

**Aus dem Zentrum der Kinderheilkunde  
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe–Universität  
Frankfurt am Main**

**Pathogenetische Faktoren der  
Reflux–assozierten chronischen Erkrankung der Lunge:  
Die Magenentleerungszeit**

**Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

**Inaugural–Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe–Universität  
Frankfurt am Main**

**vorgelegt von  
Tim Piepho  
aus Dortmund**

**Frankfurt am Main, 2004**

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter  
Referent: Priv. Doz. Dr. med. P. Ahrens  
Koreferent: Prof. Dr. med. W. F. Caspary

Tag der mündlichen Prüfung: 27. September 2004

## Inhaltsverzeichnis:

### **1 Einleitung und Problemstellung**

### **2 Gastroösophagealer Reflux**

#### 2.1 Physiologische Grundlagen

2.1.1 Physiologische Funktion des Ösophagus

2.1.2 Antirefluxmechanismen

#### 2.2 Pathophysiologie

2.2.1 Verzögerte Magenentleerung

2.2.2 Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters

2.2.3 Gestörte ösophageale Säureclearance

#### 2.3 Symptome und Krankheitsbilder

#### 2.4 Diagnostik

2.4.1 pH–Metrie

2.4.2 Obere Magen-Darm-Passage

2.4.3 Magenentleerungsszintigraphie

2.4.4 Bestimmung der Magenentleerungszeit mit einem <sup>13</sup>C–Acetat-Atemtest

2.4.5 Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage (fettbeladene Makrophagen)

2.4.6 Ösophagoskopie / Gastroskopie

2.4.7 Weitere diagnostische Techniken

#### 2.5 Therapie

2.5.1 Allgemeinmaßnahmen

2.5.2 Medikamente

2.5.3 Operationen

2.5.4 Weitere Therapiemöglichkeiten

### **3 Studie**

#### 3.1 Patientenkollektiv

#### 3.2 Bestimmung der Magenentleerungszeit

3.2.1 Magenentleerungsszintigraphie

3.2.2 Bestimmung der Magenentleerungszeit per  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest

3.2.3 Auswertung der Messergebnisse

3.2.4 Messergebnisse

3.3 weitere Untersuchungen

3.3.1 pH-Metrie

3.3.2 Obere Magen-Darm-Passage

3.3.3 Fettbeladene Makrophagen der Lunge

3.4 Statistische Methoden

## **4 Ergebnisse**

4.1 Ergebnisse des  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtests

4.2 Vergleich zwischen der Magenentleerungszeit und den fettbeladenen Makrophagen der Lunge

4.3 Vergleich zwischen der Magenentleerungszeit und der obere Magen-Darm-Passage

4.4 Vergleich zwischen der Magenentleerungszeit und der pH-Metrie

4.5 Diagnosestellung

## **5 Diskussion**

## **6 Zusammenfassung**

## **7 Summary**

## **8 Literatur**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

**Ehrenwörtliche Erklärung**

### **Tabellenverzeichnis:**

- 3.1.1 Allgemeine Patientendaten
- 3.1.2 Verteilung der Einweisungsdiagnosen
- 3.2.4.1 Statistische Parameter der szintigraphischen und der per  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest bestimmten Magenentleerungszeit
- 3.3.1.1 Grenzwerte der pH-Metrie für unterschiedliche Messwerte und Messorte
- 4.2.1 Prozentuale Verteilung der fettbeladenen Makrophagen
- 4.3.1 Verteilung der Befunde der oberen Magen-Darm-Passage
- 4.4.1 Statistische Daten des distalen pH-Metrie Kanals
- 4.4.2 Statistische Daten des proximalen pH-Metrie Kanals
- 4.4.3 Verteilung der pH-Metrie Ergebnisse
- 4.5.1 Diagnose nach allen Untersuchungen
- 4.5.2 Verteilung der pathologischen Messergebnisse bei allen Kindern mit Empfehlung der operativen Versorgung

### **Abbildungsverzeichnis:**

- 2.4.1.1 Normale 24 Stunden pH-Metrie
- 2.4.1.1 Pathologische 24 Stunden pH-Metrie
- 2.4.2.1 Pathologische obere Magen-Darm-Passage
- 2.4.3.1 Computerauswertung nach szintigraphischer Messung einer normalen Magenentleerungszeit
- 2.4.3.2 Computerauswertung nach szintigraphischer Messung einer verzögerten/pathologischen Magenentleerungszeit
- 2.4.5.1 Bronchoskopischer Normalbefund der Trachea
- 2.4.5.2 Bronchoskopischer Befund bei chronischer Aspiration
- 2.4.5.3 Mikroskopisches Bild eines fettbeladenen Alveolarmakrophagen
- 3.2.4.1 Verteilung der Magenentleerungszeiten (Darstellung in Boxplot)
- 3.2.4.2 Beziehung zwischen den im  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest und in der Szintigraphie bestimmten Magenentleerungszeiten

- 4.1.1 Darstellung der Magenentleerungszeit per <sup>13</sup>C-Acetat-Atemtest bei 20 Kindern
- 4.2.1 Darstellung der Beziehung zwischen dem prozentualen Anteil fettbeladener Makrophagen und der Magenentleerungszeit
- 4.3.1 Darstellung der Beziehung zwischen dem Ergebnis der oberen Magen-Darm-Passage und der Magenentleerungszeit
- 4.4.1 Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Refluxe am distalen Kanal und der Magenentleerungszeit
- 4.4.2 Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Refluxe am proximalen Kanal und der Magenentleerungszeit
- 4.4.3 Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzeit pH<4 am distalen Kanal und der Magenentleerungszeit
- 4.4.4 Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzeit pH<4 am proximalen Kanal und der Magenentleerungszeit
- 4.4.5 Darstellung der Beziehung zwischen der Anzahl der Refluxe länger als 5 min am distalen Kanal und der Magenentleerungszeit
- 4.4.6 Darstellung der Beziehung zwischen der Anzahl der Refluxe länger als 5 min am proximalen Kanal und der Magenentleerungszeit

**Abkürzungsverzeichnis:**

GÖR	gastroösophagealer Reflux
LLAM	fettbeladene Alveolarmakrophagen (lipid laden alveolar macrophages)
MEZ	Magenentleerungszeit
oMDP	obere Magen-Darm-Passage
uÖS	unterer Ösophagussphinkter

## **1 Einleitung und Problemstellung**

Chronische Erkrankungen der Lunge im Kindesalter wie beispielsweise Asthma bronchiale oder rezidivierende Bronchitiden können durch verschiedene pathogenetische Faktoren bedingt sein. Ein wichtiger Auslöser ist ein bestehender gastroösophagealer Reflux (GÖR). Die Beziehung zwischen einem GÖR und Erkrankungen der Lunge sind von verschiedenen Autoren gezeigt und bewiesen worden (Johnson 2000; Orenstein 1988). Die Inzidenz wird mit 1 : 300 bis 1 : 500 angegeben.

Typische Leitsymptome eines GÖR im Erwachsenenalter sind vor allem Schmerzen sowie retrosternales und epigastrisches Brennen (Müller-Lissner 1989).

Im Gegensatz zu Erwachsenen steht bei Kindern mit einem GÖR zum einen das chronisch rezidivierende Erbrechen mit einer Häufigkeit von 86 % und respiratorische Symptome mit 51 % im Vordergrund (Behrens 1992; Herbst 1981). Als Maximalvariante eines GÖR ist das Rovinalta Syndrom bekannt. Hier besteht neben einer hypertrophischen Pylorusstenose eine Hiatushernie. Die klinische Manifestation erfolgt meist in den ersten Lebenswochen.

Fehlt das Leitsymptom „Erbrechen“ wird die Diagnosestellung häufig deutlich erschwert. Bei dieser „gastroenterologisch stillen Aspiration“ sind die pulmonalen Symptome meist allein vorhanden und gastroösophageale Beschwerden nicht feststellbar (Buts 1986).

Als pathologisches Korrelat, dass einen pulmonalrelevanten GÖR verursachen kann, sind unterschiedliche Faktoren und auch Ansichten publiziert. Einen noch undefinierten Stellenwert in diesem Rahmen hat die verlängerte Magenentleerungszeit (MEZ) (Cunningham 1991; Soykan 1997; Velasco 1982).

Für die unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Therapieansätze (medikamentöse Behandlung, operative Sanierung) ist jedoch eine bestmögliche Abklärung der Ursache eines GÖR wichtig, um das jeweilige auf das einzelne Kind abgestimmte Verfahren zu wählen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, bei Kindern mit rezidivierenden Erkrankungen der Lunge, bei denen der Verdacht einer Assoziation mit einem chronischen GÖR bestand, die MEZ zu bestimmen und die ermittelten Ergebnisse mit weiteren

Diagnostika zu vergleichen. Hierfür wurde neben der szintigraphischen Bestimmung der MEZ auch eine Meßmethode mit einem  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest eingesetzt.

Folgende Fragen wurden untersucht:

Besteht ein Zusammenhang zwischen der MEZ und anderen diagnostischen Methoden bei Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen verursacht durch einen GÖR ?

- Vergleich zur 2-Punkt-pH-Metrie
- Vergleich zur Anzahl fettbeladener Makrophagen der Lunge (LLAM)
- Vergleich zur oberen Magen-Darm-Passage (oMDP)

Erscheint es sinnvoll die bisherigen Therapiestrategien und Empfehlungen aufgrund der Ergebnisse zu variieren ?



## **2 Gastroösophagealer Reflux**

### **2.1 Physiologische Grundlagen**

#### **2.1.1 Physiologische Funktion des Ösophagus**

Der Ösophagus ist ein Transportorgan, in dem weder Verdauung noch Resorption stattfinden. Zusammen mit der Mundhöhle und dem Pharynx bildet er die Einheit, die einen Bolus in den Magen transportiert.

Je nach Zwerchfellstand und Kontraktionszustand der Muskelwand ist der Ösophagus unterschiedlich weit. Mit insgesamt 25 – 30 cm Länge beim Erwachsenen kann der Ösophagus in drei funktionelle Abschnitte unterteilt werden:

- Der obere Ösophagussphinkter ist eine ca. 2 – 4 cm lange Zone, die beim Schlucken erschlafft und neuronal kontrolliert wird. Sie ist die engste Stelle des Ösophagus und ist in Ruhe verschlossen. Neben der Füllung von Venenplexus sorgt vor allem der Musculus constrictor pharyngis inferior für die Sphinkterwirkung. Während des Schluckaktes kommt es zur Erschlaffung, so dass Speisen ungehindert passieren können.
- Der sich anschließende Teil ist der Corpus ösophagei, welcher sowohl neuronal als auch endogen gesteuert wird. Der Transport erfolgt hier durch peristaltische Wellen.
- Der untere Teil des Ösophagus wird vom unteren Ösophagussphinkter (uÖS) begrenzt.

Der Übergang in den Magen im Bereich des Pars abdominalis ist in Ruhe immer verschlossen, wobei ein Ruhedruck von ca. 18 – 25 mmHg besteht. Es wird somit in dieser Zone unter normalen Umständen ein GÖR verhindert.

Vor allem neurogene, myogene und hormonale Faktoren beeinflussen den Druck des unteren Ösophagussphinkters. Unter der Kontrolle des Nervus vagus kommt es zur Erschlaffung wobei hier das vasoaktive intestinale Polypeptid als Neurotransmitter fungiert.

Doch auch Sekretin, Glukagon, glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid und Progesteron können den Tonus herabsetzen. Im Gegensatz hierzu können

Gastrin, Substanz P, pankreatisches Polypeptid, Motilin, Adiuretin sowie Angiotensin II den Sphinkterdruck erhöhen.

### **2.1.2 Antirefluxmechanismen**

Die gastroösophageale Refluxbarriere beruht vereinfacht dargestellt auf der Interaktion von drei unterschiedlichen Komponenten: Dies ist zum einen ein Klappenmechanismus (uÖS), eine Pumpenfunktion (Ösophagus) und ein Reservoir (Magen) (Galmiche 1995).

Der uÖS am Übergang in den Magen ist in Ruhe verschlossen. Hier ist jedoch die Sphinkterwirkung nicht mit einem ringförmigen Muskel wie zum Beispiel am Blasenausgang zu erklären. Mehrere Mechanismen verhindern durch synergetische Eigenschaften die Regurgitation von saurem Mageninhalt:

Unterschiedliche Druckverhältnisse im thorakalen und abdominellen Bereich des Ösophagus führen zu einem „funktionellen Kardiasphinkter“. Während im abdominellen Teil ein positiver Druck herrscht, befindet sich im thorakalem Anteil des Ösophagus ein negativer Druck, da hier die Druckverhältnisse gleich mit denen des Thorax und somit während der Inspiration negativ sind.

Zusätzlich ist durch die spezielle Bauweise des terminalen Ösophagus ein so genannter „Wringverschluss“ für die Sphinkterleistung verantwortlich. Durch die spezielle Anordnung der Muskelzüge entsteht bei ausreichender Längsspannung des Ösophagus ein Verschluss. Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Fixation des Ösophagus im Zwerchfell. Dies wird vor allem durch die Fusion zwischen der oberen und unteren Zwerchfellfaszie erreicht. Hierbei kommt es zur Bildung der ringförmigen Membrana phrenico-oesophagealis (Laimer-Membran). Von dieser ziehen stark dehnbare Bindegewebsfasern zum abdominellen Anteil des Ösophagus und fixieren ihn elastisch im Hiatus oesophageus. Beim Schluckakt wird der Magen nach oben gezogen, so dass sich der Ösophagus verkürzt und der Verschlussmechanismus öffnet.

Als weitere Faktoren für den Sphinkterapparat werden die schräge Mündung in den Magen, die Knickung des ventralen Teils der Speiseröhre und die Schlingenfasern im Magenwinkel genannt.

Weitere Antirefluxmechanismen sind der Hißsche Winkel und die Schleimhautrosette am Übergang zum Magen. Auch eine rechtzeitige Magenentleerung dient als Refluxschutz.

Fließt Mageninhalt in den Ösophagus, so wird durch eine Clearancefunktion der Ösophagus gereinigt und das Refluat zurück in den Magen transportiert. Hierfür ist zum einen die ösophageale Peristaltik zusammen mit der Schwerkraft zuständig und zum anderen wird durch verschluckten Speichel das Refluat gewaschen und durch Bikarbonat neutralisiert.

## **2.2 Pathophysiologie**

Für die Entstehung von GÖR Erkrankungen wird ein multifaktorielles Geschehen diskutiert. Richter nennt hierbei einen verminderten uÖS-Druck, eine verminderte Leistung der Clearancefunktion des Ösophagus, eine pathologische Sekretion und Entleerung des Magens, Schädigungspotential des Refluats sowie die Resistenz der Ösophagusschleimhaut gegenüber schädigenden Noxen als Faktoren, die eine gastroenterologische Reflux Erkrankung ermöglichen (Richter 1997).

Auch bei gesunden Personen sind pathologische Refluxepisoden nachweisbar ohne das jedoch eine klinische Relevanz besteht.

### **2.2.1 Verzögerte Magenentleerung**

Eine pathologische Magenentleerungszeit kann zu einem Anstieg des Druckes im Magen führen. Hierdurch wird der Druckgradient zwischen Magen und Ösophagus verändert, so dass der Sphinkterdruck überwunden werden kann und Mageninhalt regurgiert wird (Richter 1994; Schwizer 1989). Neben physiologischen Veränderungen können auch die Partikelgröße, Konsistenz, Viskosität, Proteinzusammensetzung und der Fettgehalt der Nahrung die Magenentleerung verzögern.

Hillemeier et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Magenentleerung einer flüssigen Mahlzeit bei Kindern mit bekanntem GÖR verlängert ist und auch eine

Relation zur Schwere der Erkrankung besteht. Primäre pathogenetische Ursachen für eine verlängerte MEZ können Dysfunktionen in der motorischen Funktion des Magenfundus als auch Obstruktionen im Bereich des Magenausgangs sein (Cucchiara 1997; Hillemeier 1981; Parkman 1997; Soykan 1997). Auch bei Erwachsenen mit typischer Reflux-Symptomatik sind verzögerte Magenentleerungszeiten vermehrt zu finden. (Maddern 1985a; McCallum 1986). Bisherige Studien zeigen, dass ca. 50 % der Kindern mit diagnostiziertem GÖR eine pathologische MEZ haben (Cunningham 1991; Soykan 1997; Velasco 1982).

### **2.2.2 Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters**

Durch einen ungenügenden Verschluss des uÖS kann Mageninhalt aufsteigen und in den Ösophagus gelangen, so dass schon früh einem verminderten uÖS Druck bei der Pathogenese eines GÖR eine wichtige Rolle angedacht wurde (Christie 1978). Dodds et al. zeigten, dass der uÖS auch spontan erschlaffen kann, ohne dass der Patient schluckt. Auch hierdurch wird ein Reflux von saurem Mageninhalt möglich. Bei erhöhtem abdominellen Druck und niedrigem Ruhedruck des uÖS kann ebenfalls ein Reflux stattfinden (Dodds 1988).

Bei gesunden Personen kommt es während des Schlafens zu kurzfristigen verringerten uÖS Drücken. Diese werden von einem Schluckakt gefolgt, so dass aufsteigender Mageninhalt wieder in den Magen transportiert wird (Dent 1980).

### **2.2.3 Gestörte ösophageale Säureclearance**

Abnorme Kontraktionsabläufe im Ösophagus und somit eine unzureichende Peristaltik, die für eine verminderte Rückbeförderung von Mageninhalt verantwortlich ist, erhöht die Wahrscheinlichkeit des Aufsteigens von Refluat nach Regurgitation.

Auch eine verminderte Schluckfrequenz und ein vermindertes Speichelvolumen können in einer unzureichenden ösophagealen Clearance resultieren (Sondheimer 1988a).

## 2.3 Symptome und Krankheitsbilder

Die Symptomatik der durch GÖR verursachten Krankheitsbilder ist vielgestaltig. Als typisches Leitsymptom eines GÖR mit gastroenterologischer Symptomatik im Kindesalter besteht meist rezidivierendes Erbrechen und hierdurch bedingt Gedeihstörungen sowie Dystrophie. Bei den vielfältigen Möglichkeiten der Symptome kann das Erbrechen als Spitze des Eisberges bezeichnet werden (Vandenplas 2000). Doch auch Hämatemesis, chronische Anämie, Herzschmerz sowie Dysphagie (Christie 1978) treten in diesem Zusammenhang auf. Durch den Kontakt des sauren Refluats mit der Ösophagusschleimhaut kann es zur Ösophagitis und weiteren Veränderungen kommen.

Im Gegensatz hierzu klagen Erwachsene häufig über atypische Brustschmerzen, die ähnlich einer Myokardischämie sind (Barnert 1996).

Rezidivierende bronchopulmonale Erkrankungen treten häufig bei Kindern mit GÖR auf. Während beim Erbrechen die Stimmritze verschlossen wird und die Lunge somit reflektorisch vor dem sauren Refluat geschützt wird (Schan 1994), kann ein gastroenterologisch stiller Reflux diese Barriere durchdringen (Malfoot 1987; Orenstein 1988). Erschwerend für die Diagnostik ist die häufig fehlende gastroenterologische Symptomatik bei bronchopulmonal relevanten Refluxen (Ahrens 1998).

