

Laparoskopische Antirefluxchirurgie

Herausgegeben von
Karl-Hermann Fuchs, Stephan M. Freys,
Martin Fein und Arnulf Thiede

Mit Beiträgen von

Tom R. DeMeester, Martin Fein, Stefan M. Freys,
Karl-Hermann Fuchs, Jochen Gassel, Wulf Hamelmann,
Jörn Maroske, Joachim Mössner, Marco Sailer, Tammo von Schrenck,
Arnulf Thiede, Harald Tigges, Gabor Varga



Dr. Reinhard Kaden Verlag Heidelberg

Herausgeber

Prof. Dr. med. Karl-Hermann Fuchs
Dr. Dr. med. Martin Fein
Prof. Dr. med. Arnulf Thiede
Chirurgische Universitätsklinik und -Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Stephan M. Freys
Chirurgische Klinik
DIAKO – Evangelisches Diakonie-Krankenhaus
Gröpelinger Heerstraße 406–408
28239 Bremen

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der
deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind
im Internet über <http://www.dnb.ddb.de> abrufbar.

© 2003 Dr. R. Kaden Verlag GmbH, Heidelberg
Alle Rechte vorbehalten
Printed in Germany

Satzherstellung: Ch. Molter, Kaden Verlag, 69115 Heidelberg
Druck und Verarbeitung: Heidelberger Reprographie, 69214 Eppelheim

ISBN 3-922777-46-5

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Übersetzung, Entnahme von Abbildungen, Wiedergabe auf photo-mechanischem oder ähnlichem Wege, Speicherung in DV-Systemen oder auf elektronischen Datenträgern sowie die Bereitstellung der Inhalte im Internet oder anderen Kommunikationssystemen ist ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Verlages auch nur bei auszugsweiser Verwertung strafbar.

Die Ratschläge und Empfehlungen dieses Buches wurden vom Autor und Verlag nach bestem Wissen und Gewissen erarbeitet und sorgfältig geprüft. Dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Eine Haftung des Autors, des Verlages oder seiner Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sofern in diesem Buch eingetragene Warenzeichen, Handelsnamen und Gebrauchsnamen verwendet werden, auch wenn diese nicht als solche gekennzeichnet sind, gelten die entsprechenden Schutzbestimmungen.

Vorwort

Die laparoskopische Antireflux-Operation ist 10 Jahre alt, nachdem sie 1991 von Bernard Dallemagne erstmals in Liège, Belgien, durchgeführt wurde. In diesem recht kurzen Zeitraum hat sie die offene Technik als Routineverfahren praktisch in den meisten Zentren verdrängt. Folgt man Prognosen der US-amerikanischen Szene, so werden für das Jahr 2002 bis zu 50000 Eingriffe dieser Art in den USA erwartet.

Trotzdem sollte man mit dem Einsatz dieser Technik umsichtig und kritisch umgehen, denn es gibt mehrere wichtige Gründe für eine strenge Indikationsstellung wie z. B. die effektive Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, die möglichen, wenn auch seltenen intra- und postoperativen Komplikationen und Langzeit-Nebenwirkungen der Operation. Dieses Buch bietet eine Übersicht über die Erkrankung und die populärsten Eingriffe in der laparoskopischen Technik für die gastroösophageale Refluxkrankheit. Technische Einzelheiten des Operationsablaufes und der aktu-

elle Literaturstand sind bearbeitet. Das Buch kann somit als Einführung in das Thema dienen, Hilfe bei technischen Fragen geben und als Auffrischung des gegenwärtigen Kenntnisstandes zu der Erkrankung und ihrer Therapie verwendet werden.

Für die Zusammenstellung dieses Buches bedanke ich mich bei allen Beteiligten, insbesondere bei den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die nicht nur die Kapitel dieses Buches bearbeitet haben, sondern auch viele Patienten untersucht und betreut haben, sowie bei den Herren Professoren DeMeester, Mössner und von Schrenck für die Bereitstellung ihrer Manuskripte. Das Projekt wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung der beteiligten Firmen. Darüber hinaus gilt der Dank dem Kaden-Verlag für die Herstellung des Buches.

Würzburg, im Sommer 2002

Karl-Hermann Fuchs

Autoren

Tom R. DeMeester, M.D.
Professor of Surgery and Chairman
Department of Surgery,
University of Southern California
Los Angeles, USA

Prof. Dr. med. Joachim Mössner
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Zentrum für Innere Medizin der
Universität Leipzig
Philipp-Rosenthal-Straße 27
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Tammo von Schrenck
Arbeitsgruppe Gastroenterologische
Funktionsdiagnostik
Medizinische Kernklinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Stefan M. Freys
Chirurgische Klinik
DIAKO – Evangelisches
Diakonie-Krankenhaus
Gröpelinger Heerstraße 406–408
28239 Bremen

Dr. Dr. med. Martin Fein
Prof. Dr. med. Karl-Hermann Fuchs
Dr. med. Wulf Hamelmann
Dr. med. Jochen Gassel
Dr. med. Jörn Maroske
Priv.-Doz. Dr. med. Marco Sailer
Prof. Dr. med. Arnulf Thiede
Dr. med. Harald Tigges
Dr. med. Gabor Varga

Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Inhalt

Vorwort	V
Historische Entwicklung der chirurgischen Verfahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit <i>Tom R. DeMeester</i>	1
Pathophysiologische Komponenten der gastroösophagealen Refluxkrankheit <i>Karl-Hermann Fuchs, Gabor Varga</i>	5
Die progressive Verlaufsform der Refluxkrankheit <i>Karl-Hermann Fuchs, Jörn Maroske, Marco Sailer, Harald Tigges</i>	13
Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit <i>Tammo von Schrenck</i>	21
Refluxkrankheit des Ösophagus – konservativ oder operativ: Standpunkt des Internisten <i>Joachim Mössner</i>	35
Indikationsstellung zur Antirefluxoperation <i>Harald Tigges, Jörn Maroske, Gabor Varga, Karl-Hermann Fuchs</i>	45
Die laparoskopische Technik der Fundoplicatio nach Nissen-DeMeester <i>Karl-Hermann Fuchs</i>	51
Die laparoskopische partielle Fundoplicatio nach Toupet <i>Stephan M. Freys</i>	57
Die laparoskopische anteriore partielle Fundoplicatio <i>Jörn Maroske, Harald Tigges</i>	67
Die Ergebnisse der verschiedenen Antirefluxoperationen im Vergleich und die optimale Auswahl des Verfahrens <i>Stephan M. Freys</i>	71
Randomisierte Studien zur Antirefluxchirurgie <i>Martin Fein</i>	87
Laparoskopische Antirefluxchirurgie in Deutschland <i>Jörn Maroske, Karl-Hermann Fuchs, Stephan M. Freys, Martin Fein, Harald Tigges, Gabor Varga, Arnulf Thiede</i>	99
Besonderheiten beim Barrett-Ösophagus <i>Karl-Hermann Fuchs, Martin Fein, Stephan M. Freys, Arnulf Thiede</i>	105
Zusammenfassung der Evidenz-basierten Grundlagen zur gastroösophagealen Refluxkrankheit <i>Karl-Hermann Fuchs, Martin Fein, Jörn Maroske, Stephan M. Freys</i>	113
Sachverzeichnis	127

