

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Der Duodeno-Gastro-Ösophageale
Reflux (DGER) - Notizen vom Kongreß
der O.E.S.O, Paris, September 2003**

Merio R

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2003; 1 (2), 37-40

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

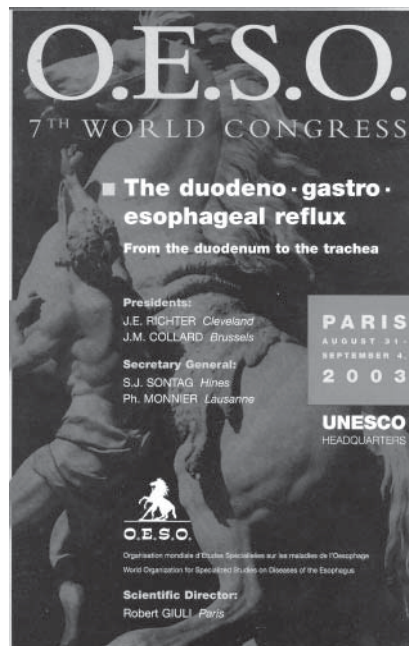
P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

DER DUODENO-GASTRO-ÖSOPHAGEALE REFLUX (DGER) – NOTIZEN VOM KONGRESS DER O.E.S.O., PARIS, SEPTEMBER 2003

Der siebente internationale Kongreß der O.E.S.O., der World Organization for Specialized Studies on Diseases of the Esophagus, wurde dem gesamten Refluxgeschehen vom Duodenum bis zu Larynx und Trachea gewidmet. Eine Reihe von namhaften Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Refluxkrankheit war anwesend: Unter der Präsidentschaft von Joel E. Richter aus Cleveland referierten unter anderen P. O. Katz aus Philadelphia, die Chirurgen Tom DeMeester aus Los Angeles und J. M. Collard aus Brüssel, D. O. Castell, M. Vaezi, D. Sifrim und J. Tack aus Leuven, E. Klinkenberg-Knol und Stuart Spechler aus Dallas.

Daß Duodenalbestandteile wie vor allem Galle und Trypsin in den Magen und auch in den Ösophagus refluieren, ist lange bekannt. Physiologischerweise fließt Duodenalsaft vor allem nachts und postprandial in den Magen zurück und während der Phase III des interdigestiven migrierenden Motorkomplexes (IMMC) erfolgt der Transport der refluieren Materialien aus dem Magen zurück ins Duodenum. Es gibt hierbei keine befriedigenden Daten darüber, ab wann ein pathologisches Ausmaß dieser duodenogastralen Refluxaktivität vorliegt.

Ebenso gibt es einen physiologischen Reflux von Magensaft in den Ösophagus, der bei Gesunden ebenfalls vor allem 2 bis 3 Stunden nach den Mahlzeiten auftritt. Für den sauren Reflux in den Ösophagus gibt es Normwerte, die sich vor allem auf die Zeit, in der im Ösophagus ein pH-Wert < 4 herrscht, aber auch auf Summen-Werte wie den DeMeester-Score beziehen. Tatsächlich ist nicht exakt zu sagen, wieviel gastroösophagealer Säure-Reflux normal ist, erkennbar einerseits an der breiten Streuung von zum Teil altersbezogenen Normalwerten als auch an den verschiedenen Refluxaktivitäten, die beim einzelnen Patienten zu Beschwerden führen können. Letztlich bleibt eine rein quantitative Beurteilung unzureichend und eine zeitli-



che Beschwerde-Reflux-Assoziation sollte überprüft werden.

Auch die rein quantitative Beurteilung des DGER wird schwierig sein; es hat sich gezeigt, daß Gallebestandteile weit überwiegend gemeinsam mit saurem Magensaft in den Ösophagus refluieren und somit ist anzunehmen, daß es auch hierfür einen breiten Normalbereich gibt. Als normal wird ein DGER gemessen über die Bilirubin-Absorption von 1,8–6,9% der Meßzeit mit bis zu 24 Gallereflux-Ereignissen angegeben; je nach Studie sind 0–7% der nicht-sauren (Galle-) Refluxes mit Symptomen assoziiert, wodurch eine symptomorientierte Beurteilung nicht möglich erscheint.

