12-monatiger Langzeittherapie (120).

Antacida, die klassischen Medikamente der ersten Wahl, bewirken als chemische Base eine Neutralisierung des Magensaftes, führen somit zu einem weniger sauren Refluat, erhöhen teilweise den Druck im unteren ösophagealen Sphinkter und können potentiell Gallensäuren neutralisieren (37, 67, 90).

Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei der Refluxkrankheit. Als kompetitive Antagonisten der H2-Rezeptoren bewirken sie eine Reduktion des Magensaft-Volumens und der Magensaft-Acidität. In der Kurzzeit-Therapie führen H2-Blocker zu 6 Wochen-Abheilungsraten in 50-75% der Fälle (6, 11, 57). Bei der Langzeit-Erhaltungstherapie finden sich Rezidivraten nach 6 Monaten zwischen 37,5 und 41% (60).

Prokinetika werden in der Regel bei inadäquatem Therapieerfolg mit H2-Blockern als zusätzliches Medikament eingesetzt. Sie erhöhen den Druck im unteren ösophagealen Sphinkter, verbessern die Magenentleerung und die peristaltische Funktion des Ösophagus und wirken so einigen möglichen pathophysiologischen Ursachen der Refluxkrankheit entgegen. *Cisaprid* war das erfolgreichste Präparat dieser Gruppe. Es zeigte in mehreren Untersuchungen eine gleiche Effizienz wie H2-Blocker hinsichtlich Abheilung und Symptomkontrolle (9, 81, 104, 204). Gleichzeitig findet sich jedoch bei der Langzeit-Erhaltungstherapie eine 12 Monats-Rezidivrate von 28% (15). Aktuell ist dieses Medikament für die Indikation der GERD nicht mehr zugelassen und es gibt keine vergleichbaren Nachfolgepräparate, sodass Prokinetika gegenwärtig bei der medikamentösen Therapie ihre Wertigkeit verloren haben.

Zytoprotektive Medikamente und hier besonders das *Sucralfat* spielen derzeit in der routinemäßigen medikamentösen Therapie der Refluxkrankheit nur eine nachgeordnete Rolle. Untersuchungen konnten zeigen, dass Sucralfat eine

Änderung der zellulären Potentialdifferenz und die Entstehung einer experimentell-induzierten Ösophagitis verhindern kann (128, 142). In klinischen Untersuchungen konnten bei der Kurzzeit-Therapie ähnliche Abheilungsraten wie bei Verwendung von H₂-Blockern erzielt werden (33, 181), Untersuchungen zur Erhaltungstherapie liegen derzeit nicht vor.

I.5.2. Aktueller Stand der chirurgischen Therapie

Allen chirurgischen Therapien der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ist eine Veränderung des gastro-ösophagealen Überganges gemeinsam, die den Sphinktermechanismus verstärken und somit den pathologischen Reflux verhindern soll.

Die **Antireflux-Operationen** können gemäß ihres angestrebten Wirkungsmechanismus in Hiatusplastiken, Pexieverfahren, Fundoplikationen und Antirefluxprothesen unterteilt werden.

Historisch gesehen leiten sich alle Antireflux-Operationen aus der Chirurgie der Hiatushernie ab; zum Zeitpunkt ihrer Entwicklung waren größtenteils die Zusammenhänge zwischen Hiatushernie und gastro-ösophagealer Refluxkrankheit bzw. deren pathophysiologische Ursachenkomponenten noch unbekannt.

Ziele der **Hiatusplastiken** waren die Abtragung bzw. Reposition des Bruchsackes und die Einengung der Bruchlücke. Wegen hoher Rezidivraten, klinischer Beschwerden und fehlender Antirefluxwirksamkeit scheidet diese Operationsverfahren daher heute bei der Behandlung der Refluxkrankheit aus (84).

Die **Pexieverfahren** wurden aus der Beobachtung entwickelt, dass eine Rückverlagerung des gastro-ösophagealen Überganges in seine normale intraabdominelle Position zur Refluxverhütung beiträgt. Durch Fixierung des Magens, zumeist an der vorderen Bauchwand soll ein Hinaufgleiten von Magenanteilen durch den Hiatus verhindert werden. (Gastropexie nach Nissen (145), Gastropexie nach Boerema (18), Gastropexie nach Hill (91, 92)). Gleichzeitig wurde angestrebt, Strukturen zu rekonstruieren bzw. operativ zu

verstärken, denen eine Bedeutung bei der Verhinderung des gastro-ösophagealen Refluxes zugeschrieben wird (Operation nach Lortat-Jacob (130), Operation nach Höhle und Kümmerle (95), Ligamentum teres-Plastik (155)). Auch für diese Verfahren fehlen manometrische, endoskopische und histologische Untersuchungen, die einen Antireflux-Mechanismus beweisen können. Die beiden erstgenannten Operationsverfahren spielen heute in der operativen Therapie der Refluxkrankheit keine Rolle mehr, da sie, entwickelt im Rahmen der Hiatushernien-Chirurgie, im Vergleich zu den Fundoplikationsverfahren eine zu hohe Refluxrezidiv-Rate haben (84). Der Stellenwert der Teres-Plastik wird sehr gegensätzlich gesehen, während einige Untersuchungen von einer 3-4 %-igen Rezidivrate nach 10- bis 15-jährigem Nachuntersuchungszeitraum berichten (143), finden sich bei einem randomisierten Vergleich mit der Nissen-Fundoplikatio Einjahresrezidivraten von 60%, die zu einem zweiten Eingriff zwangen (106).

Die **Fundoplikationen** verfolgen das gemeinsame Ziel einer Refluxverhütung durch eine Verstärkung des ösophago-gastralen Übergangs, in dem der untere ösophageale Sphinkter mit einer Magenfundus-Manschette unterschiedlichen Ausmaßes eingescheldet wird. Das refluxverhütende Prinzip der verschiedenen Fundoplikatio-Typen ist nicht endgültig geklärt und es werden mehrere Theorien zum Wirkungsmechanismus diskutiert, die in unterschiedlichem Ausmaß bzw. in unterschiedlicher Kombination eine Rolle spielen; hierzu gehören: eine mechanische Klappen- und Ventilbildung durch die Fundoplikatio (31), eine Verbesserung der Funktion des unteren ösophagealen Sphinkters durch Intraabdominalverlagerung (122), eine Wiederherstellung der Längsspannung des Ösophagus als Voraussetzung für eine Rekompensation des unteren ösophagealen Sphinkters (193) und ein funktioneller Ersatz der tonischen Verschlussfunktion des terminalen Ösophagus durch die Muskulatur der Fundusmanschette (82).

Die 360°-Fundoplikatio nach Nissen gilt knapp 50 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung (146) als operatives Standardverfahren in der Antirefluxchirurgie. Eine Vielzahl randomisierter und nicht-randomisierter Untersuchungen bestätigt den Stellenwert dieses Verfahrens. (13, 47, 62, 93, 100, 131, 144, 156, 165, 171, 184, 194, 195, 201)

Alternativ zu der 360° Nissen-Fundoplikatio wurden partielle Fundoplikationes, unter der Vorstellung einen nicht zu großen Widerstand im Bereich des unteren ösophagealen Sphinkters herzustellen, entwickelt. Hier sind vor allem die 240° Fundoplikatio nach Belsey und die anteriore 180° Fundoplikatio (77) bzw. posteriore 270° Fundoplikatio nach Toupet (198), antero-laterale 120° Hemi-fundoplikatio nach Watson (207) und die Operation nach Hill (92) zu nennen. Bei entzündlich verkürztem und nicht mobilisierbaren Ösophagus kann die Gastroplastik nach Collis durchgeführt werden (38, 175).

Abschließend ist die Antirefluxprothese - die Angelchik-Silikon-Prothese - zu nennen. Hierbei wird eine Silikonmanschette um den terminalen Ösophagus eingebracht. Diese relativ einfache Operationstechnik erbringt gute bis sehr gute Kurzzeitergebnisse, führt aber längerfristig bei 26,8% der Patienten zu einem Refluxrezidiv und bei 9,1% der Patienten zu schweren Dysphagien (69). Dieses Verfahren ist daher verlassen worden.

Grundsätzlich gibt es Arbeitsgruppen, welche die eine oder die andere Operation standardisiert bevorzugen. Die 360°-Nissen DeMeester-Fundoplikatio ist die weltweit verbreitetste Operationstechnik. Sie gilt als die beste Antireflux-operation. Einige Arbeitsgruppen, wie unsere an der UK Würzburg, verwenden ein differenziertes Operationskonzept, verschiedene Fundoplikationes, abhängig von pathophysiologischen Kriterien (78, 80, 118, 152).

II. FRAGESTELLUNG

1. Welches Spektrum pathophysiologischer Ursachenkomponenten der GERD findet sich in einem prospektiv dokumentierten Patientengut mit Refluxkrankheit oder Operationsindikation?
2. Welche Auswirkung hat die anteriore 180° Fundoplikatio und die 360° Fundoplikatio nach Nissen DeMeester auf die manometrischen Größen Sphinkterdruck, Sphinktergesamtlänge, intraabdominelle Sphinkterlänge und auf die pH-Exposition im Ösophagus?
3. Wie hoch ist die Inzidenz an postoperativen funktionellen Langzeitproblemen 1 Jahr nach Reflux Operation?
4. Wie ist der Verlauf der Lebensqualität 1 Jahr post operationem gemessen an Hand des GLQI?

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1. Klinische Untersuchung und Selektion der Patienten

Bei den Patienten handelt es sich um 77 konsekutive Patienten, bei denen unter der Diagnose einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit die Indikation zu einer operativen Therapie gestellt und das therapeutische Procedere nach den aus den funktionsdiagnostischen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnissen festgelegt wurde. Die Patienten wurden zwischen Mai 1991 und April 1996 rekrutiert. Sämtliche Patientendaten wurden prospektiv erhoben. Die Funktionsuntersuchungen erfolgten stets nach den im Folgenden angegebenen Untersuchungsprotokollen.

III.2. Endoskopie

Bei allen Patienten wurde nach Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung eine endoskopische Inspektion des oberen Gastrointestinaltrakts durchgeführt. Zu diesen Untersuchungen wurden flexible Endoskope vom Typ Olympus GIF Q 20, PQ 10, XP 10, XP 20 und 100 verwendet. Nach Wunsch des Patienten erfolgte ggf. eine intravenöse Sedierung mit 2,5 bis 10 mg *Midazolam* bzw. eine Rachenanästhesie mit *Xylokain-Spray*. Die Untersuchungen erfolgten stets in Linksseitenlage und unter Verwendung eines Gebisschutzes. Die endoskopische Inspektion umfasste jeweils den Ösophagus, die Cardia sowohl orthograd als auch in Inversion zur Überprüfung des His'schen Winkels und des Fundus, den Magen und das proximale Duodenum bis zur Papilla Vateri. Bei Vorliegen makroskopischer Läsionen erfolgte eine Probeexcision mit der Biopsiezange. Nachbeobachtet wurde für einen Zeitraum von 30 Minuten - alle sedierten Personen für den Zeitraum von 2 Stunden.

Das Vorliegen einer Ösophagitis wurde gemäß der Kriterien von Savary und Miller (120) makroskopisch beurteilt und in 4 Stadien eingeteilt: Im Stadium I wurden einzeln und multipel auftretende erythematöse Schleimhautveränderungen und einzelne Erosionen, im Stadium II ein Konfluieren dieser

Läsionen, im Stadium III eine Ausdehnung der Läsionen auf den ganzen Umfang des Ösophaguslumens und im Stadium IV das Auftreten einer Komplikation (Ulcus, Stenose, Vernarbung) zusammengefasst. Zusätzlich wurde bei allen Patienten mit endoskopischem Verdacht und bioptischer Sicherung des Vorliegens einer Zylinderepithelmetaplasie oberhalb des Beginns der Magenfalte die Diagnose eines Barrett-Ösophagus gestellt.

III.3. Perfusionsmanometrie des Ösophagus

Die Ösophagus-Manometrie wurde mit einem Perfusionsmanometrie-System bestehend aus einer Messkette aus Druckmesskatheter, Perfusionspumpe, Druckaufnehmern, Verstärkersystem und Computer durchgeführt.

Bei allen Patienten fand eine stationäre Durchzugsmanometrie nach folgendem standardisiertem Protokoll (70) statt:

Der Perfusionskatheter wird analog einer naso-gastralen Sonde im Sitzen nach Bestreichen mit einem gelartigen Lokalanästhetikum transnasal mit allen Messpunkten bis in den Magen eingeführt. Die Untersuchung findet in Rückenlage statt. Nach 5-minütiger Gewöhnung an den Perfusionskatheter erfolgt der Beginn der Registrierung. Der Perfusionskatheter wird in 1 cm-Schritten pro 30 Sekunden aus dem Magen zurückgezogen. Bei Durchtritt einer jeden Katheteraustrittsöffnung (=Ableitung) durch den unteren ösophagealen Sphinkter erfolgt ein Wasserschluck à 5 ml zur Registrierung der schluckreflektorischen Relaxierung. Nachdem alle Ableitungen den Sphinkter passiert haben, erfolgt eine Positionierung des Katheters mit seinen Ableitungen bei 3, 8, 13, 18 und 23 cm oberhalb des Oberrandes des unteren ösophagealen Sphinkters. In dieser Position werden 10 willkürliche Trocken- und 10 willkürliche Wasserschlucke à 5 ml in 30 Sekunden-Abständen durchgeführt. Nachfolgend wird dann weiter schrittweise in 1 cm-Schritten zurückgezogen, bis alle Ableitungen durch den oberen ösophagealen Sphinkter in den Pharynx getreten sind.

Die Auswertung der Manometrie erfolgte entweder per Hand an den auf Endlospapier ausgedruckten Druckkurven oder mit Hilfe eines Computer-

Programms. Auf diese Weise wurden bei allen untersuchten Personen die manometrischen Charakteristika des unteren ösophagealen Sphinkters und der Speiseröhren-Motilität erfasst. Im einzelnen wurden folgende Parameter bestimmt: Die **Sphinktergesamtlänge**, die **intraabdominelle Sphinkterlänge** und der **Sphinkterruhedruck**.

Zur Beurteilung der Ösophagusmotilität wurden die willkürlichen Schluckaktionen im ösophagealen Corpus ausgemessen. Dies erfolgte wiederum einerseits "von Hand" an den ausgedruckten Kurven, andererseits nach automatischem Basislinienabgleich und halbautomatischer Markierung von Anfang und Ende der einzelnen Kontraktionen bei den durchgeführten Schluckaktionen durch das Computer-Programm. Hierbei wurden die **Kontraktionsamplituden** (in mm Hg) und die **Kontraktionsdauer** (in Sekunden) der **Einzelkontraktionen** bzw. deren Medianwerte quantifiziert und die **Progression** der Schluckwelle im tubulären Ösophagus qualifiziert.

III.4. 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie

Diese Untersuchung erfolgte bei allen Patienten nach stattgehabter Ösophagus-Manometrie. Die pH-Metriem wurden mit Antimon-Elektroden durchgeführt, die an ein tragbares Datenspeichergerät (Digitrapper Mark II Gold, Medtronics Düsseldorf) angeschlossen waren. Bei einer Messfrequenz von 0,25Hz erfolgte eine Registrierung für einen Zeitraum von ca. 24 Stunden. Nach Beendigung der Messperiode wurden die gespeicherten Daten auf einen Computer übertragen und gespeichert.

Das Mess-Protokoll (64) umfasst:

Zur Untersuchungsvorbereitung erfolgt eine Eichung der pH-Sonde in Standard-Pufferlösung mit pH 7 und pH 1. Nachfolgend wird die Sonde im Sitzen nach Bestreichen mit einem gelartigen Lokalanästhetikum transnasal mit ihrem Messpunkt zunächst in den Magen eingeführt und dann schrittweise in die Speiseröhre gezogen. Die Positionierung zur Messung erfolgt 5 cm oberhalb des manometrisch bestimmten Oberrandes des unteren ösophagealen Sphinkters. Durch Klebestreifen wird die Sonde am Nasenflügel fixiert. Die pH-Sonde wird

an das Datenspeichergerät angeschlossen und dieses bei der zu untersuchenden Person an einem Gürtel befestigt. Während der 24-stündigen Messungen müssen die untersuchten Personen sich bestimmten Regeln unterziehen: Auf einem tagebuchartigen Protokoll werden Beginn und Ende der Untersuchung, der Mahlzeiten, der Schlafphasen und etwaiger Beschwerden oder Vorkommnisse genau dokumentiert. Eine Speisenaufnahme wird auf 3 Mahlzeiten zu vorgegebenen Tageszeiten beschränkt. Zwischen den Mahlzeiten sollen keine Getränke eingenommen werden. Rauchen, Trinken von Alkohol und Einnahme von Medikamenten, die einen Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt haben, sollen während des Untersuchungszeitraumes möglichst unterbleiben und, wenn nötig, ebenfalls genau dokumentiert werden. Die untersuchten Personen sollen ihren normalen täglichen Aktivitäten nachgehen. Nach der Messperiode wird die pH-Sonde entfernt.

Die Auswertung der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metriem erfolgte über ein spezielles Computer-Auswertungsprogramm (Esophogram, Fa. Gastrosoft, Irving, Texas, USA), das die ca. 20 000 registrierten Einzeldaten anhand von 6 Auswertungskriterien analysiert und letztlich zu einem Reflux-Score zusammenfasst.

Die Auswertungskriterien sind (98):

- Frequenz der Refluxepisoden:
 - Anzahl der Refluxepisoden < pH 4 pro 24 Stunden
- Dauer der Refluxepisoden:
 - die Anzahl der Refluxepisoden > 5 Minuten < pH 4 pro 24 Stunden
 - die längste Refluxepisode < pH 4 (in Minuten)
- Kumulative Refluxzeit:
 - der prozentuale Zeitanteil von pH < 4 bezogen auf die Messzeit bei aufrechter Körperhaltung
 - der prozentuale Zeitanteil von pH < 4 bezogen auf die Messzeit in liegender Körperposition.

Die Ergebnisse der einzelnen Auswertungskriterien können summarisch zu einem einzelnen Score, dem sogenannten **DeMeester-Score** zusammengefasst werden. Der Normwert dieses Scores, wurde anhand der 95. Perzentile eines großen Normalkollektivs errechnet und liegt bei <14,72 Punkten. Alternativ wird von einigen Arbeitsgruppen der prozentuale Zeitanteil von pH < 4 bezogen auf die Gesamtmesszeit angegeben.

