

Medizinische Fakultät
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus

Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)

von Dr. med. Sven-Olaf Höhne
geboren am 25.03.1964 in Jena

Gutachter/Gutachterinnen:

Frau Dr. Karin Rothe, Berlin

Herr Prof. Dr. Winfried Barthlen, Bielefeld

Vorlesung:03.06.2021

Verteidigung:19.10.2021

Referat

Die Ösophagusmanometrie ist ein seit Jahrzehnten unentbehrliches diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Transport- und Barrierefunktion des Ösophagus, insbesondere bei epidemiologisch so bedeutsamen Erkrankungen wie der Gastroösophagealen Refluxkrankheit mit einer weltweiten Prävalenz von bis zu 33% bzw. der Dysphagie von 4%, refluxassoziiert bis zu 65%. Seit mehr als zehn Jahren ist die international etablierte Methode die Hochauflösende Manometrie (*High Resolution Manometry*) unter Einsatz kostenintensiver solid-state-Katheter. Neben der solid-state-Technologie als jüngster Entwicklung existiert seit den 1950-er Jahren die Wasserperforationsmanometrie, welche auch bis um 2010 die verbreitetste Manometriemethode war. Diese weist jedoch eine Vielzahl messtechnischer und anwendungspraktischer Nachteile auf. Seit mehr als 25 Jahren wird an unserer Klinik die Gasperfusionsmanometrie mit Helium als ein weiteres Verfahren erfolgreich in der klinischen Routine eingesetzt. Die Anwendung erfolgte jedoch überwiegend basierend auf empirisch gewonnen Erkenntnissen und positiven Erfahrungen in der praktischen Anwendung.

- Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen, die bisher in der klinischen Anwendung gewonnen Ergebnisse wissenschaftlich zu überprüfen. Für einen validen Vergleich der Gasperfusionsmanometrie mit den o.g. Methoden mussten dazu Referenzwerte ermittelt werden. Es sollte weiterhin überprüft werden, ob die Gasperfusionsmanometrie als *High Resolution Manometry* eingesetzt werden kann. In klinischen Studien sollte die Validität der Methode untersucht werden.
- Nachdem an Probanden Normwerte ermittelt wurden, ließen sich unsere Ergebnisse mit der Gasperfusionsmanometrie mit den Studien vergleichen, in denen die bereits etablierten Methoden eingesetzt worden waren. In Untersuchungen an Patienten konnte gezeigt werden, dass sich die Methode hinsichtlich des Anwendungskomforts auch für den Einsatz bei chronisch kranken Kindern, z.B. mit Zystischer Fibrose, eignet. Des Weiteren konnte an Probanden nachgewiesen werden, dass körperliche Belastung die Funktion des Ösophagus negativ beeinflusst und die Gasperfusionsmanometrie geeignet ist, Messungen an sich bewegenden Personen durchzuführen.

Abschließend wurden die wissenschaftlichen Voraussetzungen und die medizinisch-praktischen Anforderungen evaluiert, auf deren Grundlage die technische Entwicklung eines Geräteprototyps für die hochauflösende Gasperfusionsmanometrie (HRM) erfolgte.

Höhne, Sven-Olaf: Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 59 Seiten, 2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Zielstellung	1
1.1 Ösophagusmanometrie – Status quo	1
1.2 Methoden der Ösophagusmanometrie und ihre historische Entwicklung	2
1.2.1 Konventionelle Manometrie	2
1.2.2 Hochauflösende Manometrie	9
1.2 Zielstellung	12
2. Diskussion	12
2.1 Die Ösophagusmanometrie mit gasperfundierten Kathetern	12
2.1.1 Die Gasperfusionsmanometrie mit Helium	12
2.1.2 Ergebnisse der Ösophagusmanometrie an Patienten 1986-2014 und kritische Bewertung vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklung der Ösophagusmanometrie	14
2.1.3 Methodenvergleich in vitro und In-vivo-Pilotstudie	18
2.2 Normalwerte der Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus	29
2.2.1 Ausgangsüberlegung und Konzeption einer Studie zur Ermittlung von Normalwerten	29
2.2.2 Ergebnisse der Normalwertermittlung	30
2.2.3 Vergleich der Normalwerte für CM und HRM	32
2.3 Funktion der Speiseröhre und gastroösophagealer Reflux bei Patienten mit Zystischer Fibrose	35
2.3.1 Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus bei Kindern und Adoleszenten mit Zystischer Fibrose	35
2.3.2 Diskussion der Ergebnisse und Evaluierung anhand weiterer aktueller Publikationen	37
2.4 Der Einfluss körperlicher Belastung auf die Motilität des Ösophagus bei gesunden Probanden untersucht mittels Gasperfusionsmanometrie	40
2.4.1 Vorbetrachtungen zum Einsatz der Gasperfusionsmanometrie an sich bewegendem oder ihre Körperposition ändernden Personen	40
2.4.2 Durchführung und Ergebnisse einer Studie zum Einfluss körperlicher Belastung auf die Funktion des Ösophagus	40
2.4.3 Analyse der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur	43

2.5	Konzeption für den Einsatz der Gasperfusion in der High-Resolution-Manometrie und zur Herstellung eines dafür geeigneten medizinischen Geräts	46
3.	Literaturverzeichnis	49
4.	Thesen	59

Abkürzungsverzeichnis

Contractile Deceleration Point	CDP
Contraction Front Velocity	CFV
Crural Diaphragm	CR
Distal Contractile Integral	DCI
Distal Latency	DL
EGJ Contractile Integral	EGJ-CI
Gastroösophagealer Reflux (Gastroesophageal Reflux)	GER
Gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease)	GERD
Hochauflösende Manometrie (High Resolution Manometry)	HRM
Intrabolus Pressure	IBP
Integrated Relaxation Pressure	IRP / IRP4s
Konventionelle Manometrie (Conventional Manometry)	CM
Lower Esophageal Sphincter	LES
Ösophagusmanometrie (Esophageal Manometry)	EM
Ösophagogastraler Übergang (Esophagogastric Junction)	EGJ
Proton Pump Inhibitor	PPI
Transiente LES-Relaxationen	TLESR
Upper Esophageal Sphincter	UES
Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)	CF

1. Einleitung und Zielstellung

1.1 Ösophagusmanometrie – Status quo

Die Ösophagusmanometrie (*esophageal manometry*, EM) ist die wichtigste Untersuchung zur Beurteilung der motorischen Funktion des Ösophagus sowohl als Transportorgan von Nahrung vom Rachenraum in den Magen und als auch Barriere gegen den Rückfluss von Mageninhalt. Die komplexen funktionellen Abläufe lassen sich durch Messung der orts- und zeitabhängigen Druckänderungen im Ösophagus erfassen. Dynamische Druckmessungen im Ösophagus fanden ab den 1880-er Jahren Eingang in die medizinische Diagnostik [1]. Über den Zeitraum von einhundert Jahren wurden verschiedene Methoden zur Druckmessung entwickelt und sukzessive verbessert, bis Ende des vorigen Jahrhunderts die Ösophagusmanometrie zu einer in der klinischen Praxis etablierten Untersuchungsmethode geworden ist, jedoch ein vorläufiger Endpunkt in der technischen Entwicklung erreicht war. Über Messkatheter mit elektronischen solid-state-Druckwandlern, wasserperfundierten Kanälen oder Sleeve-Sensoren, an die extrakorporale Druckwandler angeschlossen waren, wurden punktuell, kurzstreckig oder zirkumferentiell Druckänderungen erfasst und in Messkurven dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Ableitungsmethoden waren eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien und ein Konsens über die Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. [2,3] Die Konventionelle Manometrie (*conventional manometry*, CM) wurde in der klinischen Diagnostik überwiegend in Form der Wasserperfusionsmanometrie mit mehrlumigen Messkathetern eingesetzt und besaß den Nachteil, dass die Druckableitung über 3-8 Messkanäle aufgrund des großem Messpunktabstands nur ein diskontinuierliches Zustandsbild des Ösophagus vermittelte; im Bereich des unteren Ösophagussphinkters (*lower esophageal sphincter*, LES) wurde versucht, diesen Nachteil durch eine größere Messpunktdichte oder Sleeve-Sonden auszugleichen. Bereits in den 1980-er Jahren wurde, basierend auf grundlegenden technisch-physikalischen Arbeiten von Peter Rehak, Graz/Österreich, als weitere Methode der Perfusionsmanometrie die Manometrie mit gasperfundierten Kathetern (Gasperfusionsmanometrie, *gas-perfusion manometry*, GM) entwickelt, welche messtechnische und anwendungspraktische Vorteile bietet [4]. Die GM wird am Universitätsklinikum Halle seit über 30 Jahren in der CM des Ösophagus eingesetzt. Davon unabhängig wurde es durch die Verbesserung der solid-state-Messtechnik und der digitalen Signalverarbeitung mit Beginn des 21. Jahrhunderts möglich, Messkatheter zu konstruieren und in der EM einzusetzen, die deutlich mehr Sensoren enthalten und hierdurch eine praktisch „lückenlose“ Druckmessung im gesamten Ösophagus ermöglichen. Diese Entwicklung revolutionierte die EM und ermöglicht eine hochauflösende Manometrie (*high-resolution manometry*, HRM). Die rasche Verbreitung der HRM führte zu einer Vereinheitlichung des Mess- und Auswertungsalgorithmus sowohl mit der Etablierung neuer

Standards, als auch mit internationaler Konsensbildung, die sich aktuell in der Chicago Klassifikation Version 3.0 widerspiegelt (*Chicago Classification v3.0*). [2,5]

1.2 Methoden der Ösophagusmanometrie und ihre historische Entwicklung

1.2.1 Konventionelle Manometrie

Zum methodischen Verständnis der EM werden zunächst die funktionellen Besonderheiten des Ösophagus als kollabiertem Hohlorgan erläutert. Veränderungen des muskulären Tonus von Hohlorganen und ihren Sphinkteren bewirken eine Änderung des intraluminalen Drucks bzw. des Verschlussdrucks eines Schließmuskels. Wenn das Hohlorgan vollständig geschlossen ist und eine ungestörte Ausbreitung der Druckänderung möglich ist, wie zum Beispiel in der gefüllten Harnblase, ist die Messung des Drucks kein Problem und kann praktisch an jedem Ort innerhalb des Organs erfolgen. Besitzt das Organ Öffnungen, die nicht oder nur zeitweise oder unvollständig verschlossen sind (offenes oder halboffenes Hohlorgan), und verhindern Wandbeschaffenheit und Inhalt des Organs eine verlustfreie Ankopplung des Drucks, gestaltet sich sowohl die Druckmessung, als auch die Interpretation der gemessenen Werte problematischer. Eine solche Situation liegt im Ösophagus, wie auch in wesentlichen Teilen des übrigen Gastrointestinaltrakts, vor. Der Ösophagus besitzt im Gegensatz zur Harnblase keine Speicherfunktion, sondern vorrangig eine Transportfunktion. Da dieser Transport durch gerichtete Druckänderungen und somit Muskelkontraktionen in Form einer peristaltischen Welle erfolgt, spielen neben Druck und Druckänderung die räumliche und zeitliche Aufeinanderfolge dieser Druckänderungen eine wesentliche Rolle. Aus beiden vorgenannten Gründen, der nicht immer verlustfreien Ausbreitung und Ankopplung des Drucks sowie der Aufeinanderfolge von Druckänderungen an unterschiedlichen Orten, ist es erforderlich, den Druck an mehreren Stellen simultan zu messen, um daraus Rückschlüsse auf die (motorische) Organfunktion ziehen zu können.

Die erste Publikation dynamischer Druckmessungen im Ösophagus mit Hilfe von Ballonsonden erfolgte durch Kronecker und Meltzer im Jahr 1883. Bis zu diesem Zeitpunkt waren wesentliche Aspekte der Motilität des Ösophagus ungeklärt, und die bahnbrechenden Untersuchungen der beiden genannten, zu dieser Zeit in Berlin tätigen Physiologen markieren den Beginn der EM als wissenschaftlicher Methode. (Abb. 1, 2) [6]

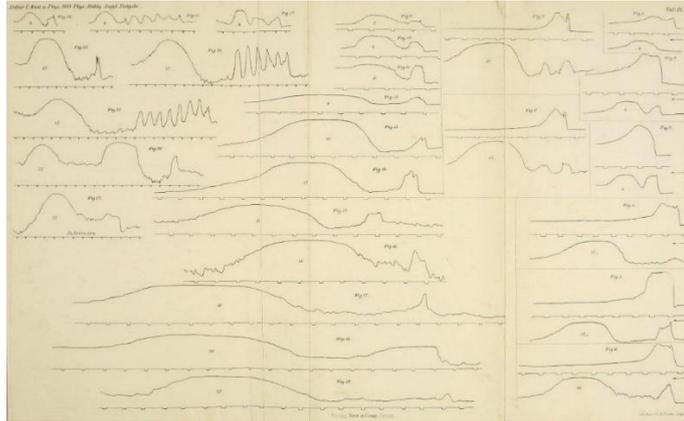


Abb. 1: Originalregistrierung der Druckmessungen mit Ballonsonde aus *Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung* von Kronecker und Meltzer 1883; [6]

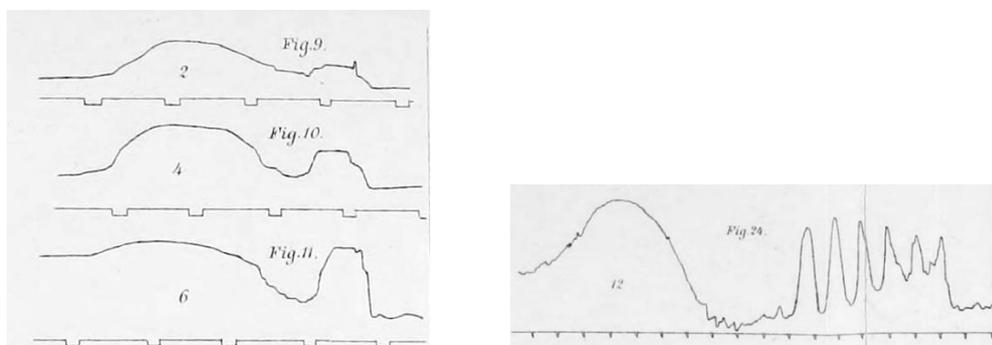


Abb. 2: Ausschnitt (schwarz/weiß) aus Abbildung 1

links: Druckmessung zur Kontraktionsfortleitung
rechts: Druckmessung zur Peristaltik beim repetitiven Schlucken

Meltzer veröffentlichte zur gleichen Zeit wesentliche Erkenntnisse über die Neurophysiologie des Ösophagus und die Wechselwirkungen mit anderen unwillkürlichen Vorgängen auf zentralnervöser Ebene, wie Atmung und Herzfähigkeit. [7]

Die prinzipielle Methode der ösophagealen und gastrointestinalen Manometrie bestand über die folgenden 50 Jahre in der Erfassung von Druckänderungen durch luft- oder wassergefüllte Ballonsonden, welche über einen geeigneten Druckwandler, z.B. die Mareysche Kapsel (Marey'scher tambour enrégistreur) [6], mit einem mechanischen Schreiber, z.B. einem Rußkymographion, verbunden waren. Diese Technik erlaubte die qualitative Registrierung von Druckänderungen, war aber quantitativ erheblich durch Geometrie, Füllungsdruck und Materialbeschaffenheit der Ballons und die Trägheit des Systems beeinflusst. Bereits 1935 wurden hierzu Vergleichsmessungen im Darm von Hunden publiziert, bei denen die Länge und der Füllungsdruck der Ballons variiert wurden [8]. (Abb. 3)

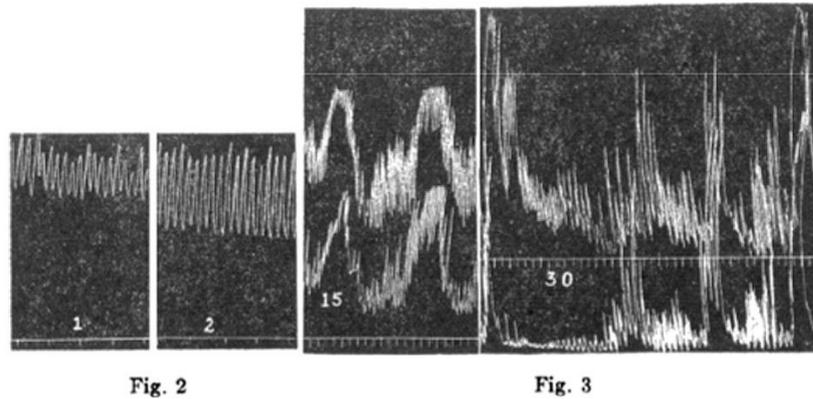


Fig. 2. Same as figure 1.
 Fig. 3. Two balloons were used in this experiment, each balloon being 35 mm. long and 20 mm. in diameter. The time interval is in 20 seconds. The relationship of the levers to the time marker was not disturbed.

Abb. 3: Vergleichsmessung von Ballons unterschiedlicher Länge (Fig. 2) und unterschiedlichen Füllungsdrücken (Fig. 3). Originalabbildung aus [8] (Gruber und De Note 1935)

Bei Einsatz von Ballonsonden wird der gemessene Druck von der Größe und Konfiguration der Ballons negativ beeinflusst [9], was zur Entwicklung dünnerer Ballonsonden und wassergefüllter Katheter mit end- oder seitständigen Öffnungen führte. Anfang der 1950-er Jahre standen bereits verschiedene Systeme, wie offene perfundierte Messkatheter oder intraluminale elektrische Transducer zur Verfügung, welche eine verlustärmere oder direkte Ankopplung ermöglichten. Die Nachteile der Ballonsonden konnten zum Teil ausgeglichen werden, in dem man Größe, Füllungsdruck und Wandspannung der Ballone weiter optimierte. Grundsätzlich erwiesen sich Ballonsonden jedoch als relativ träge. [10]

Eine der ersten Arbeiten von Creamer über die Druckmessung mit drei wassergefüllten Kathetern mit seitlichen Öffnungen erschien 1955 in *The Lancet*. Creamer verwendete drei an der Spitze verbundene wassergefüllte Katheter mit je einer Messöffnung im Abstand von 5 cm. Die Katheter waren unterhalb der Messöffnung mit Quecksilber gefüllt, um ihre Position röntgenologisch bestimmen zu können. [11]

Weitere Publikationen erfolgten 1956 über Motilitätsstörungen bei Sklerodermie, 1957 über Messungen bei Hiatushernie, 1961 über die Ösophagusfunktion bei Schwangeren, 1963 über den Barrett-Ösophagus, 1969 über Störungen der Ösophagusfunktion bei Diabetes und 1963 über die Ergebnisse der Kardial-Dilatation bei Achalasie. [12-17] Über manometrische Untersuchungen bei Kindern wurde nur gelegentlich berichtet, zum Beispiel 1964 über den LES bei gastroösophagealem Reflux (*gastroesophageal reflux*, GER), 1968 über die Kolonersatzplastik des Ösophagus und 1972 über Hiatushernien. [18-20]

Cohen verwendete drei Katheter mit jeweils einer Messöffnung, welche er unter röntgenologischer Sicht im Ösophagus positionierte [14]; Sieber ging in vergleichbarer Weise vor [19]. Das grundsätzliche Prinzip bestand darin, den Druck im Ösophagus über einen zur Druckankopplung mit Wasser gefüllten Katheter zu erfassen und durch einen extrakorporalen Druckwandler in ein elektrisches Signal umzuwandeln. Die Darstellung der Druckverläufe erfolgte grafisch in Kurven, wobei der zeitliche Verlauf durch die Fortschreibung der Kurven mit konstanter Geschwindigkeit dargestellt wurde; die räumliche Zuordnung ergab sich aus der definierten Platzierung der Messöffnung am Katheter im Ösophagus und der Zuordnung zu jeweils einer Druckkurve. Diese Vorgehensweise, d.h. die Druckmessung über drei oder mehr (maximal 8) Katheterlumina mit externen Druckwandlern und die grafische Darstellung in mehreren synchronisierten Kurven, wurde später – und wird bis heute – als CM bezeichnet.

Alternativ wurden Ballonkatheter und experimentell bereits Mikrotransducer mit drahtloser Signalübertragung eingesetzt. [21-23] Connell äußerte 1967 in einem Beitrag *Recording of intestinal motility: routine or research?*, dass die manometrische Untersuchung des Ösophagus in gastroenterologischen Zentren bereits Routine sei und die EM eine neue Dimension im Kenntnisstand über die motorische Funktion des Ösophagus ermöglicht habe. Zum Beispiel lagen bereits detaillierte Kenntnisse über die Bedeutung von Funktion und Lage des LES vor. [24] Trotz dieser Erkenntnisse bestand noch Uneinigkeit über die Bedeutung der Manometrie, welche durchaus auch bezweifelt wurde. „Bewährtem“, wie sorgfältiger Anamnese oder radiologischer Diagnostik wurde noch der Vorrang eingeräumt. [24,25] Ende der 1960-er Jahre wurde überwiegend eine Anordnung von drei wassergefüllten Kathetern mit endständiger Öffnung genutzt, welche über Mund oder Nase bis in den Magen eingeführt wurden und mit einem Druckwandler und einem Mehrkanalschreiber verbunden waren. Die Untersuchung unterteilte sich in zwei Phasen. In der Ruhephase wurden beim liegenden Patienten die Katheter schrittweise zurückgezogen und die Druckprofile jeweils aufgezeichnet. Anschließend wurde der Durchzug wiederholt und bei jedem Schritt ein Schluckvorgang registriert. [26]

Mit der Anwendung wasserperfundierter Katheter anstelle lediglich mit Wasser gefüllter Katheter war die Ankopplung des intraösophagealen Drucks an die extrakorporalen Druckwandler mit geringerer Verzögerung und verlustärmer möglich, gleichzeitig wurde hierdurch eine Verlegung der Messöffnungen am Katheter durch Speiseröhreninhalt verhindert. Verwendet wurden beispielsweise zwei Katheter mit einem Innendurchmesser von 1,1 mm und einer Perfusionsrate von 2 ml/min. [27] Auch andere Perfusionsraten waren üblich, wie z.B. 0,8 ml/min [28] oder 0,6 ml/min [29], geringere, wie z.B. 0,076 ml/min, dienten vermutlich lediglich der Reinigung der Katheter [30].

Im Zuge der weiteren technischen Entwicklung wurde nach Lösungen zur Reduzierung systematischer Fehler gesucht, welche im Wesentlichen auf dem Zusammenhang zwischen Messgenauigkeit einerseits und den zu messenden ösophagealen Druckänderungen sowie den apparativen Merkmalen des Manometriergerätes andererseits beruhten. Die Genauigkeit der Messung korrelierte positiv mit der Kontraktionsdauer und negativ mit der Kontraktionsamplitude, ebenso positiv mit der Perfusionsrate der Messkatheter und negativ mit der Compliance der Messvorrichtung, einschließlich Katheter:

Messgenauigkeit \propto Kontraktionsdauer/Kontraktionsamplitude \times Perfusionsrate/Compliance [31]

Kontraktionsdauer und –amplitude sind als zu messende Parameter nicht beeinflussbar. Dagegen ist die Perfusionsrate theoretisch frei wählbar. Einerseits darf diese nicht beliebig hoch sein, da durch das in die Speiseröhre austretende Wasser Füllungsartefakte ausgelöst werden können. Ist die Perfusionsrate andererseits zu niedrig, können die Messöffnungen am Katheter nicht nur durch Ösophagusinhalt, sondern auch durch die Ösophaguswand verlegt werden. Eine vollständige Okklusion der Messöffnung am Katheter führt zu einem Druckanstieg im Messsystem, der sich dem maximal messbaren Druckanstieg nähert. Eine partielle Okklusion führt vor allem bei niedrigen Drücke und geringen Druckänderungen zu Messfehlern. Allgemein verbindliche Vorgaben für die Perfusionsrate gibt es nicht, da diese von der Konfiguration der verwendeten Katheter abhängig ist. Üblich sind Perfusionsraten ≤ 1 ml/min. [2,31-34] An unserer Klinik wurden für die Wasserperfusion 0,5 ml/min verwendet. Die in der Anfangszeit der EM bevorzugt eingesetzten Spritzenpumpen werden heute überwiegend durch Rollen- oder Infusionspumpen in *low-compliance*-Systemen ersetzt. Konstruktiv das größte Problem stellt die Compliance des Messsystems dar. Diese wird bestimmt durch das Gesamtvolumen, welches das Perfusionsmedium einnimmt, und die Kräfte, die durch die begrenzende Wand oder von außen über diese Begrenzung auf dieses einwirken. Bei Reduzierung der Compliance von Pumpe und Druckwandler bestimmen vor allem Katheterlumen und –länge das Volumen; für die Compliance ist außerdem die Dehnbarkeit der Katheterwand, bestimmt durch Material und Wandstärke, von Bedeutung. Somit lässt sich die Messgenauigkeit einerseits durch die Verwendung möglichst dünnlumiger, kurzer und wandstabiler Katheter, andererseits durch eine höhere Perfusionsrate verbessern. [31]

Mit Beginn der 1980-er Jahre wurden statt der bisher üblichen Anordnung von maximal drei Kathetern mit einem Innendurchmesser von ≥ 1 mm auch mehrlumige Katheter mit kleinerem Innendurchmesser verwendet, wodurch bei einem Innendurchmesser von 0,6 mm 6 bis 8 Messkanäle realisiert werden konnten. [32-35] Zugleich kamen Katheter mit integrierten (intraluminalen) Druckwandlern zum Einsatz [36].

Die Messgenauigkeit wasserperfundierter Systeme hängt davon ab, ob der Druck an der Messöffnung des Katheters, der einer auf das durch die Messöffnung austretende Perfusat wirkenden

Kraft entspricht, verlust- und verzögerungsfrei zum Druckwandler weitergeleitet wird – reagiert das Messsystem aufgrund seiner Compliance zu träge auf eine Druckänderung, wird diese nur unvollständig und die Geschwindigkeit der Druckänderung zu langsam erfasst. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, die gemessen werden kann, lässt sich durch vollständige Okklusion der Messöffnung am Katheter ermitteln. Diese muss gleich oder höher der maximal zu erwartenden Druckanstiegsgeschwindigkeit im Ösophagus sein. Zur Beurteilung des tubulären Ösophagus liegt der Grenzwert bei 150 mmHg/s, für die kranialen Anteile und den pharyngo-ösophagealen Übergang, einschließlich des oberen Ösophagussphinkters (UES), bei 300 mmHg/s. Für die Beurteilung der „klassischen“ Motilitätsstörungen (Tab. 1) des Ösophagus und des LES sind 150 mmHg/s ausreichend. In dieser Größenordnung sollte auch die Messgenauigkeit eines Manometrieerätes liegen, welche sich durch die messbare Druckanstiegsgeschwindigkeit beschreiben lässt. [31,32] Zur Untersuchung der pharyngealen Peristaltik sind wasserperfundierte Manometriesysteme somit nur bedingt geeignet.

