

Die gastroösophageale Refluxkrankheit

Ein Überblick von der Epidemiologie bis zur Therapie

OA. Priv.-Doz. Dr. Ruxandra Ciovica
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gadenstätter MSc



Epidemiologie

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease; GERD) ist die häufigste gutartige Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes in der westlichen Welt mit einer Häufigkeit von 7–14%. Verschiedene Faktoren führen zum Auftreten einer therapiebedürftigen Refluxösophagitis, ein Teil der Patienten entwickelt im Laufe der Jahre eine so genannte Barrett-Metaplasie, welche als potentielle Präkanzerose (Krebsvorstufe) anzusehen ist. Das Entartungsrisiko eines Barrettösophagus wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, dürfte aber im einstelligen Prozentbereich liegen und ist im Zunehmen begriffen. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung und der hohen medikamentösen Therapiekosten stellt sie sowohl medizinisch als auch volkswirtschaftlich ein bedeutendes Problem dar.

Pathophysiologie

Das Wissen um die Pathophysiologie dieser Erkrankung hat sich in der letz-

ten Dekade des 20. Jahrhunderts wesentlich geändert. Während die gastroösophageale Refluxkrankheit früher als eine rein peptische Erkrankung mit pathologischem, gastroösophagealem Säurereflux definiert war, ist nun klar geworden, dass es sich vielmehr um eine generalisierte Motilitätsstörung des oberen Gastrointestinaltraktes multifaktorieller Genese handelt.

Die Faktoren, die an der Entstehung der gastroösophagealen Refluxkrankheit beteiligt sind, lassen sich in sechs Gruppen zusammenfassen.

1. Der **Antirefluxmechanismus**: Dieser besteht aus dem unteren Ösophagussphinkter (Speiseröhrenschließmuskel), den Zwerchfellschenkeln, der phrenoösophagealen Membran und dem His'schen Winkel. Das Auftreten einer axialen Hiatushernie zerstört diesen Verschlussmechanismus (bei über 90% aller Refluxpatienten findet man eine axiale Hiatushernie). Eine weitere wesentliche Rolle spielen neurohormonelle Veränderungen, die zu einem permanenten oder transienten Absinken

des Tonus der glatten Muskulatur im Sphinkterbereich führen.

2. Die **intakte Peristaltik des tubulären Ösophagus**: Diese ist Voraussetzung für eine geordnete Clearancefunktion (Entleerung) der Speiseröhre. Während bei der so genannten Volumenclearance mit der ersten peristaltischen Welle ein Großteil des Refluates wieder in den Magen transportiert wird, trägt die Säureclearance (Pufferung der Magensäure durch Bicarbonat) nur etwa 10% zur Gesamtclearancefunktion des Ösophagus bei. Bei lang andauernder gastroösophagealer Refluxkrankheit kommt es bei bis zu 50% der Patienten zu einer Beeinträchtigung der Motilität (Beweglichkeit) der Speiseröhre.

Als Ursache hierfür sind chronisch entzündliche Veränderungen der Ösophaguskulatur mit Abnahme der Muskeldicke und Zunahme des submukösen Kollagens, die Hiatushernie per se (verhindert die Tonisierung der Längsmuskulatur der Speiseröhre) und pathologische Neuropeptidplasma Spiegel zu nennen.

3. Die **Magenentleerung und die antroduodenale Motilität**: Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass Refluxpatienten in bis zu 40% der Fälle eine verzögerte Magenentleerung aufweisen. Hier sei vor allem auf die Phase III der antroduodenalen Motilität hingewiesen, die für die Clearancefunktion des Magens von großer Bedeutung ist. Eine Beeinträchtigung der antroduodenalen Motilität führt zu einer gestörten Clearancefunktion des Magens mit konsekutivem Auftreten von pathologischem, duodenogastralem Reflux.

