

Aus der Universitätsklinik für Pneumologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Schreiber

Peri- und postoperative Veränderungen der Motilität,
Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus nach
thoraxchirurgischen Interventionen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anja Wäsche
aus Salzwedel
Magdeburg 25.11.2016

Meinen geliebten Eltern

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Wäsche, Anja:

Peri- und postoperative Veränderungen der Motilität, Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus nach thoraxchirurgischen Interventionen

2016 - 80 Bl. - 11 Abbildungen - 14 Tabellen - 1 Anl.

Kurzreferat:

Eine durch thoraxchirurgische Interventionen induzierte ösophageale Motilitätsstörung könnte ein prädiktiver Faktor für peri- und postoperative Komplikationen wie beispielsweise eine Pneumonie sein. Diese prospektive Studie untersuchte die Motilität und Funktionalität des Ösophagus während und nach thoraxchirurgischem Eingriff mit der High-Resolution Manometrie (HRM) und der Impedanz-Technologie. Alle Patienten (n=12) erhielten vor, 48 Stunden sowie 7 Tage nach der Lungenteilresektion oder Thorakoskopie eine HRM. Entsprechende Schluckakte mit 5 ml Wasser, 10 ml Wasser und 1cm³ Brot ("solid") wurden in physiologischer Körperhaltung durchgeführt, um das distale Kontraktionsintegral (DCI) sowie Dauer und Lokalisation von Schluckunterbrechungen ("breaks") zu bewerten. Die Auswirkungen auf die Motilität wurden nach aktuellen Chicago-Klassifikation (CC) Kriterien quantifiziert. Die Charakterisierung des Schweregrades von Dysphagie- und Refluxsymptomen erfolgte mittels Fragebogen und zusätzlich präoperativ und perioperativ durchgeführter 24 Stunden-Multikanal-intraluminaler-Impedanz pH-Metrie (MII-pH). Insgesamt wurden 675 Schluckakte ausgewertet. Feststellbar war eine transiente Modulation der ösophagealen Peristaltik mit gesteigerter Kontraktilität. Die Messungen nach einer Woche ergaben vergleichbare Werte zum präoperativen Ausgangsbefund. Die perioperativen MII-pH-Messungen zeigten zahlreiche Artefakte. Eine postoperative Hypomotilität oder gesteigerte Refluxepisoden als mögliche prädisponierende Faktoren für sekundäre pulmonale Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Schlüsselwörter:

Chicago-Klassifikation, High-Resolution Manometrie, Ösophagusmotilität,

Thorakotomie, Thorakoskopie

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Anlagenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Postoperative Pneumonie	5
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Ätiopathogenese	6
1.2 Anatomische Grundlagen des Ösophagus	7
1.2.1 Zervikaler Ösophagus	9
1.2.2 Thorakaler Ösophagus	9
1.2.3 Ösophago-gastraler Übergang und LES	10
1.3 Physiologische Grundlagen	10
1.3.1 Schluckakt	10
1.3.2 Ösophageale Peristaltik	11
1.4 Gastroösophagealer Reflux	13
1.5 Kombinierte pH-Metrie- und Multikanal intraluminale Impedanz- Messung (MII-pH)	13
1.6 Motilitätsstörungen	14
1.6.1 Definition	14
1.6.2 Primäre Motilitätsstörungen	14
1.6.3 Sekundäre Motilitätsstörungen	14
1.7 Kombinierte High-Resolution Manometrie und Impedanzmessung (HRMI)	15
1.8 Chicago-Klassifikation	16
2 Aufgabenstellung und Zielsetzung	21
3 Material und Methoden	22
3.1 Studiendesign	22
3.2 Ethische Aspekte	22
3.3 Studienpopulation und Datenmaterial	23
3.3.1 Einschlusskriterien	23
3.3.2 Ausschlusskriterien	23
3.3.3 Abbruchkriterien	24
3.4 Studienablauf	24

3.5	Methoden zur Charakterisierung der Ösophagusfunktion	26
3.5.1	High-Resolution Impedanz Manometrie (HRMI)	26
3.5.2	Durchführung der High-Resolution Manometrie	26
3.5.3	Datenanalyse der High-Resolution Manometrie	27
3.5.4	Kombinierte 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung	29
3.5.5	Durchführung der kombinierten pH-Metrie- und Multikanal intraluminale Impedanz-Messung (MII-pH).....	29
3.5.6	Datenanalyse der MII-pH-Metrie.....	30
3.6	Auswertung und Statistik	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Demographische Daten	32
4.2	Auswertung Patientenfragebogen.....	33
4.3	Chicago-Klassifikation.....	33
4.4	Ergebnisse der kombinierten pH-Metrie und Multikanal intraluminale Impedanz-Messung	36
4.4.1	Ergebnisse der pH-Metrie.....	36
4.4.2	Prozentualer Zeitanteil mit pH < 4 im Ösophagus (= acid exposure/ Säureexposition).....	37
4.4.3	Durchschnittliche Anzahl der langen Refluxepisoden mit einer Dauer von mehr als 5 Minuten	37
4.4.4	Dauer der längsten Refluxepisode	37
4.4.5	Gesamtzahl der Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition	38
4.4.6	DeMeester-Score	38
4.4.7	Ergebnisse der Impedanzmessung	38
4.5	Ergebnisse der stationären High-Resolution Manometrie und Impedanz	39
4.5.1	Ergebnisse des distalen Kontraktionsintegrals (DCI).....	40
4.5.2	Ergebnisse der breaks.....	41
4.5.3	Lokalisation der breaks im tubulären Ösophagus.....	43
4.5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
5	Diskussion	48
5.1	Studiendesign, Methodenkritik	48
5.2	Chicago-Klassifikation.....	50
5.3	Ergebnisse der HRM.....	51
5.3.1	Distales Kontraktionsintegral (DCI).....	51

5.3.2	breaks im Schluckakt.....	53
5.4	Gastroösophagealer Reflux und ösophageale Motilitätsstörung.....	55
5.5	Ausblick	57
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis.....	60
8	Förderpreis.....	69
9	Danksagung.....	70
10	Erklärung	71
11	Lebenslauf	72

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Subklassifikation der Refluxazidität	14
Tab. 2:	Zusammenfassung der ösophagealen Drucktopographieparameter entsprechend der angewandten Chicago-Klassifikation und deren Definition.....	17
Tab. 3:	Studienablauf.....	22
Tab. 4:	Referenzwerte der 24h-pH-Metrie	30
Tab. 5:	Patientenkollektiv.....	32
Tab. 6:	Chicago-Klassifikation in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt	34
Tab. 7:	Parameter zur Auswertung der 24h pH-Metrie mit entsprechenden Normwerten und Darstellung der Anzahl der Patienten mit pathologischen Messwerten (N)	37
Tab. 8:	Wichtige Messgrößen der pH-Analyse	37
Tab. 9:	Zusammenfassung der Impedanzmessung mit Charakterisierung der Refluxepisoden und Refluxausdehnung	39
Tab. 10:	Messergebnisse aller Medien des DCI entsprechend des Messzeitpunktes	41
Tab. 11:	Darstellung der breaks entsprechend des Messzeitpunktes.....	42
Tab. 12:	5 ml - Medianwerte der breaks in cm entsprechend der Lokalisation und zeitabhängiger statistischer Vergleich	45
Tab. 13:	10 ml - Medianwerte der breaks in cm entsprechend der Lokalisation und zeitabhängiger statistischer Vergleich	45
Tab. 14:	solid - Medianwerte der breaks in cm entsprechend der Lokalisation und zeitabhängiger statistischer Vergleich	46

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomische Unterteilung des tubulären Ösophagus in der High-Resolution Manometrie. Quelle: Eigene Darstellung.	8
Abb. 2: Darstellung der propulsiven Ösophagusperistaltik. Quelle: Eigene Darstellung.....	12
Abb. 3: High-Resolution Manometrie. Quelle: [45]	16
Abb. 4: Algorithmus der Chicago-Klassifikation 2011	20
Abb. 5: Ösophageales Druckprofil mit Darstellung physiologischer Bereiche und Parameter. Quelle: Eigene Darstellung.....	28
Abb. 6: 2D High-Resolution Manometrie mit EGJ Outflow Obstruktion (links) und Jackhammer Ösophagus (rechts). Quelle: Eigene Darstellung.	35
Abb. 7: 3D High-Resolution Manometrie normaler Schluckakt. Quelle: Eigene Darstellung.....	36
Abb. 8: Charakterisierung der Refluxepisoden.....	38
Abb. 9: Darstellung des DCI in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Medium	40
Abb. 10: Darstellung der breaks in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Medium	43
Abb. 11: Lokalisation der breaks im Schluckakt.....	44

Anlagenverzeichnis

Anlage 1 Patientenfragebogen	I
------------------------------------	---

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIM	Automatisierte Impedanzmanometrie
BMI	Body-Mass-Index
CC	Chicago Classification (Chicago-Klassifikation)
CDP	Contractile Deceleration Point
CFV	Contractile Front Velocity
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
cm	Zentimeter
DCI	distal contractile integral
DDW	Digestive Disease Week
DL	distal latency
E. coli	Escherichia coli
EGJ	esophageal gastral junction
EPIC-Studie	European Prevalence of Infection in Intensive Care Units
FEV1	Forced Expiratory Volume in one Second (expiratorische Einsekundenkapazität)
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
HAI	hospital aquired infection
HAP	hospital aquired pneumonia
HRM	High-Resolution Manometry
HRMI	High-Resolution Manometry Impedance
IRP	Integrated relaxation pressure
LES	lower esophageal sphincter
MII-pH	Multichannel intraluminal impedance-pH monitoring
ml	Milliliter
MMS	Medical measurement systems
MRS	Multiple rapid swallows
NYHA	New York Heart Association
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
S. aureus	Staphylococcus aureus
SRI	swallow risk index
Tab.	Tabelle
TLESR	Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation
UES	upper esophageal sphincter
WHO	World Health Organization
VAP	ventilator associated pneumonia
VATS	Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie (video assisted thoracic surgery)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Der Mensch schluckt im Durchschnitt 600 - 2000 mal täglich [1 - 3]. Dabei ist die Speiseröhre kein starres Rohr, sondern ein beweglicher muskulärer Schlauch, der durch peristaltische Kontraktionen den geschluckten Speisebolus in den Magen transportiert. Verschiedene Erkrankungen und Umstände führen zu einer gestörten propulsiven Motilität, mit eingeschränktem und im schlimmsten Fall aufgehobenem Bolustransport. Klinische Folgen einer gestörten Ösophagusmotilität und gestörtem Bolustransport sind Dysphagie, Odynophagie, Bolusretention und Aspiration.

Welche Pathomechanismen zu solchen Veränderungen führen, ist in den meisten Fällen nicht geklärt. Intramurale und vagale Reflexbögen steuern den koordinierten Ablauf der propulsiven Peristaltik der Speiseröhre. Ob thoraxchirurgische Eingriffe durch Affektionen dieser Reflexbögen zu Störungen der Speiseröhrenmotilität führen und damit möglicherweise für extraösophageale Organstrukturen wie die Lunge bedeutsam sind, ist bisher nicht untersucht.

Postoperative pulmonale Komplikationen, wie Atelektasen und Pneumonien, treten bei bis zu 59 % [4] der Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen auf. Sie sind ein wichtiger Faktor für die intrahospitale Mortalität, die in Abhängigkeit des Resektionstypus (Lobektomie oder Pneumektomie) bei bis zu 2 - 5 % liegen kann. Während bestimmte Ösophagusmotilitätsstörungen eine chronische Aspiration und sekundäre Lungenentzündungen zur Folge haben können [5], bleibt die Auswirkung einer transienten postoperativen ösophagealen Motilitätsstörung unklar. Dies gilt auch für mögliche Auswirkungen der Thoraxchirurgie auf die Motilität und Funktionalität des Ösophagus.

Die aktuelle Literatur enthält nur spärliche Daten zu postoperativen Veränderungen des Ösophagus nach thoraxchirurgischen Eingriffen. Bisher belaufen sich die meisten Studien auf das Outcome von Major-Resektionen wie Pneumektomien [6; 7] oder Ösophagektomien [8], ohne explizit ösophageale Motilitätsstörungen zu analysieren.

1.1 Postoperative Pneumonie

Nach Angaben der WHO ist die Pneumonie unverändert mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Dabei ist die nosokomiale Pneumonie (hospital

acquired pneumonia, HAP) von erheblicher Bedeutung. Die HAP ist nach den Wund- und Harnwegsinfektionen die häufigste der im Krankenhaus erworbenen Infektion. Auf Intensivstationen führt die Pneumonie sogar das Feld der nosokomialen Infektionen mit 47 % in der EPIC-Studie - European Prevalence of Infection in Intensive Care Units an [9].

Von besonderer Relevanz ist die postoperative Pneumonie in der Thoraxchirurgie [10-13] und ist auch in der Abdominalchirurgie präsent [14]. Nach Lungenteilresektionen zählt die postoperative Pneumonie zu den bedrohlichsten Komplikationen [15]. Hingegen sind ernsthafte Komplikationen nach internistischer Thorakoskopie selten, wobei die größte Gefahr auch hier in nosokomialen Infektionen (hospital acquired infection, HAI) mit u.a. Pneumonie und Empyem besteht [16].

1.1.1 Epidemiologie

Anhand der Daten des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS erkranken jährlich mindestens 40.000 Patienten an einer nosokomialen Pneumonie [17]. Dabei entsprechen etwa 15.500 Fälle Patienten mit invasiver Beatmung (VAP - ventilator associated pneumonia) auf Intensivstationen. Mit zunehmender Dauer des stationären Aufenthaltes nimmt die Inzidenz zu. Nach lungenresezierenden Eingriffen steigt die Inzidenz sogar bis auf 25 % der Patienten [15].

Die meisten postoperativen Pneumonien entstehen in der ersten Woche (83,3 %) nach der Operation [12; 15]. Patienten mit postoperativer Pneumonie haben eine signifikant höhere Beatmungspflichtigkeit sowie einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation [15]. Die Letalität beträgt bis zu 10 bis 20 % [18].

1.1.2 Ätiopathogenese

Ursächlich für die Infektion des Lungenparenchyms sind meist Mikroaspirationen aus dem Mundrachenraum in die Atemwege. Dabei werden Keime zunächst aus der oropharyngealen Flora wie z.B. Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Staphylokokken des Menschen mechanisch in die Atemwege verschleppt [10; 19]. Ab dem 4./5. Tag der Hospitalisierung kommt es zur Besiedlung des Oropharynx mit gramnegativen Darmbakterien wie z.B. Enterobacteriaceae, Pseudomonas

aeruginosa, Klebsiellen pneumoniae und E.coli. Bei beatmungsassoziierter Pneumonie finden sich am häufigsten S. aureus, P. aeruginosa, Klebsiellen, Enterobacter und E. coli [12]. Auf chirurgischen Intensivstationen sind Pilzpneumonien und Pneumonien aufgrund von Problemkeimen besonders gefürchtet. Die postoperative Pathophysiologie resultiert in respiratorischen Funktionsstörungen wie z.B. Hypoventilation [15] oder Aspiration [20], die zur Pneumonieentstehung beitragen.

Zu den Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien zählen u.a. ein hohes Alter, männliches Geschlecht, schwere Grunderkrankung und Komorbiditäten, COPD, lange Operations- und Intubationsdauer, Nikotin- und Alkoholabusus sowie Herz-Thorax- bzw. abdominalchirurgische Operationen (v.a. Ösophaguschirurgie), Hauptrisikofaktor ist insbesondere die prolongierte maschinelle Beatmung [15].

1.2 Anatomische Grundlagen des Ösophagus

Der Ösophagus beginnt im distalen Pharynx und verläuft durch das hintere Mediastinum bis zum gastroösophagealen Übergang unter dem Diaphragma. Anatomisch und physiologisch unterscheidet man zwei Anteile. Die proximal gelegene Pars cervicalis ist aus Skelettmuskulatur aufgebaut und geht in eine aus glatter Muskulatur aufgebaute Pars thoracica und Pars abdominalis über. Histologisch weist der Ösophagus das typische Grundgerüst des Gastrointestinaltraktes auf. An die luminal gelegene Mucosa schließt sich eine Bindegewebsschicht mit innerer zirkulärer und äußerer longitudinaler Muskulatur an. Zwischen den Muskelschichten befindet sich das intramurale Nervengeflecht - der Plexus myentericus, der vor allem die glatte Muskulatur neural beeinflusst.

Im Verlauf von oral nach aboral wird die Speiseröhre im Brustbereich durch den Arcus aortae nach rechts verdrängt und kann unterhalb des Diaphragmas nach links zum Magen abknicken. Der thorakale Anteil grenzt proximal an Trachea bzw. linken Hauptbronchus, seitlich an die Pleura und distal unter anderem an den linken Vorhof mit Perikard [21].

Trotz der hohen Dehnbarkeit und Anpassungsfähigkeit an den Bolus, weist der Ösophagus drei Engstellen auf, an denen verschluckte Fremdkörper oder übergroße Speiseportionen bevorzugt stecken bleiben:

1. Die erste (obere) Enge, sog. „Ösophagusmund“, ist die schmalste und dehnungsunfähigste Stelle auf Höhe des Ringknorpels (circa 16 cm Abstand von Zahnreihe).
2. Die zweite (mittlere) Enge entsteht durch die anatomische Nähe zum Aortenbogen (circa 23 cm Abstand von Zahnreihe).
3. Die dritte (untere) Enge ist durch den Eintritt des Ösophagus durch das Zwerchfell bedingt (etwa 1-2 cm vor der Magenmündung; circa 38 cm Abstand von der Zahnreihe).

Die muskulären Segmente können mittels hochauflösender Manometrie und ösophagealer Drucktopographie in mehrere Abschnitte eingeteilt werden (vgl. Abb. 1). Der erste Bereich wird von quergestreifter Muskulatur aufgebaut und erstreckt sich vom oberen Ösophagussphinkter (upper esophagus sphincter, UES) bis zum Aortenbogen (proximaler tubulärer Ösophagus). Das Ende der quergestreiften Muskulatur stellt sich in der sogenannten Transitionszone dar. Aufgrund der unterschiedlichen neuronalen Innervation der glatten Muskulatur werden im distalen Ösophagus 3 Segmente (S1, S2, S3) unterschieden. Der letzte Abschnitt wird durch den unteren Ösophagussphinkter (lower esophagus sphincter, LES) dargestellt.

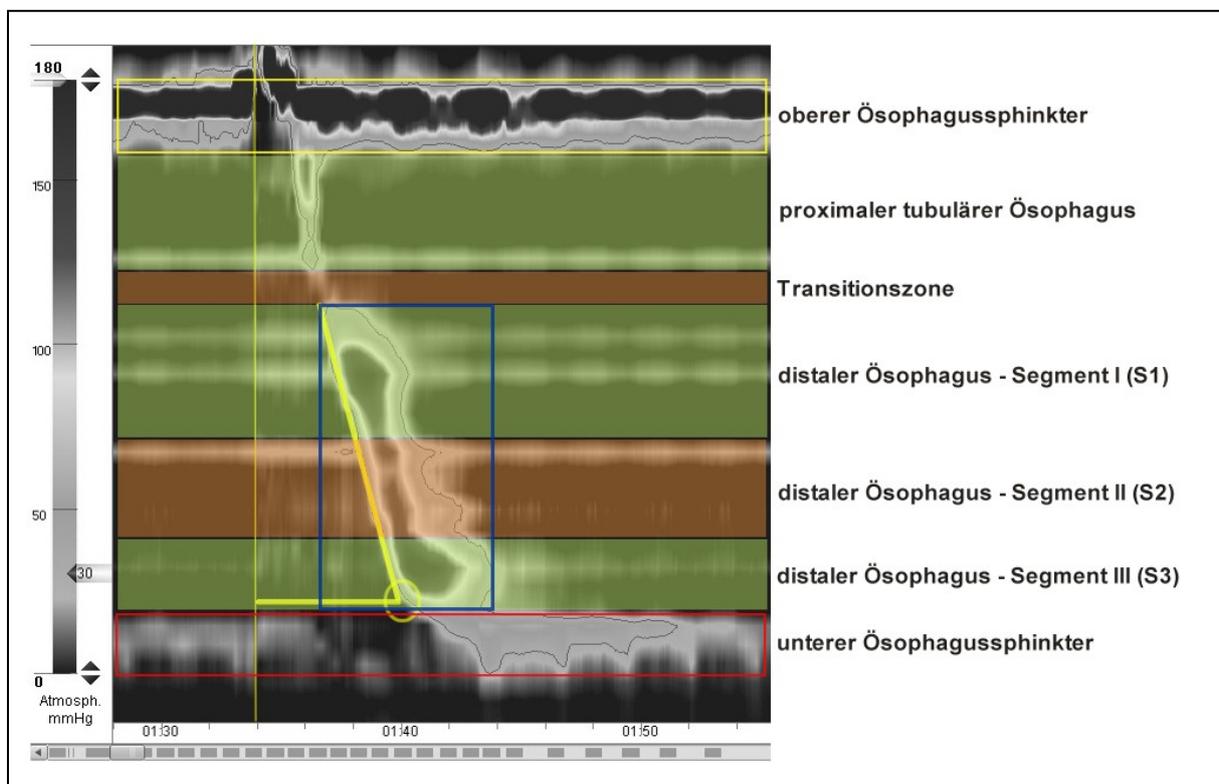


Abb. 1: Anatomische Unterteilung des tubulären Ösophagus in der High-Resolution Manometrie. Quelle: Eigene Darstellung.

1.2.1 Zervikaler Ösophagus

Der zervikale Anteil des Ösophagus (proximale 2-6 Zentimeter), einschließlich des UES bestehen durchweg aus Skelettmuskulatur. Der UES gehört nicht direkt zum Ösophagus. Vielmehr handelt es sich hierbei um einen Teil des Pharynx, welcher proximal durch den Schildknorpel und seitlich durch Fasern des M. cricopharyngeus begrenzt wird. Die untere Grenze des UES stellt den Anfang des tubulären Ösophagus dar [21].

Der Ösophagus wird sowohl vom Parasympathikus, als auch vom sympathischen Nerven innerviert. Die parasympathische Innervation erfolgt über den Nervus vagus. Die myelinisierten vagalen postganglionären Efferenzen haben ihren Ursprung im Nucleus retrofacialis und Nucleus ambiguus. Die nervale Überleitung erfolgt direkt an der motorischen Endplatte, wobei Acetylcholin exzitatorisch über nikotinerge Rezeptoren wirkt.

Der Plexus myentericus enthält zahlreiche Neuronen, die Stickstoffmonoxid-Synthasen enthalten und möglicherweise die Acetylcholinablösung von der motorischen Endplatte inhibieren und daher einen Einfluss auf die Motilität des Ösophagus haben [21].