Historische Entwicklung der chirurgischen Verfahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Tom R. DeMeester

Die Geschichte der Antirefluxchirurgie beginnt mit persönlichen Mitteilungen über Einzelfallberichte gegen Ende des letzten Jahrhunderts. Harrington berichtet in einem Kapitel über Zwerchfellhernien im Jahre 1928, das Naumann 1888 bereits einen Patienten mit Zwerchfellhernie operierte [17]. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde dann die operative Korrektur einer Hiatushernie in einigen Kliniken durchgeführt. Mit der Zeit entwickelte sich ein besseres Verständnis für die sogenannte symptomatische Hiatushernie und in den 30er Jahren konnten bereits Erfahrungen über größere Patientenkollektive berichtet werden [18]. Aufgrund dieser Erkenntnisse und aufgrund der Tatsache, daß bei symptomatischen Patienten die einzige Untersuchungsmöglichkeit die radiographische Darstellung der Hernie war, konzentrieren sich die diagnostischen und therapeutischen Bemühungen auf den Befund der Hiatushernie. Deshalb wurde in der Vergangenheit der häufige Zusammenhang zwischen Refluxbeschwerden und dem Vorliegen einer Hiatushernie als wesentliches Indiz dafür angesehen, daß die anatomischen Veränderungen, die eine Hiatushernie mit sich bringen, einzig verantwortlich sind für das Vorliegen einer Refluxkrankheit. Dem zu Folge richteten sich die chirurgischen Bemühungen in den frühen Jahrzehnten dieses Jahrhunderts bis hinein in die

60er und 70er Jahre hauptsächlich auf die anatomische Korrektur des gastroösophagealen Übergangs [1, 3, 4, 20, 30]. Es ist nicht bekannt, wer die erste Operation zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes Anfang des Jahrhunderts durchführte.

Die ersten Operationstechniken zur Wiederherstellung des anatomisch intakten gastroösophagealen Übergangs wurden Anfang der 50er Jahre von Allison propagiert, der von links thorakal über eine Inzision im Bruchsack bzw. der phrenico-ösophagealen Membran und eine Gegeninzision im Zwerchfell den Hernienanteil des Magens nach kaudal zog und auf diese Weise die Hernie beseitigte [1]. Auch wenn später festgestellt wurde, daß die Rekonstruktion des normalen anatomischen gastroösophagealen Übergangs zu einem gewissen Anstieg des Druckniveaus im unteren ösophagealen Sphinkter führte, so mußte man doch nach den Ergebnissen davon ausgehen, daß 50 % der Patienten einen persistierenden pathologischen gastroösophagealen Säurereflux aufwiesen [9, 17]. Allison hat selbst am Ende seiner Karriere Anfang der 70er Jahre seine persönliche Serie publiziert und diesen Mißerfolg mitgeteilt [1]. Belsey hat nach einigen Modifikationen die Allison-Operation verfeinert und ohne Inzision des Zwerchfells nach Mobilisierung des Ösophagus den distalen Ösophagus und damit die Region des unteren

ren ösophagealen Sphinkters mit dem Magenfundus und dem Zwerchfell verbunden und so eine Fixierung der Hernie im abdominalen Bereich erreichen können. Diese Operation wurde von der Belsey- und Skinner-Schule bei vielen hundert Patienten erfolgreich angewendet [24, 26, 30].

Die wohl am weitesten verbreitete Operationstechnik zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes ist die Nissen-Fundoplicatio. Rudolf Nissen hatte 1936 bei einem Patienten ein distales Ösophagus-Ulkus exzidiert und zur Abdeckung der Übernährungsstelle des Magenfundus hochgezogen und hier in der Plicatio-Technik erstmals verwendet (Abb. 1) [25, 34, 35]. Mehr als 15 Jahre später hatte er die Gelegenheit diesen Patienten wieder zu sehen und er konnte feststellen, daß es zu keinem Reflux gekommen war, so daß er Mitte der 50er Jahre zwei Patienten mit einer Fundoplicatio, einer Manschettenbildung vom Fundus um die Region des unteren ösophagealen Sphinkters herum versorgte. Er hat dies 1956 publiziert und im weiteren Verlauf viele hunderte solcher Patienten operiert. Später wurde die sog. Nissen-Fundoplicatio in vielen verschiedenen Varianten modifiziert [8, 10, 11, 29]. Eine bekannte Modifikation ist die Nissen-Rossetti-Fundoplicatio, die in ihrer Originalversion keine Mobilisierung der großen Krümmung beinhaltete und durch 2 Fixierungenähte des vorderen Fundoplicatiobereiches an der Magenvorderwand zu erkennen war [29].

Die über zwei Jahrzehnte hauptsächlich in Europa und den USA verwendete Fundoplicatio nach Nissen mit einer relativ langen Manschette angelegt und verursachte nicht selten erhebliche Nebenwirkungen wie Schluckstörung, Dumping- und Gas-Bloat-Syndrome, Unmöglichkeit des Erbrechens und des Aufstoßens mit entsprechenden Nebenefekten. Dies hat schon früh andere Chirurgen bewogen, die drastischen Effekte der Nissen-Fundoplicatio zu reduzieren. Eine Richtung dieser Bemühungen stellte die Entwicklung von Teilmanschetten dar, wie sie von Toupet und Belsey und in einem gewissen Sinne auch

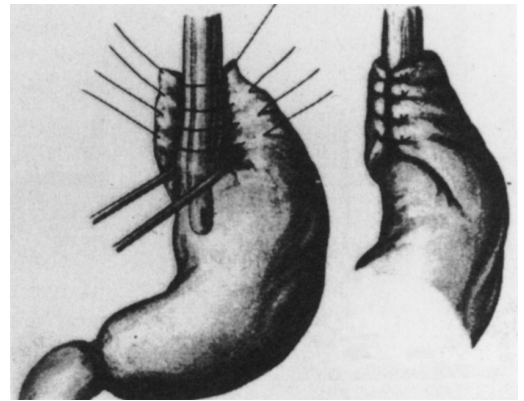


Abb. 1 Abbildung aus der Erstpublikation von Rudolf Nissen aus dem Jahr 1956 [25]. Die „Ur-Fundoplicatio“ zeigt eine relativ lange Manschette um den unteren Ösophagus.