Abbildung 1



Abbildung 2

4. Die **Zusammensetzung des Refluats**: Nicht nur die Magensäure als einziger medikamentös beeinflussbarer Faktor, sondern auch das proteolytische Enzym Pepsin, Duodenalsaftbestandteile wie die verschiedenen Gallen- und Bauchspeicheldrüsenenzyme sowie Wachstumsfaktoren sind in der Pathogenese der Refluxkrankheit von Bedeutung. Dieser gemischte Reflux ist oft nicht sauer und kann daher eine falsch-negative pH-Metrie nach sich ziehen.

5. **Schleimhautresistenzmechanismen** und 6. **Exogene Faktoren** spielen in der Pathophysiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit eine eher untergeordnete Rolle.

Symptome

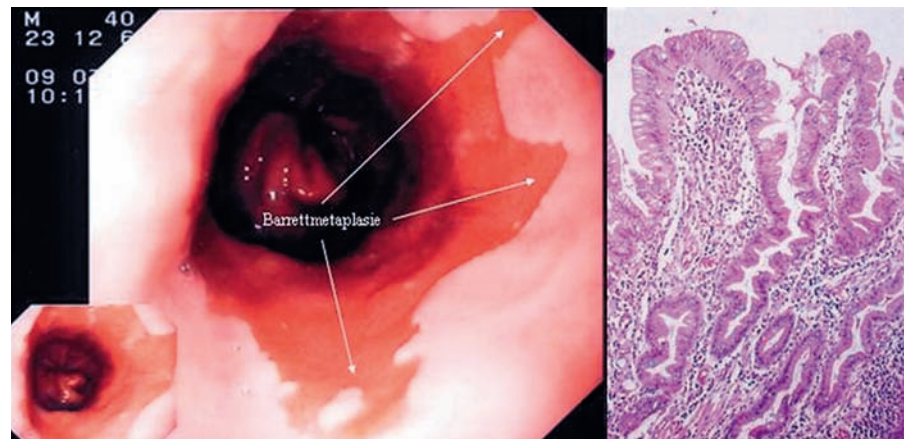
Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist durch ein breites Spektrum verschiedenster Beschwerden charakterisiert. Sodbrennen und Regurgitation (Aufstoßen von Mageninhalt) werden am häufigsten angegeben. Retrosternale und epigastrische Schmerzen sowie Völlegefühl werden gefolgt von Dysphagie (Schluckbeschwerden), Nausea (Übelkeit) und Erbrechen. Aber auch pulmonologische Symptome (obere und untere Atemwege) werden anfänglich mitunter falsch interpretiert.

Symptome der gastroösophagealen Refluxkrankheit	
Sodbrennen	Globusgefühl
Regurgitation	epigastrische Schmerzen
Dysphagie, Odynophagie	Völlegefühl
Asthma, Bronchitis, Pneumonie	Nausea, Erbrechen
Laryngitis	Schlafapnoe
Zahnfleisch-/ Zahnschmelzdefekte	„Non-cardiac chest pain“

Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist bei schweren Formen der Erkrankung meist massiv eingeschränkt, mehr als bei vielen anderen chronischen Erkrankungen. Eines der hauptsächlichen Therapieziele ist daher die Normalisierung der Lebensqualität der Patienten, unabhängig davon, ob dies durch eine medikamentöse oder chirurgische Therapie erreicht wird.

Komplikationen

Durch regelmäßige, immer wiederkehrende Beschwerden (verursacht durch wiederholte Entzündungsschübe in der



Endoskopisches und mikroskopisches Bild einer Barrett-Metaplasie.

Speiseröhre) kann es im Laufe des Krankheitsverlaufes zum Auftreten von Komplikationen kommen. Blutung, narbige Stenosierung (Verengung der Speiseröhre) und schließlich die Entstehung eines Barrett-Ösophagus, einer gefürchteten Veränderung der Speiseröhrenschleimhaut, auf deren Boden sich ein Speiseröhrenkrebs (Barrett-Karzinom) entwickeln kann, sind Komplikationen, die vor allem bei Patienten anzutreffen sind, die einen lang andauernden duodeno-gastroösophagealen („gemischten“) Reflux aufweisen.