1.2.2 Thorakaler Ösophagus

Der thorakale Abschnitt des Ösophagus wird progressiv von Faserbündeln glatter Muskulatur durchmischt bis im distalen Teil der Speiseröhre die Tunica muscularis ausschließlich aus glatter Muskulatur besteht. Auf Höhe des Aortenbogens weist die Speiseröhre aufgrund des Übergangs der Muskultypen ineinander die schwächste Kraft der peristaltischen Kontraktion auf (Transitionszone; 4-6 cm).

Die glatte Muskulatur wird durch das extrinsische autonome Nervensystem und das intramurale enterische Nervensystem neural versorgt. Der Plexus myentericus (auch Auerbachplexus) befindet sich zwischen der Längs- und Ringmuskulatur und ist für die motorische Innervation verantwortlich. Sensorisch erhält der Meissnerplexus in der Submukosa intrinsische Afferenzen aus der ösophagealen Mukosa.

Die exzitatorischen (kontraktilen) und inhibitorischen (relaxierenden) Signalwege der autonomen Innervation verlaufen parallel. Aus dem rostralen Teil Nucleus dorsalis n. vagi entspringen Fasern der exzitatorischen Nerven. Hingegen haben präganglionäre Fasern des inhibitorischen Signalweges ihren Ursprung im kaudalen Teil des

Nucleus dorsalis n. vagi. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt im Plexus myentericus.

Die postganglionären Motoneurone erhalten außerdem Input aus den intramuralen sensorischen Neuronen durch lokale Stimuli. Oral liegende Interneurone führen durch ihre Aktivierung zur Kontraktion, während aboral projizierende Interneurone relaxierende Wirkung haben. Somit kommt es bei Erweiterung durch Speisebrei oberhalb zu einer Ösophaguskontraktion und unterhalb zur Relaxation. Der Bolus wird durch die entstandene peristaltische Welle in Richtung Magen weitertransportiert. Sympathische Nerven haben eine untergeordnete Rolle in der Modulation des Plexus myentericus [22].

1.2.3 Ösophago-gastraler Übergang und LES

Der Übergang von der Hochdruckzone des LES im tubulären Ösophagus zum Niederdruckbereich im Magenfundus wird als ösophago-gastraler Übergang (esophageal gastric junction, EGJ) bezeichnet und ist anatomisch durch ineinandergreifende Muskulaturfasern sehr komplex.

In High-Resolution Manometrie stellt diese Hochdruckzone einen wichtigen Orientierungspunkt dar. Die postdeglutive Relaxation des LES wird über die Bestimmung eines Druckintegrals und die Messung des integrierten Residualdrucks quantifiziert [21].

1.3 Physiologische Grundlagen

1.3.1 Schluckakt

Physiologisch wird der Schluckakt in drei Phasen unterteilt: Willkürlich beeinflussbar sind die orale Vorbereitungsphase (Aufnahme und Zerkleinerung der Nahrung, Bolusformung) und die orale Phase (Transport des Bolus in den Pharynx). Anschließend erfolgt reflektorisch die pharyngeale Phase (Bolustransfer durch den Pharynx in den Ösophagus) und ösophageale Phase (Bolustransport durch den Ösophagus in den Magen).

Während der pharyngealen Phase des Schluckvorganges erfolgt eine Relaxation des UES durch Rezeptoren im posterioren Rachen [23]. Daneben trägt der UES durch Initiierung der primären Peristaltik der Speiseröhre zur ösophagealen Clearance bei. Innerhalb der ösophagealen Phase wird die Nahrung in Richtung Magen

weiterbefördert, wobei eine effektive und koordinierte Peristaltik im tubulären Ösophagus erforderlich ist [24].

Der LES ist als Hauptkomponente der Antirefluxbarriere in Ruhe tonisch kontrahiert, wohingegen der Anteil der tubulären Muskulatur in Ruhe relaxiert ist. Im physiologischen Zustand sollte der Ruhedruck des LES um 10-25 mmHg höher liegen als der intragastrale Druck. Während des physiologischen Schluckakts ist eine Relaxation des LES essentiell, damit die Speise in den Magen übertreten kann. Gleichzeitige Relaxation der quergestreiften Anteile des LES und Kontrahieren der longitudinalen Muskulatur führen zur Verkürzung des Ösophagus nach oral und Öffnung des LES [22].

Relaxationen des LES, die ohne Assoziation mit einem Schluckakt auftreten, werden als transiente Relaxationen des LES (TLESRs) bezeichnet und stellen die pathophysiologischen Grundlagen für gastroösophageale Refluxepisodes dar [25].

1.3.2 Ösophageale Peristaltik

Die Peristaltik ist das Ergebnis sequentieller Kontraktionen der Ringmuskulatur. Dabei spielt die longitudinale Muskulatur eine eher untergeordnete Rolle [23]. Abhängig von der Lokalisation in der Speiseröhre werden unterschiedliche Geschwindigkeiten und Amplituden der peristaltischen Welle deutlich. Im oberen Segment beträgt die peristaltische Fortleitungsgeschwindigkeit ca. 3 cm/s, im mittleren Bereich wird auf 5 cm/s beschleunigt und wird im distalen Segment langsamer bei ca. 2,5 cm/s [23] (vgl. Abb. 2).

Von oral nach aboral nehmen Druckkurvenamplitude und Druckkurvenlänge zu. Die blaue Kurve stellt den Druckverlauf am oberen Ösophagussphinkter da. Durch die grünen Kurvenverläufe wird der Druckaufbau im tubulären Ösophagus charakterisiert. Die Druckentwicklung des unteren Ösophagussphinkter wird durch den roten Linienvorlauf repräsentiert.

Abhängig von Körperhaltung, Größe, Beschaffenheit und Temperatur des Bolus dauert der Transport durch die Speiseröhre 5-10 Sekunden [21; 26]. Warme Speisen bewirken beispielsweise eine stärkere Kontraktion als kalte Speisen [21].

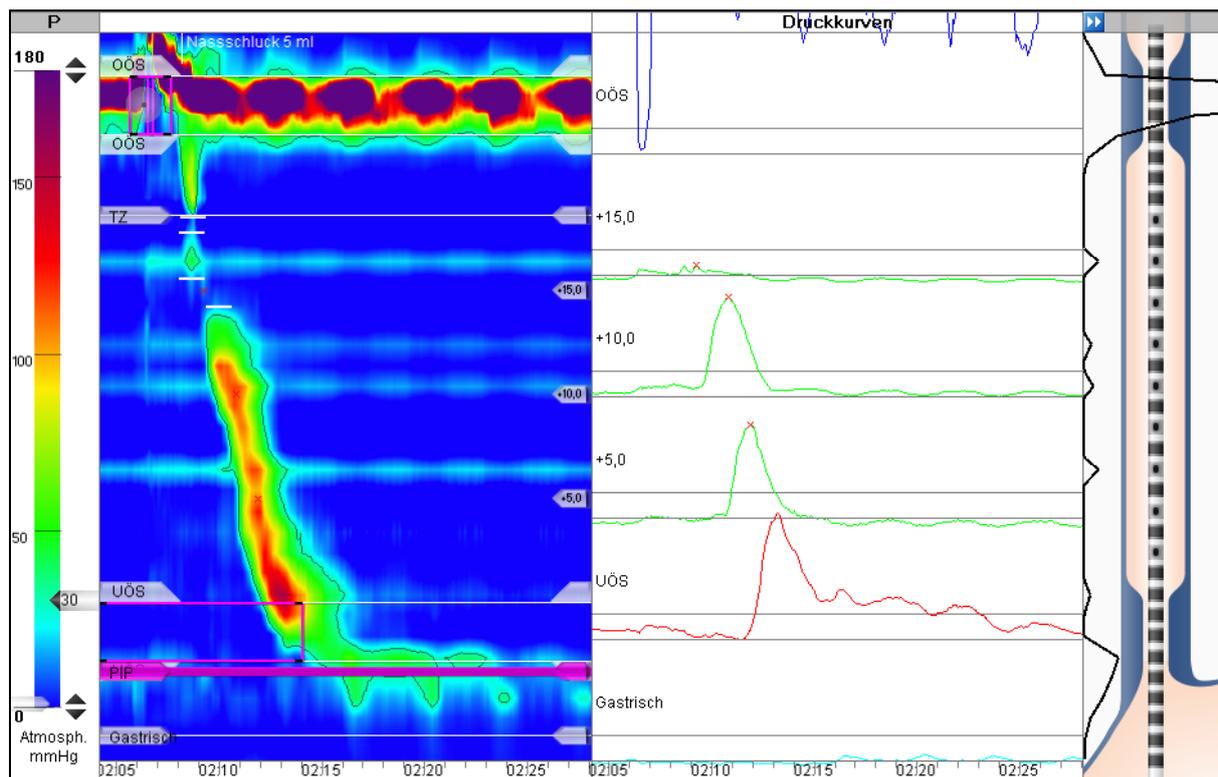


Abb. 2: Darstellung der propulsiven Ösophagusperistaltik. Quelle: Eigene Darstellung.

Der Schluckreflex ist ein komplizierter unwillkürlicher Reflex, bei dem das aktivierte Schluckzentrum im Hirnstamm exzitatorische und inhibitorische Signale aussendet. Die pharyngeale und ösophageale Peristaltik werden daher als „Primäre Peristaltik“ bezeichnet.

Findet Peristaltik ohne die Assoziation der pharyngealen Kontraktion und ohne UES-Relaxation statt, so wird von „sekundärer Peristaltik“ gesprochen. Hauptaufgabe dieses Vorganges besteht in der Ösophagusclearance von Nahrungsresten oder Flüssigkeiten in Richtung Magen. Die „sekundäre Peristaltik“ wird durch ösophageale Ausdehnungen ausgelöst und durch lokale intramurale Reflexbögen gesteuert. Oberhalb des Bolus kommt es zur Kontraktion, währenddessen aboral des Bolus eine Relaxation hervorgerufen wird und somit die Nahrung zum Magen transportiert werden kann [21; 26].

Eine tertiäre Kontraktion entsteht, wenn beim Trinken von kleinen Schlucken hintereinander (multiple rapid swallows, MRS) eine peristaltische Welle erst nach dem letzten Schluck eingeleitet wird. Hauptgrund dafür ist die deglutitive Inhibition nach jedem einzelnen Schluckakt, die zur Relaxation des distalen Segments des Ösophagus führt und somit keine peristaltische Welle mit Beförderung des Bolus verursachen kann.

1.4 Gastroösophagealer Reflux

Als gastroösophagealer Reflux wird das Zurückfließen von gastralem und/oder gastroduodenalem Inhalt in den Ösophagus bezeichnet. Die Ätiopathogenese des gastroösophagealen Reflux ist multifaktoriell. Grundlegend ist eine transiente Relaxation des LES (TLESR), die ohne Zusammengang mit einem Schluckakt auftritt [23]. Andere Faktoren begünstigen das Auftreten von TLESRs und gastroösophagealen Reflux: eine vorhandene Hiatushernie, gestörte Clearance des Ösophagus (sekundäre Peristaltik), verzögerte Entleerung von Mageninhalt und verminderte protektive Faktoren der Mukosa.

1.5 Kombinierte pH-Metrie- und Multikanal intraluminale Impedanz-Messung (MII-pH)

Einen zuverlässigen Nachweis eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes liefert nur eine Langzeit-pH-Metrie [27]. Unter anderem ist der operative Eingriff in Verbindung mit der angewandten Anästhesie (Medikamente, Beatmung, Patientenlagerung) eine Ursache für das Auftreten eines Reflux. Die konventionelle pH-Metrie allein hat ihre Grenzen in der Diagnostik, dass sie nur saure Refluxepisoden ($\text{pH} < 4$) erfasst und keine Aussagen über nicht-saure Refluxepisoden liefert.

Die Impedanzanalyse definiert eine Refluxepiode als Abfall des basalen Impedanzniveaus um $> 50\%$ mit einer Bolusbewegung von aboral nach oral. Die Kombination der Messung der intraösophagealen pH-Werte kontinuierlich über 24 Stunden mit der Impedanzmessung ermöglicht eine Interpretation der Art des Refluats (flüssiger, gasförmiger oder gemischter Reflux) [28] als auch die Analysierung des proximalen Ausmaßes [28; 29].

Die Auswertung erfolgt gemäß dem klassischen System nach Richter und DeMeester: Prozent des Messzeitraumes, in der ein $\text{pH} < 4$ gemessen wurde, analog Prozent in aufrechter Lage und im Liegen, Anzahl der Refluxepisoden, Anzahl der Refluxepisoden mit einer Dauer ≥ 5 Minuten und die Reflux-Episode mit der längsten Dauer [30; 31]. Mithilfe eines batteriebetriebenen, tragbaren Aufzeichnungsgeräts werden die Daten gespeichert und mittels einer Software berechnet.

Derzeit wird eine Klassifikation der Azidität des Refluxates in vier Kategorien vorgenommen (vgl. Tab. 1) [27; 32; 33].

Tab. 1: Subklassifikation der Refluxazidität

Kategorie	Definition
Sauer	Reflux von gastralem Refluat mit einem pH < 4
Überlagert-sauer	Saurer Reflux, welcher eintritt bevor wieder ein pH > 4 erreicht wurde
Schwach-sauer	Refluxereignis mit einem pH zwischen 4 und 7
Schwach-alkalisch	Refluxereignis mit einem pH > 7

1.6 Motilitätsstörungen

1.6.1 Definition

Ist das Bewegungsvermögen von Hohlorganen eingeschränkt, wird von Motilitätsstörungen gesprochen. Je nach Ätiologie werden bei den Beweglichkeitsstörungen des Ösophagus primäre und sekundäre Motilitätsstörungen unterschieden.

1.6.2 Primäre Motilitätsstörungen

Die primären Störungen sind auf eine isolierte Störung im Ösophagus zurückzuführen. Die genaue Ursache ist nicht bekannt. Klassischerweise werden diese in Achalasie, Nussknacker-Ösophagus, diffuser Ösophagusspasmus, hypertensiver Ösophagussphinkter und nicht spezifische Motilitätsstörungen unterschieden [34].

1.6.3 Sekundäre Motilitätsstörungen

Meist sind sekundäre Motilitätsstörungen Folgen einer Ösophaguserkrankung (z.B. Tumor, Entzündung) oder übergeordnete systemische Erkrankungen, die sich pathologisch auf die Speiseröhrenbeweglichkeit auswirken. Die sekundären Motilitätsstörungen umfassen Kollagenosen (Sklerodermie, Lupus erythematodes), Pseudoachalasie, refluxassoziierte Motilitätsstörungen, endokrine und metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus), ZNS-Erkrankungen (Poliomyelitis, Stammhirnläsion), Muskelerkrankungen (Myasthenie), die Chagas-Krankheit und die idiopathische Obstruktion.

1.7 Kombinierte High-Resolution Manometrie und Impedanzmessung (HRMI)

Die Ösophagusmanometrie stellt den „Goldstandard“ in der Diagnostik von Dysphagie und Motilitätsstörung dar [35; 36]. Sie analysiert das Druckprofil über die gesamte Speiseröhre und erlaubt eine Differenzierung in hypomotile, hypermotile und amotile Formen [35; 37]. Im Gegensatz zur konventionellen Manometrie mit 8-Drucksensoren, hat die neue Methodik den Vorteil, quantitativ als auch qualitativ zur leichteren und präziseren Interpretation der Motilitätsstörungen beizutragen.

Der hierbei verwendete Katheter verfügt insgesamt über 36 Messpunkte mit hoher Sensordichte, sodass die Sonde so platziert werden kann, dass die Hochdruckzonen des UES und LES vollständig abgebildet werden. Während des Untersuchungsablaufs wird der Katheter nicht mehr in der Lage korrigiert, da eine Dislokation aus dem LES praktisch unmöglich ist. Somit sind die einzelnen Parameter: Ruhedruck, die Länge, Position des unteren und oberen Ösophagussphinkter, sowie Amplituden, zeitlicher Verlauf und Fortleitungsgeschwindigkeit von Kontraktionen des Ösophagus simultan durch wiederholte Nass- und Trockenschluckakte erfassbar [38]. Die Druckwerte im Bereich zwischen den Drucksensoren werden interpoliert, so dass eine lückenlose Druckaufzeichnung über die gesamte Länge erfolgen kann. Da die Interpretation dieser multiplen Druckkurven auf einen Blick schwierig ist, wird über eine Farbkodierung der einzelnen Druckwerte eine Topographie des Druckverlaufs erstellt (Clouse Plot).

Zusätzlich verfügt der Katheter über 14 Impedanzelektroden. Über Veränderung der Impedanz (elektrischer Widerstand) zwischen den einzelnen Elektroden lässt sich eine Aussage über den Bolustransport machen [28]. Dabei spielt das zu schluckende Medium eine entscheidende Rolle. Während Luft mit schlechter elektrischer Leitfähigkeit zu einem erhöhten Widerstand führt, wird bei Flüssigkeiten ein niedrigerer Widerstand, das heißt ein Abfall im Impedanzniveau gemessen. Nach einem kompletten Schluckakt, das heißt vollständiger Clearance des Ösophagus, ist das Impedanzniveau identisch dem Ausgangsniveau. Einen inkompletten Bolustransport mit gestörter Bolusclearance erkennt man in der Impedanzanalyse an einem persistierend niedrigen Impedanzniveau über die Länge des Schluckakts hinaus. Alle Daten der Manometrie werden in einer Datenbank gespeichert und mittels eines Computer-Programmes berechnet, farblich für die Analyse kodiert und anhand Isobaren dargestellt [38].

1.8 Chicago-Klassifikation

Die Chicago-Klassifikation (CC) wurde von führenden Spezialisten als standardisierte objektive Methode entwickelt, um primäre ösophageale Motilitätsstörungen mittels der High-Resolution Manometrie einfacher zu charakterisieren und in die klinische Praxis zu integrieren [39]. Die High-Resolution Manometrie (HRM) war wegweisend für die Entwicklung der ösophagealen Drucktopographie, in der mittels Farbplots, die Druckverhältnisse entlang der Speiseröhre zeitlich genau graphisch dargestellt werden [40-42]. Die farbkodierten Areale werden zu Ehren von Ray Clouse, der die HRM entwickelt hatte, als „Clouse plots“ bezeichnet [43]. Die Befunde der Manometrie werden durch eine Computersoftware als „Druckkarten“, ähnlich einer meteorologischen Wetterkarte, in Farbabstufungen codiert. Isobare Konturen grenzen dabei Areale mit identischen Druckwerten ein.

Insgesamt vollzog sich eine Veränderung der graphischen Darstellung vom Linienplot über den 3D-Plot (zusätzliche Applikatenachse zur Darstellung des Druckausmaßes) zur farbkodierten 2D-Illustration. Die Plots befinden sich somit mathematisch in einem Koordinatensystem mit der Zeit auf der Abszisse und der Sensorposition auf der Ordinate [39; 43-45] (vgl. Abb. 3).

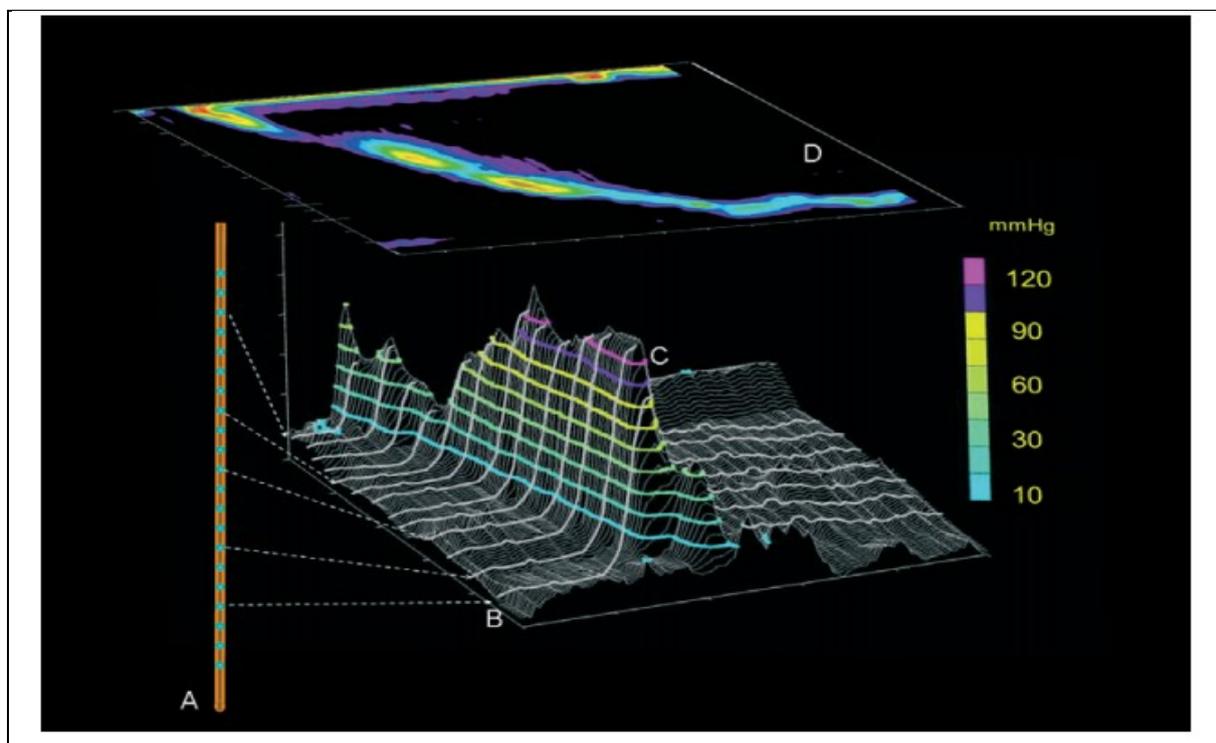


Abb. 3: High-Resolution Manometrie. Quelle: [45]

Dicht platzierte Sensoren (A) (1 cm) ermitteln mehrere Messpunkte in der ganzen Speiseröhre (B). Gestrichelte Pfeile stellen die Verbindung der abgeleiteten Messpunkte mit dem Katheter dar. Mithilfe der Computersoftware werden die einzelnen Daten in farbkodierte Ebenen (C) umgewandelt. Es ergibt sich das Bild als topographische Felder (D), die von oben ersichtlich, die peristaltische Ablauffolge widerspiegeln.