Wenn sich nach Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung, Endoskopie, Ösophagus-Manometrie und kombinierter 24-Stunden-Ösophagus- und Magen-pH-Metrie bei den Patienten Hinweise auf das Vorliegen einer gastralen Funktionsstörung als Ursachenkomponente der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ergaben, wurden zusätzlich ggf. eine Barium-Sandwich-Röntgenkontrast-Untersuchung, eine Magenentleerungs-Szintigraphie und/oder eine antro-duodenale Motilitätsmessung des Magens durchgeführt.

III.5. Erfassung der Lebensqualität

Zur Erfassung der subjektiv empfundenen Lebensqualität wurde ein Fragebogen zur Erfassung des gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GLQI) ausgefüllt. Dieser hinsichtlich seiner Gültigkeit, Reproduzierbarkeit, Anwendbarkeit und Sensitivität validierte Index ist ein Maß für die subjektive Befindlichkeit des Patienten in mehreren Dimensionen der Lebensqualität und misst die subjektiv wahrgenommenen Einschränkungen derselben (70). Der Index errechnet sich aus einem Fragebogen mit 36 Fragen, die die Aspekte: Symptome, physische Funktionen, Emotionen, soziale Funktionen und medizinische Behandlung umfassen, und deren Antworten mit Punktwerten von 0-4 gewichtet sind (siehe Abbildung 1). Maximal können somit 144 Punkte erreicht werden.

1. Wie häufig in den letzten zwei Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl zu viel Luft im Bauch zu haben?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
4. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Nagen- oder Darmgeräusche?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (4) | (3) | (2) | (1) | (0) |
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden?
- | | | | | |
|---------------|----------|-------|-----|----------|
| sehr schlecht | schlecht | mäßig | gut | sehr gut |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
12. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (4) | (3) | (2) | (1) | (0) |
13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
14. Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
16. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
17. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche!) sind Sie nachts aufgewacht?
- | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-----|
| jede Nacht | 5-6 Nächte | 3-4 Nächte | 1-2 Nächte | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
18. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
19. Wie sehr hat sich bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
20. Wie sehr haben Sie, bedingt durch die Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
22. Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z.B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (4) | (3) | (2) | (1) | (0) |
23. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (4) | (3) | (2) | (1) | (0) |
24. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
25. In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
26. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualeben durch Ihre Erkrankung Beeinträchtigt?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
27. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
28. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
29. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
30. Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
31. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | Selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
32. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
33. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
34. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
35. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
36. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlgang gestört?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-----|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |

Abbildung 1: Fragebogen zum GLQI (siehe Text)

III.6. Indikationskriterien zur operativen Therapie

Für die 77 Patienten der Studie gingen folgende Kriterien in die Operationsindikation ein:

1. Das Vorhandensein medikamentös nicht kontrollierbarer Symptome der Refluxkrankheit (Therapieversuch mindestens 6 Monate),
2. das Vorhandensein konservativ nicht beherrschbarer Komplikationen der Refluxkrankheit, die jeweils zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen,
3. das Wiederauftreten von Symptomen und/oder Komplikationen bei Nicht-Weiterführen der konservativen Therapie durch mangelnde Compliance oder durch Ablehnung des Patienten,
4. die Dokumentation eines pathologischen gastro-ösophagealen Refluxes in der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie,
5. die Dokumentation eines mechanischen Defektes des unter ösophagealen Sphinkters in der Ösophagus-Manometrie.

Als Kriterien einer Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters dienten dabei:

1. Eine Sphinktergesamtlänge ≤ 2 cm,
2. eine intraabdominelle Sphinkterlänge ≤ 1 cm,
3. ein Sphinkterruhedruck ≤ 6 mm Hg.

Diese Werte befinden sich 2 Standarddeviationen unter dem Mittelwert, der von 50 gesunden Probanden erhoben wurde (212). Gemäß dieser Kriterien wurde ein Sphinkter als partiell inkompetent definiert, wenn nur 1 Parameter, und als vollständig inkompetent, wenn mehr als 1 Parameter dieser manometrischen Kriterien im pathologischen Bereich lag.

Darüber hinaus wurden die Amplitude, Dauer und Progression der Kontraktionen im ösophagealen Corpus bewertet und das Vorliegen einer

Ösophagusmotilitätsstörung definiert, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt waren (70):

1. schwache Kontraktions-Amplituden (≤ 20 mm Hg) $> 30\%$
2. simultane Kontraktionen $> 10\%$,
3. repetitive Kontraktionen $> 30\%$,
4. nicht weitergeleitete Kontraktionen $> 10\%$.

III.7. Operationsverfahren

In der Regel war eine laparoskopische Operation vorgesehen.

Die Technik des laparoskopischen Zuganges war bei den durchgeführten Eingriffen gleich: Nach der Erstellung eines Pneumoperitoneums mit einer Veress-Nadel wird eine 10 mm-Operationsoptik über einen supraumbilikalen Trokar (3) in die Bauchhöhle eingebracht (siehe Abbildung 2).

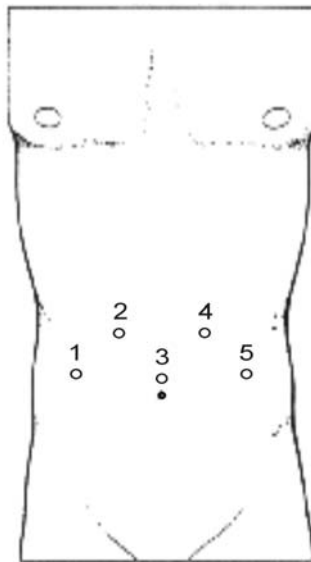


Abbildung 2: Trokarpositionen bei laparoskopischen Antireflux-Operationen

Nachfolgend werden 4 weitere 10 mm-Trokare unter Sicht in das Abdomen vorgeschoben. Der linke Leberlappen wird zunächst über den rechts-lateralen

Trokar (1) mit Hilfe eines Retraktors nach cranial und rechts gehalten. Über den links-lateralen Trokar (5) kann mit einer Faszange der Magenfundus nach links-lateral und caudal angespannt und auf diese Weise der gastro-ösophageale Übergang eingesehen werden. Über die Trokare (4) und (2) können die notwendigen Operationsinstrumente eingeführt werden. Mit Elektrokoagulation und ab 1996 mit der Ultraschallschere wird bei schrittweisem Schneiden und Koagulieren die phrenico-ösophageale Membran über dem unteren ösophagealen Sphinkter von links nach rechts durchtrennt. Das vor der Cardia liegende ösophageale Fettkissen wird abpräpariert, um den Sphinkter eindeutig identifizieren zu können. Diese Präparation erfolgt unter Schonung der Vagusäste. Der Ösophagus wird dorsal umfahren und angeschlungen, dieses Manöver erleichtert die vollständige zirkuläre Freipräparation auf einer Strecke von bis zu 10 cm.

Nachdem die Mobilisierungs- und Präparationsarbeit abgeschlossen ist, müssen der Hiatus ösophagei und die Zwerchfellschenkel bezüglich der Notwendigkeit einer Hiatoplastik beurteilt werden. Bei weitem Hiatus erfolgt eine posteriore Hiatoplastik mit 2-3 Einzelknopfnähten.

Bis zu diesem Punkt gleichen sich die angegebenen Operationsverfahren. Im folgenden werden die einzelnen weiteren Operationsschritte erläutert, eine schematische Darstellung der beiden Fundoplikationstechniken zeigt Abbildung 3.

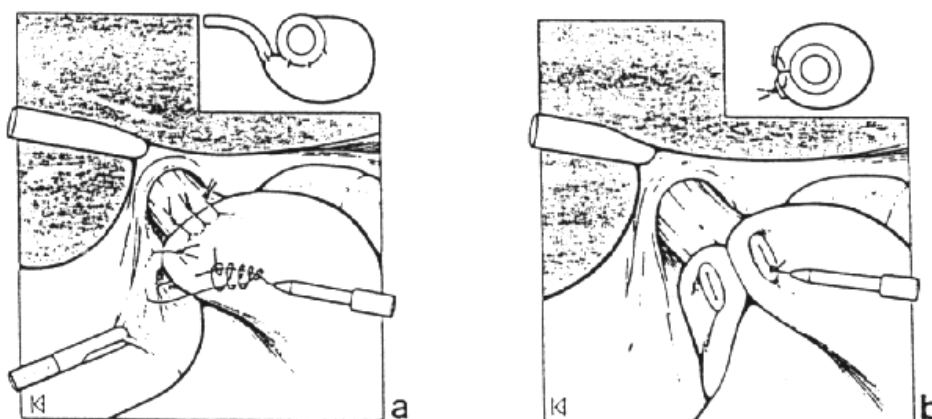


Abbildung 3: Laparoskopische Antireflux-Operationen;
a: Anteriore 180°-Hemifundoplikatio,
b: 360°-Fundoplikatio nach Nissen-DeMeester

Die Verfahrenswahl für die operative Therapie richtete sich nach den jeweils nachgewiesenen Funktionsdefekten. Zur Anwendung kamen die anteriore 180°-Hemifundoplikatio und die 360°-Fundopliktion nach Nissen-DeMeester, jeweils mit posteriorer Hiatoplastik.

Bei der anterioren 180°-Hemifundoplikatio ist die Fundusmobilisierung nur in geringem Ausmaß notwendig. Vom His'schen Winkel beginnend bis zum oberen Milzpol werden die Vasa gastricae breves zwischen Titan-Clips durchtrennt und auf diese Weise eine begrenzte Fundusmobilisierung durchgeführt. Nachfolgend wird der mobile Lappen des proximalen Fundus mit der Faszange nach cranial und rechts gezogen, so dass er mit 2-3 Nähten am unteren ösophagealen Sphinkter fixiert werden kann. Zur Absicherung der intraabdominellen Position des unteren ösophagealen Sphinkters und der fixierten Manschette wird anschließend der Funduslappen mit weiteren 2-3 Nähten am rechten Zwerchfellschenkel fixiert.

Bei der 360°-Fundoplikatio nach Nissen-DeMeester erfolgt eine vollständige Fundusmobilisierung, um eine möglichst lockere Manschette um den Sphinkter schlingen zu können. Hierzu wird das Ligamentum gastrolienale mit der Faszange über den links-lateralen Trokar (5) angespannt und dann teils elektochirurgisch, teils scharf durchtrennt. Die Vasa gastricae breves werden zwischen doppelten Titanclip-Ligaturen durchtrennt. Nachfolgend wird der dorsale Anteil des Fundus hinter dem Ösophagus mit einer Faszange durchgereicht und zwischen Ösophagus und rechtem Zwerchfellschenkel von einer 2. Klemme übernommen; auf diese Weise kann die zu bildende Fundus-Manschette unter optimaler Sicht genau im Bereich des unteren ösophagealen Sphinkters "anprobiert" werden. Anschließend werden die beiden Funduslappen rechts lateral des unteren ösophagealen Sphinkters vereinigt, wobei die Manschette ebenfalls durch Mitfassen des Ösophagus am unteren ösophagealen Sphinkter fixiert wird. Da nur eine U-Naht angelegt wird, um die Manschette möglichst kurz zu halten, wird sie durch Ethisorb-Scheibchen als Nahtwiderlager verstärkt.

Während der Manschettenbildung wird jeweils ein 60 Charrière dicker Magenschlauch als Platzhalter transoral in die Cardia eingeführt, um durch

Freihalten eines Minimal-Lumens eine postoperative Dysphagie zu verhindern. Bei allen Eingriffen werden die Nähte mit nicht-resorbierbarem Nahtmaterial der Stärke 0 in extracorporaler Knotentechnik unter Verwendung eines Knotenschiebers durchgeführt. Nach Abschluss der Eingriffe werden nach Ablassen des Pneumoperitoneums die eingebrachten 5 Trokare entfernt und die Trokarincisionen durch Einzelknopfnähte der Haut verschlossen. Routinemäßig wird keine Drainage eingelegt. Der dicke Magenschlauch wird am Ende der Operation durch eine transnasale 18 Charrière-Magensonde ersetzt.

III.8. Postoperative Untersuchungen

Zur exakten Erfassung der postoperativen Beschwerden wurde ein standardisierter Bewertungsbogen verwendet (69) (siehe Abbildung 4).

Beschwerden	Punkte					
Schmerzen	0	1	2	3	4	5
Blähungen	0	1	2	3	4	5
Aufstoßen	0	1	2	3	4	5
Völlegefühl	0	1	2	3	4	5
Übelkeit	0	1	2	3	4	5
Erbrechen	0	1	2	3	4	5
Sodbrennen	0	1	2	3	4	5
Angstgefühl	0	1	2	3	4	5
Andere	0	1	2	3	4	5

Abbildung 4: Fragebogen postoperativer Beschwerde-Score (Erläuterungen siehe Text)

Auf diesem täglich auszufüllenden Bogen konnten die Patienten selbst ihr Beschwerdespektrum und dessen Ausmaß mit Hilfe einer visuellen Analogskala angeben. Diese Skala reicht von 0 (= keine Beschwerden) bis 5 (=Beschwerden nicht auszuhalten). Der Fragebogen wurde vom 1. bis zum, 7. postoperativen Tag bzw. bei vorheriger Entlassung bis zum letzten stationären Tag ausgefüllt. Auf die Erfassung von Daten am Operationstag wurde verzichtet, da der

zeitliche Abstand zwischen Operationsende und Ausfüllen des Bogens nicht konstant gehalten werden konnte. Die Summe aller vom Patienten angegebenen Beschwerdepunkte für den jeweiligen postoperativen Tag wurde zusammengefasst und als Beschwerde-Score verwendet.

Alle intra- und postoperativ aufgetretenen Probleme und Komplikationen wurden erfasst und dokumentiert.

Nach Ablauf eines Jahres erfolgten bei den Patienten Nachuntersuchungen. Alle bei den Patienten auftretenden gastrointestinalen Symptome wie Sodbrennen, Dysphagie, epigastrischer Druck, unangenehmes Völlegefühl sowie Dumping-Symptome wurden in einer speziell aufgestellten Symptomliste erfasst. Nach Anamneseerhebung, Erhebung des gastrointestinalen Lebensqualitätsindex und körperlicher Untersuchung wurde bei den Patienten eine diagnostische Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts, eine Ösophagus-Manometrie und eine 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie mit den unter III.2., III.3. und III.4. angegebenen Protokollen durchgeführt. Fragebogen zur gastrointestinalen Lebensqualität und zur Erhebung des Beschwerde-Scores wurden den Patienten im weiteren Verlauf jährlich zugesandt.

III.9. Statistische Auswertung

Bei den klinischen Untersuchungen wurden Median-, Minimum- und Maximumwerte der Auswertungsparameter für jede Gruppe bestimmt. Die statistischen Vergleiche zwischen den verschiedenen operativen Gruppen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U Test für ungepaarte Werte, der Vergleich zwischen prae- und postoperativ erhobenen Parametern wurde mit dem gepaarten Wilcoxon-Test durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

IV.1 Studienverlauf und Patientencharakteristika

Von den 77 prospektiv erfassten Patienten, die sich zwischen 5/1991 und 4/1996 in unserer Klinik vorstellten, waren 25 weiblich und 52 männlich. Das mediane Alter betrug 50 (Bereich: 11-80 Jahre). Die Medianwerte betragen für das Körpergewicht 76 kg (Bereich: 50-120 kg) und für die Körpergröße 172 cm (Bereich: 148-189). 22% waren regelmäßige Raucher, bei 42% der Patienten waren abdominelle Voroperationen vorausgegangen. Bei 5 Patienten handelte es sich dabei um Antireflux-Operationen, bei 1 Patienten waren bereits 2 Antireflux-Voroperationen erfolgt. Die Anamnesedauer betrug im Median 60 Monate (Bereich: 6 bis 360 Monate).

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde nach den Haupt-Symptomen gefragt. Das Spektrum der von den Patienten angegebenen Symptome zeigt die folgende Tabelle 2:

Tabelle 2: Symptom-Spektrum praeoperativ (Mehrfachnennung möglich)

Symptome	Inzidenz (%)
Sodbrennen	78 %
Regurgitation	59 %
epigastrischer Schmerz	47 %
Völlegefühl	22 %
Thorakaler Schmerz	20 %
Aufstoßen	17 %
Übelkeit	16 %
Erbrechen	10 %
Speiseunverträglichkeit	8 %
geblähter Bauch	7 %
Dysphagie	5 %
Appetitlosigkeit	1 %
Herzrasen	1 %
Flatulanz	1 %

Bei allen Patienten war eine Kombination mehrerer Symptome zu finden: Mit 78% war Sodbrennen das am häufigsten auftretende Symptom. Bei 43% der Patienten waren Sodbrennen mit Regurgitation verbunden, 34% gaben Sodbrennen in Verbindung mit epigastrischen Schmerzen an. 21 % des Gesamtkollektivs gaben Sodbrennen zusammen mit Regurgitation und epigastrischen Schmerzen an. Die restlichen Patienten berichteten über eine Vielzahl von Kombination aus den o.g. Symptomen in Verbindung mit Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Aufstoßen, thorakalem Schmerz, Speiseunverträglichkeit, geblähtem Bauch, Appetitlosigkeit und selten Flatulanz und Herzrasen.

IV.2. Praeoperative Untersuchungen

IV.2.1. Endoskopie

Die routinemäßig durchgeführte endoskopische Inspektion des oberen Gastrointestinaltrakts ergab hinsichtlich des Vorliegens einer Ösophagitis folgende Befunde (siehe Abbildung 5):

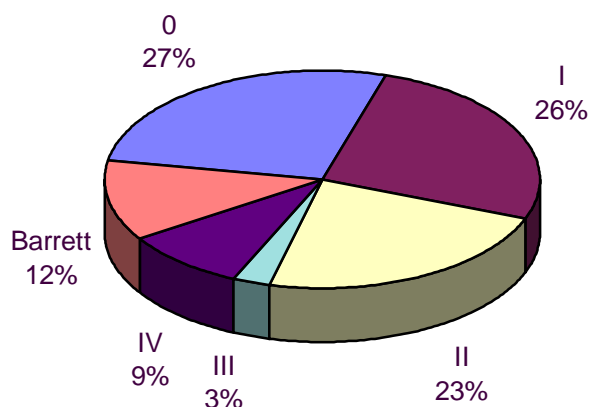


Abbildung 5: Ösophagitis-Stadien aller Patienten (n=77)

Das Vorliegen einer Ösophagitis wurde nach den Kriterien von Savary und Miller makroskopisch beurteilt und in 4 Stadien eingeteilt. Bei 73% aller Patienten (56 Patienten) fanden sich aktuelle entzündliche Veränderungen. Bei 20 Patienten, 27%, wurde eine Ösophagitis im Stadium I, bei 18 Patienten im Stadium II und bei 2 Patienten im Stadium III diagnostiziert. Bei insgesamt 7 Patienten fand sich eine Ösophagitis im Stadium IV (ohne Barrett), bei 9 Patienten wurde makroskopisch der Verdacht und histologisch die Diagnose eines Barrett-Ösophagus gestellt.