von Hill publiziert wurden [17, 30, 32, 33]. Die Entwicklung in eine andere Richtung trieben in den späten 70er und Anfang der 80er Jahre Chirurgen aus Chicago vor allem Bombek, Donahue und DeMeester voran, die das Konzept der sogenannten Short-floppy-Nissen-Fundoplicatio bearbeiteten und propagierten [8, 10]. Dieses Konzept beinhaltete eine Verkürzung der Manschette mit entsprechender Fixierung der Manschette am unteren ösophagealen Sphinkter, um die persistierende Dysphagie und andere unangenehme Nebenwirkungen zu minimieren. Diese Technik wurde inzwischen weltweit von vielen Chirurgen aufgegriffen und wird häufig durchgeführt.

Diverse Pexie-Verfahren wurden ebenfalls etabliert und hauptsächlich von den Autoren jahrelang vertreten, die als Ursache der gastroösophagealen Refluxkrankheit weniger die Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters ansahen als eine Schwächung der Antirefluxbarriere durch fehlende Längsspannung der Speiseröhre und den dadurch bedingt mangelnden Spiralfaserverschluß der distalen Speiseröhre. Leider führte die einfache anatomische Rekonstruktion der Hiatushernie sowie die Wiederherstellung der Längsspannung der Speiseröhre durch eine Gastropexie, eine Fundophrenicopexie oder eine posteriore Gastropexie wie von Hill propagiert sowie die Liga-

mentum-teres-Plastik nicht zu den gewünschten Erfolgen mit einer relativ hohen Refluxrezidivrate, so daß sie bis auf wenige Ausnahmen wieder verlassen wurden [3, 4, 17, 20].

Während bereits Anfang der 60er Jahre für Zwerchfeldefekte Kunststoffimplantate getestet wurden, konnte erst Angelchick durch den Einsatz seiner von ihm entwickelten Silicon-Prothese einen Erfolg für das Prinzip von Prothesen um den gastroösophagealen Übergang herum plazierte verbuchen [2, 23]. Materialprobleme in der Anfangsphase führten zu einigen außergewöhnlichen Komplikationen, die jedoch später behoben wurden. Es blieb jedoch das Problem, daß eine zu hohe Rate an Patienten postoperativ persistierende Dysphagie zeigte und deswegen in etwa 10–15 % laut einigen Berichten diese Prothesen wieder entfernt werden mußten [14, 18, 22, 31]. Die Angelchick-Prothese wurde in den USA sehr erfolgreich eingesetzt. In Europa hat sie keinen wesentlichen Stellenwert erreicht.

Nachdem sich die sogenannte Short-floppy-Form der Nissen-Fundoplicatio weltweit als das am häufigsten verwendete Verfahren in den 80er Jahren durchgesetzt hatte, beeinflussten in den 90er Jahren zwei wesentliche Entwicklungen die Antirefluxchirurgie und das Management der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit. Die erste Entwicklung betraf die Protonenpumpeninhibitoren, eine bis dahin nicht gekannte wirksame Substanz zur Reduktion der Säureproduktion [21]. Diese Medikamente wurden zu einer nachhaltigen und sehr wirksamen Therapie der Refluxbeschwerden und auch der Refluxösophagitis. Dies führte zu einem deutlichen Rückgang der Operationszahlen.

Die zweite Entwicklung, die die Antirefluxchirurgie in den 90er Jahren nachhaltig beeinflusste, begann in den 80er Jahren mit den Anfängen der minimal invasiven Chirurgie oder „minimal access surgery“. Bereits im Frühjahr 1991 führte Bernard Dallemagne in Liege/Belgien die erste laparoskopische Fundoplicatio nach Nissen durch [6]. Einige wenige Zentren begannen in den USA und Euro-

pa diese neue Technik aufzugreifen und in der Antirefluxchirurgie einzusetzen [5, 13, 19, 28]. Bis Mitte der 90er Jahre wurde deutlich, daß diese Technik durch eine schnelle Rekonvaleszenz nach der Operation für den Patienten Vorteile hat. Dies führte dazu, daß in den erfahrenen Zentren diese Technik die offene Technik als Standardverfahren ersetzt [12, 13, 27, 28]. Gegenwärtig erleben wir eine deutliche Ausbreitung und Indikationserweiterung der minimal invasiven Antirefluxchirurgie.

Literatur

1. Allison PR (1973) Hiatus hernia; a 20 year retrospective survey. *Ann Surg* 178: 273–276
2. Angelchick JP, Cohen R (1979) A new surgical procedure for the treatment of gastroesophageal reflux and hiatal hernia. *Surg Gynecol Obstet* 148: 246–248
3. Borgeskov S, Pedersen OT, Frederiksen T (1964) Oesophageal hiatal hernia: a radiological follow-up. *Thorax* 19: 327–331
4. Brintnall ES, Blome RA, Tidrick RT (1961) Late results of hiatus hernia repair. *Am J Surg* 101: 159–163
5. Cuschieri A, Hunter J, Wolfe B, et al (1993) Multi-center prospective evaluation of laparoscopic antireflux surgery. Preliminary report. *Surg Endosc* 7: 505–510
6. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, et al (1996) Causes of failures of laparoscopic antireflux operations. *Surg Endosc* 10: 305–310
7. De Meester TR, Johnson LF, Kent AH (1974) Evaluation of current operation for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 180: 511
8. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M (1986) Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 204: 19
9. DeMeester TR (1987) Definition, detection and pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: DeMeester TR, Matthews HR (Hrsg) *International trends in general thoracic surgery*. Vol. 3: Benign esophageal disease. Mosby, St. Louis, S 99–127
10. Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT (1985) The floppy Nissen fundoplication. *Arch Surg* 120: A1440
11. Ellis FH, Crozier RE (1984) Reflux control by fundoplication: A clinical and manometric assessment of the Nissen operation. *Ann Thorac Surg* 38: 387
12. Eypasch E., Neugebauer E., Fischer F., Troidl H. (1997) Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD). Results of a consensus development conference. *Surg Endosc* 11: 413–426

13. Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, Collard JM, Coosemans W, for the European Study Group for Antireflux Surgery (1997) Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. *Endoscopy* 29: 298–308
14. Gear MWL, Gillison WE, Dowling BL (1984) Randomized prospective trial of the Angelchik antireflux prosthesis. *Br J Surg* 71: 681–683
15. Harrington SW (1928) Diaphragmatic hernia. *Arch Surg* 16: 386–415
16. Harrington SW (1938) Esophageal hiatus diaphragmatic hernia; etiology, diagnosis and treatment in 123 cases. *J Thorac Surg* 8: 127–135
17. Hill LD (1967) An effective operation for hiatal hernia: an eight year appraisal. *Ann Surg* 166: 681–692
18. Hill ADK, Walsh TN, Bolger CM, Byrne PJ, Hennessy TPJ (1994) Randomized controlled trial comparing Nissen fundoplication and the Angelchik prosthesis. *Br J Surg* 81: 72–74
19. Hinder RA, Perdakis G, Klingler PJ, DeValut KR (1997) The surgical option for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 103: 144–148
20. Höhle KD, Kümmerle F (1972) Eine neue Methode zur Behandlung von Hiatushernien durch Fundopexie und Hiatusengung. *Langenbecks Arch Chir (Suppl)* 225
21. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Janesen JBM (1994) Long-term treatment with omeprazole for refractory esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 121: 161–167
22. Kmiot WA, Kirby RM, Akinola D, Temple JG (1991) Prospective randomized trial of Nissen fundoplication and Angelchik prosthesis in the surgical treatment of medically refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 78: 1181–1184
23. Kozarek RA, Phelps JE, Grobe JL, et al (1982) Assessment of a prosthetic device for the correction of esophageal reflux. *Gastroenterology* 82: 1106
24. Lerut T, Coosemans W, Christiaens R, et al (1990) The Belsey Mark IV antireflux, procedure: Indications and long-term results. In: Little AG, Ferguson MK, Skinner DP: *Diseases of the Esophagus Vol. II, Benign Diseases*, Futura, Mount Kisco NY, S 181–188
25. Nissen R (1956) Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis. *Schweiz Med Wochenschr* 86: 590
26. Orringer MB, Skinner DB, Belsey RHR (1972) Long-term results of the Mark IV operation for hiatal hernia and analyses of recurrences and their treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 63: 25–31
27. Perdakis G, Hinder RA, Lund RJ, Raiser F, Ktada N (1997) Laparoscopic Nissen fundoplication: where do we stand? *Surg Laparosc Endosc* 7: 17–21
28. Peters JH, DeMeester TR, Crookes P, Oberg S, de Vos Shoop M, Hagen JA, Bremner CG (1998) The treatment of gastroesophageal reflux disease with laparoscopic Nissen fundoplication. *Ann Surg* 228: 40–50
29. Rossetti M, Hell K (1977) Fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux in hiatal hernia. *World J Surg* 1: 439–444
30. Skinner DB, Belsey RHR (1967) Surgical management of esophageal reflux with hiatus hernia: Long-term results with 1030 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 53: 33–54
31. Starling JR (1987) Evaluation of the Angelchik prosthesis. In: Starling JR (Hrsg) *Reflux esophagitis and the Angelchik prosthesis*. Elsevier, Rotterdam, S 93–102
32. Thor KBA, Silander S (1989) A long-term randomized prospective trial of the Nissen procedure versus a modified Toupet technique. *Ann Surg* 210: 719–724
33. Toupet A (1963) Technique d'oesophago-gastroplastie avec phrénogastropexie appliquée dans la cure radicale des hernies hiatales et comme complément de l'opération d'Heller dans les cardiospasmes. *Mem Acad Chir* 89: 394
34. Liebermann-Meffert D, Stein H (1998) Rudolf Nissen and the World revolution of fundoplication. Barth, Heidelberg Leipzig
35. Liebermann-Meffert D, White H (2001) A century of international progress and tradition in surgery. An illustrated history of the International Society of Surgery. Kaden Verlag, Heidelberg

Pathophysiologische Komponenten der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Karl-Hermann Fuchs, Gabor Varga

Typische Symptome der gastroösophagealen Refluxkrankheit wie Sodbrennen und Regurgitation stellen weit verbreitete Beschwerden in den westlichen Industriestaaten dar.

Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus besteht in einem exzessiven Rückfluß von Magensaft in die Speiseröhre, gefolgt von Schleimhautschäden und/oder klinisch auftretenden Beschwerden [5, 16]. Der Zusammenhang zwischen Hiatushernie und Refluxkrankheit wird weiterhin kontrovers diskutiert [5, 29, 37]. Die Inzidenz einer axialen Hiatushernie nimmt im Alter zu. Die meisten Personen mit einer Hiatushernie haben keinen pathologischen Reflux und somit hat die axiale Hiatushernie keine zwingende Bedeutung einer Krankheit. Umgekehrt ist derzeit bekannt, daß die Hiatushernie bei etwa 80 % der Refluxkranken nachzuweisen ist, und es steht fest, daß die morphologischen Veränderungen einer Hiatushernie den pathologischen Refluxmechanismus fördern können [5, 16].

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist in den westlichen Industrieländern wahrscheinlich die häufigste gutartige Funktionsstörung im Gastrointestinaltrakt, denn 10–20 % der Bevölkerung registrieren Sodbrennen als störendes Symptom mindestens einmal im Monat [5, 35]. Nicht bei allen betroffenen Personen kann man von der Krankheit sprechen, denn die Prävalenz der Erkrankung beträgt

360 pro 100 000 Personen und die Inzidenz 86 pro 100 000 Personen der Gesamtpopulation.

Refluxkrankheit und Refluxösophagitis sind Begriffe, die oft für dieselben Probleme verwendet werden oder gar miteinander verwechselt werden. Sie sollten jedoch voneinander getrennt werden. Die gastroösophageale Refluxkrankheit wurde häufig mit der Präsenz einer endoskopisch nachweisbaren Refluxösophagitis definiert [5, 31]. Zu viele Patienten leiden an leichten und massiven Refluxbeschwerden auch ohne endoskopisch nachweisbare Ösophagitis, als daß diese Untersuchungsmethode eine optimale gleichermaßen sensitive und spezifische Untersuchungsmethode sein könnte, um sie zur Definition der Erkrankung heranzuziehen [5, 7, 13]. Eine präzise Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit kann deswegen nur auf dem pathophysiologischen Mechanismus beruhen, der bei dieser Erkrankung zugrundeliegt. Die Erkrankung liegt dann vor, wenn Mageninhalt in die Speiseröhre in abnormalen Mengen oder in abnormaler Zusammensetzung zurückfließt und zu spezifischen und unspezifischen Symptomen und/oder einem Schleimhautschaden in der Speiseröhre führt [5, 16].