Seit dem ersten Treffen der HRM-Working Group im Rahmen der DDW (Digestive Disease Week) 2008 in San Diego fanden zahlreiche weitere Tagungen statt, auf denen das diagnostische Bewertungssystem aufgrund der publizierten Datenlage überarbeitet wurde [46; 47]. Im April 2011 diskutierten Experten bei der Konferenz „Advances in Clinical Investigation of Oesophageal Motility and Gastro-Oesophageal Reflux Disease“ in Ascona über den derzeitigen Stand der HRM in Forschung und Praxis [47]. Anhand der experimentellen Datenlage wurden einige Neuerungen in der Differenzierung der Dysfunktionen und daher ein „Update“ der vorhergehenden Chicago-Klassifikation von 2009 vorgenommen [38; 46]. Dabei zählen praktische Relevanz in Diagnostik und Therapie der Motilitätsstörungen, sowie Klassifikation als solide Grundlage für zukünftige Forschung zu den Grundzielen [47; 48].

Zur Anwendung der CC werden wesentliche Komponenten benötigt (vgl. Tab. 2). Jede dieser Messgrößen stellt ein charakteristisches Merkmal im ösophagealen Schluckakt dar [46]. Die Relaxation des gastroösophagealen Übergangs kann anhand des integrierten Residualdrucks über vier Sekunden gemessen werden.

Tab. 2: Zusammenfassung der ösophagealen Drucktopographieparameter entsprechend der angewandten Chicago-Klassifikation und deren Definition
Modifiziert nach [44].

Parameter	Definition
Oberer Ösophagussphinkter (UES) Ruhedruck	Normal: 33 - 180 mmHg
Unterer Ösophagussphinkter (LES) Ruhedruck	Normal: 10 - 45 mmHg
Integrierter Residualdruck über 4 Sekunden (IRP4sec)	Durchschnitt der tiefsten LES Residualwerte über insgesamt 4 Sekunden im distalen Ösophagus Normal: < 15 mmHg

Distales
Kontraktionsintegral (DCI)

**Integral von Druck, Zeit und Distanz zwischen
Transitionszone und unterer Ösophagusphinkter
anhand der 20 mmHg-Isobaren**

Normal: < 5000 mmHg-s-cm

Kontraktionsinflexionspunkt (CDP)

**Umschlagspunkt auf der 30 mmHg-Isobaren, der den
Übergang von peristaltischer Ausbreitung und späten
Phase des ösophagealen Entleerens markiert**

**Kontraktionsgeschwindigkeit wechselt von schnell zu
langsam**

Kontraktionsfrontgeschwindigkeit
(CFV)

**Neigung der Geraden zwischen Transitionszone und
Kontraktionsinflexionspunkt**

Normal: < 9 cm s⁻¹

Distale Latenzzeit (DL)

**Dauer von Beginn der UES Relaxation und bis zum
Kontraktionsinflexionspunkt**

Normal: > 4,5 s

Peristaltische Pausen

**Aussparung in der 20 mmHg-Isobaren der peristal-
tischen Kontraktion zwischen dem OÖS und dem EGJ**

Gemessen in axialer Länge

Große (≥ 5 cm) und kleine (2 - 5 cm) Pausen

Die peristaltische Integrität wird durch die Länge von Unterbrechungen definiert: intakt, fehlend, lückenhaft mit kleinen (2-5 cm) und großen (≥ 5 cm) Pausen in der 20 mmHg-Isobarenlinie. Große Pausen der 20 mmHg und vor allem der 30 mmHg-Isobaren korrelieren mit inkompletten Bolustransport beziehungsweise sind mit Hypomotilität assoziiert [49; 50].

Mithilfe der Kontraktionsfrontgeschwindigkeit und der distalen Latenzzeit kann eine Aussage über die Kontraktionsgeschwindigkeit allgemein getroffen werden. Die kontraktile Kraft des Schluckaktes ist messbar durch das distale Kontraktionsintegral [44].

Für die Analyse der Manometrieuntersuchung reichen 10 Schluckvorgänge mit je 5 ml in liegender oder sitzender Position am nüchternen Patienten aus. Die

Schluckakte werden zunächst einzeln nach den oben genannten Kriterien ausgewertet und dann zusammenfassend mittels des Klassifikationsalgorithmus bewertet (vgl. Abb. 4). Die Auswertung beginnt am unteren Ösophagussphinkter. Wesentlichstes Modul zur Diagnosestellung einer Funktionsstörung des Ösophagus ist die EGJ-Relaxation. Aufgrund des Zusammenspiels verschiedener anatomischer Komponenten ist die Druckermittlung am LES nicht direkt ermittelbar. Daher wurde das Kriterium Integrated Relaxation Pressure (IRP) entwickelt, um eine normale von einer gestörten EGJ-Relaxation am besten zu unterscheiden [45].

Nach Beurteilung der Sphinktere erfolgt die Beurteilung des tubulären Ösophagus. Insbesondere wird bewertet, ob eine hyperkontraktile oder hypokontraktile Motilitätsstörung vorliegt oder ob die unterschiedlichen Abläufe im Schluckakt zeitgerecht sind. Dieser Stufenplan ermöglicht eine systematische, einfache und akkurate Typisierung und ist entscheidend für den Behandlungsplan und -erfolg [44; 45].

Eine grundlegende Weiterentwicklung basierend auf der HRM fand sich für die Achalasie. Im Gegensatz zur konventionellen Manometrie unterscheidet die Chicago-Klassifikation drei Subtypen der Achalasie, die ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapiemöglichkeiten (laparoskopische Myotomie und endoskopische Ballondilatation) aufweisen. Somit hat die HRM einen direkten Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Weiter definiert die CC hyperkontraktile Motilitätsstörungen (z.B. distaler ösophagealer Spasmus; hyperkontraktiler Ösophagus - Jackhammer Ösophagus) und persaltische Abnormalitäten (z.B. hypertensive Peristaltik - Nussknacker Ösophagus). Diese hyperkontraktilen Motilitätsstörungen sind mit Dysphagie und Odynophagie vergesellschaftet und werden mit der konventionellen Manometrie häufig nicht erfasst [46].

Beim Jackhammer Ösophagus kommt es zu exzessiv hohen Kontraktionensamplituden vor allem im distalen Ösophagusabschnitt, vergleichbar einem "Presslufthammer". Das diagnostische Kriterium ist ein gemessener DCI-Messwert $> 8000\text{mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$.

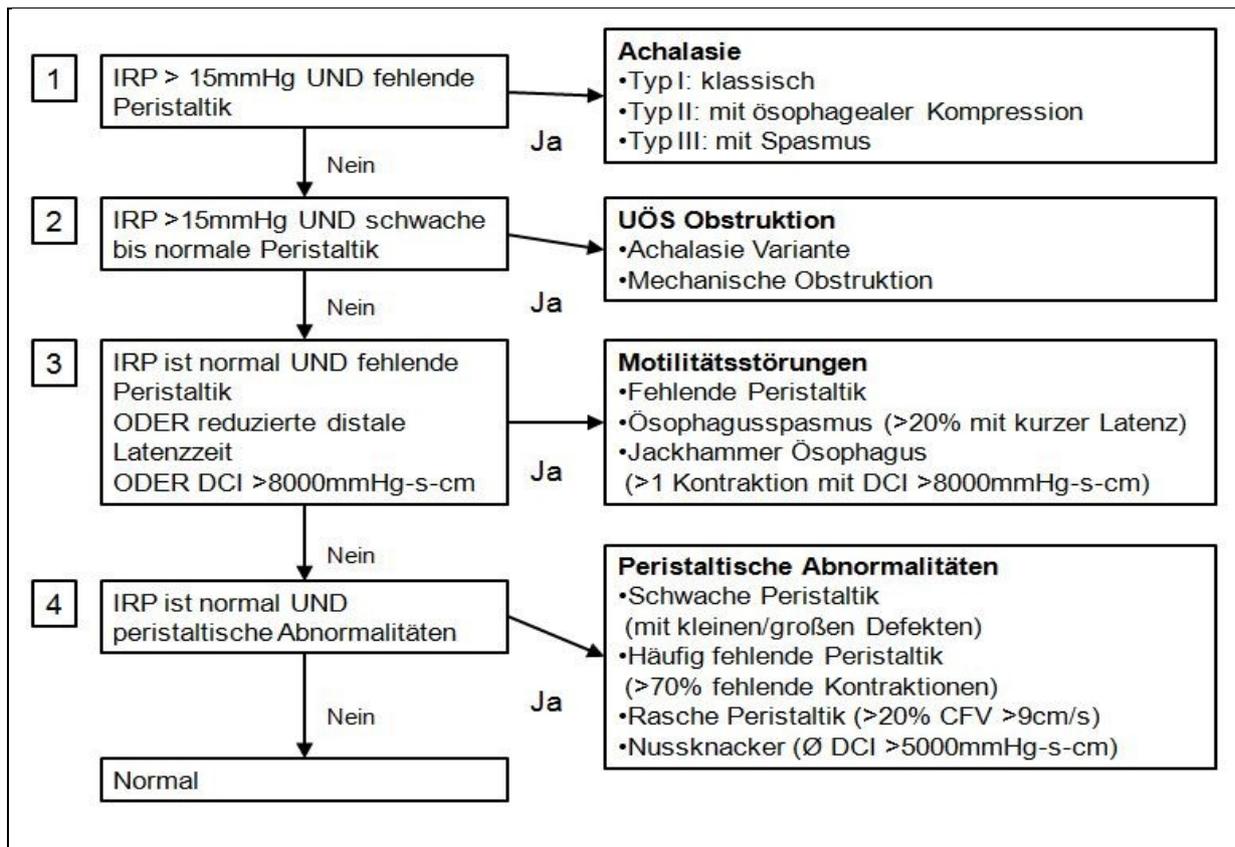


Abb. 4: Algorithmus der Chicago-Klassifikation 2011

Chicago-Klassifikation - diagnostischer Algorithmus (IRP, integrated relaxation pressure; DCI, distal contractile integral; CFV, contractile front velocity; UÖS, unterer Ösophagus sphinkter) Modifiziert nach [46]

Hypokontraktilität ist mit einem ungenügenden Bolustransport assoziiert. Ein ungenügender Bolustransport ergibt sich aus der Länge der Pausen mit großen Pausen (≥ 5 cm) und kleinen Pausen (2 - 5 cm) entsprechend der 20 mmHg-Isobaren [44; 46].

Angewendet werden kann die Klassifikation nur bei primären Motilitätsstörungen und betrifft nur die peristaltische Funktion des distalen Ösophagussegmentes, so dass gegenwärtig die Analyse des Pharynx, UES, proximalen Segments der Speiseröhre bzw. des ösophagogastralen Übergangs als Refluxbarriere nicht eingeschlossen wird [46]. Beschwerden und Störungen, die mit gastroösophagealen Reflux und respiratorischen Störungen einhergehen, bleiben somit vorerst unangetastet [48]. Die Verbesserung und Erweiterung der Chicago-Klassifikation sind fortwährende Prozesse, die stets angestrebt und aktualisiert werden.

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Ob peri- und postoperative Veränderungen der Motilität, Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus als potenzielle Ursachen für postoperative Veränderungen des Ösophagus in Betracht gezogen werden können, ist derzeit noch weitgehend unklar. Anhand der High-Resolution Manometrie soll die Hypothese geprüft werden, dass die Motilität und Kontraktilität der Muskulatur der Speiseröhre, sowie die Funktionalität der Ösophagussphinkter und die Ösophagusclearance, durch thoraxchirurgische und thorakoskopische Eingriffe beeinflusst wird. Aufgrund der unzureichenden Datenlage bezüglich möglicher perioperativer ösophagealen Motilitätsstörungen wird sich diese Arbeit vor allem mit den Peristaltikmustern des tubulären Ösophagus beschäftigen. Zur Verifizierung von Motilitätsstörungen wird die Chicago-Klassifikation nach standardisierter Auswertung angewandt.

- Welche Auswirkung haben die Eingriffe auf die Motilität, Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus?
- Kann eine ösophageale Hypomotilität als möglicher prädiktiver Faktor für peri- bzw. postoperative pulmonale Komplikationen erfasst werden?
- Wie verändert sich das Ösophaguskontraktilitätsmuster über die festgelegten Messpunkte hinweg?
- In welchen ösophagealen Lokalisationen ist vor allem mit Veränderungen der ösophagealen Motilität zu rechnen?
- Führt die standardisierte Auswertung der Chicago-Klassifikation zu Diagnoseänderungen im Untersuchungszeitraum?

Zusätzlich soll durch die perioperative pH-Metrie/Impedanzmessung eine Charakterisierung eines sauren und nicht-sauren gastroösophagealen Refluxes vorgenommen werden, um unmittelbare Veränderungen zu registrieren. Zudem wird mithilfe eines Patientenfragebogens die subjektive Empfindung bezüglich Schluckstörungen erfasst.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen einer klinisch-prospektiven Studie wurden freiwillige Patienten, bei denen eine thoraxchirurgische bzw. internistisch-thorakoskopische Intervention indiziert war, hinsichtlich ihrer Speiseröhrenfunktionalität untersucht. Die Untersuchungen erfolgten in Kooperation zwischen den Universitätskliniken für Pneumologie, für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, für Herz- und Thoraxchirurgie und für Anaesthesiologie und Intensivmedizin.

Bei allen Patienten erfolgte präoperativ eine Untersuchung der Ösophagusmotilität, -kontraktilität und -funktionalität mittels High-Resolution Impedanz Manometrie (HRMI). Zusätzlich wurde dem Patienten präoperativ einmalig eine Sonde gelegt, die der Aufzeichnung der Langzeit-pH-Metrie/Impedanzmessung diente. Diese verblieb für mindestens 22 Stunden (auch perioperativ) im Ösophagus des Patienten.

Postoperativ wurde bei allen Patienten nach 48 Stunden eine zweite Manometriemessung vorgenommen und nach einer Woche eine weitere dritte Untersuchung mit Hilfe der HRMI.

Durch die Teilnahme an der Studie entstanden keine Änderungen für die Planung und den Ablauf des operativen Eingriffs. (vgl. Tab. 3)

Tab. 3: Studienablauf

Ablauf	Zeitpunkt
(1) Aufklärung und Einwilligung	
(2) Fragebogen	Präoperativ
(3) 1. Manometriemessung	
(4) 24 h-pH-Metrie/Impedanzmessung	Perioperativ
(5) 2. Manometriemessung 48h	Postoperativ
(6) 3. Manometriemessung 7d	

3.2 Ethische Aspekte

Das Untersuchungsprotokoll zur Durchführung der Studie wurde der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen

Fakultät vorgelegt und erhielt eine zustimmende Bewertung unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten am 19.09.2011 mit dem Aktenkennzeichen 110/11. Alle Patienten wurden vor Beginn der Studienteilnahme über Zielsetzung, Durchführung sowie Risiko und Nutzen der Studie informiert. Die Aufklärung über die Durchführung der HRMI und Langzeit-pH-Metrie/Impedanzmessung erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich anhand eines Aufklärungsbogens. Nur nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Teilnahme an der Studie. Bestandteil war auch die Information über das Recht des Patienten, jederzeit und ohne Angaben von Gründen aus der Studie zurückzutreten.

Ein direkter, unmittelbarer, individueller Nutzen für die Studienteilnehmer entstand nicht. Darüber hinaus führte die Teilnahme an der Studie zu keiner materiellen Vergütung des Patienten.

3.3 Studienpopulation und Datenmaterial

Nach Genehmigung durch die institutionelle Ethikkommission wurden im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2013 insgesamt 12 potenzielle Studienteilnehmer der Klinik für Pneumologie hinsichtlich ihrer Eignung und Operationsindikation ausgewählt und untersucht. Aufgrund postoperativer Schmerzen brachen drei Patienten weitere Messungen ab. Die verbliebenen neun Patienten (fünf Patienten - Thorakotomie; vier Patienten - internistische Thorakoskopie) wurden untersucht und analysiert.

3.3.1 Einschlusskriterien

Alter	18 - 80 Jahre
Geschlecht	männlich und weiblich
Körpergewicht	keine Einschränkungen
Indikationsstellung	Thoraxchirurgischer/internistisch-thorakoskopischer Eingriff

3.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten, deren allgemeine gesundheitliche Verfassung mit Komorbiditäten, wie schwere chronisch obstruktive Bronchitis ($FEV_1 < 50\%$ des Sollwertes), relevante Koagulopathien, Asthma bronchiale, manifeste Herzinsuffizienz (NYHA III - IV) und

dekompensierte Leber- und Niereninsuffizienz, die eine aussagekräftige Messung unmöglich machen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Zum Ausschluss führten weiterhin:

- Strukturelle Ösophaguserkrankungen
 - Angeborene Fehlbildungen des Ösophagus (z.B. Ösophagusatresie)
 - Erworbene Funktionsstörungen des Ösophagus (z.B. Achalasie)
- Gastrale oder ösophageale Voroperationen in der Anamnese
- Operative und anästhesiebedingte Komplikationen (Re-Thorakotomien, verlängerte Beatmungszeit)
- Notfalloperationen

Zudem wurden Patienten mit motilitätsbeeinflussenden Krankheiten wie Kollagenosen (Dermatomyositis), Morbus Parkinson oder Multiple Sklerose ausgeschlossen.

3.3.3 Abbruchkriterien

Jederzeit konnten die Patienten ohne Angabe von Gründen die Untersuchungen beenden. Ein Nachteil entstand ihnen dadurch nicht.

Für den Fall, dass während der Untersuchung eine Obstruktion vermutet wurde, war die Messung abubrechen, um Verletzungen bis hin zur möglichen Perforation zu verhindern.

Zum Abbruch der Studie konnte es zudem kommen, sofern der gesundheitliche Zustand des Patienten nach dem operativen Eingriff eine weitere Untersuchung nicht zuließ und somit die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Messungen nicht mehr einzuhalten waren.

Beim Ausscheiden des Patienten aus der Studie wurden dieser und seine bereits erfassten Daten dokumentiert.

3.4 Studienablauf

Die Patienten wurden gemäß der in Abschnitt 3.3 genannten Kriterien für die Studie ausgewählt.

Einen Tag vor der Operation wurden die Patienten in der entsprechenden Klinik stationär aufgenommen und bezüglich der Studie detailliert durch einen Arzt über

Ziel, Durchführung und mögliche Komplikationen aufgeklärt. Nach schriftlichem Einverständnis am Vortag beantwortete jeder Patient einen Erhebungsbogen zu Reflux- und Schluckbeschwerden (vgl. Anlage 1), der dazu diente, einen umfassenden Überblick über das derzeitige Wohlbefinden und die gesundheitliche Verfassung zu erhalten. Zudem wurden von jedem Patienten allgemeine demographische Daten, wie Alter und Geschlecht sowie stationäre Verlaufsdaten, beispielsweise Operationsdatum und postoperatives Management (Komplikationen) der Patientenakte entnommen und pseudonymisiert dokumentiert.

Für die Manometrie mussten die Patienten nüchtern sein, um die Gefahr des Erbrechens und der möglichen Aspiration zu minimieren [51]. Feste Speisen sollten vier bis sechs Stunden, Flüssigkeiten (z.B. Wasser, Tee) bis höchstens zwei Stunden vor der Messung zu sich genommen werden. Sofern aus medizinischer Sicht vertretbar, sollten zusätzlich die Ösophagusmotilität beeinflussenden Medikamente in einem adäquaten zeitlichen Abstand (24 bis 48 Stunden) zur Diagnostik abgesetzt werden. Dazu zählten u. a. Prokinetika (Cisaprid, Motilium) oder Antiemetika (Metoclopramide).

Präoperativ erfolgte die erste Durchführung der Ösophagusmanometrie, um den Patienten auf bereits bestehende Motilitätsstörungen hin zu untersuchen und präoperative Messergebnisse für spätere vergleichende postoperative Untersuchungen zu gewinnen. Zur Diagnostik eines möglichen gastroösophagealen Reflux bedurfte es einer zusätzlichen einmaligen Untersuchung mittels Langzeit-pH-Metrie/Impedanzmessung. Dazu wurde der Messkatheter im Anschluss an die präoperative Manometrie im Ösophagus positioniert und postoperativ nach einer Mindestverweildauer von 22 Stunden entfernt.

Nach der Verlegung von der Intensivstation auf Normalstation des Patienten erfolgte postoperativ nach 48 Stunden die zweite Manometriemessung.

Eine Woche nach der Operation wurde eine dritte Ösophagusmanometrie vorgenommen. Die Durchführung der Manometrie und Datenerhebung erfolgte bei den drei Messungen nach identischem Untersuchungsprotokoll inklusive einer Testmahlzeit [38].

Insgesamt wurden bei allen Studienteilnehmern mindestens drei Manometriedurchläufe und eine einmalige Refluxmessung mittels Langzeit-pH-Metrie/Impedanzmessung angestrebt.

3.5 Methoden zur Charakterisierung der Ösophagusfunktion

3.5.1 High-Resolution Impedanz Manometrie (HRMI)

Die HRMI wurde mittels eines Solid-State HRM Katheter (Solar GI HRM; Medical Measurement Systems) durchgeführt. Dieser Katheter verfügt bei einem Durchmesser von etwa 5 mm über 36 kalibrierte Drucksensoren, die in Abständen von bis zu einem Zentimeter entlang des Katheters verteilt sind, sowie 14 in gleichen Abständen zueinander positionierte Impedanzelektroden. Während des Untersuchungsablaufs muss der Katheter nicht mehr in der Lage korrigiert werden, da dessen genaue Positionierung am Monitor verfolgt und eine Dislokation am unteren Ösophagussphinkter ausgeschlossen werden kann.

3.5.2 Durchführung der High-Resolution Manometrie

Während der Untersuchung befand sich der Patient physiologisch in aufrechter Position des Oberkörpers. Der Manometrikatheter wurde nach lokaler Anästhesie der Nasenschleimhaut mit Xylocain-Gel und Xylocain-Pumpspray (AstraZeneca®), transnasal, ggf. unter Beugen des Kopfes eingeführt und vom Patienten unter zeitgleichem Trinken von Wasser bis in den Magen „geschluckt“. Nach Überprüfung der korrekten Lage mit Darstellung des gesamten Ösophagus vom oberen bis unteren Sphinkter wurde der Katheter mit einem Pflaster an der Nase fixiert. Der transnasale Weg hat sich dabei gegenüber dem transoralen Weg als patientenfreundlicher und weniger irritierend erwiesen [52].

Vor Beginn der Messung hatte der Patient Zeit sich an den Katheter zu gewöhnen. Der Patient wurde gebeten, selten zu schlucken, sowie möglichst gleichmäßig und ruhig zu atmen. Nach fünfminütiger Adaptation wurde zunächst der Ruhedruck der Ösophagussphinktere gemessen. Um einen vollständigen bzw. inkompletten Bolustransport nachzuweisen, wurden bei der hochauflösenden Manometrie verschiedene Manöver in festgelegter Reihenfolge angewandt:

- 30 Sekunden Messung ohne jegliche Schluckaktionen
- 10 Schluckvorgänge mit je 5 ml Wasser (Schluckfrequenz: einmal pro 30 s)
- 10 Schluckvorgänge mit je 10 ml Wasser
- 5 Schluckvorgänge mit Brot (1 cm^3)

- „multiple rapid swallows“ Manöver: dabei trank der Patient in kleinen Schlucken eine „Testmahlzeit“ (Fresubin® Trinknahrung: 300 kcal pro Trinkflasche)

Die Patienten wurden angewiesen nur einmal zu schlucken und nicht erneut zu schlucken bis zum nächsten Bolus. Jeder Schluck wurde bei 20 bis 30 Sekunden Intervall erlaubt.