Eine Hiatushernie wurde bei 54 Patienten, das entspricht 70% aller Patienten, diagnostiziert.

IV.2.2. Perfusionsmanometrie des Ösophagus

Die Medianwerte der bei den routinemäßig durchgeführten Perfusionsmanometrien prae operationem erhobenen Messwerte sind in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Auswertung Sphinktermanometrie: Patienten Gesamtkollektiv (n=77)

Auswertungskriterien	Median (Bereich) prae OP
Sphinkter-Gesamtlänge (cm), Norm > 2	3 (1-5)
Intraabd. Sphinkterlänge (cm), Norm > 1	1 (0-4)
Sphinkter-Ruhedruck (mmHg), Norm > 6	4 (0-20)

Die bei den Patienten erhobenen manometrischen Funktionsparameter wurden anhand der unter III.6. angegebenen Kompetenzkriterien für den unteren ösophagealen Sphinkter und der Kriterien für das Vorliegen einer Ösophagusmotilitätsstörung bewertet.

Bei detaillierter Betrachtung der pathologisch veränderten Sphinkter-Parameter (Sphinkterruhedruck, Sphinktergesamtlänge und intraabdominelle Sphinkterlänge) fand sich, dass

bei 37,6 % (29 Patienten) einer dieser Parameter,

bei 36,4 % (28 Patient) zwei dieser Parameter und

bei 14,3 % (11 Patienten) drei dieser Parameter zu schwach waren.

Bei 11,7 % (9 Patienten) fanden sich die Sphinkterparameter im Normbereich.

Dies bedeutet, dass bei einem guten Drittel der Patienten eines der 3 mechanischen Kompetenzkriterien des Schließmuskels pathologisch verändert war und ein partiell inkompetenter Schließmuskel vorlag; bei 50% der Patienten wurde der Sphinkter als vollständig inkompetent gefunden.

Also besitzen 88,3% einen mechanisch inkompetenten Sphinkter.

Den prozentualen Anteil der an Ösophagusmotilitätsstörungen erkrankten Patienten zeigt Tabelle 4:

Tabelle 4: Anteil der an Motilitätsstörungen des Ösophagus erkrankten Patienten

Patienten mit ≥ 1 patholog. Kriterium	23,4 %	(18/77 Patienten)
davon:		
schwache Amplituden > 30%	10,4 %	(8/77 Patienten)
simultane Kontraktionen > 10 %	13 %	(10/77 Patienten)
repetitive Kontraktionen > 30 %	0 %	
nicht weitergeleitete Kontraktionen > 10 %	5,2 %	(4/77 Patienten)

Es wurde insgesamt bei 23,4 % (18 Patienten) des gesamten Patientenkollektivs praeoperativ eine ösophageale Motilitätsstörung diagnostiziert.

IV.2.3. 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie

Die Medianwerte der Auswertungskriterien der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie zeigt die Tabelle 5. Insgesamt hatten 73,1 % der refluxkranken Patienten einen pathologischen Reflux-Score nach DeMeester; sie lagen über einem Wert von 14,7; dieser entspricht der 95. Perzentile eines Kollektivs von 50 Probanden (45).

Tabelle 5: Auswertung 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie: Patienten Gesamtkollektiv (n=77)

Auswertungskriterien	Median	(Bereich)
# Refluxepisoden	63	(0-479)
# Refluxepisoden > 5 Min	4	(0-29)
Längste Refluxepisode (Min.)	20	(0-158)
% Gesamt-Zeit pH < 4	7,1	(0-67,7)
% aufrechte Zeit pH < 4	9,4	(0-58,3)
% liegende Zeit pH < 4	3,5	(0-92,9)
DeMeester-Score	27,5	(0,4-233,2)

IV.2.4. Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex

Praeoperativ wurde von den 75,3% der Patienten (58/77) ein 36 Fragen beinhaltender Bogen (siehe Seite 15) ausgefüllt. Im Median wurden von den Patienten eine Punktzahl von 102 (Bereich 44 bis 141) angegeben; dieser Wert entspricht einer Einschränkung der Lebensqualität um 27,7 % durch die vorliegende gastro-ösophageale Refluxkrankheit.

IV.3. Wahl des Operationsverfahrens

Bei detaillierter Betrachtung der Ursachenkomponenten der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit wird die Heterogenität der bei den Patienten vorliegenden individuellen Funktionsdefekte deutlich. Aufgrund dieser Befunde

wurden bei diesen Patienten, bei denen entsprechend der unter III.6 angegebenen Kriterien eine Indikation zur operativen Therapie bestand, ein differenziertes Therapiekonzept ausgewählt, welches in der folgenden Tabelle 6 dargestellt ist:

Tabelle 6: Therapiekonzept zur operativen Behandlung der Refluxkrankheit

Funktionsdefekt	Operationstechnik
partielle SIK und/oder MOT	Hemifundoplikatio
partielle oder vollständige SIK + MOT	Hemifundoplikatio
vollständige SIK	Nissen DeMeester-Fundoplikatio

MOT = Ösophagusmotilitätsstörung

SIK = Sphinkterinkompetenz

Bei dem Befund einer partiellen Sphinkterinkompetenz und /oder einer Ösophagusmotilitätsstörung wird eine Hemifundoplikatio durchgeführt. Einerseits gewährleistet dieser Rekonstruktionstyp bei partieller Sphinkterinkompetenz einen kontrollierten Wiederaufbau der Schließmuskeldruckzone, andererseits verhindert er bei Ösophagusmotilitätsstörungen das Entstehen einer zu kräftigen und zu langen Sphinkterdruckzone, die aufgrund der defekten ösophagealen Pumpleistung zu Passageproblemen und dem Entstehen einer Dysphagie bzw. eines Gas bloat-Syndroms beitragen würde.

Bei dem Befund einer vollständigen Sphinkterinkompetenz und fehlender Ösophagusmotilitätsstörung wird eine 360°-Fundoplikatio nach Nissen-DeMeester durchgeführt.

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 28 Patienten eine Hemifundoplikatio und bei 49 Patienten eine Fundoplikatio nach Nissen DeMeester durchgeführt.

9 Patienten wurden ohne das Vorliegen einer Sphinkterinkompetenz operiert; bei diesen Patienten bestand jeweils ein grenzwertiger Manometrie-Befund. Klinik, Endoskopie sowie Ösophagus-pH-Metrie hatten jeweils einen eindeutigen pathologische Befund ergeben.

IV.4. Perioperativer Verlauf

IV.4.1. Intraoperativer Verlauf

69 Patienten (89,6%) konnten laparoskopisch operiert werden, bei 6 Patienten (7,8%) musste auf eine Laparotomie umgestiegen werden aufgrund von:

2 x Milzblutungen, die laparoskopisch nicht beherrscht werden konnten und 4 X Adhäsionen aufgrund vorhergegangener Antireflux-Operationen.

Bei zwei Patienten entschied man sich für eine primäre Laparotomie, da bei einem Patienten neben der Hemifundoplikatio eine Pylorusresektion bei therapierefraktärer Magenausgangsstenose durchgeführt werden musste und bei einem weiteren Patienten aufgrund eines submucösen Ösophagusleiomyoms eine distale Segmentresektion des Ösophagus erfolgen musste.

Die intraoperativen Probleme sind in Tabelle 7 zusammengefasst:

Tabelle 7: Intraoperative Probleme der 77 operierten Patienten

Intraoperative Probleme	n	%	Folge
Milzblutung	2	2,5	Umstieg
Adhäsionen	4	5,19	Umstieg
Hautemphysem	5	6,25	Nachbeatmung
Pneumothorax	2	2,5	Bülau-Drainage

Neben den oben beschriebenen Umstiegen von Laparoskopie auf Laparotomie kam es bei 5 Patienten intraoperativ zur Ausbildung eines ausgedehnten Hautemphysems; diese Patienten wurden jeweils postoperativ für einen Zeitraum von 2-3 Stunden nachbeatmet, so dass das CO₂-Gas resorbiert und abgeatmet werden konnte.

Bei 2 Patienten kam es intraoperativ zur Ausbildung eines Pneumothorax nach akzidenteller Verletzung der Pleura parietalis, einmal rechts- und einmal

linksseitig; es wurde jeweils eine Bülau-Drainage eingelegt, die am 2. postoperativen Tag entfernt wurde.

IV.4.2. Postoperative Beschwerden

Die Auswertung der von den Patienten ausgefüllten Bewertungsbögen zu den auftretenden postoperativen Beschwerden ist zusammengefasst in Abbildung 6 dargestellt.

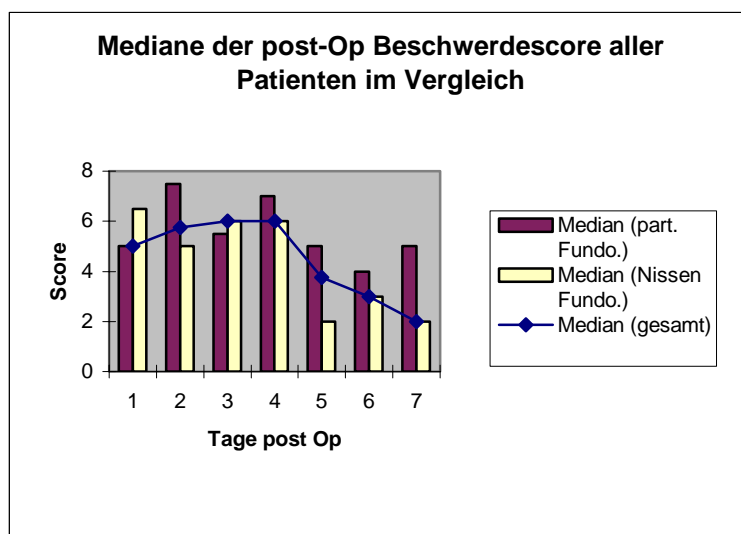


Abbildung 6: Auswertung Beschwerde-Score: 16 Patienten (57%) mit Hemifundoplikatio und 32 Patienten (65%) mit Fundoplikatio nach Nissen DeMeester im Vergleich. Unterschiede nichtsignifikant.

Die Summe aller von einem Patienten angegebenen Beschwerdepunkte für den jeweiligen postoperativen Tag wurde zusammengefasst und als Beschwerde-Score für den jeweiligen Patienten verwendet; die Medianwerte der Beschwerdepunkte aller operierten Patienten, sowie getrennt für Patienten, die jeweils eine Hemifundoplikatio oder eine Fundoplikatio nach Nissen DeMeester bekamen, wurden dann für den jeweiligen postoperativen Tag errechnet und als Verlaufsdigramm graphisch dargestellt.

Im Vergleich neigten die nach Nissen DeMeester operierten Patienten dazu, am ersten postoperativen Tag einen schlechteren Score, als die Patienten mit

Hemifundoplikatio anzugeben. Jedoch erholten sie sich tendenziell schneller, da sie im Mittel für den 2. bis 5. postoperativen Tag geringere Punkte für den Beschwerdescore verteilten; die Ergebnisse unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

IV.4.3. Postoperative Komplikationen

Von den insgesamt 77 operierten Patienten kam es bei 10 (13%) zu postoperativen Komplikationen im Laufe ihres stationären Aufenthalts.

In der Gruppe der Patienten, die eine **Hemifundoplikatio** erhalten hatten, kam es in 4 Fällen (14,3%) zu Komplikationen. Eine Patientin litt unter transienter Dysphagie, welche 3 Monate anhielt und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verschwunden war. Ein weiterer Patient gab eine intermittierende Dysphagie an und litt zusätzlich an einem Pleuraerguss und einer Diarrhoe. Eine Patientin hatte Harnverhalt und eine weitere Patientin entwickelte am 3. postoperativen Tag eine Migräne. Die mediane Hospitalisationsdauer betrug 10 Tage(6-19).

In dem Patientenkollektiv, das eine **Fundoplikatio nach Nissen** erhalten hatte, wiesen 6 Patienten (12,2%) postoperative Komplikationen auf. Bei einem Patienten kam es nach einem starken Hustenanfall zu einer Ruptur der Fundoplikatio, sodass eine offene Refundoplikatio notwendig wurde. Eine Patientin klagte über starke Dysphagie. Zunächst wurde eine endoskopische pneumatische Dilatation zur Behebung der Symptomatik versucht, da dieser Eingriff erfolglos war, wurde eine Umwandlung in eine Hemifundoplikatio notwendig. Seitdem ist die Patientin dauerhaft beschwerdefrei. Eine Patientin klagte über intermittierende Schluckbeschwerden welche bei Entlassung am 11. postoperativen Tag verschwunden waren. Ein Patient erkrankte an einer Tonsillitis und Pharyngitis, ein anderer an einem gastrointestinalen Infekt mit dyspeptischen Beschwerden. Eine Patientin hatte postoperativ eine druckdolente Schwellung der Glandula parotis und gab eine leichtgradige Dysphagie an. Die mediane Hospitalisationsdauer betrug 10 Tage (5-39).

Insgesamt traten im Gesamtkollektiv somit 2 schwere Komplikationen mit notwendiger Re-Operation auf, eine Ruptur einer Nissen Fundoplikatio und eine persistierende Dysphagie.

IV.5. Nachsorgeuntersuchung

Von den 77 operierten Patienten wurden jeweils 1 Jahr nach der Operation 51 Patienten (66,2%) endoskopiert, 46 Patienten (59,7%) manometriert und bei 43 Patienten (55,8%) eine gastro-ösophageale pH-Messung durchgeführt. 56 Patienten (73%) beantworteten den Fragebogen zur gastrointestinalen Lebensqualität.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gaben die Patienten folgende subjektive Beschwerden an, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind; wobei mehrere Symptome angegeben werden durften:

Tabelle 8: Klinische Symptomatik nach einem Jahr post operationem: Patienten nach Hemifundoplikatio im Vergleich zu Patienten nach Fundoplikatio nach Nissen DeMeester.

Symptome	Patienten nach Hemi.		Patienten nach Nissen DeMeester		gesamt	
	(n=19/28)		(n=37/49)		(n=56/77)	
	n	%	n	%	n	%
Gas bloat	4	14,3	3	6,1	7	9,1
epigastrischer Schmerz	1	3,6	6	12,2	7	9,1
Flatulanz	1	1,3	5	10,2	6	7,8
Dysphagie	2	7,1	3	6,1	5	6,5
Regurgitation	3	10,7	0	0	3	3,9
Sodbrennen	1	3,6	1	2,0	2	2,6
Völlegefühl	0	0	1	2,0	1	1,3
Übelkeit	0	0	1	2,0	1	1,3
Erbrechen	1	1,3	0	0	1	1,3

8 Patienten (28,6%), von den 28, die einer **Hemifundoplikatio** zugeführt worden waren, klagten über subjektive Beschwerden. Gas bloat wurde zu 14,3% als Beschwerde angegeben, Regurgitation zu 10,7%, Dysphagie trat in 7,1% auf, Sodbrennen, epigastrischer Schmerz, Flatulanz und Erbrechen wurden jeweils zu 3,6% genannt.

In dem Patientenkollektiv, das eine **Fundoplikatio nach Nissen** erhalten hatte (49 Patienten), gaben 12 Patienten (24,5%) weiterhin Beschwerden an. Epigastrischer Schmerz trat bei 12,2% der Patienten auf, Flatulanz wurde zu 10,2% genannt, 6,1% gaben Gas bloat und Dysphagie an, Sodbrennen, Völlegefühl oder Übelkeit traten zu 2,0% auf.

Insgesamt betrachtet gaben 9,1% aller Patienten ein Gas bloat Syndrom und epigastrische Schmerzen an. 7,8% der operierten Patienten klagten über Flatulanz, 6,5% über Dysphagie, 3,9% über Regurgitation, 2,6% über Sodbrennen und jeweils 1,3% über Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen.

In 7 Fällen (4 nach Hemifundoplikatio, 3 nach Nissen-Op.) war zwischenzeitlich eine medikamentöse Antirefluxtherapie notwendig geworden. Bei einem relaparotomierten und später laparoskopisch adhäsionslysierten Patienten bestanden weiterhin persistierende Narbenschmerzen mit der Notwendigkeit einer fortgesetzten symptomatischen Analgetika-Einnahme.

IV.5.1. Endoskopie

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden 51 Patienten von 77 operierten (66,2%) 1 Jahr post operationem diagnostisch endoskopiert. Bei nur einem dieser Patienten fand sich eine Ösophagitis, bei diesem Patient hatte sich die Ösophagitis von Grad IV auf Grad I verbessert. In allen Fällen zeigte sich die durchgeführte Fundoplikatio bei Untersuchung mit dem Endoskop in Inversion intakt.

Bei einem Patienten verschlechterte sich der endoskopische Befund dergestalt, dass jetzt ein Jahr post operationem ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert wurde, praeoperativ war die Schleimhaut als regelrecht befundet worden.

Bei einem Patienten lag eine Soorösophagitis vor.

Bei einem weiteren fand sich bei intakter Schleimhaut eine Pylorusstenose, welche mit einem Ballon aufgedehnt wurde.

IV.5.2. Perfusionsmanometrie des Ösophagus

1 Jahr post operationem ließen sich 46 Patienten von 77, das sind 59,7% der operierten Patienten erneut untersuchen. Die Medianwerte der Messwerte sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Auswertung der postoperativen Sphinktermanometrie: Gesamtkollektiv aller Patienten im Vergleich zu Patienten mit Hemifundoplikatio und Fundoplikatio nach Nissen DeMeester.

