

Diplomarbeit

IMPEDANZ- pH- METRIE BEI KINDERN

eingereicht von

Stefanie Warum, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz...

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. Till Holger

Ass.- Prof. Dr. Zaupa Paola

Dr. Huber-Zeyringer Andrea

Graz, 23. Feber 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23. Feber 2015

Stefanie Warum eh

*-Der Mensch hat dreierlei Wege klug zu handeln:
durch Nachdenken ist der edelste, durch Nachahmen der einfachste,
durch Erfahrung der bitterste.-*

Konfuzius

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei all jenen zu bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und mich durch das gesamte Studium hindurch begleitet haben.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Betreuerin **Ass.- Prof. Dr. Zaupa Paola**, die mir während der gesamten Ausarbeitung dieser Diplomarbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Ich bedanke mich für ihr Engagement, mir ein so spannendes und lehrreiches Thema zur Verfügung gestellt und mir das wissenschaftliche Arbeiten näher gebracht zu haben. Ich möchte ihr ebenfalls ein herzliches Dankeschön für ihre Geduld während der letzten Monate und für die vielen kostbaren und nächtlichen Stunden aussprechen, die wir damit verbracht haben, diese Arbeit zu dem zu machen, was sie letztendlich geworden ist.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin **Dr. Huber-Zeyringer Andrea** bedanken, die mich in der Datenerhebung und -ausarbeitung trotz des hektischen Klinikalltags unterstützt hat. Ein besonderer Dank gilt ihr vor allem dafür, dass sie mit ihrem umfassenden Wissen und ihrer großen Erfahrung die Diplomarbeit stets in die richtige Richtung gelenkt hat und wegweisend in so mancher aussichtslosen Lage gewesen ist. Weiters auch ein Danke an das Team der Speiseröhrenambulanz für die herzliche Aufnahme.

Der größte Dank gebührt meinen **Eltern**, die schon mein ganzes Leben an mich glauben und mich zu jeder Zeit und in jeder Situation bedingungslos unterstützt haben. Ich danke ihnen für die vielen tröstenden und Mut zusprechenden Worte sowie den Rückhalt, den sie mir stets gegeben haben.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei meinem **Bruder** bedanken, der mir in mancher verzweifelten Stunde mit seinem technischen Wissen zur Seite gestanden hat.

Danke auch an **Markus** für sein Verständnis und für den Zusammenhalt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Impedanz-pH-Metrie (MII) wird an der Speiseröhrenambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz seit dem Jahr 2005 angewandt und dient der Detektion von soliden, flüssigen und gasförmigen gastro-ösophagealen Refluxen (GÖR) bei Kindern. Besonders bewährt hat sich die MII in der Differenzierung zwischen sauren und nicht-sauren Refluxaten. Derzeit werden die Messergebnisse der kleinen PatientInnen mit den Normalwerten von Erwachsenen verglichen. Ziel dieser Studie war es, Grenzwerte für Kinder in der MII zu entwickeln, um zukünftig bessere Aussagen über die Notwendigkeit einer Therapie treffen zu können.

Material und Methoden: Kinder in einem Alter zwischen 0 und 4 Jahren mit der Verdachtsdiagnose „GÖR“ wurden anhand ihrer MII-Ergebnisse aus den Jahren 2005 bis 2013 retrospektiv analysiert. Die kleinen PatientInnen wurden anhand ihrer MII-Werte und hinsichtlich der Durchführung einer Operation, dem Bestehen von Symptomen in der Nachuntersuchung (nach 2 Jahren) sowie der Durchführung einer medikamentösen Therapie miteinander verglichen. Außerdem erfolgte eine Einteilung in zwei Altersgruppen (Alter zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie: <1 Jahr, > 1 Jahr). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test[®]. Eine Signifikanz war bei p-Value < 0,05 gegeben. Als Grenzwerte wurde das 95%-ige Konfidenzintervall nicht-operierter, nach 2 Jahren symptomfreier Kinder mit und ohne Durchführung einer medikamentösen Therapie definiert.