Die in den 1970-er und 1980-er Jahren verwendeten Gerätekombinationen und Katheter waren sehr unterschiedlich konfiguriert, was die Vergleichbarkeit der Untersuchungen einschränkte. Neben den über lange Zeit üblichen 3-Messpunkt-Verfahren waren ab 1980 verbesserte konfektionierte Messkatheter verfügbar, wie *miniature multilumen catheter* in Kombination mit einem *low compliance pneumohydraulic infusion system* der Firma Arndorfer Medical Specialities Inc., USA. [34,37] Dünneres Kathetermaterial ermöglichte bis zu 12 Messlumen von jeweils 0,63 mm Innendurchmesser, die zu einem Katheter mit einem Außendurchmesser von 2,5 mm zusammengefügt waren. Die Perfusion jedes Kanals erfolgte mit 0,4 ml/min, wobei Druckanstiegsgeschwindigkeiten von 100 mmHg/s realisierbar waren. [38,39]

Das in der klinischen Praxis eingesetzte Manometrieverfahren blieb bis zu Beginn der 2000-er Jahre die CM. Spechler und Castell fassten 2001, basierend auf den Befundmustern in der CM, die Motilitätsstörungen des Ösophagus in einer standardisierten Übersicht zusammen, welche bis heute als verbindlich gelten kann. Somit lassen sich die vier hauptsächlichen Funktionsstörungen (inadäquate Relaxation des LES, dyskoordinierte Motilität, Hyper- und Hypomotilität) anhand der in der CM gemessenen Parameter erfassen, durch Grenzwerte definieren und funktionell-klinischen Diagnosen zuordnen. (Tab. 1, 2 und Abb. 4) [3]

Tab. 1: Manometrische Befunde bei verschiedenen Motilitätsstörungen; nach [3]

	basaler Druck des LES	Relaxation des LES	Fortleitungsge- schwindigkeit	Kontraktions- amplitude
Achalasie	meist hoch, kann normal sein, selten niedrig	unvollständig	simultane oder keine Peristaltik	niedrig oder normal
atypische Stö- rungen der LES Relaxation	niedrig, normal oder hoch	inadäquat (unvollständig oder zu kurz)	zum Teil normale Peristaltik, kann simultane oder fehlende Sequen- zen haben	niedrig, normal oder hoch
isolierter hyper- tensiver LES	hoch	vollständig	normal	normal
diffuser Ösopha- gusspasmus	niedrig, normal oder hoch	vollständig	simultan (>10% der Schlucke)	normal oder hoch
Nussknacker- ösophagus	niedrig, normal oder hoch	vollständig	normal	hoch
ineffektive Öso- phagusmotilität	niedrig oder normal	vollständig	normal, simultan oder fehlend	niedrig bei >30% der Schlucke

Tab. 2: Normwerte der Ösophagusmanometrie; nach [3]

Ruhedruck des LES <i>basal LES pressure</i>	10–45 mmHg (in Atemmittellage in stationärer Durchzugstechnik) (<i>mid respiratory pressure measured by station pull through technique</i>)
Relaxation des LES beim Schlucken <i>LES relaxation with swallow</i>	vollständig (bis auf < 8 mmHg unter gastralem Druck) <i>complete (to a level <8 mm Hg above gastric pressure)</i>
Fortleitungsgeschwindigkeit <i>wave progression</i>	Peristaltik zwischen UES und LES (2-8 cm/s) <i>peristalsis from UES through LES at a rate of 2-8 cm/s</i>
Kontraktionsamplitude <i>distal wave amplitude</i>	30–180 mmHg (im Mittel über 10 Schlucke an 2 Messstellen, 3 und 8 cm oberhalb LES) (<i>average of 10 swallows at two recording sites positioned 3 and 8 cm above the LES</i>)

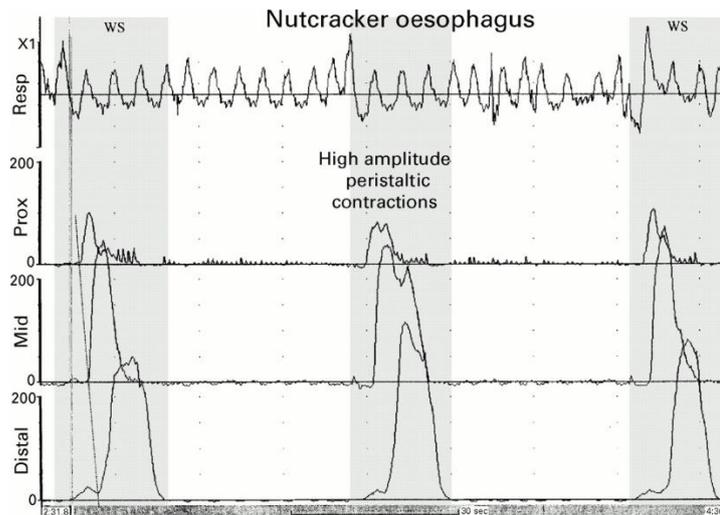


Abb. 4: Kurvenbild aus der CM, hier: Schluckvorgänge beim Nussknacker-Ösophagus mit Kontraktionsamplituden >200 mmHg, aber noch gerichteter Fortleitung; aus [3]

1.2.2 Hochauflösende Manometrie (*High Resolution Manometry, HRM*)

Mit der Erhöhung der Anzahl von Messpunkten hatte eine Entwicklung begonnen, die darauf abzielte, die „manometrischen Lücken“ zu schließen, welche bei der CM aufgrund der geringen Messpunktdichte vorhanden sind; beispielsweise können bei zu großem Messpunkt- abstand segmentale Störungen der Peristaltik übersehen werden. [41] Mit der weiteren Verbesserung der Messtechnik, insbesondere des Kathetermaterials (jetzt häufig Silikon) wurde die *Micromanometry* ermöglicht, bei welcher Perfusionskatheter mit kleineren Lumina und geringerer Perfusionsgeschwindigkeit zum Einsatz kamen [42], zum Beispiel Katheter mit einem Außendurchmesser von 4 mm und 18 Kanälen mit einem Innendurchmesser von 0,4 mm und einer Perfusionsrate von 0,08 ml/min [43]. Für kleine Kinder, bei denen der Katheterdurchmesser aufgrund der anatomischen Verhältnisse limitiert ist, wurden 5- und 10-lumige Katheter mit einem Außendurchmesser von 2 mm und Innendurchmesser von 0,35 mm entwickelt. Eine Perfusionsrate von 0,025 ml/min ermöglichte Druckanstiegsgeschwindigkeiten von 100 mmHg/s, bei 0,1 ml/min wurden 330 bzw. 224 mmHg/s erreicht. [44] Im Jahr 2000 publizierten Clouse et al. topografische Messungen mit 21 Kanälen (Innendurchmesser 0,5mm, Perfusion 0,28ml/min, Druckanstiegsgeschwindigkeit >300mmHg/s). Die hierdurch gestiegene Auflösung ermöglichte eine höhere Treffsicherheit beim Nachweis von inkompletter Relaxation des LES und Achalasie sowie aperistaltischen Motilitätsstörungen. [45] Eine Druckmessung in Abständen von 1cm über eine Länge von 20cm ermöglichte eine nahezu vollständige Topografie des Ösophagus während des Schluckvorgangs. Clouse et al. waren eine der ersten Arbeitsgruppen, die Messungen mit einer so hohen Auflösung durchführten. [46] Mit dieser Messpunktdichte war es möglich, Motilitäts-

störungen zu detektieren, welche der CM entgehen, zum Beispiel Dysfunktionen beim Ösophagusspasmus und lokalisierte Störungen der Peristaltik. Fox et al. verwendeten hierfür Silikonkatheter mit 4mm Außendurchmesser und 21 bzw. 32 Kanälen mit 0,5mm Innendurchmesser, wodurch der Messpunktabstand im LES auf 1cm und im tubulären Ösophagus auf 1,5 bzw. 1,3cm verringert wurde. [47] Durch die technische Weiterentwicklung der Perfusionskatheter hin zu dünneren Lumina der einzelnen Kanäle konnte nicht nur eine größere Zahl von Messpunkten realisiert, sondern zugleich die Compliance der Messkanal-Druckwandler-Einheiten durch Reduktion des Totraumvolumens verringert werden.

Ein messtechnisches Problem bei zu geringer Messpunktdichte besteht ebenfalls bei der Untersuchung des LES bzw. im ösophagogastralen Übergang (*esophagogastral junction, EGJ*), wenn der Katheter aufgrund von Atembewegungen oder des *Shortenings* der Speiseröhre beim Schlucken seine Position verändert und aus der Sphinkterzone herauswandert. Bereits 1976 stellten Dent et al. den Sleeve-Sensor vor, einen über mehrere Zentimeter längsorientierten, mit einer Membran verschlossenen perfundierten Sensor, der den Summationsdruck über seine gesamte Länge erfasste, wodurch ein Gleiten des Sensors während der Messung kompensiert wurde. [48] Als eine vergleichbare Lösung wurde 1991 von Gotley et al. das *Sphinctometer* publiziert, ein 6,3 cm langes, ölgefülltes Kathetersegment, das einen Microtransducer enthielt. [49] Mit den seit 2000 verfügbaren MRM-Kathetern konnte durch die größere Messpunktdichte mit einem Abstand im LES von $\leq 0,5$ cm auch dieses Problem gelöst werden.

Der Begriff *Hochauflösende Manometrie* wurde etwa seit dem Jahr 2000 geprägt. Trotz der vorangehend beschriebenen technischen Verbesserungen, die eine Erhöhung der Messpunktzahl ermöglichten, limitierten der Außendurchmesser der Perfusionskatheter und die durch das Perfusat entstehende Volumenbelastung des Ösophagus eine weitere Steigerung. Zunehmend kamen solid-state-Katheter (elektronische Katheter mit intrakorporalen, direkt am Katheter sitzenden Druckwandlern) zum Einsatz. Bei solid-state-Kathetern ist der Außendurchmesser weniger von der Anzahl der Messkanäle abhängig. Auch wenn der verbreitete Einsatz von solid-state-HRM-Kathetern in der klinischen Praxis erst in den letzten 10 Jahren erfolgte, wurden vereinzelt schon wesentlich früher intrinsische Miniaturdruckwandler verwendet, vor allem in Lokalisationen, die einer Perfusionsmanometrie nicht zugänglich sind, wie z.B. im Duodenum. [1,3,21-23,50-52] Im ersten Dezennium unseres Jahrhunderts wurden zahlreiche HRM-Untersuchungen durchgeführt, die u.a. der Gewinnung von Normalwerten für den distalen Ösophagus und den LES sowie der Re-evaluation von Motilitätsstörungen dienten. Verwendet wurden hierbei überwiegend solid-state-Katheter mit einem Außendurchmesser von 4mm und 36 zirkumferentiellen Sensoren. (Abb. 5) Es konnten Druckanstiegsgeschwindigkeiten bis 6000mmHg/s gemessen werden. [53,54] Publiziert wurden Normalwerte für den distalen Ösophagus 2006 von Ghosh et al. [53], im gleichen Jahr für den LES von Pandolfino et al. [54].

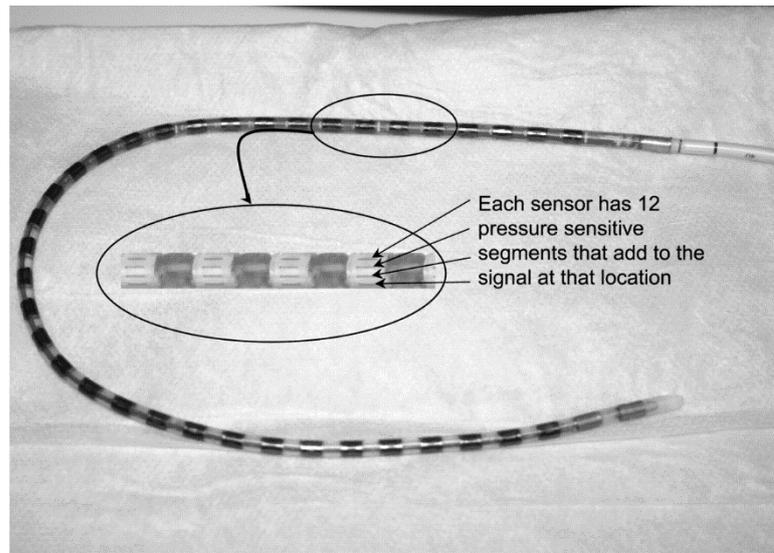


Abb. 5: Solid-state-HRM-Katheters (Sierra Scientific Instruments, USA) mit 36 Sensoren, jeder Sensor bestehend aus 12 radiär angeordneten Elementen auf einer Länge von 5mm, Messpunkt Abstand 1cm. Abbildung aus einer der ersten Publikationen über HRM-messungen mit solid-state-Kathetern von Pandolfino et al. 2006 [54]

Es folgte bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Vielzahl von Studien mit HRM zu sämtlichen Funktionsstörungen des Ösophagus. In der EM setzte sich dabei die Verwendung von solid-state-Kathetern gegenüber der Wasserperfusion durch. Aufgrund des diagnostischen Informationszuwachses im Vergleich zur CM wurde die HRM bereits vor 10 Jahren zum integrativen Bestandteil der modernen Funktionsdiagnostik des Ösophagus und gilt mittlerweile als *state-of-the-art*-Verfahren.

Aufgrund der großen Anzahl von Messpunkten (22-36) in der HRM – gegenüber 6-8 in der CM – und der damit erreichten Messpunktdichte von ≤ 1 cm war es nun erstmalig möglich, Integrale über den Druckverlauf entlang des Ösophagus zu berechnen und diese in Form farbcodierter Topogramme darzustellen. Der höhere Informationsgehalt gegenüber zweidimensionalen Kurven führte zu neuen Parametern in der EM, für welche sowohl Inhalte, als auch Normwerte definiert werden mussten. Anhand dieser Parameter erfolgte eine Neuklassifizierung der Motilitätsstörungen des Ösophagus, die sog. Chicago-Klassifikation, welche in ihrer aktuellen Version als *The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0* 2015 publiziert wurde. [5] An der Interpretation der HRM-Parameter und der praktischen Umsetzung in der klinischen Diagnostik wird bis in die heutige Zeit gearbeitet. [55-57] Die Messgrößen der HRM und der Vergleich zwischen HRM und CM sind in Tabelle 3 (Seite 19), 4 (Seite 20) und 7 (Seite 32) dargestellt.

1.2 Zielstellung

Ausgehend von den umfangreichen eigenen positiven Erfahrungen in der klinischen Anwendung der Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus war es das Ziel zu prüfen, ob die Gasperfusionsmanometrie hinsichtlich der gemessenen Parameter und der daraus abgeleiteten Diagnosen im Vergleich mit den etablierten Manometrie-Methoden wie Wasserperfusions- und solid-state-Manometrie gleichwertig ist. Da die in der EM gemessenen Werte methodenabhängig sind, sollten dazu valide, für einen Methodenvergleich erforderliche Normwerte ermittelt werden. Eine entscheidende Frage bei der Anwendung war, ob die Gasperfusionsmanometrie hinsichtlich des Patientenkomforts Vorteile bietet. Eine weitere Fragestellung beschäftigte sich mit der Möglichkeit dieser Methode, Messungen unter dynamischen Bedingungen wie sich bewegenden und ihre Körperposition ändernden Personen durchführen zu können. Die Zusammenschau dieser Untersuchungen sollte klären, ob die Gasperfusionsmanometrie insgesamt eine sinnvolle Alternative als HRM, der in den letzten zehn Jahren international etablierten Manometriemethode, darstellt. Zusätzlich sollten die Voraussetzungen geschaffen werden, ein HRM-Gerät zu entwickeln, welches – im Vergleich zu teuren solid-state-Kathetern – mit der kostengünstigen Gasperfusion betrieben werden kann.

2. Diskussion

2.1 Die Ösophagusmanometrie mit gasperfundierten Kathetern

2.1.1 Die Gasperfusionsmanometrie mit Helium

Die Arbeit wurde im Journal *Open Medicine* (früher *Central European Journal of Medicine*) unter dem Titel *Höhne S, Arndt M, Hesse V: The esophageal manometry with gas-perfused catheters. Open Med 2018; 13: 232-236* publiziert.

Die Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus mit Helium wurde am Universitätsklinikum Halle - seit den grundlegenden Arbeiten über die Eignung von Helium zur intrakorporalen Druckmessung des österreichischen Medizinerphysikers Peter Rehak [4,58-64] - über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren in der klinischen Routine eingesetzt. Die verwendete Geräteanordnung einschließlich der einzustellenden physikalischen Parameter, wie Gasvordruck und Perfusionsrate, basierten dabei auf den von Rehak im Laborversuch ermittelten Werten. Die Perfusionsvorrichtung war zunächst Eigenbau unter Beachtung der technischen Voraussetzungen für eine exakte Druckmessung mit Helium, insbesondere der *kritischen Düse* [4,58], welche aufgrund ihres geringen Strömungsquerschnitts bei hohem Gasvordruck einen konstanten Perfusionsstrom gewähr-

leistet. Im weiteren Verlauf gelangte ein von der Firma Medizintechnik Wadewitz, Leipzig, entwickeltes und für den deutschen Markt zugelassenes Gerät UMS 5e (Universelles Manometriesystem) [65] zum Einsatz. (Abb. 6) Dieses Manometriesystem arbeitete mit der Technologie der Heliumperfusion, wie sie von Rehak beschrieben worden war, und konnte neben der Ösophagusmanometrie auch für urodynamische und anorektale Untersuchungen eingesetzt werden. Die Datenauswertung erfolgte mit PC/Laptop unter Verwendung der Manometriesoftware von Medtronic GmbH, Düsseldorf.



Abb. 6: Universelles Manometriesystem UMS 5e, Medizintechnik Wadewitz, Leipzig [65]

Obwohl die Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus - nach unserer Einschätzung und Erfahrung - bei über 2700 Patienten mit Erfolg und hohem Komfort für Patienten und Untersucher eingesetzt wurde und dabei therapierelevante Diagnosen gestellt werden konnten, war die Interpretation der Ergebnisse lediglich empirisch begründet. Ungeachtet einer exakten, standardisierten Untersuchungsdurchführung und der CE-Zertifizierung bzw. MPG-Zulassung blieb ein Vergleich mit anderen manometrischen Untersuchungsverfahren insbesondere hinsichtlich der dort gewonnen Normwerte nur eingeschränkt möglich.

Der direkte Vergleich zweier Methoden des gleichen invasiven Verfahrens an ein-und demselben Patienten ist problematisch, da hierfür entweder simultan zwei Messsonden durch Nase und Mund platziert werden oder zwei Messungen nacheinander erfolgen müssten. Deshalb kamen zunächst

zwei Möglichkeiten in Betracht, um die diagnostische Relevanz der mittels Gasperfusionsmanometrie erhobenen Befunde zu bewerten:

1. Vergleich des eigenen, mittels Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus untersuchten Patientenkollektivs mit Kollektiven, welche mit der Wasserperfusionsmanometrie oder der elektronischen solid-state-Manometrie untersucht worden sind, hinsichtlich der gemessenen Parameter, der erhobenen Befunde und der daraus erstellten Diagnosen. Hierfür war es erforderlich, Patientenkollektive mit gleichen klinischen Symptomen oder identischen Diagnosen heranzuziehen.
2. In-vitro-Untersuchungen zum direkten Vergleich verschiedener Manometriemethoden, wobei zu berücksichtigen ist, dass gemessene Drücke immer methodenabhängig sind. Eine wesentlich die Messgenauigkeit beeinflussende Größe stellt die Druckankopplung dar, also die Übertragung der Druckänderung an einem bestimmten Ort durch Änderung der Kraft, welche auf einen Druckwandler ausgeübt wird, um von diesem in ein elektrisches Signal umgewandelt zu werden. Dieser Vorgang erfolgt nicht verlustfrei, in der Perfusionsmanometrie geht durch die Weiterleitung der auf das Perfusionsmedium wirkenden Kraft Energie verloren, bedingt durch die physikalischen Eigenschaften des Perfusionsmediums selbst und durch die Materialeigenschaften des Messkatheters. Neben dem Totraumvolumen von Katheter und Druckwandler besitzt die Konstanz des Perfusionsstroms (= kinetische Energie) Einfluss auf die Messgenauigkeit.

2.1.2 Ergebnisse der Ösophagusmanometrie an Patienten 1986-2014 und kritische Bewertung vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklung der Ösophagusmanometrie

Im Zeitraum von 1986 bis 2014 wurden mittels Gasperfusionsmanometrie über 2700 Untersuchungen an Patienten durchgeführt. Die retrospektive Auswertung der Ergebnisse bedingte aufgrund der heterogenen Datenerfassung und –archivierung über einen Zeitraum von 29 Jahren die Anwendung weniger, dafür konsequent angewandter Ein- bzw. Ausschlusskriterien: In die Auswertung einbezogen wurden nur diejenigen Untersuchungen, die als Originalaufzeichnung vorlagen und bei denen eine vollständige Dokumentation der Patientendaten, insbesondere hinsichtlich der klinischen Symptomatik, vorhanden war. Ausgeschlossen wurden Messungen, bei denen die Patientenakten insbesondere hinsichtlich der Angaben zur Beschwerdesymptomatik und zum Behandlungsverlauf unvollständig waren. Es verblieben entsprechend der Kriterien 1700 ösophagusmanometrische Messungen, womit im Vergleich zu anderen Studien, wie z.B. in der Übersichtsarbeit zur Achalasie von Pandolfino et al. 2015 und im Lyon Consensus bzgl. Gastroösophagealer Refluxkrankheit (*gastroesophageal reflux disease, GERD*) von Gyawali et al. 2018 eine sehr große Untersuchungsanzahl ausgewertet werden konnte. Die dort ausgewerteten Zahlen betragen im Median 54 (34-201) bzw. 39 (7-116) Patienten. [66,67].

1028 unserer Patienten hatten seit 1993 zusätzlich eine 24-Stunden-pH-Metrie oder -Impedanz-pH-Metrie erhalten. Die Messvorrichtung beinhaltete unberücksichtigt technischer Modifikationen während des Beobachtungszeitraums bei jeder Untersuchung die drei wesentlichen apparativen Komponenten: 1. ein Heliumreservoir mit Gasdruckreduzierventil und *kritischer Düse*, die aufgrund ihrer Geometrie einen konstanten, nur vom Vordruck abhängigen Perfusionsstrom gewährleistete, 2. extracorporale Druckwandler und 3. einen im Ösophaguslumen platzierten Perfusionskatheter. Bei jedem Patienten wurde jeweils ein Ruhedruckprofil des Ösophagus in der *pull-through*-Technik (Durchzugsmanometrie) erstellt und eine Evaluierung der Ösophagusmotilität beim Schluckakt vorgenommen. Die Erfassung der Druckänderungen wurde als CM mit Ableitung und grafischer Darstellung örtlich und zeitlich zugeordneter Druckkurven durchgeführt, deren Auswertung überwiegend manuell durch einen Untersucher und z.T. halbautomatisch erfolgte.

Die Ergebnisse der EM und der 24-Stunden-pH-Metrie wurden in Bezug auf die klinischen Symptome und Indikationen zur Manometrie analysiert und unter Einbeziehung weiterer endoskopischer und sonografischer Untersuchungsergebnisse korreliert. Zum Untersuchungszeitpunkt lag von allen Patienten das Einverständnis zur EM vor; für die retrospektive Auswertung wurden die Patientendaten anonymisiert.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 54 Jahre, 53% waren weiblich, 47% männlich. Die Indikationen für die 24-Stunden-pH-Metrie verteilten sich wie folgt (Mehrfachnennungen möglich): refluxassoziierte Symptome (GER-S) 79,2% (davon Refluxösophagitis 16,8%, Hiatushernie 27,1%), Dysphagie 6,3% und Achalasie 1,2%. Die Indikationen für die EM waren: GER-S 58,5% (davon Refluxösophagitis 12,7%, Hiatushernie 22,9%), Dysphagie 12,4% und Achalasie 8,9%. Tendenziell lässt sich erkennen, dass der Schwerpunkt der 24-Stunden-pH-Metrie mehr bei den typischen GER-Patienten lag, bei der Manometrie bei den Patienten mit gestörter propulsiver Ösophagusmotilität. Die Ösophaguslänge (Ösophaguskörper mit UES und LES) betrug $21,9 \pm 2,69$ cm ($n=1521$) und korrelierte mit Geschlecht und Körpergröße, jedoch nur gering mit dem BMI. In der 24-Stunden-pH-Metrie fand sich ein pathologischer DeMeester-Score ($>14,7$) bei 41,8% (Hiatushernie 61,6%, Achalasie 23,1%), unabhängig von der klinischen Symptomatik oder der Untersuchungsindikation. Bei übergewichtigen Patienten war der Anteil des pathologischen DeMeester-Scores deutlich höher (52,3%). Der Ruhedruck des LES betrug bei allen Patienten $11,9 \pm 10,3$ mmHg ($n=1608$), in der GER-S Gruppe $8,9 \pm 5,94$ mmHg ($n=957$) und ohne GER-S $16,4 \pm 12,79$ mmHg ($n=651$). Bei Patienten mit Hiatushernie lag der Ruhedruck bei $8,4 \pm 7,08$ mmHg ($n=389$), ohne Hiatushernie bei $12,9 \pm 10,52$ mmHg ($n=1311$), bei Patienten mit dem Symptom Dysphagie bei $14,4 \pm 13,41$ mmHg ($n=206$), mit Achalasie bei $26,8 \pm 14,03$ mmHg ($n=147$). Die Differenzen der LES-Druckwerte waren aufgrund der großen Streuung nicht signifikant.

Der Relaxationsdruck betrug bei Patienten mit Achalasie $20,0 \pm 10,93$ mmHg, ohne Achalasie $8,3 \pm 5,77$ mmHg. Bezogen auf den LES Ruhedruck bedeutete das mit vs. ohne Achalasie einen signifikant unterschiedlichen Druckabfall von $49 \pm 33,2\%$ vs. $94 \pm 12,7\%$ ($n=118$ vs. $n=1328$; $p < 0,05$).

Motilitätsstörungen waren mit GER-S in 40% der Fälle nachweisbar ($n=681$), ohne GER-S in 61%. Bei den Patienten, welche in der 24-Stunden-pH-Metrie einen pathologischen DeMeester-Score $>14,7$ aufwiesen ($n=603$), betrug der Anteil mit Motilitätsstörungen 51%, bei Achalasie ($n=84$) 88%, bei allen übrigen ($n=968$) nur 44%. Bei Achalasie bestanden die Motilitätsstörungen zu 50% in einer ineffektiven Motilität (mit einem Anteil von über 30% hypotoner Kontraktionen <30 mmHg).

Im aktuellsten Strategiepapier zur Diagnostik bei GERD, dem *Lyon Consensus* publiziert in *Gut* 2018 [67], wurden die diagnostischen Kriterien für einen pathologischen GER neu definiert und gewichtet. GERD gilt als gesichert, wenn eine höhergradige erosive Ösophagitis, ein langstreckiger Barrett-Ösophagus oder peptische Strikturen oder eine Säureexpositionszeit des distalen Ösophagus $>6\%$ vorliegen. Endoskopie und 24-Stunden-pH-Metrie oder -Impedanz-pH-Metrie stellen die hierfür geeigneten Verfahren dar. Die manometrische Untersuchung dient vor allem dem Nachweis eines hypotonen LES, einer Hiatushernie oder einer Hypomotilität des Ösophagus. Die wichtigste für einen GER ursächliche Pathologie stellt ein insuffizienter ösophagogastraler Übergang (*esophagogastral junction, EGJ*) dar. Hierbei kann in der HRM die anatomische Lagebeziehung zwischen LES und Hiatus (*crural diaphragm, CD*) dargestellt werden. Eine Dissoziation beider Druckzonen bewirkt ein Absinken des Ruheverschlussdrucks und begünstigt damit einen GER. In vorliegender retrospektiver Analyse konnte dieser Umstand nicht berücksichtigt werden, da in der CM lediglich der Summationsdruck im Bereich des EGJ erfasst wurde und in vorliegender Arbeit als LES Ruhedruck bezeichnet wird und dem in der jüngeren Literatur verwendeten Begriff des *LES basal pressure* gleichgesetzt wird. Des Weiteren ermöglicht die HRM eine simultane „lückenlose“ Druckmessung über die gesamte Länge des EGJ, was wiederum die Berechnung der Barrierefunktion als Integral über diesen Weg erlaubt. Das *EGJ contractile integral (EGJ-CI)* ist aufgrund dieser Mehrinformation nur bedingt mit dem in der CM gemessenen LES Ruhedruck vergleichbar. Eine im Konsensuspapier enthaltene Metaanalyse widerspiegelt den diagnostischen Stellenwert des EGJ-CI und damit die Bedeutung der Barrierefunktion des EGJ, denn in allen aufgeführten Studien war der EGJ-CI bei GERD signifikant niedriger als in Kontrollgruppen. Wenn auch ohne statistische Signifikanz, war der LES Ruhedruck bei unseren Messungen bei Patienten mit GER-S deutlich niedriger als ohne GER-S ($8,9 \pm 5,94$ mmHg vs. $16,4 \pm 12,79$ mmHg). Der für CM angegebene Normalwert für den LES Ruhedruck beträgt 10-25 mmHg [3]. Verglichen hiermit liegen die mit der Gasperfusionsmanometrie gemessenen Drücke generell eher im unteren Normbereich: Patienten, diagnoseunabhängig $11,9 \pm 10,3$ mmHg

(n=1608); gesunde Probanden $13,6 \pm 4,17$ mmHg (n=30), Vergl. Tab. 5. Der Stellenwert von Motilitätsstörungen für die Entstehung eines GER liegt in der dadurch eingeschränkten Clearancefunktion des Ösophagus, dementsprechend fanden wir jene bei 40% der Patienten mit GER-S. Die Bedeutung der Motilitätsstörungen bei GERD wird auch im Konsensuspapier hervorgehoben [67].

Allerdings waren Motilitätsstörungen auch bei 61% aller anderen Patienten und damit sogar noch häufiger nachweisbar, was vor allem durch den Anteil von Achalasie-Patienten in unserem Patientengut bedingt sein dürfte; bei diesen waren in 88% der Fälle Motilitätsstörungen nachweisbar, darüber hinaus ein definitionsgemäß signifikant erhöhter Relaxationsdruck. Dies entspricht auch den grundsätzlichen Aussagen des aktuellsten Konsensuspapiers von 2017 zur Diagnostik und Therapie von Motilitätsstörungen, insbesondere bei Achalasie [68]. Allerdings bezieht sich auch dieser Artikel auf die diagnostischen Möglichkeiten der HRM. Hierin liegt die eingeschränkte Vergleichbarkeit unserer Daten mit aktuellen Zahlen, die auf Anwendung der *Chicago Classification* basieren, begründet. Das Konsensuspapier weist auf die Vorteile der HRM zum Nachweis und der weitergehenden Differenzierung verschiedener Stadien der Achalasie hin, was mit der CM bisher nicht möglich war:

- Charakterisierung der Achalasie-Subtypen mit sicherer Prognose und Beurteilung der Therapieergebnisse
- Etablierung einer Hierarchie von Motilitätsstörungen, basierend auf der Wahrscheinlichkeit, dass diese Symptome verursachen oder den Bolustransport beeinträchtigen
- Unterscheidung zwischen dem distalen Ösophagusspasmus und einer ösophagealen Druckerhöhung (*panesophageal pressurization*) und schnellen Kontraktionswellen (*rapid contractions*) durch die Messung der distalen Latenzzeit (*distal latency*)

Die mittlere Inzidenz der Achalasie bewegt sich in industrialisierten Ländern zwischen 1 und 3/100.000 und ist damit häufiger als bisher angenommen; die Prävalenz erreicht mit starken regionalen Schwankungen etwa 15/100.000, teilweise deutlich mehr. [66,69-71] Verglichen damit beträgt die Prävalenz für GERD – z.B. in Nordamerika 18,1-27,8% – etwa das 1000-fache, lediglich in Ostasien liegt sie unter 10%. [72,73] Diese Relationen widerspiegeln auch die Untersuchungsindikationen, die bei den Patienten in vorliegender Studie gestellt worden sind. Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit der aktuellsten – der mittlerweile selten gewordenen – Publikationen zur CM von 2017, so lässt sich bei der Häufigkeit nachgewiesener Motilitätsstörungen eine nahezu vollständige Übereinstimmung feststellen. Die Ergebnisse, von Peixoto et al. vs. eigene, sind wie folgt: mittleres Alter der Patienten 53 Jahre vs. 54 Jahre, ineffektive Motilität 45% vs. 47%, diffuser ösophagealer Spasmus 5% vs. 5% und Achalasie 25% vs. 25%. [74]

2.1.3 Methodenvergleich in vitro und In-vivo-Pilotstudie

Da der diagnostische Wert einer manometrischen Untersuchungsmethode wie der EM in erster Linie von ihrer Messgenauigkeit abhängt, führten wir in den vergangenen Jahren Vergleichsmessungen in vitro durch, wobei unterschiedliche Katheterkonfigurationen und Geräteeinstellungen angewandt wurden. (S. 22 ff.) Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ist an dieser Stelle nicht möglich, da nach unserem Wissen keine Publikationen zu diesem Thema vorliegen, welche die Gasperfusionsmanometrie berücksichtigen.