Was wir wissen, ist, daß Gallebestandteile, insbesondere die Gallensäuren, toxisch für Epithelien sein können. Ihre Toxizität hängt vom Konjugationszustand der Gallensalze und vom pH-Wert des Milieus ab, in dem sie sich befinden. Möglicherweise haben Gallensäuren eine Bedeutung in der Entstehung der Barrett-Metaplasie und Dysplasie des Ösophagus, da der Anteil an konju-

gierten Gallensäuren im Refluat, die bei einem pH < 4 toxisch sind und zu einer COX-2-Expression führen können, mit dem Grad der Dysplasie ansteigt. Dazu ist anzumerken, daß Patienten mit Barrett-Ösophagus meist auch eine ausgeprägte saure Refluxaktivität aufweisen und man eine mögliche toxische Wirkung der Gallenbestandteile vor allem im Syngismus mit Säure annimmt.

Für eine Bedeutung der Galle in der Karzinomentstehung spricht die im Tiermodell gefundene deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus nach Entfernung des gesamten Magens sowie die Beobachtung einer Erhöhung der Inzidenz von Adenokarzinomen nach Cholezystektomie, was beides zu einer vermehrten Gallerefluxaktivität führt. Es gibt auch Berichte von einem Stop der Barrett- und Ösophagitis-Progression nach duodenaler Switch-Operation und folgendem weitgehendem Ausschalten des Gallereflux (Montgomery). Dagegen sprechen die relativ niedrigen Gallekonzentrationen im ösophagealen Refluat, die im Tierversuch gefundenen Schleimhaut-toxischen Konzentrationen von 1 mmol/Liter lagen deutlich höher.

Widersprüchliches wird über die Toxizität der einzelnen Gallensalze (GS) berichtet. Der kritische pH für eine schädigende Wirkung der GS wird meist zwischen 4 und 7 angegeben, im ösophagealen Refluat finden sich dagegen hauptsächlich konjugierte GS, die nur im sauren pH toxisch sein sollten. Wahrscheinlich ist, daß nur ein pH-Wert unter 2, wie er im Magen im Nüchternzustand weitgehend vorherrscht, durch eine Degradierung der Gallensäuren vor deren toxischer Wirkung schützt. Sicherlich können Gallensäuren abhängig von pH und Konjugationszustand auch ohne andere Zusatzstoffe toxisch sein. Beim Menschen ist jedoch in der klinischen Praxis kein relevanter Gallensäure-induzierter Mukosa-Schaden ohne Säure, Trypsin oder Pepsin zu erwarten (Bremner).

Trypsin-Inhibitoren zeigten sich jedenfalls bei Patienten nach Gastrektomie als wirksam, indem sie zu einer Abnahme der Entzündungszeichen im Ösophagus, aber nicht zu einer Abheilung führten.

Die typischen Beschwerden der Refluxkrankheit wie Sodbrennen sind fast ausschließlich von Magensäure ausgelöst, die mitrefluierende Galle spielt bei der Symptom-Entstehung – wenn überhaupt – eine kleine Rolle, obgleich von seltenen Fällen berichtet wird, wo überwiegend nicht-saurer Bilirubin-hältiger Reflux zu Beschwerden führt. Bei diesen Beschwerden handelt es sich aber nicht um Sodbrennen, eher scheint dabei ein größeres Volumen des Refluats und die mehr nach proximal fortschreitende Refluxaktivität die größere Rolle zu spielen als die Gallebestandteile selber, wie auch D. Sifrim anmerkte.

Der physiologische Rücktransport (Clearance) refluiert Galle aus dem Ösophagus dauert bei Patienten mit schwerer Refluxerkrankung deutlich länger als die des sauren Sekrets. Es sind bei diesen Patienten vor allem die effektiven Ösophaguskontraktionen vermindert (Tack).