In diesen Fällen ist eine konsequente Abklärung und Behandlung erforderlich, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und gegebenenfalls eine Heilung zu erzielen.

Angst vor Krebs

Durch die chronische Irritation der Speiseröhrenschleimhaut infolge einer Refluxösophagitis kann die innere Auskleidung des Ösophagus durch abnormale Zellen (Barrett-Gewebe) ersetzt werden. Die Entwicklung von einer Barrett-Erkrankung zu einer Krebserkrankung geht im Normalfall schrittweise von staten, angefangen beim Frühstadium der Barrett-Erkrankung, über leichte oder schwerwiegende Dysplasie bis letztlich zur Bildung des Krebsgeschwürs.

Eine neue und hocheffektive endoskopische Therapieoption für die vollständige Entfernung einer präkanzerösen Erkrankung des Ösophagus ist die Ablation mit Hilfe des HALO-Systems (Radiofrequenz-Ablation). Bei diesem Katheterverfahren wirkt eine Wärmeenergie über den HALO-Ablationskatheter (Abbildung 1) in einem Umfang von 90° oder 360° auf das Barrett-Gewebe ein, sodass

bei der Mehrzahl der Patienten die normale Auskleidung des Ösophagus wiederhergestellt wird. Das Instrument erlaubt eine vorgegebene, gleichförmige und kontrollierte Wärmebehandlung, durch die die dünne, erkrankte Gewebeschicht abgetragen wird ohne das darunter liegende Gewebe zu schädigen. Die Behandlung erfolgt endoskopisch in Sedierung. Das Risiko einer Krebserkrankung in der am meisten gefährdeten Patientengruppe konnte in den bisherigen Studien von 19,0% auf 2,4% gesenkt werden.

Diagnostik

„Obligate“ Untersuchungen

Endoskopie mit Biopsien: Eine Ösophagogastroduodenoskopie (Magen- und Duodenoskopie) dient der Bestätigung der Verdachtsdiagnose und dem Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen (z.B. Magengeschwüre, Gastritis etc.). Entnahmen von Gewebeproben aus dem unteren Teil der Speiseröhre bestätigen die makroskopische Diagnose und können mittels Spezialfärbung den Verdacht auf Barrett-Ösophagus mit oder ohne Dysplasie absichern. (Abbildung 2).

Ösophagusmanometrie: Die Speiseröhrendruckmessung mit einem wasserperfundierten oder piezoelektrischen Katheter ist der nächste Schritt. Es wird der Sphinkterdruck, die intraabdominelle und die Gesamtlänge des unteren Speiseröhrenschließmuskels sowie seine Entspannungsfähigkeit gemessen. In der gleichen Sitzung wird die Peristaltik (Bewegungsablauf) der Speiseröhre beurteilt (Ausschluss einer Achalasie, Sklerodermie etc.).

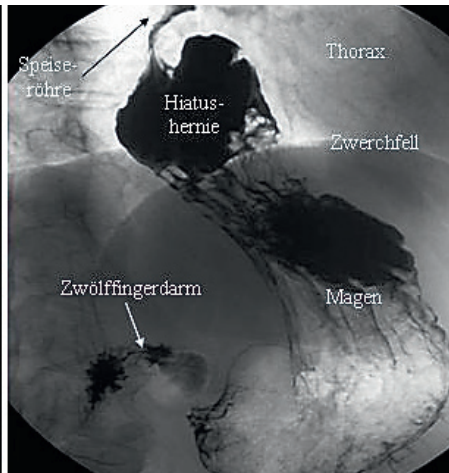
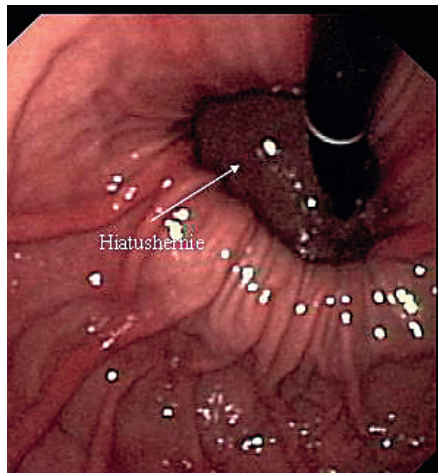


Abbildung 3

Endoskopisches und radiologisches Bild einer axialen Hiatushernie.