Nach dem MRS Manöver wurde die Messung noch 10 bis 15 Minuten in Ruhe aufgezeichnet und im Anschluss beendet. Die Entfernung des Messkatheters folgte, indem der Patient ruhig einatmete und der Katheter aus der Speiseröhre zurückgezogen wurde.

Die Dauer der Untersuchung (ohne Auswertung und Reinigung des Katheters) betrug 20 bis 30 Minuten. Nach der Messung erfolgte eine gründliche Reinigung des Solid-State HRM Katheter mit Wasser und anschließender 20-minütiger Desinfizierung in einer Lösung mit Sekusept® aktiv (Firma: Ecolab). Alle Daten der Manometrie wurden in einer Datenbank gespeichert und für die anschließende Auswertung in das MMS Analyse-Programm übernommen.

3.5.3 Datenanalyse der High-Resolution Manometrie

Die gespeicherten Daten wurden mit einer geeigneten Software (MMS Datenbank-Software, Quick view, MMS, Enschede, Niederlande) analysiert. Anhand der Verläufe der Druckkurven konnten folgende Messparameter entsprechend der Chicago-Klassifikation für die Analyse bestimmt werden (vgl. Abb. 5):

- Kontraktionsgeschwindigkeit (CFV - Contractile front velocity (cm/s))
- Distales Kontraktionsintegral (DCI - Distal contractile integral (mmHg-s-cm))
- Distale Latenzzeit (DL - Distal latency (s))
- Pausen im Schluckakt (Peristaltic breaks (cm))

Die Messung des DCI ergab sich aus der proximalen und distalen Begrenzung der 20 mmHg-Isobarenkontur im Segment der glatten Ösophagusmuskulatur. Die obere Grenze des Normalwertes beträgt 5000 mmHg-s-cm gemäß der überarbeiteten Version der CC von 2011 [47].

Die Transitionszone wurde mit dem Maustool der Analyse-Software für jeden Schluckakt manuell gemessen. Definiert wurde die Übergangszone als der Abstand (cm) entlang der Ordinatenachse von dem am meisten distalen Abschnitt der 20 mmHg-Isobarenkontur der quergestreiften Muskelkontraktion zu dem proximalen Abschnitt der 20 mmHg-Isobarenkontur der Kontraktion der glatten Muskulatur.

Die Länge der breaks in der Peristaltik wurde in der 20 mmHg-Isobarenlinie mit Hilfe des Konturwerkzeuges der Software quantifiziert (vgl. Abb. 5). Der Normalbereich wurde definiert als 0 - 20 % der Schluckakte mit Pausen > 5 cm (große Pausen) und 0 - 30 % der Schluckakte mit Pausen mit 2 - 5 cm (kleine Pausen).

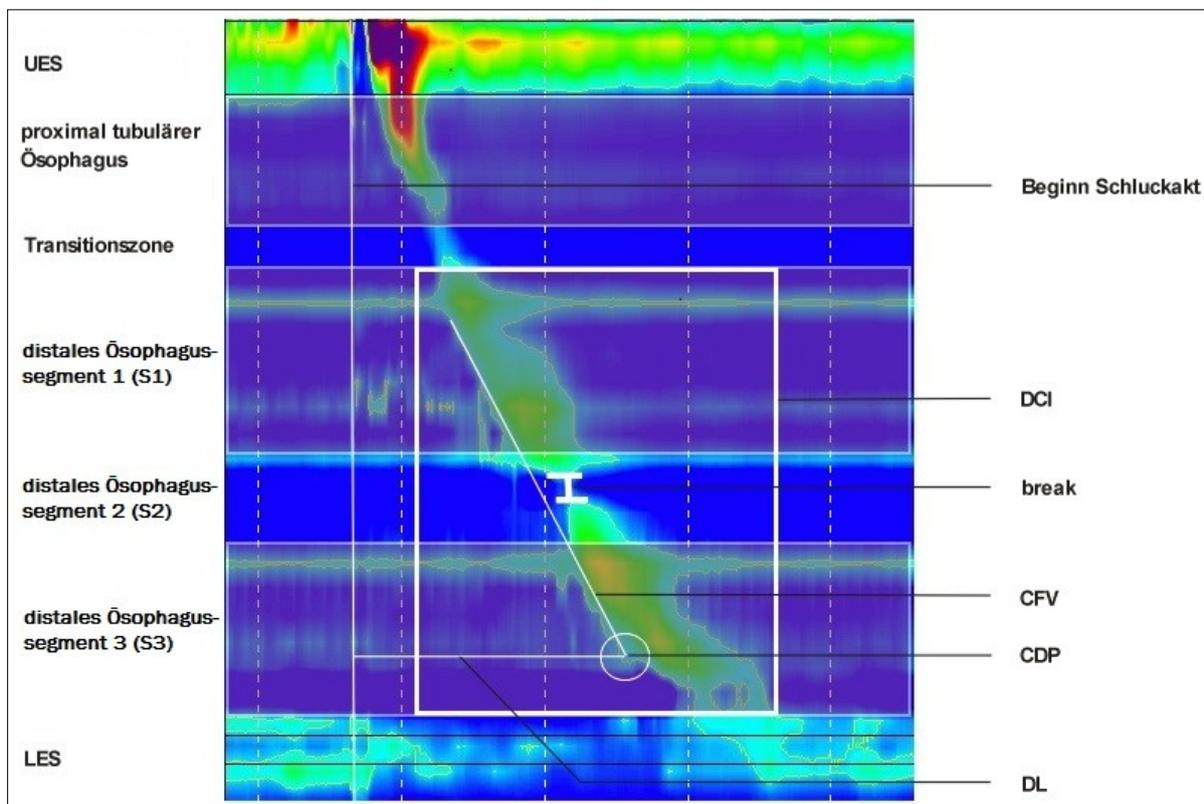


Abb. 5: Ösophageales Druckprofil mit Darstellung physiologischer Bereiche und Parameter. Quelle: Eigene Darstellung.

Jeder Schluck wurde als normal, hypotensiv oder hypertensiv kategorisiert. Das Vorhandensein einer Störung der ösophagealen Motilität ergab sich aus der Zusammenfassung aller zehn Schlucke und wurde nach der CC [47] bewertet.

3.5.4 Kombinierte 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung

Nach Durchführung der Ösophagusmanometrie erfolgte eine kombinierte MII-pH. Im Gegensatz zur konventionellen pH-Metrie misst diese nicht nur den sauren gastroösophagealen Reflux, sondern nimmt eine Kategorisierung zwischen saurem, schwach-saurem und nicht-saurem Rückfluss vor.

Die Beurteilung der Säurebelastung bzw. des Bolustransportes wurde mit einer Sonde der Firma Sierra Scientific Instruments (pHersaflex Disposable - Impedanz- und pH-Metrie-Einmalkatheter; Model: AHCZ61A/5) durchgeführt. Mit dem tragbaren Omega 4P I R Recorder mit anschließender Auswertung in der MMS Software konnten die Messungen realisiert werden.

Der mit einem Außendurchmesser von 2 mm (French-Größe 6) dünne Katheter verfügt über acht Impedanzringe mit entsprechend sechs Impedanzkanälen (3, 5, 7, 9, 15 und 17 cm von der Katheterspitze entfernt) sowie einem pH-Kanal (Höhe 5 cm) und einer internen Referenzelektrode.

3.5.5 Durchführung der kombinierten pH-Metrie- und Multikanal intraluminale Impedanz-Messung (MII-pH)

Das virtuelle Instruktorprogramm™ von MMS gab zur Durchführung der Untersuchung klare Anweisungen. Die nur einmalig verwendbaren Katheter wurden vor jeder Messung mit Pufferlösung (pH: 4,01; pH: 7,00) von Mettler Toledo kalibriert. Jeder Einwegkatheter war separat verpackt und sofort einsatzbereit. Um zu überprüfen, ob der Kalibrierungsvorgang erfolgreich war, wurde der Katheter nach vorhergehendem Abspülen mit Wasser abwechselnd in beide Puffer gelegt und der pH-Wert kontrolliert.

Bevor der Messkatheter transnasal durch den Naso-, Oro- und Hypopharynx bis in den Magen vorgeschoben werden konnte, erfolgte eine Lokalanästhesie der Nasenschleimhaut mit z. B. Xylocain-Gel und Xylocain-Pumpspray (AstraZeneca®). Mehrmaliges Schlucken und gleichzeitiges Trinken von Wasser minimierte das subjektive Missempfinden beim Vorschieben der Sonde und ermöglicht das Positionieren am ösophagogastralen Übergang. Aufgrund der vorangegangenen Manometrie war die korrekte Lokalisation des unteren Ösophagusphinkters möglich. Die im Katheter befindliche pH-Sonde wurde letztendlich 5 cm proximal des unteren

Ösophagussphinkters platziert. Vor dem Start der Aufzeichnung wurde der Katheter an der Nase mit einem Pflaster fixiert.

Während der 24-Stunden-Aufzeichnung wurde der Patient gebeten, mittels Funktionstasten auf dem Ohmega 4P I R Recorder seine Essens-, Schlaf- und Liegephasen, sowie mögliche Beschwerden zu dokumentieren, um bei der späteren Analyse diese Zeitpunkte exakt erkennen und deuten zu können. Die perioperativ aufgezeichneten Daten wurden mit dem Narkoseprotokoll verglichen und ausgewertet.

Nach mindestens 22 Stunden Aufzeichnung erfolgte das Ziehen der Sonde.

3.5.6 Datenanalyse der MII-pH-Metrie

Zur Diagnostik der pH-Analyse werden Parameter in aufrechter und liegender Position, sowie bei Nahrungsaufnahme ermittelt und anhand des klassischen Systems nach Richter/Johnson und DeMeester beurteilt (vgl. Tab. 4).

Tab. 4: Referenzwerte der 24h-pH-Metrie
(in Anlehnung an [31; 53])

Parameter	Referenzwerte
Gesamtzahl der Refluxepisoden	46
Zahl der langen Refluxepisoden > 5 min	4
Dauer der längsten Refluxepisode (min)	19
Gesamtzeit mit pH \leq 4,0 (%)	5,8
DeMeester-Score (numerische Zusammenfassung verschiedener Variable)	< 14,7

Ein DeMeester-Score Wert > 14,7 galt als pathologisch. Mit der MMS Software wurden Refluxereignisse erfasst und als flüssig, gemischt flüssig-gasförmig und gasförmig charakterisiert.

Die Methode der Impedanzmessung hängt von der Widerstandsmessung zwischen einem Messelektrodenpaar ab. Der Widerstand R ist indirekt proportional zur elektrischen Leitfähigkeit des luminalen Inhalts. Im Ruhezustand wird im Ösophagus ein Widerstand von 4000 Ohm gemessen. Beim Schlucken von Flüssigkeit oder Zurückfließen von Refluat in die Speiseröhre kommt es zum endoluminalen Widerstandsabfall. Durch die Kontraktionen der Muskulatur des Ösophagus wird der Bolus an den entsprechenden Impedanzelektroden vorbei transportiert, so dass der Katheter erneuten Kontakt zur Mukosa erhält und der Ausgangswert erreicht wird.

Anhand dieses physikalischen Phänomens und der zeitlichen Abfolge ist eine Unterscheidung zwischen anterograder und retrograder Passage möglich, sowie die Beurteilung der proximalen Ausdehnung des Bolus im tubulären Ösophagus.

3.6 Auswertung und Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die Daten in das Programm SPSS[®] Version 21 der SPSS Inc. integriert und analysiert. Die graphischen Abbildungen wurden durch Origin[®] Version 8.0 generiert. Demographische Daten des Patientenkollektivs wurden mit Mittelwert und Standardabweichung statistisch untersucht. Pro Patient wurden entsprechend des Mediums zunächst die Mittelwerte der Parameter berechnet, welche als Ausgangspunkt für weitere statistische Untersuchungen dienten. Nicht parametrische Tests (Friedmann Test und post hoc Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Daten) wurden verwendet, um Daten zwischen verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Operation zu vergleichen. Unterschiede der Parameter wurden nicht parametrisch zunächst mit dem Friedman Test berechnet und post hoc mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konkretisiert.

Für alle durchgeführten Testverfahren wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikantes Ergebnis gewertet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen $p \geq 0,05$ und $p \leq 0,1$ wird als statistischer Trend betrachtet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde durchgehend zweiseitig berechnet. Die graphische Darstellung der Parameter entsprechend dem Messzeitpunkt erfolgte durch Boxplots mit Median, 25-, 50- und 75-Perzentilen (horizontale Linien), die vertikalen Linien geben das 95 %-Konfidenzintervall der Ergebnisse an.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2013 fanden die Untersuchungen der vorliegenden prospektiven Studie in der Klinik für Pneumologie in Kooperation mit den Kliniken für Herz- und Thoraxchirurgie, für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie und für Anaesthesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg statt. Aus einem Patientenkollektiv von 12 Patienten wurden drei Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Grund dafür war der Abbruch der Studie unmittelbar postoperativ durch die Patienten. Insgesamt waren Datensätze von neun Patienten im Alter von 48 bis 84 Jahren vollständig (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Patientenkollektiv

	Variable	N	Min	Max	Mittelwert $\pm \sigma$
Gesamt	Alter		48,0	84,0	61,33 \pm 10,71
	Gewicht (kg)	9	57,0	107,0	80,06 \pm 14,28
	Größe (cm)		160,0	178,0	171,33 \pm 5,81
	BMI		22,0	35,0	27,11 \pm 3,76
	Indikation				
	Bronchialkarzinom	6/9 (66,7 %)			
	Pleuraerguss	1/9 (11,1 %)			
	Chronische Entzündung	1/9 (11,1 %)			
Pneumokoniose	1/9 (11,1 %)				
Thorakotomie	Alter		57,0	64,0	60,2 \pm 2,86
	Gewicht [kg]	5	70,0	107,0	83,5 \pm 14,46
	Größe [cm]		168,0	177,0	172,8 \pm 4,55
	BMI		24,0	35,0	28 \pm 4,3
	Intervention				
	Keilresektion	3/5 (60,0 %)			
Lobektomie	2/5 (40,0 %)				
Thorakoskopie	Alter		48,0	84,0	62,75 \pm 17,04
	Gewicht [kg]	4	57,0	90,0	75,75 \pm 14,86
	Größe [cm]		160,0	178,0	169,5 \pm 7,37
	BMI		22,0	29,0	26 \pm 3,16
	Intervention				
Pleurodese	4/4 (100,0 %)				

Unter Voraussetzung der Einschluss- und Ausschlusskriterien erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientin aufgrund folgender Diagnosen: Bronchialkarzinom (sechs Patienten), rezidivierender Pleuraerguss (ein Patient), chronische Pleuritis

(ein Patient) und Pneumokoniose (ein Patient). Die Patienten waren vom klinischen Allgemeinzustand miteinander vergleichbar.

Bei den Patienten mit indizierter chirurgischer Thorakotomie handelt es sich um ein Kollektiv von fünf männlichen Patienten im Alter von 57 bis 64 Jahren ($60,2 \pm 2,87$) (vgl. Tab. 5). 60 % der Patienten erhielten eine Keilresektion, während den anderen 40 % der vom Tumor betroffene Lungenlappen entfernt wurde.

Die Patienten mit internistisch-thorakoskopischen Eingriff waren zwischen 48 und 64 Jahren ($62,8 \pm 17,0$) alt. Das Kollektiv setzt sich ausschließlich aus vier Männern zusammen (vgl. Tab. 5). Bei allen Patienten wurde eine Thorakoskopie mit anschließender Pleurodese durchgeführt.

4.2 Auswertung Patientenfragebogen

Präoperativ erfolgte die Befragung zu Schluckschwierigkeiten und ösophagealen Motilitätsstörungen. Sie wurden nach ihrer subjektiv empfundenen Nahrungsaufnahme und gleichzeitig bestehenden Beschwerden befragt. Der Großteil der Antworten war ohne pathologischen Befund. 44,4 % (n=4) der Patienten gaben an, während des Essens öfter husten zu müssen. Fragen zu Schmerzen und Brennen wurden von allen Patienten verneint. Allerdings mussten 55,6 % (n=5) öfter nachschlucken. Weit seltener war ein Nachtrinken notwendig (11,1 %, n=1) beziehungsweise wurde über Mundtrockenheit berichtet (11,1 %, n=1).

22,2 % (n=2) aller Befragten litten unter gelegentlichen Magenbeschwerden, drei Patienten berichteten über gelegentliches Sodbrennen.

4.3 Chicago-Klassifikation

Unter Anwendung der erforderlichen Parameter ergaben sich für die jeweiligen Messungen folgende Klassifikationen bezüglich möglicher Motilitätsstörungen.

Zunächst wurden die 5 ml Schluckakte miteinander verglichen. Als Ausgangsklassifikation hatten 44,4 % (n=4) eine EGJ Outflow Obstruktion, jeweils 11,1 % (n=1) wiesen eine rasche Peristaltik bzw. einen distalen Ösophagusspasmus auf. Bei 33,3 % (n=3) wurde eine normale Motilität diagnostiziert.

Postoperativ änderte sich bei zwei Patienten die Klassifikation von einer EGJ Outflow Obstruktion in eine normale Motilität. Eine Woche nach der Intervention gab es zum Ausgangsbefund drei Änderungen: ein Patient erhielt statt einer raschen Peristaltik

die Diagnose eines distalen Ösophagusspasmus und zwei Studienteilnehmer zeigten eine normale Peristaltik statt einer EGJ Outflow Obstruktion.

Tab. 6: Chicago-Klassifikation in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt

Patient Nr.	Alter		Klassifikation präoperativ	Klassifikation 48h postoperativ	Klassifikation 1 Woche postoperativ
1	84	5 ml	Normal	Normal	Normal
		10 ml	Normal	Normal	Normal
		Solid	Normal	Normal	Normal
2	48	5 ml	Rasche Peristaltik mit normaler Latenzzeit	Rasche Peristaltik mit normaler Latenzzeit	Distaler Ösophagusspasmus
		10 ml	Distaler Ösophagusspasmus	Rasche Peristaltik mit normaler Latenzzeit	Distaler Ösophagusspasmus
		Solid	Distaler Ösophagusspasmus	EGJ Outflow Obstruktion	Distaler Ösophagusspasmus
3	50	5 ml	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion
		10 ml	Normal	Normal	EGJ Outflow Obstruktion
		Solid	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion
4	57	5 ml	EGJ Outflow Obstruktion	Normal	Normal
		10 ml	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	Normal
		Solid	EGJ Outflow Obstruktion	Normal	Normal
5	64	5 ml	Normal	Normal	Normal
		10 ml	Normal	Normal	Normal
		Solid	Normal	Normal	Normal
6	62	5 ml	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	Normal
		10 ml	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	Normal
		Solid	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	Normal
7	58	5 ml	Distaler Ösophagusspasmus	Distaler Ösophagusspasmus	Distaler Ösophagusspasmus
		10 ml	Normal	Normal	Distaler Ösophagusspasmus
		Solid	Distaler Ösophagusspasmus	Distaler Ösophagusspasmus	Distaler Ösophagusspasmus
8	60	5 ml	EGJ Outflow Obstruktion	Normal	EGJ Outflow Obstruktion
		10 ml	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion
		solid	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion	EGJ Outflow Obstruktion
9	65	5 ml	Normal	Normal	Normal
		10 ml	Normal	Normal	EGJ Outflow Obstruktion
		solid	EGJ Outflow Obstruktion	Normal	EGJ Outflow Obstruktion

Beim Vergleich der Schluckakte mit 10 ml setzte sich das Kollektiv präoperativ aus 44,4 % normale Motilität, 33,3 % EGJ Outflow Obstruktion sowie jeweils 11,1 % distaler Ösophagusspasmus und Jackhammer Ösophagus zusammen. In der zweiten Manometriemessung konnten drei Veränderungen zum präoperativen Befund festgestellt werden: Ein Patient entwickelte statt eines distalen Ösophagusspasmus eine rasche Peristaltik. Zwei Patienten erhielten die Diagnose einer normalen Ösophagusfunktion statt eines Jackhammer Ösophagus bzw. EGJ Outflow Obstruktion. Fünf weitere Unterschiede konnten auch zwischen der präoperativen Klassifikation und der Diagnose nach einer Woche gezeigt werden (vgl. Tab. 6).

Auch bei der Analyse der solid-Schluckvorgänge konnten Änderungen der manometrischen Diagnosen (vgl. Abb. 6) festgestellt werden. Vor dem Eingriff erhielten 55,6 % (n=5) die Diagnose einer EGJ Outflow Obstruktion. 22,2 % (n=2) zeigten eine normale Motilität und 22,2 % (n=2) der Patienten hatten einen distalen Ösophagusspasmus. 48 Stunden nach der Operation änderte sich bei einem Patienten die Diagnose von einem distalen Ösophagusspasmus zu einer EGJ Outflow Obstruktion. Bei einem weiteren Patienten kam es zur Änderung der Diagnose von zuvor diagnostizierter EGJ Outflow Obstruktion mit nachfolgend nachgewiesener normaler Motilität. Auch nach einer Woche zum Ausgangsbefund fiel bei zwei Patienten eine Änderung der Diagnose einer EGJ Outflow Obstruktion zum Normalbefund (vgl. Abb. 7) auf.