Von einer refluxassoziierten Erkrankung ist bei 40 – 60 % aller chronischen Pneumonien im Kindesalter auszugehen (Berquist 1981; Euler 1979). Bereits 1986 konnte Buts einen gastroösophagealen Reflux bei 22 Kindern per pH-Metrie und oMDP nachweisen, ohne dass diese Patienten unter gastroenterologische Symptome litten (Buts 1986).

Neben einem chronischen Husten, der auch alleinig als Symptom eines GÖR auftreten kann, sind intrinsisches Asthma bronchiale, Laryngitis und Apnoen (Landler 1990; Wilson 1985) häufige Erscheinungsbilder dieser Erkrankung. Irreversible Spätschäden einer chronischen Aspiration können Bronchiektasien und Lungenfibrosen sein (Allen 1984).

Zudem ist ein Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod im Säuglingsalter und einem bestehenden GÖR beschrieben (Herbst 1979).

Tasker et al. fanden bei Kindern mit Otitis media im Mittelohrexsudat erhöhte Werte von Pepsin und Pepsinogen, so dass ein pathologisches Refluxgeschehen auch als ursächlich im Zusammenhang mit rezidivierenden Otitiden angesehen werden kann (Tasker 2002).

## **2.4 Diagnostik**

Bis heute gibt es kein einzelnes Verfahren, mit dem mit hoher Sensitivität und Spezifität ein GÖR diagnostiziert werden kann. Neben dem klinischen Bild ist eine Bewertung mehrerer Verfahren notwendig, um eine Diagnose stellen zu können (Ahrens 1998). Besonders schwierig gestaltet sich der Nachweis von „stillen Aspirationen“ bei bestehendem Verdacht auf ein GÖR-Geschehen (Herbst 1981). Für die Diagnosestellung aus klinischen Befunden wurden Scores erstellt, aus denen die Ableitung einer therapeutischen Konsequenz jedoch problematisch ist (Heller 1996).

In der Frankfurter Universitätskinderklinik werden als diagnostische Mittel meist (und so auch im Rahmen dieser Arbeit) eine 24-Stunden-2-Punkt-pH-Metrie, eine obere Magen-Darm-Passage, eine Magenentleerungszeitbestimmung, eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und eine Ösophago-Gastroskopie mit ösophagealer Histologie durchgeführt.

### **2.4.1 pH-Metrie**

Der derzeitige Goldstandard der Diagnostik von Refluxerkrankungen ist die 24-Stunden-pH-Metrie (Orenstein 1993). Mit dieser Technik ist es möglich Refluxepisoden zu bestimmen und zwar abhängig von der Häufigkeit und von der Dauer des Kontaktes der Säure mit der Schleimhaut des Ösophagus. Während das normale Milieu des Ösophagus neutral ist, lassen sich saure Episoden qualitativ darstellen. In Hinblick auf die Menge des Refluates ist jedoch direkt keine Aussage zu treffen.

Nach nasaler Einführung der Sonde, guter Fixierung und radiologischer Lagekontrolle, verbleibt diese für 24-Stunden. Die gemessenen Daten werden auf

einem tragbaren batteriebetriebenen Speicher abgelegt und nach Abschluss der Untersuchung ausgewertet.

Durch diese unabhängige Apparatur kann ein im Ablauf „normaler Tag“ gemessen werden.

Im Gegensatz zu kürzeren Messintervallen ist der Vorteil der 24-Stunden-Messung, dass zum einen aufrechte und liegende Positionen des Patienten berücksichtigt werden und zum anderen auch der zirkadiane Rhythmus der Säuresekretion beobachtet werden kann (Emde 1987). Auch Refluxereignisse in der Schlafenszeit können so dargestellt werden (Sondheimer 1992), da gerade dieser Zeit eine wichtige Rolle im Rahmen des GÖR zugeordnet wird (Jolley 1981). Normwerte von gesunden Vergleichsgruppen sind für verschiedene Alterstufen verfügbar (Sondheimer 1988b; Vandenplas 1991).

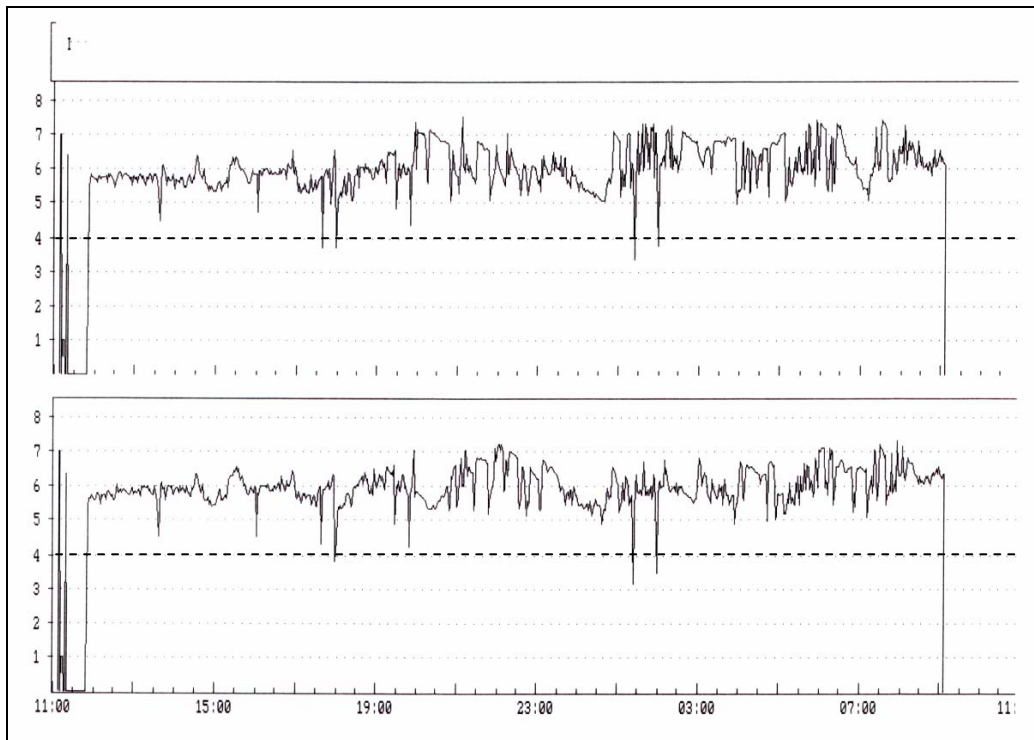
Schwierig ist hierbei jedoch gerade bei fast-physiologischen Ergebnissen die Beurteilbarkeit für die pulmonale Situation und auch bei schweren Befunden ist eine Relevanz für die Lunge schwierig zu beweisen.

Für die Darstellung eines pulmonal relevanten Reflux wird daher zu der, in der Regel ca. 5 cm über der Cardia liegenden Elektrode, eine zweite in Claviculahöhe platziert. Hierdurch kann ein stattgefundenes Reflux-Ereignis deutlich besser in Hinblick auf einen Einfluss auf die Lunge beurteilt werden. Diese so genannte 2-Punkt-pH-Metrie ist heute ein wichtiger Baustein in der Diagnostik von refluxassoziierten Lungenerkrankungen im Kindesalter und ist in der Frankfurter Universitätskinderklinik die Methode der Wahl (Kitz 1994). Zur Auswertung werden folgende gemessenen Parameter jeweils an beiden Kanälen (proximale und distale Elektrode) herangezogen:

- Gesamtanzahl der Refluxe
- Gesamtdauer pH-Wert unter 4
- Anzahl Refluxe über 5 Minuten
- Dauer der längsten Refluxepisode
- Relative Gesamtzeit aller Refluxe (in %)

Als Reflux wird dabei ein Zeitraum definiert, in dem der gemessene pH-Wert  $< 4$  ist (DeMeester 1980). Nachteil der verwendeten Methode ist, dass postprandiale Refluxe nicht zur Darstellung kommen, da der aufsteigende Mageninhalt durch die aufgenommenen Speisen nicht sauer genug ist. (Jolley 1981; Orenstein 1993).

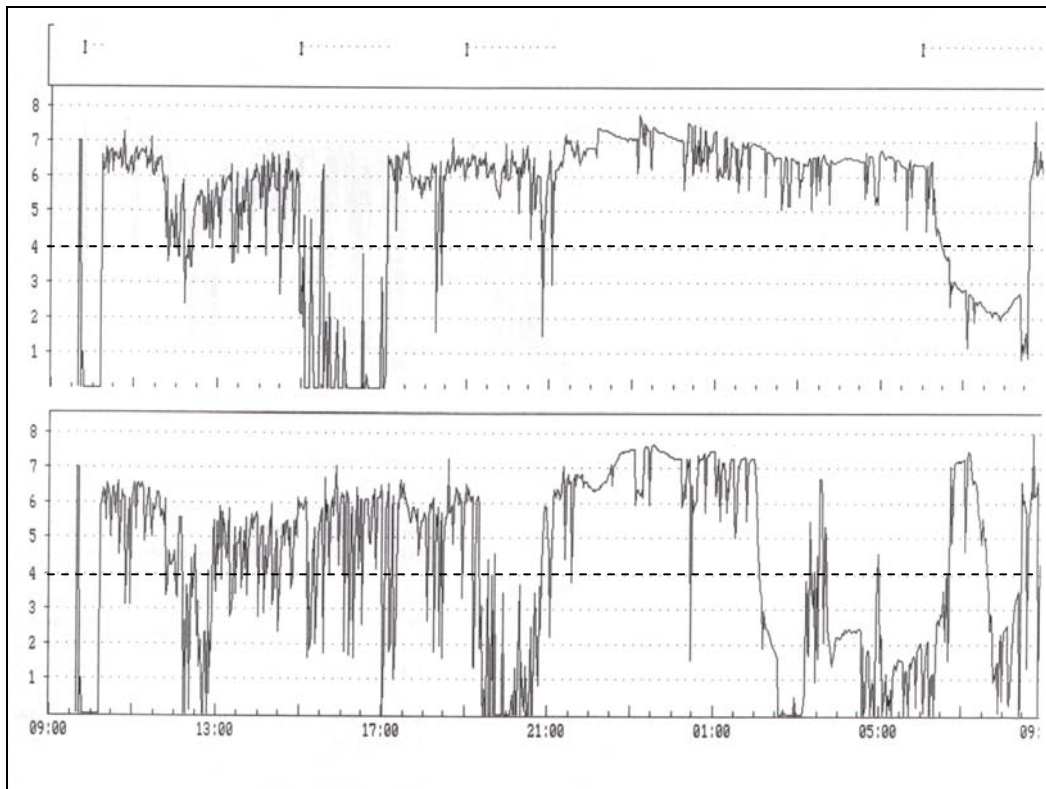
Abbildung 2.4.1.1 zeigt eine normale 24–Stunden-2–Punkt-pH–Metrie. In der Abbildung 2.4.1.2 ist ein pathologisches Ergebnis dargestellt.



*Abbildung 2.4.1.1: Normale 24-Stunden-pH-Metrie*

*Im oberen Teil der Abbildung ist der proximale Messpunkt dargestellt. Die gestrichelte Linie unterstreicht den Grenzwert von pH = 4. Nur in wenigen, tolerablen Fällen schneidet das Milieu des Ösophagus diesen Bereich*





*Abbildung 2.4.1.2: Pathologische 24-Stunden-pH-Metrie*

*Für den distalen Kanal konnte in diesem Beispiel für den distalen Messpunkt 113 Refluxes gezählt werden. Die längste Refluxepisode dauerte 55 min, wobei eine Gesamtsäurekontaktzeit von 225 Minuten vorlag. 10 Refluxes waren länger als 5 Minuten.*

*Insgesamt 16 Refluxes erreichten den proximalen Kanal und die Gesamtzeit  $pH < 4$  betrug hier immer noch 13 Minuten.*

## **2.4.2 Obere Magen-Darm-Passage**

Mit der oMDP werden in erster Linie anatomische und strukturelle Besonderheiten bzw. Veränderungen gezeigt, die ursächlich für eine Regurgitation sein können.

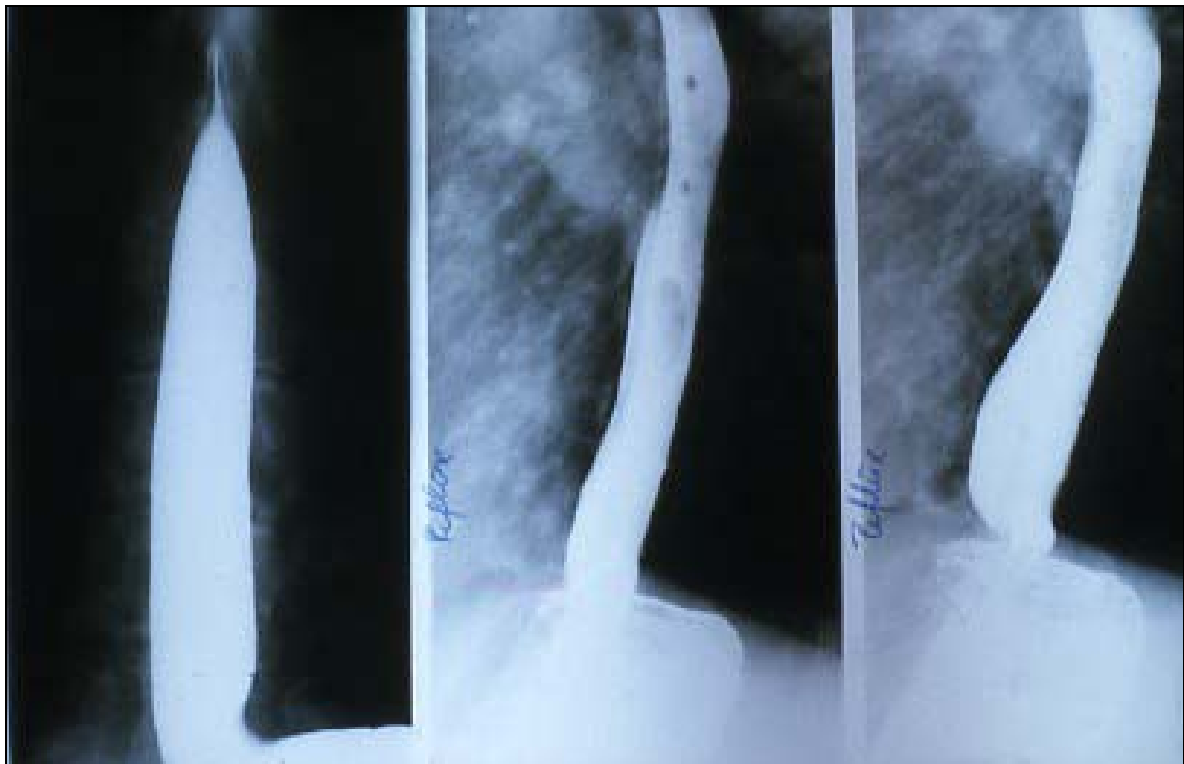
Nach der oralen Applikation von Bariumsulfat als Kontrastmittel wird der Patient per Röntgenstrahlen durchleuchtet und das Bild auf einem Monitor dargestellt. Im Anschluss können Ausdrucke von den Ergebnissen angefertigt werden. Zur besseren Darstellung eines GÖR werden die Patienten häufig in die „Kopf-tief-Lagerung“ gebracht.

Vor allem Hiatushernien, die häufig eine GÖR Symptomatik auslösen und eine Aspiration bedingen können, werden meist gut dargestellt. Auch bei pathologischen Schluckvorgängen und Motilitätsstörungen des Ösophagus kann die oMDP wegweisend sein. Ein direkter Nachweis eines Reflux ist nur bei ausgeprägten Befunden darstellbar (Abbildung 2.4.2.1).

Nachteil dieser Methode ist der sehr kurze Untersuchungszeitraum, der keine Rückschlüsse auf nächtliche stille Refluxe zulässt. Zudem sind hohe Raten an falsch-positiven (bis zu 31%) und falsch-negativen Befunden (bis zu 14%) evaluiert (Meyers 1985; Naik 1984).

Einheitliche Richtlinien für die Durchführung der Untersuchung (Bariummenge, Kopftieflage, etc.) bestehen bisher nicht, so dass Untersuchungsergebnisse unterschiedlicher Abteilungen häufig nicht vergleichbar sind.

Für die Diagnostik des GÖR hat die oMDP nur eine untergeordnete Bedeutung. Sie dient in erster Linie der Klärung der anatomischen Verhältnisse und dem Ausschluss von differentialdiagnostischen Erkrankungen.



*Abbildung 2.4.2.1: Pathologische obere Magen-Darm-Passage*

*Der Rückfluss des Kontrastmittels in den Ösophagus des Kindes mit einem GÖR ist auf allen Aufnahmen deutlich sichtbar.*

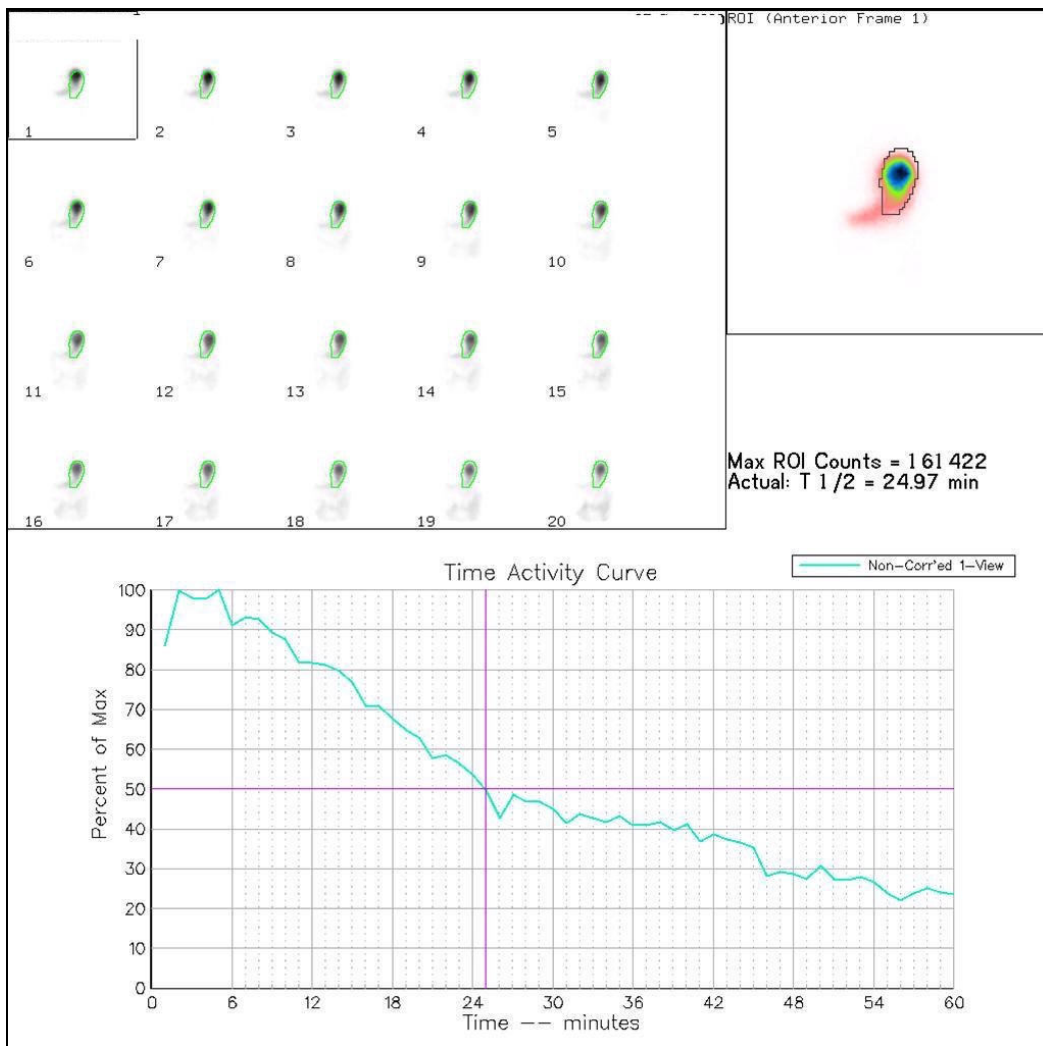
### 2.4.3 Magenentleerungsszintigraphie

Nuklearmedizinische Untersuchungen werden in der Pädiatrie relativ selten durchgeführt. Aufgrund der Strahlenexposition wird eine Indikation eher zurückhaltend gestellt, da bei Kindern eine erhöhte Strahlensensibilität besteht und aufgrund des jungen Alters das karzinogene Risiko mit einer längeren Latenzzeit zu tragen kommt (Schicha 1991).