Resultate: 146 Kinder wurden analysiert. Davon waren 109 (76,8%) in der Nachuntersuchung (nach 2 Jahren) symptomfrei. Von diesen PatientInnen waren 81 (74,3%) zum Zeitpunkt der MII jünger als ein Jahr, 28 (25,7%) waren älter. Kinder unter einem Jahr zeigten vermehrt nicht-saure Refluxen. Verglichen nach der Durchführung einer medikamentösen Therapie profitierten Kinder unter einem Jahr vor allem aufgrund saurer Refluxen von einer Medikation. Außerdem konnte in dieser Altersgruppe eine verlängerte mediane Bolus-Clearance-Zeit dargestellt werden. Bei Kindern über einem Jahr spielten nicht nur saure, sondern auch nicht-saure Refluxen eine Rolle in der Entstehung von GÖR-Symptomen. Die

Grenzwerte der Impedanz-pH-Metrie-Parameter von Kindern unterschieden sich von den Normalwerten von Erwachsenen und konnten für beide Altersgruppen (<1 Jahr, > 1 Jahr) ermittelt werden. Außerdem implizierten sie eine Empfehlung für das weitere therapeutische Vorgehen.

Schlussfolgerung: Die MII spielt eine wesentliche Rolle in der Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes. Mit unserer Studie konnte ein Unterschied zwischen Kindern unter einem Jahr und über einem Jahr nachgewiesen und Grenzwerte in der MII entwickelt werden. Eine Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie konnte ebenfalls empfohlen oder davon abgeraten werden. Da die medikamentöse Behandlung nicht-saurer Refluxes zu keinem therapeutischen Erfolg führte, diese aber laut unseren Ergebnissen vor allem im Alter über einem Jahr bei der Entstehung der Refluxbeschwerden eine wesentliche Rolle spielten, sollte eine geeignete Therapie Gegenstand weiterer Forschungen sein.

Abstract

Background: At the Department of Pediatric and Adolescent Surgery Graz multi-channel intraluminal impedance (MII) has been used to measure movements of solid, liquid and gas gastroesophageal refluxes (GER) in children since 2005. It is particularly useful in differentiating between acid and non-acid reflux events. To identify pathological refluxes MII-parameters of children are compared with normal values of adults. Thus, the aim of our study was to create adapted limits in the MII for children to be able to state whether a medical therapy would be necessary or not.

Materials and Methods: Children between 0 and 4 years were retrospectively analysed because of a suspected gastroesophageal reflux. The MII was carried out between 2005 and 2013. The comparison of the little patients based on their MII-results and was drawn in regard to an operative treatment, the existing of symptoms after 2 years and the medical therapy. Moreover, the children were divided into two age groups (age at the time of MII: < 1 year, > 1 year). The statistical analysis was done with Mann-Whitney-U-Test[®]. P- Value was significant at <0,05. As limits for the MII in children the 95 percent confidence interval of non-operated, after 2 years symptom-free little patients with or without medical therapy was taken.

Results: 146 children were analysed. After 2 years 109 (76,8%) patients did not have any symptoms. From these children 81 (74,3%) were < 1 year, 28 (25,7%) were > 1 year. Patients < 1 year showed more non-acid reflux events. Compared with children without therapy patients < 1 year and acid refluxes had a benefit from their medication. These children also had a prolonged median bolus-clearance-time. In little patients more than one year old not only acid, but also non-acid refluxes played a central role in the development of gastroesophageal symptoms. The generated limits of the MII in children were different of the normal values of adults and were defined for both age groups. Moreover, they implicated a recommendation for the medical treatment.

Conclusion: The MII plays a central role in the diagnostic of gastroesophageal reflux. With our research study a difference between children younger and older than