Beim Nachweis der Erkrankung kommt deshalb der präzisen Erfassung von Magensaftbestandteilen in der Speiseröhre größte

Bedeutung zu, sei es nun saurer Magensaft oder aus dem Duodenum zurückfließender Saft mit Pankreas- und Gallekomponenten. Ein pathologischer Reflux läßt sich optimal mit den computergestützten Untersuchungsmethoden wie die 24-Stunden-ÖsophaguspH-Metrie und fiberoptische Meßmethoden anderer Substanzen messen [2, 7, 11, 13, 16]. Auch wenn die spezifischen Symptome wie Sodbrennen und Regurgitation im Vordergrund der Erkrankung stehen, kann bei genauerer Befragung doch ein großes Spektrum weiterer Symptome festgestellt werden.

Die gastroösophageale Refluxkrankheit hat ein multifaktorielles Ursachenspektrum, auf dessen Analyse im Folgenden eingegangen wird. Abbildung 1 demonstriert die möglichen Einflüsse und Ursachen.

Ursachenspektrum des pathologischen Refluxes

1. Der untere ösophageale Sphinkter

Zur Beschreibung des Antirefluxmechanismus und seiner pathologischen Veränderungen sind drei unterschiedliche Konzepte beschrieben. Nach dem ersten Konzept besteht der anatomische Gewebeaufbau der Speiseröhre aus zwei sich senkrecht kreuzenden Lagen von Muskelbündeln, die äußere Längs- und die innere zirkuläre Muskelschicht [23]. Am gastroösophagealen Übergang fächern sich die Längsbündel ventral und dorsal auf. Sie verlaufen damit an den Seitenenden des Magens horizontal zur Magenachse auf die große Kurvatur hin. Die innere Muskelschicht umgibt ebenfalls als geschlossene Decke den Ösophagus. Im Bereich des unteren ösophagealen Sphinkters oder der manometrisch nachweisbaren Hochdruckzone ist die Muskulatur dicker. Gleichzeitig bilden die Muskelfaserbündel in diesem Bereich sog. Fibrae obliquae, die vom His'schen Winkel nach distal verlaufen. Kleinkurvaturseitig kann man kurze Muskelspannen feststellen, die horizontal von rechts lateral nach links unter die Fibrae obli-

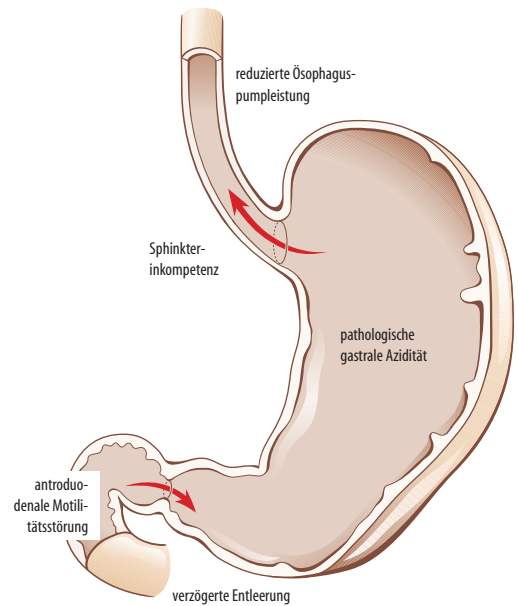


Abb. 1 Schematische Darstellung des Ursachenspektrums der gastroösophagealen Refluxkrankheit.

quae reichen. Die Vernetzung dieser beiden anatomisch nachweisbaren Muskelemente stellt den manometrisch nachweisbaren unteren ösophagealen Sphinkter dar, der als wesentliche physiologische Barriere zur Verhinderung des Rückflusses von gastroduodenalen Bestandteilen in die Speiseröhre gilt [5, 16].

Das zweite Konzept der spiralförmigen Muskelfasern der Speiseröhre im Sinne des „Mädchenfänger“-Prinzips wurde von Stelzner entwickelt und anatomisch funktionelle Untersuchungen vorgestellt [22, 38]. Diesem Konzept folgend kommt der Längsspannung des Ösophagus und dem damit verbundenen zunehmenden Verschluss des unteren Ösophagus große Bedeutung zu.

Beim dritten Konzept heben gastroenterologische Arbeitsgruppen die dynamischen Komponenten des Sphinkters hervor [8, 9, 25, 30]. Der Funktionsstatus und die Spannung des unteren ösophagealen Sphinkters unterliegen täglichen Schwankungen und sind abhängig von Speisekomponenten wie Fett,

Alkohol und von Medikamenten [32]. Dent konnte zeigen, daß Refluxphasen hauptsächlich dann auftreten, wenn der Druck des unteren ösophagealen Sphinkters niedrig ist und definierte dies als transiente Sphinkterrelaxation [8, 9]. Refluxphasen treten aber auch bei einem Anstieg des intraabdominellen Druckes sowie unabhängig von diesen beiden Phänomenen auf. Interessanterweise traten bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit auch Refluxepisoden auf, ohne daß eine transiente Sphinkterrelaxation nachzuweisen war [32].

DeMeester und seine Arbeitsgruppe haben den unteren ösophagealen Sphinkter in einem statischen Modell, manometrisch sehr präzise beschrieben [5, 7, 39]. Hierbei spielen drei manometrisch erfaßbare Größen des unteren ösophagealen Sphinkters die zentrale Rolle: 1. der Sphinkterdruck, 2. die Sphinktergesamtlänge und 3. die Position des Sphinkters bezüglich des abdominellen Drucksystems, erfaßt als die intraabdominelle Länge des Sphinkters, gemessen unterhalb des respiratorischen Inversionspunktes. Die mechanische Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters wird mit der Ösophagusmanometrie dann diagnostiziert, wenn der Sphinkterdruck 6 mm Hg oder weniger ist, die Gesamtlänge 2 cm oder kleiner ist und die Länge des Sphinkters im abdominellen Drucksystem 1 cm oder kürzer ist. Wie neuere Erkenntnisse zeigen, ist dabei der Widerstand, den das gesamte

Sphinktersystem gegenüber dem zurückfließenden Magensaft aufbaut, entscheidend.

Die häufigste Ursache einer Sphinkterinkompetenz ist ein insuffizienter Druck, aber die mechanische Funktion des unteren ösophagealen Sphinkters hängt letztlich von mehreren Kriterien ab: Druck, Gesamtlänge und intraabdominelle Länge sowie des Auftreten von transienten Relaxationen. Bei Insuffizienz eines dieser Kriterien können durch Überfunktion andere Bereiche dies kompensieren. Zum Beispiel bei einer abnormal kurzen Gesamtlänge ist ein höherer Druck notwendig, um Reflux zu verhindern, denn alle drei Kriterien tragen zum Gesamtwiderstand des unteren ösophagealen Sphinkters in seiner physiologischen Rolle zur Refluxverhinderung bei. Die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Inkompetenzkriterien des unteren ösophagealen Sphinkters sind in Abbildung 2 dargestellt [16].