Impedanzmanometrie: Mittels der Manometrie (Druckmessung) werden die Schluckbewegungen der Speiseröhre gemessen. Durch die Kombination der bewährten Druckmessung mit der Impedanzmessung kann jetzt auch genau beurteilt werden, ob die Speiseröhre in der Lage ist, einen Bolus (Bissen) auch wirklich weiter in den Magen zu befördern. Damit lassen sich Funktionsstörungen der Speiseröhre erkennen.

Was heißt Impedanz-Messung? Durch das Schlucken eines Bissens kommt es in der Speiseröhre zu einer Impedanzänderung, das heißt zu einer Änderung der elektrischen Leitfähigkeit des Organs und damit zu einer messbaren elektrischen Spannung. Impedanz-Messungen sind so sensibel, dass sogar zwischen gasförmigen Bewegungen („Rülpsen“), flüssigen (Schlucken von Wasser) und festen Stoffen (Essen) unterschieden werden kann.

24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus: Die pH-Metrie dient zur Quantifizierung einer endoskopisch nachgewiesenen GERD, kann aber eine Refluxerkrankung auch bei fehlenden endoskopisch sichtbaren Läsionen diagnostizieren. Vor-

aussetzung ist die ösophageal-manometrische Bestimmung des unteren Speiseröhrenschließmuskels, um die pH-Sonde 5 cm oberhalb desselben für 24 Stunden zu positionieren. Während eines normalen Tages- und Nachtablaufs wird an dieser Stelle kontinuierlich der pH-Wert gemessen. Abhängig von der Sondenart kann auch bei Weißpunktsonden mittels eines zweiten Messensors (z.B. 20 cm oberhalb des unteren Speiseröhrenschließmuskels) das Ausmaß (bzw. die Höhe) des sauren Refluxes aufgezeichnet werden. Ein Protokoll wird zusätzlich über Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, körperliche Aktivität, Rauchen und Ruheliegezeiten vom Patienten geführt.

Ein Software-Programm errechnet aus der Kombination dieser Daten mit den gemessenen pH-Werten den sogenannten DeMeester-Score, sollte dieser über 14,96 sein, gilt das als pathologisch – also ein Zeichen für krankhafte saure Refluxaktivität. Ein negatives Ergebnis schließt allerdings eine gastroösophageale Refluxerkrankung nicht aus, da ein zusätzlich auftretender, nichtsaure duodenogastraler Reflux das Gesamtrefluat neutralisieren kann.

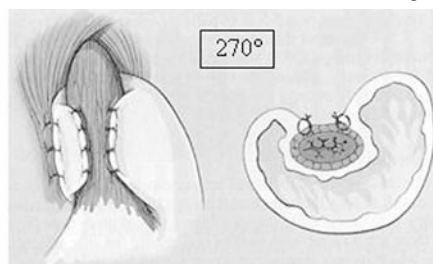
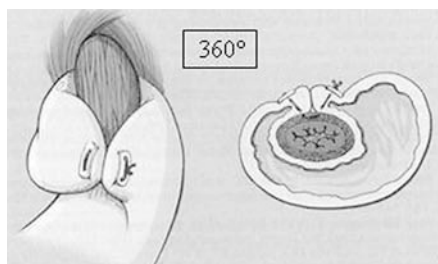


Abbildung 4

Schematische Darstellung der 360°-Fundoplikation (nach Nissen) und der 270°-Fundoplikation (partielle hintere; modifiziert nach Toupet).