	180° Mediane (Bereich)			360° Mediane (Bereich)			Gesamt Mediane (Bereich)		
	prae (n=28)	post (n=15)	p	prae (n=49)	post (n=30)	p	prae (n=77)	post (n=45)	p
SGL	3 (2-5)	4 (2-4)	n.s.	3 (1-4)	3 (2-5)	<0,005	3 (1-5)	3 (2-5)	<0,005
IASL	2 (0-4)	2 (1-3)	n.s.	1 (0-4)	2 (1-4)	<0,005	1 (0-4)	2 (1-4)	<0,05
SRD	5 (0-20)	10 (5-20)	<0,001	4 (0-16)	8 (5-20)	<0,001	4 (0-20)	8 (5-20)	<0,001

SGL: Sphinkter-Gesamtlänge (cm) Norm >2;

IASL: Intraabd. Sphinkterlänge (cm) Norm >1;

SRD: Sphinkter-Ruhedruck (mmHg) Norm >6

Ein Vergleich der bei den Patienten prae- und postoperativ erhobenen Messwerten zeigt, dass sich der **Sphinkter-Ruhedruck** in Folge der durchgeführten Antireflux-Operationen bei beiden Operationstypen um 100% verstärkt hat. Bei den mit Hemifundoplikatio operierten Patienten veränderte sich der Wert im Median von 5 mmHg auf 10 mmHg, bei den mit Fundoplikatio nach Nissen DeMeester operierten von 4 mmHg auf 8 mmHg. Insgesamt verbesserte sich bei den 46 nachuntersuchten Patienten bei 40 der

Sphinkterdruck; bei 5 Patienten blieb er konstant und bei 1 Patienten verschlechterte er sich.

Die **Sphinkter-Gesamtlänge** hat sich bei den mit Hemifundoplikatio operierten Patienten im Median von 3 auf 4 cm, somit um 33,3% verlängert. Vergleicht man jeden Patienten individuell postoperativ mit seinen praeoperativen Werten, dann stellt man fest, dass sich bei 6 Patienten die Sphinkter-Gesamtlänge verlängerte, bei 6 Patienten konstant blieb und bei 1 Patient die Gesamtlänge abnahm.

Der Medianwert der Sphinkterlänge der mit Fundoplikatio nach Nissen DeMeester operierten Patienten blieb konstant 3 cm. In diesem Kollektiv verlängerte sich die postoperative Länge im Vergleich zur praeoperativen bei 16 Patienten, bei 11 Patienten blieb sie konstant, bei 3 nahm sie ab.

Die **intraabdominelle Sphinkterlänge** hat sich bei den mit Hemifundoplikatio operierten im Median konstant bei 2 cm gehalten. Im Vergleich prae- zu postoperativ verlängerte sich die intraabdominelle Länge bei 5 Patienten, bei 8 blieb sie konstant und bei 3 Patienten verkürzte sie sich.

Bei den mit Fundoplikatio nach Nissen DeMeester operierten Patienten verdoppelte sich der Median von 1 cm auf 2 cm. Betrachtet man jeden Patienten individuell, dann stellt man fest, dass sich die intraabdominelle Sphinkterlänge bei 19 Patienten verlängerte, bei 7 konstant blieb und bei 3 Patienten sich verkürzte.

IV.5.3. 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie

Die medianen Messwerte für die Auswertungskriterien der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie der 43 postoperativ untersuchten Patienten zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Auswertung postoperative 24-Stunden-pH-Metrie: Mediane der Auswertungskriterien prae- und postoperativ im Vergleich, unterschieden in Patienten mit 180° Hemifundoplikatio und 360° Fundoplikatio nach Nissen DeMeester.

Auswertungskriterien	gesamt			180°			360°		
	prae (n=77)	post (n=43)	p	prae (n=28)	post (n=16)	p	prae (n=49)	post (n=27)	p
# Refluxepisoden	63	11,5	<0,001	31	29	n.s.	66	6	<0,001
# Refluxepis. > 5 Min.	4	0	<0,001	4	1	n.s.	4,5	0	<0,001
Längste Refluxepis. (Min.)	20	1	<0,001	21	5	n.s.	20	1	<0,001
% Gesamt-Zeit pH < 4	7	0,3	<0,001	6,8	3,1	n.s.	8	0,25	<0,001
% aufrechte Zeit pH < 4	9,4	0,5	<0,001	8,7	3,2	n.s.	9,5	0,3	<0,001
% liegende Zeit pH < 4	3,5	0	<0,005	5,4	0,7	n.s.	3,4	0	<0,001
DeMeester-Score	26,9	3,7	<0,0001	26,9	6,9	n.s.	26,3	1,7	<0,001

Insgesamt hatten 83,7 % der nachuntersuchten Patienten einen negativen Reflux-Score nach DeMeester, d.h., sie lagen unter einem Wert von 14,7 Punkten.

Unter den 16 nachuntersuchten Patienten mit Hemifundoplikatio fanden sich 4 Patienten mit positivem DeMeester-Score. 1 Patient hatte praeoperativ einen Score von 26,9, welcher nach erfolgter Operation bei 17,6 lag. Seine praeoperative Ösophagitis Grad II war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung abgeheilt und subjektiv fühlte sich der Patient deutlich besser, es lag jedoch ein Gas bloat Syndrom vor.

Eine Patientin bot postoperativ einen pathologischen Score von 52,7 im Vergleich zu einem praeoperativen von 6,4. Subjektiv fühlte sich auch diese Patientin besser, bot allerdings ebenfalls bei Vorstellung ein Gas bloat Syndrom und eine Ösophagusstenose. Die Patientin musste von Zeit zu Zeit *Antra* einnehmen.

Bei einer Patientin ist der DeMeester-Score fast konstant geblieben 69 prae- zu 71 post operationem. Die praeoperativ diagnostizierte Ösophagitis Grad II war zwischenzeitlich jedoch abgeheilt, die Sphinkterparameter stellten sich regelrecht dar und subjektiv fühlte sich die Patientin etwas besser, gab dennoch einen Beschwerdescore von 5 an. Auch hier lag post operationem ein Gas bloat Syndrom vor.

Eine Patientin hatte postoperativ einen deutlich schlechteren DeMeester-Score von 86, zu im Vergleich 18,7 Punkten praeoperativ. Endoskopisch stellte sich eine Erosion im Bereich des Schleimhautüberganges dar. Eine Ösophagitis, praeoperativ Grad I, lag nicht vor. Postoperativ lag der Sphinkterdruck bei 7 mmHg - im Normbereich, vorher bei 3 mmHg, und die Sphinktergesamtlänge verkürzte sich von vorher 4 auf nun 2 cm. Der intraabdominelle Teil reduzierte sich von 3 auf 1 cm. Subjektiv fühlte sich die Patientin jedoch deutlich besser und sie gab keine Symptome an.

3 Patienten der obigen Gruppe erhielten also post operationem einen schlechteren Score als praeoperativ. Hierbei handelte es sich jeweils um Patienten, die nicht nur die standardisierte Hemifundoplikatio bekamen, sondern in 2 Fällen zusätzlich noch eine selektive proximale Vagotomie.

In einem Fall wurde zusätzlich zu der Hemifundoplikatio eine Nabelhernie operiert und eine Cholecystektomie durchgeführt.

In der Gruppe der Patienten mit Nissen Fundoplikatio erzielten 3 von 27 nachuntersuchten Patienten einen pathologischen DeMeester-Score.

Ein Patient verbesserte seinen DeMeester-Score von praeoperativ 66,2 auf postoperativ auf 18,3. Die Ösophagitis Grad II war inzwischen abgeheilt und der Patient gab keine Symptome mehr an.

Ein anderer Patient erzielte postoperativ einen Score von 18,9 im Vergleich zu 61,3 praeoperativ. Die Endoskopie ergab auch hier eine Abheilung der praeoperativ diagnostizierten Ösophagitis Grad II. Symptome gab der Patient nicht an.

Es konnte also trotz positivem DeMeester-Score in beiden Fällen eine deutliche Verbesserung der pH-Metrie-Werte und des Krankheitsgeschehens in Folge der durchgeführten Antireflux-Operation erzielt werden.

Bei einem Patienten verbesserte sich der Score von 194,6 auf 24,2, trotzdem verschlechterte sich in diesem einen Fall das subjektive Krankheitsbild. Die Ösophagussphinkter Parameter lagen jetzt, 1 Jahr postoperativ, in der Norm - Druck 14 mmHg, Sphinktergesamtlänge bei 3cm und die intraabdominelle Länge bei 3cm. Endoskopisch ließen sich ein Barrett Ösophagus und eine leichte Antrumgastritis diagnostizieren.

Insgesamt lag jedoch eine Verbesserung der Mediane des DeMeester-Score beider Gruppen vor, welche deutlich in Abbildung 8 veranschaulicht wird:

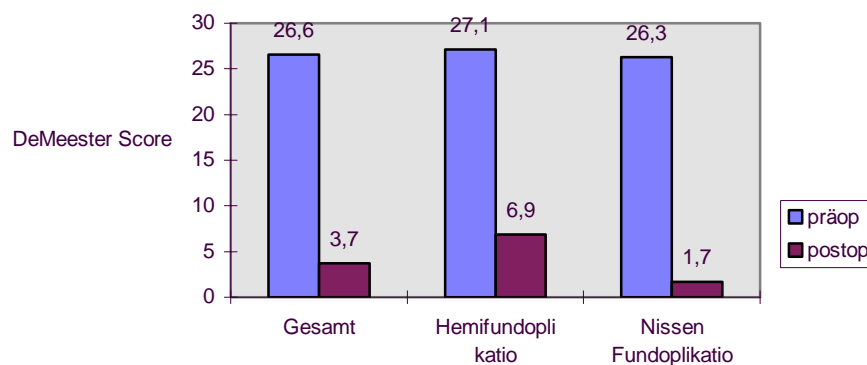


Abbildung 8: Vergleich der Mediane des DeMeester-Score der Patienten mit Hemifundoplikatio und Nissen DeMeester Fundoplikatio prae- zu post operationem; gesamt $p < 0,001$, Hemifundoplikatio p nicht signifikant, Nissen Fundoplikatio $p < 0,001$.

Es lässt sich zusammenfassen, dass 1 Jahr post operationem bei 3 von 77 Patienten die 1 Jahr post operationem einen pathologischem DeMeester Score aufwiesen ein Ösophagitisrezidiv vorlag, das sind 3,9%. Das heißt, bei 96% der operierten Patienten wurde keine Ösophagitis festgestellt. Das entspricht 94% der Nachuntersuchten Patienten (48/51).

IV.5.4. Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex

Von den 77 operierten Patienten beantworteten 83,7 % ein Jahr post operationem den Fragebogen zum GLQI. Im 2. und 3. postoperativen Jahr antworteten 69,6 % bzw. 47,7 %.

Die Auswertung, der von den 77 operierten Patienten in jeweils jährlichem Abstand nach erfolgter Operation erhobenen Lebensqualitätsindices, zeigt Abbildung 9:

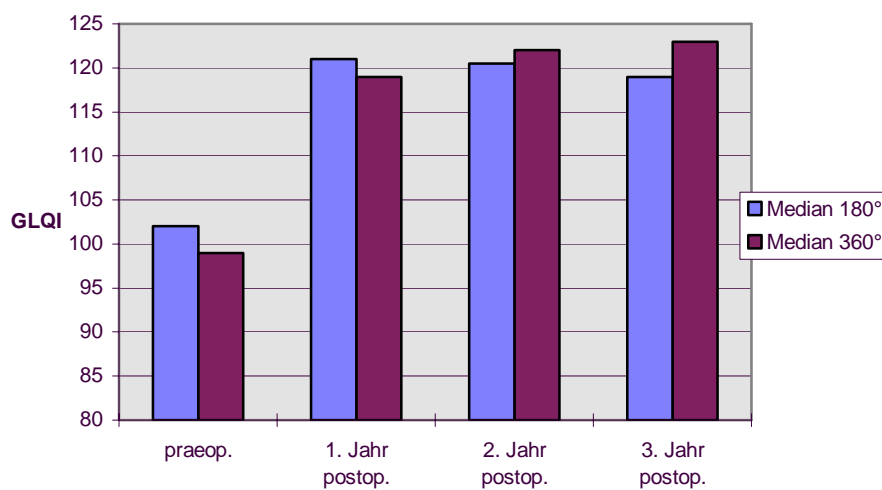


Abbildung 9: Median der GLQIs: In jährlichem Abstand erhobene Punkte der Hemifundoplikatio und Fundoplikatio nach Nissen DeMeester operierten Patienten im Vergleich .

Tabelle 11: Mediane der GLQIs über 3 Jahre.

	Praeop.	1. Jahr postop.	p	2. Jahr postop.	p	3. Jahr postop.	p
180°	n=18/28	n= 15/28	-	n=10/22	-	n=7/21	-
	102	121	n.s.	120,5	n.s.	119	n.s.
360°	n=40/49	n=41/49	-	n=29/34	-	n=14/23	-
	99	119	0,005	122	n.s.	123	n.s.
Gesamt	n=58/77	n=56/77	-	n= 39/56	-	n=21/44	-
	101	120	0,001	117,5	n.s.	120	n.s.

Bei Betrachtung der Graphik, erkennt man in beiden Gruppen eine deutliche Steigerung der Lebensqualität von prae- zu postoperativ im 1. postoperativen Jahr. In der Gruppe der hemifundoplierten Patienten findet man einen Anstieg der Lebensqualität um 18,6 %, in der Gruppe der nach Nissen DeMeester operierten Patienten einen Anstieg um 20,2 %.

Ein Vergleich der Wertepaare jedes einzelnen Patienten im 1. postoperativen Jahr zeigt in der Gruppe der hemifundoplierten Patienten einen Anstieg der Lebensqualität bei 85,7 %, bei 14,3 % verschlechterte sich die Lebensqualität.

Im Kollektiv der nach Nissen DeMeester operierten Patienten verbesserte sich der GLQI bei 75,8 %, bei 24,2 % verschlechterte er sich.

Unser Patientenkollektiv wurde bis zum 3. postoperativen Jahr bezüglich ihrer Lebensqualität befragt. Die Abbildung 9 veranschaulicht, dass sich die Gruppe der Patienten mit Fundoplikatio nach Nissen DeMeester stetig in ihrem Score steigerte, um mit 123 Punkten im dritten postoperativen Jahr seinen Maximalwert zu erreichen.

Die Patienten mit Hemifundoplikatio erreichten ihren höchsten Score im 1. postoperativen Jahr mit 121 Punkten. Das ist ein Anstieg zu praeoperativ um 19 Scorepunkte. In den folgenden 2 Jahren fielen die Score unmerklich auf 119 Punkte ab und erzielten somit immer noch eine deutliche Steigerung des GLQI-Scores zu praeoperativ um 16,7 %.

IV.5.5. Postoperative funktionelle Langzeitprobleme

Vier Patienten (5,2%) litten ein Jahr postoperativ unter **persistierender Dysphagie**. Zwei dieser Patienten (7,1%) hatten ein Hemifundoplikatio, die anderen zwei (4,1%) eine Nissen-Fundoplikatio erhalten. Als Patienten mit persistierender Dysphagie wurden diejenigen Patienten gezählt, deren Schluckschwierigkeiten mehr als drei Monate anhielten, da eine leichte transiente Dysphagie in den ersten drei postoperativen Monaten bei einem größeren Teil der Patienten die Regel war.

Fünf Patienten (6,5%) klagten über ein **Gas bloat** Syndrom (Völlegefühl, geblähter Bauch, postprandial zum Teil mit Schweißausbrüchen). Zwei Patienten (7,1%) hatten eine Hemifundoplikatio erhalten, drei Patienten (6,1%) eine Nissen-Fundoplikatio.

Aufgrund der postoperativen Nachuntersuchungen wurde bei drei Patienten (3,9%) ein **Rezidiv** diagnostiziert. Zwei Patienten (7,1%) hatten eine Hemifundoplikatio erhalten, einer eine Fundoplikatio nach Nissen (2,0%).

Ein Rezidiv lag vor, wenn der Patient eine Refluxsymptomatik angab und gleichzeitig ein pathologischer Wert im Rahmen der Funktionsdiagnostik erhoben wurde.

In der nachfolgenden Tabelle 11 sind die postoperativen Langzeitprobleme zusammengefasst.

Tabelle 12: Postoperative funktionelle Langzeitprobleme.

	180° (n=28) n (%)	360° (n=49) n (%)	gesamt (n=77) n (%)
Dysphagie	2 (7,1%)	2 (4,1%)	4 (5,2%)
Gas bloat	2 (7,1%)	3 (6,1%)	5 (6,5%)
Rezidiv	2 (7,1%)	1 (2,0%)	3(3,9%)

IV.6 Beantwortung der Fragestellung

1. Welches Spektrum pathophysiologischer Ursachenkomponenten der GERD findet sich in einem prospektiv dokumentierten Patientengut mit Refluxkrankheit oder Operationsindikation?

Einen inkompetenten unteren ösophagealen Sphinkter wiesen 68 von 77 operierten Patienten auf, das sind 88,3%. Somit ist die Sphinkterinkompetenz der häufigste Defekt.

Eine ösophageale Motilitätsstörung lag bei 18 Patienten, 23,4% aller Operierten, vor.

2. Welche Auswirkung hat die anteriore 180° Fundoplikatio und die 360° Fundoplikatio nach Nissen DeMeester auf die manometrischen Größen: Sphinkterdruck, Sphinktergesamtlänge und intraabdominelle Sphinkterlänge?

Die Veränderung der manometrischen Messgrößen sind 1 Jahr postoperativ im Kollektiv der nach Nissen DeMeester operierten Patienten am eindrucksvollsten.

Der Sphinkterdruck vergrößerte sich im Median von 4 auf 8 mmHg ($p < 0,001$), die Gesamtlänge blieb im Median konstant 3 cm (1-4) prae und 3 cm (2-5) post operationem; im intraindividuellen Vergleich stiegen die Werte jedoch an ($p < 0,005$). Die intraabdominelle Sphinkterlänge stieg von im Median 1cm (0-4) prae auf 2 cm (1-4) post operationem an ($p < 0,005$).

Nach Hemifundoplikatio blieben die Sphinktergesamtlänge und intraabdominelle Sphinkterlänge konstant, der Sphinkterdruck stieg von im Median 5 (0-20) auf 10 mmHg (5-20), $p < 0,001$.

3. Wie hoch ist die Inzidenz an postoperativen funktionellen Langzeitproblemen 1 Jahr nach Reflux Op?

In der Gruppe der nach Nissen DeMeester operierten Patienten klagten 1 Jahr postoperativ 2 Patienten über Dysphagiebeschwerden, das sind 4,1% des Kollektivs. Unter den Patienten mit Hemifundoplikatio fanden sich ebenfalls 2 Patienten, das sind 7,1%, die 1 Jahr postoperativ an einer Dysphagie litten. Alle Patienten wurden konservativ behandelt. Die Gesamtinzidenz einer Dysphagie aller Patienten, die nach dem differenzierten Operationskonzept behandelt wurden, lag bei 5,2%.