Mit der Magenentleerungsszintigraphie lassen sich die Magenhalbentleerungszeit und somit auch Entleerungsstörungen darstellen.

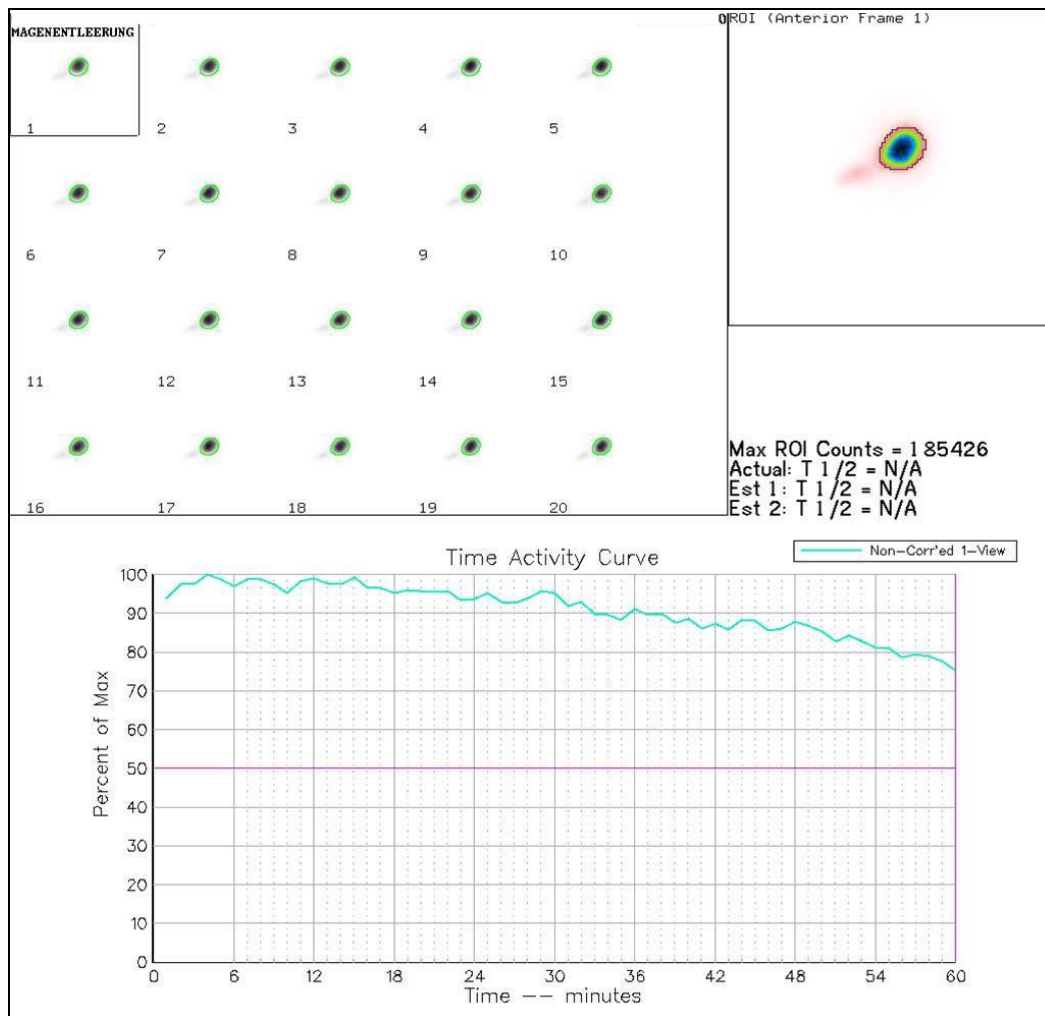
Zur Bestimmung der MEZ per Szintigraphie erhält der Patient eine mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Mahlzeit. Nach liegender Positionierung des Patienten unter einer Gammakamera werden über einen bestimmten Zeitraum permanent Aufnahmen gemacht. Über diese kann im Anschluss mit einem Computerprogramm die jeweilige Aktivität des Radionuklids im Magen bestimmt und die Magenhalbentleerungszeit berechnet werden. Szintigraphische MEZ-Normwerte für Kinder sind schwierig zu bestimmen, da aus ethischen Gründen von Untersuchungen gesunder Probanden Abstand genommen werden muss. Eine Übertragung von Erwachsenen – Werten auf Kinder ist nicht zulässig (Richter 1988). Ein direkter Vergleich verschiedener Nuklearmedizinischer Abteilungen scheidet oft an fehlenden standardisierten Testmahlzeiten in Hinblick auf Zusammensetzung und Volumen sowie der  $^{99m}\text{Tc}$  Dosis. Auch für die Positionierung der Patienten unter bzw. über der Gammakamera existieren verschiedene Möglichkeiten (Heyman 1998). Für die Messungen müssen die Patienten während des vorgegebenen Zeitraums möglichst bewegungsarm liegen, da das Ergebnis sonst nicht berechnet werden kann (Glowniak 1985).

Die Abbildung 2.4.3.1 zeigt eine Computerauswertung einer physiologischen Magenentleerung bestimmt per Szintigraphie und Abbildung 2.4.3.2 eine pathologische Entleerung.



**Abbildung 2.4.3.1: Computerauswertung nach szintigraphischer Messung einer normalen Magenentleerungszeit**

Im oberen linken Feld sind szintigraphische Bilder des radioaktiven Mageninhaltes zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt. Die rechte obere Abbildung zeigt die vom Anwender gewählte Grenze zur Erfassung der Aktivität (entspricht im Regelfall der Grenze des Magens). Die untenstehende Graphik stellt den zeitlichen Verlauf der Aktivität dar. Die Halbentleerung (50% Aktivität) des Magens kann in diesem Beispiel bei 25 min abgelesen werden.



*Abbildung 2.4.3.2: Computerauswertung nach szintigraphischer Messung einer verzögerten/pathologischen Magenentleerungszeit*

*Im gesamten Zeitraum (60 min) kommt es zu keiner Aktivitätsabnahme unter 70 %. Eine exakte Magenhalbentleerungszeit lässt sich nicht bestimmen.*

Einige Autoren machen zusätzlich nach vier und/oder 24 Stunden Aufnahmen des Ösophagus um eine Aspiration direkt nachzuweisen (Arasu 1980a).

Die Rate an falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen für den Nachweis eines Reflux ist jedoch auch bei dieser Methode hoch (Fawcett 1988).

Problematisch sind die noch immer fehlenden Normwerte für Kinder. Bisherige Untersuchungen zeigen, dass bei Kindern über zwei Jahren eine Abhängigkeit vom Alter existiert (Rosen 1984).

Derzeit sind nur wenig Daten publiziert bei denen die MEZ gesunder Kinder szintigraphisch gemessen wurden. In den vorhandenen Untersuchungen lag die monophasische Entleerung bei  $t_{1/2}$ : 87 Minuten +/- 29 (Signer 1975; Velasco 1982).

Aufgrund der großen Variabilität der publizierten Daten ist es schwierig einen Normwert für die Magenentleerung zu definieren (Gelfand 1991).

#### **2.4.4 Bestimmung der Magenentleerung mit einem $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest**

Neben der Darstellung der MEZ per Szintigraphie hat sich in den letzten Jahren zunehmend die Bestimmung per Atemtest etabliert. Das Prinzip beruht auf einer Metabolisierung einer  $^{13}\text{C}$ -markierten Mahlzeit und der Messung der  $^{13}\text{CO}_2$  Anreicherung in der Atemluft. Braden et al. konnten bei einer simultanen Bestimmung der MEZ per Atemtest und Szintigraphie bei Erwachsenen zeigen, dass die gemessenen Werte eng miteinander korrelieren. Die Stabil – Isotopentechnik hat heutzutage insbesondere im Bereich der Funktionsdiagnostik in der Medizin einen hohen Stellenwert (Braden 1995).

Dass der  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest auch bei Kindern einsetzbar ist und für die Bestimmung der MEZ mit der Szintigraphie vergleichbar ist, zeigt eine Studie von Gatti et al. (Gatti 2000). Neben der einfacheren und praktikableren Durchführbarkeit im Gegensatz zur Szintigraphie ist auch der geringere Preis ein Vorteil (Braden 2004). Nebenwirkungen durch stabile Isotopen wie  $^{13}\text{C}$  sind so gut wie ausgeschlossen, da die Massendifferenzen relativ gering und somit die physikalischen Eigenschaften der Isotopen fast identisch sind (Koletzko 1998; Sauerwald 1996).

Nach oraler Applikation einer Mahlzeit mit einem Tracer werden über einen definierten Zeitrahmen in bestimmten zeitlichen Intervallen Atemproben der Patienten gesammelt und im Anschluss massenspektrometrisch analysiert. Der Patient darf sich, im Gegensatz zur Szintigraphie, bewegen muss jedoch über den gesamten Messzeitraum nüchtern bleiben.

### 2.4.5 Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage (fettbeladene Makrophagen)

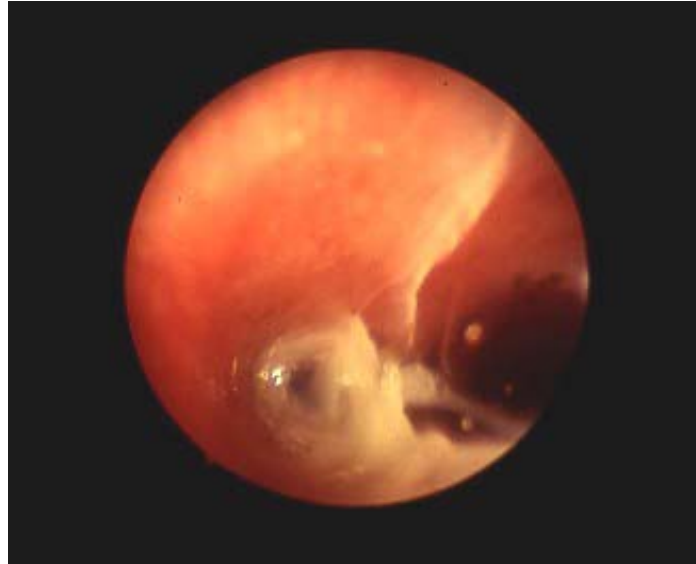
Die Bronchoskopie wird bei Patienten mit Verdacht auf GÖR und bestehender Lungensymptomatik zur Verifizierung von Differentialdiagnosen (z.B. Fisteln, Fremdkörperaspiration, Fehlbildungen) und zur GÖR-Diagnostik durchgeführt. Zum Ausschluss einer primär ciliäre Dyskinesie wird zudem eine Schleimhautbiopsie entnommen und die Aktivität der Cilien mikroskopisch und gegebenenfalls elektronenmikroskopisch untersucht.



*Abbildung 2.4.5.1: Bronchoskopischer Normalbefund der Trachea*

Als Bild einer massiven Aspiration von Mageninhalt gilt das Mendelson – Syndrom mit Atelektasen und pneumonischen Zeichen. Die Säureschädigung z.B. nach Aspiration während oder nach einer Vollnarkose, Bewusstseinsverlust oder Reanimationsmaßnahmen führt zu einem ausgedehnten Lungenödem im Sinne eines akuten Lungenversagens. Bronchiolen und Alveolen nekrotisieren im Rahmen einer gangränösen, eitrigen Herdpneumonie.

Bei einem chronischen, gastroenterologisch stillen Reflux lassen sich häufig makroskopische Zeichen wie Ödeme und eitrig-sekretorische Veränderungen darstellen (Abbildung 2.4.5.2).

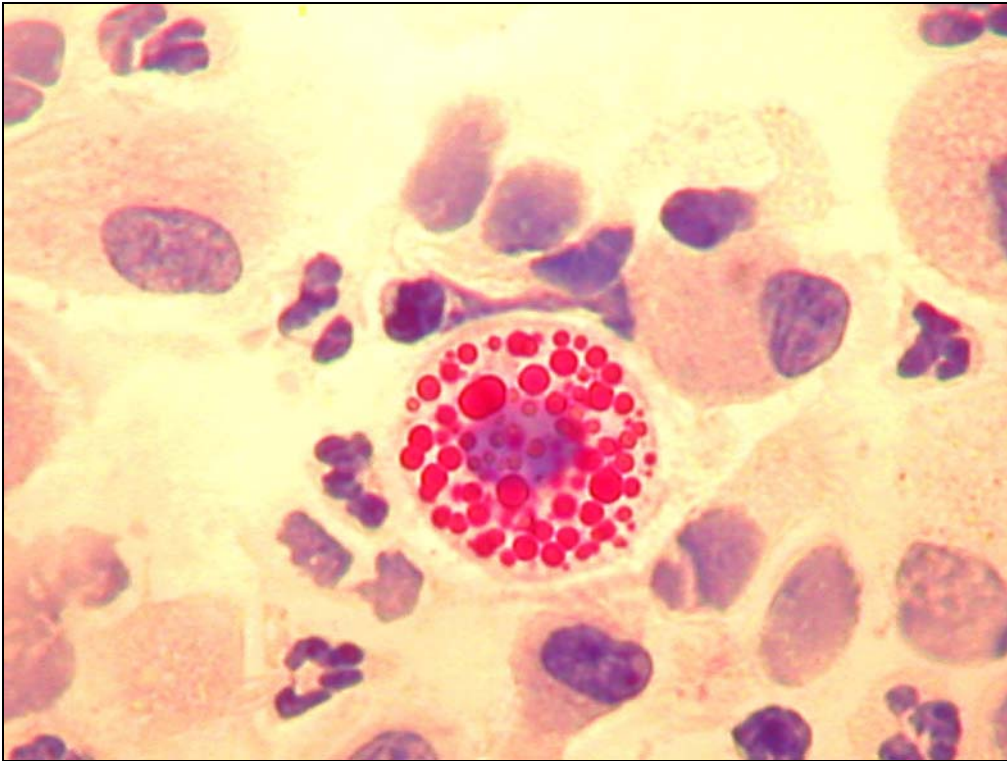


*Abbildung 2.4.5.2: Bronchoskopischer Befund bei chronischer Aspiration  
Neben Schleimhautödemen mit massiver Hypersekretion kommen auch narbige  
Veränderungen der Trachea zur Darstellung.*

Im Rahmen der Bronchoskopie kann eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden. Diese wird im Anschluss zytologisch untersucht, wobei vor allem fettbeladene Makrophagen (LLAM) dargestellt und gezählt werden (Ratjen 1997) (Abbildung 2.4.5.3). Das Prinzip beruht auf der Annahme, dass der Fettinhalt auf phagozytiertes Nahrungsfett zurückzuführen ist, welches durch Aspiration in die Lunge gelangt ist. Bei Kindern mit bestehendem Reflux ist die Beladung der Makrophagen mit Fett signifikant erhöht (Ahrens 1999b). Das alleinige Vorhandensein von LLAM in der Lunge beweist jedoch keine chronische Aspirationssymptomatik, da diese auch bei Gesunden zu finden sind (Staugas 1985). Zur weiteren quantitativen Auswertung stehen Scores zur Verfügung, mit denen die Makrophagen beurteilt werden können und somit eine Relevanz zum GÖR bestimmt werden kann (Colombo 1987; Corwin 1985). So kann die bronchoalveoläre Lavage die diagnostische Kette zur oMDP und pH-Metrie



schließen und einen pulmonalrelevanten Reflux mit hoher Wahrscheinlichkeit nachweisen (Kitz 1994).



*Abbildung 2.4.5.3: Mikroskopisches Bild eines fettbeladenen Alveolarmakrophagen  
Die Färbung erfolgte nach bronchoalveolärer Lavage mit Sudanrot.*

### **2.4.6 Ösophagoskopie / Gastroskopie**

Zur Beurteilung des Ösophagus kann die Bronchoskopie durch die Ösophagoskopie erweitert werden. Hier kann makroskopisch die Struktur der Schleimhaut beurteilt werden und Biopsien können entnommen werden. Eine vorliegende Ösophagitis, die meist nur mikroskopisch darstellbar ist, kann ein Hinweis auf eine Schädigung durch GÖR sein.

Ein unauffälliger Untersuchungsbefund schließt einen GÖR jedoch nicht aus (Behrens 1992).

Eine hochgradige und somit makroskopisch sichtbare Magenausgangstenose kann per Gastroskopie als Ursache häufig ausgeschlossen werden. Die

Endoskopie ermöglicht den Nachweis einer Hernie und von *Helicobacter pylori*, der immer wieder als Reflux-indizierend diskutiert wird.

#### **2.4.7 Weitere diagnostische Techniken**

Ultrasonographische Untersuchungen des Abdomens können klinische Hinweise auf Hiatushernien, Schluckstörungen etc. geben. In der Hand des Geübten kann auch ein voluminöser Reflux dargestellt werden. Zur Diagnostik des GÖR können ultrasonographische Untersuchungen durch eine geringe Sensitivität sowie Spezifität jedoch wenig beitragen. Ein pulmonal relevanter Reflux kann nicht nachgewiesen werden (Naik 1985; Westra 1990).

Die Messung von ösophagealen Druckabläufen kann mit Hilfe von Drucksensoren vorgenommen werden. Diese Ösophagusmanometrie kann abnorme, nichtperistaltische und auch zu starke Kontraktionen erfassen. Ein routinemäßiger klinischer Einsatz ist durch fehlende Normwerte in der Pädiatrie bisher nicht erfolgt.

### **2.5 Therapie**

Neben allgemeinen Maßnahmen bieten sich medikamentöse Therapien zur Besserung der GÖR bedingten Lungensymptomatik an. Zur vollständigen Sanierung ist aber meist eine operative Versorgung notwendig.

#### **2.5.1 Allgemeinmaßnahmen**

Als konservative Therapiemöglichkeiten kann ein Verzicht auf Nahrung vor dem Schlafengehen und eine Lagerung mit erhöhtem Oberkörper während des Schlafens die Symptomatik bessern. Durch den aufsteigenden Verlauf des Ösophagus kann so weniger Mageninhalt regurgiert werden (Orenstein 1983).

Häufige kleine Mahlzeiten können das Beschwerdebild lindern, da mit einer verminderten Magenfüllung auch der Druck im Magen abnimmt und die Refluxrate sinkt (Behrens 1992).