2. Der tubuläre Ösophagus

Eine weitere Ursachengruppe für die Entstehung und Persistenz einer gastroösophagealen Refluxkrankheit ist die Dysfunktion des ösophagealen Corpus und hier insbesondere eine insuffiziente ösophageale Entleerung [5, 10, 19, 21]. Drei Faktoren können bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit die suffiziente Entleerung der Speiseröhre und das Austreiben von refluierendem Material behindern [12,

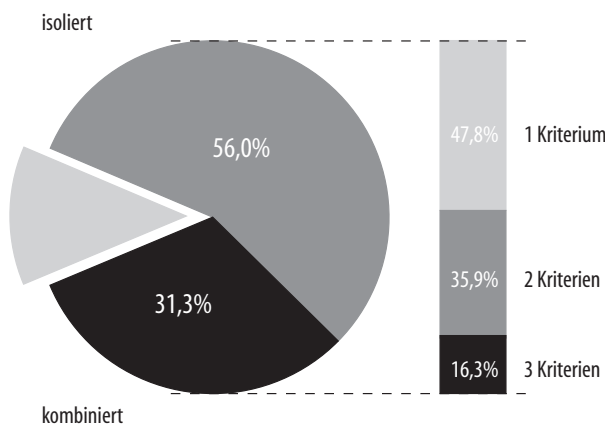


Abb. 2 Schematische Darstellung der Patienten mit Sphinkterinkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters (n = 365). Die Inzidenz eines pathologischen Manometrieparameters ist dargestellt. In 56 % ist die Sphinkterinkompetenz isoliert, in 31,3 % liegen noch andere Kombinationsursachen der Refluxkrankheit vor. Im Rahmen der isolierten Sphinkterinkompetenz ist in 47,8 % nur ein Manometrieparameter pathologisch.

17, 18]. Diese sind 1. eine gestörte ösophageale Peristaltik, 2. eine Veränderung der Speichelproduktion und damit Verlust der neutralisierenden Kapazität des Speichels und 3. eine Verlängerung der ösophagealen Clearance-Zeit durch morphologische Veränderung der Speiseröhrentopographie.

Physiologisch sorgen die Schwerkraft, die Ösophagusperistaltik und der Speichelfluß für einen reibungslosen und symptomfreien Schluckakt. Kommt es zu einem physiologischen Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre, so wird durch diese Irritation oder Distension eine sekundäre peristaltische Kontraktionswelle ausgelöst, die das Refluat wieder in den Magen zurücktreibt. Kriterien für eine pathologische Kontraktionsmorphologie oder Sequenz sind in Tabelle 1 dargestellt. Etwa 15 % der Refluxkranken zeigen eine abnormale Ösophagusmotilität in der Manometrie [16]. Bei weitem nicht alle pathologischen Kontraktionen führen zur Dysphagie, denn die Schwerkraft und nachfolgende Kontraktionen können ein Problem kompensieren. Treten jedoch zu viele insuffiziente Kontraktionen auf und kommt es insgesamt zu einer ineffektiven Peristaltik, kann dies zu einer verminderten Austreibung von physiologischem Refluat, besonders aber bei Vorliegen einer Sphinkterinkompetenz zu einer unzureichenden Austreibung von pathologischen Magensaftmengen führen [12].

Ein ursächlicher Faktor einer gestörten Ösophagustransportfunktion ist eine Peristaltikstörung, die jedoch bei der primären gastroösophagealen Refluxkrankheit selten ist [16]. Abbildung 3 demonstriert die verschiedenen Assoziationen. In Kombination mit der Sphinkterinkompetenz tritt dies vor allem bei der fortgeschrittenen Refluxkrankheit auf,

wobei noch unklar ist, bei welchen Patienten die Ösophagusmotilitätsstörung durch die Ösophagitis bedingt und bei welchen Patienten die Verschlimmerung der Ösophagitis auch eine Folge der schlechten Ösophagus-Clearance ist [10, 12, 21]. Es treten Veränderungen sowohl in der Morphologie der Kontraktionsamplitude als auch in der peristaltischen Sequenz der Kontraktionen auf. Erste Untersuchungen zeigen, daß Entzündungen in der Speiseröhre möglicherweise vor allem zu einer Veränderung der Morphologie der Kontraktionsamplitude führen, während ein pathologisches Kontraktionsmuster wie z. B. simultane Kontraktionen und nicht weitergeleitete Kontraktionen in Kombination mit einer Sphinkterinkompetenz primär für eine pathologische Säureexposition in der Speiseröhre verantwortlich zu machen sein können [12]. Diese Vorgänge müssen von der sekundären Refluxkrankheit getrennt werden, wie z. B. Ösophagusmotilitätsstörungen im Rahmen der Sklerodermie mit einem Ausfall der gesamten Peristaltik oder die Retentionsösophagitis bei der Achalasie.

Als zweite mögliche Ursache eines behinderten ösophagealen Transports kann eine eingeschränkte Speichelproduktion Einfluß auf das Ausmaß des gastroösophagealen Refluxes haben [17, 18, 27]. Die Speichelproduktion der Mundhöhle und die Schleimsekretion in der Speiseröhre erleichtern normalerweise die Fortbewegung des Bolus. Darüber hinaus spielt die physiologische Speichelproduktion eine wesentliche Rolle bei der Neutralisierung von physiologischem Reflux [18]. Wenn neutralisierender Speichel im Ösophaguslumen fehlt, wird eher die pathologische Grenze erreicht [36].

Drittens konnte nachgewiesen werden, daß bei fortgeschrittener gastroösophagealer Refluxkrankheit mit Einkürzung der Speiseröhre, die regelhaft nach jahrelangem Bestehen dieser Erkrankung mit Komplikationen beschrieben wird, und bei Vorliegen einer Hiatushernie die ösophageale Clearance-Funktion reduziert ist [5].