one year was found and limits in the MII were generated. Regarding to these limits the necessity of a medical therapy could be predicted. Because non-acid refluxes could not be treated successfully by medication, but played an important role in children older than 1 year, an appropriate therapy should be researched.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	IV
ZUSAMMENFASSUNG	V
ABSTRACT	VII
INHALTSVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XV
GLOSSAR	XVI
1 EINLEITUNG UND ZIEL DER STUDIE	1
2 DEFINITION DES GASTROÖSOPHAGEALEN REFLUXES (GÖR)	2
2.1 ANATOMIE DER SPEISERÖHRE UND DES MAGENS	2
2.2 PHYSIOLOGIE DER SPEISERÖHRE UND DES MAGENS.....	8
3 DIE GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXKRANKHEIT (GERD)	10
3.1 DEFINITION	10
3.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....	11
3.2.1 <i>Erwachsene</i>	11
3.2.2 <i>Säuglinge und Kinder</i>	12
3.3 SYMPTOME.....	13
3.3.1 <i>Erwachsene</i>	13
3.3.2 <i>Säuglinge und Kinder</i>	13
3.4 KOMPLIKATIONEN DER GASTROÖSOPHAGEALEN REFLUXKRANKHEIT	14
3.4.1 <i>Erwachsene</i>	14
3.4.2 <i>Säuglinge und Kinder</i>	15
3.5 DIAGNOSTIK.....	19
3.5.1 <i>Erwachsene</i>	19
3.5.2 <i>Säuglinge und Kinder</i>	19
3.6 THERAPIE.....	36
3.6.1 <i>Erwachsene</i>	36
3.6.2 <i>Säuglinge und Kinder</i>	37
4 PATIENTEN UND METHODIK	42
4.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN:	42
4.2 ERHOBENE DATEN	43
4.3 UNTERSUCHUNGSABLAUF (IMPEDANZ-MESSUNG)	45
4.4 STUDIENDESIGN	46
4.5 STATISTISCHE ANALYSE.....	47
5 ERGEBNISSE	48
5.1 PATIENTINNEN-EIGENSCHAFTEN	48
5.2 SYMPTOME.....	51
5.2.1 <i>Singultus</i>	52

5.2.2	Spucken	53
5.2.3	Aufstoßen	54
5.2.4	Erbrechen	55
5.2.5	Husten	56
5.2.6	Unruhe	57
5.2.7	Übelkeit	58
5.2.8	Schreien	59
5.2.9	Sodbrennen	60
5.2.10	Trinkprobleme	61
5.2.11	Nahrungsverweigerung	62
5.2.12	Mundgeruch	63
5.2.13	Unverträglichkeit von Speisen	64
5.2.14	Schmerzen	65
5.2.15	Schluckprobleme	66
5.2.16	Aggression	67
5.2.17	Würgen	68
5.2.18	Obstipation	69
5.3	ERGEBNISSE DER IMPEDANZ-PH-METRIE	70
5.3.1	Impedanz-pH-Metrie-Werte von operierten und nicht operierten Kindern	70
5.3.2	Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kindern aufgeteilt nach Altersgruppen	72
5.3.3	Impedanz-pH-Metrie-Werte bei nicht-operierten Kindern aufgeteilt nach dem Bestehen von Symptomen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (nach 2 Jahren)	76
5.3.4	Impedanz-pH-Metrie-Werte bei nicht-operierten, symptomfreien Kindern aufgeteilt nach Durchführung einer medikamentösen Therapie	80
5.3.5	Vorgeschlagene Impedanz-pH-Metrie-Grenzwerte für Kinder	94
6	DISKUSSION	97
7	SCHLUSSFOLGERUNG	104
8	ANHANG	105
8.1	ANHANG I: PROTOKOLL	105
8.2	VOLLSTÄNDIGE IMPEDANZ-PH-METRIE-ERGEBNISSE (ANHANG II – X)	106
9	LITERATURVERZEICHNIS	115