Es existieren jedoch in-vivo-Untersuchungen, die solid-state-Manometrie und Wasserperfusionsmanometrie vergleichen [75,76]. Ausgewählte Ergebnisse sollen – auch wenn unterschiedliche Perfusate eingesetzt werden – hier aufgeführt werden, da generell einige konstruktiv bedingte Unterschiede zwischen solid-state Kathetern und Perfusionskathetern bestehen, z.B. hinsichtlich des Einsatzes intra- oder extrakorporaler Druckwandler und der unilokulären oder zirkumferentiellen Anordnung der Messpunkte am Katheter. Die bisher publizierten Ergebnisse sind nicht einheitlich, weisen aber auf eine grundsätzliche Vergleichbarkeit beider Methoden hin, wobei deutlich wird, dass nicht der einzelne Messwert, sondern die komplexe Zusammenschau aller Werte einer Messung für ihre Bewertung ausschlaggebend ist. An Probanden durchgeführte Messungen mit solid-state Katheter vs. Wasserperfusion zeigten, dass der mit solid-state Katheter gemessene LES Ruhedruck höher war ($23,3 \pm 12,6$ vs. $15,0 \pm 7,1$ mmHg, $p=0,003$), das traf auf 70% der Probanden zu, während die Drücke im distalen Ösophagus keine Unterschiede zeigten. Möglicherweise ist dieser Effekt durch die zirkumferentielle Druckaufnahme beim solid-state Katheter im Gegensatz zur seitständigen unilokulären Messöffnung beim Wasserperfusionskatheter zu erklären. [75] In einer anderen Vergleichsstudie waren signifikante Unterschiede zwischen beiden Methoden für einzelne Größen in der topografischen und Motilitätsmessung nachweisbar, wobei diese auch abhängig von den geschluckten wässrigen oder dickflüssigen Boli (*wet swallows* und *jelly pocket swallows*) waren. Trotzdem zeigte sich eine weitgehend gute Konsistenz der Parameter. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. [76] Interessant für Rückschlüsse auf die Gasperfusionsmanometrie sind die im ersten Teil der Tabelle abgebildeten Parameter, die auch in der CM gemessen werden.

Tab. 3: Differenzen der Motilitätsmessung und der Messung der topografischen Parameter nach der *Chicago Classification* zwischen 22-Kanal Wasserperforationsmanometrie und 36-Sensor solid-state Manometrie, Tabelle modifiziert nach [76]

	22-channel WPM	36-sensor SSM	Z value	P	swallows
LES proximal margin (cm)	41.5(38-43)	42(39-43)	-2.11	0.035	wet
LES length (cm)	4(4-4)	3.5(3-4)	0.00	1.000	wet
LES rest pressure (mmHg)	13.5(10-21)	16.5(14-22.5)	-1.69	0.091	wet
LES relax ratio (%)	97.5(92-98.5)	84(77-88.5)	-2.20	0.028	wet
Distal esophageal body contraction intensity (mmHg)	68.5(40-85.25)	80(50-126.5)	-1.88	0.060	wet
Distal esophageal body contraction duration (s)	3.85(2.9-4.2)	3.7(3.4-4.525)	-1.18	0.23	wet
LES relax ratio (%)	94.5(89-95.75)	83(77-88)	-2.805	0.005	jelly pocket
Distal esophageal body contraction intensity (mmHg)	72(46-103.5)	100(70-144.25)	-1.883	0.060	jelly pocket
Distal esophageal body contraction duration (s)	3.2(3-4.15)	3.9(3.3-5.4)	-1.785	0.074	jelly pocket
Proximal esophageal body contraction intensity (mmHg)	51.5(38-57.75)	69.5(42-78)	-1.611	0.107	jelly pocket
Proximal esophageal body contraction duration (s)	3.05(2.6-3.275)	3.2(2.5-3.325)	-0.432	0.665	jelly pocket
CFV in wet swallow (cm/s)	7.25(6.325-9.25)	8.15(5.8-10.7)	-1.34	0.182	wet
DCI in wet swallow (mmHg.s.cm)	636.5(344.8-1186)	887.5(347.5-1607)	-1.84	0.065	wet
IRP in wet swallow 4 s (mmHg)	7.5(4-8.25)	13(7.75-16.25)	-2.05	0.041	wet
CFV in jelly pocket swallow (cm/s)	5.45(4.775-6.025)	5.15(3.625-7.275)	-0.236	0.814	jelly pocket
DCI in jelly pocket swallow (mmHg.s.cm)	817(587-1148)	1305(797.3-1732)	-1.883	0.060	jelly pocket
IRP 4 s in jelly pocket swallow (mmHg)	3.5(3-6.75)	9.5(5-12.5)	-1.788	0.074	jelly pocket

Eine weitere Untersuchung an Probanden ergab eine akzeptable (*fair*) Übereinstimmung für IRP4s, aber eine nur geringe (*slightly*) für den EGJ Ruhedruck (*EGJ resting pressure*). Für den distalen Ösophagus ergaben sich folgende Beziehungen: eine sehr gute (*almost perfect*) Übereinstimmung für DCI, eine hinreichende (*moderate*) Übereinstimmung für CFV und DL. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. [77]

Tab. 4: Ösophageale und EGJ Parameter, gemessen mittels Wasserperfusions- und solid-state-HRM; modifiziert nach [77]

	Solid-state-HRM		Wasserperfusions- HRM		Korr.
	MW (SD)	5-95 Perz.	MW (SD)	5-95 Perz.	
EGJ Parameter					
p (min), mmHg	14,7 (8,3)	3,0 – 31,2	11,6 (8,1)	3,0 – 29,8	0,16
IRP4s, mmHg	7,9 (5,1)	2,0 – 15,5	8,1 (4,8)	1,0 – 18,8	0,39
Ösophagusparameter					
DCI, mmHg*s*cm	1092 (1019)	178 – 2828	1189 (1023)	142 – 3674	0,90
CFV, cm/s	3,9 (0,9)	2,9 – 5,9	4,4 (1,1)	3,0 – 6,6	0,49
DL, s	6,9 (0,9)	5,4 – 8,5	7,4 (0,8)	6,2 – 8,7	0,50
IBP, mmHg	2,9 (2,6)	0,0 – 7,9	5,7 (3,5)	0,0 – 12,0	-0,07

Korr. = Korrelation; Perz. = Perzentile

p, Ruhedruck; IRP4s, integrated relaxation pressure; DCI, distal contractile integral; CFV, contractile front velocity; DL, distal latency; IBP, intrabolus pressure

Das Fazit aus den vorliegenden Ergebnissen vergleichender Untersuchungen von solid-state- und Wasserperfusionsmanometrie ist, dass methodenbedingt unterschiedliche, z.T. auch signifikant verschiedene Werte, für einzelne Parameter gemessen werden können, beide Methoden jedoch trotzdem mit ausreichender Genauigkeit vergleichbar sind und somit hinsichtlich ihrer diagnostischen Valenz als konsistent betrachtet werden können. [76] Bei moderater bis sehr guter Übereinstimmung der Mehrzahl gemessener Parameter sind beide Methoden für die klinische Anwendung geeignet. Die unterschiedlichen Messergebnisse bestätigen die Notwendigkeit, für jedes Manometriesystem eigene Normalwerte zu bestimmen. [77]

Für die Gasperfusionsmanometrie ergibt sich daraus hinsichtlich ihrer physikalischen und messtechnischen Eigenschaften, dass die Perfusionsmanometrie generell auch für die HRM geeignet

ist. Dass die Gasperfusion möglicherweise sogar messtechnische Vorteile gegenüber der Wasserperfusion bietet, wurde bereits im Rahmen einer Promotionsarbeit an unserer Klinik nachgewiesen, dass in einem geschlossenen, wassergefüllten System durch Kompression erzeugte Druckanstiege mittels Gasperfusionsmanometrie mit signifikant höheren Druckanstiegsgeschwindigkeiten registriert werden können als mit Wasserperfusionsmanometrie ($p < 0,001$). [78] Inwiefern Gas (Helium) als Perfusionsmedium in der HRM eingesetzt werden kann, hängt davon ab, ob die Messgenauigkeit derjenigen der solid-state-Manometrie entspricht und ob Helium aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften als Perfusionsmedium Wasser überlegen ist. Zunächst bleibt davon die Frage davon unberührt, ob die Gasperfusionsmanometrie auch der solid-state-Manometrie vorzuziehen ist, und wenn ja, unter welchen Voraussetzungen. Weitere entscheidende Aspekte sind, wie sicher und komfortabel das Handling in der klinischen Anwendung ist und wie hoch die Anschaffungs- und Betriebskosten im Vergleich mit der solid-state-Manometrie sind.

Da der Einsatz mehrerer invasiver Untersuchungsverfahren zum Methodenvergleich an ein und demselben Patienten ethisch problematisch ist, da die Untersuchung simultan mit zwei Kathetern oder ohne medizinische Notwendigkeit mehrfach durchgeführt werden müsste, sollte die Validierung der Messgenauigkeit in erster Linie in vitro erfolgen. Wir haben dazu in den letzten Jahren Vergleichsmessungen unter Laborbedingungen durchgeführt, u.a. simultane statische Messungen und durch Erzeugung von Druckanstiegen unterschiedlicher Intensität und Geschwindigkeit. Die Simulation der dynamischen Druckverhältnisse ist im Ösophagus als muskulärem, „halboffenem“ Hohlorgan im Labor nur eingeschränkt möglich.

Bei Verwendung eines komprimierbaren Perfusionsmediums ist die Bereitstellung eines konstanten Perfusionsstroms, über den es möglich ist, Veränderungen des Widerstands als eine Änderung der dem Perfusionsstrom entgegen gerichteten Kraft möglichst verlustfrei zum Druckwandler weiterzuleiten, notwendig. Die Erzeugung eines konstanten Perfusionsstroms stellt somit für die Gasperfusionsmanometrie die Schlüsselfrage dar und ist durch das konstruktive Prinzip der *kritischen Düse* gelöst worden. In einer Düse mit möglichst geringem Querschnitt kann ein Gas maximal Schallgeschwindigkeit erreichen, der Perfusionsstrom (Stoffmenge) hängt dann lediglich vom Vordruck des Gases an der Düse ab. Das setzt voraus, dass der Vordruck mindestens doppelt so hoch gegenüber dem Druck nach der Düse ist. [4, 58-64]

Des Weiteren gilt es, den Perfusionsstrom möglichst verlustfrei bis zur Messöffnung am Ende eines Messkatheters aufrechtzuerhalten; je höher die Energie des Perfusionsstroms ist und je kleiner der Raum, in dem sich das Gas ausbreiten kann, desto eher wird man dieser Forderung gerecht werden. Da die Energie des Perfusats im Wesentlichen die kinetische Energie seiner Moleküle ist – denn für die Energieübertragung ist nicht der Volumenstrom, sondern der Massestrom, d.h. die bewegte Stoffmenge, entscheidend – stellt der Flow (Perfusionsstrom) eine wichtige Kenngröße

dar. Sowohl in Versuchsreihen, als auch empirisch, konnten wir nachweisen, dass ein Flow von 5 ml/min ausreichend hoch ist – und vom Patienten gut toleriert wird. Für eine in der CM übliche Anzahl von 3-6 Kanälen ergibt sich eine Gesamtvolumenbelastung von 15 bis 30 ml Helium/min. Die Messgenauigkeit in Form der messbaren Druckänderungsgeschwindigkeit ist dann mit 150 mmHg/s ausreichend hoch. Das gilt bei Verwendung konfektionierter Perfusionskatheter, welche in der Regel Lumina von 0,4 mm Durchmesser besitzen.

Es gilt die Formel

$$\frac{dp}{dt} = X * \frac{F_{\text{perf}}}{V_{\text{dead}}}$$

dp/dt = Druckanstiegsgeschwindigkeit; X = Koeffizient; F_{perf} = Flow/Perfusionsstrom;
 V_{dead} , = Totraumvolumen

Ein höherer Flow und ein geringeres Totraumvolumen wirken sich günstig auf die Messgenauigkeit aus. Soll die Gasperfusion in Analogie zur Wasserperfusion mit etwa 20 Kanälen in der HRM eingesetzt werden, so ergibt sich eine Gesamtperfusion von 100ml/min. Dem sind aufgrund der Gasvolumenbelastung im Ösophagus von Seiten des Patienten jedoch Grenzen gesetzt; bei Probanden konnten wir feststellen, dass 40ml/min problemlos toleriert werden, weil das Gas durch Aufstoßen ohne Weiteres abgegeben werden kann. Soll sich die Gesamtperfusionsmenge pro Minute in diesem Bereich befinden, wäre eine Reduzierung des Flows auf 3ml/min anzustreben. Der Innendurchmesser der Messlumina bei den meisten konfektionierten Manometrikathetern beträgt 0,4 mm. Um den Quotienten aus Flow und Totraumvolumen $F_{\text{perf}}/V_{\text{dead}}$ konstant zu halten, wäre es erforderlich, den Innendurchmesser der Messkanäle auf etwa 0,3 mm zu verringern. Welchen Einfluss eine Reduzierung des Flows auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit experimentell bewirkt, zeigt Abbildung 7.

Die Abhängigkeit von Flow und Totraumvolumen ist in Abbildung 8 dargestellt. Hier ist ersichtlich, dass experimentell sowohl eine Verringerung des Flows, als auch eine Erhöhung des Totraumvolumens zu einem Absinken der Druckanstiegsgeschwindigkeit führt. Der Druckanstieg wurde in diesem Versuch durch Okklusion der Messöffnung induziert, was einer Erhöhung des Widerstands auf quasi ∞ entspricht. Die Totraumvolumina wurden ausgelitert.

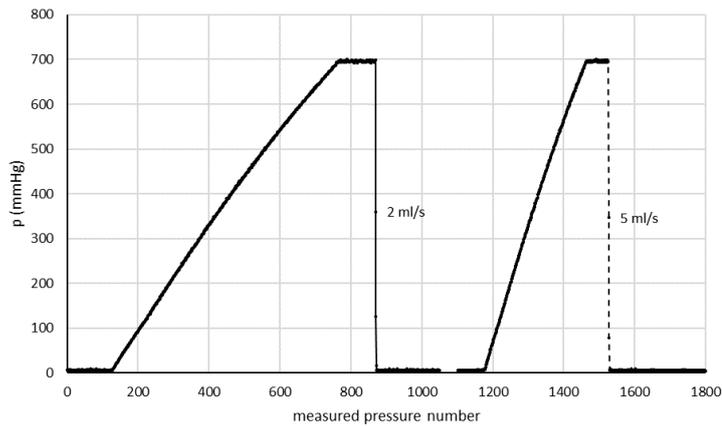


Abb. 7: Anstiegsgeschwindigkeit dp/dt eines Druckwandler mit einem Totraumvolumen von $0,1\text{mm}^3$ in Abhängigkeit vom Flow; links $2\text{ml}/\text{min}$, rechts $5\text{ml}/\text{min}$; Abtastfrequenz $50/\text{s}$

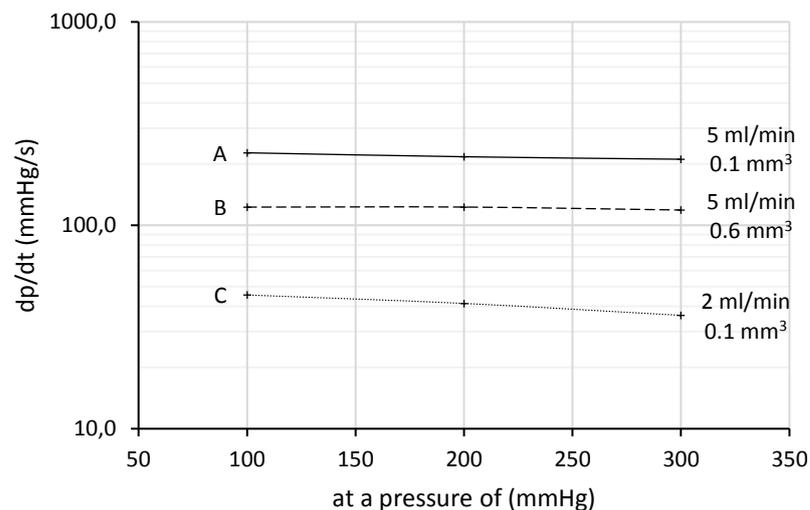


Abb. 8: Anstiegsgeschwindigkeit dp/dt in Abhängigkeit von Flow F_{perf} und Totraumvolumen V_{dead} (y-Achse logarithmisch skaliert)
 A) $F_{\text{perf}} = 5\text{ml}/\text{min}$, Druckwandler ohne Katheter, $V_{\text{dead}} = 0,1\text{mm}^3$
 B) $F_{\text{perf}} = 5\text{ml}/\text{min}$, Druckwandler mit Katheter ($ID=0,2\text{mm}$, $l=166\text{cm}$), $V_{\text{dead}} = 0,6\text{mm}^3$
 C) $F_{\text{perf}} = 2\text{ml}/\text{min}$, $V_{\text{dead}} = 0,1\text{mm}^3$

Zum Methodenvergleich wurden Simultanmessungen mit wasser- und gasperfundierten Kathetern durchgeführt. In einer Serie von 30 aufeinander folgenden Einzelmessungen wurden in einer wassergefüllten Kammer Druckanstiege erzeugt und über jeweils einen solid-state- und einen heliumperfundierten Katheter die Druckänderungen simultan registriert. Zum Einsatz kamen der Katheter G-90510 für die Wasserperfusion und der Katheter CE4-1182 für die Gasperfusion, der Firma MuiScientific, Mississauga, Canada. Verglichen wurden die absoluten Druckanstiege Δp

(mmHg) und Druckanstiegsgeschwindigkeiten $\Delta p/\Delta t$ (mmHg/s). Die gemessenen Druckanstiege zeigten eine sehr gute Übereinstimmung für den Druckanstieg bzw. eine gute Übereinstimmung für die Druckanstiegsgeschwindigkeit: der Korrelationskoeffizient für Δp betrug 0,944 ($R^2 = 0,8905$), für $\Delta p/\Delta t$ 0,803 ($R^2 = 0,6449$).

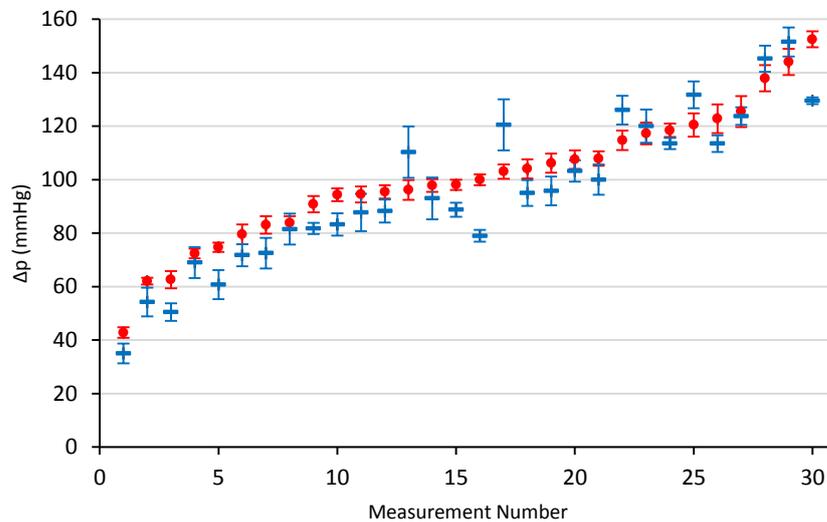


Abb. 9: Druckanstiege Δp (MW \pm SD)
 Serie von 30 simultanen Messungen Gasperfusion vs. Wasserperfusion,
 CE4-1182 ● , G-90510 —

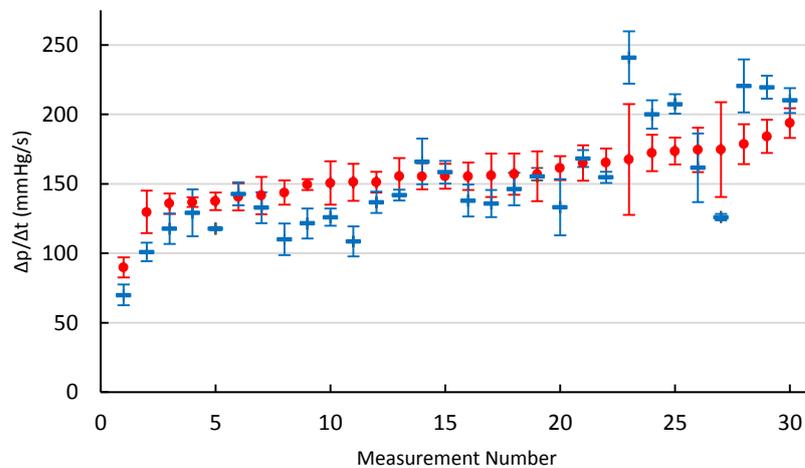


Abb. 10: Druckanstiegsgeschwindigkeiten $\Delta p/\Delta t$ (MW \pm SD)
 Serie von 30 simultanen Messungen Gasperfusion vs. Wasserperfusion
 CE4-1182 ● , G-90510 —

Die Streuung der Werte zwischen den jeweils 4 Messpunkten innerhalb einer Messung war beim wasserperfundierten Katheter etwas höher, für Messungen im Ösophagus jedoch unwesentlich. (Abb. 9, 10)

In einer weiteren Studie erfolgte die simultane Druckmessung in Wasser mit solid-state- und Gasperfusionskathetern. Die Druckanstiege wurden durch Kompressionsimpulse auf das Füllmedium Wasser in einer Messkammer erzeugt. Verwendet wurden für die Gasperfusion der Katheter CE4-1182 (MuiScientific, Mississauga, Canada) und der solid-state Katheter K 102459-00-1389-D (MMS Medical Measurement Systems). Die Ergebnisse zeigten, dass die mittels Gasperfusion gemessenen maximalen Amplituden generell niedriger sind, jedoch mit konstantem Quotienten $\Delta p_{\text{gas}}/\Delta p_{\text{solid-state}}$. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression von $\Delta p_{\text{gas}}/\Delta p_{\text{solid-state}}$ beträgt 0,9342, womit eine sehr Anpassung der gemessenen Werte an die Regressionsfunktion besteht. (Abb. 11)

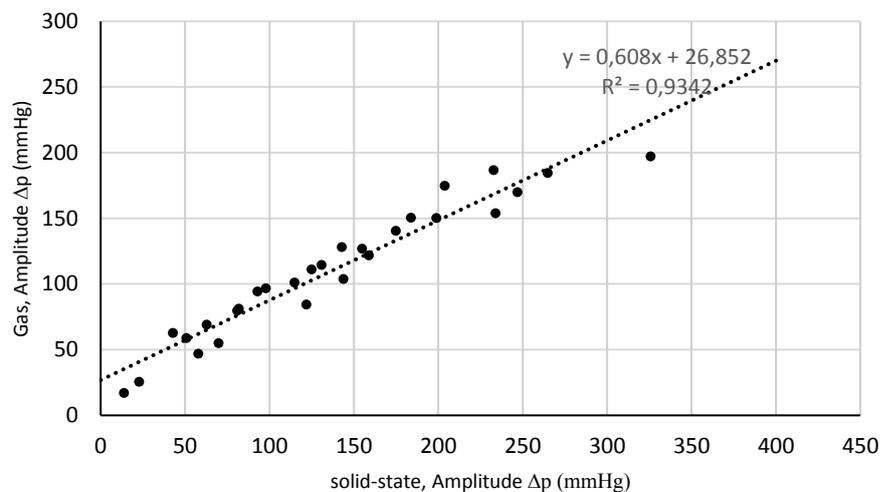


Abb. 11: maximale Amplituden, Simultanmessung Gas vs. Solid-state in vitro

Eine klinische Anwendungsstudie zum Methodenvergleich mit repräsentativer Teilnehmerzahl wurde bisher noch nicht durchgeführt. Nachdem die technischen Voraussetzungen im Laborversuch definiert waren und die Messgenauigkeit gesichert war, wurden orientierend zwei Untersuchungsserien an einem Mitarbeiter der Arbeitsgruppe durchgeführt, um durch Einflüsse unter in-vivo-Bedingungen bedingte methodenspezifische Messwertveränderungen zu erkennen und das Design für eine klinische Studie vorzubereiten. In der ersten Serie wurden ein solid-state-HRM-Katheter (K102459-00-1389-D, MMS Medical Measurement Systems) transnasal und ein CM-Gasperfusionskatheter (CE4-1182, MuiScientific, Mississauga, Canada) peroral im Ösophagus platziert und pro Serie jeweils 30 Schluckakte mit je 5ml Wasser durchgeführt. Erfasst wurden an jeweils 4 Messpunkten die maximalen Kontraktionsamplituden, die Druckanstiegsgeschwindigkeiten, die Kontraktionsdauer und die Fortleitungsgeschwindigkeit. In der zweiten Serie erfolgten jeweils 30 Messungen (Schluckakte) mit beiden Methoden nacheinander. Entsprechend der Vorgehensweise war somit ein direkter Vergleich der Werte eines Schluckaktes nicht möglich.

Aus diesem Grund wurden die Mittelwerte beider Serien analysiert. Ein Vorteil bestand andererseits darin, dass eine wechselseitige Beeinflussung durch die Messkatheter oder ein Einfluss des Perfusionsmediums Helium auf den solid-state-Katheter ausgeschlossen werden konnte.

Beide Serien zeigten hinsichtlich ihrer Aussage zur Vergleichbarkeit beider Methoden eine gute Übereinstimmung. Die Simultanmessungen ergaben, dass die gemessene maximale Amplitude, die Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Kontraktionsdauer in einem für die diagnostische Beurteilbarkeit tolerablen Bereich streuten und sich jeweils für einen Messpunkt (Messpunktlokalisierung im Ösophagus) eine Punktwolke im Bland-Altman-Plot darstellen ließ. Daraus folgt, dass die einzelnen Messpunkte auch beim Methodenvergleich getrennt betrachtet werden müssen. (Abb. 12-14) Die Quotienten solid-state/gas sind für die Parameter maximale Amplitude, Druckanstiegsgeschwindigkeit und Kontraktionsdauer in Tab. 5 dargestellt. Für die maximale Amplitude ließ sich eine lineare Regression mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,859 berechnen und somit eine hohe Übereinstimmung der Werte für beide Methoden nachweisen. (Abb. 15) Die Messpunktabhängigkeit mit tendenziell guter Übereinstimmung spiegeln auch die Diagramme für die Mittelwerte wieder, sowohl in Serie 1 mit Simultanmessung, als auch in Serie 2 mit nacheinander erfolgten Messungen. (Abb. 16-19) Nach Fertigstellung des Gasperfusions-HRM-Geräts sind weitere Studien an Probanden erforderlich, um die Übereinstimmung der Messwerte auch bei einer höheren Anzahl von Messpunkten nachzuweisen.