Impedanz/pH-Metrie-Messung: Diese Methode bietet Möglichkeiten zur Evaluation der Quantität und Qualität von nicht- bzw. schwach-sauren Refluxepisodes im Ösophagus und deren Korrelation mit Symptomen und zeigt eine hohe Sensitivität bezüglich der Detektion aller Typen von Reflux. Dabei handelt es sich um eine neue Untersuchung, die eine Kombination von Säuremessung mit Messung des elektrischen Widerstands am Mageneingang ermöglicht. Durch die Impedanzmessung können alle Arten von Bolusbewegungen – unabhängig von Flussrichtung, Konsistenz und pH-Wert – im Ösophagus bestimmt und eine Unterscheidung bezüglich der Azidität des Refluxes ermöglicht werden. Es ist dies die einzige Untersuchung, mit der eindeutig beurteilt werden kann, ob die Symptome auch wirklich durch Reflux verursacht sind. Von der Impedanz-Messung profitieren besonders jene Patienten, die bei unauffälliger 24h-pH-Metrie trotz medikamentöser Therapie oder nach einem operativen Eingriff noch Beschwerden haben.

An der Sonde selbst gibt es zwei pH-Messpositionen und sechs Impedanz-Mess-Punkte mit jeweils zwei Elektroden, zwischen denen elektrische Spannung aufgebaut wird. Flüssigkeit in der Speiseröhre verändert die Spannung und die Impedanzänderung kann so gemessen werden. Durch die sechs Messpunkte kann zwischen Schlucken und Rückfluss von Magensaft unterschieden und die Höhe, bis zu der ein Reflux steigt, festgestellt werden. Durch die Kombination der pH-Metrie mit der Impedanzmessung wird das Spektrum der Möglichkeiten zur Diagnostik der GERD bzw. zum Refluxmonitoring um folgende Bereiche erweitert:

1. Qualifizierung der Säure-Expositionszeiten und Korrelation von saurem Reflux zu Symptomen;
2. Korrelation von nicht-, schwach- und stark-sauren Refluxepisodes zu Symptomen;
3. Qualifizierung des Refluats – gemischter-, flüssiger- oder gashaltiger Reflux;
4. Bestimmung der Häufigkeit des Versagens der Antireflux-Barriere.

Weitere Untersuchungen

Die oben genannten Untersuchungen haben einen hohen Stellenwert in der Abklärung der gastroösophagealen Refluxerkrankung. Die Ergebnisse sind wesentlich an der Entscheidungsfindung

Abbildung 5

über das weitere therapeutische Vorgehen beteiligt: medikamentöse Therapie oder chirurgische Therapie durch eine Antirefluxoperation. In unklaren Fällen bzw. zur weiteren Abklärung stehen noch eine Reihe weiterer Untersuchungen zur Verfügung, die zusätzliche Informationen und differenzierte Aussagen über die Erkrankung ermöglichen:

- Bilitec-Messung (quantitative Bestimmung des Gallerefluxes in die Speiseröhre);
- Barium-Videoschluck (Speiseröhren-Magen-Röntgen zur genauen Beurteilung der anatomischen Situation, insbesondere bei großen Hiatushernien; Abbildung 3);
- antroduodenale Manometrie und Magen- bzw. Ösophagusszintigraphie (Bestimmung der Entleerungsgeschwindigkeit von Magen und Speiseröhre).