Auch ein Andicken von Speisen sorgt für eine geringere Refluxrate. Bei adipösen Patienten sollte eine Gewichtsreduktion durchgeführt werden.

### **2.5.2 Medikamente**

Die medikamentöse Therapie erfolgt über zwei unterschiedliche Ansatzwege: Die bestehende Lungenproblematik (Asthma, Pneumonie, Bronchitis, etc.) wird symptomatisch mit den in der Kinderpneumologie üblichen Medikationen behandelt. Neben der Anwendung von Inhalationsaerosolen und Inhalationsgeräten gehört die orale Pharmakotherapie zum Therapieschema.

Bis vor kurzem war bei GÖR mit gastroenterologischen Symptomen das Prokinetikum Cisaprid das Medikament der ersten Wahl (Vandenplas 2000). Cisaprid erhöht den Tonus des uÖS und beschleunigt die Magenentleerung. Hier wurde die Rückfallrate bei bronchopulmonalen Symptomen jedoch trotzdem mit 70 – 90% angegeben (Berquist 1981; Glise 1989). Weil es durch die Anwendung von Cisaprid in seltenen Fällen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kam, die teilweise sogar einen tödlichen Ausgang hatten, wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ein Ruhen der Zulassung für Cisaprid-haltige Arzneimittel angeordnet. Dieser Schritt erfolgte wegen unerwünschter kardialer Nebenwirkungen (Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien) bei Patienten mit Elektrolytstörungen, vorbestehenden Herzerkrankungen oder einer Co-medikation mit anderen Medikamenten.

Häufig wird ein konservativer Behandlungsversuch mit Omeprazol, einem Protonenpumpenhemmer, durchgeführt (Ahrens 1998).

### 2.5.3 Operationen

Bei unakzeptablen Symptomen oder einem Versagen der konservativen Therapie wird zur endgültigen Sanierung des GÖR eine operative Versorgung gewählt.

Schon 1986 berichteten Buts et al. von einer operativen Versorgung per Fundoplikatio nach unzureichender Besserung unter konservativer Therapie. Bei allen neun operierten Patienten konnte eine komplette Heilung oder zumindest eine Verbesserung in Hinblick auf die respiratorische Problematik erzielt werden (Buts 1986). Operativ erfolgt hierbei die Bildung einer Manschette aus dem Magenfundus zur Erhöhung der Kontraktilität des uÖS:

In der Pädiatrie werden meist die operativen Verfahren nach Nissen und Thal angewandt. Selbstverständlich sind die Verfahren nicht ohne Risiken und Komplikationen, so dass die Vor- und Nachteile sorgfältig abgewogen werden müssen.

Langzeitstudien variieren in Hinblick auf die Besserung der Symptomatik zwischen 60 und über 90 %, wobei die Zahlen in den neueren Studien deutlich besser sind (Fonkalsrud 1998; Opie 1987).

In der Frankfurter Universitätskinderklinik ist eine modifizierte Fundoplikatio nach Thal die Operation der Wahl. Ahrens et al. erzielten bei 88 % der Kinder eine Besserung der Symptomatik durch die operative Versorgung, wobei bei 10% keine Besserung erreicht werden konnte und bei 2 % eine Verschlechterung des Krankheitsbildes beobachtet wurde. Insgesamt ist die Technik als sicher, suffizient und effektiv bei der Behandlung eines GÖR anzusehen (Ahrens 1999a).

Typische Beschwerden nach einer Fundoplikatio sind ein persistierender Reflux, der durch eine Manschettenlockerung oder eine nicht ausreichende Manschette bedingt sein kann. Doch auch eine zu eng angelegte Manschette verursacht Komplikationen, wobei sich dies häufig durch postoperative Dysphagie zeigt.

Auch die pathologische Magenentleerung wird als mögliche Ursache der GÖR – Erkrankung chirurgisch versorgt.

Lilly et al. berichteten schon 1968 über die Verwendung einer Pylorusplastik bei Kindern mit Refluxerkrankung. Ihrer Meinung nach kann ein Reflux effektiv durch eine Pylorusplastik behandelt werden, wenn dieser auf eine verlängerte

Magenentleerungszeit zurückzuführen ist. Andere Antireflux–Therapien sind hierbei nicht notwendig (Lilly 1968). Eine modifizierte operative Versorgung, von Fonkalsrud als „Antroplastik“ beschrieben, ist heute die Operation der Wahl bei bestehender verlängerter Magenentleerungszeit (Fonkalsrud 1998; Johnson 2000).

#### **2.5.4 Weitere Therapiemöglichkeiten**

Bei Patienten mit einem unakzeptablen Risiko für eine Operation kann eine Ernährung per Sonde erfolgen, wobei diese im Magen aber auch in einem weiter distal gelegenen Teil des Magen-Darm Traktes platziert werden kann. Ausreichende Gewichtszunahmen sind hierbei dokumentiert (Ferry 1983).

### **3 Studie**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Magenentleerungszeit per <sup>13</sup>C-Acetat-Atemtest bestimmt und zeitgleich zur Validierung die szintigraphische Messung durchgeführt.

Zudem wurde bei allen Patienten eine 2-Punkt-pH-Metrie, eine oMDP sowie die quantitative Bestimmung von LLAM im Rahmen einer Bronchoskopie erhoben.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt 25 Kinder mit einem medianen Alter von 8,4 Jahren, die zur weiterführenden Diagnostik bei bekannten GÖR-typischen Lungenproblemen stationär aufgenommen wurden, konnten getestet und in die Auswertung einbezogen werden (Tabelle 3.1.1). Aufgrund von Messfehlern und patientenimmanenten Problemen konnten nicht alle Daten verwendet werden.

	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Alter [Jahre]</b>
Minimum	96	14	3,6
Median	129,5	28,5	8,4
Maximum	169	59,5	16,6

*Tabelle 3.1.1: Allgemeine Patientendaten*

Die meisten Patienten kamen mit der Einweisungsdiagnose „Asthma bronchiale“ und „rezidivierende Bronchitiden“ (Tabelle 3.1.2). Gastroenterologische Symptome (z.B. häufiges Erbrechen, saures Aufstoßen) waren bei keinem Kind vorhanden.

<b>Einweisungsdiagnose</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Rezidivierende obstruktive Bronchitis	9
Rezidivierende Bronchitiden	6
Bronchiektasien	4
Rezidivierende Bronchopneumonien	2
Rezidivierende Pneumonien	2
Therapieresistenter Husten	2

*Tabelle 3.1.2: Verteilung der Einweisungsdiagnosen*

Alle Patienten wurden im Vorfeld auf Differentialdiagnosen wie Mukoviszidose, allergologische und / oder immunologische Erkrankungen untersucht. Bei keinem Patienten konnte eine der genannten Erkrankungen diagnostiziert werden. Im Rahmen der durchgeführten Bronchoskopie konnte per Zilienmikroskopie und Zilienfrequenzmessung zudem eine primäre ciliäre Dyskinesie ausgeschlossen werden.

### **3.2 Bestimmung der Magenentleerungszeit**

Alle Magenentleerungstests wurden nach einer Nüchternperiode über Nacht bis zur morgendlichen Einnahme der Testmahlzeit durchgeführt.

Die Zusammensetzung der halbfesten Mahlzeit bestand aus 5 g Haferflocken, 75 ml Milch und 3 g Zucker. Die Zutaten wurden 4 Minuten gekocht und nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 150 mg <sup>13</sup>C-Acetat für den Atemtest sowie 30-60 MBq <sup>99m</sup>Tc für die Magenentleerungsszintigraphie zugegeben.

Die szintigraphische Magenentleerungszeitbestimmung fand während der ersten Stunde nach Einnahme der Mahlzeit statt. Danach konnten sich die Patienten frei, jedoch ohne körperliche Anstrengung bewegen.

### 3.2.1 Magenentleerungsszintigraphie

Die Bestimmung der MEZ per Szintigraphie begann direkt nach Einnahme der doppelmarkierten Mahlzeit. Über eine Gammakamera (Firma *Sopha*, Modell *DS 7*) mit angeschlossenem Computersystem wurde die Radioaktivität bei liegendem Patienten bestimmt.

Insgesamt 60 Bilder mit einer Belichtungszeit von jeweils 60 Sekunden wurden über eine Stunde registriert.

Die Anzahl von „counts“ im Bereich des Magens wurde auf allen Bildern dargestellt und Bewegungsartefakte korrigiert. Korrekturen für Hintergrundaktivitäten, Streuung und radioaktiver Zerfall wurden in die Berechnungen miteinbezogen. Über den initialen radioaktiven Mageninhalt konnte dann per Computerauswertung (Programm *Gastric*) die kumulative Entleerung bestimmt werden. Das ermittelte Ergebnis entspricht somit dem Zeitpunkt, bei dem die Aktivität im Magen um 50 % abgenommen hat ( $t_{1/2}$ ).

### 3.2.2 Bestimmung der Magenentleerungszeit per $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest

Für die Bestimmung der Magenentleerungszeit per Atemtest wurden vor Einnahme der Mahlzeit, in der ersten Stunde alle fünf Minuten und danach in zehnminütigen Intervallen über insgesamt vier Stunden Atemproben entnommen. Hierzu pusteten die Kinder per Strohhalm in 10 ml fassende Röhrchen, die anschließend dicht verschlossen wurden. Zu jedem Testzeitpunkt wurde zur Kontrolle eine zweite Probe gesichert.

Die Auswertung des Atemtestes erfolgte mit Natrium  $^{13}\text{C}$ -Acetat als Tracer, da dieses deutliche Vorteile (hydrophil, fast keine Resorption im Magen, schnelle Absorption im oberen Dünndarm und schnelle Metabolisierung zu  $^{13}\text{CO}_2$ ) gegenüber anderen Substanzen aufweist. Die Auswertung des Atemtestes erfolgte nach massenspektrometrischer Auftrennung (*Europa Scientific*, Modell *Robo Prep and Tracer Mass*) der verschiedenen Kohlendioxidmoleküle und einer Verhältnisberechnung zur Gesamtkohlendioxidproduktion (5 mmol pro  $\text{m}^2$  Körperoberfläche pro min).



Zur genauen Auswertung der Halbentleerungszeit wurde die  $^{13}\text{C}$  Exhalation an eine modifizierte Exponentialfunktion ( $y=m*(1-e^{-kt})^\beta$ ) angepasst. Durch Einsetzen und Umformen der halben kumulierten Widerfindung in unendlicher Zeit  $m_{1/2}$  in diese Gleichung erhält man für  $t_{1/2} = -1/k \ln(1-2^{-1/\beta})$ . Wegen der Komplexität der mathematischen Berechnungen wurde im Rahmen der Auswertung ein unter Windows® laufendes Computerprogramm entwickelt, das die Auswertung einfacher und komfortabler gestaltet.

### 3.2.3 Auswertung der Messergebnisse

Bedingt durch fehlende Normwerte wurde, basierend auf Erfahrungen früherer Untersuchungen des nuklearmedizinischen Institutes der Universitätsklinik Frankfurt / Main, der obere Normwert der szintigraphischen Halbentleerungszeit bei allen Altersklassen unserer Patienten auf 60 Minuten festgelegt.

### 3.2.4 Messergebnisse

In einer ersten Auswertung konnte die Beziehung beider Messmethoden gezeigt werden (Braden 2004). Die statistischen Parameter sind in Tabelle 3.2.4.1 zusammengefasst.

	<b>Atemtest</b>	<b>Szintigraphie</b>
Median [min]	83	41,5
Minimum [min]	58	22
Maximum [min]	134	79
25. Perzentile [min]	73,35	30
75. Perzentile [min]	99,5	59,25

*Tabelle 3.2.4.1: Statistische Parameter der szintigraphischen und der per Atemtest bestimmten Magenentleerungszeit*

Die Abbildung 3.2.4.1 zeigt die Verteilung der Messergebnisse, dargestellt in nicht-parametrischen Boxplots. Die mittig liegende schwarze Linie gibt hierbei den Median wieder. Die Box stellt den Raum der 25. bis 75. Perzentile dar. Die senkrechten durch eine waagerechte Linie begrenzten Striche repräsentieren die einfache Standardabweichung. Ein Wert, der außerhalb der zweifachen Standardabweichung liegt, ist als einzelner Kreis gekennzeichnet.

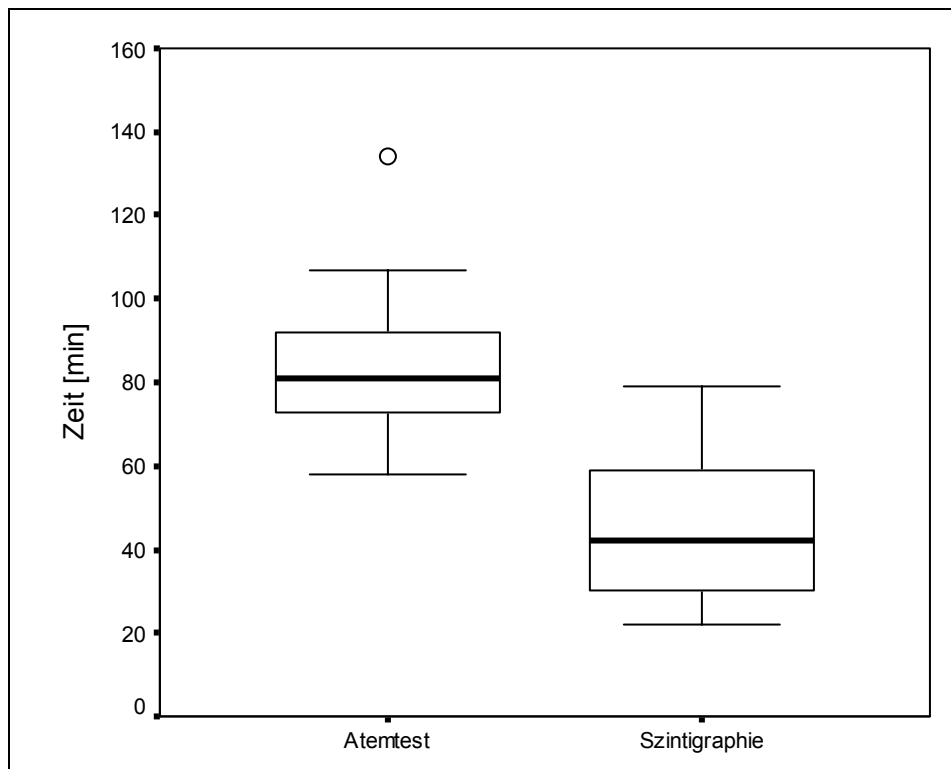


Abbildung 3.2.4.1: Verteilung der Magenentleerungszeiten (Darstellung in Boxplot)

Für die szintigraphisch ermittelten Halbentleerungszeiten und die per  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest bestimmten Ergebnisse konnte ein p-Wert  $<0,0001$  berechnet werden (Pearson Korrelationsfaktor).

Als Korrelationsgerade konnte die Funktion:  $y = 0,7974 x + 47,682$  bestimmt werden, so dass im Atemtest eine pathologische Magenentleerungszeit ab einem Wert von 95,5 Minuten vorlag (Abbildung 3.2.4.2).

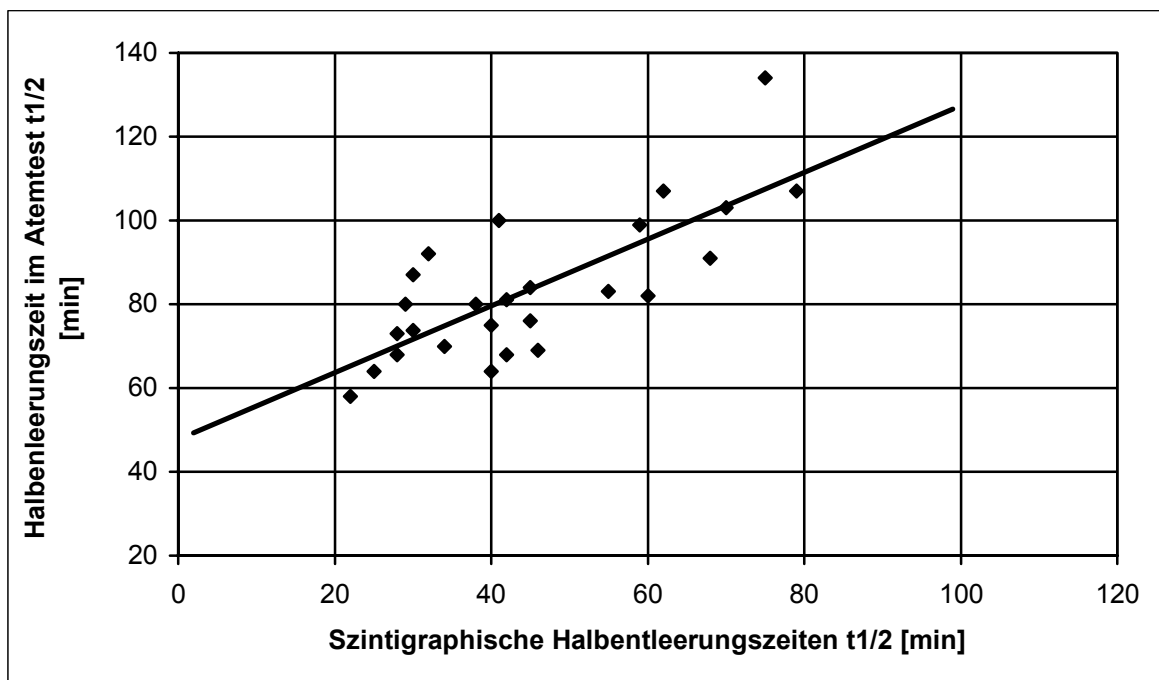


Abbildung 3.2.4.2: Beziehung zwischen den im Atemtest und in der Szintigraphie bestimmten Magenentleerungszeiten

### 3.3 Weitere Untersuchungen

#### 3.3.1 pH–Metrie

Für die pH–Metrie wurde ein Symatics / Medtronics Gerät zusammen mit 2–Punkt Elektroden verwendet.

Die 2-Punkt-pH–Metrie wurde nach den in der Pädiatrie standardisierten Verfahren durchgeführt. Eine Messung unter pH 4 wurde als Reflux markiert. Für die pH–Metrie wurden die Gesamtanzahl von Refluxen, die Dauer der Refluxe, die Anzahl der Refluxe größer 5 Minuten sowie die Gesamtzeit unter pH 4 ausgewertet. Tabelle 3.3.1.1 zeigt die jeweiligen Grenzwerte.

<b>Messwert</b>	<b>Grenzwert</b>
Gesamtdauer Reflux distaler Kanal	< 2 %
Gesamtdauer Reflux proximaler Kanal	< 1 %
Anzahl der Refluxes distaler Kanal	< 20
Anzahl der Refluxes proximaler Kanal	< 13
Anzahl Reflux länger als 5 min, distaler Kanal	0
Anzahl Reflux länger als 5 min, proximaler Kanal	0

*Tabelle 3.3.1.1: Grenzwerte der pH-Metrie für unterschiedliche Messwerte und Messorte*

### **3.3.2 Obere Magen-Darm-Passage**

Die oMDP wurde im Zentrum der Radiologie der JWG-Universität Frankfurt durchgeführt.

Die Kinder wurden hierzu auf einem Kipptisch gelagert und Kontrastmittel oral appliziert.