Tab. 5: Vergleich von maximaler Amplitude, Druckanstiegsgeschwindigkeit und Kontraktionsdauer (Quotienten), Simultanmessung solid-state-Katheter vs. Gasperfusionskatheter

MP (cm)	maximale Amplitude $A_{\text{solid-state}}/A_{\text{gas}}$		Druckanstiegsgeschwindigkeit $\Delta p/\Delta t_{\text{solid-state}}/\Delta p/\Delta t_{\text{gas}}$		Kontraktionsdauer t_K $t_{K\text{solid-state}}/t_{K\text{gas}}$	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
22	1,50	0,19	1,95	0,49	0,76	0,11
27	0,70	0,13	1,00	0,37	0,86	0,09
32	1,26	0,14	1,18	0,25	0,98	0,14
37	1,28	0,23	1,83	0,68	0,82	0,25
alle	1,18	0,34	1,49	0,62	0,86	0,18

MP = Messpunkt, ab Zahnreihe; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

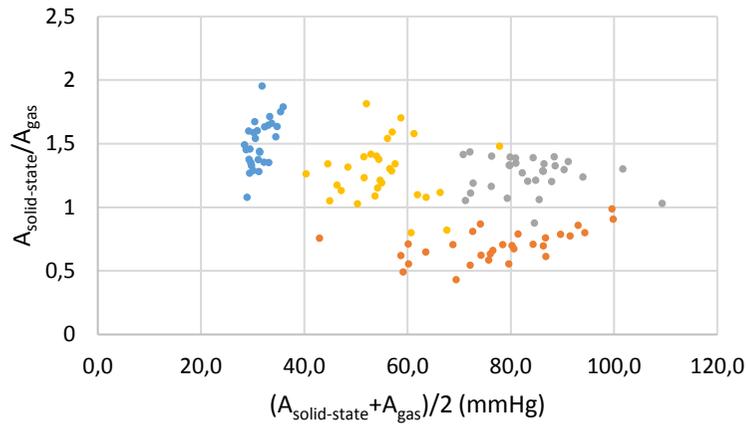


Abb. 12: Bland-Altman-Plot, maximale Amplitude A
Simultanmessung solid-state vs. Gas (MP 1-4)

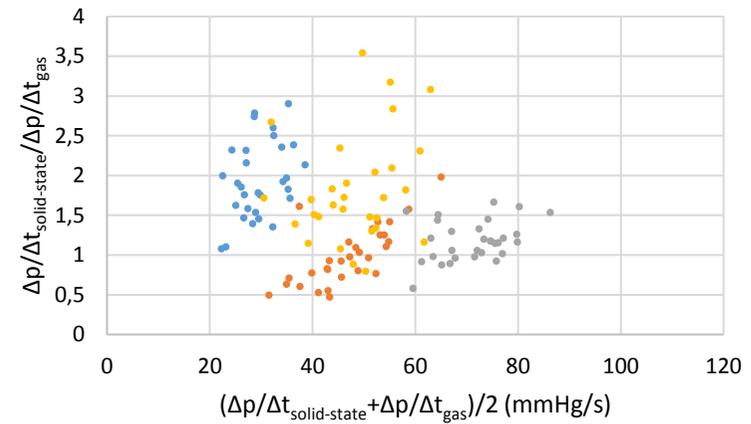


Abb. 13: Bland-Altman-Plot, Druckanstiegsgeschwindigkeit $\Delta p/\Delta t$
Simultanmessung solid-state vs. Gas (MP 1-4)

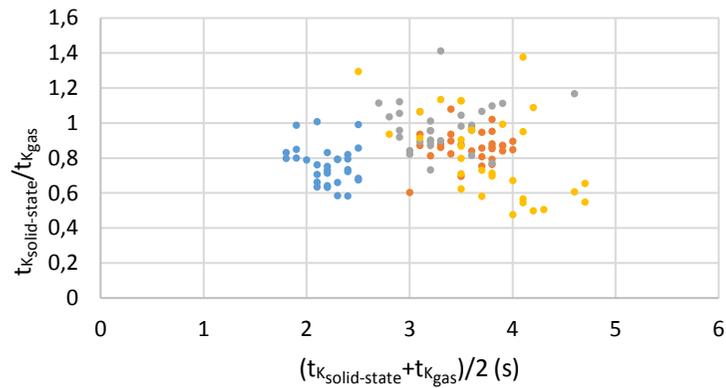


Abb. 14: Bland-Altman-Plot, Kontraktionsdauer t_k
Simultanmessung solid-state vs. Gas (MP 1-4)

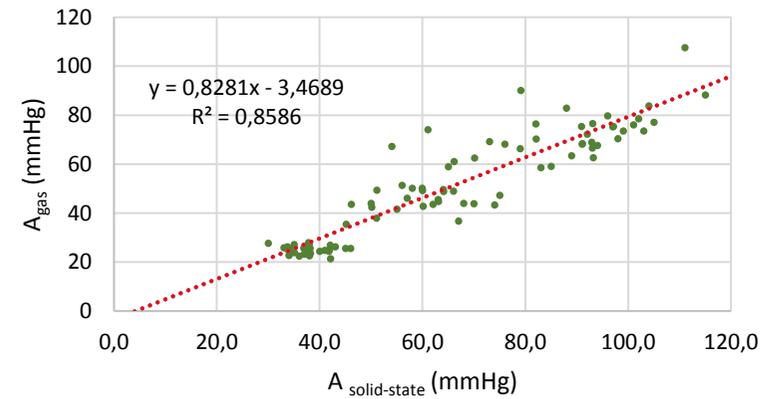


Abb. 15: Korrelation der maximalen Amplituden A
Simultanmessung solid-state vs. Gas

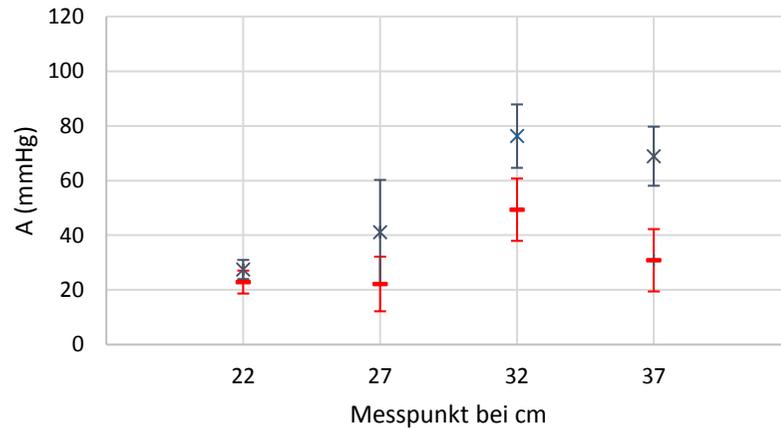


Abb. 16: Serie 1: maximale Amplitude, Mittelwert \pm Stabw. Simultanmessung solid-state vs. Gas, - solid-state, x Gas

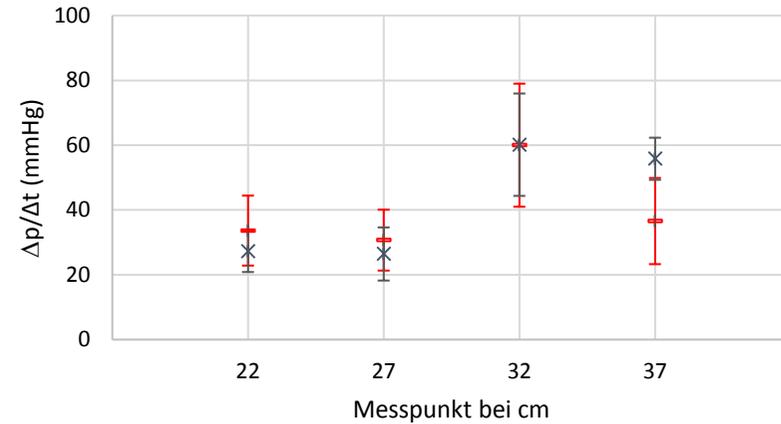


Abb.17: Serie 1: Anstiegsgeschwindigkeit, Mittelwert \pm Stabw. Simultanmessung solid-state vs. Gas, - solid-state, x Gas

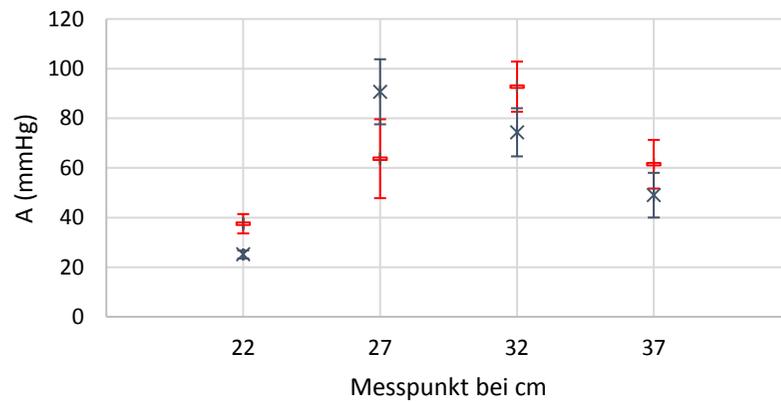


Abb. 18: Serie 2: maximale Amplitude, Mittelwert \pm Stabw. Simultanmessung solid-state vs. Gas, - solid-state, x Gas

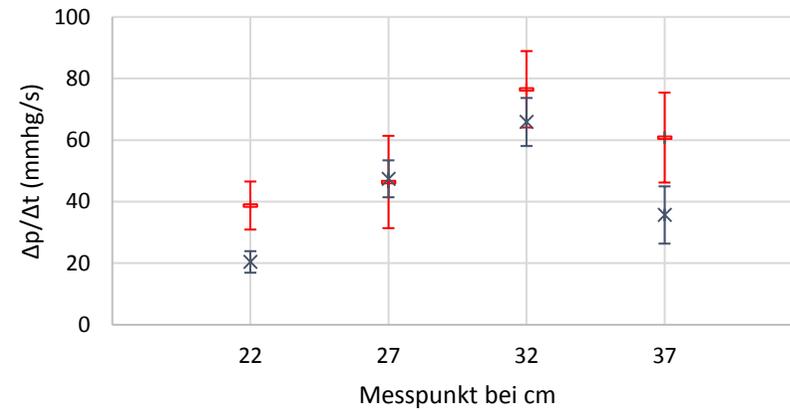


Abb. 19: Serie 2: Anstiegsgeschwindigkeit, Mittelwert \pm Stabw. Simultanmessung solid-state vs. Gas, - solid-state, x Gas

2.2 Normalwerte der Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus

2.2.1 Ausgangsüberlegung und Konzeption einer Studie zur Ermittlung von Normalwerten

Die Arbeit wurde 2018 in *Medicine* publiziert unter dem Titel *Höhne S, Hesse V: Standard values for gas-perfusion manometry of the esophagus. Medicine (Baltimore) 2018; 97(8): e9910. doi: 10.1097/MD.0000000000009910.*

Die Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus hat sich seit über 30 Jahren in der klinischen Routine an unserer Klinik bewährt. Nachdem die Voruntersuchungen gezeigt hatten, dass die Gasperfusionsmanometrie mit anderen Manometriemethoden vergleichbare Ergebnisse liefert, sollten Normalwerte für die Gasperfusionsmanometrie erstellt werden. Die Notwendigkeit besteht sowohl darin, Untersuchungen mittels Gasperfusion mit anderen Arbeiten vergleichbarer zu machen, als auch die Methode auf die Erweiterung von CM zu MRM vorzubereiten.

Gegenstand vorliegender Studie war es, Normalwerte in der Gasperfusionsmanometrie an gesunden Probanden zu ermitteln. In die Studie einbezogen wurden 30 Probanden im Alter von $24,5 \pm 2,24$ Jahren; davon waren 14 männlich und 16 weiblich. Der BMI betrug im Mittel $23,3 \pm 3,06$, $24,8 \pm 2,93$ bei den Männern und $22,0 \pm 2,56$ bei den Frauen. Sie nahmen gewöhnlich 3 Mahlzeiten (2-5) am Tag zu sich und zusätzlich 2 Liter Flüssigkeit (1-3,5), waren Nichtraucher und tranken wenig oder keinen Alkohol. Niemand von ihnen litt an einer chronischen Erkrankung oder war einer Operation unterzogen worden, die einen negativen Einfluss auf die Funktion des Ösophagus gehabt hätte. Ebenso bestanden keine akuten gastrointestinalen Symptome. Zusätzlich zu der manometrischen Untersuchung beantworteten alle Probanden einen Fragebogen vor und nach der Untersuchung. Die Gasperfusionsmanometrie wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt:

1. Stationäre Messung in aufrechter (sitzender) Position
2. Motilitätsprüfung mit jeweils 10 Schlucken von je 5ml flüssig-wässrig (Tee) und 5 Schlucken je 5 ml breiig in liegender und aufrechter (sitzender) Position
3. Durchzugsmanometrie in aufrechter (sitzender) Position

Die anteiligen Untersuchungszeiten wurden gemessen und für alle Probanden gemittelt, mittels des konstanten Perfusionsstroms (Flow) wurde das perfundierte Gesamtvolumen Helium je Messkanal und Proband berechnet. Zum Einsatz kamen mehrlumige Manometrikatheter mit seitständigen Messöffnungen und einem Innendurchmesser jedes Messkanals von 0,4 mm. Die Messöffnungen verteilten sich wie folgt: eine im Magen, vier im LES (EGJ) in 1-cm-Abständen, drei im distalen und mittleren Ösophagus in 6-cm-Abständen, beginnend 5cm oberhalb des LES. (Abb. 20) Die Position des Oberrands des LES wurde bei Sondenplatzierung manometrisch ermittelt. Der Perfusionsstrom betrug 5 ml/min.

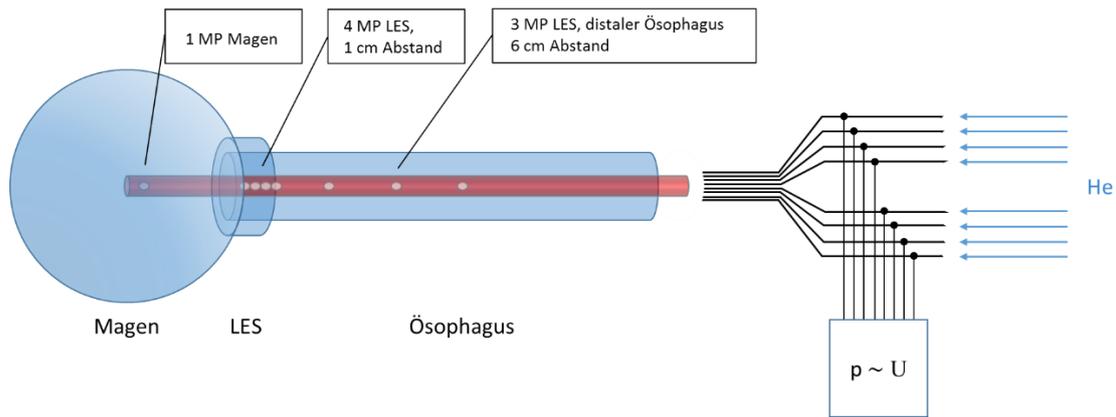


Abb. 20: Anordnung der Messöffnungen; MP = Messpunkt, $p \sim U$ = Druckwandler, He = Helium

2.2.2 Ergebnisse der Normalwertermittlung

Hinsichtlich der Motilität waren weder Unterschiede der Kontraktionsamplitude im Ösophagus sowohl zwischen liegender und aufrechter Untersuchungsposition, noch zwischen flüssigen und breiigen Schlucken nachweisbar. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen dem höchsten (17 cm über LES) und dem mittleren und tiefsten Messpunkt (11 cm und 5 cm über LES); zur Beurteilung des distalen Ösophagus wurden deshalb nur der tiefste und mittlere Messpunkt herangezogen. Die mittlere Kontraktionsamplitude im distalen Ösophagus beim Schlucken betrug $105 \pm 29,2$ mmHg. Die mittlere Kontraktionsdauer betrug $3,4 \pm 0,57$ s; es bestand lediglich eine leichte Tendenz zur Zunahme zwischen dem mittleren und distalen Messpunkt in liegender Position. Die Fortleitungsgeschwindigkeit war signifikant erhöht vom mittleren zum distalen Messpunkt in liegender Position, leicht erhöht in sitzender Position; die mittlere Fortleitungsgeschwindigkeit betrug $4,1 \pm 1,13$ cm/s.

Für den LES konnte hinsichtlich der Parameter Ruhedruck, Relaxationsdruck und postrelaxatorischer Druckanstieg sowohl im Vergleich liegender und aufrechter Position, als auch zwischen flüssigen und breiigen Schlucken kein Unterschied gefunden werden. Der mittlere Ruhedruck betrug $13,6 \pm 4,17$ mmHg, der Relaxationsdruck $0,2 \pm 0,54$ mmHg und der postrelaxatorische Druckanstieg $71,7 \pm 22,42$ mmHg. In Tabelle 6 werden die eigenen Ergebnisse denen aus anderen Publikationen gegenübergestellt. Die gemessenen Werte zeigen für Parameter des distalen Ösophagus und des LES eine hohe Übereinstimmung für unterschiedliche Messmethoden. Wichtiger als absolute Druckwerte sind für die diagnostische Aussage die Relationen der Werte zueinander und ihre dynamische Änderung. Dort, wo Grenzwerte als Normalwerte einen Einfluss auf die diagnostische Aussage besitzen, müssen diese für jede Messmethode neu ermittelt werden.

Ein Vergleich mit den in der HRM gemessenen integralen Parametern ist aufgrund der geringeren Messpunktdichte in der CM nur bedingt möglich. (vergl. Abschnitt 2.2.3)

Tab. 6: Vergleich von Parametern des distalen Ösophagus und LES in der CM mit der Literatur (unterschiedliche Methoden und Arbeitsgruppen)

Parameter	Lokalisation	Methode	Schluck	Wert	Literatur
Kontraktions-Amplitude (mmHg)	distaler Ösophagus	Gas	f/b	105 ± 29,2	eD
		Wasser	f	30-180	[3]
		Wasser	f	68,5 (40 - 85,25)	[76]
			v	72 (46 - 103,5)	
		solid-state	f	80 (50 - 126,5)	[79]
			v	100 (70 - 144,25)	
	11 cm über LES	Gas	f/b	99 ± 25,9	eD
	10 cm über LES	solid-state	f	84 ± 31,8	[79]
				104 ± 44	[80]
			v	102 ± 51	
5 cm über LES	Gas	f/b	111 ± 31,1	eD	
	solid-state	f	103 ± 42,3	[79]	
Kontraktions-dauer (s)	distal	Gas	f/b	3,4 ± 0,57	eD
		Wasser	f	3,85 (2,9 - 4,2)	[76]
			v	3,2 (3 - 4,15)	
		solid-state	f	3,7 (3,4 - 4,525)	[76]
			v	3,9 (3,3 - 5,4)	
		Fortleitung (cm/s)		Gas	f/
Wasser	f			2 - 8	[3]
Ruhedruck (mmHg)	LES/EGJ	Gas		13,6 ± 4,17	eD
		Wasser		10 - 45	[3]
				15,0 ± 7,1	[75]
		solid-state		23,3 ± 12,6	
		Wasser		13,5 (10 - 21)	[76]
		solid-state		16,5 (14 - 22,5)	
Relaxations-druck (mmHg)		Gas	f/b	0,2 ± 0,54	eD
		Wasser	f	<8	[3]
		solid-state	f	3,8	[80]
			v	4,3	

F – flüssig, b – breiig, v – viskös, eigene Daten – eD

2.2.3 Vergleich der Normalwerte für CM und HRM

In Tabelle 7 sind die 2001 von Spechler et al. publizierten Normalwerte für die CM zusammengefasst. Die Werte wurden nach einem standardisierten Protokoll mittels Wasserperfusion ermittelt. [3] Die CM-Parameter sind ihren Entsprechungen in der HRM – Wasserperfusionskatheter [81] und solid-state-Katheter [82] – gegenübergestellt.

Tab. 7: Normalwerte in der HRM (Wasserperfusion und solid-state) und CM [3,81,82]

HRM				CM	
Parameter	WPM, Burgos 2015 [81]	solid-state, Bogte 2013[82]		Parameter	Spechler 2001 [3]
		Originaldaten	frühere Serien		
DCI (mmHg·s·cm)	285-2820	1319, 4±976,0	450 – 5000 (8000)		
contraction amplitude (mmHg)	k.A.	78,8±37,8 (5 cm) ¹	<146,1 (3 cm) ¹	A (mmHg) ²	30-180
		43,7±27,4 (15 cm) ¹	<102,1 (7 cm) ¹		
CFV (cm/s)	<7,1	4,0±1,5	<7,5	v (cm/s) ³	2-8
DL (s)	>6,1	6,9±6,9	>4,5	keine	keine
EGJ resting pressure (mmHg)		29,4±14,3	10-35	p ₀ (mmHg)	10-45
IRP4s	<20	13,4±7,6	<15		
LES relaxation pressure (mmHg)	<54	16,8±11,9	<10	p _{Relax} (mmHg)	<8

HRM-Parameter:

WPM – Wasserperfusion; DCI, *distal contractile integral* – Amplitude x Dauer x Länge der Kontraktion des distalen Ösophagus, über 20 mmHg; CFV, *contractile front velocity* – Anstieg der Tangente entlang der 30 mmHg-Isobare im distalen Ösophagus; DL, *distal latency* – Zeit zwischen Relaxation des UES und CDP; CDP, *contractile deceleration point* – Punkt der Verlangsamung von CFV auf der 30 mmHg-Isobare

CM-Parameter:

A – Kontraktionsamplitude; v – Fortleitungsgeschwindigkeit; p₀ – LES Ruhedruck; p_{Relax} – LES Relaxationsdruck

¹) oberhalb LES

²) gemessen 3 und 8 cm oberhalb LES

³) Fortleitungsgeschwindigkeit zwischen UES und LES

Nur für bestimmte HRM-Parameter ist es möglich, eine Entsprechung in der CM zu finden, die einen direkten Vergleich erlaubt. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Methoden besteht darin, dass aufgrund der höheren Messpunktdichte die HRM integrale Berechnungen ermöglicht und somit stationäre Drücke und die Veränderungen von Drücken in ihrem örtlichen und zeitlichen Verlauf besser beurteilt werden können. Für die Motilität des tubulären Ösophagus bedeutet dies, dass eine Bewertung hinsichtlich der propulsiven Effektivität in der CM bisher nur qualitativ, z.T. semiquantitativ erfolgen konnte, während in der HRM eine präzisere Abgrenzung verschiedener Pathologien gegeneinander und eine komplexere Beurteilung durch Zusammenschau verschiedener Größen möglich ist. Das soll am Beispiel der Beurteilung des Kontraktionsmusters verdeutlicht werden (Abb. 21) Durch die nahezu lückenlose Erfassung des Drucks im gesamten Ösophagus als Funktion von Weg und Zeit können Motilitätsstörungen wesentlich nuancierter erfasst und beschrieben werden als mit der CM.

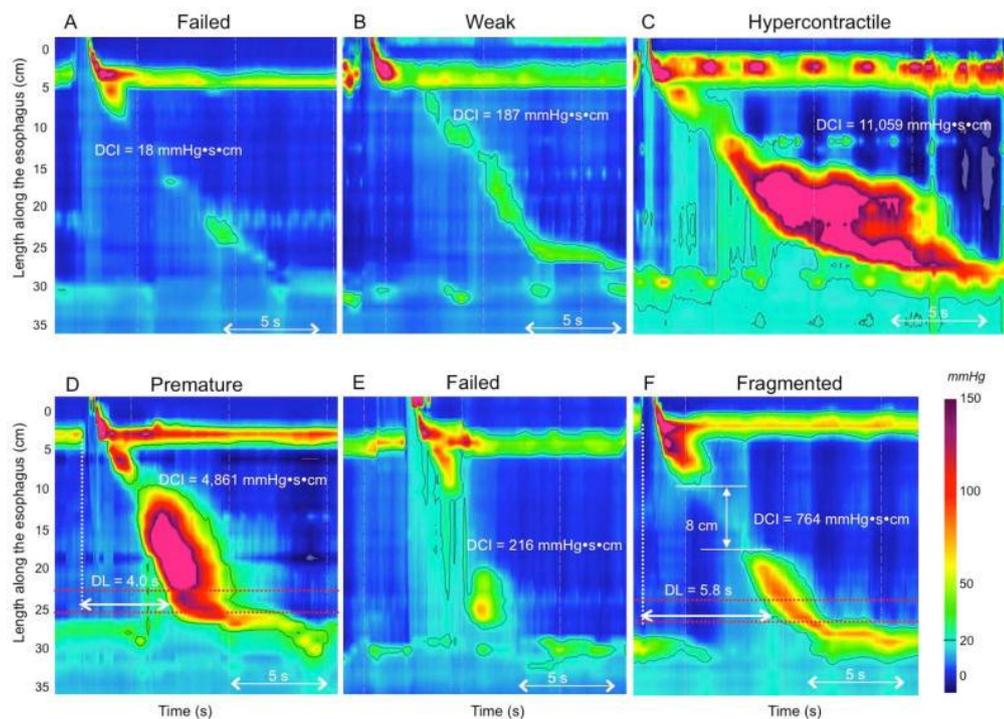


Abb. 21: Verschiedene pathologische Kontraktionsmuster in der HRM, Originalabbildung [5]

- A) fehlende Kontraktion mit $DCI < 100 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$
- B) schwache Kontraktion (*weak*) mit $100 < DCI < 450 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$
- C) hyperkontraktil mit $DCI > 8000 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$
- D) vorzeitige Kontraktion (*premature*) mit $DL < 4,5 \text{ s}$
- E) schwache Kontraktion + verkürzte DL entspricht fehlender Kontraktion
- F) fragmentierte Kontraktion mit normalem DCI, aber Unterbrechung $> 5 \text{ cm}$

Klinisch imponieren die beschriebenen Kontraktionsmuster als Dysphagie aufgrund eines gestörten Bolustransports, ggf. mit Schmerzen (C) oder je nach Suffizienz des EGJ/LES kombiniert mit

GER (A, B, E, F). Die CM detektiert diese Störungen ebenfalls, erlaubt jedoch nur bedingt eine Differenzierung wie in D, E und F.

Ähnliches gilt für die Bewertung der Barriere- und Auslassfunktion des LES. In der HRM ist eine differenzierte Betrachtung von LES und EGJ möglich, in der CM nur dann, wenn die Messpunkte dicht genug bei einander liegen ($\leq 1\text{cm}$). Mit Sleeve-Sonden ist zwar eine „verlustfreie“ Druckmessung möglich, aber die Option einer örtlichen Diskriminierung geht vollständig verloren. In der HRM ist der EGJ differenziert in LES und Diaphragma beurteilbar. Insbesondere die Achalasie konnte mit der HRM durch die komplexe Betrachtung von EGJ und Kontraktionsmuster neu definiert werden (Typ I: IRP \uparrow , fehlende Kontraktionen, Typ II: IRP \uparrow , keine Peristaltik, Druckerhöhung (*panesophageal pressurization*) bei $\geq 20\%$ der Schlucke, Typ III: IRP \uparrow , keine normale Peristaltik, spastische Kontraktionen bei $\geq 20\%$ der Schlucke).

In der mittlerweile in der Version 3.0 vorliegenden *Chicago Classification* [5] wurden die Funktionsgrößen und -störungen des Ösophagus anhand der vorangehend vorgestellten Parameter wie folgt neu klassifiziert und systematisiert:

- Störungen der Entleerung über den ösophagogastralen Übergang (EGJ)
 - Achalasie Typ I-III
 - obstruktive Veränderungen des EGJ (*outflow obstruction*)
- signifikante Störungen der Peristaltik (*major disorders*)
 - fehlende Kontraktilität
 - distaler Ösophagusspasmus
 - hyperkontraktiler Ösophagus
- sonstige Störungen der Peristaltik (*minor disorders*), die durch einen gestörten Bolustransport gekennzeichnet sind

Des Weiteren wurden die Beurteilungskriterien des EGJ in Bezug auf die Beziehung zwischen LES und Zwerchfelldurchtritt und die Kontraktilität des EGJ überarbeitet. Die wesentlichen Parameter aus den vorhergehenden Versionen der *Chicago Classification*, *integrated relaxation pressure* (IRP), *distal contractile integral* (DCI) und *distal latency* (DL), wurden beibehalten mit stärkerer Beachtung des DCI zur Beurteilung der Hypo- und Hyperkontraktilität. Der Stellenwert einiger Parameter wurde neu justiert.

Nach abgeschlossener technischer Entwicklung der Hardware für die HRM mit Gasperfusion müssen die Kriterien der *Chicago Classification* adaptiert und Normwerte für die vorangehend erläuterten HRM-Parameter in klinischen Studien ermittelt werden.

2.3 Funktion der Speiseröhre und gastroösophagealer Reflux bei Patienten mit Zystischer Fibrose

2.3.1 Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus bei Kindern und Adoleszenten mit Zystischer Fibrose

Invasive Untersuchungen erfordern von Seiten des Patienten eine besondere Einsicht in die Notwendigkeit der Untersuchung und das Bestreben des Untersuchers, jede unnötige zusätzliche Belastung, wie z.B. durch Wiederholung nicht verwertbarer Messergebnisse, zu vermeiden. Bei unseren Patienten trifft das vor allem für Kinder und Patienten mit chronischen Grunderkrankungen zu. Neben der Gewinnung von Informationen über den GER als wichtiger Sekundärpathologie bei Zystischer Fibrose (*Cystic Fibrosis, CF*) verfolgte die Studie das Ziel, die Verträglichkeit und Akzeptanz der Gasperfusionsmanometrie in dieser Patientengruppe zu beurteilen.

Die Arbeit wurde 2014 in der *Zeitschrift für Gastroenterologie* veröffentlicht unter der bibliografischen Quellenangabe Höhne S, Wachter R, Merkel N, Hesse V, Finke R: Funktion der Speiseröhre und gastroösophagealer Reflux bei Patienten mit zystischer Fibrose. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 343-347

GER bei Patienten mit CF wurde erstmals 1975 von Feigelson et al. beschrieben. [83] Die frühzeitige Erkennung und Behandlung eines GER besitzt für diese Patienten besondere Bedeutung, da die Refluxhäufigkeit höher als in der Gesamtbevölkerung ist (Tab. 8) und neben saurem auch schwach saurer und alkalischer GER auftreten kann. [84,85] Es ist wahrscheinlich, aber bisher nur unzureichend gesichert, dass GER schwere Lungenerkrankungen bei CF begünstigt und sowohl saurer als auch nicht-saurer GER einen Einfluss auf die Lungenfunktion besitzen. [86] Die Datenlage weist auf einen negativen Einfluss von GER auf die Lungenfunktion hin. [87,88] Nachgewiesen wurde, dass GER bei CF häufiger den oberen Ösophagus erreicht [89] und dass eine Assoziation mit respiratorischen Symptomen besteht [84,86,90-92] Begünstigende Faktoren für einen GER können transiente LES-Relaxationen (TLESR), ein zu niedriger Druck des LES, ein veränderter thorakoabdominaler Druckgradient und eine gestörte Ösophagusperistaltik sein. [93-95] Einer anderen Studie zufolge sind TLESR bei CF zwar nicht erhöht, jedoch tritt GER bei TLESR deutlich häufiger auf, was möglicherweise auch durch einen erhöhten gastroösophagealen Druckgradienten erklärt werden kann. [89] Insbesondere ein asymptomatischer, „okkult“ und demzufolge unbehandelter GER könnte aufgrund von Mikroaspirationen zu einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF führen. Obwohl noch nicht hinreichend untersucht worden ist, inwieweit eine Störung der Ösophagusfunktion den Krankheitsverlauf bei CF langfristig beeinflusst und Untersuchungen an asymptomatischen Patienten kritisch bewertet werden [86], erscheint es vor diesem Hintergrund sinnvoll, einen asymptomatischen oder gering symptomatischen GER möglichst frühzeitig, also im Kindes- und Adoleszentenalter zu diagnostizieren.