Tabelle 1 Kontraktionsmorphologie: Kriterien

- simultane Kontraktionen > 10 %
- repetitive Kontraktionen > 30 %
- nicht weitergeleitete Kontraktionen > 10 %
- Medianwert der Amplitude < 20 mmHg

Die ösophageale Mukosaresistenz, die Mechanismen der Speiseröhrenschleimhaut, um toxischen Komponenten des refluierten Saftes zu widerstehen, sind relativ unbekannt [20, 30]. Es ist nachgewiesen, daß die Mukosa einer Protonenpenetration entsprechend einem Gradienten von 5 pH-Einheiten widerstehen kann [3]. Im Speiseröhrenlumen baut die Mukosa eine Mukus-Schicht auf und kann mit Hilfe von Bikarbonat und Wasser Säure widerstehen [24, 34]. Darüber hinaus können Speicheldrüsen und die Ösophagusschleimhaut in Abhängigkeit von einem gesteigerten Säureangebot im Speiseröhrenlumen den Bikarbonatenaussstoß erhöhen. Sollte es dennoch zur Penetration von Protonen durch

die Epithelzellbarriere kommen, so kann durch aktiven Ionen-transport das pH-Gleichgewicht wiederhergestellt werden. Selbstverständlich spielt bei einer guten Epithelialresistenz die Durchblutung der Speiseröhrenwand eine entscheidende Rolle. Bisher wird bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit der individuelle Mukosastatus in der klinischen Routine nicht überprüft.

3. Gastrale und duodenale Einflüsse

Lange Zeit wurden gastrale und antroduodenale Funktionsstörungen als Ursache der gastroösophagealen Refluxkrankheit nicht beachtet, stellen aber die zweithäufigste Grup-

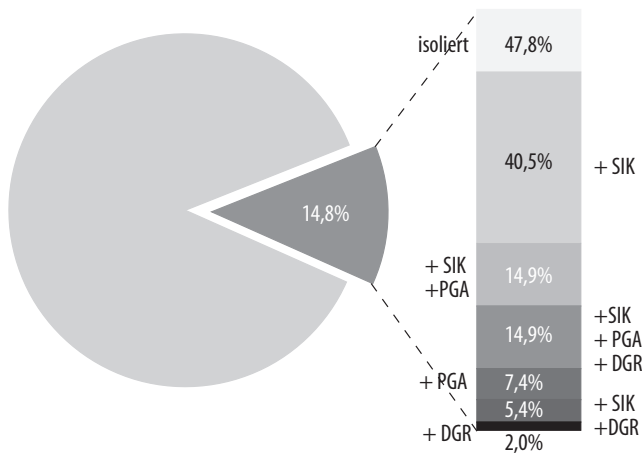


Abb. 3 Schematische Darstellung der Inzidenz von Ösophagusmotilitätsstörungen bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (n = 365). Bei insgesamt 14,8 % aller Patienten ist eine Ösophagusperistaltikstörung ein ursächlicher Funktionsdefekt: innerhalb dieser Gruppe kommt eine isolierte Motilitätsstörung ohne andere Funktionsdefekte bei 14,9 % vor, die häufigste Kombination ist eine Motilitätsstörung zusammen mit einer Sphinkterinkompetenz bei 75,7 % der Patienten mit Motilitätsstörung (SIK = Sphinkterinkompetenz, PGA = persistierende gastrale Azidität, DGR = duodenogastraler Reflux).

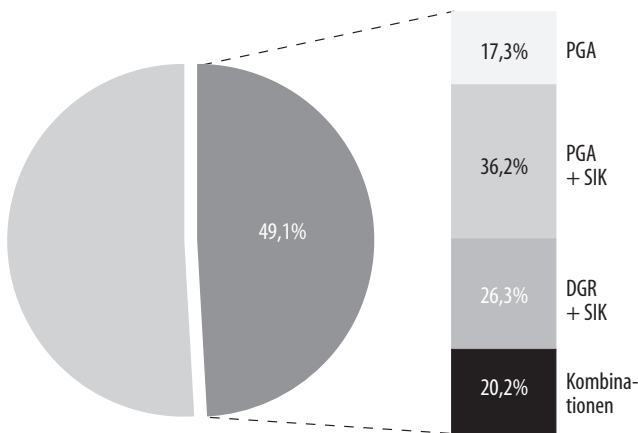


Abb. 4 Schematische Darstellung der Inzidenz von gastralen Funktionsstörungen bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (n = 365). Bei knapp der Hälfte der Patienten mit Refluxerkrankung sind gastrale Funktionsstörungen feststellbar. Hierbei ist die häufigste Störung die persistierende gastrale Azidität (PGA). Die kommt häufig im Zusammenhang mit der Sphinkterinkompetenz (SIK) vor. Andere Kombinationen sind die Sphinkterinkompetenz mit duodenogastralem Reflux (DGR).

pe der ursächlichen Faktoren dar [5, 16]. Derzeit können sowohl Sekretions- als auch Motilitätsstörungen des Magens alleine, meistens jedoch in Kombination mit einer unteren ösophagealen Sphinkterinkompetenz für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden. Die Verteilung der gastralen Ursachen ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die exzessive oder persistierende Sekretion von Magensäure kann zu einer erhöhten Säureexposition sowohl des Magenlumens als auch des Speiseröhrenlumens führen [1, 3, 4, 15, 26, 27]. Für die Entstehung des Schleimhautschadens in der Speiseröhre ist die Bedeutung der Säure nachgewiesen, aber auch Pepsin kann involviert sein [20, 26]. In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Säure eine Proteindenaturierung verursacht, während die Kombination von Säure und Pepsin die Mukosabariere so schädigen kann, daß eine Protonendurchwanderung und histologische Veränderungen auftreten können. Mehrere Arbeitsgruppen haben inzwischen zeigen können, daß vor allem bei der komplizierten Refluxkrankheit und bei Barrett-Patienten die Magensäuresekretion im Vergleich zu normalen Kontrollen signifikant höher ist bzw. eine deutlich erhöhte Inzidenz einer persistierenden gastraln Azidität besteht [1, 15, 16].

Antroduodenale Motilitätsstörungen können mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit assoziiert oder ursächlich beteiligt sein [16]. Diese können einen pathologischen duodenogastraln Reflux verursachen, der bei bestehender Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters zu einer zusätzlichen toxischen Komponente des Refluates beiträgt [11, 16]. Eine verzögerte Magenentleerung kann zu einem Rückstauereffekt führen, so daß die Refluxmenge bei bestehender Sphinkterinkompetenz noch zunehmen kann [33]. In Einzelfällen kann eine verzögerte Magenentleerung bei sonst kompetentem Sphinkter eine entsprechende Magendilatation hervorrufen, die zu einer temporären Verkürzung des Sphinkters, gehäuft transitorischen Sphinkterrelaxationen und damit einem erhöhten

Reflux führen kann. Die Inzidenz von duodenogastraln Reflux bei Patienten mit peptischen Stenosen und Barrett-Ösophagus ist erhöht [16].