Anschließend wurden Provokationsmanöver unter Durchleuchtung und die Anfertigung von Zielaufnahmen durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch die Ärzte des Zentrums der Radiologie.

Die Ergebnisse der oMDP konnten in insgesamt fünf unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden:

- 1 kein Anhalt für einen Reflux
- 2 kleiner Reflux
- 3 Reflux bis ins untere Ösophagusdrittel
- 4 Reflux bis ins mittlere Ösophagusdrittel
- 5 Reflux bis ins obere Ösophagusdrittel

### **3.3.3 Fettbeladene Makrophagen der Lunge**

Zur Untersuchung der LLAM wurde ein Verfahren verwendet, dass in der Frankfurter Universitätskinderklinik erprobt und standardisiert wurde:

Nach Einleitung der Narkose erfolgt die Bronchoskopie mit starrem Bronchoskop. Über einen Absaugkatheter, der über den Arbeitskanal vorgeschoben wird, kann mit 1 ml/kgKG NaCl 0,9% Lösung gespült werden und diese per Vakuumpumpe wieder abgesaugt werden. Anschließend wird der Inhalt gefiltert und die Präparate werden mit Sudanrot gefärbt.

Die quantitative Auswertung der fettbeladenen Makrophagen erfolgt per Lichtmikroskop.

Vorherige Untersuchungen unserer Klinik haben gezeigt, dass bei einem Grenzwert von 5 % eine pathologische Schwelle erreicht ist (Noll 1996).

### **3.4 Statistische Methoden**

Zur Auswertung und Darstellung der ermittelten Ergebnisse diente für die statistischen Bereiche das Computerprogramm SPSS® 10,0 (SPSS Inc., USA).

Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als signifikant bezeichnet.

Die graphische Gestaltung erfolgte mit Excel 2002® (Microsoft Corporation, USA).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse des $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtests

Die gemessenen Werte der MEZ durch den  $^{13}\text{C}$ -Acetat-Atemtest lagen zwischen 58 und 134 Minuten mit einem Median von 83 Minuten. Wie bereits unter 3.2.4 beschrieben, lag die pathologische Schwelle bei 95,5 Minuten. Bei insgesamt neun von 20 evaluierten Kindern konnten pathologische Messwerte ermittelt werden.

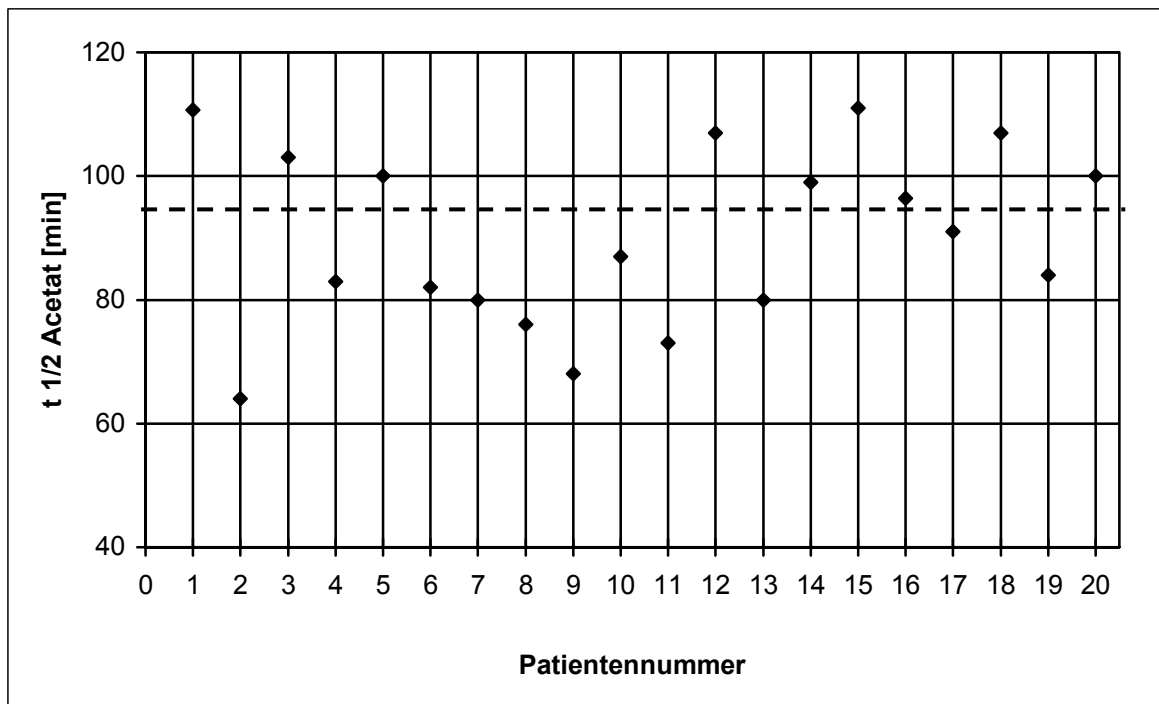


Abbildung 4.1.1: Darstellung der Magenentleerungszeit per  $^{13}\text{C}$  – Acetat-Atemtest bei 20 Kindern

Die gestrichelte Gerade stellt den 95,5 Minuten Grenzwert dar.

### 4.2 Vergleich zwischen der Magenentleerungszeit und den fettbeladenen Makrophagen der Lunge

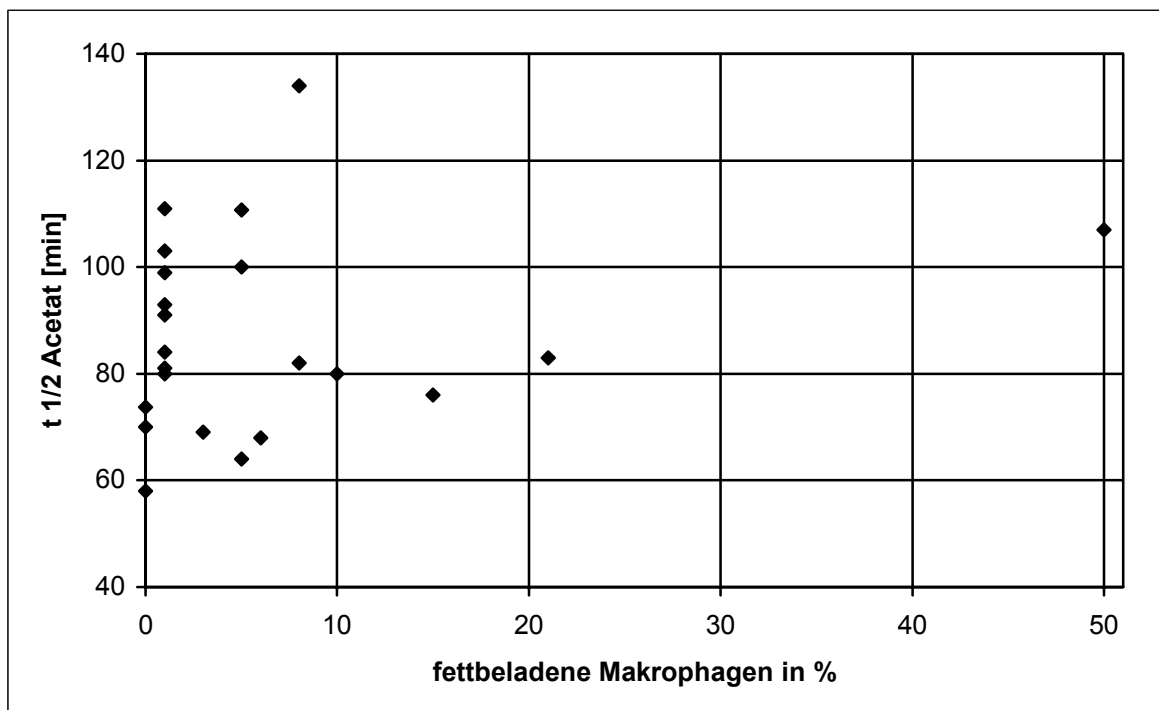
Bei 22 Kindern, die wie unter 3.3.2 beschrieben bronchoskopiert und lavagiert wurden, konnte die Fettbeladung der Makrophagen untersucht werden. Als

Minimum wurde ein Wert von 0% bestimmt und als Höchstwert 50 % der ausgezählten Zellen. Der Median lag mit 2 % deutlich unter dem als pathologischen Schwellenwert angesehenem Bereich von 5 %. Die Verteilung der Ergebnisse zeigt Tabelle 4.2.1.

<b>Anzahl fettbeladener Makrophagen</b>	$\leq 5 \%$ (norm)	$< 10 \%$	$< 20 \%$	$> 20 \%$
<b>Anzahl Kinder</b>	15	3	2	2

*Tabelle 4.2.1: Prozentuale Verteilung der fettbeladenen Makrophagen*

Bei einem Vergleich der dieser Ergebnisse mit der MEZ konnte keine Signifikanz berechnet werden (Spearman's Rangkorrelation  $p > 0,1$ ) (Abbildung 4.2.1).



*Abbildung 4.2.1: Darstellung der Beziehung zwischen dem prozentualen Anteil fettbeladener Makrophagen und der Magenentleerungszeit*

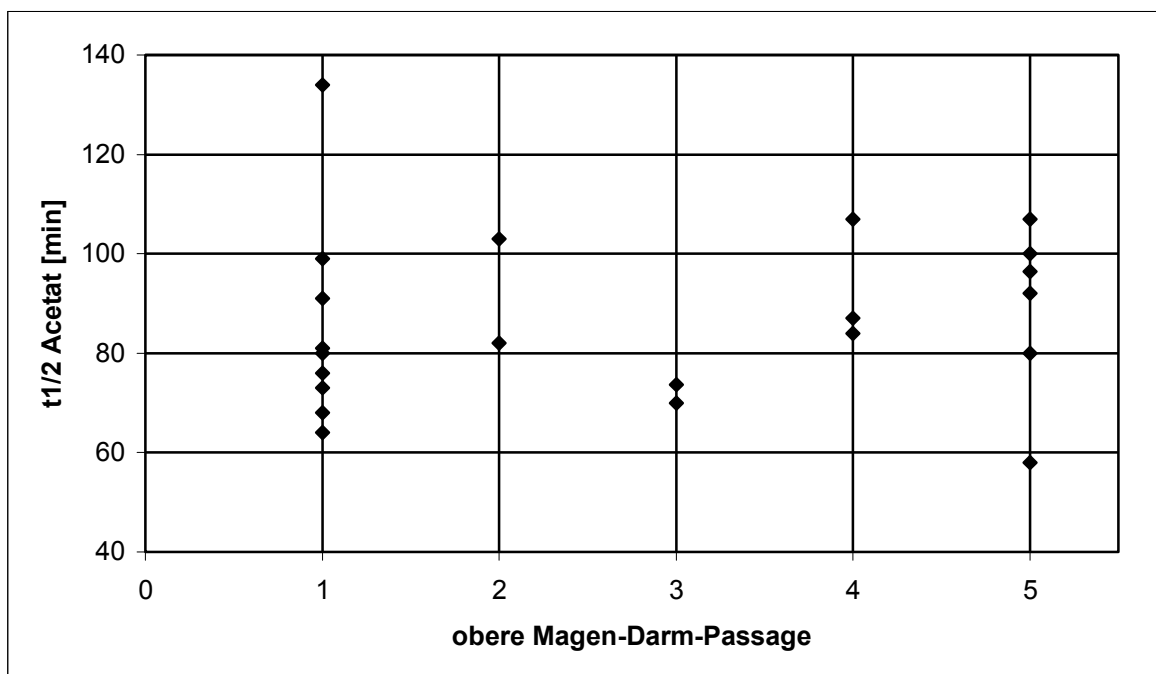
### 4.3 Vergleich zwischen der Magenentleerungszeit und der oberen Magen-Darm-Passage

Von 21 Kindern konnte die oMDP ausgewertet werden. Die Ergebnisse verteilten sich wie folgt (Tabelle 4.3.1):

<b>Reflux (Codierung)</b>	Kein Reflux (1)	Kleiner Reflux (2)	unteres Ösophagus-drittel (3)	mittleres Ösophagus-drittel (4)	oberes Ösophagus-drittel (5)
<b>Anzahl Kinder</b>	8	2	2	3	6

*Tabelle 4.3.1: Verteilung der Befunde der oberen Magen-Darm-Passage*

Der Vergleich der oMDP mit den Ergebnissen des <sup>13</sup>C-Acetat-Atemtests zeigt keine Signifikanz (Spearman's Rangkorrelation  $p > 0,1$ ) (Abbildung 4.3.1).



*Abbildung 4.3.1: Darstellung der Beziehung zwischen dem Ergebnis der oberen Magen-Darm-Passage und der Magenentleerungszeit*



(Codierung der oMDP: 1 - kein Reflux, 2 - kleiner Reflux, 3 - Reflux in unteres Ösophagus – Drittel, 4 - in mittleres Ösophagus – Drittel, 5 - in oberes Ösophagus – Drittel)

#### 4.4 Vergleich zwischen der Magenentleerungszeit und der pH–Metrie

Bei 25 Kindern wurde eine 2–Punkt-pH–Metrie durchgeführt. Neben der Gesamtzahl wurde auch die Anzahl der Refluxe über 5 Minuten sowie die Gesamtdauer des pH-Wertes unter 4 bestimmt. Diese Auswertung erfolgte sowohl für die obere als auch für die untere Elektrode. Die statistische Auswertung ist in Tabelle 4.4.1 für den distalen und in Tabelle 4.4.2 für den proximalen Kanal dargestellt.

	<b>Gesamtzahl Reflux</b>	<b>Gesamtzeit pH&lt;4 [min]</b>	<b>Anzahl Reflux größer 5 min</b>
Median	64,5	73	4
Minimum	5	2	0
Maximum	493	757	22
25. Perzentile	19,25	39,25	1
75. Perzentile	107	293	10

*Tabelle 4.4.1: Statistische Daten des distalen Kanals*

	<b>Gesamtzahl Reflux</b>	<b>Gesamtzeit pH &lt; 4 [min]</b>	<b>Anzahl Reflux größer 5 min</b>
Median	25	29,5	2
Minimum	0	0	0
Maximum	107	476	13
25. Perzentile	13,25	12,5	0
75. Perzentile	45,5	64,25	3

*Tabelle 4.4.2: Statistische Daten des proximalen Kanals*

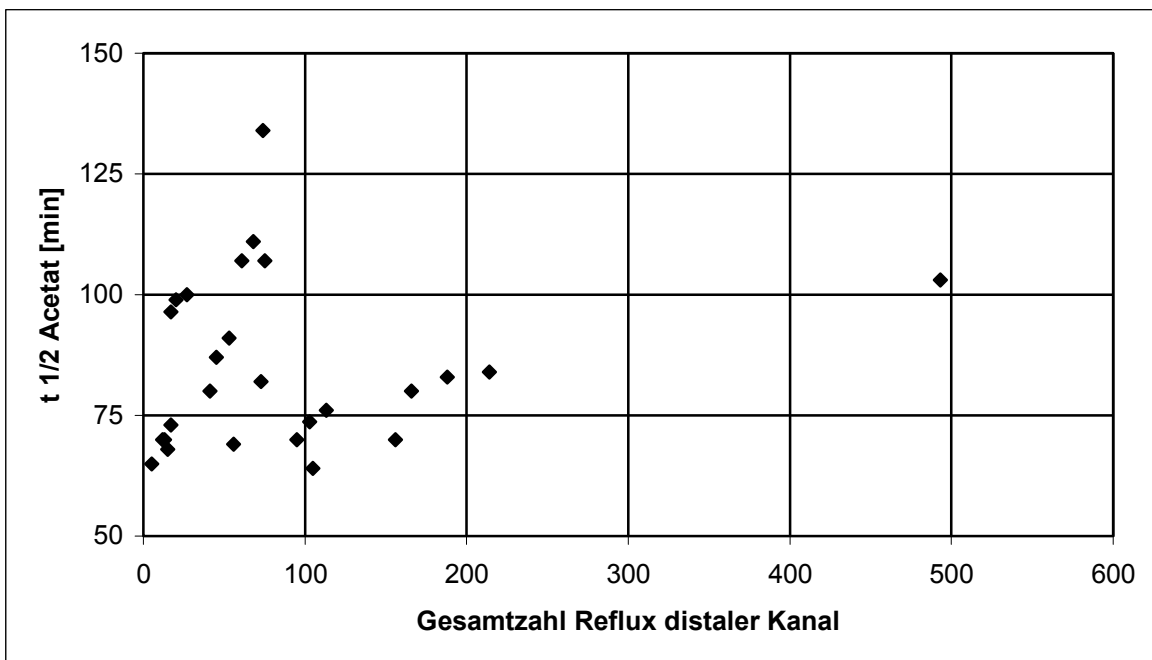
Zusammenfassend ließen sich die Ergebnisse in normal, pathologisch und hochpathologisch einteilen.

Tabelle 4.4.3 zeigt die Verteilung der Ergebnisse.

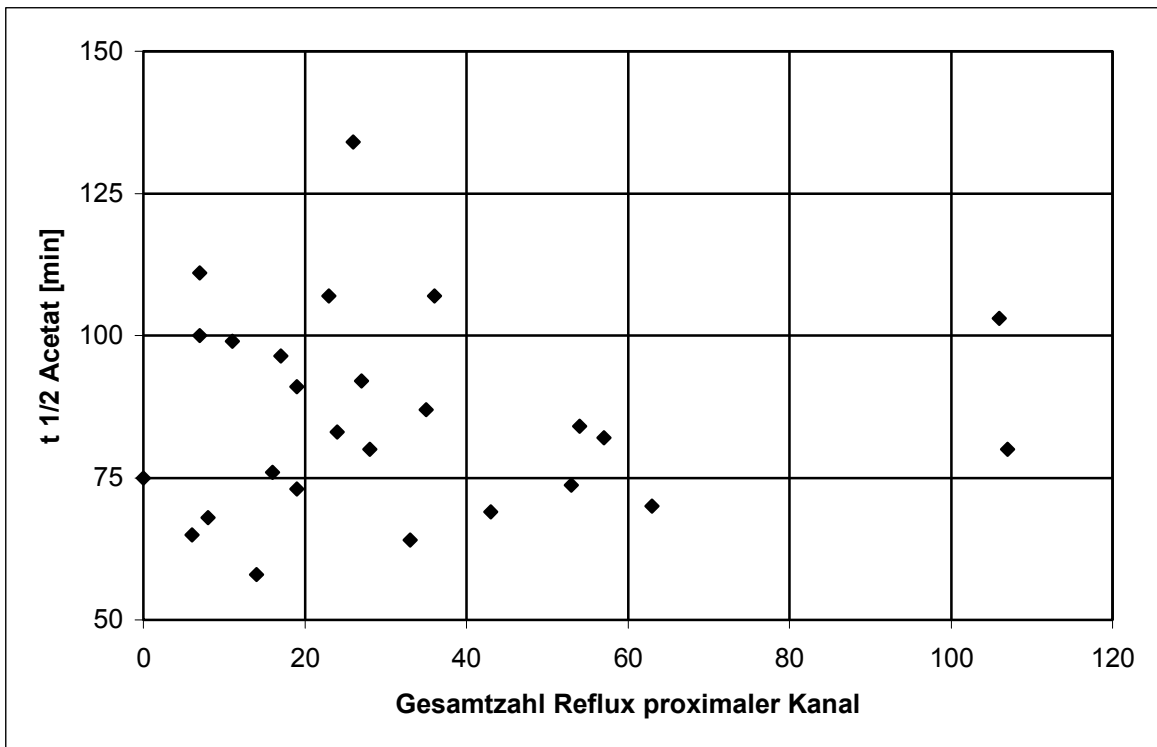
pH–Metrie	Normal	Pathologisch	Hochpathologisch
Anzahl Kinder	5	12	8

*Tabelle 4.4.3: Verteilung der pH–Metrie Ergebnisse*

Für die MEZ und die Gesamtzahl der Refluxes am distalen und proximalen Kanal konnte keine signifikante Beziehung dargestellt werden (Spearman's Rangkorrelation  $p > 0,1$ ) (Abbildung 4.4.1 und 4.4.2).