Tab. 8: Häufigkeit von GER in der Gesamtbevölkerung und bei CF-Patienten in verschiedenen Altersgruppen

Untersuchte Gruppe	Autor	Patientenzahl	Alter	GER-Häufigkeit (%)
Gesamtbevölkerung	Orenstein SR [96]		< 1 Jahr	6-7
	Höllwarth M [97]		Kinder	5-9
	Shaheen N [98]		Erwachsene	2-10
	Badriul H [99]		Kinder	8-10
	Koop H [100]		Erwachsene	10
Patienten mit CF	Heine RG [101]	26	< 6 Monate	19,2
	Scott RB [95]	68	5 – 37 Jahre	20,6 / 26,5
	eigene Patienten	12	≤ 25 Jahre	42
	Feigelson J [102]	56	4 Monate – 27 Jahre	46,4
	Brodzicki J [103]	40	1 – 20 Jahre	55
	Bosheva M [104]	12	3 Monate – 20 Jahre	58,3
	Sabati AA [105]	201	18 – 64 Jahre	63
	Gustafsson PM [106]	12	4 – 24 Jahre	66,7
	Blondeau K [84]	24	3 Monate - Jahre	66,7
	Vic P [107]	25	45 – 954 Tage	76
	Ledson MJ [94]	10	21 – 35 Jahre	80
	Malfroot A [108]	26	≤ 5 Jahre	81
	Blondeau K [85]	33	18 – 55 Jahre	84,9
	Cucchiara S [93]	14	5 Monate – 16 Jahre	85,7
	Button BM [109]	24	29,3/32,7* ± 8,2 Jahre	87,5
Dab I [110]	26	6 Wochen – 40 Mon.	100	

*) vor/nach Lungentransplantation

In einem erst nach unserer Studie publizierten Review- und *state of the art*-Artikel *Cystic fibrosis and gastroesophageal reflux disease* von Maqbool und Pauwels im Jahr 2017 [111] erfolgte eine zusammenfassende Darstellung zu GER, prädisponierenden Faktoren und Symptomen: GER tritt physiologisch bei etwa 50% aller Kinder < 3 Monate auf, verschwindet jedoch bei nahezu allen bis zum Ende des 2. Lebensjahres. [113-117] Später kommt er gelegentlich vor, insbesondere postprandial. [118-121] Ein persistierender GER ist als eine Komorbidität häufiger anzutreffen bei Grundleiden wie Asthma, neurologischen oder abdominellen Erkrankungen. [112,121,122] Während bei kleinen Kindern symptomatisch Ernährungsprobleme und Regurgitationen im Vordergrund stehen, sind es bei älteren Kindern und Erwachsenen Sodbrennen und Regurgitationen. Neben diesen typischen ösophagealen Symptomen treten atypische extraösophageale Symptome wie chronischer Husten, Heiserkeit, Keuchen und Asthma auf. [119,120] Zu GER bei CF sind folgende Daten publiziert: Bei Adoleszenten mit CF treten in 46% wöchentlich Sodbrennen und saure Regurgitationen auf, bei Erwachsenen Sodbrennen, Regurgitationen und Schluckstörungen zu etwa 24%. [105] PH-metrisch beträgt die Prävalenz einer erhöhten Säurezeit im Ösophagus bei Kleinkindern 15-76%, bei Kindern 20-55% und bis zu 90% bei Erwachsenen. [86,93-95,101,103,104,107,109,123,124] In der Impedanz-pH-Metrie kann bei Kindern mit CF zu 67% ein GER nachgewiesen werden, bei Erwachsenen zu 87%. [90,91,123] Bei Erwachsenen mit CF tritt bis zu 60% ein „stillere“ GER auf. [90,109] Zu den Ursachen einer erhöhten Inzidenz von GER bei CF werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert, wie verzögerte Magenentleerung, intraabdominale Faktoren, eine insuffiziente Antirefluxbarriere und intrathorakale Faktoren. [125] Der Zusammenhang zwischen GER und Magenentleerung wird kontrovers diskutiert. [123,126,127]

2.3.2 Diskussion der Ergebnisse und Evaluierung anhand weiterer aktueller Publikationen

Ziel der vorliegenden Studie war es, junge Patienten ≤ 25 Jahre auf einen sauren oder nicht-sauren GER bzw. eine Motilitätsstörung des Ösophagus zu untersuchen. Eingesetzte Verfahren waren die 24-Stunden-Impedanz-pH-Metrie und die Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus. Die Gasperfusionsmanometrie sollte zugleich hinsichtlich ihrer Eignung zur Diagnostik bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen beurteilt werden. In vorliegender Studie war vorgesehen es, in Bezug auf GER asymptotische CF-Patienten zu untersuchen.

Zum Zeitpunkt der Studie befanden sich 56 Patienten mit CF in ambulanter Behandlung, von denen 44 die Einschlusskriterien - wie gesicherte CF, Alter ≤ 25 Jahre, frei von GER-Symptomen, frei von Atemwegsinfektionen und sonstigen akuten oder chronischen Erkrankungen - erfüllten. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen mindestens eines der o.g. Kriterien nicht zutrifft. Zwölf Patienten erklärten sich zur Teilnahme bereit. Da zum damaligen Zeitpunkt noch keine gesicherten Normwerte für die Gasperfusionsmanometrie vorlagen und sich die manometrische

Untersuchung gesunder Kinder aus ethischen Gründen verbietet, wurden als Referenzwerte die retrospektiv ausgewerteten Ergebnisse von 71 im Zeitraum von 2002 bis 2009 manometrisch untersuchten Kindern und Jugendlichen herangezogen, wobei diese Patienten alle eine 24-Stunden-pH-Metrie erhalten hatten und pH-metrisch kein GER vorlag.

Die Impedanz-pH-Metrie wurde mit dem Gerät ZepHr® (Sandhill Scientific, USA) durchgeführt, die Gasperfusionsmanometrie mit dem Manometriergerät UMS 5e (Medizintechnik Wadewitz, Deutschland) und mit dem Perfusionskatheter ÖM-7F (Firma Rehau, Deutschland).

In der 24-Stunden-Impedanz-pH-Metrie wurden saure und nicht-saure Refluxepisoden und insbesondere dabei auftretender Husten erfasst, in der Manometrie die standardisierten Parameter zur Motilität und zum LES. Zusätzlich erfolgten eine Beurteilung der Lungenfunktion durch Spirometrie und Ganzkörperplethysmografie, die Erhebung eines aktuellen klinischen und paraklinischen Status und eine Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihrer Beschwerdesymptomatik anhand eines standardisierten Fragebogens sowie ihrer Lebensqualität anhand des German Cystic Fibrosis Questionnaire (German CFQ-R, Stand 08/2003) [128].

Bei allen Patienten bestand eine exokrine Pankreasinsuffizienz, bei 10 zusätzlich eine Hepatopathie. Eine obstruktive Atemwegserkrankung lag klinisch und spirometrisch nicht vor. Die Lebensqualität (CFQ-Score) wurde von den Patienten < 18 Jahre mit 64-97%, von den Patienten ≥ 18 Jahre mit 51-89% bewertet. Ein pathologischer saurer GER war bei 42% nachweisbar, bei 83% ein zu niedriger Ruhedruck des LES. Ein pathologischer DeMeester-Score war hauptsächlich durch eine Verlängerung der Säureclearancezeit ($97,2 \pm 53,4$ s vs. $52,9 \pm 23,1$ s) bedingt. Alle übrigen Parameter befanden sich im Normbereich, insbesondere bestanden keine Motilitätsstörungen des Ösophagus. 37% der 486 registrierten Hustenstöße waren mit einem GER assoziiert, von diesen 78% mit einem sauren GER; die Reflux-Husten-Sequenz, d.h. GER war von Husten gefolgt, trat mehr als doppelt so häufig auf wie umgekehrt. Folgende Ergebnisse sind hervorzuheben:

- Obwohl kein Patient refluxtypische Symptome angab, bestand bei 42% ein saurer GER, was übereinstimmend mit der Literatur darauf hinweist, dass die Prävalenz eines GER bei Kindern mit 67% bzw. 87% bei Erwachsenen mit CF sehr hoch ist [90,91,124], ebenso ist der Anteil an asymptomatischem GER mit bis zu 60% erheblich [90,109]. Publikationen nach 2014 bestätigen diese Aussagen. [129-131]
- Mehr als ein Drittel der registrierten Hustenstöße (37%) war mit einem überwiegend sauren GER assoziiert (78%), was darauf schließen lässt, dass Atemwegssymptome bei CF-Patienten nicht nur durch die Grundkrankheit bedingt sind, sondern auch GER-assoziiert auftreten können. [84,86,90-92,132] Die Reflux-Husten-Sequenz betrug in unserer Studie mehr als das Doppelte gegenüber der Husten-Reflux-Sequenz, was ebenfalls die Aussagen anderer Studien bestätigt. [90, 91]

- Obwohl der LES-Ruhedruck bei fast allen Patienten zu niedrig war, korrelierte ein pathologisches Refluxgeschehen vor allem mit einer verlängerten Clearance-Zeit; möglicherweise spielt hierfür bei CF-Patienten eine reduzierte chemische Clearance aufgrund erhöhter Sekretviskosität eine Rolle. [133,134] In Studien wird das Vorliegen eines inkompetenten LES bestätigt, wobei jedoch überwiegend TLESR bei gleichzeitig erhöhtem thorakoabdominalen Druckgradienten als kausal für einen GER angesehen werden. [89,93,94,111] Eine verzögerte Magenentleerung könnte hierfür begünstigend sein. [126]
- Eine gestörte Ösophagusmotilität ließ sich bei unseren Patienten nicht nachweisen, was Literaturangaben über ein erhöhtes Auftreten einer abnormen, unkoordinierten oder hypomotilen Peristaltik nicht bestätigen konnte. [94,89]

Bezüglich der Akzeptanz der durchgeführten Untersuchungen und der Belastung für den Patienten, insbesondere durch die Gasperfusionsmanometrie, konnten wir folgendes feststellen: Während die Teilnahmebereitschaft unter den CF-Patienten zwischen 19 - 25 Jahren bei 50 % lag, erreichte sie im Bereich der Kinder ≤ 18 Jahre lediglich 20,6 %. Zurückzuführen ist dies möglicherweise auf die große Anzahl an regelmäßig durchzuführenden Untersuchungen und Therapien im Rahmen der CF, welche die Bereitschaft für eine freiwillige zusätzliche Untersuchung sowohl bei Eltern als auch Kindern senkt. Hinsichtlich der Belastung im Untersuchungsverlauf zeigten die teilnehmenden Patienten ein hohes Maß an Compliance. Lediglich eine Untersuchung musste aufgrund mangelnder Kooperation vorzeitig abgebrochen werden. Insgesamt entstanden keine subjektiv empfundenen wesentlichen Einschränkungen oder objektiven gesundheitlichen Belastungen, die einen vorzeitigen Abbruch der Ösophagusmanometrie oder 24-Stunden-Impedanz-pH-Metrie notwendig werden ließen. Es wurden von den Patienten keine Beeinträchtigungen berichtet, die auf die Insufflation von Helium zurückzuführen wären.

Zusammenfassend konnten wir die Häufigkeit insbesondere von asymptomatischem GER bei Kindern und Adoleszenten mit CF bestätigen, ebenso das Auftreten von GER-assoziiertem Husten. Da nur wenige Manometriedaten von asymptomatischen Patientenkollektiven vorliegen, könnte der in unserer Studie erfolgte Nachweis eines pathologisch niedrigen LES-Ruhedrucks einen präventiven Therapieansatz liefern; durch Vermeidung eines erhöhten thorakoabdominalen Druckgradienten könnte ein asymptomatischer, dennoch für Atemwegsirritationen relevanter GER günstig beeinflusst werden.

Die Gasperfusionsmanometrie hat sich somit in vorliegender Studie als auch für chronisch kranke Kinder und Jugendliche geeignete Untersuchungsmethode erwiesen.

2.4 Der Einfluss körperlicher Belastung auf die Motilität des Ösophagus bei gesunden Probanden untersucht mittels Gasperfusionsmanometrie

2.4.1 Vorbetrachtungen zum Einsatz der Gasperfusionsmanometrie an sich bewegenden oder ihre Körperposition ändernden Personen

Die etablierte Wasserperfusionsmanometrie besitzt – auch in ihrer Modifikation als HRM – den wesentlichen Nachteil, dass das verwendete Perfusat Wasser aufgrund seiner Masse 1. der Gravitation unterliegt und 2. durch Eigenbewegungen des untersuchten Objekts eine Beschleunigung erfährt und dadurch eine dieser Beschleunigung proportionale Kraft auf das Perfusat einwirkt. Hierdurch entstehen Masse- und Beschleunigungsartefakte, die das Messergebnis verfälschen. Für die Praxis bedeutet dies, dass vor der Messung mit Wasserperfusion eine Nullpunkteichung (Höhe über NN) vorgenommen werden muss und der Patient während der Untersuchung seine Körperposition nicht wesentlich verändern und sich nicht bewegen darf. Außerdem müssen sich alle Messpunkte auf derselben Höhe befinden; da der Ösophagus annähernd axial durch den Körper verläuft, muss der Patient somit im Liegen untersucht werden. Das kann insbesondere für Kinder eine zusätzliche Belastung darstellen. Eine Veränderung in sitzende Position würde zum Beispiel – bei einer Länge des Ösophagus von 22 cm – eine Druckerhöhung am distalen Katheterende von 22 cm Wassersäule (≈ 16 mmHg) bedeuten, was bereits im Bereich des LES-Ruhe-drucks von 10-25 mmHg liegt.

Somit können bislang Messungen an sich bewegenden oder ihre Körperposition verändernden Personen mit Wasserperfusion nicht artefaktfrei durchgeführt werden, wie es zum Beispiel erforderlich ist, um den Einfluss körperlicher Belastung auf die Funktion des Ösophagus zu untersuchen. Die im Folgenden vorgestellte Studie wurde mittels Gasperfusionsmanometrie mit Helium durchgeführt. Ein Messkanal (Katheterlumen) enthält etwa $0,04 \mu\text{g}$ Helium, verglichen mit $200 \mu\text{g}$ Wasser. Die Fragestellung lautete: 1. Ist es mittels Gasperfusionsmanometrie unter Verwendung des praktisch masselosen Perfusats Helium möglich, an sich bewegenden Probanden in sitzender Position artefaktfrei zu messen? 2. Beeinflusst die durch Bewegung verursachte körperliche Belastung einen Einfluss auf die Funktion des Ösophagus?

2.4.2 Durchführung und Ergebnisse einer Studie zum Einfluss körperlicher Belastung auf die Funktion des Ösophagus

Die Arbeit wurde im *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2015 unter folgender bibliografischer Quellenangabe publiziert: Hoehne S, Schneider A, Hesse V, Brosig U, Finke R: *The influence of physical strain on esophageal motility in healthy volunteers studied with gas-perfusion manometry. Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1082-1088.

Verschiedene Publikationen zeigen, dass körperliche Anstrengung die Motilität der Speiseröhre beeinflusst. [135-146] Nicht nur gastrointestinale Erkrankungen oder direkte Einflüsse auf den Ösophagus verändern dessen Funktion, sondern auch Prozesse, die andere Organe oder den gesamten Organismus betreffen. So konnte nachgewiesen werden, dass Konstitution, Lebensstil, Übergewicht, Ernährungsgewohnheiten, extreme körperliche Belastung und Rauchen mit GER assoziiert sind. [135,147-152] Das impliziert, dass es hierbei auch zu einer Beeinflussung der Ösophagusmotilität kommt. Insbesondere Stress besitzt einen Einfluss auf die Ösophagusmotilität. [153-155] Während Übergewicht eher einen Langzeiteffekt ausübt, ist der Einfluss körperlicher Anstrengung unmittelbar und vorübergehend. Die auslösenden Mechanismen, welche zu einer Veränderung der Druckverhältnisse und der Peristaltik des Ösophagus führen, sind dabei komplexer Natur [136,156-160]: sowohl eine Verringerung des Ruhedrucks des LES, besonders in Kombination mit erhöhtem intragastralen Druck, als auch eine negative Beeinflussung der Ösophagusmotilität können einen GER induzieren oder verstärken. [137,138, 161,162] Eine gestörte Ösophagusmotilität unter körperlicher Belastung äußert sich durch eine abnehmende Zahl von Kontraktionen, eine Verringerung von Kontraktionsamplitude und –dauer sowie eine Zunahme nicht-propulsiver Kontraktionen. [136,137,139,140] Diese negativen Effekte sind vermutlich von der Intensität der Belastung abhängig [136-139,141,142,157,162], während für moderate, insbesondere regelmäßige körperliche Aktivität ein protektiver Effekt nachgewiesen werden konnte [135,143,147-149,163,164]. Darüber hinaus spielen allein die Körperposition und –haltung eine wichtige Rolle für das Auftreten von GER. [144,158,159]

Folgende die Ösophagusfunktion beeinflussende Mechanismen sind zu diskutieren:

1. Ein insuffizienter Verschluss des LES bzw. des ösophagogastralen Übergangs, welcher wiederum bedingt ist durch
 - eine Reduktion des Sphinktertonus oder Erhöhung des intragastralen Drucks,
 - eine Insuffizienz des Hiatus oesophageus [135,144,145,161,165], und/oder
 - das Auftreten transienter Sphinkterrelaxationen [159,166-169].

Bezüglich des Stellenwerts der vorgenannten Einflussfaktoren existieren unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Auffassungen, ob z.B. körperliche Aktivität mit der Funktion des LES korreliert. [169]

2. Eine negative Beeinflussung der Ösophagusmotilität, welche sich äußern kann durch
 - eine abnehmende Schluckfrequenz kombiniert mit oder ausgelöst durch eine verringerte Speichelproduktion [136,137,1409,154] und/oder
 - eine abnehmende propulsive Peristaltik mit steigender Anzahl schwacher, repetitiver oder simultaner Kontraktionen [136-138,140,146].

Veränderte Druckverhältnisse beeinflussen vorrangig die Anzahl und Dauer von GER, während sich eine gestörte Motilität auf die Clearance des Ösophagus auswirkt. [144,159,161,166,167] Die Motilitätsstörung besitzt im Hinblick auf GERD die größere Bedeutung. Die Motilität wird darüber hinaus durch den Vagotonus und die Durchblutung beeinflusst. [136,160,170,171]

Zur Beantwortung der Fragestellung mit besonderem Augenmerk auf die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen war es erforderlich, ein geeignetes Modell zu finden, mit welchem einerseits eine definierte, reproduzierbare körperliche Belastung erzeugt werden kann und eine simultane EM ermöglicht. Zur Erzeugung einer definierten körperlichen Belastung diente die Fahrradergometrie. Die körperliche Belastung durch das Fahrradergometer wurde in definierten Leistungsstufen abgerufen und bis zur maximalen Belastung bei Erreichen einer Herzfrequenz von $HF = (200 \text{ minus Alter})/\text{min}$ gesteigert.

Im Ergebnis einer Pilotstudie mit 5 asymptomatischen Probanden wurde als Zielgröße die Kontraktionsamplitude beim Schlucken als der aussagekräftigste Parameter für die motorische Leistung des Ösophagus festgelegt. Anhand der gemessenen Parameter wurde als Hypothese formuliert, dass bei maximaler körperlicher Belastung auf dem Fahrradergometer die Kontraktionsamplitude des Ösophagus sinkt. Die Fallzahlberechnung für $\alpha=5\%$ und $\beta=10\%$ ergab acht zu untersuchende Probanden. Die Daten der Probanden und die Ergebnisse der Ösophagusmanometrie und Fahrradergometrie sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Alle Probanden waren nach eigenen Angaben gesund und leistungsfähig. Der BMI bei den männlichen Teilnehmern betrug $24,6 \text{ kg/m}^2$, bei den weiblichen $19,2 \text{ kg/m}^2$; ein Mann war übergewichtig, zwei Frauen untergewichtig. In Abhängigkeit von der persönlichen Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde die Fahrradergometrie mit einer Leistungsstufe zwischen 25 und 50 W begonnen und alle 2 Minuten stufenweise erhöht. Die zuvor berechnete submaximale Herzfrequenz wurde von den Männern zu 100% und von den Frauen zu 98,5% erreicht. Die bei dieser Herzfrequenz erwartete Leistungsstufe, in Abhängigkeit vom Körpergewicht und alterskorrigiert, wurde von den Männern mit 115%, von den Frauen mit 124% übertroffen, was möglicherweise mit dem jungen Alter der Probanden zu erklären ist. Die erreichte maximale Leistung betrug bei den Männern $3,26 \pm 0,58 \text{ W/kgKG}$ und bei den Frauen $2,92 \pm 0,25 \text{ W/kgKG}$, die durchschnittliche Leistung während der Schluckprüfung $249 \pm 27 \text{ W}$ resp. $134 \pm 23 \text{ W}$. Der mittlere Quotient p_0/p_E , d.h. die Änderung der Kontraktionsamplitude in Ruhe p_0 zur Kontraktionsamplitude unter maximaler Belastung p_E , war in der Pilotstudie $1,418 \pm 0,297$, in der Hauptstudie mit 8 Probanden $1,325 \pm 0,300$. Im t -Test ergab sich ein 95%-Konfidenzintervall von (1,074; 1,576; $\alpha=5\%$, $\beta=10\%$), womit bewiesen werden konnte, dass die Kontraktionsamplitude beim Schlucken unter maximaler körperlicher Belastung auf dem Fahrradergometer abnimmt. Für den mittleren von drei Messpunkten (7,8 cm oberhalb des LES) ergab sich für diese Aussage

eine noch höhere Signifikanz mit einem 99%-Konfidenzintervall (1,103; 1,881). Ebenfalls signifikant verschieden war die Abnahme der Kontraktionsamplitude zwischen trockenen und nassen Schlucken (5 ml Tee); das 95%-Konfidenzintervall betrug hierbei (1,054; 1,318) resp. (1,343; 1,627). Daraus lässt sich folgern, dass der negative Effekt maximaler körperlicher Belastung beim Schlucken eines Bolus ausgeprägter ist als beim Leerschluck. Eine bemerkenswerte Beobachtung ist, dass der Proband mit dem niedrigsten p_0/p_E auch derjenige mit dem höchsten Leistungslevel (3,8 W/kg KG) und der subjektiv am besten eingeschätzten Fitness war (Langstreckenradfahrer und Bergsteiger). Die anderen registrierten Parameter (siehe Tab. 9) veränderten sich nicht; die Kontraktionsdauer wies einen nicht-signifikanten Trend zur Abnahme unter Belastung auf ($t_0/t_E=1,34\pm 0,55$). Es fanden sich weder Störungen der Motilität, noch der Verschlussfunktion des LES unter Belastung, lediglich eine Probandin zeigte einen grenzwertigen Befund von 32% Kontraktionsamplituden <30 mmHg. Unter der Fahrradergometrie konnten keine durch Körperbewegungen oder Lageänderungen hervorgerufenen Artefakte beobachtet werden. Die Gasperfusionsmanometrie wurde von allen Probanden gut toleriert. In einer Befragung im Anschluss an die Untersuchung gaben einige Teilnehmer ein Fremdkörper- oder Völlegefühl bedingt durch das einströmende Helium an.

2.4.3 Analyse der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur

Durch die vorliegende Studie konnten die Ergebnisse früherer Arbeiten [136,137,139,140] dahingehend bestätigt werden, dass körperliche Belastung die Motilität des Ösophagus negativ beeinflusst. Nach Publikation der Ergebnisse 2015 sind nur wenige neue Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht worden. Eine vergleichbare Studie von Herregods et al. [172], erschienen 2016 im American Journal of Gastroenterology, bestätigt die eigenen Ergebnisse. Zehn gesunde Probanden wurden auf dem Laufband bei 60% und 85% der maximalen Herzfrequenz untersucht. Zeitgleich wurden solid-state HRM und Impedanz-pH-Monitoring durchgeführt. Unter Belastung stiegen die Zeit im Ösophagus mit $pH < 4$ sowie die Anzahl und die Dauer der Refluxepisoden. Manometrisch sanken das DCI, die Kontraktionsamplituden und -dauer: gemessen wurde ein DCI in Ruhe und bei 85% Leistung von 407 vs. 32 mmHg·s·cm, $p=0,047$; die Kontraktionsamplitude betrug 86,4 vs. 57 mmHg, $p=0,051$ bzw. die Kontraktionsdauer 8,7 s vs. 6,3 s, $p=0,008$. Der von uns nicht beurteilte LES wies in der Untersuchung von Herregods et al. zwar keine Zunahme von TLESR auf, diese waren jedoch häufiger mit Refluxepisoden korreliert, was durch möglicherweise während der Belastung aufgetretene intraabdominale Druckerhöhungen, Körperbewegungen, Veränderungen der Morphologie des EGJ oder eine sich verschlechternde Clearance erklärt wurde. Mehrere Publikationen erfolgten zur Frage des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und Barrett-Ösophagus, Ösophaguskarzinom und Karzinomen des

Verdauungstrakts, wobei einhellig von einer protektiven Wirkung moderater körperlicher Aktivität ausgegangen wird; schwerer körperlicher Arbeit wird hingegen ein negativer Effekt zugeschrieben. [173-175] Nach wie vor sind die Mechanismen, welche zu einer Beeinträchtigung der Ösophagusmotilität durch körperliche Belastung führen, insbesondere dann, wenn sie die glattmuskulären Anteile des Ösophagus betreffen, nicht geklärt. In einem Editorial des *American Journal of Gastroenterology* von 2016 mit dem Titel *Reflux while running: something to belch about*, welcher sich auf den Artikel von Herregods et al. bezieht, wird konstatiert, dass der belastungsassoziierte Reflux auf der Alteration verschiedener Komponenten der Ösophagusfunktion beruht, welche zu einer vermehrten Säureexposition und verringerten Clearance führen und dass zur Klärung der kausalen Zusammenhänge noch weitere Untersuchungen erforderlich sind. [176]

Tab. 9: Ergebnisse der Ösophagusmanometrie und Fahrradergometrie bei 8 Probanden

	Nr. des Probanden								MW	Stabw.	SN	Median
	1	2	3	4	5	6	7	8				
Alter	27	25	23	30	22	22	21	29	25,9	3,4		24,0
Geschlecht	m	m	m	m	w	w	w	w	W			
BMI (kg/m ²)	24,7	27,1	24,6	22,0	18,3	16,6	22,2	19,8	21,9	3,5		22,1
1. Leistungsstufe (W)	45	50	35	25	25	25	25	25				
HF, Ziel (min ⁻¹)	172	175	174	169	177	178	178	170				
HF, erreicht (min ⁻¹)	169	180	168	172	188	175	173	157				
HF, erreicht (%)	98	103	97	102	106	98	97	92	99,2	4,3		98,3
max. Leistung, Ziel (W)	254	266	220	211	131	123	123	128				
max. Leistung, erreicht (W)	315	250	245	275	150	125	175	175				
max. Leistung, erreicht (%)	124	94	111	130	114	102	142	137	119,3	17,0		119,2
max. Leistung/KG (W/kg)	3,4	2,4	3,4	3,8	2,8	2,6	3,1	3,1	3,1	0,4		3,1
mittlere Leistung (W)	277	213	245	261	126	106	151	155				
Dauer der max. Leistung (s)	144	164	84	208	124	160	124	148	144,5	36,2		146
Mittlere Leistung/KG (W/kg)	3,0	2,3	2,6	2,8	1,4	1,1	1,6	1,7	2,1	0,7		2,0
Ösophaguslänge (cm)	28	22	24	25	24	24	19	21	23,4	2,7		24,0
Länge LES (cm)	5	4	5	2	3	3	3	4	3,6	1,1		3,5
Ruhedruck, p _{LES} (mmHg)	19,7	16,4	21,4	22,0	19,8	18,9	23,0	17,3	19,8	2,3		19,7
Δ Amplitude, p ₀ /p _E	1,58	1,16	1,40	1,14	1,29	1,26	1,88	0,89	1,32	0,30	p≤0,05	1,27
Δ Amplitude, p ₀ /p _E (MP 2)	1,22	1,65	1,34	1,31	1,58	1,13	2,29	1,43	1,49	0,37	p≤0,01	1,38
Δ Kontraktionsdauer, t ₀ /t _E	1,19	1,06	1,12	1,04	2,66	1,04	1,42	1,22	1,34	0,55	n.s.	1,15
Δ Fortleitungsgeschwindigkeit, v ₀ /v _E	0,60	0,44	0,82	0,52	2,25	1,42	0,95	0,77	0,97	0,60	n.s.	0,79

MP 2: nur Ergebnisse am Messpunkt 2 (7,8 cm über LES); SN: Signifikanzniveau; n.s.: nicht signifikant

2.5 Konzeption für den Einsatz der Gasperfusion in der High-Resolution-Manometrie und zur Herstellung eines dafür geeigneten medizinischen Geräts

Die hier vorgestellten Publikationen erfolgten in Vorbereitung und im Rahmen eines ZIM-Forschungsprojekts mit dem Titel *Entwicklung eines Gasperfusionsmanometriegeräts*, welches von 2013 bis 2015 in Kooperation zwischen der Universitätsklinik für Kinderchirurgie und den beiden mittelständischen Unternehmen GEWI Engineering GmbH Bernburg sowie Krüger & Gothe GmbH Staßfurt realisiert wurde. Zielsetzung war, ein Messgerät für die Gasperfusionsmanometrie mit Helium zu entwickeln, welches sowohl für die CM, als auch durch seinen modularen Aufbau für die HRM des Ösophagus eingesetzt werden kann. Es sollten die technischen Voraussetzungen geschaffen werden, das Gerät in einem weiteren Schritt auch für andere manometrische Untersuchungsverfahren, wie Anorektale Manometrie und Urodynamik, auszustatten. Der wissenschaftliche Anteil bestand in der Prüfung der Methode der Gasperfusionsmanometrie auf ihre Eignung zur HRM und der Erarbeitung der medizinischen Anforderungen an ein solches Gerät, um anhand dieser Grundlagen den Kooperationspartnern die Entwicklung eines MPG-konformen Geräts bis zur Produktreife zu ermöglichen. Aufgrund der begrenzten Fördermittel und unzureichender Möglichkeiten der Folgefinanzierung konnte lediglich ein anwendungsbereiter Geräteprototyp hergestellt werden. Die Produktfertigstellung bis hin zur Einleitung des Zulassungsverfahrens sowie die Entwicklung der für den medizinischen Einsatz notwendigen Anwendersoftware gelangten jedoch nicht zum Abschluss. Es wurde vereinbart, in Anhängigkeit von der aktuellen Marktsituation und den wirtschaftlichen Möglichkeiten der Kooperationspartner, die noch ausstehenden Aufgaben abzuschließen.