Gas bloat trat im Gesamtkollektiv 7 mal auf, das sind 9,1% aller Operierten. 4 Patienten fanden sich in der Gruppe mit 180° Fundoplikatio, das sind 14,3%. Sie wurden konservativ weiterbehandelt. Unter den Patienten mit Nissen DeMeester Fundoplikatio fanden sich 3 Patienten (6,1%) mit diesem Symptom. Eine dieser Patienten erhielt eine operative Umwandlung der 240°-Fundoplikatio in eine 180°-Manschette. Die anderen beiden wurden konservativ weiter betreut.

Die Inzidenz eines Rezidivs liegt im Gesamtkollektiv bei 3,9%. 2 Patienten hatten eine 180°-Fundoplikatio erhalten (7,1%) und wurden konservativ weiter betreut. Aus der Gruppe der Patienten mit 360°-Fundoplikatio litten 1 Patient (2%) an einem Rezidiv. Bei einer Patientin waren die postoperativen Beschwerden so ausgeprägt, dass sie im 4. postoperativen Monat relaparoskopiert werden musste und die Nissen-Fundoplikatio in eine Hemifundoplikatio umgewandelt wurde.

4. Wie ist der Verlauf der Lebensqualität 1 Jahr post operationem gemessen an Hand des GLQI?

Unter den Patienten mit Hemifundoplikatio verbesserte sich die Lebensqualität bei 85,7%. Im direkten Paarvergleich stieg sie um 20,2%.

Im Kollektiv der Patienten mit Fundoplikatio nach Nissen DeMeester war ein Lebensqualitätsanstieg bei 75,8% der Patienten zu verzeichnen. Im Mittel stieg die Lebensqualität um 18,6%.

V. DISKUSSION

V.1. Diskussion des methodischen Vorgehens

V.1.1. Patientenselektion

Diese Studie umfasst alle Patienten konsekutiv, die unter der Diagnose gastro-ösophageale Refluxkrankheit in Würzburg von Mai 1991 bis April 1996 operiert wurden.

Die Diagnose einer Refluxkrankheit wurde gestellt, wenn die Patienten die typischen klinischen Symptome der Refluxkrankheit angaben und bei der Endoskopie morphologische Veränderungen im Sinne einer Ösophagitis, einer peptischen Stenose, eines Ulcus ösophagei oder eines Barrett-Ösophagus vorlagen und/oder wenn bei der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie eine pathologische Exposition der Ösophagusschleimhaut mit saurem Mageninhalt verifiziert wurden. Diese Definition wurde gewählt um sicherzustellen, dass die selektierten Patienten tatsächlich eine Refluxkrankheit hatten.

Eine Refluxkrankheit allein anhand des klinischen Erscheinungsbildes zu definieren ist aufgrund der Vielfältigkeit und oft uncharakteristischen Symptomatik problematisch (45, 50). Die Auswahl bestimmter klinischer Symptome bietet zwar eine Möglichkeit der Selektion des Patientenkollektivs, in der klinischen Praxis ist diese Vorgehensweise jedoch nicht anwendbar, da eine Reihe von Patienten mit vorliegender Refluxkrankheit nicht erfasst würden (74). Dieselbe Problematik ergibt sich für eine Definition allein anhand des endoskopischen Befundes (2, 162, 14, 178). Da nur etwa 60% der Patienten mit Refluxkrankheit morphologische Veränderungen der Ösophagusschleimhaut zeigen, kann die Endoskopie nicht bei allen Patienten als alleiniges Diagnostikum dienen. Die Endoskopie erlaubt lediglich die Diagnose einer Komplikation der Erkrankung mit einer Spezifität von 96%, sie kann jedoch mit einer Sensitivität von nur 68% nicht als Diagnostikum bei Patienten mit einer unkomplizierten Refluxkrankheit dienen (109). Die 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie erlaubt schließlich mit einer Sensitivität von nur 88% und einer Spezifität von 98% eine sehr sichere Diagnose (69).

Die Indikation zur Operation wurde anhand einer Kombination der klinischen Kriterien und der Untersuchungsergebnisse gestellt.

Im Median waren die 77 in die Studie aufgenommenen Patienten 50 Jahre alt (11-80), sie wogen im Median 76 Kg (50-120) und litten im Median 60 Monate lang an ihrer Refluxsymptomatik. Eine von Ronald A. Hinder veröffentlichte, vergleichbare Studie über die Effektivität von laparoskopisch durchgeführten Nissen Fundoplikationen schloss ein ähnliches Patientenkollektiv ein. Seine Patienten waren im Median 48 Jahre alt (11-80), wogen im Median 83,5 Kg (30-145Kg) und litten im Median 72 Monate unter der Symptomatik. Sie gaben das gleiche Symptomspektrum an und wiesen in der Endoskopie eine vergleichbare Ösophagitis-Stadienverteilung auf (93). In der von Rudolph Pointner veröffentlichten Studie wurden postoperative Verlaufskontrollen an Patienten nach Nissen Fundoplikatio oder Teilmanschette durchgeführt. Auch in diese Studie wurden mit unserem Kollektiv vergleichbare Patienten aufgenommen (159). Die von den Patienten praeoperativ angegebenen Symptome sind mit den Symptomen unseres Kollektivs vergleichbar. Im Median waren die Patienten von Pointner 54 Jahre alt und litten 89 Monate unter der Symptomatik. Ihre praeoperativ erhobenen Funktionsdaten stellten sich als gering schlechter dar, als in unserem Patientenkollektiv. Im Rahmen der funktionsdiagnostischen Verlaufskontrolle stellte Pointner bei 93% der Patienten normale Werte fest. In unserem Kollektiv waren es nach einem Jahr post operationem regelrechte Werte bei 96% der Patienten (159).

V.1.2. Wahl des Operationsverfahrens

Das Ziel der chirurgischen Antirefluxtherapie ist in erster Linie die Verstärkung der Druckzone des unteren Ösophagus-Sphinkters. Dies geschieht durch das Anlegen einer Manschette, wobei unter den verschiedenen Verfahren die Breite und der Umschließungsgrad der mechanischen Unterstützung unterschieden wird. Bei der Entscheidung für ein operatives Konzept stellt sich dem Operateur die Frage nach der benötigten Druckzunahme im Bereich des unteren ösophagealen Sphinkters. Wie viel Druck darf man durch die

Manschette produzieren um keine Dysphagie zu provozieren, wie viel Druck muss aufgebracht werden um ein Rezidiv zu verhindern?

Die allgemeine Erfahrung erbrachte, dass die Hemifundoplikatio mit zu hoher Rezidivrate behaftet ist. Es etablierten sich daher zwei Alternativen, die hintere Teilmanschette nach Toupet und die Vollmanschette nach Nissen.

Weltweit findet die 360°-Fundoplikatio nach Nissen zur operativen Therapie einer GERD die häufigste Anwendung (123). Über sie liegen bezüglich ihrer Erfolgskontrolle die fundiertesten Daten vor.

Eine Studie von G. Perdakis untersuchte die Ergebnisse von 2453 Patienten nach laparoskopisch durchgeführter Nissen-Fundoplikatio (157). Laut Studie lag die Rezidivrate bei 3,4 %. 5,5 % der Patienten klagten über eine schwere persistierende Dysphagie (< 3 Monate postoperativ). Diese 360°-Fundoplikatio führte demnach zu einer sehr guten Refluxkontrolle, gleichzeitig jedoch bei einem Teil der Patienten zu obstruktiven Beschwerden in Form von persistierender schwerer Dysphagie.

Zur Optimierung der funktionellen postoperativen Ergebnisse wird daher in vielen Zentren die Nissen-Fundoplikatio modifiziert. Zum Beispiel wird die nach DeMeester modifizierte Nissen-Fundoplikatio verwandt (47).

Andere Zentren bevorzugen prinzipiell partielle Fundoplikationen. Sie sollen die Rate postoperativer Komplikationen, wie Dysphagie und Gas bloat, mindern (128, 138, 146, 198, 209). Eine gute bis sehr gute Symptomlinderung findet sich im Median bei 92,5 % (Bereich 65-98 %) (39, 68, 125, 150, 152, 166, 175, 182, 183, 194, 197, 207, 208). Die Rezidivrate beträgt im Median 6% (Bereich 0-11 %) (68, 86, 125, 150, 152, 175, 182, 197, 205, 207). Schwere, über einen Zeitraum von mehr als drei Monate postoperativ persistierende, Dysphagien traten zwischen 0 bis 4 % auf (39, 68, 132, 149, 166, 197, 207, 208). Durch partielle Fundoplikationen (180°-270°) können folglich schwere persistierende Dysphagien reduziert werden. Das Risiko eines Rezidivs scheint allerdings erhöht. Andererseits liegen bisher weniger fundierte Ergebnisse bezüglich der Refluxkontrolle nach partieller Fundoplikatio vor, als es der Fall ist bei der Nissen-Fundoplikatio.

Einige chirurgische Zentren verfolgen das "tailored" Prinzip. Hierbei werden mehrere Operationstechniken, jeweils abhängig von dem speziellen Funktionsdefekt, welcher im Rahmen einer praeoperativen gastrointestinalen Funktionsprüfung diagnostiziert wird, verwandt (78, 80, 97, 118, 152, 158, 210).

Liegt neben einer Sphinkterinkompetenz zusätzlich eine ösophageale Peristaltikstörung vor - ca. bei 20 % der Patienten (152)-, wird um eine Überkorrektur zu vermeiden eine partielle Fundoplikatio bevorzugt. Es kann so eine sehr gute Refluxkontrolle, neben Vermeidung einer postoperativen Dysphagie und Gas bloat Syndrom, geschaffen werden (78, 80, 97, 152, 158, 210).

Besteht der Defekt jedoch alleinig in einer Sphinkterinkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters, ohne Motilitätsstörung des Ösophagus, wird, um eine sichere Refluxverhütung zu gewährleisten, eine 360°-Fundoplikatio verwandt (78, 97, 158).

Zwei groß angelegte Studien verglichen diese beiden Operationsmethoden miteinander (65,131). Beide wiesen in beiden Armen sehr gute Ergebnisse auf und zeigten, dass die Motilität des Ösophagus für die Operation nicht von Bedeutung ist. Sogar bei sehr schlechter Motilität kann eine Nissen-Operation gewählt werden. In beiden Studien war die Rezidivrate gleich hoch, ob eine Nissen Fundoplikatio oder eine Operation nach Toupet gewählt wurde. Unabhängig von der Motilität war die postoperative Dysphagierate bei den nach Nissen operierten Patienten höher, als bei den nach Toupet operierten. Diese aktuellen Studien haben letztlich zu verschiedenen Konzepten geführt, die alle zu rechtfertigen sind.

Es gibt Kliniken, die nur Nissen Fundoplikationen operieren und die Dysphagie in Kauf nehmen. Sie führen als Argument an, dass die nach Nissen operierten Patienten in nicht randomisierten Studien eine niedrigere Rezidivrate hatten.

Es gibt Kliniken, die nur Toupet Manschetten operierten, um weniger Dysphagiekomplikationen zu produzieren (126, 128, 138, 198, 209).

Und es gibt Kliniken, die unverändert das „tailored“ Konzept beibehalten haben.

Unser Zentrum verwandte im Rahmen dieser Studie zur operativen Therapie einer GERD ein differenziertes Therapiekonzept.

Bei Patienten mit Sphinkterinkompetenz und ösophagealer Motilitätsstörung wurde eine anteriore 180°-Fundoplikatio durchgeführt. Lag lediglich eine Sphinkterinkompetenz bei normalen restlichen gastrointestinalen Funktionsparametern vor, erfolgte eine 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester.

In der eigenen Klinik tendieren wir jedoch inzwischen auch dazu, praktisch immer eine Nissen Fundoplikatio zu wählen.

V.1.3. Probleme der Verlaufskontrolle

Das Patientenkollektiv, welches im Rahmen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit unserem gastro-ösophagealen Funktionslabor zur Diagnostik zugewiesen wurde oder mit bestehendem Reflux gezielt zur Durchführung einer differenzierten laparoskopischen Antireflux-Operation stationär aufgenommen wurde, rekrutiert sich aufgrund der Spezialisierung unserer Abteilung aus einem großen geographischen Gebiet. 53 % der Patienten leben mehr als 100 km entfernt. Aus diesem Grund ist es verständlich, dass eine lückenlose Nachsorge aller Patienten mit Durchführung von Kontrollfunktionsuntersuchungen erschwert möglich ist. Zusätzlich lehnen einige Patienten die Nachsorgeuntersuchungen wegen mangelnder Einsicht über deren Notwendigkeit ab. Dies ist vor allem bei den Patienten, die sich subjektiv wohl fühlen, der Fall.

Von den 77 operierten Patienten unterzogen sich 77,9% einer diagnostischen Endoskopie, 59,7% einer Manometrie und 55,8 % einer 24-Stunden-pH-Metriemessung. 72,7% beantworteten 1 Jahr post operationem den Fragebogen zum gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GLQI).

V.2. Diskussion der Ergebnisse

V.2.1. Welcher Op-Typ bei welchem Funktionsdefekt – Komplikationen und Langzeitergebnisse, Lebensqualität

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten praeoperativ, nach gastrointestinaler Funktionsprüfung in zwei Gruppen eingeteilt.

Die Patienten wurden der **Gruppe der anterioren 180°-Fundoplikatio** zugeordnet, wenn eine ösophageale Motilitätsstörung vorlag.

Lag eine intakte Ösophagusperistaltik, bei nur grenzwertig pathologischem unteren ösophagealen Sphinkter vor, wurden die Patienten ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. Dies war definitionsgemäß der Fall, wenn nur eins der drei unter III.3. angegebenen Kriterien einer Sphinkterinkompetenz erfüllt wurden. Dies ergab, dass lediglich 39,3% der Patienten, die eine 180°-Fundoplikatio erhielten, eine ösophageale Motilitätsstörung aufwiesen; die übrigen Patienten wurden aus dem anderen genannten Grund dieser Gruppe zugeordnet. Im Laufe der Studie, seit 4/1994, wurde die Unterscheidung zwischen grenzwertiger und vollständiger Sphinkterinkompetenz aufgegeben, so dass alle Patienten, die nach III.3. einen inkompetenten unteren ösophagealen Sphinkter hatten mit einer 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester behandelt wurden, vorausgesetzt die ösophageale Motilität war intakt.

Wurde im Rahmen der gastrointestinalen Funktionsprüfung eine Sphinkterinkompetenz, bei intakter ösophagealer Peristaltik, diagnostiziert, wurden die Patienten der **Gruppe der 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester** zugeordnet. Bei 6 Patienten lag neben einem inkompetenten unteren ösophagealen Sphinkter, gemäß der Kriterien (siehe III.3.), eine Motilitätsstörung vor. Ihr Ausprägungsgrad war jedoch knapp oberhalb der genannten pathologischen Grenzwerte, zudem wurde bei diesen Patienten manometrisch ein sehr schwacher Sphinkter diagnostiziert, so dass die Gefahr eines Rezidivs bei einer 180°-Manschette sehr hoch eingeschätzt wurde. Daher wurde gegen das Protokoll entschieden und diese Patienten mit einer 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester behandelt.

In der 180°-Gruppe (n=28) konnten 17 von 28 Patienten 1 Jahr post operationem endoskopisch nachuntersucht werden. Praeoperativ lag bei 60,7% aller Patienten dieser Gruppe ein pathologischer Befund vor. Postoperativ wurde nur bei einem Patienten eine Erosion am Schleimhautübergang diagnostiziert (3,6%).

2 der operierten Patienten gaben nach Ablauf eines Jahres Gas bloat Beschwerden an, in der 360°-Gruppe waren es 3 Patienten. Die manometrischen Untersuchungen ergaben im Median im intraindividuellen Paarvergleich eine Ruhedrucksteigerung um 79,2%. Der DeMeester Score fiel 1 Jahr postoperativ auf 6,9 und lag damit deutlich in der Norm.

Bei 2 Patienten – 7,1% - wurde 1 Jahr postoperativ ein Rezidiv diagnostiziert. 2 Patienten klagten über persistierende Dysphagie. Die Lebensqualität stieg, gemessen am GLQI im intraindividuellen Paarvergleich, um 18,6% und fiel bis zum 3. postoperativen Jahr leicht ab.

In der 360°-Gruppe (n=49) wurden 73,5% der Patienten 1 Jahr postoperativ endoskopiert. Praeoperativ fanden sich bei 79,6% der Patienten neben Ösophagitis-Stadien I-IV bei 8 Patienten ein Barrett-Epithel. 1 Jahr postoperativ wurde, neben den Barrett-Epithelien, die naturgemäß persistierten, da sie nicht behandelt worden waren, in 2 Fällen (4,1%) eine Ösophagitis diagnostiziert. In einem dieser Fälle lag eine Soorösophagitis vor, ein Rezidiv konnte bei diesem Patienten nicht nachgewiesen werden.

Die manometrischen Untersuchungen verbesserten sich in allen Parametern. Der Sphinkterruhedruck stieg um 108,3%, die Sphinktergesamtlänge nahm um 29,2% und die intraabdominelle Sphinkterlänge um 100% zu. Der Median des DeMeester Scores sank 1 Jahr postoperativ auf 1,7. Er lag damit noch deutlich unter dem Median der 180°-Gruppe.

Über Gas bloat Beschwerden klagten 3 Patienten (6,1%), eine persistierende Dysphagie lag bei 2 Patienten vor (4,1%). Bei einer Patientin waren die Beschwerden postoperativ so ausgeprägt, dass nach einem Monat eine Re-Operation erfolgte und die 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester in eine anteriore 180°-Manschette umgewandelt wurde.

Ein Rezidiv wurde in 1 Fall (2,0%) diagnostiziert. Die Lebensqualität verbesserte sich im intraindividuellen Paarvergleich um 20,2% und stieg bis zum 3. postoperativen Jahr stetig an.