*Abbildung 4.4.1: Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Refluxes am distalen Kanal und der Magenentleerungszeit*



*Abbildung 4.4.2: Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Refluxes am proximalen Kanal und der Magenentleerungszeit*

Auch für die berechnete Gesamtzeit des pH<4 am distalen und proximalen Kanal besteht zur Magenentleerung kein signifikantes Verhältnis (Spearman's Rangkorrelation  $p > 0,1$ ) (Abbildung 4.4.3 und 4.4.4)

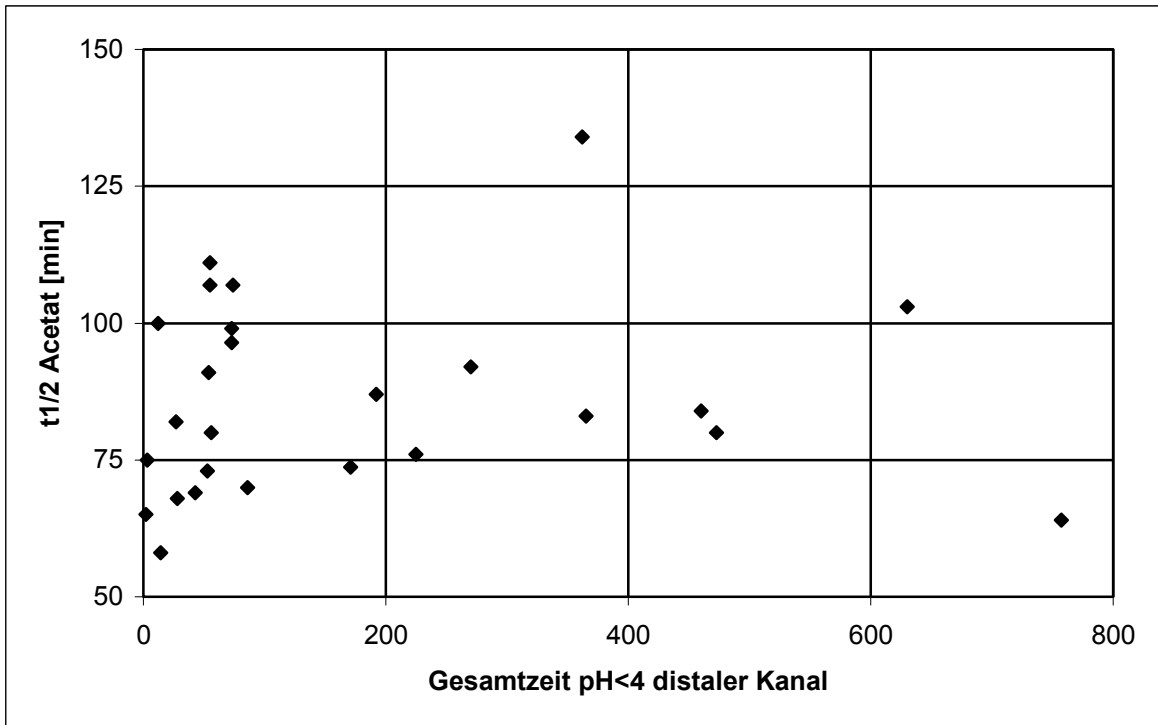


Abbildung 4.4.3: Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzeit pH<4 am distalen Kanal und der Magenentleerungszeit

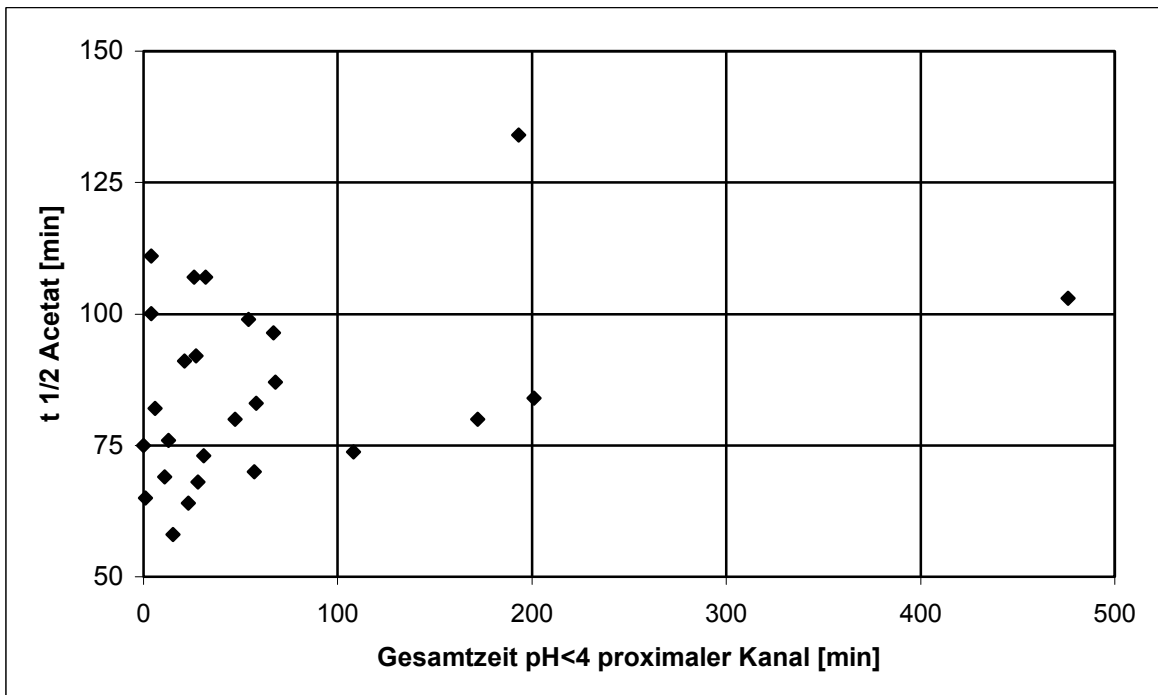


Abbildung 4.4.4: Darstellung der Beziehung zwischen der Gesamtzeit pH<4 am proximalen Kanal und der Magenentleerungszeit

Für die Anzahl der Refluxes länger als 5 min und der MEZ besteht ebenfalls für beide Kanäle keine Signifikanz (Spearman's Rangkorrelation  $p > 0,1$ ) (Abbildung 4.4.5 und 4.4.6).

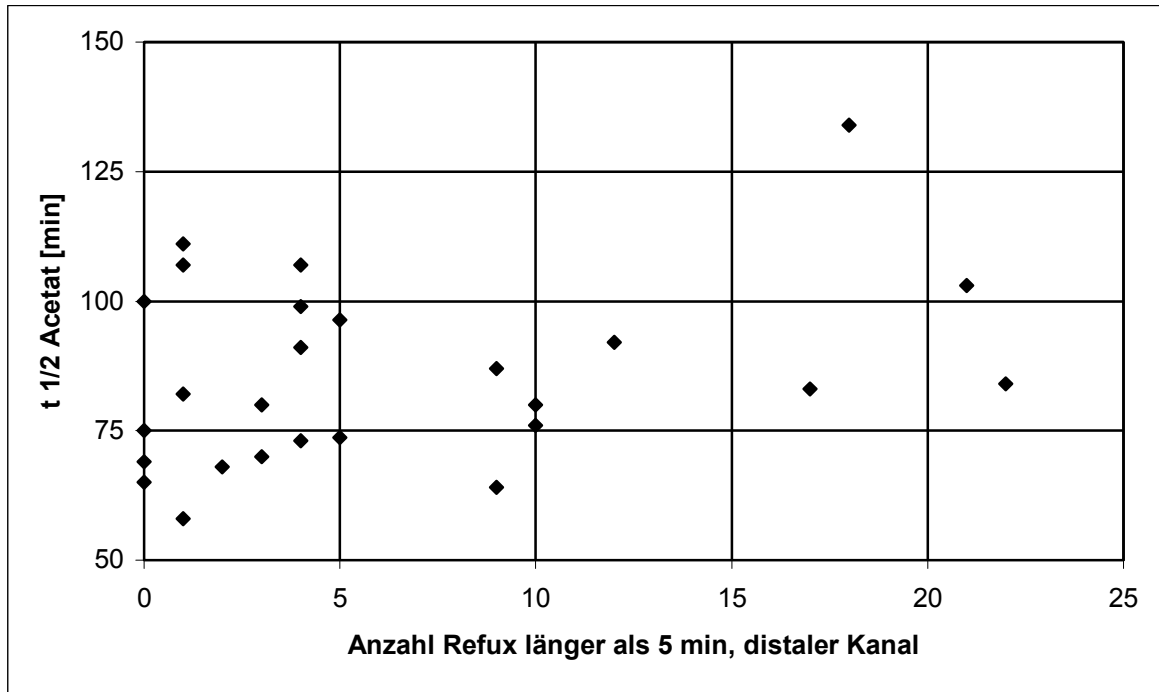


Abbildung 4.4.5: Darstellung der Beziehung zwischen der Anzahl der Refluxes länger als 5 min am distalen Kanal und der Magenentleerungszeit

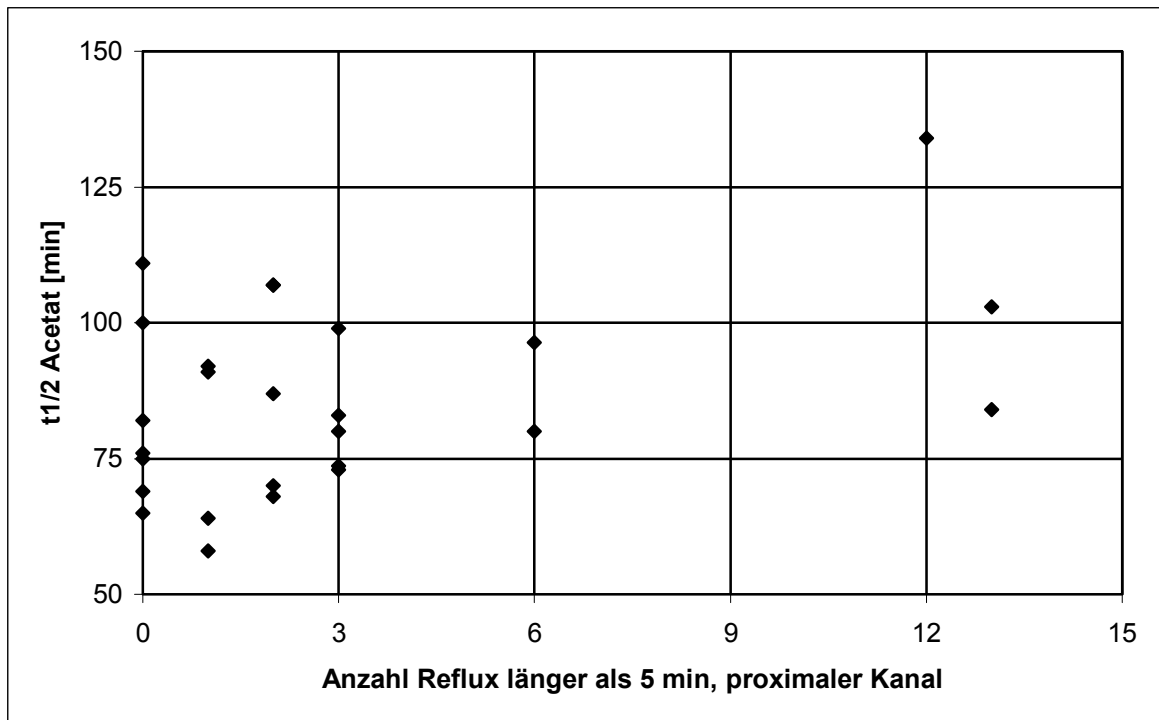


Abbildung 4.4.6: Darstellung der Beziehung zwischen der Anzahl der Refluxe länger als 5 min am proximalen Kanal und der Magenentleerungszeit

Zur Kontrolle wurden zusätzlich die Korrelationen zwischen den einzelnen pH-Metrie Daten bestimmt. Hier zeigte sich sowohl für die einzelnen Parameter als auch für die unterschiedlichen Kanäle ein ähnliches Signifikanzniveau (Spearman's Rangkorrelation  $p < 0,01$ )

#### 4.5 Diagnosestellung

Nach Abschluss der klinischen Untersuchung und der apparativen Diagnostik wurde unter Beachtung der Anamnese eine Diagnose gestellt. Bei gesichertem GÖR und moderater pulmonaler Erkrankung erfolgte eine medikamentöse Einstellung. In fortgeschrittenen Krankheitsfällen wurde die operative Sanierung per Fundoplikatio empfohlen (Tabelle 4.5.1).

Erkrankung	Anzahl der Patienten
Andere Erkrankung	7
Verdacht auf GÖR (nicht sicher)	3
GÖR gesichert, keine Operationsempfehlung	3
GÖR; Operationsempfehlung	12

*Tabelle 4.5.1: Diagnose nach allen Untersuchungen*

Für die Gruppe mit gesichertem GÖR und Operationsempfehlung ergibt sich folgendes Bild der apparativen Untersuchungen:

Nr.	Diagnose	MEZ	oMDP	pH-Metrie	Makrophagen
1	gesicherter GÖR				
2	gesicherter GÖR				
3	gesicherter GÖR				
4	OP-Empfehlung				
5	OP-Empfehlung				
6	OP-Empfehlung				
7	OP-Empfehlung				
8	OP-Empfehlung				
9	OP-Empfehlung				
10	OP-Empfehlung				
11	OP-Empfehlung				
12	OP-Empfehlung				
13	OP-Empfehlung				
14	OP-Empfehlung				
15	OP-Empfehlung				

*Tabelle 4.5.2: Verteilung der pathologischen Messergebnisse bei allen Kindern mit gesichertem gastroösophagealen Reflux und Empfehlung der operativen Versorgung (pathologische Ergebnisse sind schwarz dargestellt, Normwerte weiß)*

## **5 Diskussion**

Obwohl bereits in den 80er Jahren der Zusammenhang zwischen einem gastroenterologisch stillen Reflux und chronischen pulmonalen Erkrankungen beschrieben werden konnte, findet sich sowohl für die heutige Diagnostik als auch für die Therapie kein einheitliches Vorgehen (Corwin 1985; Malfroot 1987).

Die Diagnosefindung beginnt meist mit dem Ausschluss anderer Erkrankungen, die ein ähnliches Beschwerdebild haben, für die jedoch sowohl sensitive als auch spezifische Testparameter zur Verfügung stehen (z.B. primäre ciliäre Dyskinesie). Eine Assoziation von Asthma bronchiale oder chronischer Bronchitis mit einem stillen GÖR ist meist nur schwierig darstellbar, so dass bei Patienten mit Verdacht auf diese Erkrankung eine zeitaufwendige und meist nicht standardisierte Diagnostik erfolgt.

Die verwendeten apparativen Untersuchungsmethoden (pH-Metrie, oMDP) dienen in der Regel lediglich der Darstellung eines Reflux, ohne jedoch die tatsächliche Ursache aufzeigen zu können. So ist der Beweis eines Zusammenhanges zwischen einer pathologischen oder grenzwertigen Refluxaktivität und der chronischen Lungenerkrankung häufig mit den verwendeten diagnostischen Verfahren nicht möglich.

Für die Entstehung eines GÖR sind verschiedene Mechanismen publiziert. Während beim Roviralta Syndrom die Symptomatik durch die pathologischen anatomischen Verhältnisse erklärt und einsichtig wird, können beim pulmonalrelevanten GÖR unterschiedliche primäre Störungen vorhanden sein. Meist liegen mehrere pathophysiologische Ursachen gleichzeitig vor, die zu einer Manifestation der Refluxkrankheit führen (Stein 1992). Der exakte Pathomechanismus zwischen einem GÖR und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen ist bisher noch nicht vollständig bekannt (Kitz 1994).

Eine mögliche Ursache für die Störung der physiologischen gastroösophagealen Antirefluxbarrieren kann eine vorübergehende Erschlaffung des uÖS mit einem anschließenden Reflux sein. Häufig kann hierbei während der Refluxepisode eine verminderte Ösophagusperistaltik gemessen werden, die einen Reflux begünstigt (Kawahara 2001). Der basale uÖS – Druck ist bei den meisten Patienten mit GÖR Symptomatik aber nicht vermindert, wobei jedoch eine große Variation des



basalen Sphinkterdruckes auch bei gesunden Kindern bekannt ist (Moroz 1976). Ein normaler uÖS schließt im Gegenzug einen GÖR nicht aus (Arasu 1980b).

Für den Untersucher ist es schwierig zu beurteilen, ob der GÖR primär die Ursache des Krankheitsbildes ist oder sekundär entsteht: So kann es durch veränderte Druckverhältnisse im Abdomen während eines Hustenstoßes zu Regurgitationen kommen (Hillemeier 1986). Auch Medikamente wie Theophyllin und  $\beta$ - Sympathomimetika, die zur Therapie des Asthma bronchiale angewendet werden, können einen sekundären Reflux induzieren, bzw. einen primären verstärken (Ahrens 1998).

Auch eine pathologische MEZ kann ursächlich für einen GÖR sein und trägt bei Kindern häufig zur Pathogenese bei (Wegener 1988).

Das verlängerte Verbleiben der Nahrung im Magen erhöht die Wahrscheinlichkeit für einen Reflux. Veränderte Wandspannungen im Magen können ebenfalls zu einem GÖR führen, da hierdurch die Lage des uÖS verändert wird und der Verschlussmechanismus nicht funktioniert. Eine vorübergehende Relaxierung des uÖS ist als weiteres mögliches pathologisches Korrelat zum GÖR beschrieben (Cunningham 1991; Galmiche 1995; Schwizer 1989). Signifikante Korrelationen zwischen der MEZ und Druckwerten des uÖS konnten bisher nicht gezeigt werden (Maddern 1985a; McCallum 1981). Eine noch normwertige aber grenzpathologische MEZ kann im Zusammenhang mit einem vermindert funktionierenden uÖS in der Nüchternphase eine kompensierte Situation darstellen, da der Sphinkterdruck ausreicht um den Mageninhalt nicht aufsteigen zu lassen. Durch die grenzwertige MEZ kann es aber nach einer Mahlzeit zu einer erhöhten Refluxrate kommen, da der Druck im Magen den Sphinkterdruck übersteigt (Estevao-Costa 2001). Diese Kinder haben häufig eine normale MEZ bei der Testung und eine unauffällige pH-Metrie.