1. Es wurde der wissenschaftliche Nachweis erbracht, dass die Gasperfusionsmanometrie im Vergleich mit der solid-state-Manometrie zur Diagnostik von Funktionsstörungen des Ösophagus geeignet ist.
2. An Probanden konnten Referenzwerte ermittelt werden, die einen validen Vergleich mit den mittels anderer Manometriemethoden erbrachten Untersuchungsergebnissen erlauben.
3. Es wurde nachgewiesen, dass die Gasperfusionsmanometrie auch mit dem für die HRM erforderlichen Perfusionsvolumen den hohen Sicherheitsanforderungen für Patient und Untersucher entspricht und dass die Heliumperfusion von Probanden und Patienten problemlos toleriert wird.
4. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Gasperfusionsmanometrie für den Einsatz an problematischen Patienten, wie an Patienten mit chronischen Erkrankungen und dadurch erklärlicher kritischer Haltung gegenüber belastenden, invasiven Untersuchungen eignet, z.B. an Kindern und Jugendlichen mit Zystischer Fibrose.

5. Auch im Einsatz bei chronisch kranken Kindern mit CF wies die Gasperfusionsmanometrie einen der solid-state-Manometrie vergleichbaren Untersuchungskomfort auf. Die von der Körperlage unabhängige Messung bestätigte die anwendungspraktische Überlegenheit gegenüber der Wasserperfusionsmanometrie.
6. Ebenfalls im Gegensatz zur Wasserperfusion wurde die Möglichkeit zur artefaktfreien Messung an sich bewegenden Personen nachgewiesen. Es konnten die in anderen Studien mittels solid-state-Manometrie erhobenen Ergebnisse bestätigt werden, dass körperliche Belastung die Funktion des Ösophagus negativ beeinflusst.

Somit kann stellt die Gasperfusion mit Helium eine der solid-state-Technologie hinsichtlich der Messgenauigkeit gleichwertige, jedoch deutlich kostengünstigere Methode dar, die sowohl in der Anwendungsform CM, als auch in der HRM eingesetzt werden kann. Durch Vermeidung der physikalischen, hygienischen und anwendungspraktischen Nachteile der Wasserperfusion ist sie nicht nur für die klinische Routinediagnostik, sondern auch zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen, wie der Untersuchung an sich bewegenden Personen, geeignet.



Abb. 22: Gerät für die Gasperfusionsmanometrie mit Helium, Basismodul, Prototyp

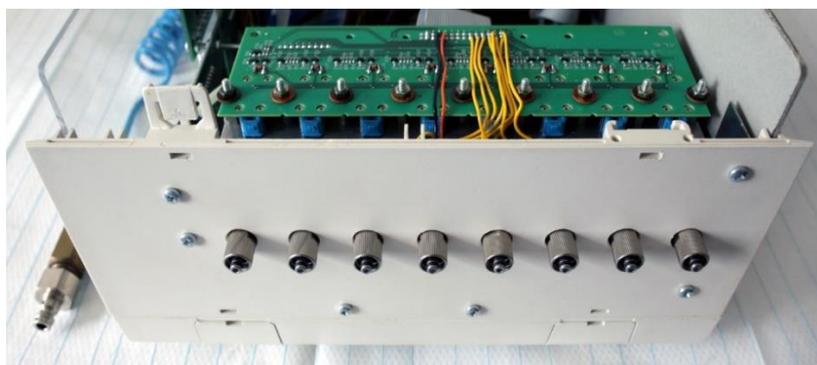


Abb. 23: Platine mit acht Druckwandler-einheiten und Anschlüssen für Messkatheter

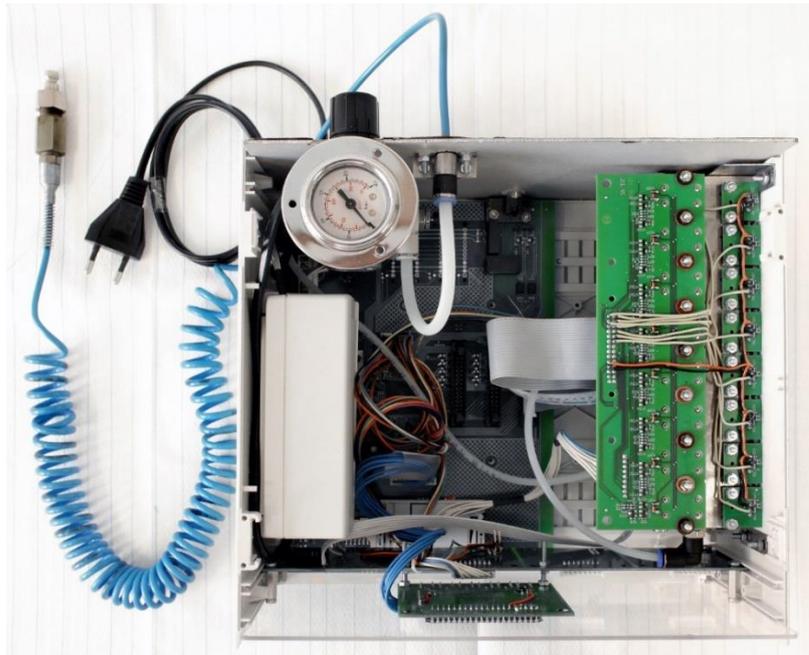


Abb. 24: Gas- und Stromanschluss, Vordruckmanometer, Datenprozessor und Steuereinheit

Der Geräteprototyp ist ausgelegt als Basismodul mit den Anschlüssen für die Strom- und Gasversorgung, einem Manometer zur Regulierung des Vordrucks, einer Betriebskontrollanzeige, einem Datenprozessor sowie einer elektronischen Steuereinheit mit Verteiler für acht Druckwandler, einschließlich der außen am Gerät befindlichen Luer-Lock-Katheteranschlüsse. Das Basismodul ist mit Zusatzmodulen erweiterbar, die jeweils lediglich einen Verteiler mit acht Druckwandlern und Anschlüssen enthalten, demzufolge raumsparend die Erweiterung des Geräts auf 16 oder 24 Kanäle zur HRM ermöglichen. Das Gerät könnte somit wahlweise für die CM oder HRM ausgestattet oder perspektivisch auch mit Modulen für Uroflowmetrie und EMG zum Einsatz in der Urodynamik erweitert werden.

Für die Adaptation der Gasperfusionsmanometrie als HRM und die technische Umsetzung erfolgte eine Patentanmeldung beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen 10 2017 006 879.8.

Literaturverzeichnis

1. Welch RW, Luckmann K, Ricks PM, Drake ST, Gates GA (1979) Manometry of the normal upper esophageal sphincter and its alterations in laryngectomy. *J Clin Invest* 63(5):1036-1041
2. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE (2008) Challenging the limits of esophageal manometry. *Gastroenterology* 134(1):16-18
3. Spechler SJ, Castell DO (2001) Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 49(1):145-151
4. Rehak PH 1982. The manometry in the diagnostics of the esophagus [Dissertation]. Graz/Austria: University of Technology
5. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE, International High Resolution Manometry Working Group (2015) The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 27(2):160-74
6. Kronecker H, Meltzer S: Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung. In: du Bois-Reymond E (Hrsg): *Archiv für Physiologie*, 1883, Suppl: S. 328-362
7. Meltzer S: Die Irradiationen des Schluckcentrums und ihre allgemeine Bedeutung. In: du Bois-Reymond (Hrsg), *Archiv für Physiologie*, 1883, S. 209-238
8. Gruber CM, De Note A (1935) The effect of different sizes of balloons inserted in the gut and changes in pressure within them upon the activity of the small intestine. *Am J Physiol* 111(3): 564-570
9. Brody DA, Werle JM, Mehan J, Quigley JP (1940) Intralumen pressures in the digestive tract, especially in the pyloric region. *Am J Physiol* 130:791-801
10. Code CF, Hightower NC, Morlock CG (1952) Motility of the alimentary canal in man. *Am J Med* 10:328-351
11. Creamer B (1955) Oesophageal Reflux. *Lancet* 265(6858):282-285
12. Atkinson M, Edwards, DAW, Honour AJ, Rowlands EN (1957) The oesophagogastric sphincter in hiatus hernia. *Lancet* 2:1138-1142
13. Creamer B, Andersen, HA, Code, CF (1956) Esophageal motility in patients with scleroderma and related diseases. *Gastroenterologia* 86:763-775
14. Cohen BR, Wolf BS, Som M, Janowitz HD (1963) Correlation of manometric, oesophagosopic, and radiological findings in the columnar-lined gullet (Barrett syndrome). *Gut* 4(4):406-412
15. Silber W (1969) Diabetes and Oesophageal Dysfunction. *Br Med J* 3(5672):688-690
16. Vantrappen G, Vangoidsenhoven GE, Verbeke S, Vandenberghe G, Vanderbroucke J (1963) Manometric studies in achalasia of the cardia, before and after pneumatic dilations. *Gastroenterology* 45:317-325
17. Nagler R, Spiro HM (1961) Heartburn in late pregnancy. Manometric studies of esophageal motor function. *J Clin Invest* 40:954-979
18. Strawczynski H, Beck IT, Mac-Kenna RD, Nickerson GH (1964) The behaviour of the lower esophageal sphincter in infants and its relationship to gastroesophageal regurgitation. *J Pediatr* 64:17-22
19. Sieber AM, Sieber WK (1968) Colon transplants as esophageal replacement: cineradiographic and manometric evaluation in children. *Ann Surg* 168(1):116-122
20. Kehrer B, Oesch A, Bettex M (1972) Manometric studies of esophageal motility in infants with hiatus hernia. *J Pediatr Surg* 7(5):499-504

21. Atkinson M, Summerling MD (1966) Oesophageal changes in systemic sclerosis. *Gut* 7:402-408
22. Connell A M, Rowlands EN (1969) Wireless telemetering from the digestive tract. *Gut* 1:266-272
23. Farrar J T, Zworykin VK, Baum J (1957) Pressure-sensitive telemetering capsule for study of gastrointestinal motility. *Science* 126:975-976
24. Connell AM (1967) Recording of intestinal motility: routine or research? *Gut* 8(6):527-529
25. Harris LD (1966) The present status of esophageal manometry. *Gastroenterology* 50(5):708-710
26. Affolter H (1969) The clinical application of intraluminal esophageal manometry. *Digestion* 2(4):242-244
27. Heitmann P, Espinoza J (1969) Oesophageal manometric studies in patients with chronic Chagas disease and megacolon. *Gut* 10(10):848-851
28. Roling GT, Burke EL, Castell DO, Egleston TA (1971) The esophago-gastric junction as evaluated by gastroscopy, esophageal manometry, and roentgenography. *Gastrointest Endosc* 18(2):63-65
29. Nogueira JR, Monsour JW, Hermann G (1972) Dysfunction of the esophageal inlet. Treatment by upper esophageal sphincter myotomy. *Am J Surg* 124(6):711-714
30. Skinner DB, Booth DJ (1970) Assessment of distal esophageal function in patients with hiatal hernia and-or gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 172(4):627-637
31. Dodds WJ (1976) Instrumentation and methods for intraluminal esophageal manometry. *Arch Intern Med* 136(5):515-523
32. Russell CO, Pope CE, Gannan RM, Allen FD, Velasco N, Hill LD (1981) Does surgery correct esophageal motor dysfunction in gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 194(3):290-296
33. Blackwell JN, Hannan WJ, Adam RD, Heading RC (1983) Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility. *Gut* 24(5):421-426
34. de Caestecker JS, Blackwell JN, Adam RD, Hannan WJ, Brown J, Heading RC (1986) Clinical value of radionuclide oesophageal measurement. *Gut* 27(6):659-666
35. Ott DJ, Richter JE, Chen YM, Wu WC, Gelfand DW, Castell DO (1987) Esophageal radiography and manometry: correlation in 172 patients with dysphagia. *AJR Am J Roentgenol* 149(2):307-311
36. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J (1982) Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 196(4):488-498
37. Mughal MM, Marples M, Bancewicz J (1986) Scintigraphic assessment of oesophageal motility: what does it show and how reliable is it? *Gut* 27(8):946-953
38. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ (1977) Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73:23-27
39. Kendall GP, Thompson DG, Day SJ, Garvie N (1987) Motor response of the oesophagus to intraluminal distension in normal subjects and patients with oesophageal clearance disorders. *Gut* 28(3):272-279
40. Kaye MD, Showalter JP, Rock KC, Johnson E (1977) A circumferentially-sensitive miniature pressure sensor for study of human esophageal motility. *Med Res Eng* 12(5):10-15
41. Traube M, Peterson J, Siskind BN, McCallum RW (1988) Segmental aperistalsis of the esophagus: a cause of chest pain and dysphagia. *Am J Gastroenterol* 83:1381-1385

42. Chen WH, Omari TI, Holloway RH, Checklin H, Dent J (1998) A comparison of micro-manometric and standard manometric techniques for recording of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil* 10:253-262
43. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ (2005) Sleeve sensor versus high-resolution manometry for the detection of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288(6):G1190-G1194
44. Omari T, Bakewell M, Fraser R, Malbert C, Davidson G, Dent J (1996) Intraluminal micromanometry: an evaluation of the dynamic performance of micro-extrusions and sleeve sensors. *Neurogastroenterol Motil* 8:241-245
45. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L (2000) Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 95:2720-2730
46. Clouse RE, Prakash C (2000) Topographic esophageal manometry: an emerging clinical and investigative approach. *Dig Dis* 18:64-74
47. Fox M, Hebbard G, Janiak P, Brasseur JG, Ghosh S, Thumshirn M, Fried M, Schwizer W (2004) High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterol Motil* 16:533-542
48. Dent J (1976): A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 71:263-267
49. Gotley DC, Barham CP, Miller R, Arnold R, Alderson D (1991) The sphinctrometer: a new device for measurement of lower oesophageal sphincter function. *Br J Surg* 78:933-935
50. Wilson P, Perdakis G, Hinder RA, Redmond EJ, Anselmino M, Quigley EM (1994) Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans. *Am J Gastroenterol* 89(9):1489-1495
51. David D, Mertz H, Fefer L, Sytnik B, Raean H, Niazi N, Kodner A, Mayer EA (1994) Sleep and duodenal motor activity in patients with severe non-ulcer dyspepsia. *Gut* 35(7):916-925
52. Li Q, Castell JA, Castell DO (1994) Manometric determination of esophageal length. *Am J Gastroenterol* 89(5):722-725
53. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas P (2006) Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290(5):G988-G997
54. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ (2006) Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290(5):G1033-G1040
55. Herregods TV, Roman S, Kahrilas PJ, Smout AJ, Bredenoord AJ (2015) Normative values in esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 27(2):175-87
56. Yadlapati R, Keswani RN, Dunbar KB, Gawron AJ, Gyawali CP, Kahrilas PJ, Katz PO, Katzka D, Spechler SJ, Tatum R, Pandolfino JE (2017) Benchmarks for the interpretation of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 29(4):e12971
57. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, Sifrim D, Tatum R, Yadlapati R, Savarino E, International GERD Consensus Working Group (2017) Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 29(12):e13104
58. Rehak PH: Vorrichtung zur Druckmessung in rohrförmigen Hohlräumen des menschlichen oder tierischen Körpers. Österreichisches Patentamt, 1983, Nr. 371 690:1-3
59. Rehak PH (1985) Gas perfused catheters. A simple, high-fidelity recording system for esophageal manometry. *Med Biol Engin Comput* 23(S2): 1014-1015

60. Kohek PH, Rehak PH, Smolle-Jüttner FM (1989) Experience with gas-perfused catheter systems for esophageal manometry in patients with GERD. Fourth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus, Chicago 1989, Abstract Book
61. Rehak PH, Kohek PH (1990) Integrierte intraoperative Ösophagusmanometrie. *Acta Chir Austriaca* 22 (Sonderheft):30-3
62. Rehak PH, Kohek PH (1991) Combined gastro-duodenal tube/manometry catheter for intraoperative esophageal manometry. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, July 7-12, 1991, Kyoto, Japan. *Med Biol Engin Comput* 29 (S1)
63. Kohek P, Rehak P, Glanzer G, Friehs GB: What can be expected from new methods of intra-operative manometry to limit the length of associated myectomy? What are its specific indications? In: Giuli R (Hrsg): *Oeso knowledge, The esophagogastric junction, Achalasia*. John Libbey Eurotext, Paris, 1998, online: http://www.oeso.org/O-ESO/books/Vol_5_Eso_Junction/Articles/art394.html [aufgerufen: 03.03.2020]
64. Rehak PH: Entwicklung der Manometrie mit gasperfundierten Kathetern. In: Höhne SO, Finke R (Hrsg): *Erkrankungen der Speiseröhre im Kindesalter-Schwerpunkt gastroösophagealer Reflux*. TENEA Verlag, Berlin, 2003, S. 75-84
65. Universelles Manometriesystem UMS 5e, <http://www.medicheck.de/html/manometrie.html>, 12.11.2019
66. Pandolfino JE, Gawron AJ (2015) Achalasia: a systematic review. *JAMA* 313(18):1841-1852
67. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S (2018) Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 67(7):1351-1362
68. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, Pandolfino JE; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function (2017) Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(11):677-688
69. Duffield JA, Hamer PW, Heddle R, Holloway RH, Myers JC, Thompson SK (2017) Incidence of Achalasia in South Australia Based on Esophageal Manometry Findings. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15(3):360-365
70. Samo S, Carlson DA, Gregory DL, Gaweł SH, Pandolfino JE, Kahrilas PJ (2017) Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15(3):366-373
71. van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ, Bredenoord AJ (2018) Incidence and costs of achalasia in The Netherlands. *Neurogastroenterol Motil* 30(2):e13195
72. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J (2014) Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 63(6):871-80
73. Sandhu DS, Fass R (2018) Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 12(1):7-16
74. Peixoto A, Morais R, Silva M, Ramalho R, Macedo G (2017) Conventional esophageal manometry in clinical praxis: Current impact of its use on patient management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 41(6):e91-e92
75. Gehwolf P, Hinder RA, DeVault KR, Edlinger M, Wykypiel HF, Klingler PJ (2015) Significant pressure differences between solid-state and water-perfused system in lower esophageal sphincter measurement. *Surg Endosc* 29(12):3565-3569

76. Wang K, Duan LP, Ge Y, Xia ZW, Xu ZJ (2012) A comparative study of 22-channel water-perfusion system and solid-state system with 36-sensors in esophageal manometry. *BMC Gastroenterol* 12:157
77. Kessing BF, Weijenborg PW, Smout AJ, Hillenius S, Bredenoord AJ (2014) Water-perfused esophageal high-resolution manometry: normal values and validation. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 306(6):G491-G495
78. Mund R. 2007. Gasperfusions-Zystomanometrie [Dissertation]. Halle: Universität
79. Niebisch S, Wilshire CL, Peters JH (2013) Systematic analysis of esophageal pressure topography in high-resolution manometry of 68 normal volunteers. *Dis Esophagus* 26:651–660
80. Blonski W, Vela M, Hila A, Castell DO (2008) Normal values for manometry performed with swallows of viscous test material. *Scand J Gastroenterol* 43:155–160
81. Burgos-Santamaría D, Marinero A, Chavarría-Herbozo CM, Pérez-Fernández T, López-Salazar TR, Santander C (2015) Normal values for water-perfused esophageal high-resolution manometry. *Rev Esp Enferm Dig* 107(6):354-358
82. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ (2013) Normal values for esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 25(9):762-e579
83. Feigelson J, Sauvegrain J (1975) Letter: Gastro-esophageal reflux in mucoviscidosis. *Nouv Presse Med* 4(38):2729-2730
84. Blondeau K, Pauwels A, Dupont LJ, Mertens V, Proesmans M, Orel R, Breclj J, López-Alonso M, Moya M, Malfroot A, De Wachter E, Vandenplas Y, Hauser B, Sifrim D (2010) Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(2):161-166
85. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas Y, Hauser B, Sifrim D (2008) Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut* 57(8):1049-1055
86. Robinson NB, DiMango E (2014) Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. *Ann Am Thorac Soc* 11(6):964-968
87. Dimango E, Walker P, Keating C, Berdella M, Robinson N, Langfelder-Schwind E, Levy D, Liu X (2014) Effect of esomeprazole versus placebo on pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 14:21
88. van der Doef HP, Arets HG, Froeling SP, Westers P, Houwen RH (2009) Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. *J Pediatr* 155:629-633
89. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D (2012) Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 107(9):1346-1353
90. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas Y, Hauser B, Sifrim D (2008) Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut* 57(8):1049-1055
91. Blondeau K, Pauwels A, Dupont LJ, Mertens V, Proesmans M, Orel R, Breclj J, López-Alonso M, Moya M, Malfroot A, De Wachter E, Vandenplas Y, Hauser B, Sifrim D (2010) Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(2):161-166
92. Hunt JF, Gaston B (2008) Airway acidification and gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep* 8:79-84
93. Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V, de Ritis G (1991) Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 66(5):617-622

94. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ (1998) Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *J R Soc Med* 91(1):7-9
95. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG (1985) Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 106(2):223-227
96. Orenstein SR (1997) Infantile reflux: different from adult reflux. *Am J Med* 103(5):114S-119S
97. Höllwarth M: Gastroösophagealer Reflux und Erkrankungen des Magens. In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg) *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. Springer, Berlin, 2013, S. 305-327
98. Shaheen N, Provenzale D (2003) The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 326(5):264-273
99. Badriul H, Vandenplas Y (1991) Gastro-oesophageal reflux in infancy. *J Gastroenterol Hepatol* 14(1):13-19
100. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, Fuchs KH, Hotz J (2005) Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 43:163-194
101. Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG (1998) Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 78(1):44-48
102. Feigelson J, Sauvegrain J (1975) Letter: Gastro-esophageal reflux in mucoviscidosis. *Nouv Presse Med* 4(38):2729-2730
103. Brodzicki J, Trawinska-Bartnicka M, Korzon M (2002) Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Med Sci Monit* 8(7):CR529-CR537
104. Bosheva M, Ivancheva D, Genkova N, Lutzkanova Z, Klinkanova M (1998) Gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Folia Med (Plovdiv)* 40(3):124-126
105. Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, Ireland M, Schwarzenberg SJ, Dunitz JM, Khan KM (2010) Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 9(5):365-370
106. Gustafsson PM, Fransson SG, Kjellman NIM, Tibbling L (1991) Gastro-oesophageal reflux and severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 26(5):449-456
107. Vic P, Tassin E, Turck D, Gottrand F, Launay V, Farriaux JP (1995) Frequency of gastroesophageal reflux in infants and in young children with cystic fibrosis. *Arch Pédiatr* 2(8):742-746
108. Malfroot A, Dab I (1991) New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 66(11):1339-1345
109. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, Levvey BJ, Williams TJ, Bailey M, Snell GI, Wilson JW (2005) Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): A potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24(10):1522-1529
110. Dab I, Malfroot A (1988) Gastroesophageal reflux: A primary defect in cystic fibrosis? *Scand J Gastroenterol* 23(1):125-131
111. Maqbool A, Pauwels A (2017) Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros Suppl* 2:S2-S13
112. Hegar B, Boediarso A, Firmansyah A, Vandenplas Y (2004) Investigation of regurgitation and other symptoms of gastroesophageal reflux in Indonesian infants. *World J Gastroenterol* 10:1795-1797

113. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Tachibana A, Ogawa T, Morikawa A (2002) Prevalence of gastro-esophageal reflux related symptoms in Japanese infants. *Pediatr Int* 44:513-516
114. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK (1997) One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:569-572
115. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK (1998) One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Pediatric Practice Research Group. *Pediatrics* 102:E67
116. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, Marley J (2002) Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 109:1061-1067
117. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J, Castell D (2004) Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 99(6):1037-1043
118. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (2009) Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49(4):498-547
119. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 101:1900-1920
120. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakil N, Vandenplas Y (2010) A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Arch Pediatr* 17(11):1586-1593
121. Ruigomez A, Wallander MA, Lundborg P, Johansson S, Rodriguez LA (2010) Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care. *Scand J Gastroenterol* 45:139-146
122. Chitkara DK, Talley NJ, Weaver AL, Katusic SK, De Schepper H, Rucker MJ, Locke GR 3rd (2007) Incidence of presentation of common functional gastrointestinal disorders in children from birth to 5 years: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(2):186-191
123. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V, Farre R, Verbeke K, Dupont LJ, Sifrim D (2011) Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 34(7):799-807
124. Vinocur CD, Marmon L, Schidlow DV, Weintraub WH (1985) Gastroesophageal reflux in the infant with cystic fibrosis. *Am J Surg* 149:182-186
125. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ (2013) Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 381:1933-1942
126. Hauser B, De Schepper J, Malfroot A, De Wachter E, De Schutter I, Keymolen K, Vandenplas Y (2016) Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 15(4):540-547

127. Corral JE, Dye CW, Mascarenhas MR, Barkin JS, Salathe M, Moshiree B (2016) Is gastroparesis found more frequently in patients with cystic fibrosis? A systematic review. *Scientifica (Cairo)* 2016:2918139, <https://doi.org/10.1155/2016/2918139>, 04.12.2019
128. Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D (2003) The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res* 12(1):77-85
129. Clarke D, Gorman I, Ringholz F, McDermott M, Cox DW, Greally P, Linnane B, Mc Nally P (2018) Pulmonary aspiration in preschool children with cystic fibrosis. *Respir Res* 19:255
130. Dziekiewicz MA, Banszkiewicz A, Urzykowska A, Lisowska A, Rachel M, Sands D, Walkowiak J, Radzikowski A, Albrecht P (2015) Gastroesophageal Reflux Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 873:1-7
131. Knotts RM, Solfisburg QS, Keating C, DiMango E, Lightdale CJ, Abrams JA (2019) Cystic fibrosis is associated with an increased risk of Barrett's esophagus. *J Cyst Fibros* 18(3):425-429
132. Stringer DA, Sprigg A, Juodis E, Corey M, Daneman A, Levison HJ, Durie PR (1988) The association of cystic fibrosis, gastroesophageal reflux, and reduced pulmonary function. *Can Assoc Radiol J* 39(2):100-102
133. Woodley FW, Moore-Clingenpeel M, Strehl Machado R, Nemastil CJ, Jadcherla SR, Hayes D Jr, Kopp BT, Kaul A, Di Lorenzo C, Mousa H (2017) Not All Children with Cystic Fibrosis Have Abnormal Esophageal Neutralization during Chemical Clearance of Acid Reflux. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 20(3):153-159
134. Simrén M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D (2003) Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut* 52(6):784-790
135. De Oliveira EP, Burini RC (2009) The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:533-538
136. Soffer EE, Merchant RK, Duethman G, Launspach J, Gisolfi C, Adrian TE (1993) Effect of Graded Exercise on Esophageal Motility and Gastroesophageal Reflux in Trained Athletes. *Dig Dis Sci* 38(2):220-224
137. Soffer EE, Wilson J, Duethman G, Launspach J, Adrian TE (1994) Effect of Graded Exercise on Esophageal Motility and Gastroesophageal Reflux in Nontrained Subjects. *Dig Dis Sci* 39(1):193-198
138. Choi SC, Yoo KH, Kim TH, Kim SH, Choi SJ, Nah YH (2001) Effect of Graded Running on Esophageal Motility and Gastroesophageal Reflux in Fed Volunteers. *J Korean Med Sci* 16:183-187
139. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJM (1999) The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 11:431-439
140. Choi SC, Nah YH, Choi SJ (1997) Effect of Running on Esophageal Motility and Gastroesophageal Reflux. *Korean J Med* 53(4):527-533
141. Motil KJ, Ostendorf J, Bricker JT, Klish WJ (1987) Exercise-Induced Gastroesophageal Reflux in an Athletic Child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6:989-991
142. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJM (2004) Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. *Eur J Appl Physiol* 91:429-434
143. Ravi N, Stuart RC, Byrne PJ, Reynolds JV (2005) Effect of physical exercise on esophageal motility in patients with esophageal disease. *Dis Esophagus* 18:374-377
144. Collings KL, Pratt FP, Rodriguez-Stanley S, Bembem M, Miner PB (2003) Esophageal Reflux in Conditioned Runners, Cyclists, and Weightlifters. *Med Sci Sports Exerc* 35(5):730-735