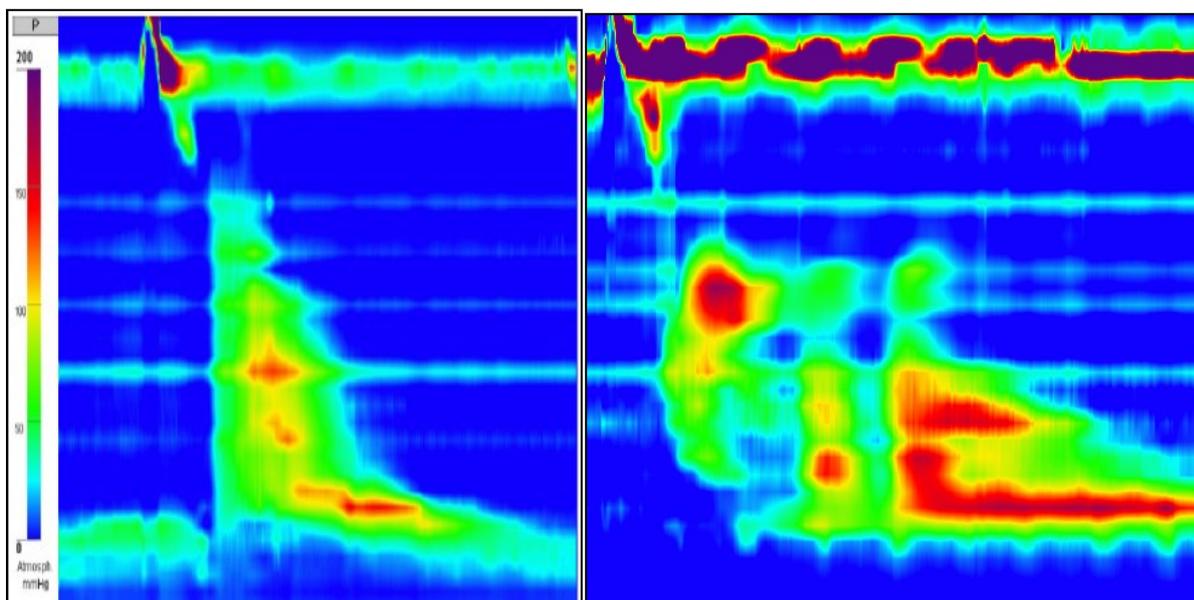


Abb. 6: 2D High-Resolution Manometrie mit EGJ Outflow Obstruktion (links) und Jackhammer Ösophagus (rechts). Quelle: Eigene Darstellung.

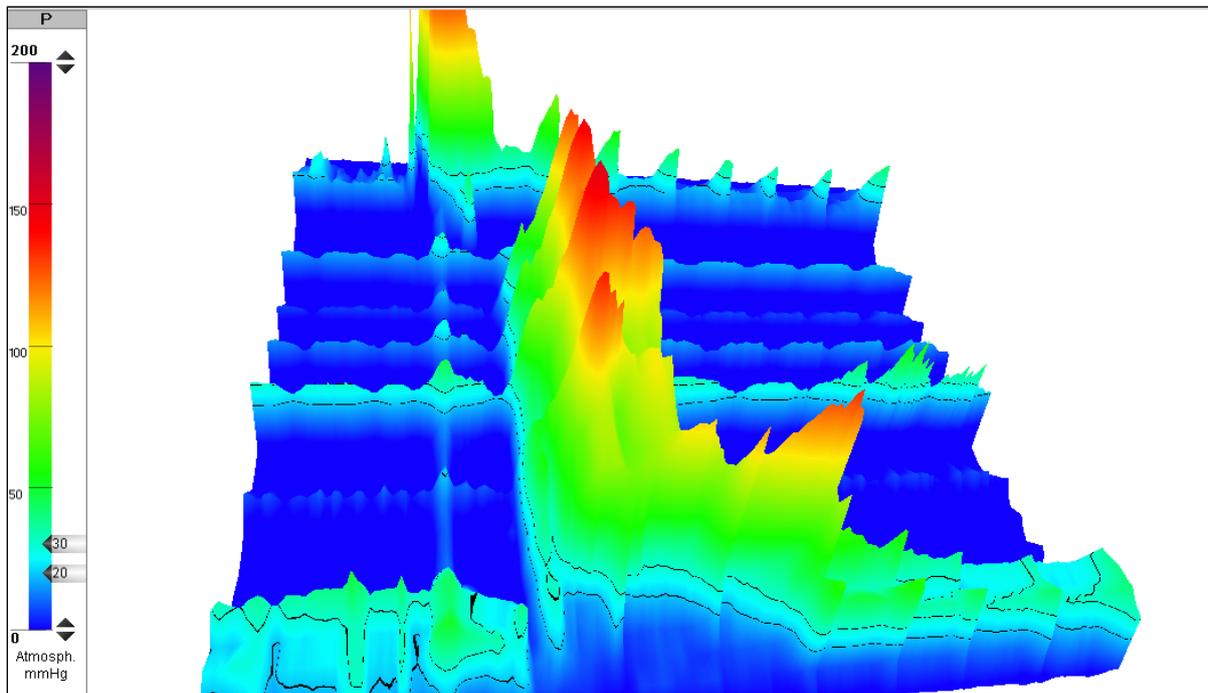


Abb. 7: 3D High-Resolution Manometrie normaler Schluckakt. Quelle: Eigene Darstellung.

4.4 Ergebnisse der kombinierten pH-Metrie und Multikanal intraluminalen Impedanz-Messung

4.4.1 Ergebnisse der pH-Metrie

Die Untersuchung durch die MII-pH wurde von allen Studienteilnehmern gut toleriert. Es ereigneten sich keine relevanten technischen Fehler, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse oder zu einem Abbruch der Untersuchung geführt hätten. Alle Untersuchungen wurden ohne säuresuppressive Therapie (PPI - Protonenpumpeninhibitoren) durchgeführt.

Bei drei der neun Patienten (33,3 %) wurden in der perioperativen pH-Metrie pathologische Ergebnisse (DeMeester-Score) ermittelt. Bei zwei Patienten wurde eine Thorakotomie durchgeführt und nur ein Patient erhielt eine thorakoskopische Untersuchung. Die übrigen sechs der neun Patienten (66,7 %) wiesen unauffällige Normwerte in der pH-Metrie auf (vgl. Tab. 7, Tab. 8).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten der Thorakoskopie und den Patienten, bei denen eine Thorakotomie durchgeführt worden war ($p > 0,05$).

Tab. 7: Parameter zur Auswertung der 24h pH-Metrie mit entsprechenden Normwerten und Darstellung der Anzahl der Patienten mit pathologischen Messwerten (N)

	Normwerte	N	%
Prozentualer Anteil mit pH < 4 im Ösophagus	< 4,8 %	3/9	33,3
Anzahl der langen Refluxepisoden > 5 Minuten	< 5	2/9	22,2
Dauer der längsten Refluxepisode	< 20 Minuten	0/9	0,0
Anzahl der sauren Refluxepisoden (unabhängig von Körperposition)	< 51	2/9	22,2
DeMeester-Score	< 14,7	3/9	33,3

Tab. 8: Wichtige Messgrößen der pH-Analyse

Patient Nr.	Gesamtzeit (pH ≤ 4) in %	Anzahl der langen Refluxepisoden > 5 Minuten	Dauer der längsten Refluxepisode in Minuten	Anzahl der pH-Refluxepisoden	DeMeester-Score
1	0,7	0	1,5	12	3,33
2	0,9	0	3,9	4	3,56
3	1,9	0	3,6	27	5,73
4	6,9	4	11,2	65	19,26
5	1,5	1	17,8	5	7,38
6	0,2	0	0,7	1	0,98
7	8,9	8	14,8	66	24,75
8	3,0	0	4,4	13	11,36
9	9,1	7	11,8	34	24,02

4.4.2 Prozentualer Zeitanteil mit pH < 4 im Ösophagus (= acid exposure /Säureexposition)

Der prozentuale Zeitanteil mit einem pH < 4 wurde unabhängig von der Körperposition berechnet. Der Normbereich für den gesamten prozentualen Anteil der Refluxepisoden bei einem pH < 4 im Magen liegt bei < 4,5 %. Insgesamt zeigten drei Patienten pathologische Werte (6,9 %; 8,9 %; 9,1 %).

4.4.3 Durchschnittliche Anzahl der langen Refluxepisoden mit einer Dauer von mehr als 5 Minuten

Bei zwei Patienten wurden erhöhte Werte von sieben und acht Refluxepisoden länger als fünf Minuten Dauer aufgezeigt. Alle anderen Patienten wiesen Normwerte in der pH-Analyse auf.

4.4.4 Dauer der längsten Refluxepisode

Der Normwert für die Dauer der längsten Refluxepisode beträgt < 20 Minuten. Alle Patienten zeigten Werte innerhalb des Normbereiches. Bei einem Patienten ließ sich

die längste Episode mit 17,8 Minuten nachweisen, hingegen konnte bei einem anderen Patienten die längste Episode lediglich mit 0,7 Minuten bestimmt werden.

4.4.5 Gesamtzahl der Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition

Der Normwert für die Anzahl der gesamten sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition in der kombinierten 24h-MII-pH-Metrie liegt bei < 51 . Bei zwei Patienten waren mehr als 51 saure Refluxepisoden nachweisbar.

4.4.6 DeMeester-Score

Ein DeMeester-Score von $> 14,7$ ist pathologisch. Bei drei Patienten stellte sich ein pathologischer DeMeester-Score von 19,26; 24,02 und 24,75 heraus.

4.4.7 Ergebnisse der Impedanzmessung

Die Gesamtzahl der sauren und schwach-sauren Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition zeigt bei dem Patientenkollektiv vor allem Refluxepisoden mit saurem Reguat. Bei drei Patienten überwiegen die schwach-sauren Impedanzereignisse (Patient Nr. 1, Patient Nr. 5, Patient Nr. 9) (vgl. Abb. 8) (vgl. Tab. 9).

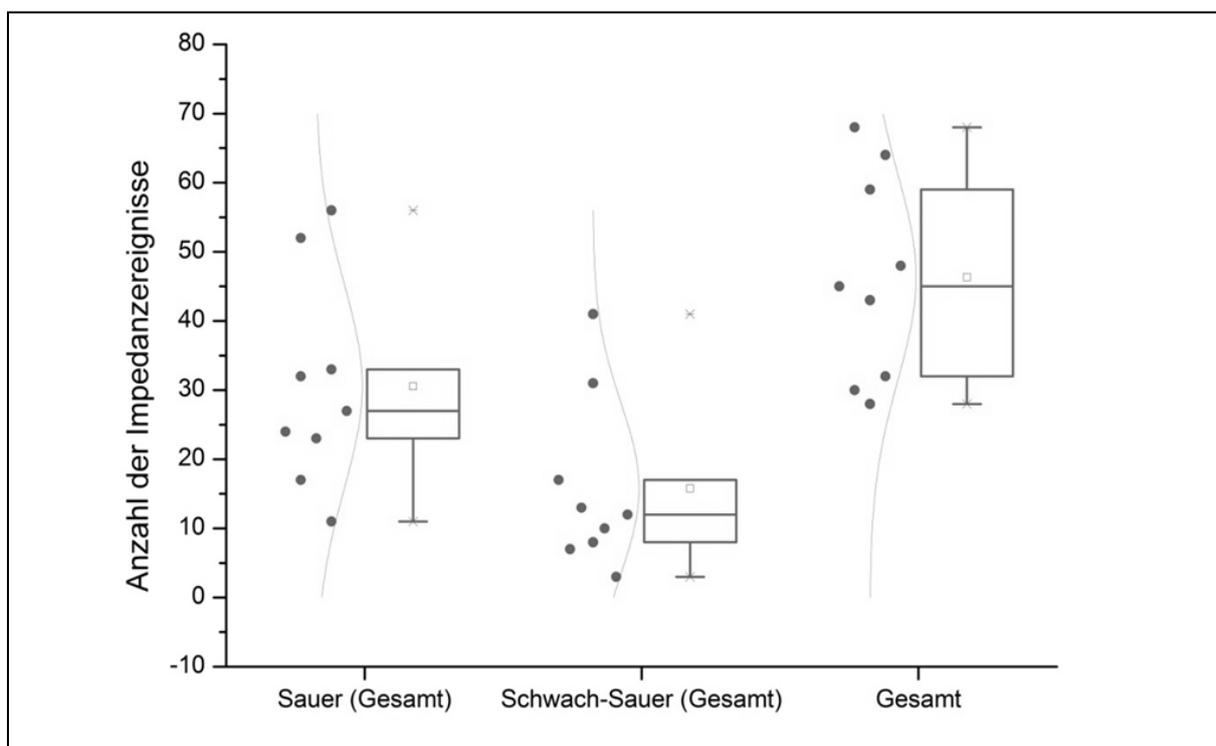


Abb. 8: Charakterisierung der Refluxepisoden

Mittels der Impedanzmessung konnte das Migrationsniveaus der refluierten Boli im tubulären Ösophagus bestimmt werden. Die in Tabelle 9 dargestellten Messwerte zeigen die nach proximal migrierten Refluxepisoden (Z1 - Z6) jedes Patienten unabhängig von der Körperposition.

Tab. 9: Zusammenfassung der Impedanzmessung mit Charakterisierung der Refluxepisoden und Refluxausdehnung

Patient Nr.	Gesamt	Sauer	Schwach-sauer	Z1 17 cm	Z2 15 cm	Z3 9 cm	Z4 7 cm	Z5 5 cm	Z6 3 cm
1	64	23	41	28	35	49	62	64	64
2	43	33	10	14	15	28	38	43	43
3	45	32	13	4	8	19	28	45	45
4	68	56	12	12	20	55	63	68	68
5	28	11	17	8	11	19	26	28	28
6	32	24	8	9	19	27	30	32	32
7	59	52	7	10	21	49	59	59	59
8	30	27	3	2	9	25	29	30	30
9	48	17	31	14	18	38	48	48	48

Beim Betrachten der Gesamtzahl der proximalen Steighöhe der sauren und schwach-sauren gastroösophagealen Refluxepisoden unabhängig von der Körperposition stiegen 100 % aller Refluxereignisse in Kanal Z6 und Z5 auf.

Die Gesamtzahl des proximalen Migrationsniveau der sauren gastroösophagealen Refluxepisoden in den tubulären Ösophagus nehmen nach proximal stetig ab. Die Gesamtzahl der Refluxausdehnung der schwach-sauren gastroösophagealen Refluxepisoden verhält sich ähnlich wie die sauren Episoden.

4.5 Ergebnisse der stationären High-Resolution Manometrie und Impedanz

Für die statistische Auswertung der HRMI wurden insgesamt 675 Schluckakte ausgewertet. Mithilfe des Friedmann-Tests und posthoc dem Wilcoxon-Rangsummen-Test erfolgte die Auswertung des aus der HRMI gewonnen Datenmaterials. Die ösophagealen Druckparameter zur Anwendung der Chicago-Klassifikation wurden bei jedem Patienten in allen Untersuchungen ermittelt. Für jeden Patienten wurden entsprechend des Mediums zunächst die Mittelwerte der Parameter für alle Schluckakte berechnet, welche als Ausgangspunkt für weitere statistische Untersuchungen dienten.

Die meisten Parameter (LES, UES, DL, CFV, IRP4) zeigten über die Messungen hinweg keine signifikanten Unterschiede. Im Hinblick auf die postoperativen

Veränderungen der Motilität und Kontraktilität wurden insbesondere das DCI und die Unterbrechungen (breaks) im Schluckakt näher betrachtet und analysiert.

4.5.1 Ergebnisse des distalen Kontraktionsintegrals (DCI)

Anhand des distalen Kontraktionsintegrals, als Parameter für die Kontraktilität des Ösophagus, lassen sich hypokontraktile und hyperkontraktile Ösophagusstörungen definieren. Die berechneten Medianwerte des DCI waren präoperativ niedriger als bei der postoperativen Manometrieuntersuchung nach 48 Stunden. Ausgenommen der Ergebnisse der 10 ml Untersuchungen, zeigte sich tendenziell zunächst ein Anstieg kurz nach der Intervention und wiederum ein Abfall der Mittel- und Medianwerte nach einer Woche postoperativ. In Abbildung 9 sind die Ergebnisse dargestellt. Die Abbildung A zeigt die Unterschiede der 5 ml Schluckakte (Median [in mmHg-s-cm] präoperativ: 819,4; 48 h postoperativ: 2132,5; 1 Woche postoperativ: 736,8). Abbildung B stellt den Vergleich der 10 ml Schluckakte (Median [in mmHg-s-cm] präoperativ: 1047,5; 48 h postoperativ: 1340,9; 1 Woche postoperativ: 1179,6) dar.

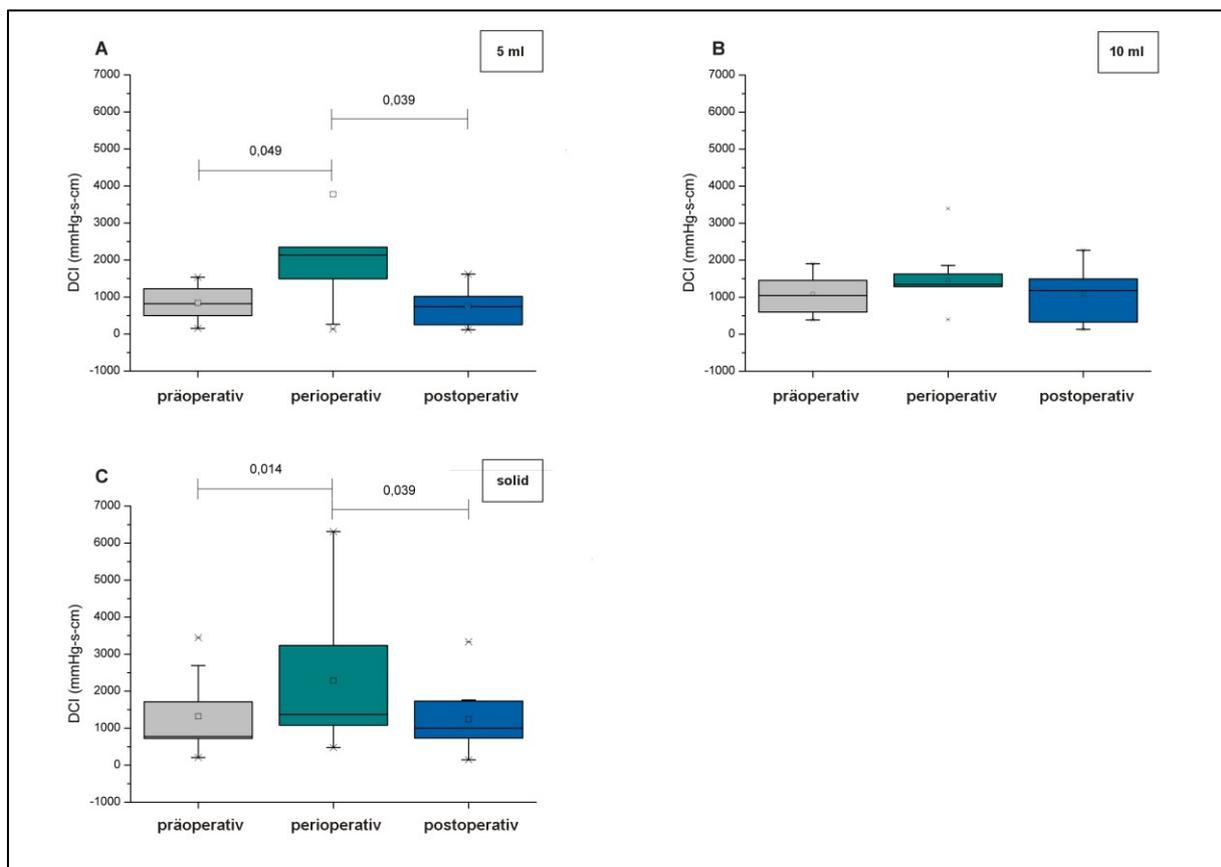


Abb. 9: Darstellung des DCI in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Medium

Die Unterschiede der solid-Schluckakte können der Graphik C entnommen werden (Median [in mmHg-s-cm] präoperativ: 772,6; 48 h postoperativ: 1369,8; 1 Woche postoperativ: 1000,8).

Die postoperativen Veränderungen beim Vergleich der Medianwerte zeigen signifikante Unterschiede. Beim Schlucken von 10 x 5 ml ergab sich präoperativ ein Median von 819,4 mmHg-s-cm, der postoperativ auf das mehr als Doppelte auf 2132,5 mmHg-s-cm anstieg und bei der letzten Messung wiederum auf 736,8 mmHg-s-cm abfiel. Es resultierte ein signifikanter Unterschied zum einen zwischen präoperativer zu 48 Stunden postoperativer Untersuchung ($p=0,049$) und zum anderen zwischen 48 h postoperativer und einer Woche postoperativer Messung ($p=0,039$) mit $p < 0,05$. Kein signifikanter Unterschied konnte bei allen Messungen zwischen dem präoperativen Messwert und der dritten Untersuchung nachgewiesen werden (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: Messergebnisse aller Medien des DCI entsprechend des Messzeitpunktes

		Median [Min;Max]	$P_{\text{Friedmann}}$	P_{Wilcoxon} prä - 48h	P_{Wilcoxon} 48h - 1 Woche	P_{Wilcoxon} Prä - 1 Woche
5 ml	Präoperativ	819,4 [152,7;1.536,6]				
	48 h	2.132,5 [137,7;14.056,0]	0,154	0,049	0,039	0,652
	1 Woche	736,8 [115,5;1.621,6]				
10 ml	Präoperativ	1.047,5 [385,9;1.904]				
	48 h	1.340,9 [401,3;3.393,6]	0,569	0,846	0,250	0,734
	1 Woche	1.179,6 [131,1;2.270]				
Solid	Präoperativ	772,6 [205,8;3.444,8]				
	48 h	1.369,8 [478,6;6.311,6]	0,01	0,014	0,039	0,570
	1 Woche	1.000,8 [145;333,6]				

Die Differenzen der Medianwerte sind im Durchschnitt am größten beim Schlucken von 5 ml und am kleinsten beim Schlucken von 10 ml. Beim Vergleich der Messwerte der 10 ml Schluckakte konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden ($p>0,05$).

4.5.2 Ergebnisse der breaks

Eine weitere Analyse der gewonnenen Untersuchungsergebnisse erfolgte anhand der Länge der breaks im Schluckakt. Als Parameter für eine kontraktile Integrität lässt sich anhand des Auftretens von Pausen bzw. deren Länge eine Aussage über

ösophageale Hypomotilitäten treffen. Die Länge der Unterbrechungen ändert sich in Abhängigkeit von dem Messzeitpunkt (postoperativ nach 48 Stunden bzw. nach einer Woche). Unter der Verwendung aller Medien (5 ml Wasser, 10 ml Wasser und Brot) zeigte sich tendenziell die Abnahme der Länge der breaks nach 48 Stunden und die Wiederzunahme der Länge der Unterbrechungen nach einer Woche (vgl. Abb. 10). Die Abbildung 10 A zeigt die Unterschiede der 5 ml Schluckakte (Median [in cm] präoperativ: 4,63; 48 h postoperativ: 1,93; 1 Woche postoperativ: 3,97). Abbildung 10 B stellt den Vergleich der 10 ml Schluckakte (Median [in cm] präoperativ: 3,81; 48 h postoperativ: 2,25; 1 Woche postoperativ: 2,64) dar. Die Unterschiede der solid-Schluckakte können der Abbildung 10 C entnommen werden (Median [in cm] präoperativ: 2,92; 48 h postoperativ: 1,46; 1 Woche postoperativ: 2,40).