Die Entleerung des Magens ist ein komplexer physiologischer Vorgang, der von verschiedenen Faktoren abhängt wie z.B. Konsistenz, Osmolarität, Viskosität und Fettgehalt der Nahrung sowie gastrointestinal wirkenden Hormonen. In diesem Zusammenspiel können Veränderungen bzw. einfache Störungen zu einer verzögerten Entleerung führen. Bei Kindern mit GÖR und normaler MEZ ist im

Gegensatz zu Kindern mit pathologischer MEZ die Kontaktzeit mit saurem Magensaft und die maximale Dauer von Refluxepisoden deutlich verkürzt. So kann eine verlängerte MEZ den postprandialen Reflux verstärken und ein Marker für schwere GÖR – Verläufe sein (Estevao-Costa 2001).

Eine pathologische MEZ konnte im Rahmen dieser Studie bei ungefähr der Hälfte der Patienten dargestellt werden. Ähnliche Ergebnisse konnten auch von andere Autoren beschrieben werden (Cunningham 1991; Fonkalsrud 1985; Soykan 1997). Als mögliches pathophysiologisches Korrelat wird eine unzureichende Kontraktion der glatten Muskulatur des Magens diskutiert, die zu einer gastralen Motilitätsstörung führt (Bustorff-Silva 1999b). Soykan et al. untersuchten bei erwachsenen Patienten die myoelektrische Aktivität des Magens und konnten einen Zusammenhang mit einer pathologische MEZ beschreiben (Soykan 1997). Auch bei Kindern mit schweren Refluxerkrankungen und Veränderungen im Bereich der Ösophagusschleimhaut konnten veränderte elektrische Magenaktivitäten dargestellt werden, so dass Dysrhythmien als eine pathophysiologische Komponente der Erkrankung angesehen werden können (Cucchiara 1996).

Weniger wahrscheinlich erscheint die Annahme einer einfachen obstruktiven Ausflussstörung. Druckmessungen im Bereich des Pylorus waren auch bei bekannter verlängerter MEZ meist im Normbereich (Parkman 1997).

Die Magenentleerung kann theoretisch in zwei Teile aufgeschlüsselt werden: Während der Magenfundus die Entleerung von Flüssigkeiten kontrolliert, ist das Antrum für den festen Mageninhalt zuständig (Cohen 1979). Daher muss die Zusammensetzung der verwendeten Testmahlzeit kritisch betrachtet werden. Neben der Bestimmung der MEZ mit flüssigen und festen Testmahlzeiten sind in der Literatur für Erwachsene auch simultane Messungen beschrieben. Hier konnten signifikante Korrelationen in der MEZ zwischen beiden Testmahlzeiten dargestellt werden (Maddern 1985a). Andere Autoren konnten bei ähnlichem Versuchsaufbau keinen Zusammenhang beschreiben. (Velasco 1982). Jolley et al. fanden 1987 bei einer Studie zur Evaluierung der MEZ keine pathologischen Werte bei GÖR Patienten. Als Testmahlzeit wurde Apfelsaft verwendet, so dass für die Autoren ein GÖR nicht auf einer verzögerten MEZ sondern auf einer

pathologischen gastroösophagealen Einmündung oder ihrer zentralen Kontrolle basiert (Jolley 1987).

Wir wählten für unsere Studie eine halbfeste Testmahlzeit, da für den Atemtest, im Gegensatz zu Erwachsenen, bisher keine Erfahrungen und Daten für Kinder verfügbar waren. Die halbfeste Mahlzeit stellt zudem am ehesten eine typische Mahlzeit dar (Gatti 2000). Doppelmarkierungen für Atemtests zur simultanen Testung der festen und flüssigen Entleerungsphase sind bisher nur mit dem (in der BRD verbotenen) radioaktiven  $^{14}\text{C}$  Isotop möglich (Maes 1994).

Die Bestimmung und auch die Auswertung der szintigraphisch bestimmten MEZ erfolgt nicht einheitlich. Während das Institut für Nuklearmedizin der JWG-Universität Frankfurt a. M. für unsere Untersuchungen Zeiten von über 60 Minuten als pathologisch bewertete, werden in anderen Studien zum Teil deutlich höhere Normwerte (bis zur 85. Minute) für Kinder beschrieben (Elashoff 1982; Velasco 1982). Bei einem Vergleich zwischen einer ein- und zweistündigen szintigraphischen Magenentleerung zeigte sich zudem, dass der längeren Untersuchung Vorzug gegeben werden sollte, da der 1–Stunden–Wert ein schlechter Indikator für die Entleerung in der 2. Stunde ist. Die Autoren empfehlen deshalb, dass bei einer verzögerten Entleerung in der 1. Stunde die Untersuchung fortgesetzt werden sollte (Gelfand 1991). Auch bei der bisher einzigen Untersuchung von Normkollektiven konnte zum Teil eine anfänglich verzögerte Entleerung dargestellt werden (Signer 1975). Eine zweistündige szintigraphische Messung ist jedoch kaum praktikabel, da der Untersucher häufig schon Schwierigkeiten hat, das Kinder zu motivieren eine Stunde still zu liegen.

Bei allen Motilitätsuntersuchungen ist mit einer großen Streubreite der Daten zu rechnen. Der Versuch eines Vergleiches unterschiedlicher Untersuchungsverfahren wird hierdurch deutlich erschwert. Für die szintigraphischen Messwerte ist eine intraindividuelle Variabilität von bis zu 40 % bekannt (Brophy 1986; Lartigue 1994).

Die Testung der MEZ durch einen  $^{13}\text{C}$ –Acetat–Atemtest erwies sich während unserer Versuche als deutlich praktikabler. Neben der fehlenden Strahlenbelastung für die Patienten stand bei unseren Probanden vor allem die

einfachere Handhabung im Vordergrund. Während es sich in den meisten Fällen als sehr schwierig erwies, 4 bis 16 -jährige zu überzeugen eine Stunde regungslos für die szintigraphische Messung zu liegen, konnten die Atemproben häufig spielerisch gesammelt werden.

Als Nachteil des Atemtests zeigte sich die lange Dauer des Tests (vier Stunden), da in diesem Zeitrahmen die Kinder weder essen noch trinken durften. Im Gegensatz zur Szintigraphie konnte hierdurch jedoch die Zeit bis zur vollständigen Entleerung des Magens dargestellt werden. So können auch später auftretende Entleerungsstörungen zur Darstellung kommen. (Benini 1996).

Mit Hilfe des im Rahmen dieser Arbeit validierten Atemtestes kann in Zukunft relativ einfach ein Normkollektiv von Kindern untersucht werden, damit verlässliche Normwerte für die MEZ aufgestellt werden können.

Bisher ist kein Verfahren verfügbar, dass alleinig und verlässlich einen Zusammenhang zwischen chronischen Lungenerkrankungen und Refluxaktivität darstellen kann. Zur Diagnosestellung wurden im Rahmen dieser Arbeit die typischen apparativen und klinischen Untersuchungen zur GÖR – Diagnostik durchgeführt:

Bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit gesicherter GÖR Erkrankung konnten pathologische LLAM – Werte bestimmt werden. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der MEZ und der Anzahl von LLAM. Während die Bestimmung der MEZ als Ursachensuche für einen bestehenden GÖR dienen kann, wird mit dem Nachweis von LLAM ein Reflux in die Lunge dargestellt. Dieser Nachweis von fettbeladenen Makrophagen ist jedoch limitiert, da in Tierversuchen gezeigt werden konnte, dass eine einzelne Aspiration zu einer Beladung der Makrophagen mit Fett für 2- 3 Tage führt (Colombo 1992). Ölhaltige Nasentropfen oder das Eindringen von kleinen Speisemengen in die Lunge können somit die Aussage verfälschen.

Neben dem beschriebenen typischen Kontakt des Refluates mit dem Lungengewebe kann auch ein vagaler Reflex ausgelöst durch Säure im proximalen Ösophagus zu einer bronchialen Konstriktion führen (Boyle 1989). Eine obstruktive Symptomatik der Lunge kann so auch ohne direkte Aspiration

einhergehen: Dieses vagal – reflexgetriggerte Ereignis wird durch die Testung einer erhöhten Fettlast der Makrophagen nicht darstellbar. Ein fehlender Nachweis von LLAM kann daher nicht als Ausschlusskriterium für einen GÖR verwendet werden (Ahrens 1998; Orenstein 1988).

Die pH-Metrie besitzt unter allen vorgenommenen diagnostischen Maßnahmen die höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten. Einschränkungen bestehen bei alkalischen Refluxen sowie refluxassoziierten Erkrankungen mit „physiologischen“ Refluxmustern. Zudem beweist auch die erweiterte pH-Metrie mit einer distalen und einer proximalen Elektrode keinen Reflux in die Lunge (Cucchiara 1995). Der pH-Metrie wurde im Rahmen dieser Studie die größte Aussagefähigkeit über einen bestehenden GÖR zugesprochen und als wichtigste diagnostische Technik eingesetzt.

Die oMDP dient in erster Linie zur Quantifizierung von Hiatushernien, Ösophagusstrikturen oder anderen Obstruktionen. Die Beurteilung eines Reflux und die Reproduzierbarkeit dieser Aussage ist abhängig von der Erfahrung des Radiologen (Darling 1978). Die oMDP ist eine sensitive Methode zur Darstellung eines Reflux, hat jedoch eine geringe Spezifität.

Obwohl im Vorfeld der Studie ein Zusammenhang zwischen der MEZ und anderen Messwerten (pH-Metrie Daten, LLAM, oMDP) vermutet wurde, konnte keine signifikante Korrelation aufgezeigt werden. Vielmehr erfolgte die Verteilung „rein zufällig“, so dass auch im grenzpathologischen Bereich oder mit mathematischer Hilfe (Bildung von Ergebnisgruppen) kein Zusammenhang erkennbar wurde. Als Grund hierfür kann vermutet werden, dass der GÖR bei Kindern unterschiedliche Ursachen hat. So könnte eine pathologische MEZ bei einem Teil der Kinder ursächlich sein oder im Vordergrund stehen, während andere pathologische Korrelate das gleiche Krankheitsbild verursachen. Tolia et al. konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen der szintigraphischen MEZ und der pH-Metrie darstellen. Da beide Verfahren unterschiedliche pathophysiologische Bereiche messen, sind sie nach Aussage der Autoren komplementär eingesetzt im Rahmen der Diagnostik vorteilhaft (Tolia 1990).

Auch die anderen Testverfahren lieferten unterschiedliche Ergebnisse, so dass bei keinem Kind mit gesichertem GÖR alle erhobenen Parameter pathologisch waren. Die Diagnose eines GÖR erfolgt mit mehreren auf eine pathologische Refluxaktivität hinweisenden Befunden, bei denen auch Widersprüche geduldet werden (Ahrens 1998). Auch im Rahmen dieser Untersuchung konnte die Diagnose eines GÖR nur nach Abwägung aller Messwerte, der klinischen Untersuchung und der Erfahrung des Untersuchers gestellt werden.

Die Fundoplikatio (nach Nissen und Thal) ist heute eine der am häufigsten angewendeten Methoden zur operativen Versorgung eines GÖR. Die MEZ ist hierbei postoperativ meist nicht verändert. (Bustorff-Silva 1999a). Eine präoperativ verlängerte MEZ wird jedoch zu den Faktoren gezählt, die in der frühen Phase nach einer Fundoplikatio zu Völlegefühl, Erbrechen und Würgen führen können (Fonkalsrud 1995; Lundell 1994). Auch ein schlechtes OP-Ergebnis kann aus einer präoperativ pathologischen MEZ resultieren (Maddern 1985b).

Lilly et al. beschrieben bereits 1968 die operative Versorgung eines Reflux alleinig mit einer Pylorusplastik, die für eine bessere Drainage sorgt (Lilly 1968). Neuere publizierte Ergebnisse von chirurgischen Interventionen, die nur eine verbesserte Drainage des Magens als Ziel (z.B. Pylorusplastik) hatten, sind jedoch widersprüchlich und sehr variabel (Bustorff-Silva 1999a; Velasco 1982). Bei einer pathologischen MEZ wäre eine Kombination der Fundoplikatio mit beispielsweise einer Pylorotomie aber konsequent. Hierzu ist im Vorfeld eine Bestimmung der MEZ notwendig (Bustorff-Silva 1999a; Fonkalsrud 1995), die bisher weder etabliert ist noch routinemäßige bei bestehender Indikation zur Operation durchgeführt wird (Johnson 1998).

## **6 Zusammenfassung**

Ein gastroösophagealer Reflux, der keine gastroenterologischen Symptome wie Erbrechen oder saure Regurgitation zeigt, kann im Kindesalter chronische Erkrankungen der Lunge auslösen. Typische Krankheitsbilder sind hierbei zum Beispiel Asthma bronchiale oder rezidivierende Bronchitiden. Die Inzidenz hierfür beträgt 1 : 300 bis 1 : 500.

Für die Entstehung eines gastroösophagealen Reflux wird ein multifaktorielles Geschehen diskutiert. So kann zum Beispiel ein verminderter Druck des unteren Ösophagussphinkters, eine verminderte Leistung der Clearancefunktion des Ösophagus, eine pathologische Magensäuresekretion und auch eine verlängerte Entleerung des Magens ursächlich sein. Studien haben einen Zusammenhang zwischen einer pathologischen Magenentleerungszeit und einem symptomatischen gastroösophagealen Reflux beschrieben. Ein primärer Defekt wird hierbei in einer Motilitätsstörung vermutet, da ein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen Magenentleerungszeiten und Dysrhythmien (abnormen elektrischen Potentialen) des Magens beschrieben ist.

Bisher ist kein diagnostisches Verfahren bekannt, das mit hoher Sensitivität und Spezifität das Vorliegen eines gastroösophagealen Reflux beweist. Vielmehr umfasst die derzeitige Diagnostik lediglich Teilaspekte der Erkrankung und liefert uneinheitliche Bilder.

Bei insgesamt 25 Kindern mit Lungenproblemen bedingt durch einen gastroösophagealen Reflux wurde die Magenentleerungszeit, eine 2-Punkt-pH-Metrie, eine obere Magendarmpassage sowie eine quantitative Bestimmung von fettbeladenen Alveolarmakrophagen im Rahmen einer Bronchoskopie erhoben. Im Gegensatz zur bisher üblichen Bestimmung der Magenentleerungszeit per Szintigraphie konnten im Rahmen dieser Arbeit die Werte mit einem <sup>13</sup>C-Acetat-Atemtest gemessen werden.

Eine pathologische Magenentleerungszeit wurde bei ungefähr der Hälfte der Patienten dargestellt. Obwohl ein Zusammenhang zwischen der Magenentleerungszeit und anderen Untersuchungsbefunden vermutet wurde, konnte keine signifikante Korrelation aufgezeigt werden. Alle Testverfahren lieferten unterschiedliche Ergebnisse. Bei keinem Kind mit klinisch gesichertem gastroösophagealen Reflux waren alle erhobenen Parameter pathologisch.

Die Verteilung der Ergebnisse erfolgte auch im grenzpathologischen Bereich nicht signifikant.

Als Grund hierfür kann vermutet werden, dass der gastroösophageale Reflux bei Kindern unterschiedliche Ursachen hat. So könnte eine pathologische Magenentleerungszeit bei einem Teil der Kinder ursächlich sein oder im Vordergrund stehen, während andere pathologische Korrelate das gleiche Krankheitsbild verursachen. Die Diagnosestellung eines gastroösophagealen Reflux bei Kindern mit pulmonaler Symptomatik kann somit nur mit hinweisenden Untersuchungen erfolgen, bei denen auch Widersprüche geduldet werden müssen.



## **7 Summary**

Gastro-oesophageal reflux without gastroenterological symptoms such as vomiting or sour regurgitation can cause chronic illness of the lung in the childhood. Typical examples are asthma bronchiale or recurrent bronchitis, the overall incidence of lung problems related to gastro-oesophageal reflux is 1: 300 to 1: 500. To explain the pathophysiological process of gastro-oesophageal reflux multiple factors are being discussed.

The pressure of the lower oesophageal sphincter, a decreased oesophageal clearance, a pathological gastric secretion, and delayed gastric emptying can be responsible. Different studies have described the relation between a pathological gastric emptying time and a gastro-oesophageal reflux with lung diseases, but its pathophysiologic role has not yet been established.

Motility disorders are seen as important factors because significant relations between delayed gastric emptying and dysrhythmia (abnormal electric potentials) of the stomach have been described. Until present no diagnostic procedures with a high sensitivity and specificity to prove a gastro-oesophageal reflux are known. Present diagnostic techniques only cover some aspects of the illness and generate non-uniform results.

25 children suffering from gastro-oesophageal reflux related lung diseases were included into the study. In all of these gastric emptying time tests, a 24h oesophageal pH-monitoring, an upper stomach intestine passage and a quantitative testing of lipid laden alveolar macrophages were performed.

In contrary to previous studies the gastric emptying time was measured with a <sup>13</sup>C-acetate breath test. In half of the patients delayed gastric emptying was documented. Although a relation between the gastric emptying time and other tests was assumed, no statistical significance was found. All test procedures supplied different results. No patient with gastro-oesophageal reflux had a pathological result in all performed tests.

The distribution of results was also non-significant in the border pathological range. It can be assumed that there are different reasons for gastro-oesophageal reflux in children. In some children a pathological gastric emptying time causes the problems whereas other pathological disorders may cause similar symptoms.

Diagnostics of gastro-oesophageal reflux in children with pulmonal symptoms can only take place with referring examinations. Contradictions have to be accepted.