145. Maddison KJ, Shepherd KL, Hillman DR, Eastwood PR (2005) Function of the Lower Esophageal Sphincter during and after High-Intensity Exercise. *Med Sci Sports Exerc* 37(10):1728-1733
146. Budzynski J (2010) Exercise-provoked esophageal motility disorder in patients with recurrent chest pain. *World J Gastroenterol* 16(35):4428-4435
147. Nilsson M, Johnson R, Ye W, Hveem K, Lagergren J (2004) Lifestyle related risk factors in the etiology of gastro-esophageal reflux. *Gut* 53:1730-1735
148. Nocon M, Labenz J, Willich SN (2006) Lifestyle factors and symptoms of gastro-esophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 23:169-174
149. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W (2007) Lifestyle Factors and Risk for Symptomatic Gastroesophageal Reflux in Monozygotic Twins. *Gastroenterol* 132(1):87-95
150. Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Coleccia A (2009) Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 15(14):1690-1701
151. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, Leers JM, Oezcelik A, Banki F, Lipham JC, DeMeester TR, Crookes PF (2009) Obesity and Gastroesophageal Reflux: Quantifying the Association Between Body Mass Index, Esophageal Acid Exposure, and Lower Esophageal Sphincter Status in a Large Series of Patients with Reflux Symptoms. *J Gastrointest Surg* 13:1440-1447
152. Djärv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P (2012) Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol* 18(28):3710-3714
153. Johnston BT, McFarland RJ, Collins JSA, Love AHG (1996) Effect of acute stress on esophageal motility in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 38:492-497
154. Anderson KO, Dalton CB, Bradley LA, Richter JE (1989) Stress Induces Alteration of Esophageal Pressures in Healthy Volunteers and Non-Cardiac Chest Pain Patients. *Dig Dis Sci* 34(1):83-91
155. Ayres RCS, Robertson DAF, Naylor K, Smith CL (1989) Stress and esophageal motility in normal subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 30:1540-1543
156. Peters HPF, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM (2001) Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut* 48:435-439
157. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW (1985) Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 89(4):779-784
158. Katz LC, Just R, Castell DO (1994) Body Position Affects Recumbent Postprandial Reflux. *J Clin Gastroenterol* 18(4):280-283
159. van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJPM, Samsom M, Gideon M, Castell DO (2000) Effect of Different Recumbent Positions on Postprandial Gastroesophageal Reflux in Normal Subjects. *Am J Gastroenterol* 95(10):2731-2736
160. Qamar MI, Read AE (1987) Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. *Gut* 28:583-587
161. Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, Toouli J (1988) Factors that Influence Induction of Gastroesophageal Reflux in Normal Human Subjects. *Dig Dis Sci* 33(3):270-275
162. Peterson KA, Samuelson WM, Ryujin DT, Young DC, Thomas KL, Hilden K, Fang JC (2009) The Role of Gastroesophageal Reflux in Exercise-Triggered Asthma: A Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci* 54:564-571

163. Karim S, Jafri W, Faryal A, Majid S, Salih M, Jafri F, Hamid S, Shah HA, Nawaz Z, Tariq U (2011) Regular post dinner walk; can be a useful lifestyle modification for gastroesophageal reflux. *J Pak Med Assoc* 61(6):526-530
164. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ (2001) Walking and chewing reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 15:151-155
165. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW (1988) Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest* 81(4):1182–1189
166. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ (1980) Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Recumbent Asymptomatic Human Subjects. *J Clin Invest* 65:256-267
167. Tsuboi K, Hoshino M, Sundaram A, Yano F, Mittal SK (2012) Role of the lower esophageal sphincter on esophageal acid exposure – a review of over 2000 patients. *Trop Gastroenterol* 33(2):107-111
168. Hoshino M, Sundaram A, Mittal SK (2011) Role of the lower esophageal sphincter on acid exposure revisited with high-resolution manometry. *J Am Coll Surg* 213(6):743-750
169. Wasko-Czopnik D, Jozkow P, Dunajska K, Medras M, Paradowski L (2013) Associations between the lower esophageal sphincter function and the level of physical activity. *Adv Clin Exp Med* 22(2):185-191
170. Goyal RK, Chaudhury A (2008) Physiology of Normal Esophageal Motility. *J Clin Gastroenterol* 42(5):610-619
171. Rossiter CD, Norman WP, Jain M, Hornby PJ, Benjamin S, Gillis RA (1990) Control of lower esophageal sphincter pressure by two sites in dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol* 259(6 Pt 1):G899–G906
172. Herregods TVK, vanHoeij FB, Oors JM, Bredenoord AJ, Smout AJPM (2016) Effect of Running on Gastroesophageal Reflux and Reflux Mechanisms. *Am J Gastroenterol* 111:940-946
173. Lam S, Alexandre L, Luben R, Hart AR (2017) The association between physical activity and the risk of symptomatic Barrett’s oesophagus: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 30:71-75
174. Singh S, Devanna S, Edakkanambeth Varayil J, Murad MH, Iyer PG (2014) Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systemic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 14:101
175. Keum NN, Bao Y, Smith-Warner SA, Orav J, Wu K, Fuchs CS, Giovannucci EL (2016) Association of physical activity by type and intensity with digestive system cancer risk. *JAMA Oncol* 2(9):1146-1153
176. Carlson DA, Hirano I (2016) Reflux while running: something to belch about. *Am J Gastroenterol* 111:947-948

Thesen

1. Die Ösophagusmanometrie ist das einzige Verfahren, welches durch Messung der orts- und zeitabhängigen Druckänderungen im Ösophagus eine direkte Beurteilung der Transport- und Barrierefunktion des Ösophagus erlaubt.
2. Die Ösophagusmanometrie stellt ein wichtiges Untersuchungsverfahren zum Nachweis motorischer Störungen des Ösophagus dar und dient damit der kausalen Klärung von gastroösophagealem Reflux und ösophagealer Dysphagie.
3. Die Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus stellt eine den etablierten Manometrieverfahren mit wasserperfundierten oder solid-state-Kathetern qualitativ gleichwertige Methode dar.
4. Die Gasperfusionsmanometrie ist ein in der klinischen Routine sehr gut einsetzbares Verfahren, welches exakte diagnostische Aussagen ermöglicht und einen hohen Untersuchungskomfort bietet.
5. Die Gasperfusionsmanometrie bietet gegenüber o.g. Methoden messtechnische, anwendungspraktische und/oder wirtschaftliche Vorteile.
6. Das bei der Gasperfusionsmanometrie des Ösophagus verwendete Perfusat Helium ist biologisch unbedenklich und wird hinsichtlich des insufflierten Volumens vom Patienten problemlos toleriert.
7. Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften ermöglicht der Einsatz von Helium als Perfusat Untersuchungen an Patienten, die sich während der Messung bewegen oder ihre Körperposition ändern.
8. Durch den Einsatz der Gasperfusionsmanometrie konnte an Probanden nachgewiesen werden, dass körperliche Belastung die Motilität des Ösophagus negativ beeinflusst.
9. Die Gasperfusionsmanometrie ist geeignet, als Hochauflösende Manometrie (*high resolution manometry*) eingesetzt zu werden. Hierfür sind sowohl die wissenschaftlich-theoretischen, als auch die technisch-praktischen Voraussetzungen gegeben.

Research Article

Sven Höhne*, Martin Arndt, Viola Hesse

The esophageal manometry with gas-perfused catheters

<https://doi.org/10.1515/med-2018-0036>

received January 29, 2018; accepted April 21, 2018

Abstract: Background. The well-established methods for esophageal manometry have some disadvantages: the water-perfused catheters needs calibration by gravity and measuring in supine position, and the solid-state catheters are very expensive. Manometry using gas-perfused catheters is a suitable alternative. There have been only a few publications about this.

Objectives and methods. The results for esophageal manometry in 1700 patients were retrospectively analyzed based on the clinical reports and the manometry data. The gas-perfusion manometry was critically assessed.

Results. The mean age was 54 years. The indications for esophageal manometry were GER symptoms in 58.5% (pathological DeMeester score in 41.8%), dysphagia in 12.4%, and already known achalasia in 8.9%. Motility disorders could be found in 40% of the patients with GER symptoms (51% of the patients with pathological DeMeester score), and in 88% of achalasia patients. The resting LES pressure was 8.9 ± 5.94 mmHg with GER symptoms, 16.4 ± 12.79 mmHg without GER symptoms, and 26.8 ± 14.03 mmHg with achalasia. The relaxation LES pressure was 20.0 ± 10.93 mmHg in achalasia patients, and 8.3 ± 5.77 mmHg in the others.

The gas-perfusion manometry was well tolerated by all patients without any serious complications.

Discussion. Manometry using gas-perfused catheters is an easy to handle and inexpensive method to investigate the esophageal motility. The suitability of gas per-

fusion with helium for esophageal manometry depends on physical and technical requirements, such as a constant gas flow, a dead space in the transducer, and the catheter being as small as possible. In consideration of this, the detection of the pressure changing in swallowing acts is excellent. The measured LES pressures are generally lower than with other methods like with water-perfused or solid-state catheters, possibly because of the higher compliance in a gas-filled surrounding. The normal values in gas-perfusion manometry are comparable but not identical with the values of other manometric methods.

Keywords: Esophageal manometry; Gas-perfused catheters; Gas-perfusion manometry; Motility disorders; Lower esophageal sphincter; Gastroesophageal reflux

Abbreviations:

GER – gastroesophageal reflux
GERD – gastroesophageal reflux disease
GER-S – gastroesophageal reflux symptoms
LES – lower esophageal sphincter

1 Introduction

The most common esophageal disorders are difficulties in swallowing, e.g. due to achalasia, and the gastroesophageal reflux (GER). The diagnostic gold standard regarding GER is impedance-pH monitoring. In both dysphagia and GER, esophageal manometry is necessary to detect the causal dysfunction of the esophageal motility.

The well-established procedures in this are the manometry with water-perfused catheters and that with solid-state catheters. High-resolution manometry is the most informative method and therefore the method of first choice for a comprehensive manometric investigation of the esophagus [1]. However, the established manometric procedures have some disadvantages. Water perfusion requires more preparation for the measurement, e.g. the venting of the measuring device and the catheter, and needs to be sterilised because of bacterial contamination.

*Corresponding author: **Sven Höhne**, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, University Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, 06120 Halle, Ernst-Grube Street 40, Germany, Tel. +49 345 557 3252, Fax +49 345 557 2779, E-mail sven.hoehne@medizin.uni-halle.de
Martin Arndt, Viola Hesse, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Department of Operative and Conservative Medicine in Children and Adolescents, Clinic of Pediatric Surgery, Laboratory of Function Diagnostic, Germany

The solid-state catheters are very expensive and vulnerable.

Another method for manometric investigation of the esophagus is using gas-perfused catheters. Gas-perfusion manometry with helium was described by Rehak in the 1980s [2, 3]. The advantage of this method is the absence of artefacts due to the mass of the perfusion medium, because helium is practically almost massless. The body position and body movements have no influence on the measuring values. It is not necessary to vent the catheter. The device is clean and need not be dried after measuring compared to water perfusion. With respect to the solid-state technique, cheaper single-use catheters can be applied [4, 5].

The physical properties of gas have certainly some disadvantages. The dead space of the catheter and pressure transducer has to be minimized. The optimal dimensions are no more than 0.4mm in diameter and a helium flow of 5ml per minute in each catheter channel. The length of the channel should be as short as possible.

We have performed esophageal manometry with gas-perfused catheters in the clinic with good experience, in particular in children, for a long time.

2 Material and methods

More than 2700 patients were investigated by gas-perfusion manometry from 1986 to 2014. In order to get a retrospective and representative overview consisting most complete patient data, only 1700 manometric investigations could be included. Additionally, 1028 patients were investigated by 24-hour pH monitoring since 1993.

Esophageal manometry was performed with 5 to 8-channel gas-perfused catheters and extracorporeal pressure transducers. The flow rate of helium was 5ml per minute per each channel.

The perfusion device consists of three components: (1) the gas (helium) cylinder with pressure reducer and the so-called critical flow nozzle, which provides a constant helium flow. The flow depends only on the pre-pressure height. (2) the extracorporeal pressure transducer, one for each channel, and (3) the catheter probe.

The investigation included the pressure profile of the esophageal body and LES by the pull-through technique, and the evaluation of the esophageal motility by swallowing.

The results of esophageal manometry and 24-hour pH monitoring were analyzed with regard to the symptoms, indications and diagnoses. The manometric param-

eters were compared with the values of other manometric methods like water-perfusion and solid-state.

Ethical approval: The study was performed in accordance with the standards of the local ethics committee and the Declaration of Helsinki. No identifying information about the patients is included. All patients have consented to their treatment and investigation, whose data was used in this article.

3 Results

The mean age of the patients was 54 years. 53% were women, 47% were men. The BMI was 26.5 vs. 26.1. The indications for 24-hour pH monitoring were as follows (multiple selection possible): GER-S 79.2% (reflux esophagitis 16.8%, hiatal hernia 27.1%), dysphagia 6.3%, and achalasia 1.2%. The indications for esophageal manometry were: GER-S 58.5% (reflux esophagitis 12.7%, hiatal hernia 22.9%), dysphagia 12.4%, and achalasia 8.9%.

The total length of the esophagus, i.e. esophageal body and both UES and LES, amounted on average 21.9 ± 2.69 cm ($n=1521$) and was correlated with the body height and weakly correlated with BMI in both male and female.

In 24-hour pH monitoring, the DeMeester score was pathological (> 14.7) in 41.8% (hiatal hernia 61.6%, achalasia 23.1%). In underweight persons, a pathological DeMeester score could be found in 30.4%, in obese persons in 52.3%, regardless of symptoms or indication.

In esophageal manometry, the LES basal pressure was 11.9 ± 10.03 mmHg in all ($n=1608$), 8.9 ± 5.94 mmHg in the GER-S group ($n=957$), and 16.4 ± 12.79 mmHg in the group without GER-S ($n=651$); 8.4 ± 7.08 mmHg in patients with hiatal hernia, 12.9 ± 10.52 mmHg in patients without this. In patients with dysphagia, the LES basal pressure was 14.4 ± 13.41 mmHg ($n=206$), in patients with achalasia 26.8 ± 14.03 mmHg ($n=147$).

The relaxation pressure was 20.0 ± 10.93 mmHg in patients with achalasia, 8.3 ± 5.77 mmHg in the others; it means a decrease of $49 \pm 33.2\%$ vs. $94 \pm 12.7\%$ ($n=118$ vs. 1328) compared to the LES basal pressure.

Motility disorders could be found in 40% of the GER-S group ($n=681$), but 61% in the non-GER-S group. Those patients who underwent a 24-hour pH monitoring with a pathological DeMeester score >14.7 ($n=603$) showed motility disorders in 51%. In the achalasia group ($n=84$), there were motility disorders in 88%, in the others ($n=968$) only 44%. In cases of achalasia, ineffective motility with more than 30% of hypotonic contractions (<30 mmHg) was the

main part of motility disorders (50%). This percentage in the GER-S group was only 5%.

4 Discussion

The manometry with helium-perfused catheters enables measurements with the same diagnostic accuracy compared to water-perfused systems. Certainly, it is necessary to observe the physical principles, that the constant gas flow needs a pre-pressure height, which is significantly higher than the measuring pressure, and that the quotient of gas flow and dead space shall be as high as possible. What does it mean? The measurable pressure increase per time unit (slew rate) dp/dt is proportional to the flow and inversely proportional to the dead space. The gas flow cannot be arbitrarily boosted but is limited. The investigation in volunteers could show that a flow rate of 40ml per minute over 45 minutes and a total volume up to 1800ml helium is well tolerated without any serious problems. Using an eight-channel catheter, it means the feasible flow rate per channel is 5ml per minute.

Furthermore, the dead space of the transducer unit must be constructed as small as possible. A disposable device is the universal manometry system UMS 5 by the German company Medizintechnik Wadewitz in Leipzig. The diameter of the catheter lumen should not be larger than 0.4 millimeters. If available, 0.2 or 0.3ml would be better. Most of the ready-made catheters for water-perfusion have a size of 0.4ml. We used these catheters with a length about 100cm, the shorter the better. The negative impact of a lower flow and a larger dead space is shown the Figures 1 and 2.

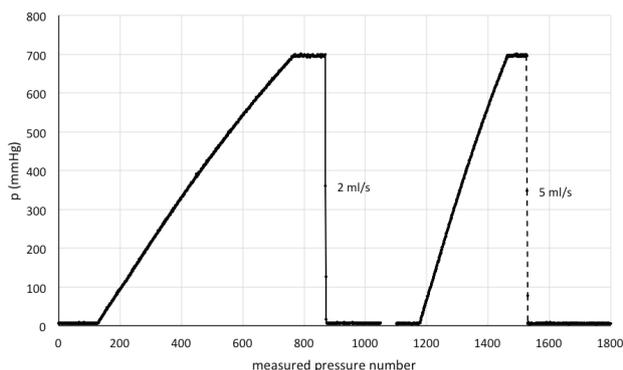


Figure 1: Slew rate dp/dt depended on gas-flow rate of a pressure transducer with about 0.1 mm^3 dead space, Flow rate: 2 ml/min (left), 5 ml/min (right), Sampling rate: 50 per second

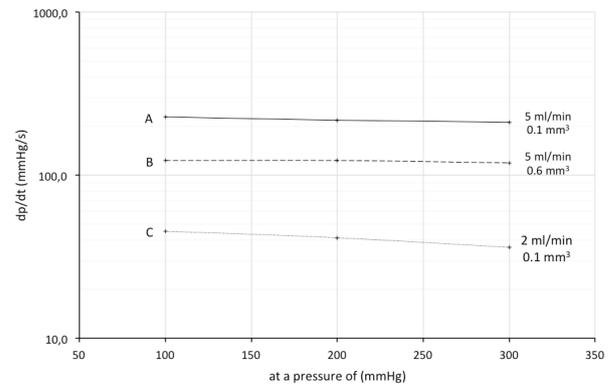


Figure 2: Slew rate dp/dt depended on gas-flow rate and dead space (logarithmically scaled y-axis) A – flow rate 5 ml/min, transducer dead space about 0.1 mm^3 , B – flow rate 5 ml/min, transducer + catheter channel (diameter 0.2 mm, length 166 cm), dead space 0.6 mm^3 , C – flow rate 2 ml/min, transducer dead space about 0.1 mm^3

Using gas as the perfusion medium provides a number of advantages compared to water perfusion and solid-state technique. Gas has the important feature that it is practically a mass-free medium., therefore the measurement is free of any artefacts by gravitation or mass acceleration. This is why the patients, e.g. children, can move or change the body position during the investigation. It is not necessary to calibrate the measuring system to the body position. The time needed for preparation and proceeding follow-up is short compared to water perfusion because the measuring device and the catheter does not need to be vented and dried before and after the investigation. The advantage over the solid-state technique is the very low cost for the required single-use catheters.

The compulsory precondition for using gas as the perfusion medium is to generate a constant gas flow. The so-called critical nozzle provides the technical solution for this because the flow is not dependent on the measuring pressure, but only on the pre-pressure. The most adverse property of gas perfusion is the compressibility of gas and its spreading in a gas-filled space. This causes no problems when measuring in liquid or more consistent surrounding like a swallowed bolus. However, the side holes will not have direct contact to the esophageal wall at any time in the empty esophagus, e.g. in the LES region. When measuring in a gas-filled compartment, the pressure coupling will get a little worse. Therefore, the measured static pressure, e.g. the basal LES pressure, is generally lower than in water-perfusion or solid-state manometry (Figure 3). The normal value of basal LES pressure is reported as about 25 mmHg, the end-expiratory LES pressure as about 15 mmHg [6-17]. The basal values by gas-perfusion manometry are $13.6 \pm 4.17 \text{ mmHg}$ in healthy

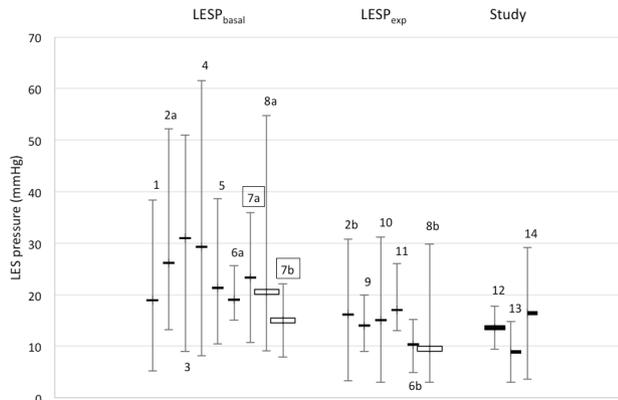


Figure 3: LES resting pressure

LESP_{basal} – basal LES pressure

LESP_{exp} – end-expiratory LES pressure, Study – LES pressure in present study

Markers: black thin bars – solid-state; framed white bars – water-perfusion; black thick bars – gas-perfusion

Statistics: Median and 5th-95th percentile – 1-5, 8, 10; Median and interquartile range – 6, 9, 11; Mean and SD – 7, 12-14

References: 1 [8], 2a,b [9], 3 [10], 4 [12], 5 [13], 6a,b [15], 7a,b [18], 8a,b [11], 9 [16], 10 [14], 11 [17], 12-14 [own]

Selected no.: 7a,b – simultaneously by solid-state (a) and water-perfusion (b); 12-14 in present study – normal values in healthy individuals (12), patients with GER symptoms (13), without GER symptoms (14)

individuals and 16.4 ± 12.79 mmHg in patients without GER symptoms. However, a study by Gehwolf et al. in 2015 has proved that the LES pressure measured in the same individuals is higher when performing solid-state manometry rather than water-perfusion manometry (23.3 ± 12.6 mmHg vs. 15.0 ± 7.1 mmHg) [18] (Figure 3).

Peixoto et al. reported actual results in conventional manometry, but in a smaller patient group of 119 patients. The statement is comparable to our results as follows: mean age 53 vs. 54 years, ineffective motility 45 vs. 47%, diffuse esophageal spasm 5 vs. 5%, and achalasia 25 vs. 25% [19]. Despite the high correspondence, the proportion of hypotensive LES is only 2% at Peixoto, but 26% at our analysis, if the comparison is based on the well-known normal values in water-perfusion and solid-state manometry. In patients with achalasia investigated by HRM, the LES resting pressure was 35-59 mmHg depended on the achalasia subtype, and the integrated relaxation pressure was 25-30 mmHg [20]. We have found 27 and 20 mmHg, respectively. More comparative studies with regard to the various manometric methods are required.

5 Conclusion

Esophageal manometry using gas-perfused catheters is an inexpensive alternative compared to water-perfused and solid-state catheters. The preparation time is short, and the operating costs are low. Although HRM provides more diagnostic possibilities, conventional manometry enables the assessment of the most motility disorders and LES dysfunctions. Therefore, the conventional gas-perfusion manometry is a suitable method for low-budget hospitals treating GERD and performing surgery in hiatal hernia and achalasia. In the clinical practice, gas-perfusion manometry has proven successful for many years, especially in children and moving subjects.

Due to the negligible mass of helium, no artefacts by gravitation or mass acceleration will occur. The measured LES pressure is generally lower than in other manometric methods, particularly in use of solid-state catheters. The detection of rapid changes of the UES pressure is constrained by the limited slew rate.

Further comparative studies are required for a better understanding of the physical conditions concerning the transmission of the real pressure changes from the esophageal wall to the pressure transducers.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- [1] Bredenoord AJ, Fox M, 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* 2012; 24 Suppl 1: 57-65
- [2] Rehak PH: [The manometry in the diagnostics of the esophagus.] Institute of Medical Engineering, University of Technology Graz, Austria 1982, Diss
- [3] Rehak PH: [Development of the manometry with gas-perfused catheters] In: Höhne SO, Finke R (Edit): [Diseases of the esophagus in childhood - main focus gastroesophageal reflux.] TENEA Verlag, Berlin 2003, 75-84
- [4] Höhne S, Wachter R, Merkel N, Hesse V, Finke R: [Function of oesophagus and gastro-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis]. *Z Gastroenterol* 2014; 52(4): 343-347
- [5] Hoehne S, Schneider A, Hesse V, Brosig U, Finke R: The influence of physical strain on esophageal motility in healthy volunteers studied with gas-perfusion manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(8): 1082-1088
- [6] Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; 49: 145-151
- [7] Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, Sifrim D, Tatum R, Yadlapati R, Savarino E;

- International GERD Consensus Working Group: Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 doi: 10.1111/nmo.13104. [Epub ahead of print]
- [8] 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* 2011; 23: 509-e198
- [9] Niebisch S, Wilshire CL, Peters JH: Systematic analysis of esophageal pressure topography in high-resolution manometry of 68 normal volunteers. *Dis Esophagus* 2013; 26: 651-660
- [10] Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ: Normal values for esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 762-e579
- [11] Kessing BF, Weijenberg PW, Smout AJ, Hillenius S, Bredenoord AJ: Water-perfused esophageal high-resolution manometry: normal values and validation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G491-G495
- [12] Do Carmo GC, Jafari J, Sifrim D, de Oliveira RB: Normal esophageal pressure topography metrics for data derived from the Sandhill-Unisensor high-resolution manometry assembly in supine and sitting positions. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 285-292
- [13] Jasper D, Freitas-Queiroz N, Hollenstein M, Misselwitz B, Lauer P, Navarro-Rodríguez T, Fox M, Keller J: Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29. <https://doi.org/10.1111/nmo.12925>
- [14] Weijenberg PW, Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ: Normal values for solid-state esophageal high-resolution manometry in a European population; an overview of all current metrics. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 654-659
- [15] Wang D, Patel A, Mello M, Shriver A, Gyawali CP: Esophago-gastric junction contractile integral (EGJ-CI) quantifies changes in EGJ barrier function with surgical intervention. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 639-646
- [16] Nicodeme F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE: Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 353-360
- [17] Xie C, Wang J, Li Y, Tan N, Cui Y, Chen M, Xiao Y: Esophago-gastric junction contractility integral reflected the anti-reflux barrier dysfunction in GERD patients. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 27-33
- [18] Gehwolf P, Hinder RA, DeVault KR, Edlinger M, Wykypiel HF, Klingler PJ: Significant pressure differences between solid-state and water-perfused system in lower esophageal sphincter measurement. *Surg Endosc* 2015; 29(12): 3565-3569
- [19] Peixoto A, Morais R, Silva M, Ramalho R, Macedo G: Conventional esophageal manometry in clinical practice: Current impact of its use on patient management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.014. [Epub ahead of print]
- [20] Crespín OM, Tatum RP, Xiao K, Martin AV, Khandelwal S, Pellegrini CA, Oelschlager BK: The relationship between manometric subtype and outcomes of surgical treatment for patients with achalasia: Achalasia: manometric subtypes. *Surg Endosc* 2017 doi: 10.1007/s00464-017-5570-5. [Epub ahead of print]

Standard values for gas-perfusion manometry of the esophagus

Sven Höhne, MD*, Viola Hesse, MTA

Abstract

The manometry with water-perfused or solid-state catheters is the predominant diagnostic procedure to detect motility disorders of the esophagus. Another method is the manometry using gas-perfused catheters. Although the high-resolution manometry is the method of first choice, the conventional manometry with helium has some advantages: the simple and hygienically unproblematic use and the absence of any artefacts by the perfusion medium compared with water-perfusion, and the considerably lower costs compared with the solid-state catheters. Every method has own normal values because of the specific pressure transmission and the design of the catheter probes. To our knowledge, normal values for gas-perfusion manometry of the esophagus have not yet been published.

The esophageal manometry with helium-perfused catheters was performed in 30 healthy volunteers. The main parameters of the esophageal motility and the lower esophageal sphincter were analyzed by liquid and bolus-like swallows and compared with the previous published values in other manometric procedures.

The values of the motility in the distal esophagus are consistent; the pressure of the lower esophageal sphincter is generally lower than with other methods. The distal wave amplitude and the propagation velocity are significant higher in the distal esophagus than in the middle. The perfusion medium is well tolerated by the investigated volunteers.

Abbreviations: BSW = bolus-like swallows, LES = lower esophageal sphincter, LSW = liquid swallows, MP = measuring point.

Keywords: esophageal motility, gas-perfused catheters, helium, manometry of the esophagus, normal values

1. Introduction

Depended on the kind of catheter 2 methods of esophageal manometry are commonly established: the water-perfusion and the solid-state manometry. The water-perfusion manometry is the older and cheaper diagnostic procedure to detect the changing of pressure inside of the esophagus, especially to assess the esophageal motility and the lower esophageal sphincter. This method entails some drawbacks: the mass and the kinetic energy of the flowing water, the water induced swallowing, and the expenditure to bleed and clean the measuring system. The use of electronic solid-state catheters is comparatively simple, and there are not hygienic problems. Due to the surface-mounted pressure transducers, the solid-state catheters are directly connected to the esophageal lumen and wall. It could not be found any artefacts and disturbances could not be found. The high number of measuring points is the

precondition to perform the high-resolution manometry. The criteria for diagnosis of esophageal motility disorders have been well-defined by the Chicago Classification.^[1,2] According to this classification, the diagnostic accuracy and reproducibility are significant higher than in conventional manometry with limited number of measuring channels.^[3] The most important disadvantage is the significantly higher cost; the measuring device and the catheters are very expensive.