Therapeutische Richtlinien

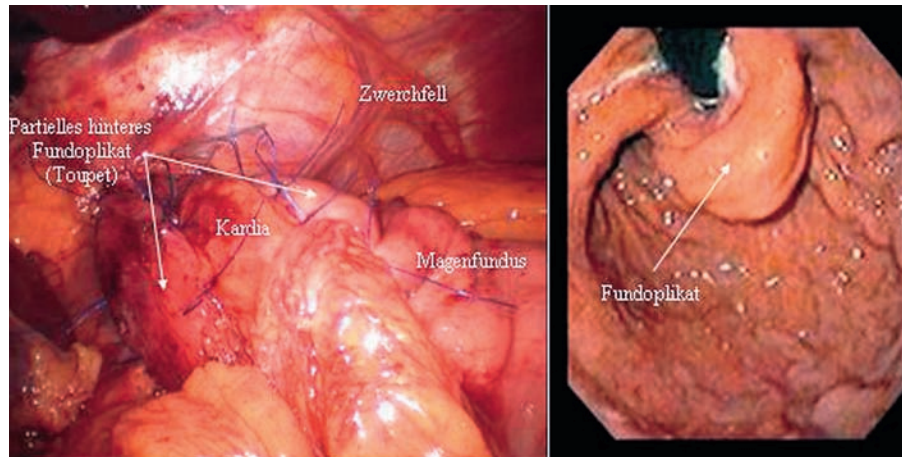
Konservative Therapie

Refluxbeschwerden und Refluxösophagitis treten bei der Mehrzahl der Patienten nur einmalig oder wenige Male im Leben auf und haben daher in vielen Fällen nur geringen Krankheitswert. Zudem neigt die Refluxösophagitis in mehr als 50% der Fälle zur Spontanheilung. Wenn die Refluxkrankheit chronisch rezidivierend auftritt (ca. 10% aller Patienten), stehen drei Therapieziele im Vordergrund:

1. Beseitigung der akuten Ösophagitis,
2. Vermeiden eines Rezidivs und
3. Verhinderung von Komplikationen inklusive der malignen Entartung (Entstehung von Speiseröhrenkrebs).

Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion, fettarme Diät, Nikotinkarenz, das Vermeiden später Abendmahlzeiten und das Höherstellen des Kopfendes des Bettes haben bestenfalls unterstützenden Charakter.

Das Prinzip der medikamentösen Therapie besteht in einer dauerhaften Reduktion der Magensäureproduktion. Am besten wird dieses Ziel mit sogenannten „Säureblockern“ (Protonenpumpenhemmer, PPI) erreicht, welche bei bis zu 90% der Patienten innerhalb von zwei Monaten zu einer Abheilung der Ösophagitis führen. Andere Medikamente können die Symptome lindern, führen



Laparoskopische Ansicht einer fertigen hinteren 270°-Fundoplikation (modifiziert nach Toupet) und typisches endoskopisches Bild einer Nissen-Fundoplikation.

jedoch nicht in ausreichendem Ausmaß zu einer entsprechenden Beherrschung der Ösophagitis.

Protonenpumpenhemmer sind in der Behandlung des Sodbrennens erfolgreich – Regurgitation, Dysphagie, Globusgefühl und respiratorische Beschwerden werden durch diese Therapie jedoch nicht zufriedenstellend behandelt. Nach Absetzen der Medikation kommt es bei der Mehrzahl aller chronisch Refluxkranken (bis zu 80–90%) zu einem Rezidiv, das heißt zum Wiederauftreten der Beschwerden und der Refluxösophagitis, sodass zumindest eine permanente Erhaltungstherapie oder eine Bedarfsmedikation notwendig sind. Aber gerade diese ist oft problematisch, da es bei einmaliger Gabe eines PPI morgens nach 12–16 Stunden zu einem „Rebound“ mit kurzfristigen Säurespitzen in der Nacht kommen kann.

Aber auch unter medikamentöser Dauertherapie kommt es in bis zu 20% der Patienten zu einem Rückfall der Refluxerkrankung. Darüber hinaus reduziert die reine Säuresuppression nur die säurebedingten Beschwerden, während der duodenale Anteil des Refluates die Speiseröhrenschleimhaut weiter schädigen kann (Karzinogenese!). Neben pathophysiologischen Überlegungen unterstützen auch die relativ hohen Kosten und die Belastung einer oftmals notwendigen lebenslangen PPI-Therapie die Indikationsstellung zur operativen Therapie.