Zusammenfassend ist zu erkennen, dass die 360°-Reflux Operation nach Nissen DeMeester ein sehr sicheres Verfahren zur Refluxkontrolle darstellt. Die mechanische Auswirkung auf den unteren ösophagealen Sphinkter ist bei der 360°-Manschette erwartungsgemäß höher, als bei der 180°-Manschette. Dies wird eindrucksvoll in den besseren Ergebnissen aller Parameter der gastro-ösophagealen Manometrie und pH-Metrie dargestellt. Die Rezidivrate liegt in der 360°-Gruppe mit 2,0% eindrucksvoll unter der 180°-Gruppe mit 7,1%. Andere Studien bei denen auch ein differenziertes Therapiekonzept angewandt wurde bestätigen unsere Ergebnisse. Bei Fibbe stieg der SRD nach Nissen Fundoplikatio bei Patienten ohne Motilitätsstörung im Median signifikant von 11,3 auf 16,6 mm Hg, bei Patienten mit Motilitätsstörung sogar von 8,9 auf 16,5 mm Hg. Patienten mit Teilmanschette ohne Motilitätsstörungen hatten einen Anstieg von 13,6 auf 17 mm Hg und mit Motilitätsstörungen von 10,1 auf 13,4 mm Hg (65). Die Rezidivraten für die Gruppe der mit 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester behandelten Patienten lagen bei anderen Autoren zwischen 0% und 2,6% (118, 210), eine persistierende Dysphagie trat in 2,6% bis 8% der Fälle bei Patienten dieser Gruppe auf (118,153,210).

Die Rezidivrate war mit 7,1% in der 180°-Gruppe in unserem Kollektiv 1 Jahr postoperativ hoch. Obstruktive Beschwerden wurden kaum angegeben. Beides lässt sich durch einen geringen mechanischen Aufbau des unteren ösophagealen Sphinkters durch eine 180°-Manschette erklären. Zu ähnlichem Ergebnis gelangte eine Studie, die ebenfalls im Rahmen eines differenzierten Operationskonzeptes die anteriore 180°-Fundoplikatio durchführte. Sie wiesen eine Rezidivrate von 24% in jenem Arm auf. Am Ende unserer Studie erfolgte daher ein Konzeptwechsel. Bei Patienten mit Ösophagusmotilitätsstörung wurde anstelle der anterioren 180°-Fundoplikatio die Operation nach Toupet durchgeführt. Eine Beurteilung, ob dadurch eine Optimierung der Operationsergebnisse erzielt werden kann, ist am Ende dieser Studie aufgrund von zu kleiner Fallzahlen und zu kurzem Beobachtungszeitraum nicht möglich. Es bleibt

also abzuwarten, welche Ergebnisse sich in den nächsten Jahren darstellen werden.

In einem, verschiedene randomisierte Studien betrachtenden, Buchbeitrag wurde folgendes festgestellt (76: S.87).

Die Therapie der Refluxkrankheit ist sowohl mit Protonenpumpenblockern als auch mit der Antirefluxchirurgie mit gutem Ergebnis möglich, daher sollte die Indikationsstellung zur Antirefluxchirurgie in besonderem Maße die Präferenzen des einzelnen Patienten berücksichtigen. Operativ ist das laparoskopische Vorgehen eindeutig dem konventionellen vorzuziehen, sofern ausreichende Erfahrungen in der laparoskopischen Antirefluxchirurgie bestehen. Aufgrund der möglichen Folgen einer ungünstig angelegten Vollmanschette sollte bei noch geringer Erfahrung in der Antirefluxchirurgie eher eine Teilmanschette angelegt werden. Kann in der Nachbeobachtung der eigenen Patienten nach Nissen-Fundoplikatio eine niedrige Inzidenz von Begleitsymptomen wie, Gas bloat erreicht werden, so kann aufgrund der in nicht randomisierten Studien beobachteten besseren Langzeitwirkung die Anlage einer Vollmanschette nach Nissen empfohlen werden. Bei Anlage einer Nissen-Fundoplikatio wird durch Anwendung eines großlumigen Bougie die Dysphagierate gesenkt.

V.2.2. Vor- und Nachteile eines differenzierten Therapiekonzeptes

Es gib keine Standardtherapie, die alleinig alle Ursachenkomponenten einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit berücksichtigt. Verschiedene Operationen haben einen unterschiedlichen Effekt auf den unteren Ösophagusphinkter und bergen ein jeweils anderes Risiko bestimmter unerwünschter Nebenwirkungen. Aus diesem Grund profitiert ein Patient um so mehr von einer Operation, je genauer auf die Ursachenkomponenten seiner Erkrankung eingegangen wird. Die Voraussetzung einer operativen Therapie ist daher eine gastro-ösophageale Funktionsdiagnostik, die das Vorhandensein eines inkompetenten unteren Ösophagusphinkters nachweist (75), zudem können weitere Ursachenkomponenten verifiziert werden. Dies ist zeit-, kosten-

und personalintensiv und belastet den Patienten zudem. Das Minimalprogramm, bestehend aus Endoskopie, Ösophagus-Manometrie und 24-h-Ösophagus-pH-Metrie, gilt jedoch heute als Standard (14, 28, 173). Zusätzlich können weiterführende funktionsdiagnostische Untersuchungen durchgeführt werden, z.B. 24-h-Magen-pH-Metrie, 24-h-Bilitec-Messung, Magenentleerungsszintigraphie.

Der Erfolg einer operativen Therapie hängt maßgeblich von drei Faktoren ab - der korrekten Indikationsstellung zur Operation, der Wahl der richtigen Operationsmethode und der Qualität der Operation.

Bezüglich der Wahl des operativen Verfahrens bei den unterschiedlichen Funktionsdefekten gibt es derzeit keine einheitliche Empfehlung.

Die Nissen-Fundoplikatio gilt weltweit als Standardverfahren in der Antireflux-Chirurgie, über sie gibt es weltweit die meiste Erfahrung bezüglich ihrer Erfolgskontrolle. Trotz Modifikation nach DeMeester (47) kann diese Operationstechnik nicht allen Funktionsdefekten gerecht werden (51, 134, 148, 177, 200). Sie verspricht Erfolg, wenn vor allem ein Defekt des unteren ösophagealen Sphinkters diagnostiziert wird und das Vorhandensein einer ösophagealen Motilitätsstörung ausgeschlossen werden kann. Ist dies nicht der Fall treten postoperativ vermehrt Dysphagie und Gas bloat Probleme auf (158).

Um dieser Problematik entgegen zu wirken, entschieden wir uns beim Bestehen einer ösophagealen Motilitätsstörung eine anteriore 180°-Hemifundoplikatio zu verwenden. Um eine Diversifizierung des Operationspektrums zu verhindern, war es wichtig sich unter der Vielzahl von partiellen Fundoplikationen für ein Verfahren zu entscheiden. Verwendete man verschiedene partielle Fundoplikationen, wäre kaum zu bewerten, ob das "outcome" von praeoperativen gastro-ösophagealen Defekten oder von der OP-Technik abhinge.

Die anteriore 180°-Hemifundoplikatio bietet durch partiellen Wiederaufbau der Sphinkterdruckzone am ösophagealen Übergang den kombinierten Vorteil einer nicht zu starken Druckverstärkung des unteren ösophagealen Sphinkters bei partieller Sphinkterinkompetenz und einer relativ lockeren Ventilfunktion des wiederaufgebauten gastro-ösophagealen Sphinkters bei eingeschränkter Pumpleistung des Ösophagus bei ösophagealen Motilitätsstörungen. Zudem

bietet diese Operationsmethode die Vorteile einer relativ einfachen Präparationsarbeit, einer dadurch bedingten zusätzlichen Sicherheit für den Patienten, da eine nur geringe Mobilisierung des Fundus ohne Notwendigkeit der Durchtrennung aller kurzen gastrischen Gefäße erfolgt und einer geringeren Komplikationsrate durch postoperative mechanische Probleme.

Ob ein langfristiger Nutzen für ein „tailored“ Prinzip spricht, bleibt abzuwarten. Lundell stellte in einer randomisierten Studie fest, dass eine Fundoplikatio nach Toupet den gleichen refluxkontrollierenden Effekt wie eine Nissen Fundoplikatio habe mit gleichem Langzeiterfolg, bei jedoch geringeren postoperativen Komplikationen, wie Dysphagie und Flatulanz (131).

Eine Arbeit von Fibbe scheint die Bedeutung einer ösophagealen Motilitätsstörung zu widerlegen. Nach dieser randomisierten Studie ist es unbedeutend, ob beim Vorliegen einer Motilitätsstörung eine Fundoplikatio nach Nissen oder nach Toupet verwandt wird. Der Effekt sei der gleiche. Die Schwere der Motilitätsstörung sei nur ein Ausdruck für die Ausprägung der GERD (65).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist, die kurz und mittelfristigen Ergebnisse, und insbesondere die Lebensqualität von Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux, die einer differenziert zugeschnittenen Antireflux-Operation zugeführt wurden, zu untersuchen.

Bei 77 Patienten wurde im gastrointestinalen Funktionslabor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg eine gastro-ösophageale Refluxkrankheit diagnostiziert. Aufgrund der Anamnese, der Ergebnisse der Endoskopie, Manometrie und 24-Stunden-pH-Metrie wurden Rückschlüsse auf die verschiedenen Ursachenkomponenten gezogen und die Patienten einer differenzierten operativen Therapie zugeführt. Die Lebensqualität wurde mit dem GLQI gemessen. Bei 28 Patienten wurde eine anteriore 180°-Hemifundoplikatio und bei 49 Patienten eine 360°-Fundoplikatio nach Nissen DeMeester durchgeführt. 89,6% der Patienten konnten laparoskopisch operiert werden, bei 7,8% wurde aufgrund von intraoperativen Komplikationen konvertiert. 3 Patienten wurden primär laparotomiert.

Ein Jahr postoperativ wurden die Patienten erneut zur gastrointestinalen Funktionsdiagnostik einbestellt. Von den 77 operierten Patienten wurden jeweils 1 Jahr nach der Operation 66,2% endoskopierte, 59,7% manometriert und bei 55,8% eine gastro-ösophageale pH-Messung durchgeführt. 73% der operierten Patienten beantworteten den Fragebogen zur gastrointestinalen Lebensqualität. Die funktionsdiagnostischen Untersuchungen wiesen für beide Kollektive eine positive Entwicklung auf. 1 Jahr postoperativ wiesen 96% der Patienten keine Ösophagitis auf. Der Sphinkterruhedruck war im Median von 4 mmHg (0-20) auf 1 Jahr postoperativ auf 8 mmHg (5-20) angestiegen. Bei 83,7% der Patienten wurde ein negativer DeMeester-Score gemessen.

In der Gruppe der nach Nissen DeMeester operierten Patienten litten 1 Jahr postoperativ 4,1% der Patienten an Dysphagie, 6,1% an einem Gas bloat Syndrom und 2,0% der Patient an einem Rezidiv. Unter den Patienten mit Hemifundoplikatio gab es 7,1% mit einer persistierenden Dysphagie, 7,1% mit Gas bloat Symptomatik und 7,1% die ein Rezidiv erfuhren.

Die Lebensqualität, gemessen an dem gastrointestinalen Lebensqualitätsindex, stieg im 1. postoperativen Jahr in der 180°-Gruppe um 18,6% in der 360°-Gruppe konnte ein Anstieg von 20,2% verzeichnet werden.

Aufgrund der hohen Rezidivrate in der 180°-Gruppe wurde gegen Ende der Studie eine hintere 240° Manschette nach Toupet für Patienten mit schlechter Motilität eingeführt, bei Vorliegen einer guten Motilität wurde weiterhin mit guten Erfolgen eine Nissen Fundoplikatio gewählt.

Mit der Antirefluxchirurgie kann eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Bei lediglich 10% der Patienten resultieren langfristige Probleme wie Refluxrezidiv, Dysphagie und Gas bloat.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allison, P.R. (1946)
Peptic ulcer of the esophagus. J. Thorac. Surg. 15: 308
2. Allison, P.R. (1951)
Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair.
Surg.Gynecol.Obstet. 92: 419
3. Allison, P.R. (1970)
Peptic oesophagitis and oesophageal stricture. Lancet II:199
4. Allison, P.R., Johnstone, A.S. (1953)
the esophagus lined with gastric mucous membrane. Thorax 8:87
5. Armstrong, D., Bennett, J.R., Blum, A.L., Dent, J., de Dombal, F.T.,
Galmiche, J.-P., Lundell, L., Margulies, M., Richter, J.E., Spechler, S.J.,
Tytgat, G.N.J., Wallin, L. (1996)
The Endoscopic Assessment of Esophagitis: A Progress Report on Observer
Agreement, Gastroenterology 111:85-92
6. Armstrong, D., Nicolet, M., Monnier, P., Chapuis, G., Savary, M. Blum, A.L.
(1992)
Maintenance Therapy: Is there Still a Place for Antireflux Surgery? World
J.Surg. 16:300
7. Atkinson, M., Van Gelder, A. (1977)
Esophageal intraluminal pH recording in the assessment of gastro-
oesophageal reflux and its consequences. Am.J.Dig.Dis. 22:365

8. Attwood, S.E.A., Smyrk, T.C., Barlow, A.P., DeMeester, T.R. (1990)
The Sensitivity and Specificity of Histologic Parameters in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. In: Diseases of the Esophagus, Vol.II: Benign Diseases. Hrsg.: A.G.Little, M.K. Ferguson, D.B. Skinner; Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, N.Y., S.73
9. Baldi, F., Bianchi Porro, G., Dobrilla, G., Iacono, C., Lobella, R., Marzio, L., Sabbatini, F., Tittobello, A., Verme, G. (1988)
Cisapride versus placebo in reflux esophagitis: A multicenter double-blind trial. *J. Clin.Gastroenterol.* 10:314
10. Bardhan, K.D., Morris, P., Thompson, m., Dhande, D.S., Hinchliffe, R.F.C., Jones, R.B. (1990)
Omeprazole in the treatment of erosive oesophagitis refractory to high dose cimetidine and ranitidine. *Gut* 31: 745
11. Barrett, N.R. (1950)
Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. *Br.J.Surg.* 38:175
12. Bjerkeset, T., Edna, T.H., Fjosne. U (1992)
Long-Term Result after "Floppy" Nissen/Rossetti Fundoplication for gastroesophageal Reflux Disease. *Scand.J. Gastroenterol.* 27: 707
13. Blomqvist, A., Lönroth, H., Dalenbäck, J. Ruth, M., Wiklund, I., Lundell, L. (1996)
Quality of Life Assessment after Laparoscopic and Open Funduplications, *Scand.J.Gastroenterolo.* , 31:1052-1058
14. Blum, A.L. (1978)
Die Refluxkrankheit aus internistischer Sicht. *Chirurg* 79:129

15. Blum, A.L., Verlinden, M., the EURO-CIS trialists (1990)
Cisapride prevents the relapse of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 98:A22
16. Blum, A.L., Siewer, J.R. (1981)
Notwendige Diagnostik: Klinische Symptomatologie. In: *Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie.* Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttingen; Springer, Berlin, S. 326
17. Blum, A.L., Wienbeck, M. Schiessel, R., Carlsson, R. (1989)
Omeprazole is superior to ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Hepatogastroenterology* 36:279
18. Boerema, W.J. (1969)
Anterior gastropexy, a simple operation for hiatus hernia. *Aust. NZ.J. Surg.* 39:173
19. Boesby, S. (1975)
Gastro-oesophageal acid reflux and sphincter pressure in normal human subjects. *Scand.J.Gastroenterol.* 10:731
20. Boesby, S. (1977)
Relationship between gastroesophageal acid reflux, basal gastroesophageal sphincter pressure and gastric acid secretion, *Scand.J. Gastroenterol.* 12: 547
21. Boix-Ochoa, J. (1986)
Physiological management of GER in children. *J.Pediatr.Surg.* 21:1032

22. Boix-Ochoa, J. (1987)
Children and reflux. In: International Trends in General Thoracic Surgery, Vol. 3, Benign Esophageal Disease. Hrsg.: T.R. DeMeester, Matthews, H.R., The C.V. Mosby company St.Louis, Washington, D.C., Toronto, S.205
23. Bollschweiler, E. (1991)
Wertigkeit verschiedener diagnostischer Verfahren bei Refluxkrankheit - eine prospektive klinische Untersuchung. In: Gastrointestinale Funktionsdiagnostik in der Chirurgie. Hrsg.: K.H. Fuchs, H. Hamelmann, Blackwell, Berlin, S.75
24. Bombeck, C.T., Vaz, O., DeSalvo, J., Donahue, P.E., Nyhux, L.M. (1987)
Computerized Axial Manometry of the Esophagus. Ann. Surg. 206:465
25. Bonavina, L., Evander, A., DeMeester, T.R., Walther, B., Cheng, S.C., Palazzo, L., Concannon, J.L. (1986)
Length of the Distal Esophageal Sphincter and Competency of the Cardia. Am. J. Surg. 151:25
26. Branicki, F.J., Evans, D.F., Ogilvie, A.L., Atkinson, M., Hardcastle, J.D. (1982)
Ambulatory monitoring of oesophageal pH in reflux oesophagitis using a portable radiotelemetry system. Gut 23:992
27. Bremner, C.G. (1989)
Barrett's oesophagus. Br.J.Surg. 76:995
28. Bremner, R. M., DeMeester, T. R. (1994)
Pre- and Postoperative Assessments in Gastroesophageal Reflux Disease. In: Functional Evaluation in Esophageal Disease. Frontiers of Gastrointestinal Research. Hrsg.: C. Scarpignato, J.P. Galimiche: Karger, Basel, Vol. 22, S. 260

29. Brossard, E., Ollyo, J.B., Monnier, Ph, (1991)
Columnar-type epithelium (Barrett's epithelium) develops after healing in 18% of adults with erosive or ulcerative reflux esophagitis (Abstract).
Gastroenterology 100:A36
30. Bucher, P., Lepsien, G., Sonnenberg, A., Blum, A.L. (1978)
Verlauf und Prognose der Refluxkrankheit bei konservativer und chirurgischer Behandlung. Schweiz.Med.Wschr. 198:2072
31. Butterfield, W. (1971)
Current hiatal hernia repairs: similarities, mechanisms, and extended indications - An autopsy study. Surgery 69:910
32. Cargill, G., Atlan, P., Tudor, D., Regnault, C. (1994)
Association of Helicobacter Pylori and Reflux Esophagitis in Symptomatic Children. Gastroenterology 106:A59
33. Carling, L., Cronstedt, J., Engqvist, A., Kagevi, I., Nyström, B., Svedberg, b.E., Thorhallsson, E., Unge, P., Wingren, W.E. (1988)
Sucralfate versus placebo in reflux esophagitis: A double-blind, multicenter study. Scand.J.Gastroenterol. 23:1117
34. Castell, D.O. (1975)
the lower esophageal sphincter: physiologic and clinical aspects.
Ann.Intern.Med. 83: 390
35. Charles E., Pope II, (1994)
Acid-Reflux Disorders (Review Article), The New England Journal of Medicine 331: 656-660