Manometrisch finden sich beim Longsegment-Barrett deutlich niedrigere Kontraktions-Amplituden im Ösophaguskörper mit niedrigeren Ruhedrücken im unteren Ösophagus-sphinkter als bei Ösophagitis und bei Gesunden. Nicht-fortgeleitete oder fehlende Kontraktionen sind bei allen Barrett-Formen als auch bei der Ösophagitis häufiger als bei Gesunden. Mittal aus San Diego berichtete über den Einsatz von ösophagealer Endosonographie in der Diagnostik von sensomotorischen Ösophaguserkrankungen, die sich ja auch mit refluxartigen Symptomen manifestieren können. Langdauernde Kontraktionszustände der ösophagealen Längsmuskulatur und Muskelhypertrophie, die sich im US als Wandverdickung zeigen und mit dem Vorkommen von

nicht-kardialen Thoraxschmerzen zusammenhängen, zeigen sich nicht in der Standard-Manometrie. Wandverdickungen werden auch bei der Refluxösophagitis gefunden und korrelieren im unteren Ösophagus-sphinkter negativ mit dem Ruhetonus und positiv mit dem Restdruck beim Schlucken, was bedeutet, daß eine Wandverdickung mit einer Funktionsstörung einhergeht (Kawamura). Wandverdickungen mit Muskelhypertrophie finden sich am stärksten ausgeprägt bei Achalasie, abnehmend dann auch bei diffusen ösophagealen Spasmen (DES) und beim Nußknacker-Ösophagus.

Vom Ergebnis einer pH-Metrie kann zwar nicht auf das Vorliegen von Ösophagitis oder Barrett-Ösophagus geschlossen werden, beim Longsegment-Barrett finden sich jedoch deutlich höhere ösophageale Säureexpositionszeichen und ein Zusammenhang zwischen der Länge des metaplastischen Segments und der Säureexpositionszeit dürfte auch bestehen. Dasselbe gilt für Ergebnisse der Bilitec-Messung.

Bei Säurereizung der ösophagealen Schleimhaut und Ausbildung einer Ösophagitis kommt es zur Freisetzung von IL-6 (während die *Helicobacter pylori*- (Hp-) induzierte Inflammation im Magen mit einer IL-8-Induktion einhergeht) aus der Mukosa, was zu einer Produktion von H₂O₂ im Muskel und in der Folge zu einer motorischen Dysfunktion führt (Biancani). Der epidermale Wachstumsfaktor EGF aus dem Speichel und den submukösen Drüsen im Ösophagus hat eine wichtige Bedeutung für die Aufrechterhaltung der normalen Motilität

und neben der Bikarbonatsekretion auch für die Integrität des Epithels.

Nur 33–37 % der postprandialen Refluxes sind beim Gesunden sauer, weisen somit einen pH < 4 auf, somit können hier pH-metrisch die meisten Refluxereignisse nicht erfaßt werden. Auch bei Refluxkranken weisen nur etwa die Hälfte der Refluxereignisse einen pH < 4 auf, bei den übrigen Refluxereignissen kommt es entweder zu sog. kleineren pH-Abfällen um 1 bis 3 pH-Stufen vom Ausgangswert oder keinen pH-Abfällen (Tack). Es zeigt sich bei diesen Patienten weit überwiegend ein gemischter Reflux aus Säure und Bilirubin, nur 10 % der Refluxereignisse waren nicht-sauer und enthielten Galle.

Diagnostisch ist zum instrumentellen Repertoire der Refluxdiagnostik wie Gastroskopie, pH-Metrie, Manometrie und Bilitec-Messung nun auch die kombinierte pH-Impedanz-Sonde (Sandhill Scientific, multiple intraluminale Impedanzmessung) auf den Markt gekommen, mit der jegliche ösophageale Refluxaktivität – saure wie nicht-saure – erfaßt werden kann. Das sondenfreie BRAVO pH-Metrie-System, die im Ösophagus endoskopisch fixierte pH-Metrie-Kapsel, bringt sicher für den Patienten wesentliche Vorteile und ihr vermehrter klinischer Einsatz wäre bei hoffentlich sinkenden Preisen (derzeit bei etwa 180–200 Euro pro Kapsel) wünschenswert.

In der Diagnostik der extraösophagealen Manifestationen der GERD wie chronischer Husten, Asthma oder Laryngitis werden einerseits pH-Sonden mit 2 Elektroden im distalen und proximalen Ösophagus, aber auch mit einer zusätzlichen Elektrode im Pharynx, z. B. von Kollegen wie D. O. Castell, verwendet. Man kann davon ausgehen, daß ein vermehrter proximaler Reflux die Wahrscheinlichkeit für Symptome im HNO-Bereich einerseits und für ein Ansprechen auf Anti-Refluxtherapie andererseits erhöht (Castell).