Operative Therapie

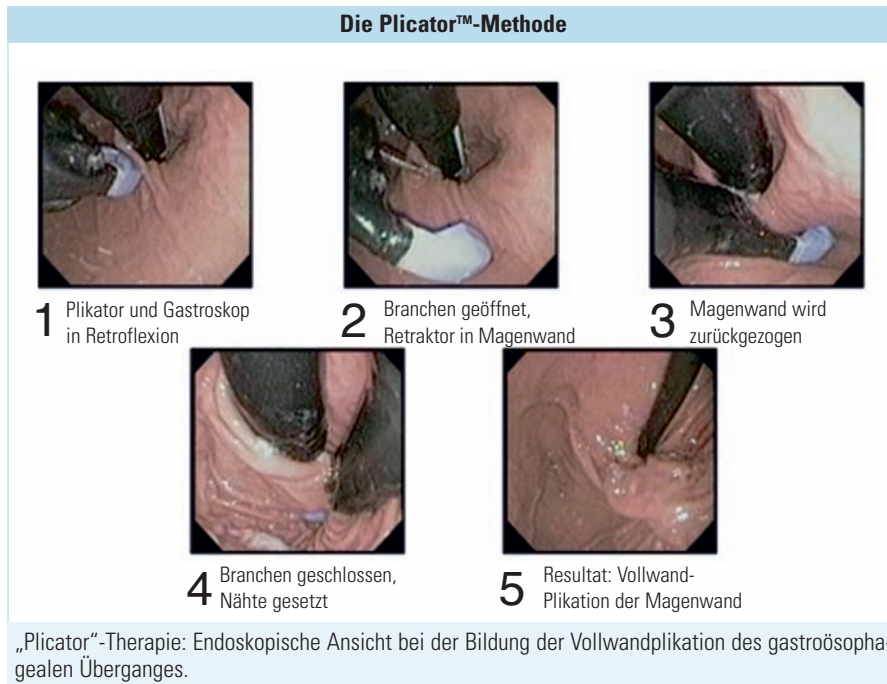
Ziel der chirurgischen Therapie ist die Wiederherstellung der physiologischen

Antirefluxbarriere, das heißt eine Normalisierung der Funktion des unteren Speiseröhrenschließmuskels. Gleichzeitig wird bei diesen Operationen der Zwerchfellbruch (Hiatushernie) verschlossen.

Das Adaptieren der aufgeweiteten Zwerchfellschenkel, das Zurückverlagern des unteren Ösophagussphinkters nach intraabdominal verbunden mit einer Restitution der Vorspannung des Ösophagus und der damit verbundenen Peristaltikverbesserung wird komplettiert durch eine um den gastroösophagealen Übergang gelegte Fundusmanschette, das heißt, das der obere Teil des Magen wie ein Schal um die Speiseröhre geschlungen wird. Dadurch wird ein weiteres Rückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre verhindert.

Zwei verschiedene Verfahren werden in Abhängigkeit von der Ösophagusperistaltik angewandt: Die 360°-Fundoplikation (nach Nissen) bei vollständig erhaltener Ösophagusperistaltik und die 270°-Fundoplikation (partielle hintere; modifiziert nach Toupet) bei eingeschränkter Motilität des tubulären Ösophagus (Abbildung 4). Diese operativen Verfahren werden heute nahezu ohne Ausnahme laparoskopisch („Knopflochtechnik“) durchgeführt (Abbildung 5). Dies ermöglicht ein präzises Präparieren mit minimalem Blutverlust und einer entsprechend raschen postoperativen Erholung. So können die Patienten am zweiten oder dritten postoperativen Tag aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die Erfolgsrate bzw. die Langzeiteffektivität der operativen Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Abbildung 5



liegt in spezialisierten Zentren deutlich über 90%. Ausschlaggebend für den Therapieerfolg ist die Erfahrung des Operationsteams, es wird daher empfohlen, diese Eingriffe nur in spezialisierten Zentren durchführen zu lassen.