## **8 Literatur**

**Ahrens, P.** (1998): Reflux-assoziierte chronische Erkrankungen der Lunge (RACHEL) - Diagnostik und Therapie. *Habilitationsschrift Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main*

**Ahrens, P., Heller,K., Beyer,P., Zielen,S., Kuhn,C., Hofmann,D., Encke,A.** (1999a): Antireflux surgery in children suffering from reflux-associated respiratory diseases. *Pediatr.Pulmonol.* 28: 89-93

**Ahrens, P., Noll,C., Kitz,R., Willigens,P., Zielen,S., Hofmann,D.** (1999b): Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): a useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr.Pulmonol.* 28: 83-88

**Allen, C. J., Newhouse,M.T.** (1984): Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease. *Am.Rev.Respir.Dis.* 129: 645-647

**Arasu, T. S., Franken,E.A., Wyllie,R., Eigen,H., Grosfeld,J.L., Siddiqui,A.R., Fitzgerald,J.F.** (1980a): The gastroesophageal (GE) scintiscan in detection of GE reflux and pulmonary aspiration in children. *Ann.Radiol.(Paris)* 23: 187-192

**Arasu, T. S., Wyllie,R., Fitzgerald,J.F., Franken,E.A., Siddiqui,A.R., Lehman,G.A., Eigen,H., Grosfeld,J.L.** (1980b): Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods. *J.Pediatr.* 96: 798-803

**Barnert, J., Wienbeck,M.** (1996): Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt. *Dt Ärztebl* 93: A-176-185

**Behrens, R.** (1992): Der gastroösophageale Reflux. *der kinderarzt* 11: 1805-1810

**Benini, L., Sembenini,C., Castellani,G., Caliarì,S., Fioretta,A., Vantini,I.** (1996): Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with gastroesophageal reflux. *Am.J.Gastroenterol.* 91: 1351-1354

**Berquist, W. E., Rachelefsky,G.S., Kadden,M., Siegel,S.C., Katz,R.M., Fonkalsrud,E.W., Ament,M.E.** (1981): Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 68: 29-35

**Boyle, J. T.** (1989): Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 18: 315-337

**Braden, B., Adams,S., Duan,L.P., Orth,K.H., Maul,F.D., Lembcke,B., Hor,G., Caspary,W.F.** (1995): The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 108: 1048-1055

**Braden, B., Peterknecht,A., Piepho,T., Schneider,A., Caspary,W.F., Hamscho,N., Ahrens,P.** (2004): Determining gastric emptying of semisolids in children using the 13C-acetate breath test: A validation study. *Digestive and Liver Diseases* (in press):

**Brophy, C. M., Moore,J.G., Christian,P.E., Egger,M.J., Taylor,A.T.** (1986): Variability of gastric emptying measurements in man employing standardized radiolabeled meals. *Dig.Dis.Sci.* 31: 799-806

**Bustorff-Silva, J., Fonkalsrud,E.W., Perez,C.A., Quintero,R., Martin,L., Villasenor,E., Atkinson,J.B.** (1999a): Gastric emptying procedures decrease the risk of postoperative recurrent reflux in children with delayed gastric emptying. *J.Pediatr.Surg.* 34: 79-82

**Bustorff-Silva, J., Perez,C.A., Fonkalsrud,E.W., Hoh,C., Raybould,H.E.** (1999b): Gastric emptying after fundoplication is dependent on changes in gastric volume and compliance. *J.Pediatr.Surg.* 34: 1232-1235

**Buts, J. P., Barudi,C., Moulin,D., Claus,D., Cornu,G., Otte,J.B.** (1986): Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur.J.Pediatr.* 145: 396-400

**Christie, D. L., O'Grady,L.R., Mack,D.V.** (1978): Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood. *J.Pediatr.* 93: 23-27

**Cohen, S., Long,W.B., Snape,W.J., Jr.** (1979): Gastrointestinal motility. *Int.Rev.Physiol* 19: 107-149

**Colombo, J. L., Hallberg,T.K.** (1987): Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr.Pulmonol.* 3: 86-89

**Colombo, J. L., Hallberg,T.K., Sammut,P.H.** (1992): Time course of lipid-laden pulmonary macrophages with acute and recurrent milk aspiration in rabbits. *Pediatr.Pulmonol.* 12: 95-98

**Corwin, R. W., Irwin,R.S.** (1985): The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am.Rev.Respir.Dis.* 132: 576-581

**Cucchiara, S., Campanozzi,A., Greco,L., Franco,M.T., Emiliano,M., Alfieri,E., Calabrese,F., Numeroso,V.** (1996): Predictive value of esophageal manometry and gastroesophageal pH monitoring for responsiveness of reflux disease to medical therapy in children. *Am.J.Gastroenterol.* 91: 680-685

**Cucchiara, S., Salvia,G., Borrelli,O., Ciccimarra,E., Az-Zeqeh,N., Rapagiolo,S., Minella,R., Campanozzi,A., Riezzo,G.** (1997): Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease. *Am.J.Gastroenterol.* 92: 1103-1108

**Cucchiara, S., Santamaria,F., Minella,R., Alfieri,E., Scoppa,A., Calabrese,F., Franco,M.T., Rea,B., Salvia,G.** (1995): Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Am.J.Gastroenterol.* 90: 1791-1796

**Cunningham, K. M., Horowitz,M., Riddell,P.S., Maddern,G.J., Myers,J.C., Holloway,R.H., Wishart,J.M., Jamieson,G.G.** (1991): Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 32: 1436-1440

**Darling, D. B., McCauley,R.G., Leonidas,J.C., Schwartz,A.M.** (1978): Gastroesophageal reflux in infants and children: correlation of radiological severity and pulmonary pathology. *Radiology* 127: 735-740

**DeMeester, T. R., Wang,C.I., Wernly,J.A., Pellegrini,C.A., Little,A.G., Klementsich,P., Bermudez,G., Johnson,L.F., Skinner,D.B.** (1980):

Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 79: 656-670

**Dent, J., Dodds,W.J., Friedman,R.H., Sekiguchi,T., Hogan,W.J., Arndorfer,R.C., Petrie,D.J.** (1980): Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J.Clin.Invest* 65: 256-267

**Dodds, W. J.** (1988): The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *AJR Am.J.Roentgenol.* 151: 49-56

**Elashoff, J. D., Reedy,T.J., Meyer,J.H.** (1982): Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* 83: 1306-1312

**Emde, C., Garner,A., Blum,A.L.** (1987): Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations. *Gut* 28: 1177-1188

**Estevao-Costa, J., Campos,M., Dias,J.A., Trindade,E., Medina,A.M., Carvalho,J.L.** (2001): Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 32: 471-474

**Euler, A. R., Byrne,W.J., Ament,M.E., Fonkalsrud,E.W., Strobel,C.T., Siegel,S.C., Katz,R.M., Rachelefsky,G.S.** (1979): Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 63: 47-51

**Fawcett, H. D., Hayden,C.K., Adams,J.C., Swischuk,L.E.** (1988): How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr.Radiol.* 18: 311-313

**Ferry, G. D., Selby,M., Pietro,T.J.** (1983): Clinical response to short-term nasogastric feeding in infants with gastroesophageal reflux and growth failure. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2: 57-61

**Fonkalsrud, E. W., Ament,M.E., Berquist,W.** (1985): Surgical management of the gastroesophageal reflux syndrome in childhood. *Surgery* 97: 42-48

**Fonkalsrud, E. W., Ashcraft,K.W., Coran,A.G., Ellis,D.G., Grosfeld,J.L., Tunell,W.P., Weber,T.R.** (1998): Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children: a combined hospital study of 7467 patients. *Pediatrics* 101: 419-422

- Fonkalsrud, E. W., Ellis,D.G., Shaw,A., Mann,C.M., Jr., Black,T.L., Miller,J.P., Snyder,C.L.** (1995): A combined hospital experience with fundoplication and gastric emptying procedure for gastroesophageal reflux in children. *J.Am.Coll.Surg.* 180: 449-455
- Galmiche, J. P., Janssens,J.** (1995): The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: an overview. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 211: 7-18
- Gatti, C., di Abriola,F.F., Dall'Oglio,L., Villa,M., Franchini,F., Amarri,S.** (2000): Is the <sup>13</sup>C-acetate breath test a valid procedure to analyse gastric emptying in children? *J.Pediatr.Surg.* 35: 62-65
- Gelfand, M. J., Wagner,G.G.** (1991): Gastric emptying in infants and children: limited utility of 1-hour measurement. *Radiology* 178: 379-381
- Glise, H.** (1989): Healing, relapse rates and prophylaxis of reflux esophagitis. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 156: 57-64
- Glowniak, J. V., Wahl,R.L.** (1985): Patient motion artifacts on scintigraphic gastric emptying studies. *Radiology* 154: 537-538
- Heller, K., Ahrens,P.** (1996): Gastroösophagealer Reflux im Kindesalter. *in: Gastroenterologische Funktionsdiagnostik Hrsg.Fuchs, A.Springer-Verlag:*614-661
- Herbst, J. J., Meyers,W.F.** (1981): Gastroesophageal reflux in children. *Adv.Pediatr.* 28: 159-186
- Herbst, J. J., Minton,S.D., Book,L.S.** (1979): Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J.Pediatr.* 95: 763-768
- Heyman, S.** (1998): Gastric emptying in children. *J.Nucl.Med.* 39: 865-869
- Hillemeier, A. C., Lange,R., McCallum,R., Seashore,J., Gryboski,J.** (1981): Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. *J.Pediatr.* 98: 190-193
- Hillemeier, C.** (1986): Esophageal manometrics in children. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 5: 840-842

**Johnson, D. G.** (2000): The past and present of antireflux surgery in children. *Am.J.Surg.* 180: 377-381

**Johnson, D. G., Reid,B.S., Meyers,R.L., Fry,M.A., Nortmann,C.A., Jackson,W.D., Marty,T.L.** (1998): Are scintiscans accurate in the selection of reflux patients for pyloroplasty? *J.Pediatr.Surg.* 33: 573-579

**Jolley, S. G., Herbst,J.J., Johnson,D.G., Matlak,M.E., Book,L.S., Pena,A.** (1981): Postcibal gastroesophageal reflux in children. *J.Pediatr.Surg.* 16: 487-490

**Jolley, S. G., Leonard,J.C., Tunell,W.P.** (1987): Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. I. An estimate of effective gastric emptying. *J.Pediatr.Surg.* 22: 923-926

**Kawahara, H., Dent,J., Davidson,G., Okada,A.** (2001): Relationship between straining, transient lower esophageal sphincter relaxation, and gastroesophageal reflux in children. *Am.J.Gastroenterol.* 96: 2019-2025

**Kitz, R., Ahrens,P., Zielen,S., Noll,C., Hofmann,D.** (1994): Gastroösophagealer Reflux und chronische Aspiration. *TW Pädiatrie* 7: 55-62

**Koletzko, B., Demmelmair,H., Hartl,W., Kindermann,A., Koletzko,S., Sauerwald,T., Szitanyi,P.** (1998): The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. *Early Hum.Dev.* 53 Suppl: 77-97

**Landler, U., Hollwarth,M.E., Uray,E., Schober,P.H., Reiterer,F., Schenkeli,R.** (1990): Speiseröhrenfunktion von Säuglingen mit Sudden Infant Death - Risiko. *Klin.Padiatr.* 202: 37-42

**Lartigue, S., Bizais,Y., des Varannes,S.B., Murat,A., Pouliquen,B., Galmiche,J.P.** (1994): Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients. *Dig.Dis.Sci.* 39: 109-115

**Lilly, J. R., Randolph,J.G.** (1968): Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in infants and children. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 55: 42-54



- Lundell, L. R., Myers, J.C., Jamieson, G.G.** (1994): Delayed gastric emptying and its relationship to symptoms of "gas float" after antireflux surgery. *Eur.J.Surg.* 160: 161-166
- Maddern, G. J., Chatterton, B.E., Collins, P.J., Horowitz, M., Shearman, D.J., Jamieson, G.G.** (1985a): Solid and liquid gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Br.J.Surg.* 72: 344-347
- Maddern, G. J., Jamieson, G.G., Chatterton, B.E., Collins, P.J.** (1985b): Is there an association between failed antireflux procedures and delayed gastric emptying? *Ann.Surg.* 202: 162-165
- Maes, B. D., Ghos, Y.F., Geypens, B.J., Mys, G., Hiele, M.I., Rutgeerts, P.J., Vantrappen, G.** (1994): Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids. *J.Nucl.Med.* 35: 824-831
- Malfroot, A., Vandenplas, Y., Verlinden, M., Piepsz, A., Dab, I.** (1987): Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr.Pulmonol.* 3: 208-213
- McCallum, R. W., Berkowitz, D.M., Lerner, E.** (1981): Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 80: 285-291
- McCallum, R. W., Lange, R.** (1986): Gastric emptying abnormalities. *Dig.Dis.Sci.* 31: 1277
- Meyers, W. F., Roberts, C.C., Johnson, D.G., Herbst, J.J.** (1985): Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J.Pediatr.Surg.* 20: 515-520
- Moroz, S. P., Espinoza, J., Cumming, W.A., Diamant, N.E.** (1976): Lower esophageal sphincter function in children with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 71: 236-241
- Müller-Lissner, S., Starlinger, M., Koelz, H.R.** (1989): *Refluxfibel*, A.Springer-Verlag.

**Naik, D. R., Bolia,A., Moore,D.J.** (1985): Comparison of barium swallow and ultrasound in diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 290: 1943-1945

**Naik, D. R., Moore,D.J.** (1984): Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. *Arch.Dis.Child* 59: 366-367

**Noll, C.** (1996): Die bronchoalveoläre Lavage (BAL): Eine hochwertige Methode zur Diagnostik der chronischen Aspiration im Kindesalter. *Inauguraldissertation Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main*

**Opie, J. C., Chaye,H., Fraser,G.C.** (1987): Fundoplication and pediatric esophageal manometry: actuarial analysis over 7 years. *J.Pediatr.Surg.* 22: 935-938

**Orenstein, S. R., Klein,H.A., Rosenthal,M.S.** (1993): Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: a study using concurrent multiplexed data and acid feedings. *J.Nucl.Med.* 34: 1228-1234

**Orenstein, S. R., Orenstein,D.M.** (1988): Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J.Pediatr.* 112: 847-858

**Orenstein, S. R., Whittington,P.F.** (1983): Positioning for prevention of infant gastroesophageal reflux. *J.Pediatr.* 103: 534-537

**Parkman, H. P., Fisher,R.S.** (1997): Contributing role of motility abnormalities in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Dig.Dis.* 15 Suppl 1: 40-52

**Ratjen, F., Costabel,U.** (1997): Die bronchoalveoläre Lavage im Kindesalter: Technische Aspekte und Referenzwerte. *Pneumologie* 51: 93-98

**Richter, D.** (1988): Gastroesophageal scintigraphy. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 7: 629-630

**Richter, H. M.** (1994): Physiologic consequences of vagotomy and gastric resection. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 23: 193-213

**Richter, J. E.** (1997): Delayed gastric emptying in reflux patients: to be or not to be? *Am.J.Gastroenterol.* 92: 1077-1078

**Rosen, P. R., Treves,S.** (1984): The relationship of gastroesophageal reflux and gastric emptying in infants and children: concise communication. *J.Nucl.Med.* 25: 571-574

**Sauerwald, T., Demmelmair,H., Koletzko,B.** (1996): Zur Unbedenklichkeit von stabilen Isotopen in der pädiatrischen Forschung und Diagnostik. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 144: 636-642

**Schan, C. A., Harding,S.M., Haile,J.M., Bradley,L.A., Richter,J.E.** (1994): Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 106: 731-737

**Schicha, H., Linden,A.** (1991): Nuklearmedizinische Diagnostik in der Pädiatrie. *TW Pädiatrie* 4: 126-138

**Schwizer, W., Hinder,R.A., DeMeester,T.R.** (1989): Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease? *Am.J.Surg.* 157: 74-81

**Signer, E.** (1975): Gastric emptying in newborns and young infants. Measurement of the rate of emptying using indium-113m-microcolloid. *Acta Paediatr.Scand.* 64: 525-530

**Sondheimer, J. M.** (1988a): Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatr.Clin.North Am.* 35: 103-116

**Sondheimer, J. M., Haase,G.M.** (1988b): Simultaneous pH recordings from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 7: 46-51

**Sondheimer, J. M., Hoddes,E.** (1992): Gastroesophageal reflux with drifting onset in infants: a phenomenon unique to sleep. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 15: 418-425

**Soykan, I., Lin,Z., Jones,S., Chen,J., McCallum,R.W.** (1997): Gastric myoelectrical activity, gastric emptying and correlations with dyspepsia symptoms in patients with gastroesophageal reflux. *J.Investig.Med.* 45: 483-487

- Staugas, R., Martin,A.J., Binns,G., Steven,I.M.** (1985): The significance of fat-filled macrophages in the diagnosis of aspiration associated with gastro-oesophageal reflux. *Aust.Paediatr.J.* 21: 275-277
- Stein, H. J., Barlow,A.P., DeMeester,T.R., Hinder,R.A.** (1992): Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann.Surg.* 216: 35-43
- Tasker, A., Dettmar,P.W., Panetti,M., Koufman,J.A., Birchall,J.P., Pearson,J.P.** (2002): Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet* 359: 493
- Tolia, V., Calhoun,J.A., Kuhns,L.R., Kauffman,R.E.** (1990): Lack of correlation between extended pH monitoring and scintigraphy in the evaluation of infants with gastroesophageal reflux. *J.Lab Clin.Med.* 115: 559-563
- Vandenplas, Y.** (2000): Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Can.J.Gastroenterol.* 14 Suppl D: 26D-34D
- Vandenplas, Y., Goyvaerts,H., Helven,R., Sacre,L.** (1991): Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 88: 834-840
- Velasco, N., Hill,L.D., Gannan,R.M., Pope,C.E.** (1982): Gastric emptying and gastroesophageal reflux. Effects of surgery and correlation with esophageal motor function. *Am.J.Surg.* 144: 58-62
- Wegener, M., Schaffstein,J., Borsch,G.** (1988): Physiologie und Pathophysiologie der Magenentleerung - Grundlagen, Untersuchungsmethoden und Therapie. *Med.Klin.* 83: 335-341
- Westra, S. J., Wolf,B.H., Staalman,C.R.** (1990): Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux and hiatal hernia in infants and young children. *J.Clin.Ultrasound* 18: 477-485
- Wilson, N. M., Charette,L., Thomson,A.H., Silverman,M.** (1985): Gastro-oesophageal reflux and childhood asthma: the acid test. *Thorax* 40: 592-597

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Ahrens für die Überlassung des Themas und für die ausdauernde Geduld bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Die sehr faire und ausgezeichnete Betreuung haben wesentlich zur Entstehung beigetragen.

Herrn Prof. Dr. med. W. F. Caspary gilt mein Dank für die schnelle Begutachtung meiner Doktorarbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Priv. Doz. Dr. med. B. Braden und Herrn A. Peterknecht für die erfolgreiche und besonders gute Zusammenarbeit im Rahmen der Studie.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Freundin Britta, die mich in jeder Hinsicht unterstützt und geduldig motiviert haben.

## **Lebenslauf**

### **Angaben zur Person**

Name: Tim Piepho  
Anschrift: Stahlbergstr. 43  
55131 Mainz  
Geburtsdatum/-ort: 19.10.1973, Dortmund  
Konfession: Evangelisch  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung**

08.1980 – 06.1984 Grundschule „Auf der Heide“, Hagen  
08.1984 – 06.1993 Gymnasium Hohenlimburg  
08.06.1993 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### **Zivildienst**

08.1993 – 11.1994 Johanniter – Unfall – Hilfe, Hagen  
Ausbildung zum Rettungssanitäter und Erste – Hilfe  
Ausbilder

### **Hochschulausbildung**

05.1995 – 05.2002 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

### **Praktisches Jahr**

05.2001 – 08.2001 Kantonales Spital Herisau, Schweiz (Chirurgie)  
08.2001 – 05.2002 Josefs Hospital Wiesbaden  
(Innere Medizin und Wahlfach Anästhesie)

## **Berufliche Tätigkeit**

10.2002 – 03.2004      Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

seit 04.2004            Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## **Studienbegleitende Tätigkeiten**

### Nebentätigkeiten:

11.1994 – 12.1998      Kinderarztpraxis Falkenberg

10.1998 – 08.2000      Druckkammerzentrum Hagen als  
Druckkammerbediener

11.1999 – 01.2002      Anästhesiologische Gemeinschaftspraxis Dres.  
Ferlemann, Freier, Scholl; Hofheim als Nachtwache

1996 – 2001            Tätigkeit als Tauchlehrer im Ausland (Ägypten,  
Spanien, Türkei) in den Sommermonaten

### Zusatzkurse:

Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin  
Theorie der Sportmedizin

## **Ehrenamtliche Tätigkeiten**

seit 1997                Ausbilder und Referent der DLRG für Sanitätswesen,  
Erste-Hilfe, Tauchmedizin und Frühdefibrillation

Mainz, den 17. Februar 2004

*T. Piepho*

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe–Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**Pathogenetische Faktoren der  
Reflux–assozierten chronischen Erkrankung der Lunge:  
Die Magenentleerungszeit**

im Zentrum der Kinderheilkunde unter Leitung von Herrn PD Dr. med. P. Ahrens ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in – oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Mainz, den 19. Februar 2004

*T. Piepho*