Tab. 11: Darstellung der breaks entsprechend des Messzeitpunktes

		Median [Min;Max]	P _{Friedmann}	P _{Wilcoxon} prä - 48h	P _{Wilcoxon} 48h - 1 Woche	P _{Wilcoxon} Prä - 1 Woche
5 ml	Präoperativ	4,63 [0,03; 7,24]	0,187	0,193	0,027	0,652
	48 h	1,93 [0,09; 7,8]				
	1 Woche	3,97 [1,37; 9,23]				
10 ml	Präoperativ	3,81 [0,01; 4,51]	0,328	0,131	0,496	0,051
	48 h	2,25 [0,46; 3,54]				
	1 Woche	2,64 [1,4; 8,84]				
solid	Präoperativ	2,92 [0; 8,22]	0,154	0,093	0,066	0,594
	48 h	1,46 [0,02; 2,96]				
	1 Woche	2,40 [0; 8]				

Beim Vergleich der Medianwerte zeigt sich bei allen Medien nach 48 h ein Abfall und nach einer Woche postoperativ das Annähern an den Ausgangswert. Beim Vergleich der postoperativen Zeitpunkte der 5 ml Schluckakte bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,027$, $p<0,05$). Die anderen Ergebnisse zeigten einen statistischen Trend in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung, erreichten jedoch nicht das Niveau statistischer Signifikanz (vgl. Tab. 11).

Einen ebenfalls statistischen Trend, jedoch knapp die statistische Signifikanz verfehlt, zeigte der Vergleich der Unterbrechungen beim Schlucken von 10 ml präoperativ und eine Woche postoperativ ($p=0,051$).

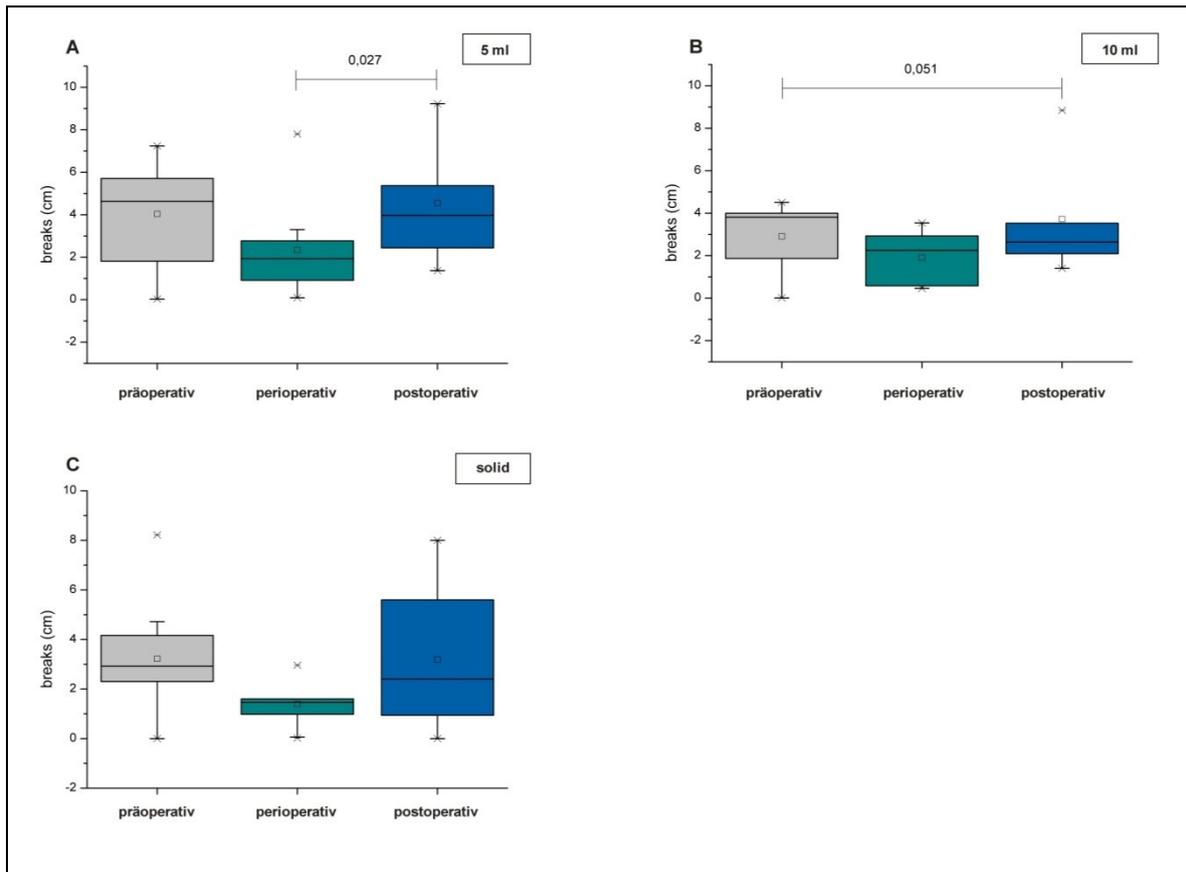


Abb. 10: Darstellung der breaks in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Medium

4.5.3 Lokalisation der breaks im tubulären Ösophagus

Die breaks werden im Folgenden entsprechend ihrer Lokalisation im Ösophagus weiter unterteilt: proximal (P), mittig (M) und distal (D).

Der überwiegende Anteil der Unterbrechungen war im proximalen Anteil des Ösophagus zu finden. Insgesamt waren die Unterbrechungen im proximalen Abschnitt größer (2,79 cm [0,03; 5,71]) als die Pausen im mittleren und distalen Ösophagussegment. Die kürzesten breaks (0 cm [0; 0,78]) fanden sich im distalen Abschnitt der Speiseröhre.

Zum Großteil erkennt man bei der Länge der breaks abhängig von der Lokalisation eine abfallende Tendenz von präoperativ über 48 Stunden postoperativ zu einer Woche postoperativ (vgl. Abb. 11). Die Abbildung 11 A zeigt die breaks, die im proximalen Anteil des tubulären Ösophagus lokalisiert sind. (5 ml Median [in cm] präoperativ: 2,79; 48 h postoperativ: 1,68; 1 Woche postoperativ: 2,38; 10 ml Median [in cm] präoperativ: 1,5; 48 h postoperativ: 1,06; 1 Woche postoperativ: 2,09; Solid Median [in cm] präoperativ: 2,16; 48 h postoperativ: 0,64; 1 Woche postoperativ:

1,72). Die Abbildung 11 B stellt den Vergleich der breaks im mittleren tubulären Ösophagus dar. (5 ml Median [in cm] präoperativ: 0,52; 48 h postoperativ: 0,26; 1 Woche postoperativ: 0,58; 10 ml Median [in cm] präoperativ: 0,02; 48 h postoperativ: 0,15; 1 Woche postoperativ: 0,65; solid Median [in cm] präoperativ: 0,5; 48 h postoperativ: 0; 1 Woche postoperativ: 0,44) Die Unterschiede der Pausen im distalen Anteil des Ösophagus können der Abbildung C entnommen werden. (5 ml Median [in cm] präoperativ: 0; 48 h postoperativ: 0; 1 Woche postoperativ: 0,05; 10 ml Median [in cm] präoperativ: 0; 48 h postoperativ: 0; 1 Woche postoperativ: 0; solid Median [in cm] präoperativ: 0; 48 h postoperativ: 0; 1 Woche postoperativ: 0)

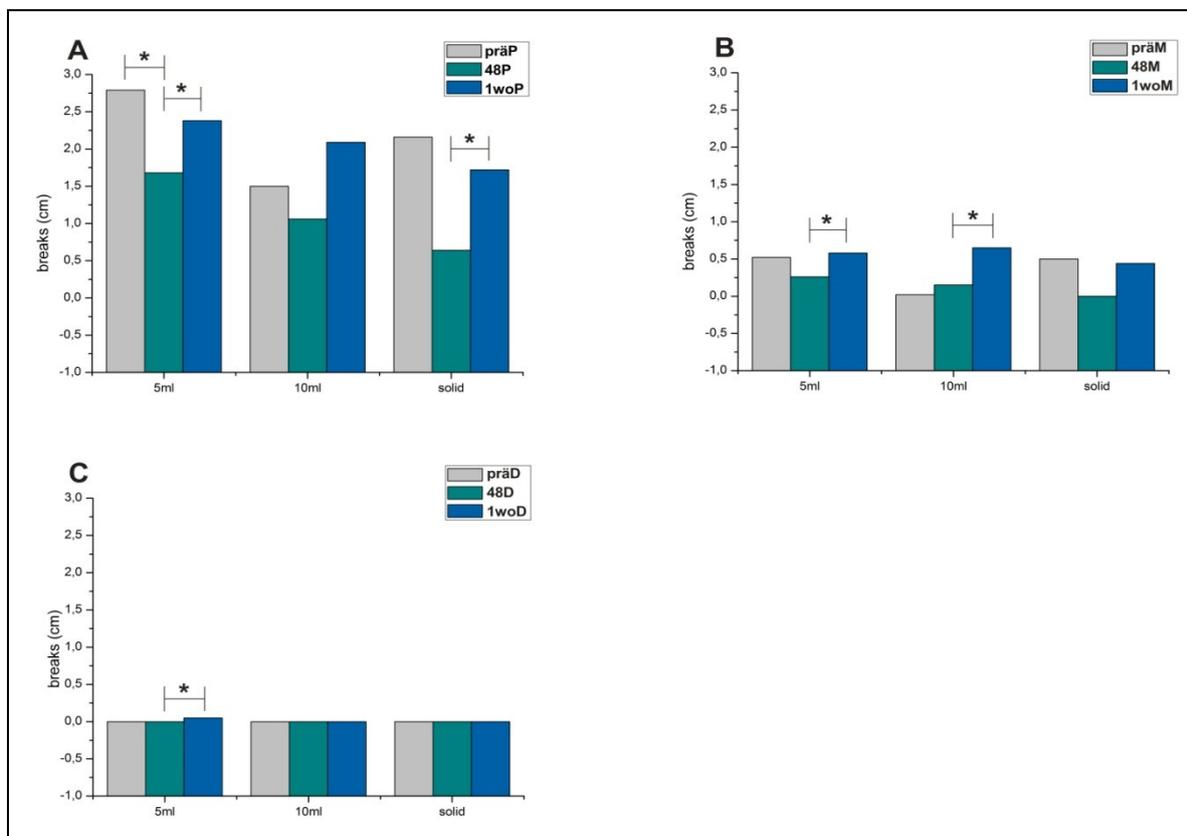


Abb. 11: Lokalisation der breaks im Schluckakt

Beim Schlucken von 5 ml Wasser (vgl. Tab. 12) zeigten die Pausen im proximalen Abschnitt des Ösophagus präoperativ eine 1,6 fach längere Unterbrechung, als 48 h nach der Operation (2,79 cm [0,03; 5,71] vs. 1,68 cm [0,06; 2,64]; $p=0,042$). Signifikante Unterschiede ($p=0,037$) wiesen die Längen der Pausen zwischen der 2. und 3. Untersuchung auf (1,68 cm [0,06; 2,64] vs. 2,38 cm [1,01; 4,07]).

Im mittleren Abschnitt des Ösophagus fiel der Median nach 48 Stunden nach der Intervention auf die Hälfte ab auf 0,26 cm [0; 5,36]. Die Länge der breaks stieg dann

nach einer Woche wieder auf das Doppelte (0,58 cm [0,01; 5,6]) an. Es unterschieden sich die Längen 48 h und eine Woche postoperativ ebenfalls signifikant (0,26 cm [0; 5,36] vs. 0,58 cm [0,01; 5,6]; $p=0,027$).

Im distalen Abschnitt stellte sich der Vergleich der Längen der breaks in den postoperativen Messungen als signifikant heraus (0 cm [0; 0,94] vs. 0,05 cm [0; 3,95]; $p=0,031$). Die Differenz der Längen der Unterbrechungen unterschieden sich lediglich im Median um 0,05 cm.

Tab. 12: 5 ml - Medianwerte der breaks in cm entsprechend der Lokalisation und zeitabhängiger statistischer Vergleich

5 ml	Median [Min;Max]	$P_{\text{Friedmann}}$	P_{Wilcoxon} prä - 48h	P_{Wilcoxon} 48h - 1 Woche	P_{Wilcoxon} Prä - 1 Woche
prä P	2,79 [0,03;5,71]				
48 h P	1,68 [0,06;2,64]	0,278	0,042	0,037	0,41
1 Wo P	2,38 [1,01;4,07]				
prä M	0,52 [0;4,72]				
48 h M	0,26 [0;5,36]	0,052	0,23	0,027	0,125
1 Wo M	0,58 [0,01;5,6]				
Prä D	0 [0;3,28]				
48 h D	0 [0;0,94]	0,022	0,188	0,031	0,219
1 Wo D	0,05 [0;3,95]				

Die Unterschiede beim Vergleich der 10 ml Schluckakte im proximalem Abschnitt ergaben keine signifikanten Unterschiede, jedoch deutet sich die gleichgerichtete Tendenz der Medianwerte an. Im mittleren Ösophagusabschnitt zeigte das postoperative Vergleichspaar eine Signifikanz von $p=0,02$ (0,15 cm [0; 1,6] vs. 0,65 cm [0; 4,37]) (vgl. Tab. 13).

Tab. 13: 10 ml - Medianwerte der breaks in cm entsprechend der Lokalisation und zeitabhängiger statistischer Vergleich

10 ml	Median [Min;Max]	$P_{\text{Friedmann}}$	P_{Wilcoxon} prä - 48h	P_{Wilcoxon} 48h - 1 Woche	P_{Wilcoxon} Prä - 1 Woche
prä P	1,5 [0,01;4,45]				
48 h P	1,06 [0,11;2,78]	0,971	0,216	0,248	0,5
1 Wo P	2,09 [0,1;3,52]				
prä M	0,02 [0;2,34]				
48 h M	0,15 [0;1,6]	0,061	0,109	0,02	0,098
1 Wo M	0,65 [0;4,37]				
Prä D	0 [0;2,34]				
48 h D	0 [0;0,78]	0,136	0,188	0,063	0,219
1 Wo D	0 [0;3,01]				

Die Unterbrechungen der solid-Schlucke zeigten im proximalen Bereich 48 Stunden nach dem Eingriff zum Ausgangswert einen statistischen Trend (2,16 cm [0; 4,72] vs. 0,64 cm [0; 2,12]; $p=0,056$). Als sicher signifikant konnte der Vergleich der postoperativen Medianwerte (0,64 [0; 2,12] vs. 1,72 [0; 3,22] mit $p=0,014$) dargestellt werden.

Die Länge der breaks im mittleren Abschnitt des tubulären Ösophagus waren nach 48 Stunden nicht detektierbar und betrug nach einer Woche in etwa den präoperativen Ausgangswerten (präoperativ: 0,5 cm [0; 1,88] vs. 1 Woche postoperativ: 0,44 cm [0; 3,89]).

Im distalen Abschnitt waren die Durchschnittswerte der breaks präoperativ als auch eine Woche postoperativ größer als die gemessenen Werte 48 Stunden postoperativ, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden (vgl. Tab. 14).

Tab. 14: solid - Medianwerte der breaks in cm entsprechend der Lokalisation und zeitabhängiger statistischer Vergleich

Solid	Median [Min;Max]	$P_{\text{Friedmann}}$	P_{Wilcoxon} prä - 48h	P_{Wilcoxon} 48h - 1 Woche	P_{Wilcoxon} Prä - 1 Woche
prä P	2,16 [0;4,72]				
48 h P	0,64 [0;2,12]	0,048	0,056	0,014	0,248
1 Wo P	1,72 [0;3,22]				
prä M	0,5 [0;1,88]				
48 h M	0 [0;1,2]	0,058	0,188	0,55	0,367
1 Wo M	0,44 [0;3,89]				
Prä D	0 [0;3,28]				
48 h D	0 [0;1,12]	0,794	0,219	0,313	0,125
1 Wo D	0 [0;3,62]				

4.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden zur statistischen Auswertung Daten von neun Patienten verwendet. Mit einem Fragebogen zur Erfassung möglicher Schuckstörungen ließen sich wenig pathologische Befunde erheben. Prä- und perioperative gastroösophageale Refluxmessungen erbrachten bei drei Patienten pathologische DeMeester-Scores. Es sind keine Unterschiede zwischen Thorakotomie und Thorakoskopie nachweisbar.

Die ösophagealen Manometriemessungen zeigten signifikante Veränderungen des DCI beim Schlucken von 5 ml Wasser und Brot präoperativ zu 48 Stunden postoperativ sowie beim Vergleich der Werte 48 Stunden postoperativ zu einer

Woche postoperativ. Keine signifikanten Unterschiede zeigten die DCI-Messungen präoperativ zu einer Woche postoperativ. Die Auswertung der Untersuchungsreihe mit 10 ml Wasser erbrachte keine Signifikanzen.

Mit der Manometrie ließen sich signifikante Veränderungen bei Betrachtung der breaks im 5 ml Schluckakt präoperativ zu 48 Stunden postoperativ nachweisen. Beim Schlucken von 10 ml und Brot zeigt sich ein signifikanter Trend, jedoch wird das Niveau der statistischen Signifikanz nicht erreicht.

Beim Schlucken von 5 ml Wasser zeigten die Länge der breaks im proximalen, medialen und distalen Abschnitt des Ösophagus signifikante Unterschiede zwischen 48 Stunden und einer Woche postoperativ. Zusätzlich besteht eine Signifikanz der Längenänderungen der breaks im proximalem Abschnitt präoperativ zu einer Woche. Beim Schlucken von 10 ml zeigt sich im mittleren Abschnitt eine Signifikanz der Längenveränderung der Pausen in den postoperativen Messungen. Ein statistischer Trend konnte im distalen Bereich des Ösophagus dargestellt werden, wohingegen im proximalen Abschnitt keine Signifikanz nachweisbar war. Die Unterbrechungen der solid-Schlucke zeigen im proximalen Bereich 48 Stunden nach dem Eingriff zum Ausgangswert einen statistischen Trend. Als sicher signifikant konnte der Vergleich der postoperativen Medianwerte dargestellt werden. Im mittleren Abschnitt des tubulären Ösophagus zeigt sich ein signifikanter Trend zwischen 48 Stunden und einer Woche postoperativ, hingegen stellt sich im distalen Bereich keine Signifikanz dar.

5 Diskussion

5.1 Studiendesign, Methodenkritik

Unumstritten ist, dass eine Interaktion zwischen ösophagealer Motilität und bronchopulmonalen Erkrankungen existiert. Zu den postoperativen unerwünschten Folgen einer Ösophagektomie gehören auch nicht zu unterschätzende pulmonale Komplikationen. Über 30 % der Patienten erleiden postoperative respiratorische Komplikationen (z.B. nosokomiale Pneumonie), welche zu 80 % in den ersten fünf Tagen entstehen [8].

Ziel dieser Studie war es, perioperative Veränderungen der Motilität, Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus infolge thoraxchirurgischer Eingriffe zu beurteilen. Aufgrund dessen wurden Messzeitpunkte sowohl präoperativ, postoperativ nach 48 Stunden und nach sieben Tagen ausgewählt. Die aktuelle Literatur weist nur spärlich Daten über postoperative Veränderungen des Ösophagus nach einem Thoraxeingriff auf. Bisher belaufen sich die meisten Studien auf das Outcome von Major-Resektionen wie Pneumektomien [6; 7], direkte Eingriffe an der Speiseröhre [8] und ösophageale Dysfunktionen nach Lungentransplantation [54].

Die meisten Studien wählten Messzeitpunkte bis zu sechs Monate oder länger nach chirurgischen Eingriffen [55; 56]. Zum Beispiel analysierten Dougenis et al. die Ösophagusmotilität vor und nach Pneumektomie und konnten eine deutliche Steigerung des Ruhedrucks des UES und LES nachweisen [55]. In der vorliegenden Arbeit beziehen wir uns auf einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen unmittelbar nach der Intervention. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich in diesem engen Zeitraum bereits deutliche Änderungen der Motilität vollziehen. Da Pneumektomien aber selten geworden sind, erschien es bedeutsam, weniger invasive Eingriffe zu untersuchen. Zudem gibt es nur wenige Studien, die postoperativen Veränderungen am Ösophagus mit einer präoperativen Voruntersuchung verglichen haben [55-57]. Für die Analysen standen präoperative High-Resolution Manometrien als auch pH-Metrien zur Verfügung. Olak et al. verglichen Patienten mit Pneumektomie und Patienten mit Minorresektionen und stellten fest, dass präoperativ beide Patientengruppen abnormale ösophageale Motilitätsmuster vorwiesen, ohne dass diese manometrischen Daten mit dem chirurgischen Eingriffstyp korrelieren [58].

Insgesamt wurden von uns neun (fünf Patienten Thorakotomie; vier Patienten Thorakoskopie) männliche Patienten in einem Alter zwischen 48 und 84 Jahren ($61,3 \pm 10,7$) untersucht.

In Hinblick auf die Verwendung der innovativen Methode der High-Resolution Manometrie und deren neuen Erkenntnisse existieren bisher kaum Arbeiten, die die postoperativen ösophagealen Motilitätsveränderungen so belegen können. Bisher sind postoperative gemessene ösophageale Dysfunktionen nicht Bestandteil der Chicago-Klassifikation [59]. In einer Falldarstellung von Mohammed Q Khan wurden die Auswirkungen der Lungentransplantation auf die Speiseröhre unter Zuhilfenahme der High-Resolution Manometrie untersucht und postoperativ nach vier Wochen wurde ein vorübergehender Jackhammer-Ösophagus beschrieben. Eine Messung nach zwölf Wochen zeigte ein normales ösophageales Druckprofil [56], was somit vergleichbar mit unseren Daten erscheint.

Aufgrund des chirurgischen Eingriffs wählten wir für den Studienablauf eine Körperposition in 45° Oberkörperneigung, damit die Patienten die Untersuchung auch postoperativ gut tolerieren konnten. Das aktuelle Protokoll [38] der Chicago-Klassifikation beruht auf Untersuchungen im Liegen, um den Einfluss der Schwerkraft auf den Bolustransport zu umgehen. Verschiedene Studien demonstrieren signifikante Veränderungen in sitzender Position im Vergleich zur liegenden Untersuchungshaltung [60; 61]. Beispielsweise führt dies zu einer 69 % [60] Reduktion des DCI im Schluckakt [61; 62]. Diesem Ansatz zugrunde liegend, kann davon ausgegangen werden, dass im vorliegenden Studiendesign die Werte des DCI im Liegen noch höher gewesen sein könnten. Da jedoch alle Untersuchungen in aufrechter Körperposition durchgeführt wurden, ergeben sich analoge Verhältnisse im Studienverlauf.