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DIE ABSCHNITTE DES ÖSOPHAGUS	3
ABBILDUNG 2: TOPOGRAFIE DER SPEISERÖHRE.....	3
ABBILDUNG 3: DIE ENGEN UND WEITEN DES ÖSOPHAGUS	4
ABBILDUNG 4: GASTROÖSOPHAGEALER ÜBERGANG.....	5
ABBILDUNG 5: DER MAGEN	6
ABBILDUNG 6: SPITZER HIS-WINKEL.....	7
ABBILDUNG 7: STUMPFER HIS-WINKEL	7
ABBILDUNG 8 : SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES MII-KATHETERS FÜR KINDER (6 IMPEDANZKANÄLE UND EINE PH-ELEKTRODE).....	25
ABBILDUNG 9: AUSWIRKUNG EINES BOLUS AUF DIE BASISLINIE	26
ABBILDUNG 10: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES FLÜSSIGEN SCHLUCKES IN DER IMPEDANZ-PH-METRIE	27
ABBILDUNG 11: FLÜSSIGER REFLUX MIT STEIGHÖHE BIS ZUM PROXIMALSTEN MII-KANAL. DER AUFSTEIGENDE PFEIL KENNZEICHNET DEN REFLUXAUFSTIEG, DER ABSTEIGENDE PFEIL DIE KONTRAKTIONSWELLE.....	28
ABBILDUNG 12: FLÜSSIGER REFLUX MIT STEIGHÖHE BIS ZUM VIERTEN MII-KANAL. DER AUFSTEIGENDE PFEIL KENNZEICHNET DEN REFLUXAUFSTIEG, DER ABSTEIGENDE PFEIL DIE KONTRAKTIONSWELLE.....	28
ABBILDUNG 13: GASFÖRMIGER REFLUX.....	28
ABBILDUNG 14: GEMISCHTER REFLUX	28
ABBILDUNG 15: AMBULANTES GERÄT "ZEPHR IMPEDANCE/ PH REFLUX MONITORING SYSTEM [®] " DER FIRMA SANDHILL SCIENTIFIC, INC. [®] SOWIE MII-KATHETER	29
ABBILDUNG 16: BEDIENUNGSFELD DES GERÄTES "ZEPHR", DAS SYMBOL "GLÜHBIRNE" KENNZEICHNET DEN "EREIGNIS"-KNOPF	31
ABBILDUNG 17: GESCHLECHTSVERTEILUNG (IN %)	48
ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER ANZAHL DER KINDER NACH DEM ALTER IN MONATEN.....	49
ABBILDUNG 19: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE MITTELS PPI	50
ABBILDUNG 20: ANZAHL DER OPERIERTEN/ NICHT OPERIERTEN KINDER NACH ALTERSGRUPPEN	51
ABBILDUNG 21: SINGULTUS BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	52
ABBILDUNG 22: SINGULTUS BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	52
ABBILDUNG 23: SPUCKEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	53
ABBILDUNG 24. SPUCKEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	53
ABBILDUNG 25: AUFSTOßEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	54
ABBILDUNG 26: AUFSTOßEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	54
ABBILDUNG 27: ERBRECHEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	55
ABBILDUNG 28: ERBRECHEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	55
ABBILDUNG 29: HUSTEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	56
ABBILDUNG 30: HUSTEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	56
ABBILDUNG 31: UNRUHE BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	57
ABBILDUNG 32: UNRUHE BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	57
ABBILDUNG 33: ÜBELKEIT BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	58

ABBILDUNG 34: ÜBELKEIT BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	58
ABBILDUNG 35: SCHREIEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	59
ABBILDUNG 36: SCHREIEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	59
ABBILDUNG 37: SODBRENNEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	60
ABBILDUNG 38: SODBRENNEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	60
ABBILDUNG 39: TRINKPROBLEME BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	61
ABBILDUNG 40: TRINKPROBLEME BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	61
ABBILDUNG 41: NAHRUNGSVERWEIGERUNG BEI VU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	62
ABBILDUNG 42: NAHRUNGSVERWEIGERUNG BEI NU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	62
ABBILDUNG 43: MUNDBERUCH BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	63
ABBILDUNG 44: MUNDBERUCH BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	63
ABBILDUNG 45: UNVERTRÄGLICHKEIT VON SPEISEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	64
ABBILDUNG 46: UNVERTRÄGLICHKEIT VON SPEISEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%)	64
ABBILDUNG 47: SCHMERZEN BEI VU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	65
ABBILDUNG 48: SCHMERZEN BEI NU, AUFGETEILT NACH HÄUFIGKEITEN (%).....	65
ABBILDUNG 49: SCHLUCKPROBLEME BEI VU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%).....	66
ABBILDUNG 50: SCHLUCKPROBLEME BEI NU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	66
ABBILDUNG 51: AGGRESSION BEI VU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	67
ABBILDUNG 52: AGGRESSION BEI NU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	67
ABBILDUNG 53: WÜRGEN BEI VU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%).....	68
ABBILDUNG 54: WÜRGEN BEI NU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	68
ABBILDUNG 55: OBSTIPATION BEI VU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	69
ABBILDUNG 56: OBSTIPATION BEI NU, AUFGETEILT IN HÄUFIGKEITEN (%)	69
ABBILDUNG 57: SBEZ GESAMT: VERGLEICH VON NICHT-OPERIERTEN ZU OPERIERTEN KINDERN, ($P < 0,05$).....	71
ABBILDUNG 58: GBEZ GESAMT: VERGLEICH VON NICHT-OPERIERTEN ZU OPERIERTEN KINDERN, ($P < 0,05$).....	71
ABBILDUNG 59: VERTEILUNG NICHT-OPERIERTER KINDER NACH ALTERSGRUPPEN.....	72
ABBILDUNG 60: NBEZ AUFRECHT: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$)	74
ABBILDUNG 61: NBEZ IM SCHLAF: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$)	74
ABBILDUNG 62: NBEZ GESAMT: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$).....	74
ABBILDUNG 63: GBEZ AUFRECHT: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$)	74
ABBILDUNG 64: GBEZ IM SCHLAF: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$)	75
ABBILDUNG 65: GBEZ GESAMT: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$).....	75
ABBILDUNG 66: MBCZ GESAMT: VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN, ($P < 0,05$)	75
ABBILDUNG 67: KINDER VERGLEICHEN NACH DEM BESTEHEN IHRER SYMPTOME	76
ABBILDUNG 68: $Ki < 1A$ NACH DEM BESTEHEN IHRER SYMPTOME	77
ABBILDUNG 69: $Ki > 1A$ NACH DEM BESTEHEN IHRER SYMPTOME	77
ABBILDUNG 70: MBCZ IM SCHLAF, VERGLEICH $Ki < 1A$ NACH SYMPTOMEN, ($P < 0,05$)	79
ABBILDUNG 71: MBCZ GESAMT, VERGLEICH $Ki < 1A$ NACH SYMPTOMEN, ($P < 0,05$)	79
ABBILDUNG 72: $Ki < 1A$, SY- AUFGETEILT NACH DURCHFÜHRUNG EINER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE.....	81
ABBILDUNG 73: $Ki > 1A$, SY- AUFGETEILT NACH DURCHFÜHRUNG EINER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE.....	81