Wie für die funktionelle Chirurgie üblich, erfordert die Indikationsstellung eine sehr intensive Beschäftigung mit Anamnese, Klinik und den Ergebnissen der funktionellen Untersuchungen. Die Hauptzielgruppe der Antirefluxchirurgie sind jüngere Patienten mit chronisch rezidivierender Refluxkrankheit, bei denen eine lebenslange Dauertherapie mit PPI zu erwarten ist. Der Eingriff wird außerdem Patienten empfohlen, die unter PPI-Therapie weiterhin unter Beschwerden leiden, die eine lebenslange Medikamenteneinnahme ablehnen und Patienten mit respiratorischen Symptomen der Refluxkrankheit (z.B. Asthma, nächtliche Hustenanfälle etc.).

Folgendes Therapieschema hat sich in den letzten Jahren etabliert

Die Refluxpatienten werden zunächst konservativ mit Protonenpumpeninhibitoren (Standarddosierung) drei bis sechs Monate behandelt. Kommt es nach einem Absetzversuch der Medikamente innerhalb kurzer Zeit zu einem Wiederauftreten der Refluxerkrankung (klinisch oder endoskopisch), kann die Indikation zur Operation gestellt werden. Bei Patienten mit gestörter Öso-

phagusperistaltik, refluxassoziiertem Asthma sowie Patienten mit großvolumiger Regurgitation besteht eine frühe Operationsindikation, da diese Patientengruppe schlechter auf die medikamentöse Therapie anspricht.

Alternative Therapieformen wie zum Beispiel die Radiofrequenztherapie des unteren Ösophagussphinkters oder Polymer-Injektionen zur Verengung des gastroösophagealen Übergangs haben derzeit eine sehr begrenzte Indikation und befinden sich noch im Stadium der klinischen Erprobung, sodass sie nicht zu den Standardtherapieverfahren der Refluxkrankheit gerechnet werden können.

Als neue und Erfolg versprechende endoskopische Methode zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit hat sich die so genannte „Plicator“-Therapie etabliert, bei der endoskopisch eine Vollwandplikation des gastroösophagealen Übergangs (= Vollwandnaht zur Einengung des Mageneingangs) durchgeführt wird (Abbildung 6). Diese Methode kann jedoch nur bei leichteren Fällen von Refluxkrankheit und bei kleiner Hiatushernie angewandt werden (max. 2–3 cm), die Erfolgsquote in Studien liegt bei ca. 80%. Der Eingriff kann tagesklinisch und in Kurznarkose durchgeführt werden, die Patienten können noch am selben Tag die Klinik verlassen. Seit 2006 wurde das neue endoskopische Verfahren bereits weiterentwickelt, die Vollwandplikation kann jetzt mit einer dop-

pelten Titannaht noch genauer und patientenkonformer fixiert werden.

Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist eine häufige Erkrankung mit typischen und untypischen Symptomen. Die Problematik dieser Erkrankung reicht von Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zur Entwicklung von Speiseröhrenkrebs. Somit kann auch die Therapie nicht nur auf den Faktor „Säure“ reduziert werden. Ziele der Therapie sind Symptombefreiung des Patienten, Abheilen der Entzündung, Normalisierung der Lebensqualität sowie das Verhindern des Entstehens bzw. Fortschreitens einer Barrett-Metaplasie (Krebsvorstufe).

Literatur bei den Verfassern

OA. Priv.-Doz. Dr. Ruxandra Ciovisa
Prim. Univ.-Prof.
Dr. Michael Gadenstätter MSc
Landeskrankenhaus Krems,
Abteilung für Chirurgie
Kompetenzzentrum für gastro-
ösophageale Funktionsstörungen
Mitterweg 10, A-3500 Krems
Tel.: +43/2732/804-2501,
Fax-Dw: -5502
ciovisa@gmx.net
michael.gadenstaetter@krem.s.lknoe.at