36. Cherry, J., Siegl, C.I., Margulies, S.I., Donner, M. (1970)
Pharyngeal localisation of symptoms of gastroesophageal reflux. *Ann. Otol. Rinol. Laryngol.* 79:912
37. Clain, J.E., Malagelada, J.R., Chadwick, V.S., Hoffman, A.F. (1977)
Binding properties in vitro of antacids for conjugated bile acids.
Gastroenterology 73:556
38. Collis, L. (1976)
Surgical control of reflux in hiatal hernia. *Clin. Gastroenterol.* 5:187
39. Coster D.D., Bower W.H., Wilson V.T., Brebrick R.T., Richardson G.L. (1997)
Laparoscopic partial fundoplication vs laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication. *Surg. Endosc.* 11:625-631
40. Dallemagne, B., Weerts, J.M., Jehaes, C., Markiewicz, S., Lombard, R. (1993)
Techniques and results of endoscopic fundoplication. *Endosc. Surg.* 1:72
41. Dammann, H.G., Blum, A.L., Lux, G., Rehner, M., Riecken, E.O., Schiessel, R., Wienbeck, M., Witzel, L., Berger, J. (1986)
Unterschiedliche Heilungstendenz der Refluxösophagitis nach Omeprazol und Ranitidin: Ergebnisse einer deutsch-österreichisch-schweizerischen Multizenterstudie. *Deutsch.Med.wochenschr.* 111:123
42. Danus, O., Casar, C., Larrain, A., Pope, C. (1976)
Esophageal reflux - an unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. *J. Pediatr* 89:220
43. DeMeester TR, Johnson LF, Kent AH; (1974)
Evaluation of Current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg.*; 180:511-525

44. DeMeester, T.R. (1985)
The limitations of 24-hour pH monitoring of the esophagus. In: Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapies. Hrsg.: T.R. DeMeester, D.B. Skinner; Baven Press, New York S.109
45. DeMeester, T.R. (1987)
Definition, detection and pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: International Trends in General Thoracic Surgery. Benign Esophageal Disease, Volume 3, St. Louis. Hrsg. T.R. DeMeester, H.R. Matthews: C.V. Mosby Company, St. Louis, Washington, D.C., Toronto, S.99
46. DeMeester, T.R., Attwood, S.E.A., Smyrk, T.C., Therkildsen, D.H., Hinder, R.A. (1990)
Surgical therapy in Barrett's esophagus. Ann.Surg.212:528
47. DeMeester, T.R., Bonavina, L., Abertucci, M. (1986)
Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. Ann. Surg. 204:19
48. DeMeester, T.R., Fuchs, K.H. (1989)
Preoperative evaluation of gastroesophageal reflux. In: Current Therapy in Cardiothoracic Surgery. Hrsg.: H.C. Grillo, W.G. Austen, E.W. Wilkins, D.J. Mathisen, G.J. Vlahakes. Philadelphia Decker, S. 217
49. DeMeester, T.R., Johnson, L.F., Joseph, G.J., Toscano, M.S., Hall, A.N., Skinner, D.B. (1976)
Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann. Surg. 184:459

50. DeMeester, T.R., Johson L.F. (1976)
The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management. *Surg. Clin. North. Am.* 56:39
51. DeMeester, T.R., Stein, H.J. (1992)
Minimizing the Side Effects of Antireflux Surgery. *World J. Surg.* 16:335
52. Dent, J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Ttuli, J. (1988)
Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Dig.Dis.Sci.* 33:270
53. Dent, J., Holloway, R.H., Toouli, J., Dodds, W.J. (1988)
Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux, *Gut* 29:1020
54. Dodds, W.J., Goldberg, H.I., Montgomery, C., Ludemann, W.B., Zboralske, F.F. (1970)
Sequential gross microscopic and roentgenographic features of acute feline esophagitis. *Invest. Radiol.* 5:209
55. Dodds, W.J., Kahrilas, P.J., Dent, J., hogan, W.J., Kern, M., Arndorfer, R.C. (1989)
Analysis of spontaneous gastroesophageal reflux and esophageal acid clearance in patients with refluc esophagitis. *j.Gastrointest.Motility* 2:79
56. Dodds,W.J. (1976)
Instrumentation and Methods for Intraluminal Esophageal Manometry. *Arch.Intern.Med.* 36:515

57. Dodds, W.J., Dent, J., Hogan, W.J., Helm, J.F., Hauser, R., Patell, G.K., Egide, M.S. (1982)
Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N. Engl. J. Med. 307: 1547
58. Donahue, P.E., Samelson, S., Nyhus, L.M., Bombeck, C.T. (1966)
The floppy Nissen fundoplication (Abstract). Arch.Surg. 120: A1440
59. Donner, M.W., Silbiger, M.L., Bookman, P., Hendrix, T.R. (1966)
Acid barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis. Radiology 87:220
60. Eckardt, V.F. (1981)
Gastro-ösophagealer Reflux als Begleitkrankheit (sog. sekundärer Reflux).
In: Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie. Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttingen: Springer, Berlin, s. 107
61. Ekström, P., Unge, P., Blomqvist, C., Gnarpe, H. (1994)
Is GERD Associated with Helicobacter Pylori Infection? Gastroenterology 106:A73
62. Ellis, F.H., Jr. (1985)
Nissen Fundoplication: A Clinical and Manometric Assessment of Results.
In: Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy. Hrsg.: T.R. DeMeester, D.B. Skinner; Raven Press, New York, S. 197
63. Emde, C., Garner, A., Blum, A. (1987)
Technical aspects of intraluminal pH-metry in men: Current status and recommendations. Gut 28:1177

64. Eypasch, E.P., Stein, H.J., DeMeester, T.R., Johansson, K.E., Barlow, A., Schneider, G.T. (1990)
A New Technique to Define and Clarify Esophageal Motor Disorders.
Am.J.Surg. 159:144
65. Fibbe, C., Layer, P., Keller, J., Strate, U., Emmermann, A., Zornig, C., (2001)
Esophageal Motility in Reflux Disease Before and After Fundoplication: A
Prospective, Randomized, Clinical, and Manometric Study.
Gastroenterology 121:5-14
66. Fisher, R.S., Malmud, L.S., Roberts, G.S., Lobis, I.F. (1976)
Gastroesophageal (GE) scintiscanning to detect and quantitate GE reflux.
Gastroenterology 70:301
67. Fordtran, J.S., Marawski, S.G., Richardson, S.T. (1973)
In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. N. Engl.J.Med. 288:923
68. Franzén T., Boström J., Tibbling Grahn L., Johansson K.-E. (1999)
Prospective study of symptoms and gastro-oesophageal reflux 10 years
after posterior partial fundoplication. British Journal of Surgery 86:956-960
69. Freys, S.M. (1995)
Differenzierte Chirurgische Therapie der Gastro-ösophagealen
Refluxkrankheit - ein neues Behandlungskonzept - ; Habil. Uni. Würzburg,
Chir., A. Thiede
70. Freys, D.M., Heuer-Jöhnk, U. (1991)
Praktischer Kurs: Stationäre Ösophagusmanometrie. In: Gastrointestinale
Funktionsdiagnostik in der Chirurgie. Hrsg.: K.H. Fuchs, H.Hamelmann,
Blackwell, Berlin, S.255

71. Fuchs, K.-H. (1991)
Die chirurgische Therapie der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. In:
Gastrointestinale Funktionsdiagnostik in der Chirurgie. Hrsg.: K.H. Fuchs, H.
Hamelmann, Blackwell, Berlin, S.86
72. Fuchs, K.-H. (1991)
Die Ösophagus-pH-Metrie: Prinzipien der Auswertung und Normwerte. In:
Gastrointestinale Funktionsdiagnostik in der Chirurgie. Hrsg.: K.H. Fuchs, H.
Hamelmann, Blackwell, Berlin, S.27
73. Fuchs, K.-H., DeMeester, T.R. (1987)
Cost benefit aspects in the management of gastroesophageal reflux
disease, In: Diseases of the Osophagus. Hrsg.: J.R. Siewert, A.H. Hölscher;
Springer, Berlin, S. 857
74. Fuchs, K.-H., DeMeester, T.R., Albertucci, M. (1987)
Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux
disease. Surgery, Vol.102, No.4, S.575
75. Fuchs K.-H., Feussner H., Bonavina L., Collard J.M., Coosemans W., for the
European Study Group for Antireflux Surgery (ESGARS) (1997)
Current Status and Trends in Antireflux Surgery: Results of a Consensus
Meeting. Endoscopy 29:298-308
76. Fuchs K.-H., Freys S.M., Fein M., Thiede A. (2003)
Laparoskopische Antirefluxchirurgie, Kaden Verlag, ISBN 3-922777-46-5
77. Fuchs K.-H., Freys S.M., Heimbucher J., Thiede A. (1993)
Erfahrungen mit der laparoskopischen Technik in der Antirefluxchirurgie.
Chirurg 64:317

78. Fuchs K.-H., Freys S.M., Heimbucher J., Thiede A. (1996)
Differenziertes Konzept zum Einsatz der laparoskopischen Antireflux-Operationen. Zentrbl Chir 121:294-302
79. Fyke, F.E.Jr., Code.C.F., Schlegel, J.F. (1956)
The gastrooesophageal sphincter in healthy human beings.
Gastroenterologia 86: 135
80. Gadenstätter M., Klingler A., Prommegger R., Hinger R.A., Wetscher G.J. (1999)
Laparoscopic partial posterior fundoplication provides excellent intermediate results in GERD patients with impaired esophageal peristalsis.
Surgery 126(3):549-52
81. Galmiche, J.P., Brandstätter, G., Evreux, Mi., Hentschel, E., Kerstan, E., Kratochvil, O., Reichel, W., Schütze, K., Soule, J.C., Vitaux, J. (1988)
Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux oesophagitis: A double blind controlled trial. Gut 29:675
82. Golenhofen, K., Weiser, H.F., Siewert, J.R. (1979)
Phasic and tonic types of smooth muscle activity in lower esophageal sphincter and stomach of the dog. Acta Hepatogastroenterol. 26:227
83. Gouge, T.H. (1988)
Complete loose fundoplication: Results of operation for severe reflux esophagitis 1975-1985. In: Diseases of the Esophagus. Hrsg.: J.R. Siewert, A.H. Hölscher; Springer, Berlin, S. 1226
84. Grönninger, J., Rothmund, M. (1981)
Anatomische Rekonstruktionen, In: Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie. Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttingen; Springer, Berlin, S. 269

85. Havelund, T., Laursen, L.S., Skoubo-Kristensen, E., Andersen, B.N., Pedersen, S.A., Jensen, K.B., Genger, C., Hanberg-Sørensen, F., Lauritsen, K. (1988)
Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: Double blind comparative trial. *Br.Med.J.* 296:89
86. Hay J.M., Zeitoun G., Segol Ph., Pottier D. (1990)
Surgical Treatment for Gastroesophageal Reflux: Which Procedure is the Best? In: *Diseases of the Esophagus, Vol.II: Benign Diseases*. Hrsg.: A.G. Little, M.K. Ferguson, D.B. Skinner; Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, N.Y., S. 189
87. Hellemans, J., Vantrappen G. (1981)
Pathogenese der Ösophagitis und der Refluxkrankheit. In: *Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie*. Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewer, Göttingen; Springer, Berlin, 66
88. Helm, J.F., Dodds, W.J., Hogan, W.J. (1987)
Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 93:1393
89. Hetzel, D.J., Dent, J., Reed, W.D., Narielvala, F.M., Mackinnon, M., McCarthy, J.H., Mitchell, B., Beveridge, B.R., Laurence, B.H., Gibson, G.G., Grant, A.K., Shearman, D.J.C., Whitehead, R., Buckle, P.J. (1988)
Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 95:903
90. Higgs, R.H., Smyth, R.D., Castell, D.O. (1974)
Gastric alkaliniyation: effect on lower esophageal pressure and serum gastrin. *N.Engl.J.Med.* 291:486

91. Hill, L.D. (1967)
An effective operation for hiatal hernia: an eight year appraisal. *Ann.Surg.* 166:681
92. Hill, L.D. (1978)
Intra-operative measurement of lower esophageal sphincter pressure. *J.Thorc.Cardiovasc. Surg.* 75: 378
93. Hinder, R.A. , Filipi, C.J., Wetscher G. (1994)
Laparoscopic Nissen Fundoplication is an Effective Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease *Ann.of Surg.* Vol. 220, No.4, 472-483
94. Hoffman, G.C., Vansant, J.H. (1979)
The gastroesophageal scintiscan: comparison of methods to demonstrate gastroesophageal reflux. *Arch.Surg.* 114:727
95. Höhle, K.D., Kümmerle, F. (1972)
Eine neue Methode zur Behandlung von Hiatushernien durch Fundopexie und Hiatusengung. *Langenbecks Arch. Chir. Forum, Suppl.* 169:255
96. Holloway, R.H., Dodds, W.J. (1988)
Pathogenesis. In: *Surgery of the Oesophagus.* Hrsg.; G.G. Jamieson; Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, S.173
97. Hunter J.G., Trus T.L., Branum G.D., Waring J.P., Wood W.C.(1996)
A physiologic approach to laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 223:673-687
98. Ingelfinger, F. J. (1958)
Esophageal motility. *Physiol.Rev.* 38: 533

99. Ismail-Beigi, F., Pope, S.E. (1975)
Distribution of histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 66:1109
100. Isolauri, J., Luostarinen, M., Viljakka, M., Isolauri, E., Keyriläinen, O., Karvonen, A.-L. (1997)
Long-Term comparison of Antireflux Surgery Versus Conservative Therapie for Reflux Esophagitis, *Ann.of Surg.* Vol.225, No.3,295-299
101. Jacob, P., Kahrilas, P.J., Vanagunas, A. (1990)
Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. *Dig.Dis.Sci.* 35:932
102. Jamieson, G.C., Duranceau, A.C. (1988)
The investigation and classification of reflux disease. In: *Surgery of the Oesophagus*. Hrsg.: G.G. Jamieson; Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, S. 201
103. Jamieson, J.R., Stein, H.J., DeMeester, T.R., Bonavina, L., Schwizer, W., Hinder, R.A., Albertucci, M., Cheng, S.C. (1992)
Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: Normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am.J.Gastroenterol.* 87:1102
104. Janisch, H.D., Hüttemann, W., Bouyo, M.H. (1988)
Cisapride versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 35:125
105. Janisch, H.D., Weihrach, T.R., Hampel, K.E. (1984)
Is abdominal compression a useful stimulation test for analysis of lower esophageal sphincter function? *Dig.Dis.Sci.* 29:689

106. Janssen, I.M.C., Gouma, D.J., Klemtschitzsch, P., van der Heyde, M.N., Obertop, H. (1993)
Prospective randomized comparison of teres cardiopexy and Nissen fundoplication in the surgical therapie of gastro-oesophageal reflux disease. *Br.J. Surg.* 80:875
107. Janssens, J., Vantrappen, G., Ghillebert, G. (1986)
24-hour recording of esophageal pressure and pH in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 90:1978
108. Jehle, E.C., Blum, A.L. (1990)
Ambulante Langzeit-pH-Manometrie beim gastro-ösophagealen Reflux (GOR): Diagnostikum der Wahl und Basis einer differenzierten Therapie. *Z.Gastroenterol.* 28:56
109. Joelsson, B., DeMeester, T.R., Skinner, D.B. (1982)
The role of the esophageal body in the antireflux mechanism. *Surgery* 92:417
110. Joelsson, B., Essen-Moeller, A., DeMeester, T.R. (1986)
Clinical evaluation of a new device for digital ambulatory esophageal motility monitoring (abstract). *Gastroenterology* 90:1478
111. Johnson, L.F., DeMeester, T.R. (1974)
Twenty four hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am,J, Gastroenterol.* 62:325
112. Johnson, L.F., DeMeester, T.R. (1981)
Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanechol and antacid foam tablets on gastroesophageal reflux. *Dig.Dis.Sci.* 26:673

113. Kahrilas, P.J., (1996)
Gastroesophageal Reflux Disease. JAMA: Vol. 276, No12
114. Kahrilas, P.J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Kern, M., Arndorfer, R.C., Reece, A. (1986)
Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology 91:897
115. Kahrilas, P.J., Gupta, R.R. (1990)
Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. Gut 31:4
116. Khan, A.A., Castell, D.O. (1988)
Clinical features. In: Surgery of the Oesophagus. Hrsg.: G.G. Jamieson; Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York S. 167
117. Klauser, A.G., Schindlbeck, N.E., Müller-Lissner, S.A. (1990)
Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 335:205
118. Kleimann E.,Halbfaß H.J. (1999)
Laparoskopische Antirefluxchirurgie bei gastro-ösophagealer Refluxkrankheit. Ein 4-Jahres-Bericht. Chirurg 70:456-463
119. Klinkenberg-Knol, E.C., Jansen, J.B.M.J., Festen, H.P.M., Meuwissen, S.G.M., Lamers, C.B.H.W. (1987)
Double-blind multicenter comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Lancet: 1:349
120. Klinkenberg-Knol, E.C., Jansen, J.B.M.J., Lamers, C.B.H.W., Nelis, F., Snel, P., Meuwissen, S.G.M., (1989)
Use of omeprazole in the management of reflux oesophagitis resistant to H₂-receptor antagonists. Scand. J. Gastroentero. 24:166

121. Kramer, P. (1969)
Does a sliding hiatus hernia constitute a distinct clinical entity?
Gastroenterology 57: 442
122. Kunath, U. (1979)
Die Biomechanik der unteren Speiseröhre. Gastroenterologie und
Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, S.27
123. Laine S., Rantala A., Gullichsen R., Ovaska J. (1997)
Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication. Surg Endosc 11 :441-
444
124. Leape, L., Holder, T., Franklin, J. (1977)
Respiratory arrests in infants secondary to gastroesophageal reflux.
Pediatrics 60:924
125. Lerut T., Coosemans W., Christiaens R., Gruwez J.A. (1990)
The Belsey Mark IV Antireflux Procedure : Indications and Long-Term results.
In: Diseases of the Esophagus, Vol.II: Benign Diseases. Hrsg.: A.G. Little, M.K.
Ferguson, D.B. Skinner; Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, N.Y.,
S. 181
126. Liebermann, D., Allgöwer, M., Schmid, P., Blum. A.L. (1979)
Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology
76:31
127. Liebermann. DA. (1987)
Medical therapy for chronic reflux esophagitis: long-term follow-up. Arch.
Int. Med., 147: 1717-1720