Tabelle 1: Ösophagealer Reflux

1. Saurer Reflux (pH < 4)
2. Superponierter saurer Reflux oder Rereflux (bei pH < 4 kommt es zu weiteren pH-Abfällen)
3. Schwach saurer Reflux (pH zwischen 4 und 7)
4. Nicht-saurer Reflux (ab pH 7)

Bei der Diagnose der GERD wie auch der extraösophagealen Manifestationen weist Murray aus Rochester darauf hin, daß in der pH-Messung natürlich immer eine Assoziation zwischen Beschwerden und Reflux-episoden gesucht und überprüft werden sollte. Es hat sich gezeigt, daß Patienten mit chronischem Husten nur etwa 10 % der tatsächlichen Husten-episoden während der Messung angeben und Husten natürlich wiederum Reflux auslösen kann. Somit sind Parameter wie die Symptom-Assoziations-Wahrscheinlichkeit, die für die Dokumentation anderer Reflux-bedingter Beschwerden sehr nützlich sind, für die Messung bei Patienten mit chronischem Husten nicht so hilfreich.

Die sog. Reflux-Gastritis wird histologisch nicht als spezifische Krankheitsentität betrachtet, ebenso wie man aus der Anwesenheit von Galle im Magen des nüchternen Patienten nicht auf einen vermehrten DGR schließen kann. Dieses Bild einer chemischen Gastritis, welche durch besonders wenig Entzündungszellen in der Mukosa gekennzeichnet ist, kann durch verschiedene Faktoren wie Schmerzmittel (NSAR), Acetylsalicylsäure, Eisen-Medikation und Alkohol verursacht werden (Chejfec).

Wie es mit der Indikation einer säure-suppressiven Therapie oder einer Fundoplikatio beim oligo- oder asymptomatischen Barrett-Patienten aussieht, wird kontroversiell beurteilt. Da noch keine eindeutigen Daten über einen Erfolg einer konservativen wie auch chirurgischen Therapie in der Prophylaxe maligner Veränderungen im Ösophagus oder einer Progression des Barrett vorliegen, gibt es hier keine konsensuale Empfehlung. Zur konkreten Frage, ob eine säure-suppressive Therapie der Entstehung des ösophagealen Adenokarzinoms vorbeugen kann, äußern sich die Experten eher zustimmend, ganz geklärt ist das Thema aber nicht. Joel Richter klärt seine Patienten über diese Situation auf, fragt sie, ob sie

eine hochdosierte Protonenpumpenhemmer- (PPH-) Therapie durchführen wollen, deren Erfolg dann auch pH-metrisch kontrolliert werden muß. Es sind hierbei auch die Kosten einer generellen Therapie bei einer – wie man mittlerweile weiß – nicht unbe-trächtlichen Population von Barrett-Patienten zu berücksichtigen. In den USA werden aber wahrscheinlich bald PPHs rezeptfrei in den Apotheken erhältlich sein.

Eine zweimal tägliche Gabe von Protonenpumpenhemmern führt durch eine Verminderung der Sekretion und damit des Sekretvolumens im Magen zu einer Abnahme des DGER sowie des proximalen, nicht distalen DGR. PPH haben keine klinisch relevante Wirkung auf die gastrointestinale Motilität, höchstens eine prokinetische Tendenz im Magenantrum könnte angeführt werden. Unter Protonenpumpenhemmer-Therapie kann es abhängig vom erreichten pH-Anstieg zu einer bakteriellen Kolonisierung (Aerobier und Anaerobier) des Magens kommen, was eine Dekonjugation der refluierten Gallensäuren zur Folge hat. Diese, z. B. Deoxycholsäure, sind toxischer, bewirken bei den Mukosa-Zellen oxidativen Stress und können dadurch über eine DNA-Schädigung und Mutationen sowie eine Hemmung der Apoptose als Promotor für gastrointestinale Malignome wirken. *Helicobacter pylori* hat keinen Einfluß auf die motorische Funktion im Gastrointestinaltrakt und seine Eradikation wirkt sich nicht auf den DGER aus. Wohl aber nimmt der Säuregehalt des Magens nach Eradikation des H.p. abhängig von dessen Kolonisationsmuster oft deutlich zu, was bei vielen Patienten auch zu einer Zunahme des GER führt. H.p. könnte einen protektiven Effekt bei der Subgruppe von GER-Patienten mit niedriger Säureproduktion und Corpus-betonter Gastritis haben, bei höhergradigen Dysplasien im Barrett-Ösophagus war kein cag-A-pos. H.p. im Magen nachweisbar. Die Eradikation des H.p. als generelle Karzinom-Prophylaxe ist derzeit keinesfalls be-