In Untersuchungsaufbau wurden zusätzlich verschiedene Schluckmedien miteinander verglichen. Alle Qualitäten zeigten gleichsinnige Veränderungen über den Messzeitraum hinweg. Eine Hilfe zur Diagnostik von Motilitätsstörungen bei unzureichender Feststellung durch alleiniges Wasserschlucken ermöglicht das Schlucken von semisoliden und festen Nahrungsmitteln [63-65]. Erste Ansätze zur Erstellung normativer Werte für unterschiedliche Medien in Abhängigkeit von der Körperposition erbrachten Sweis et al. Sie untersuchten 23 gesunde Probanden mittels HRM in liegender und sitzender Position mit flüssigen und festen Schluckakten [62]. Am Ende jeder Untersuchung wurde ein weiteres Manöver mit

schnellen Schluckakten hintereinander ausgeführt (MRS), um Störungen der deglutiven Inhibition aufzudecken. Fehlende Kontraktion der glatten Muskulatur nach MRS assoziieren mit späten postoperativen Dysphagien nach Antirefluxoperation [66]. MRS, visköse Schlucke oder sogar feste Schlucke sind ebenfalls noch kein Bestandteil des Algorithmus der Chicago-Klassifikation [59; 67].

Bei einem chirurgischen Eingriff ist ein Einfluss durch Medikamente prä-, peri- und postoperativ nicht auszuschließen. Der Einsatz der medikamentösen Therapie entspricht dem Standard des Universitätsklinikums Magdeburg. Der chirurgische Eingriff erfolgte in Allgemeinanästhesie, wohingegen die internistische Thorakoskopie in Lokalanästhesie durchgeführt wurde. Im Vergleich der Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, was einen relevanten Einfluss der Allgemeinanästhesie unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Die Analgesie peri- und postoperativ wurde mit Morphinderivaten durchgeführt. Opiode können eine ösophageale Dysmotilität induzieren. Unter anderem verursacht die Opiatgabe eine verminderte LES-Relaxation, höhere Kontraktionsamplituden und Kontraktionsgeschwindigkeit sowie gleichzeitige ösophageale Peristaltik [68]. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass es durch die Gabe von Opiaten zu einem transienten Druckaufbau im tubulären Ösophagus gekommen ist. In der Literatur beschrieben sind Veränderungen der Latenzzeit als Parameter für die Kontraktionsgeschwindigkeit durch Medikamente, die die glatte Muskulatur beeinflussen. Die Einnahme von Kalziumkanalblocker, Nitraten oder Phosphodiesterasehemmern bewirkt eine Senkung der Latenzzeit [69]. Yoshida et al. publizierten den Einfluss antihypertensiver Medikamente auf die ösophageale Peristaltik. Atenolol steigert die motorische Aktivität, währenddessen Nifedipin das Gegenteil bewirkt. Losartan zeigte keine Veränderungen der Motilität [70]. Eine Prämedikation mit Protonenpumpeninhibitoren reduziert signifikant die Inzidenz von gastroösophagealen Refluxepisoden [71]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Medikation allerdings nicht explizit untersucht.

5.2 Chicago-Klassifikation

Motilitätsstörungen in den präoperativen Untersuchungen können anhand der Chicago-Klassifikation diagnostiziert werden. Häufig konnten wir die Diagnose einer Obstruktion des unteren Ösophagus (EGJ Outflow Obstruktion) stellen (5 ml: 44,4 %; 10 ml: 33,3 %; solid: 55,6 %). Die Ergebnisse bestätigen bekannte

pathophysiologische Zusammenhänge, dass in aufrechter sitzender Körperhaltung die Diagnose einer Obstruktion im distalen Ösophagussegment besser ermittelt werden kann als in liegender Position [65]. Bisher wird die Klassifikation offiziell nur bei primären Motilitätsstörungen angewendet und betrifft generell die peristaltische Funktion des distalen Ösophagussegmentes, so dass gegenwärtig die Analyse des Pharynx, des UES, des proximalen Segments der Speiseröhre bzw. des ösophagogastralen Überganges als Refluxbarriere nicht eingeschlossen wird [46; 67]. Beschwerden und Störungen, die mit gastroösophagealen Reflux und respiratorischen Störungen einhergehen, sind aktuell kein Ansatzpunkt der HRM, obwohl mit der Methodik bei prädisponierenden Patienten mit GERD Anomalien identifizierbar sind [48]. Aktuell sind postoperative Situationen keine Ausgangssituation für den Gebrauch der Klassifikation. Beim Vergleich der 5 ml Schluckakte bleiben die Diagnosen postoperativ weitestgehend gleich. Inkongruenz zeigt sich in zwei bis drei veränderten Klassifikationen postoperativ nach 48 Stunden bzw. einer Woche. Größere Varianzen treten bei Betrachtung der 10 ml und solid Schluckaktreihen auf. Letztendlich kam es somit kaum zur relevanten Änderung der Klassifikation, jedoch beim Betrachten der Parameter DCI und breaks zeigen sich einige Signifikanzen.

Eine Verbesserung und Erweiterung der CC sind ein kontinuierlicher Prozess [48]. Aktuell existiert eine zweite überarbeitete Version der ursprünglichen Klassifikation von 2008 in San Diego. Seit der Konferenz 2014 in Chicago werden nun zwischen Major- und Minor-Dysfunktion unterschieden. Es wurde entschieden nach klinischen Studien mit dem Ziel der Vereinfachung im Klinikalltag den Parameter CFV sowie small breaks außer Acht zu lassen [59; 72].

5.3 Ergebnisse der HRM

5.3.1 Distales Kontraktionsintegral (DCI)

Mittels DCI als Maß der Kontraktionskraft lassen sich sowohl Aussagen zu hyper- als auch zu hypokontraktilen Peristaltikstörungen treffen.

Die Normwerte des DCI entstammen einer Studie mit 400 Patienten und einer Kontrollgruppe aus 75 asymptomatischen Personen [39]. Hypertensive Motilitätsstörungen sind zum einen primären Störungen zuzurechnen und können zum anderen ein reaktiver Prozess auf eine Refluxerkrankung oder EGJ Outflow

Obstruktion sein [73]. Hypertensive Kontraktionen wurden auch beschrieben beim Vorliegen von mechanischen Obstruktionen, die durch Fundoplicatio oder laparoskopischen gastralen Band verursacht wurden [74]. Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Kontraktilität anhand des DCI ist die Bestimmung der DCI-Ratio aus dem Mittelwert der DCI von 10 Schluckakten, sowie dem DCI-Messwert nach MRS Manöver. Das DCI-Verhältnis (DCI nach MRS/Durchschnitt DCI der 10 Schluckakte) könnte die peristaltische Reserve reflektieren und beispielsweise helfen, das Auftreten von postoperativen Dysphagie nach Antirefluxchirurgie vorherzusagen [66].

Die Ergebnisse der High-Resolution Manometrie zeigten eine zum Teil signifikante Veränderung des DCI-Messwertes. Unabhängig vom Schluckmedium zeigte sich tendenziell zunächst ein Anstieg kurz nach der Intervention und wiederum ein Abfall der Mittel- und Medianwerte nach einer Woche. Präoperativ sind die Medianwerte der Schluckreihe mit 5 ml ($p=0,049$) und Brot ($p=0,014$) signifikant niedriger als nach 48 Stunden postoperativ. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass sich die DCI Werte zwischen 48 Stunden postoperativ zu einer Woche postoperativ signifikant unterschieden (5 ml: $p=0,039$; solid: $p=0,039$). Es kommt somit zu einem transienten Druckanstieg mit verbesserter Kontraktilitätsleistung, die sich nach einer Woche dem Ausgangsbefund wieder annähert.

Die aktuelle Studienlage beschreibt beim Schlucken von Brot einen Anstieg des DCI im Gegensatz zu den standardisierten flüssigen Schluckakten [61; 62]. Die Vergleichsanalyse konnte dies nicht bestätigen. In den Ergebnissen der 10 ml Untersuchungen konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Basierend auf diesen Beobachtungen kommt es möglicherweise durch den chirurgischen Eingriff zu einer sog. Reizung des autonomen Nervensystems, wodurch dies zu einem Ungleichgewicht zwischen den exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen führt. Es ist anzunehmen, dass Stress in der Pathogenese einer vorübergehenden Hyperkontraktilität eine entscheidende Rolle spielt [56]. Die Ergebnisse zeigen keine Beeinträchtigung der ösophagealen Peristaltik und demonstrieren somit eine postoperative transiente Hyperkontraktilität.

Andererseits können ösophageale Dysfunktionen sekundär durch vagale Denervation, lokale Ischämie, Narbenbildung am Ösophagus und Mediastinum nach dem chirurgischen Eingriff [75] sowie durch radikale Lymphknotenresektionen im Bereich des Hilus und Mediastinums [6] entstehen. Basseri et al. konnten aufzeigen,

dass lungentransplantierte Patienten ein 6-fach erhöhtes Risiko besitzen eine ösophageale peristaltische Dysfunktion zu entwickeln als gesunde Probanden [76]. Die Auswirkung einer Lungenresektion auf die Physiologie des Ösophagus untersuchten Fiorelli et al. Abhängig vom Ausmaß der Resektion (Pneumektomie vs. Lobektomie bzw. Bilobektomie) konnte eine signifikante Reduktion des LES Ruhedruck bei Major-Resektionen aufgezeigt werden [57]. Ein Abfall der Kontraktionsamplitude geht mit einer Senkung des DCI einher. Zu diskutieren bleibt somit, ob es zu einem weiteren Abfall der Messwerte nach einem halben Jahr gekommen wäre, so wie es in den Studien [6; 7; 55] beschrieben wird.

5.3.2 breaks im Schluckakt

Eine weitere Analyse der gewonnenen Untersuchungsergebnisse erfolgte anhand der Länge der Unterbrechungen im Schluckakt. Das Kontraktionsmuster lässt sich anhand der breaks beschreiben.

Im Gegensatz zum DCI kommt es bei Betrachtung aller Medien (5 ml, 10 ml, solid) tendenziell nach 48 Stunden zur Abnahme der Länge und zu einer Wiederzunahme der Länge der Unterbrechungen nach einer Woche. Dies kann statistisch signifikant beim Vergleich der beiden postoperativen Zeitpunkte der 5 ml Schluckakte bestätigt werden. Die Verkürzung der breaks geht analog mit dem Anstieg des DCI einher. Beide Veränderungen sprechen für eine gesteigerte Kontraktilitätsleistung des tubulären Ösophagus.

Die Datenlage bezüglich der Unterbrechungen im Schluckakt und deren klinische Bedeutung ist unzureichend. Die Ergebnisse von Ribolsi et al. konnten zeigen, dass große Pausen im Schluckakt zu einer signifikanten Abnahme des DCI führten und gleichzeitig die Bolusclearance-Zeit und die Dauer der Säureexposition zunehmen. Patienten mit einer pathologischen Anzahl von kleinen Unterbrechungen zeigten ebenfalls einen Abfall des DCI-Wertes, allerdings wird hierbei das Signifikanzniveau nicht erreicht [77]. Die Anzahl der Pausen im Schluckakt ist somit entscheidend für einen regelrechten Bolustransport durch die Speiseröhre.

Der Hauptteil der Unterbrechungen ist im vorliegenden Patientenkollektiv im proximalen Anteil des Ösophagus zu finden. Insgesamt sind die Unterbrechungen im proximalen Abschnitt größer (2,79 cm [0,03; 5,71]) als die Pausen im mittleren und distalen Ösophagussegment. Die kürzesten breaks finden sich im distalen Abschnitt der Speiseröhre.

Durch die High-Resolution Manometrie ist es erst möglich geworden, die jeweiligen breaks entsprechend der Lokalisation im tubulären Ösophagus zuzuordnen. Die Methodik ermöglichte als Erstes das Verständnis über die Transitionszone [35]. Defekte mit einer Länge über 2 cm gemessen in der 20 mmHg-Isobaren können mit fehlerhaftem Bolustransport verbunden sein. Im proximalen Bereich (Transitionszone) führt dies zu einer Stasis. Unterbrechungen im mittleren und distalen Ösophagusanteil definieren die ineffektive ösophageale Motilität [69]. Eine ineffektive ösophageale Motilitätsstörung kann definiert werden bei > 5 Schluckakten mit schwacher/fehlerhafter Peristaltik oder bei einem DCI < 450 mmHg-s-cm [78].

Bislang steht keine Studie zur Verfügung, die den Einfluss einer chirurgischen Intervention auf Veränderungen in Länge und exakter Lokalisation der Unterbrechungen im Schluckakt bewertet. Die Analyse unserer Ergebnisse zeigte eine kurzzeitige abfallende Tendenz der breaks in Abhängigkeit der Lokalisation nach 48 Stunden postoperativ und ein Angleichen der Werte nach einer Woche postoperativ. Im Umkehrschluss ergibt sich daher in allen Segmenten des tubulären Ösophagus keine Verschlechterung der peristaltischen Funktion. Am deutlichsten führt der chirurgische Eingriff im proximalen Abschnitt des Ösophagus zu Verkürzungen der breaks. Ghosh et al. charakterisierten die Transitionszone in ihrer Länge und Dauer anhand der 20 mmHg-Isobarenlinie. 34,6 % der Patienten mit Defekten in dieser Zone zeigten signifikant häufiger unklare Dysphagiebeschwerden als Patienten mit kontinuierlichem Übergangsbereich von gestreifter zur glatten Muskulatur [79; 80].

Die Beurteilung der breaks in der aktuellen CC von 2014 verweisen lediglich auf den Nutzen von großen Pausen zur Verifizierung des Kontraktionsmusters. Kumar et al. zeigten bei 27 % der Kontrollgruppe kleine Pausen, die ≥ 20 % des tubulären Ösophagus auftreten und in ≥ 30 % der Schluckakte auftraten [81]. Die Verwendung von großen Pausen (> 5 cm) hingegen hat fortwährend klinische Relevanz. Patienten, die über Dysphagie klagen, lassen sich häufig große Unterbrechungen im Schluckakt nachweisen [49]. Nach den Neuerungen der CC v3.0 [59] wird von einer fragmentierten Peristaltik gesprochen, sofern das DCI normwertig und Pausen > 5 cm bestehen [82].

5.4 Gastroösophagealer Reflux und ösophageale Motilitätsstörung

Lediglich bei drei der neun Patienten (33,3 %) wurden in der pH-Metrie pathologische DeMeester-Scores ermittelt. Bei zwei Patienten wurde eine Thorakotomie durchgeführt und nur ein Patient erhielt eine thorakoskopische Untersuchung. Auf Grund der geringen Fallzahl ist hier ein statistischer Vergleich jedoch nicht möglich und bedarf weiterer Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv, um exakte Aussagen über eventuelle Unterschiede zwischen den Interventionen zu treffen.

Perioperative Refluxmessungen konnten aufgrund der zahlreichen Artefakte durch Intubation und Lagerungsänderungen nicht vollständig und präzise bewertet werden. Auffällig ist jedoch, dass beim Auftreten der Artefakte es zu vermehrten, kurzen und häufigen Refluxepisoden kommt, die zum Teil auch einen sauren Charakter aufwiesen. Patienten mit einem gastroösophagealen Reflux haben eine höhere Prävalenz für ösophageale Motilitätsstörungen [83], wie hypotensive LES (55 %) und einer beeinträchtigten ösophagealen Peristaltik (47 %) [84]. Die aktuelle Literatur zeigt eine signifikante Prävalenz von gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) bei Patienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen, wie idiopathische pulmonale Fibrose und cystische Fibrose im Finalstadium [84-86]. Die ineffektive ösophageale Motilität ist die häufigste Motilitätsstörung bei Patienten mit gastroösophagealen Reflux [87; 88].

Dies ist besonders interessant, da die jüngsten Daten nahe legen, dass v. a. ein saurer Reflux mit schlechteren Ergebnissen als ein nicht-saurer Reflux nach einer Lungentransplantation einhergeht. Die hiermit verbundene intrapulmonale Entzündungskaskade könnte dann in Assoziation mit einer akuten oder chronischen Abstoßung stehen [89]. Eine retrospektive Kohortenanalyse von 30 Patienten, die vor der geplanten Lungentransplantation sich einer MII-pH unterzogen, zeigt, dass eine längere Bolusclearance, erhöhte Refluxereignisse und erhöhte Anzahl der proximalen Refluxepisoden zu einer frühzeitigen Allograft-Verletzung führen [89]. Zur Identifizierung von Risikopatienten wird zur Charakterisierung des Bolustransits die HRM und Impedanzmessung herangezogen [90].

Eine Arbeit von Davis et al. veranschaulichte, dass nach einer Lungentransplantation mehr als die Hälfte der Patienten an einer GERD erkrankten, 36 % der GERD-Patienten wiesen eine ineffektive ösophageale Motilität im Vergleich zu 6 % bei Patienten ohne GERD auf [91]. Hypervagale Reaktionen und verlängerte

Säureexposition im Ösophagus sind mögliche Ursachen einer ösophagealen Dysfunktion. Eine erhöhte vagale Stimulation erhöht die Rate und Menge an Säuresekretion und könnte daher ein Argument des zerstörenden Effektes des Refluxes sein [92]. Zudem hemmt Säure die Mechanorezeptoren im Ösophagus, wodurch es wiederum zu Motilitätsstörungen kommen kann [93].

Fisichella et al. untersuchten Lungentransplantierte und konnten durch die Analyse des proximalen Reflux einen höheren Schweregrad der proximalen GERD bei retransplantierten Patienten feststellen [54]. Ein Viertel der gastroösophagealen Refluxepisoden unseres Patientenkollektivs erreichte unabhängig von der Körperposition eine proximale Steighöhe von 17 cm.

Allgemein ermöglicht die Impedanz die Erkennung von einem gestörten Ösophagus-Bolustransport. Ein Zusammenhang zwischen gestörtem Bolustransit und abnormaler ösophagealer Säureexposition unter Einfluss einer chirurgischen Intervention könnte aufschlussreich sein im Verständnis der postoperativen Kontraktilitätsleistung [94; 95].

Zusammenfassend tragen die Ergebnisse der Arbeit einen weiteren wissenschaftlichen Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie der ösophagealen Motilität, Kontraktilität und Funktionalität nach intrathorakalen chirurgischen Interventionen bei. Sie demonstrieren transiente Veränderungen im Sinne einer verbesserten Motilitätsleistung des tubulären Ösophagus im unmittelbaren postoperativen Zeitraum. Es kommt zum Anstieg des DCI und gleichzeitig zu Verkürzungen von Unterbrechungen, deren Werte sich nach einer Woche postoperativ dem Ausgangsbefund wieder annähern. Perioperative gastroösophageale Refluxmessungen sind durch das anästhesiologische und chirurgische Management artefaktreich und können daher nicht präzise beurteilt werden. Allerdings sind vereinzelte saure Refluxepisoden zu verzeichnen.

Der intrinsische Reflexbogen scheint aus unserer Sicht und den analysierten Daten unbeeinflusst von der operativen Intervention. Eher scheint ein protektiver Mechanismus als Antwort auf „Stress“ die Konsequenz zu sein. Notwendige klinische Veränderungen in der medikamentösen Therapie oder operativen Abhandlung hinsichtlich Minor-Resektionen oder diagnostischen Verfahren wie der Thorakoskopie konnten nicht bestätigt werden. Eine erwartete ösophageale Hypomotilität als möglicher prädiktiver Faktor pneumologischer Komplikationen konnte nicht nachgewiesen werden.

5.5 Ausblick

Der intrathorakale Eingriff beeinflusst aufgrund anatomischer Nähe, prä-, peri- und postoperativem Management sowie komplexer Innervationszyklen die Peristaltik und Funktion des tubulären Ösophagus.

Interessante Ansätze bietet die Objektivierung der Schluckfunktion des Pharynxbereiches und proximalen Ösophagus bei vermuteter Aspiration mittels HRM. Erste Arbeiten zeigen den physiologischen Zusammenhang zwischen pharyngealen Impedanzveränderungen und Schluckdysfunktionen [96-99]. Pharyngeale automatisierte Impedanzmanometrie (AIM) ist eine neue Methodik, um Fließmuster und Druckaufbau während des Schluckens im Pharynx zu analysieren. Omari et al. entwickelten zudem einen Risikoindex (SRI-swallow risk index), bei dessen Zunahme das Risiko einer Aspiration steigt [96]. Präoperative HRM-Messungen und die Ermittlung eines Risikoindex (SRI) könnten das operative Management positiv beeinflussen, um schwere Komplikationen wie die Aspiration vor allem bei Major-Resektionen zu verhindern. Es bedarf daher weiterer Studien, die den Einfluss eines chirurgischen Eingriffes auf die Motilität des Pharynx und proximalen Ösophagus untersuchen.

6 Zusammenfassung

Die High-Resolution Manometrie und Impedanz-Technologie als neue Methoden erlauben eine quantitativ als auch qualitativ leichtere und präzisere Interpretation der ösophagealen Peristaltik. Entscheidend für die klinische Praxis war die Entwicklung der Chicago-Klassifikation, die unter der Verwendung von objektiven Parametern eine Einteilung der Motilitätsstörungen ermöglicht. Die vorliegende Dissertation beschreibt die Modifikation der ösophagealen Funktion und Motilität nach Lungenresektion (Lobektomie, Teilresektion) bzw. Thorakoskopie. Bisher existieren nur wenige Studien, die den Einfluss der anatomischen Veränderungen des Ösophagus und deren resultierenden physiologischen Konsequenzen untersuchten. Die klinisch-prospektive Studie umfasst insgesamt die Beurteilung von 675 Schluckakten vor und nach thoraxchirurgischer Intervention. Zusätzlich zu Routineuntersuchungen unterzogen sich die Patienten präoperativ und postoperativ (48 Stunden und 7 Tage) drei ösophagealen Funktionsdiagnostiken mittels HRM. Die Schluckakte wurden mit 5 ml Wasser, 10 ml Wasser und 1 cm³ Brot in physiologischer Körperhaltung durchgeführt, um distales Kontraktionsintegral (DCI) sowie Länge und Lokalisation der breaks zu bewerten. Die Beurteilung des Schweregrads von Dysphagie- und Refluxsymptome erfolgte mittels Fragebogen, die die Patienten unter Anweisung beantworteten. Zusätzlich wurde unter Verwendung der 24-Stunden-Multichannel Impedanz pH-Metrie das Vorliegen einer gastroösophagealen Refluxerkrankung untersucht. Ein Vergleich der Chicago-Klassifikation in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt wurde aufgestellt. Durch den chirurgischen Eingriff kommt es zur vorübergehenden gesteigerten Motilität des tubulären Ösophagus. Die Untersuchungen des DCI zeigten postoperativ nach 48 Stunden einen signifikanten Anstieg (5 ml: $p=0,049$; solid: $p=0,014$). Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den Messungen nach 48 Stunden und einer Woche erbracht werden (5 ml: $p=0,039$; solid: $p=0,039$). Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Länge der breaks im Schluckakt postoperativ nach 48 Stunden fast halbiert. Am deutlichsten wird dies im proximalen Abschnitt des Ösophagus (Transitionszone). Die Messungen nach einer Woche ergaben vergleichbare Werte zum präoperativen Ausgangsbefund. Prä- und perioperative gastroösophageale Refluxmessungen erbrachten bei drei Patienten (33,3 %) pathologische DeMeester-Scores. Die Chicago-Klassifikation ergab präoperativ vorwiegend die Diagnose der Obstruktion des unteren

Ösophagussphinkters. Beim Vergleich der 5 ml Schluckakte bleiben die Diagnosen postoperativ weitestgehend gleich. Inkongruenz zeigt sich in zwei bis drei veränderten Klassifikationen postoperativ. Größere Unterschiede treten bei Betrachtung der 10 ml und solid Schluckaktreihen auf.