A further method for performing esophageal manometry is the use of gas-perfused catheters. The suitability of the inert gas helium for measuring of pressure and pressure changings in muscular hollow organs was proved by the Austrian physicist Rehak in 1982.^[4,5] We use the gas-perfusion manometry for >25 years in the clinical practice.^[6–8] About 3500 examinations of the esophagus have been carried out. An available device for gas-perfusion manometry is the UMS 5e system by the German company Medizintechnik Wadewitz in Leipzig.

The coupling between the origin of pressure changing and the transducer respectively bioelectrical connection is depended on the physical method and the configuration of the measuring catheter. Every method has their own values, which can be compared one another only approximately.

To our knowledge, the standard values in healthy persons had not yet been published.

2. Material and methods

The study has been approved by the Ethics Committee of the Martin-Luther University Halle-Wittenberg.

Thirty young healthy volunteers, 14 men and 16 women, have been included. The mean age was 24.5 ± 2.24 years, the mean body mass index was 23.3 ± 3.06 , 24.8 ± 2.93 in men and 22.0 ± 2.56 in women. Most of them had 3 meals (range, 2–5) and 2 L of

Editor: Mohammad Derakhshan.

The authors declare no conflicts of interest.

Department of Operative and Conservative Medicine in Children and Adolescents, Martin-Luther University, Germany.

* Correspondence: Sven Höhne, Clinic of Pediatric Surgery, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle, Germany (e-mail: sven.hoehne@medizin.uni-halle.de).

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Medicine (2018) 97:8(e9910)

Received: 13 November 2017 / Received in final form: 9 January 2018 /

Accepted: 26 January 2018

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009910>

Table 1**Examination procedure with measuring time and helium volume (inflow 5 mL per minute and channel, 8 channels).**

Phase	Position	Medium and volume for swallowing acts	Time (min), mean/SD	Helium volume (mL), mean/SD
Positioning of measuring catheter	Upright			
Static measurement			3.7 ± 1.05	146 ± 42.2
	Transition		1.0 ± 0.00	40 ± 0.0
Swallowing acts	Supine	Liquid, 10 × 5 mL	8.6 ± 1.21	342 ± 48.3
		Bolus-like, 5 × 5 mL	6.9 ± 1.23	274 ± 49.0
	Transition		2.0 ± 0.00	80 ± 0.0
	Upright	Liquid, 10 × 5 mL	9.6 ± 2.27	383 ± 90.8
		Bolus-like, 5 × 5 mL	7.4 ± 1.24	295 ± 49.6
	Transition		3.0 ± 0.00	120 ± 0.0
Pull-through measurement	Upright		3.9 ± 1.09	155 ± 43.7

beverages (range, 1–3.5) per day, were non-smokers and consumed few or no alcohol. There were neither chronic diseases nor previous surgery, which could have a negative impact on the esophageal function. No one showed acute gastrointestinal symptoms.

The volunteers answered a questionnaire, before and after the test.

The manometric examination consisted of the following main steps: static measurement, liquid and bolus-like acts of swallowing in supine and upright position, and a profile measurement in pull-through technique (Table 1). The channels of the catheter with a diameter of 0.4 mm were perfused with 5 mL helium per minute. The measuring points were positioned as side holes spaced as follows: 1 in the stomach, 4 in the lower esophageal sphincter (LES) in 1 cm steps, and 3 in the esophageal body 5 cm above the LES in further steps of 6 cm, in summary 8 channels. The average position of the highest measuring point in the esophageal body was 26.5 ± 2.98 mm below the row of teeth depended on the esophagus length and the location of LES.

3. Results

3.1. Measurement procedure

The total measurement time was 46 ± 5.0 minutes, due to the transition phases the real measurement time was 40 ± 5.0 minutes. The inflow volume of helium during the whole time measurement was on average 1834 ± 200.3 mL, during the real measurement time 1594 ± 200.3 mL.

3.2. Motility

In the distal wave amplitude there was no difference between the supine and the upright position of the test persons and between the liquid and bolus-like swallows. However, a significant difference was between the amplitude at the highest measuring point and the both middle and lowest measuring points (17 vs 11 and 5 cm above LES) (Fig. 1A, B). The mean value of the distal wave amplitude in the distal esophagus (11 and 5 cm above LES) was 105 ± 29.2 mmHg.

There were no differences in the duration of swallowing contraction between the body position, the height of the measuring point, and the consistency of the swallowing bolus. It could be found only a slight tendency to increase of duration in the supine position from the middle to the distal esophagus (Fig. 2A, B). The mean value of the duration of swallowing contraction in the distal esophagus (11 and 5 cm above LES) was 3.4 ± 0.57 second.

The propagation velocity was significant higher from measuring point 2 to 3, resp. between 11 and 5 cm above LES, in supine

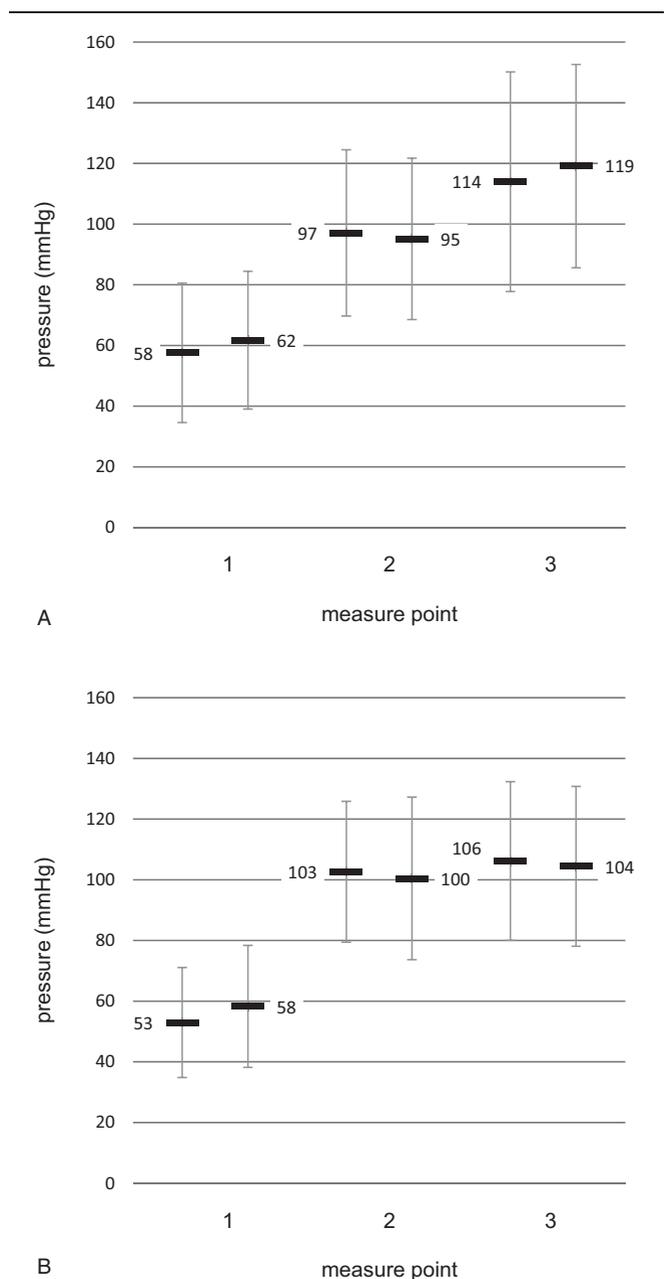


Figure 1. Amplitude in supine (A) and upright (B) position, LSW and BSW. Peak of pressure wave in LSW (left) and BSW (right) at each MP 1–3, MP 3 about 5 cm above LES, fixed distance between MP 1, 2, and 3 is 6 cm. BSW = bolus-like swallows, LES = lower esophageal sphincter, LSW = liquid swallows, MP = measuring point.

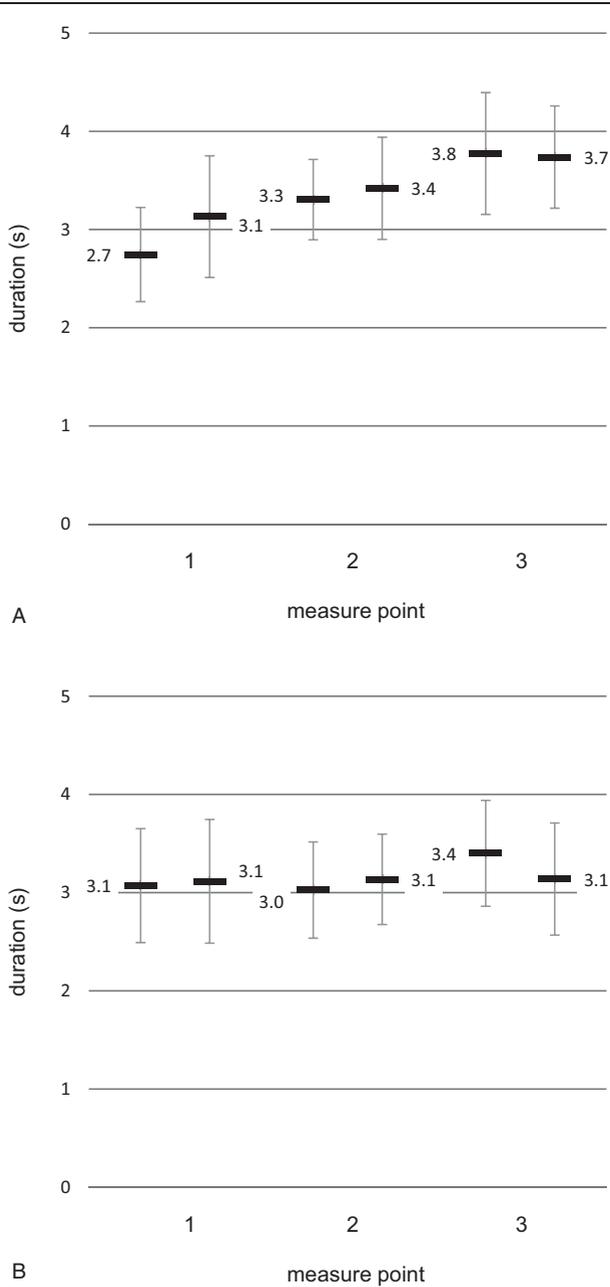


Figure 2. Duration in supine (A) and upright (B) position, LSW and BSW. Duration of esophageal contraction in LSW (left) and BSW (right) at each MP 1–3, MP 3 about 5 cm above LES, fixed distance between MP 1, 2, and 3 is 6 cm. BSW=bolus-like swallows, LES=lower esophageal sphincter, LSW=liquid swallows, MP=measuring point.

body position. In upright position there could be found only a slight tendency in this. There was no difference in the consistence of swallowing bolus. The mean value of the propagation velocity in the distal esophagus (from 11 to 5 cm above LES) was 4.1 ± 1.13 cm/s (Fig. 3A, B).

3.3. Lower esophageal sphincter

It could not find any differences in resting pressure (basal pressure), sphincter relaxation, and post relaxation pressure between supine and upright position, and between liquid and bolus-like swallows. The mean resting pressure, residual pressure

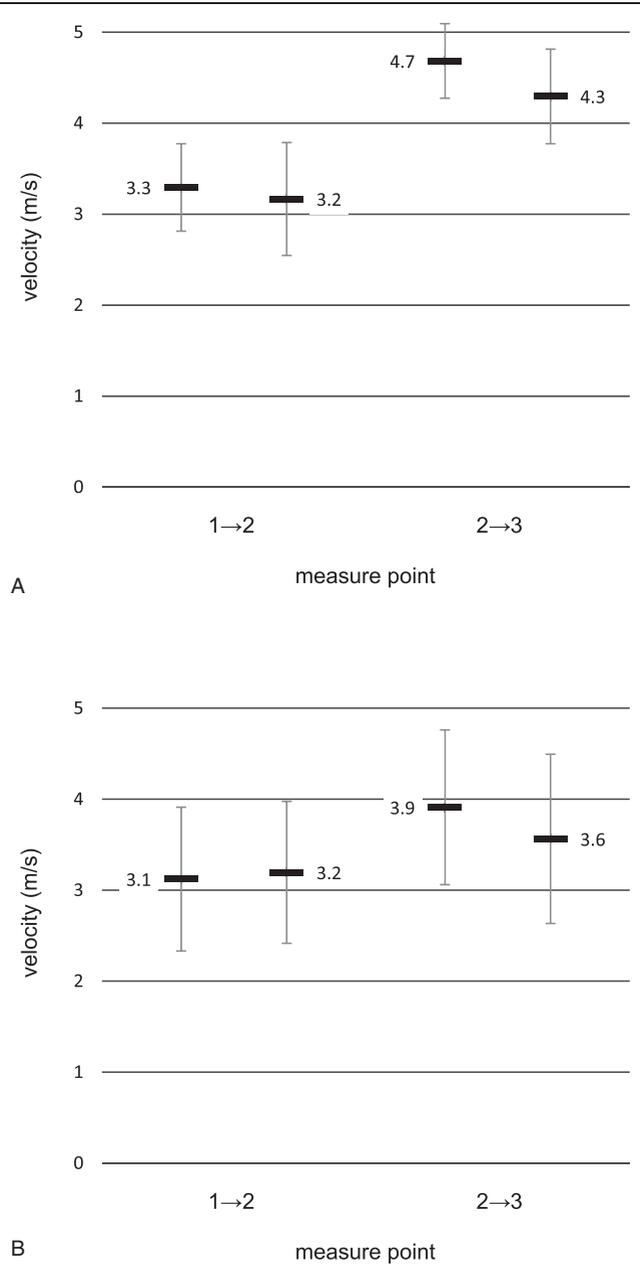


Figure 3. Propagation velocity in supine (A) and upright (B) position, LSW and BSW. Velocity of swallow wave between MP 1 and 2, and MP 2 and 3 in LSW (left) and BSW (right), MP 3 about 5 cm above LES, fixed distance between MP 1, 2, and 3 is 6 cm. BSW=bolus-like swallows, LES=lower esophageal sphincter, LSW=liquid swallows, MP=measuring point.

(minimal pressure during the relaxation), and post relaxation pressure (increase) were as follows: 13.6 ± 4.17 , 0.2 ± 0.54 , and 71.7 ± 22.42 mmHg (Fig. 4A, B).

3.4. Questionnaire

The questionnaire could be completely evaluated in 29 of 30 test persons. Fifty-ninepercent had feared that the examination could be unpleasant or painful, 48% have found it uncomfortable, but after the end of the test only 21% have been felt slightly affected. The supine position was more compromising in 41% versus upright position in 17% and without preference in 41%. A gag

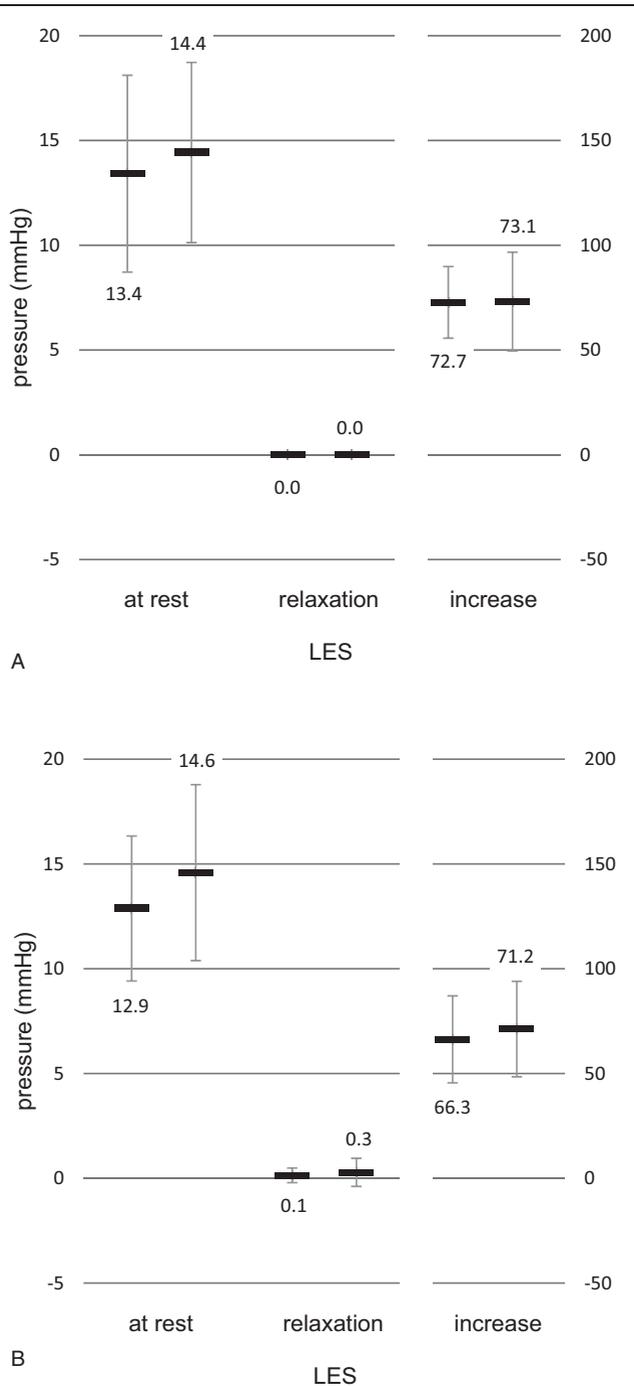


Figure 4. LES in supine (A) and upright (B) position, liquid and bolus-like swallows, resting pressure, relaxation, and post-relaxation pressure increase in LSW (left) and BSW (right). BSW=bolus-like swallows, LES=lower esophageal sphincter, LSW=liquid swallows.

reflex has been felt by 48%, particularly in the catheter positioning, a foreign body sensation by 97%, and a slight tickle of the throat only by 14%. However, inserting the probe was painful in 21% because of the nasal irritation. Due to belching and bloating the helium inflow caused some discomfort in 93%, but just slightly in most cases. Sixty-nine percent had no problems to let out the gas; it was a little uncomfortable in the others.

4. Discussion

The total measurement time in this study was about 45 minutes. In a regular esophageal manometry with adaptation phase, 10 liquid swallows and pull-through procedure, the measurement time can be estimated at 15 minutes with a total of 600 mL helium inflow. The study shows that an inflow of helium up to 2L will be well tolerated. The major side effects are depended on the catheter probe and the positioning of it. In our experience and after a large number of manometric examinations in the clinical praxis the volume of gas does not lead to negative impacts on the examined patients.

The normal mean values in gas-perfusion manometry are comparable to the values based on other established methods of esophageal manometry. In the present study there apply the mean values and their standard deviation. When comparing various normal values, it is necessary to consider the indicated scattering, for example, standard deviation, percentiles, or range.

The distal wave amplitude is 105 ± 29.2 mmHg versus 30–180 mmHg.^[9] At the measuring points 11 and 5 cm above LES the amplitude is 99 ± 25.9 and 111 ± 31.1 mmHg versus 84 ± 31.8 and 103 ± 42.3 mmHg (10 and 5 cm above LES).^[10] At 10 cm above LES, 104 ± 44 and 102 ± 51 mmHg have been found for liquid and viscous swallows using solid-state catheters.^[11] The propagation velocity, resp. wave progression, is 4.1 ± 1.13 cm/s versus 2 to 8 cm/s.^[9] Blonski et al^[11] found a higher amplitude for liquid swallows at 10cm above LES, and a higher propagation velocity between 10 and 5 cm, compared with viscous swallows, but no difference in duration. We could confirm the increase of amplitude in the distal esophagus,^[10,11] and found an increase in velocity, but not any difference in liquid swallows compared with more consistent swallows.

The parameters of LES are at the lower limit of the previously published normal range: resting pressure is 13.6 ± 4.17 mmHg versus 10 to 45 mmHg,^[9] 15.0 ± 7.1 resp. 23.3 ± 12.6 mmHg (water-perfused and solid-state),^[12] and the pressure after complete relaxation is 0.1 ± 0.31 mmHg versus <8 mmHg,^[9] or 3.8 and 4.3 mmHg (median, liquid, and viscous swallows).^[11] It may be the physical coupling by gas between the side holes and the esophageal wall is looser than in the esophageal body surrounded by a liquid or more consistent bolus. In present study, no differences were in LES pressure in supine position compared with upright position; but in contrast, the difference is highly significant in high-resolution manometry.^[13]

In practice, the gas-perfusion manometry with helium has advantages with regard to the costs in the use of solid-state catheters, because cheaper one-way perfusion catheters can be used. Compared with the water-perfusion manometry, the benefits are a quick readiness for use because it is unnecessary to vent the measuring system, the independence from the body position or body movements, because gas does not show mass or acceleration artefacts, and there are no hygienic problems due to the bacterial growth in residual water.

5. Conclusions

Gas-perfusion manometry with helium gives an inexpensive, well practicable method for manometric examination of the esophagus. The flow rate amounts 5 mL of helium per channel, in summary 40 mL per minute per 8 channels. The expected examination time is about 15 minutes. There are no problems with the volume of the inflowing gas. The most unpleasant sensations are belching and a feeling of slight distension.

The normal mean values are comparable to the values in other manometric procedures, for example, with water-perfusion and solid-state catheters. The distal wave amplitude is 105 ± 29.2 mmHg, the duration of contraction is 3.4 ± 0.57 second, and the wave progression is 4.1 ± 1.13 cm/s. In LES, the basal pressure is 13.6 ± 4.17 mmHg, the pressure after complete relaxation is 0.1 ± 0.31 mmHg, and the post relaxation pressure increase 71.7 ± 22.42 mmHg. The LES pressure is generally a little lower than the average values in water-perfusion or solid-state technique published by other authors.

While the high-resolution manometry is the well-established method for esophageal examination in gastroenterological centers, the conventional manometry with up to 10 channels, in particular with gas-perfused catheters, is still a viable option for diagnostics not least in smaller hospitals.

References

- [1] Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(Suppl):57–65.
- [2] Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. International high resolution Manometry Working Group: the Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160–74.
- [3] Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, et al. Diagnosis of esophageal motility disorders: esophageal pressure topography vs. conventional line tracing. *Am J Gastroenterol* 2015;110:967–77.
- [4] Rehak PH. [The manometry in the diagnostics of the esophagus.] Institute of Medical Engineering, University of Technology Graz, Austria; 1982. Dissertation.
- [5] Rehak PH, Höhne SO, Finke R. Development of the manometry with gas-perfused catheters. *Diseases of the Esophagus in Childhood - Main Focus Gastroesophageal Reflux* TENEA Verlag, Berlin:2003; 75–84.
- [6] Böhme E. Manometry of the Esophagus with Helium-Perfused Catheters in Childhood. 2004;Halle University, Diss.
- [7] Höhne S, Wachter R, Merkel N, et al. [Function of oesophagus and gastro-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis]. *Z Gastroenterol* 2014;52:343–7.
- [8] Hoehne S, Schneider A, Hesse V, et al. The influence of physical strain on esophageal motility in healthy volunteers studied with gas-perfusion manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1082–8.
- [9] Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001;49:145–51.
- [10] Niebisch S, Wilshire CL, Peters JH. Systematic analysis of esophageal pressure topography in high-resolution manometry of 68 normal volunteers. *Dis Esophagus* 2013;26:651–60.
- [11] Blonski W, Vela M, Hila A, et al. Normal values for manometry performed with swallows of viscous test material. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:155–60.
- [12] Gehwolf P, Hinder RA, DeVault KR, et al. Significant pressure differences between solid-state and water-perfused systems in lower esophageal sphincter measurement. *Surg Endosc* 2015;29: 3565–9.
- [13] do Carmo GC, Jafari J, Sifrim D, et al. Normal esophageal pressure topography metrics for data derived from the Sandhill-Unisensor high-resolution manometry assembly in supine and sitting positions. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:285–92.

Höhne S, Wachter R, Merkel N, Hesse V, Finke R (2014) Funktion der Speiseröhre und gastroösophagealer Reflux bei Patienten mit zystischer Fibrose. [Function of Oesophagus and Gastro-Oesophageal Reflux in Patients with Cystic Fibrosis] Z Gastroenterol 52(4):343-347

Abstract:

Der gastroösophageale Reflux (GÖR) besitzt für Patienten mit zystischer Fibrose (CF) eine besondere klinische Bedeutung. Zwölf Patienten mit CF im Alter bis 25 Jahre unterzogen sich freiwillig einer Ösophagusmanometrie und einer 24-h-Impedanz-pH-Metrie. Diese Patienten litten nicht unter GÖR-typischen Symptomen. Die Untersuchungen ergaben den Nachweis eines sauren GÖR bei 42% der Patienten. In der Gesamtbevölkerung liegt die Häufigkeit bei unter 10%. Bei 11 von 12 Patienten war ein pathologisch erniedrigter Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters (UÖS) nachweisbar. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DeMeester-Score und dem Ruhedruck des UÖS, den vorhandenen Atemwegssymptomen, der Lungenfunktion und der Lebensqualität der Patienten. Es bestanden Hinweise auf beginnende Motilitätsstörungen und eine eingeschränkte Säureclearance. 37% der registrierten Hustenstöße traten in zeitlichem Zusammenhang mit einem GÖR auf, von diesen wiederum 78% mit einem sauren GÖR. Die Reflux-Husten-Sequenz war mehr als doppelt so häufig wie die Husten-Reflux-Sequenz. Der frühzeitige Nachweis eines asymptomatischen GÖR könnte dazu beitragen, eine durch diesen induzierte Verschlechterung einer bereits durch die Grunderkrankung beeinträchtigten Lungenfunktion zu verhindern.

[Gastro-oesophageal reflux (GER) has a special meaning for patients with cystic fibrosis (CF). Twelve voluntary patients with CF up to the age of 25 underwent an oesophageal manometry and a 24-hour impedance-pH monitoring. These patients were without symptoms of GER. The examination proved an acid GER in 42%. In the total population the frequency is $\leq 10\%$. In 11 of 12 patients a pathologically low pressure of the lower oesophageal sphincter (LES) was found. No significant correlations between the DeMeester score and the pressure of the LES, the reflux and respiratory symptomatology, the lung function as well as the quality of life could be proven. However, there was a significant correlation between the DeMeester score and the acid clearance time. 37% of the registered cough pushes were related to a GER, of which 78% were associated with an acid GER. Therefore, coughing in patients with CF must not necessarily be caused by the underlying disease. The timely detection of a pathological GER in patients with CF, but without symptoms of GER, and its prompt therapy could protect the lung function.]

Hoehne S, Schneider A, Hesse V, Brosig U, Finke R (2015) The influence of physical strain on esophageal motility in healthy volunteers studied with gas-perfusion manometry. *Neurogastroenterol Motil* 27(8):1082-8.

Abstract

Background: The influence of physical strain on the esophageal motility has already been examined in a number of studies. It was found that high physical strain compromises the sufficient contractility of the esophagus. However, it needs more examinations to verify these findings.

Methods: To validate these results healthy volunteers were examined using gas-perfusion manometry. Bicycle ergometry was performed to generate an exactly defined physical exercise. After a pilot study, the changing of the contraction amplitude was determined as the main variable to evaluate the esophageal motility, and the sample size was calculated. Eight subjects without esophageal diseases or symptoms were examined by simultaneous gas-perfusion esophageal manometry and bicycle ergometry.

Key results: The results showed that high physical strain during bicycle ergometry can induce a significant decrease of the contraction amplitude ($\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$). The 95% confidence interval of the quotient of contraction amplitude at rest and under physical strain is (1.074; 1.576). This effect is more pronounced in liquid acts of swallowing than in dry and is also more obvious at the middle measuring point (7.8 cm above the lower esophageal sphincter) than at the distal and proximal point (2.8 and 12.8 cm). Furthermore, a decreasing tendency of the contraction duration could be found.

Conclusions & interferences: Gas-perfusion manometry is an inexpensive examination method, which enables the evaluation of the esophageal motility in moving test subjects under conditions of physical strain. It could be proved that physical strain negatively influences the esophageal motility by a decrease of the contraction amplitude.

Sven-Olaf Höhne

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Dr. Sven-Olaf Höhne
Geburtsdatum: 25.03.1964
Geburtsort: Jena
Familienstand: verheiratet

Beruflicher Werdegang

2001 – heute Oberarzt
Universitätsklinik für Kindertraumatologie und Kinderchirurgie am UK
Halle
1999 Facharzt für Kinderchirurgie
1993 – 2001 Assistenzarzt Universitätsklinik für Kinderchirurgie am UK Halle
1993 Assistenzarzt Klinik für Anästhesiologie am St. Barbara-KH Halle
1992 Promotion
1991 – 1993 Arzt im Praktikum Klinik für Kinderchirurgie am St. Barbara-KH Halle
1991 Approbation

Ausbildung

1985 – 1991 Studium der Humanmedizin an der MLU Halle-Wittenberg
1978 – 1982 Erweiterte Oberschule Naumburg
1970 – 1978 Oberschule Naumburg

Qualifikationen und besondere Kenntnisse

2016 Zusatzbezeichnung Manuelle Medizin
2018 DEGUM Stufe I, Rezertifizierung
2018 Fachkunde Strahlenschutz
2018 ständiger D-Arzt-Stellvertreter

Mitglied in Gesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Gesamtdeutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin

Gesellschaft für Neurogastroenterologie

Interessen

Geschichte, Literatur, Fotografie

Sven-Olaf Höhne

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der aufgeführten Quellen angefertigt habe.

Halle, 03.07.2020

Sven-Olaf Höhne

Hiermit erkläre ich, dass ich keine früheren Habilitationsversuche unternommen habe und an keiner anderen Hochschule ein Antrag auf Habilitation eingereicht wurde.

Halle, 03.07.2020

Sven-Olaf Höhne