wiesen, es könnte höchstens eine kleine Subgruppe profitieren (Familienanamnese). Die Resultate zum Effekt des H.p. auf die Entstehung von Atrophie und intestinaler Metaplasie sind widersprüchlich (Peitz, Magdeburg).

Bezüglich der Behandlung von extraösophagealen Manifestationen der Refluxkrankheit wie chronischem Husten scheint eine Therapie mit 2–3 x tgl. PPH in Standarddosis meist schon nach 1 Woche Resultate zu zeigen, falls die Beschwerden tatsächlich GERD-assoziiert sind. Ein Therapieerfolg kann aber auch länger dauern, so daß die Behandlung erst nach 8–12 Wochen abgebrochen werden sollte, wenn sich bis dahin kein Erfolg einstellt. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, daß chronischer Husten meist multifaktoriell ist.

Vaezi berichtet von eigenen Erfolgen mit 2 x täglicher PPH-Therapie, die den sauren wie auch den Gallereflux verminderte, wo es bei chronischer Reflux-Laryngitis nach 4 Wochen zu einer Ansprechrquote von 67 % kam. Die übrigen Daten zur Therapie der Reflux-Laryngitis oder Laryngitis posterior sprechen jedoch nicht so überzeugend für die Erfolgsaussichten der PPH-Therapie. Wong aus Washington betont, daß die üblichen PPH-Therapien nicht immer ausreichend säuresuppressiv wirken. Auch in höherer Dosis findet sich bei einem Teil der Patienten bis zur Hälfte der Meßzeit ein pH < 4. Zusätzlich wissen wir, daß es auch bei pH-Werten zwischen 3 und 6 zu Beschwerden wie Sodbrennen kommen kann. Diese Limitationen müssen bei einer Probetherapie bedacht werden. Die Wirkung von H₂-Blockern vor dem Schlafengehen hat sich als hilfreich bei Patienten gezeigt, die unter 2 x täglicher PPH-Therapie nachts noch einen niedrigen pH-Wert im Magen und einen pathologischen GER haben. Zu der vorbekannten Tachyphylaxie der H₂-Blocker kommt es nicht bei allen Patienten, wie Richter berichtet, sondern bei 22 % bleibt der Effekt erhalten, diese können auch lang-

fristig von einer solchen Therapie profitieren. Bei den übrigen könnte eine intermittierende Gabe erwogen werden. Jan Tack verweist auch auf die Möglichkeit einer Therapie des DGER mit dem GABA B-Agonisten Baclofen (3 x 10 mg) als Alternative zu hochdosierten PPHs und Prokinetika bei ausgewählten Patienten mit substantiellem, therapieresistentem, nicht-saurem oder Gallereflux. Baclofen vermindert die zu GER führenden transienten Relaxationen des unteren Ösophagusphinkters, es ist aber bei 1 von 7 Patienten mit Neben-

wirkungen zu rechnen. Anekdotische Berichte gibt es zur Therapiemöglichkeit des DG(E)R mit Ursodesoxycholsäure, Cholestyramin und Sucralfat.

Abschließend ist noch die Präsentation des neuen PPH Tenatoprazol anzuführen, welcher laut ersten Ergebnissen eine etwas bessere nächtliche Wirksamkeit haben könnte, was aber noch einer ausreichenden Bestätigung bedarf.

Denjenigen, die sich einer gewissen Konfusion beim Thema Gallereflux

nicht verwehren können, sei der Ausspruch von André Smout gewidmet: „I hate this *duodeno-gastro-esophageal reflux*“. Ebenso wie viele Fragen zu diesem Thema muß die tiefere Bedeutung dieses Ausspruchs offen gelassen werden.

Korrespondenzadresse:

*Dr. René Merio
1. Medizinische Abteilung,
Krankenhaus Lainz
A-1130 Wien,
Volkersbergenstraße 1
E-mail: rene.merio@wienkav.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)