128. Lind J.F., Burns C.M., MacDougall J.T. (1965)
"Physiological" repair for hiatus hernia-manometric study. Arch Surg
198:698-700
129. Lloyd, D.A., Borda, I.T. (1981)
Food induced heartburn: effect of osmolality. Gastroenterology 80:740
130. Lortat-Jacob, J.L., (1957)
Le traitement chirurgical des maladies du reflux gastro-oesophagien:
malpositions cardiotuberositaires, hernies hiatales, brachyoesophages.
Presse Med. 65:455
131. Lundell, L., Abrahamsson, H., Ruth, M., Rydberg, L., Lönroth, H., Olbe, L.,
(1996)
Long-term results of a prospective randomized comparison of total fundic
wrap (Nissen-Rossetti) or semifundoplication (Toupet) for gastro-
oesophageal reflux, British Journal of Surg. 83:830-835
132. Lundell, L., Abrahamsson, H., Ruth, M., Sandberg N., Olbe L. C. (1991)
Lower Esophageal Sphincter Characteristics and Esophageal Acid
Exposure following Partial or 360° Fundoplication: Results of a Prospective,
Randomized, Clinical Study. World J. Surg. 15:115
133. Lundell, L., Westin, I.H., Sandmark, S., Fausa, O., Enander, L.C., Bachman,
L., Unge, P., Sandzén, B. (1989)
Omeprazole of high dose ranitidin in the treatment of patients with reflux
oesophagitis not responding to standard doses of H₂-receptor
antagonists. Gastroenterology 96:A 310

134. Luostarinen, M. , Isolauri, J., Koskinen, M., Laitinen, J.O., Matikainen, M.J., Lindholm, T.S. (1993)
Refundoplikation for Recurrent Gastroesophageal Reflux. World J. Surg. 17:587
135. Malagelada, J.R. (1979)
Physiologic basis and clinical significance of gastric emptying disorders. Dig.Dis.Sci. 24: 657
136. Mayer, C.M., Grabowsko, C.J., Fisher, R.S. (1978)
Effects of graded dose of alcohol upon esophageal motor function. Gastroenterology 75:1133
137. McCallum, R.W., Berkowitz, D.M., Lerner, E. (1981)
Gastric emptying in patients with gastroesophageal acid reflux. Dig.Dis.Sci. 26:993
138. Menguy R. (1978)
A modified fundoplication which preserves the ability to belch. Surgery 84:301-7
139. Menin, R.A., Malmud, L.S., Petersen, R.P., Maler, W.P., Fisher, R.S. (1980)
Gastroesophageal scintigraphy to assess the severity of gastroesophageal reflux disease. Ann.Surg. 191:66
140. Miller, G., Savary, M., Monnier, P. (1981)
Notwendige Diagnostik: Endoskopie. In: Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie. Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttingen: Springer, Berlin.S.336

141. Mittal, R.K., McCallum, R.W. (1987)
Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxations in humans. *Am.J.Physiol.* 252: G 636
142. Moossa, A.R., Skinner, D. B. (1976)
Gastro-oesophageal reflux and hiatal hernia. A re-evaluation of current data and dogma. *Ann.R.Coll. Surg. Engl.* 58:126
143. Narbona-Arnau, B. (1989)
The sling approach to the treatment of reflux peptic esophagitis. In: *Hernia*. 3rd ed. Hrsg.: L.M. Nyhus, R.E., Condon, J.B., Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, S. 668
144. Negre, J.B., Makkula, H.T., Kyrilainen, O., Matikainen, U. (1983)
Nissen fundoplication: Results at ten year follow up. *Am.J.Surg.* 146:635
145. Nissen, R. (1956)
Die Gastropexie als alleiniger Eingriff bei Hiatushernie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 81:185
146. Nissen, R. (1956)
Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxösophagitis. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 86:590
147. Nissensohn, M., Behar, J. (1988)
Medical treatment of gastro-oesophageal reflux. In: *Surgery of the Oesophagus*. Hrsg.: G.G. Jamieson; Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, S.213
148. O'Hanrahan, T., Marples, M., Bancewicz, J. (1990)
Recurrent reflux and wrap disruption after Nissen fundoplication: detection, incidence and timing. *Br. J. Surg.* 77 :545

149. Orlando, R.C., (1984)
Effect of sucralfate on the esophageal epithelium. *Curr. Concept. Gastroenterol.* g:34
150. Orringer, M.B., Skinner, D.B., Belsey, R.H.R. (1972)
Long term results of the Mark IV operation for hiatal hernia and analyses of recurrences and their treatment. *J.Thorax. Cardiovasc.Surg.* 63:25
151. Palmer, E.D. (1968)
The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex: twenty year prospective study. *Am J Med* 44: 566
152. Patti M.G., De Bellis M., De Pinto M., Bhoyrul S., Tong J., Arcerito M., Mulvihill S.J., Way L. W. (1997)
Partial fundoplication for gastroesophageal reflux. *Surg Endosc* 11: 445-448
153. Patti M.G., De Pinto M., De Bellis M, Arcerito M., Tong J., Wang A., Mulvihill S.J., Way L. W. (1997)
Comparison of Laparoscopic Total and Partial Fundoplication for Gastroesophageal Reflux. *J Gastrointest Surg* 1(4):309-315
154. Pattrick, F.G. (1970)
Investigation of gastroesophageal reflux in various positions with a two lumen pH electrode. *Gut* 11:659
155. Pedinelli.L. (1964)
Traitment chirurgicale de la hernie hiatal par la technique de collet. *Ann.Chir.* 18:1461

156. Pellegrini, C.A., (1995)
Therapie for Gastroesophageal Reflux Disease: The New Kid on the Block,
Jour. American Coll. Surg. :Vol180 S. 485-487
157. Perdakis G., Hinder R.A., Lund R.J., Raiser F., Katada N. (1997)
Laparoscopic Nissen Fundoplication: Where Do We Stand? Surg Laparosc
Endosc 7(1):17-21
158. Peters J.H., Kauer W., DeMeester T.R., Heimbucher J., Ireland A.P., Bemner
C.G.(1995)
Optimal surgical therapy for gastro-oesophageal reflux disease requires a
tailored surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 7:141-146
159. Pointner, R., Schweiger, U.M., Kamolz, T., Granderath, F.A., (2003)
Laparoskopie antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease:
experience with 668 laparoscopic antireflux procedures. Int J Colorectal
Dis 18:73-77
160. Pope, C.E. II (1967)
A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower
esophageal sphincter. Gastroenterology 52:779
161. Pope, C.E. II (1978)
Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In: Gastrointestinal
disease. Hrsg. M.H. Sleisenger, I.S. Fordtran. Saunders, Philadelphia, Pa.,
S.541
162. Richter, J.E., Castell, D. O. (1982)
Gastroesophageal reflux: Pathogenesis, diagnosis and therapy. Ann.
Intern. Med. 97:93

163. Richter, J.E., Castell, d.O. (1981)
Drugs, food and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. Symposium on gastrointestinal motility disorders.
Med.Clin.North.Am. 65:1223
164. Richter, J.E., DeMeester, T.R., Wu, W.C. (1990)
Normal 24-hour esophageal pH values. Influence of age and gender.
Gastroenterology 98:A112
165. Rossetti,N., Allgöwer, R. (1973)
Fundoplication for treatment of hiatal hernia Prog.Surg. 12:1
166. Rydberg L., Ruth M., Abrahamsson H., Lundell L. (1999)
Tailoring Antireflux Surgery: A Randomized Clinical Trial. World J. Surg. 23:
612-618
167. Salmon, D.R., Fadail, S.S., Warzner, H.P. (1981)
Effect of coffee on human lower esophagus function. Digestion 21:69
168. Savary, M., Miller, G. (1978)
The esophagus. In: Handbook and Atlas of Endoscopy. Hrsg.: S.A.
Sasmann; Solothurn, Switzerland
169. Schweitzer, E.J., Bass, B.L., Johnson, L.F., Harmon, T. W. (1985)
Sulcrafate prevents experimental peptic esophagitis in rabbits. Gastro-
enterology 88:611
170. Schwizer, W,. Hinter, R.A., DeMeester, T.R. (1989)
Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux
disease? Am. J. Surg. 157:74

171. Shirazi, S.S., Schulze, K., Soper, R.T. (1987)
Long-term followup for treatment of complicated chronic reflux
esophagitis. Arch.Surg. 122:548
172. Siegrist, P.W., Krejs, G.J., Blum, A.L. (1974)
Symptomatologie der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit.
Dtsch.med.Wschr. 42:2088
173. Siewert J.R. (1978)
Operative Behandlung der Refluxkrankheit. Chirurg 49:137
174. Siewert, J.R., Blum, A.L. (1981) Editorial:
Wann ist eine Refluxkrankheit kompliziert? In: Refluxtherapie. Gastro-
ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie, Hrsg.:
A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttingen; Springer, Berlin, S. 464
175. Siewert, J.R., Lepsien, G. (1981)
Fundoplicatio (inclusive Operation nach Belsey, Hill und Collis). In:
Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und
operative Therapie. Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttinger;
Springer, Berlin, S. 283
176. Siewert, J.R., Lepsien, G., Schattenmann, G., Blum, A.L. (1978)
Göttinger pH-Metrie. Chirurg 49:333
177. Siewert, J.R., Isolauri, J., Feussner, H. (1989)
Reoperation Following Failed Fundoplication. World J. Surg. 13:791
178. Siewert, J.R., Ottenjann, R., Heilmann, K., Neiss, A., Döpfner, H. (1986)
Therapie und Prophylaxe der Refluxösophagitis. Z. Gastroenterologie
24:381

179. Siewert, J.R., Schattenmann, G. (1981)
Spezielle Therapie peptischer Ösophagusstenosen. In: Refluxtherapie. Gastro-ösophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie. Hrsg.: A.L. Blum, Zürich und J.R. Siewert, Göttingen; Springer, Berlin, S.470
180. Siewert, J.R., Weiser, H.F., Lepsien, G., Peiper, H.J. (1979)
Endobrachyösophagus und Adenocarcinom der Speiseröhre. Chirurg 50:675
181. Simon, B., Dammann, H.G., Müller, P. (1989)
Sucralfate in the treatment of reflux esophagitis in adults: An update, Scand.J.Gastroenterol. 156:37
182. Skinner D.B., Belsey R.H.R. (1967)
Surgical management of esophageal reflux with hiatus hernia: long term results with 1030 cases. J. Thorax. Cardiovasc. Surg. 53:33
183. Skinner D.B., Klementsich P., Little A. G., DeMeester T.R., Belsey R.H.R. (1985)
Assessment of Failed Antireflux Repairs. In: Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy. Hrsg.: T.R. DeMeester, D.B. Skinner; Raven Press, New York, S. 303
184. Sloan, S., Kahrilas, P.J. (1991)
Hiatal hernias with or without a hypotensive LES predispose to stress reflux. Gastroenterology 100: A164
185. Sontag, S.J. (1990)
The medical management of reflux esophagitis; role of antacids and acid inhibition. Gastroenterol.Clin.North.Am. 19(3):683

186. Spechler, S.J. (1992)
Comparison of Medical and Surgical Therapy for Complicated Gastroesophageal Reflux Disease in Veterans. *N.Engl.J.Med.s* 326(12):786
187. Spencer, J. (1969)
Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux. *Br.J. Surg.* 54:912
188. Stanciu, C., Bennett, J.R. (1974)
Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux oesophagitis. *Gut* 15: 852
189. Stanciu, C., Bennett, J.R. (1977)
Smoking and gastroesophageal reflux. *Br.J.Med.* 3:793
190. Stanciu, C., Hoare, R.C., Bennett, J.R. (1977)
Correlation between manometric and pH tests for gastro-oesophageal reflux. *Gut* 18:536
191. Stein, H.J., DeMeester, T.R. (1993)
Indications, Technique, and Clinical Use of Ambulatory 24-Hour Esophageal Motility Monitoring. *Ann.Surg.* 217:128
192. Stein, H.J., Siewert, J.R. (1993)
Endobrachyösophagus - Pathogenese, Epidemiologie und maligne Degeneration. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 118:511
193. Stelzner, A., Lierse, W. (1978)
Weitere Untersuchungen zur Insuffizienz des Dehnverschlusses der terminalen Speiseröhre. *Langenbecks Arch.Chir.* 436/3:177

194. Stipa, S., Fegiz, G., Iacone, C., Paolini, A., Moraldi, A., deMarchi, C., Addario Cieco, P. (1989)
Belsey and Nissen operations for Gastroesophageal Reflux. *Ann.Surg.* 210:583
195. Streitz, J.M., Williamson, W.A., Ellis, F.H. Jr. (1992)
Current concepts concerning the nature and treatment of Barrett's esophagus and its complications. *Ann. Thorac. Surg.* 54:586
196. Stuart, R.C., Dawson, K., Keeling, P., Byrne, P.J., Hennessy, T.P.J. (1989)
A prospective randomized trial of Angelchik prosthesis versus Nissen fundoplication. *Br.J.Surg.* 76:86
197. Thor, K.B.A., Silander, T. (1989)
A Long-Term Randomized Prospective Trial of the Nissen Procedure Versus a Modified Toupet Technique. *Ann.Surg.* 5:719
198. Toupet A. (1963)
Technique d'oesophago-gastroplastie avec phrenogastropexie appliquee dans la cure radicale des hernies hiatales et comme complement de l'operation d'Heller dans les cardiospasmes. *Mem. Acad. Chir.* 89:394
199. Tuttle, S.G., Grassmann, M.I. (1958)
Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 98:225
200. Urschel, J.D. (1993)
Complications of Antireflux Surgery. *Am.J.Surg.* 165:68

201. van den Boom, G., Hameteeteman, W., Dallemagne, B. Ament, A.J.H.A. (1996)
Cost Effectiveness of Medical versus Surgical Treatment in Patients with Severe or Refractory Gastroesophageal Reflux Disease in the Netherlands; Scand. J. Gastroenterol. 31:1-9
202. Velasco, N., Pope, C.E., Gannan, R.M., Pope c.E. II (1982)
Gastric emptying and gastroesophageal reflux. Am.J.Surg. 144:58
203. Velasco, N., Pope, C.E., Gannan, R.M., Roberts, P., Hill, L.D.(1984)
Measurement of esophageal reflux by scintigraphy. Dog.Dix.Sci. 29:977
204. Verlinden, M. (1990)
Healing and prevention of relapse of reflux oesophagitis by cisapride. Gastreterology 98:A144
205. Vollan G., Stangeland L., Soreide J.A., Janssen C.W., Svanes K. (1992)
Long term Results after Nissen fundoplication and Belsey Mark IV Operation in patients with Reflux Oesophagitis and Stricture. Eur. J. Surg. 158 :357
206. Wamsteker H., Langerberg M.A. (1990)
The Belsey Mark-IV procedure in gastro-esophageal reflux and hiatal hernia. The Netherlands J. Surg. 42:9
207. Watson A., Jenkinson L.R., Ball C. S., Barlow A.P., Norris T. L. (1991)
A more physiological alternative to total fundoplication for the surgical correction of resistant gastro-oesophageal reflux. Br. J. Surg. 78 :1088

208. Weiser, H.F., Pace, F., Lepsien, G., Müller-Lissner, S.A., Blum, A.L., Siewert, J.R. (1982)
Gastro-ösophagealer Reflux - was ist physiologisch? Dtsch. Med. Wochenschr. 107:366
209. Wetscher G.J., Glaser K., Wieschemeyer T., Gadenstätter M., Prommegger R., Profanter C., (1997)
Tailored Antireflux Surgery for Gastroesophageal Reflux Disease: Effectiveness and Risk of Postoperative Dysphagia. World J. Surg. 21:605-610
210. Winans C.S., Harris, L.D. (1967)
Quantitation of lower esophageal sphincter competence. Gastroenterology 52:773
211. Winkelstein, A. (1935)
Peptic esophagitis. A new clinical entity. JAMA 104: 906
212. Zaninotto, G., DeMeester, T.R., Schwizer, W., Johansson, K.E., Cheng, S.C. (1988)
The Lower Esophageal Sphincter in Health and Disease. Am. J. Surg. 155:104

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Martin Fein gilt mein spezieller Dank für die freundliche Übernahme und engagierte und zuverlässige Betreuung dieser Dissertationsarbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Stephan Maximilian Freys für die Überlassung dieses Themas. In vorbildhafter Weise unterstützte er mich durch persönliches Engagement in der Durchführung dieser Dissertationsarbeit und förderte meinen medizinischen Werdegang.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Isolde Hammer, die mit großer Hilfsbereitschaft und Einsatz einen wesentlichen Beitrag zur Durchführung der prae- und postoperativen gastrointestinalen Funktionsuntersuchungen geleistet hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Sonia Nachtigäller und Dr. med. Dieter Nachtigäller, für ihre stete Unterstützung bedanken.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: **Nachtigäller**
Vorname: **Sandra**
Geburtsdatum/-ort: 18.06.1970, Hamburg

Schulbildung:

1976 – 1980 Katholische Grundschule Böhmestraße, Hamburg
1980 – 1986 Sophie-Barat-Gymnasium, Hamburg
1986 – 1987 Benson Union High-School, Arizona, USA
1987 – 1990 St. Ansgar-Gymnasium, Hamburg,
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

1990 – 1993 Universität Hamburg: Studiengang Medizin
1993 Physikum
1993 – 1997 Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1995 Erstes Staatsexamen
1996 Zweites Staatsexamen
1997 Drittes Staatsexamen

Famulaturen:

1993 Innere Medizin: KKH Miltenberg
Chirurgie: Herz-Gefäß-Chirurgie, Dr. Ip Moon Wai, Adventist
Hospital, Hong Kong
Radiologie: Dr. Eric Tsao, Hong Kong
1994 Allgemeinmedizin: Dr. Dr. Brünger, Allgemeinarzt und
Ökotrophologe, Wuppertal
1994 Dermatologie: Dermato-Chirurgische Abteilung, Prof. Dr. Roy C.
Grekin, University of California, San Francisco, USA

Praktisches Jahr:

10/96 – 02/97 Gynäkologie: Universitäts-Frauenklinik Würzburg
02/97 – 05/97 Chirurgie: Royal College of Surgeons in Dublin, Irland
06/97 – 09/97 Innere Medizin: Universitätsklinik Würzburg

Arzt im Praktikum:

01/98 – 06/99 Gynäkologie: Frauenklinik Finkenau, Hamburg

Berufliche Tätigkeit:

07/99 – 03/03 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe,
Allgemeines Krankenhaus Barmbek, Hamburg
03/2003 Facharztprüfung: Gynäkologie und Geburtshilfe
seit 03/2003 Anstellung als Fachärztin,
Allgemeines Krankenhaus Barmbek, Hamburg

Hamburg, den 16.11.2003