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit um einen multifaktoriellen Prozeß [14, 16] (Abb. 1). Die häufigste Ursache der Erkrankung ist eine mechanische Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters, der isoliert in fast der Hälfte der Patienten auftritt. Eine insuffiziente Ösophagusperistaltik kann man bei 14 % der Patienten antreffen, dagegen tritt sie isoliert nur in 2 % der Fälle auf. Die Widerstandsfähigkeit der Ösophagusschleimhaut gegenüber den intraluminalen Noxen ist schwierig zu beurteilen und wird in der diagnostischen Routine nicht bestimmt. Die Vielfalt der gastraln Ursachen, die bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit in etwa 40 % involviert sind, macht eine exakte diagnostische Abklärung schwierig. Die häufigste begleitende Komponente ist die persistierende gastrale Azidität, die in fast 10 % isoliert vorkommen kann und in mehr als 25 % in Kombination mit anderen Ursachenkomponenten. Die klinisch relevanteste Magenfunktionsstörung in Assoziation mit der Refluxkrankheit ist eine antroduodenale Motilitätsstörung, die einen exzessiven duodenogastraln und duodenogastroösophagealen Reflux verursacht. Letzterer ist bei Barrett-Patienten signifikant häufiger nachweisbar im Vergleich zu sonstigen Refluxkranken. Die Komponenten des duodenogastroösophagealen Refluxes werden vor allem bei der Ingangsetzung der Reflux-Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz diskutiert [14]. Es gilt als gesichert, daß besonders bei der komplizierten Refluxkrankheit mehr als eine Ursachenkomponente beteiligt ist.

Literatur

1. Barlow AP, DeMeester TR, Boll CS, Eypasch EP (1989) The significance of the gastric secretory state in gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 124: 937–940
2. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, et al (1993) Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring – validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 38: 1297–1306
3. Chung RSK, Magri J, DenBesten L (1975) Hydrogen iron transport in the rabbit esophagus. *Am J Physiol* 229: 496–502
4. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB (1990) Gastric acid hypersecretion in refractory GERD. *Gastroenterology* 98: 654–661
5. DeMeester TR (1987) Definition, detection and pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: *International trends in general thoracic surgery*. Hrsg: DeMeester TR, Matthews HR: Benign esophageal disease, Vol 3. Mosby, St Louis, S 99–127
6. DeMeester TR, Fuchs KH (1988) Comparison of operations for uncomplicated reflux disease. In: *Surgery of the oesophagus*. Hrsg: GG Jamieson. S 299–308
7. DeMeester TR, Stein HJ, Fuchs KH (1991) Diagnostic studies in the evaluation of the esophagus: Physiologic diagnostic studies. In: *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. 3rd ed. Hrsg: MB Orringer. Saunders, Philadelphia, Churchill Livingstone, Edinburgh, S 94–126
8. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie D (1980) Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 65: 256–267
9. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egede MS (1982) Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 307: 1547–1552
10. Eckardt V (1988) Does healing of esophagitis improve esophageal motor function? *Dig Dis Sci* 33: 161–165
11. Fein M, Ireland AP, Ritter MP, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG, DeMeester TR (1997) Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1: 27–33
12. Freys SM, Fuchs KH, Heimbucher J, Thiede A (1993) Esophageal motility in gastroesophageal reflux disease. In: *Diseases of the esophagus*. Nabeya, Hanaoka, Gogami (Hrsg) Springer, Tokyo, S 20–26
13. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M, Schwizer W (1987) Quantification of the duodenogastric reflux in gastroesophageal reflux disease. In: *Diseases of the esophagus*. Springer, Berlin, S 831–835
14. Fuchs KH, Engemann R, Thiede A (1994) Chirurgische oder konservative Therapie des Barrett-Oesophagus? *Chirurg* 65: 88–95
15. Fuchs KH, Eypasch EP, DeMeester TR, Eckstein K, Elfeldt RJ (1988) Differentiation of esophagitis grade IV – what is the background? (Abstract). *Surg Endosc* 2: 113
16. Fuchs KH, Freys SM, Heimbucher J, Fein M, Thiede A (1995) Pathophysiologic spectrum in patients with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI function laboratory. *Dis Esoph* 8: 211–217
17. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ (1987) Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 93: 1393
18. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. (1982) Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 83: 69–74
19. Joelsson BE, DeMeester TR, Skinner DB, et al (1982) The role of the esophageal body in the antireflux mechanism. *Surgery* 92: 417–424
20. Johnson LF, Harmon JW (1986) Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 8: 26–44
21. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A (1986) Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 91: 897
22. Kunath U (1979) *Die Biomechanik der unteren Speiseröhre*. Thieme, Stuttgart
23. Liebermann-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P, Blum AL (1979) Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 76: 31–38
24. Meyers RL, Orlando RC (1992) In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* 103: 1174–1178
25. Mittal RK, McCallum RW (1988) Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 95: 593–599
26. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW (1984) Mechanism of H⁺ injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 246: G718–725
27. Orr WC, Robinson MG, Johnson LF (1981) Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 26: 423–427
28. Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Fernandez PL, Cardesa A, Mohr U, Pairolero PC (1993) Barrett's Disease: influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 55: 1386–1393
29. Peterson H, Johannessen T, Sandvik AK, et al (1991) Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 26: 921–926
30. Richter JE (1994) Management of gastro-esophageal reflux disease 1995. Pathophysiological basis of therapy for gastro-esophageal reflux disease. *Dis Esoph* 7: 223–229
31. Savary M, Miller G (1978) The esophagus. In: *Handbook and atlas of endoscopy*. Hrsg.: SA Gasmann. Solothurn
32. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LMA, Dent J, Holloway RH (1995) Mechanisms of gastroe-

- sophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 108: 83–91
33. Schwizer W, Hinder RA, DeMeester TR (1989) Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease? *Am J Surg* 157: 74–81
 34. Singh S, Bradley LA, Richter JE (1993) Determinants of oesophageal alkaline pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 34: 309–316
 35. Sonnenberg A (1981) Epidemiologie und Spontanverlauf der Refluxkrankheit. In: *Refluxtherapie. Gastrooesophageale Refluxkrankheit: Konservative und operative Therapie*. Hrsg.: AL Blum, JR Siewert. Springer, Berlin, S 85
 36. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, et al (1982) Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 83: 889–895
 37. Sonntag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al (1991) The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol* 13: 628–643
 38. Stelzner A, Lierse W (1978) Weitere Untersuchungen zur Insuffizienz des Dehnverschlusses der terminalen Speiseröhre. *Langenbecks Arch Chir* 436: 177
 39. Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johanson KE, Cheng SC (1988) The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 155: 104–111