Zusammenfassend zeigten die Untersuchungen, dass der Einfluss einer chirurgischen Intervention und in dem Zusammenhang die peri- und postoperative Anästhesie eine zeitnahe transiente Modulation der ösophagealen Peristaltik bewirkt. Die unmittelbare postoperative motorische Kontraktilitätsleistung steigt an. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der intrinsische Reflexbogen des Ösophagus durch die Operationen beeinflusst würde. Ebenso ist eine verminderte Motilität als möglicher prädiktiver Faktor einer pneumologischen Komplikation nach diesen Interventionen nicht nachweisbar.

7 Literaturverzeichnis

1. Lear C, Flanagan J, Moorrees C: The frequency of deglutition in man. *Arch. Oral Biol.* 1.83-IN15 (1965)
2. Logemann JA: Evaluation and treatment of swallowing disorders. pp 6-19. College-Hill Press. San Diego, CA 1983.
3. Rudney J, Ji Z, Larson C: The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed. *Arch. Oral Biol.* 6. 507-512 (1995)
4. García-Miguel FJ, Serrano-Aguilar PG, López-Bastida J: Preoperative assessment. *Lancet.* 9397. 1749-1757 (2003)
5. O'Neill OM: Achalasia: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World. J. Gastroenterol.* 35. 5806 (2013)
6. Suen HC, Hendrix H, Patterson G: Special article: Physiologic consequences of pneumonectomy. *Chest. Surg. Clin. N. Am.* 3. 587-595 (2002)
7. Vogt-Moykopf I, Zeidler D, Conradi T, Schölch C: Functional disorders of the esophagus due to pneumectomy (Manometric studies). *Bruns. Beitr. Klin. Chir.* 218(1). 1-11 (1970)
8. D'journo X, Michelet P, Avaro J, Trousse D, Giudicelli R, Fuentes P, Doddoli C, Thomas P: Complications respiratoires de l'oesophagectomie pour cancer. *Rev. Mal. Respir.* 6. 683-694 (2008)
9. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 8. 639-644 (1995)
10. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, Steyn RS, Singh S, Naidu B: Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax.* 9. 815-818 (2010)
11. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 10. 847-857 (2001)
12. Radu DM, Jauréguy F, Seguin A, Foulon C, Destable MD, Azorin J, Martinod E: Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 5. 1669-1673 (2007)

13. White M, Martin-Loeches I, Lawless MW, O'Dwyer MJ, Doherty DG, Young V, Kelleher D, McManus R, Ryan T: Hospital-acquired pneumonia after lung resection surgery is associated with characteristic cytokine gene expression. *Chest*. 3. 626-632 (2011)
14. Serejo LGG, da Silva-Júnior FP, Bastos JPC, Bruin GS de, Mota RMS: Risk factors for pulmonary complications after emergency abdominal surgery. *Respir. Med*. 4. 808-813 (2007)
15. Schussler O: Postoperative Pneumonia after Major Lung Resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 10. 1161-1169 (2006)
16. Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ: Outcomes and complications following medical thoracoscopy. *Clin. Respir. J*. 3. 144-149 (2012)
17. Meyer E, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C: New identification of outliers and ventilator-associated pneumonia rates from 2005 to 2007 within the German Nosocomial Infection Surveillance System. *J. Hosp. Infect*. 3. 246-252 (2009)
18. Muscedere JG, Day A, Heyland DK: Mortality, Attributable Mortality, and Clinical Events as End Points for Clinical Trials of Ventilator-Associated Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia. *Clin. Infect. Dis*. S1. S120 (2010)
19. Ephgrave KS, Kleiman-Wexler R, Pfaller M, Booth B, Werkmeister L, Young S: Postoperative pneumonia: a prospective study of risk factors and morbidity. *Surgery*. 4. 815-9; discussion 819-21 (1993)
20. Marik PE: Pulmonary aspiration syndromes. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 3. 148-154 (2011)
21. Mashimo H, Goyal RK: Physiology of esophageal motility. *GI Motility online* (2006) URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo1.html> (Stand: 16.05.2016)
22. Goyal RK, Chaudhury A: Physiology of Normal Esophageal Motility. *J. Clin. Gastroenterol*. 42(5). 610-619 (2008)
23. Paterson WG: Esophageal peristalsis. *GI Motility online* (2006) URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo13.html> (Stand: 16.05.2016)
24. Khosh, M. Morad, Krespi YP: Swallowing physiology. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 4.182-184 (1997)
25. Bredenoord AJ: Sleeve sensor versus high-resolution manometry for the detection of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 6. 1190-1194 (2005)

26. Goyal RK, Mashimo H: Physiology of oral, pharyngeal, and esophageal motility. *GI Motility online* (2006) URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo1.html> (Stand 16.05.2016)
27. Sifrim D: Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 7. 1024-1031 (2004)
28. Castell DO, Vela M: Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: an evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am. J. Med.* 111 Suppl 8A. 157S-159S (2001)
29. Hila A, Chowdhury N, Hajar N, Castell DO: Swallow evaluation during multichannel intraluminal impedance and pH: an alternate method to assess esophageal transit. *J. Clin. Gastroenterol.* 10. 862-866 (2011)
30. Johnson LF, DeMeester TR: Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J. Clin. Gastroenterol.* 8 Suppl 1. 52-58 (1986)
31. Kim GH: How to Interpret Ambulatory 24 hr Esophageal pH Monitoring. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2. 207 (2010)
32. Cho YK: How to Interpret Esophageal Impedance pH Monitoring. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 3. 327 (2010)
33. Sifrim D, Fornari F: Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig. Liver. Dis.* 3. 161-166 (2008)
34. Patti MG, Gorodner MV, Galvani C, Tedesco P, Fisichella PM, Ostroff JW, Bagatelos KC, Way LW: Spectrum of esophageal motility disorders: implications for diagnosis and treatment. *Arch. Surg.* 5. 442-8; discussion 448-9 (2005)
35. Pandolfino JE: New technologies in the gastrointestinal clinic and research: Impedance and high-resolution manometry. *World J. Gastroenterol.* 2. 131 (2009)
36. Roman S, Pandolfino JE, Mion F: High-resolution manometry: A new gold standard to diagnose esophageal dysmotility? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 12. 1061-1067 (2009)
37. Park MI: Recent Concept in Interpreting High-Resolution Manometry. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 1. 90 (2010)
38. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ: High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol. Motil.* 21. 796-806 (2009)

39. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ: Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am. J. Gastroenterol.* 1. 27-37 (2008)
40. Clouse RE, Staiano A: Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am. J. Physiol.* 261 (4 Pt 1). G677-84 (1991)
41. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A: Topographic analysis of esophageal double-peaked waves. *Gastroenterology.* 118. 469-476 (2000)
42. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A: Development of a topographic analysis system for manometric studies in the gastrointestinal tract. *Gastrointest. Endosc.* 4. 395-401 (1998)
43. Gyawali CP: High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(Suppl. 1). 2-4 (2012)
44. Carlson DA, Pandolfino JE: The Chicago criteria for esophageal motility disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 4. 395-402 (2012)
45. Kahrilas PJ: Esophageal Motor Disorders in Terms of High-Resolution Esophageal Pressure Topography: What Has Changed? *Am. J. Gastroenterol.* 5. 981-987 (2010)
46. Bredenoord AJ, Fox MR, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout, AJ; International High Resolution Manometry Working Group: Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(Suppl. 1). 57-65 (2012)
47. Pandolfino JE, Fox MR: Ascona 2011: Proceedings of the HRM Working Group Conference-Introduction for the Proceedings of the Ascona Conference on Advances in Clinical Investigation of Esophageal Dysmotility and Reflux Disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(Suppl.1). 1 (2012)
48. Wang YT, Yazaki E, Sifrim D: High-resolution Manometry: Esophageal Disorders Not Addressed by the "Chicago Classification". *J. Neurogastroenterol. Motil.* 4. 365 (2012)
49. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ: Weak Peristalsis in Esophageal Pressure Topography: Classification and Association With Dysphagia. *Am. J. Gastroenterol.* 2. 349-356 (2010)
50. Smout AJ, Fox MR: Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(Suppl. 1). 40-47 (2012)
51. Bredenoord AJ, Hebbard GS: Technical aspects of clinical high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(Suppl. 1) 5-10 (2012)

52. Bulsiewicz WJ, Kahrilas PJ, Kwiatek MA, Ghosh SK, Meek A, Pandolfino JE: Esophageal pressure topography criteria indicative of incomplete bolus clearance: a study using high-resolution impedance manometry. *The American journal of gastroenterology*. 11. 2721-2728 (2009)
53. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC: Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig. Dis. Sci*. 6. 849-856 (1992)
54. Fisichella PM, Jalilvand A: The role of impaired esophageal and gastric motility in end-stage lung diseases and after lung transplantation. *J. Surg. Res*. 1. 201-206 (2014)
55. Dougenis D, Morrit G, Vagianos C, Farr S, Hedley-Brown A: Motility Disorders of the Esophagus before and after Pneumonectomy for Lung Carcinoma. *Eur. Surg. Res*. 6. 461-465 (1996)
56. Khan MQ, Nizami IY, Khan BJ, Al-Ashgar HI: Lung Transplantation Triggered "Jackhammer Esophagus": A Case Report and Review of Literature. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 3. 390-394 (2013)
57. Fiorelli A, Vicidomini G, Milione R, Grassi R, Rotondo A, Santini M: The effects of lung resection on physiological motor activity of the oesophagus. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2. 250-257 (2013)
58. Olak J, Payne HR, Forrester-Wood C, Jeyasingham K: Preoperative esophageal function studies in patients being evaluated for lung tumor surgery. *Thorax*. 43. 222 (1988)
59. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox MR, Gyawali CP, Roman S, Smout, AJ, Pandolfino JE: The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil*. 27(2). 160-174 (2015)
60. Xiao Y, Read A, Nicodème F, Roman S, Kahrilas PJ, Pandolfino JE: The effect of a sitting vs supine posture on normative esophageal pressure topography metrics and Chicago Classification diagnosis of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol. Motil*. 24 (10). e509-e516 (2012)
61. Zhang X, Xiang X, Tu L, Xie X, Hou X: Esophageal Motility in the Supine and Upright Positions for Liquid and Solid Swallows Through High-resolution Manometry. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 4. 467-472 (2013)
62. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Kaufman E, Obrecht S, Fox M: Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallows in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil*. 23(6). 509-e198 (2011)

63. Basseri B, Pimentel M, Shaye OA, Low K, Soffer EE, Conklin JL: Apple Sauce Improves Detection of Esophageal Motor Dysfunction During High-Resolution Manometry Evaluation of Dysphagia. *Dig. Dis. Sci.* 6. 1723-1728 (2011)
64. Song JY, Park MI, Kim DH, Yoo CH, Park SJ, Moon W, Kim HH: Reinterpretation of Follow-Up, High-Resolution Manometry for Esophageal Motility Disorders Based on the Updated Chicago Classification. *Gut Liver.* 3. 377 (2013)
65. Xiao Y, Nicodème F, Kahrilas PJ, Roman S, Lin Z, Pandolfino JE: Optimizing the swallow protocol of clinical high-resolution esophageal manometry studies. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(10). e489-e496 (2012)
66. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP: Multiple Rapid Swallow Responses During Esophageal High-Resolution Manometry Reflect Esophageal Body Peristaltic Reserve. *Am. J. Gastroenterol.* 11. 1706-1712 (2013)
67. Conklin JL: Evaluation of Esophageal Motor Function With High-resolution Manometry. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 3. 281-294 (2013)
68. Kraichely RE, Arora AS, Murray JA: Opiate-induced oesophageal dysmotility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 5. 601-606 (2010)
69. Pandolfino JE, Sifrim D: Evaluation of esophageal contractile propagation using esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(1). 20-26 (2012)
70. Yoshida K: Effects of anti-hypertensive drugs on esophageal body contraction. *World J. Gastroenterol.* 8. 987 (2010)
71. Agnew NM, Kendall JB, Akrofi M, Tran J, Soorae AS, Page R, Russell GN, Pennefather SH: Gastroesophageal Reflux and Tracheal Aspiration in the Thoracotomy Position: Should Ranitidine Premedication be Routine? *Anesth. Analg.* 6. 1645-1649 (2002)
72. Roman S, Gyawali CP, Xiao Y, Pandolfino JE, Kahrilas PJ: The Chicago Classification of Motility Disorders. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 4. 545-561 (2014)
73. Roman S, Tutuian R: Esophageal hypertensive peristaltic disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(Suppl. 1). 32-39 (2012)
74. Burton PR, Brown W, Laurie C, Richards M, Afkari S, Yap K, Korin A, Hebbard G, O'Brien PE: The Effect of Laparoscopic Adjustable Gastric Bands on Esophageal Motility and the Gastroesophageal Junction: Analysis Using High-Resolution Video Manometry. *Obes. Surg.* 7. 905-914 (2009)

75. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G: Failing deglutitive inhibition in primary esophageal motility disorders. *Gastroenterology*. 106(4). 875-882 (1994)
76. Basseri B, Conklin JL, Pimentel M, Tabrizi R, Phillips EH, Simsir SA, Chaux GE, Falk JA, Ghandehari S, Soukiasian HJ: Esophageal Motor Dysfunction and Gastroesophageal Reflux Are Prevalent in Lung Transplant Candidates. *Ann. Thorac. Surg.* 5. 1630-1636 (2010)
77. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino, Michele Pier Luca, Cicala M: Weak Peristalsis With Large Breaks Is Associated With Higher Acid Exposure and Delayed Reflux Clearance in the Supine Position in GERD Patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1. 46-51 (2013)
78. Xiao Y, Kahrilas PJ, Kwasny MJ, Roman S, Lin Z, Nicodème F, Lu C, Pandolfino JE: High-Resolution Manometry Correlates of Ineffective Esophageal Motility. *Am. J. Gastroenterol.* 11. 1647-1654 (2012)
79. Ghosh SK, Janiak P, Fox MR, Schwizer W, Hebbard GS, Brasseur JG: Physiology of the oesophageal transition zone in the presence of chronic bolus retention: studies using concurrent high resolution manometry and digital fluoroscopy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290(3): G568-76 (2006)
80. Ghosh SK, Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ: Oesophageal peristaltic transition zone defects: real but few and far between. *Neurogastroenterol. Motil.* 20(12). 1283-1290 (2008)
81. Kumar N, Porter RF, Chanin JM, Gyawali CP: Analysis of Intersegmental Trough and Proximal Latency of Smooth Muscle Contraction Using High-resolution Esophageal Manometry. *J. Clin. Gastroenterol.* 5. 375-381 (2012)
82. Porter RF, Kumar N, Drapekin JE, Gyawali CP: Fragmented esophageal smooth muscle contraction segments on high resolution manometry: a marker of esophageal hypomotility. *Neurogastroenterol. Motil.* 24(8). 763-e353 (2012)
83. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW: Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J. Gastrointest. Surg.* 3. 260-265 (2001)
84. Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE, II, Pellegrini CA: High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 27(1). 136-142 (2006)
85. Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Herbella FA, Borraez Segura B, Patti MG: Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Gastroesophageal Reflux. Implications for Treatment. *J. Gastrointest. Surg.* 1. 100-105 (2014)

86. Mendez BM, Davis CS, Weber C, Joehl RJ, Fisichella PM: Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am. J. Surg.* 5. e21-e26 (2012)
87. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO: Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 6. 1464-1467 (1999)
88. Ho S, Chang C, Wu C, Chen G: Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 3. 652-656 (2002)
89. Lo W, Burakoff R, Goldberg HJ, Feldman N, Chan WW: Pre-transplant impedance measures of reflux are associated with early allograft injury after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1. 26-35 (2015)
90. Castor JM, Wood RK, Muir AJ, Palmer SM, Shimpi RA: Gastroesophageal reflux and altered motility in lung transplant rejection. *Neurogastroenterol. Motil.* 8. 841-850 (2010)
91. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ, Gagermeier J, Dilling D, Alex CG, Love RB, Sinacore J, Fisichella PM: Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: Pathophysiology and implications for treatment. *Surgery.* 4. 737-745 (2010)
92. Kintaka Y, Osaka T, Suzuki Y, Hashiguchi T, Nijima A, Kageyama H, Fumiko T, Shioda S, Inoue S: Effects of Gastric Vagotomy on Visceral Cell Proliferation Induced by Ventromedial Hypothalamic Lesions: Role of Vagal Hyperactivity. *J. Mol. Neurosci.* 3. 243-249 (2009)
93. Kollarik M, Ru F, Udem BJ: Acid-sensitive vagal sensory pathways and cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 4. 402-411 (2007)
94. Cho YK, Choi M, Lim CH, Kim JS, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi K: Impaired Esophageal Bolus Transit in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Abnormal Esophageal Acid Exposure. *Gut Liver.* 4. 440 (2012)
95. Conchillo JM, Smout AJ: Review article: intra-oesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1. 3-14 (2009)
96. Omari TI, Dejaeger E, van Beckevoort D, Goeleven A, Davidson GP, Dent J, Tack J, Rommel N: A Method to Objectively Assess Swallow Function in Adults With Suspected Aspiration. *Gastroenterology.* 5. 1454-1463 (2011)
97. Omari TI, Ferris L, Dejaeger E, Tack J, Vanbeckevoort D, Rommel N: Upper esophageal sphincter impedance as a marker of sphincter opening diameter. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 9. G909-G913 (2012)

98. Omari TI, Kritas S, Cock C, Besanko L, Burgstad C, Thompson A, Rommel N, Hedde R, Fraser RJL: Swallowing dysfunction in healthy older people using pharyngeal pressure-flow analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 26(1). 59-68 (2014)
99. Omari TI, Papathanasopoulos A, Dejaeger E, Wauters L, Scarpellini E, Vos R, Slootmaekers S, Seghers V, Cornelissen L, Goeleven A, Tack J, Rommel N: Reproducibility and Agreement of Pharyngeal Automated Impedance Manometry With Videofluoroscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10. 862-867 (2011)

8 Förderpreis

Förderpreis 2014 der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie zum Jahreskongress, 16. Herbsttagung der MDGP, 31.10.2014 - 01.11.2014, Cottbus; Anja Wäsche, Arne Kandulski, Peter Malfertheiner und Jens Schreiber. Einfluss der thoraxchirurgischen Interventionen auf die Motilität, Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus mittels High-Resolution Manometrie.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders denjenigen danken, die mich im Verlauf der vorliegenden Promotionsarbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Schreiber für die Überlassung des Themas und der hervorragenden Betreuung und ständigen Hilfsbereitschaft sowie fachlichen Förderung der Arbeit sowie konstruktiver Kritik.

Herrn Prof. Dr. med. P. Malfertheiner danke ich für die Möglichkeit und das Vertrauen der eigenverantwortlichen Durchführung der HRM in seiner Klinik.

Meinen besonderen Dank gilt Herrn PD Dr. med. A. Kandulski, der sich stets die Zeit nahm, um meine Fragen auch in schwierigen Phasen der Arbeit mit mir zu diskutieren. Ich bin sehr dankbar für die vielen Anregungen und die stetige Unterstützung im Erlernen des wissenschaftlichen Vorgehens zur Bewältigung der Aufgabenstellung.

An dieser Stelle sei auch allen Mitarbeiterinnen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie Herz-Thoraxchirurgie gedankt, die während der chirurgischen Intervention für das peripoperative Management verantwortlich waren. Bei allen Mitarbeitern der Pneumologie, ohne deren Hilfe bei Organisationsangelegenheiten der reibungslose Ablauf der klinischen Studie nicht möglich gewesen wäre, bedanke ich mich herzlich.

Ich danke Herrn Dr. med. S. Föllner für den fachlichen Rat und Unterstützung bei der Durchführung der MII-pH-Metrie.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Kropf danke ich für die ausgezeichnete Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten. Mit großem Engagement, Geduld und Kompetenz stand er mir helfend zur Seite.

Mein ganz besonderer Dank gilt den Patienten, die sich in der schwierigen Situation vor einer bevorstehenden Operation für die Teilnahme an diesen Untersuchungen entschieden haben.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meiner Familie und bei meinen Freunden für die Ausdauer, Ruhe, Geduld und Motivation bedanken. Von ganzem Herzen dank ich Stefan, der mich in all meinen schweren Zeiten ertragen musste und mich jederzeit mit voller Kraft und seiner unendlichen Liebe unterstützt hat.

10 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

"Peri- und postoperative Veränderungen der Motilität, Kontraktilität und Funktionalität des Ösophagus nach thoraxchirurgischen Interventionen"

in der Universitätsklinik für Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber und Herrn PD Dr. med. Arne Kandulski

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 25.11.2016

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Patientenfragebogen - Schluckstörungen

		Ja	Nein
1.	Verschlucken Sie sich häufig?		
2.	Verschlucken Sie sich auch bei der Zunahme von Flüssigkeiten?		
3.	Müssen Sie öfters Husten, wenn Sie essen?		
4.	Ist Ihnen ein Räuspern im Zusammenhang mit dem Essen aufgefallen?		
5.	Empfinden Sie das Tablettenschlucken als schwierig?		
6.	Haben Sie Probleme beim Kauen?		
7.	Leiden Sie unter Mundtrockenheit?		
8.	Haben Sie nach dem Essen ein „Kloßgefühl“ im Hals?		
9.	Empfinden Sie Schmerzen beim Schlucken?		
10.	Brennt es beim Schlucken im Hals?		
11.	Lassen Sie ungewollt die Nahrung länger im Mund bevor Sie schlucken?		
12.	Haben Sie Mühe den Bissen auf einmal zu schlucken?		
13.	Müssen Sie öfters nachschlucken?		
14.	Müssen Sie viel nachtrinken, um den Bissen herunter zu spülen?		
15.	Sind Mahlzeiten für Sie anstrengend?		
16.	Haben Sie Angst sich zu verschlucken?		
17.	Vermeiden Sie das Essen in Gesellschaft?		
18.	Genießen Sie das Essen?		
19.	Leiden Sie unter Magenbeschwerden?		
20.	Haben Sie Sodbrennen?		