ABBILDUNG 74: SE (PH<4) AUFRECHT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	84
ABBILDUNG 75: SE (PH<4) IM SCHLAF, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	84
ABBILDUNG 76: SE (PH<4) GESAMT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	84
ABBILDUNG 77: SBEZ AUFRECHT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	84
ABBILDUNG 78: SBEZ IM SCHLAF, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	85
ABBILDUNG 79: SBEZ GESAMT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	85
ABBILDUNG 80: NBEZ AUFRECHT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P> 0,05)	85
ABBILDUNG 81: NBEZ IM SCHLAF, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	85
ABBILDUNG 82: NBEZ GESAMT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P> 0,05)	86
ABBILDUNG 83: GBEZ AUFRECHT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	86
ABBILDUNG 84: GBEZ IM SCHLAF, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	86
ABBILDUNG 85: GBEZ GESAMT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	86
ABBILDUNG 86: MBCZ AUFRECHT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P> 0,05)	87
ABBILDUNG 87: MBCZ IM SCHLAF, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	87
ABBILDUNG 88: MBCZ GESAMT, VERGLEICH KI<1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	87
ABBILDUNG 89: SE (PH<4) AUFRECHT, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	90
ABBILDUNG 90: SE (PH<4) IM SCHLAF, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P> 0,05)	90
ABBILDUNG 91: SE (PH<4) GESAMT, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	90
ABBILDUNG 92: SBEZ AUFRECHT, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	90
ABBILDUNG 93: SBEZ IM SCHLAF, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P> 0,05)	91
ABBILDUNG 94: SBEZ GESAMT, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	91
ABBILDUNG 95: NBEZ AUFRECHT, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P< 0,05)	91
ABBILDUNG 96: NBEZ IM SCHLAF, VERGLEICH KI>1A, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, (P> 0,05)	91

ABBILDUNG 97: NBEZ GESAMT, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P < 0,05$)	92
ABBILDUNG 98: GBEZ AUFRECHT, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P < 0,05$)	92
ABBILDUNG 99: GBEZ IM SCHLAF, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P < 0,05$)	92
ABBILDUNG 100: GBEZ GESAMT, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P < 0,05$)	92
ABBILDUNG 101: MBCZ AUFRECHT, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P > 0,05$)	93
ABBILDUNG 102: MBCZ IM SCHLAF, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P > 0,05$)	93
ABBILDUNG 103: MBCZ GESAMT, VERGLEICH $K_i > 1A$, SY- NACH DURCHFÜHRUNG EINER THERAPIE, ($P > 0,05$)	93

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: STADIENEINTEILUNG DER ÖSOPHAGITIS NACH SAVARY & MILLER (11,16).....	15
TABELLE 2: RADIOLOGISCHE EINTEILUNG DES GÖR NACH FOTTER (24); GERINGGRADIG: 1-2 PUNKTE, MITTELGRADIG: 3-5 PUNKTE, SCHWERGRADIG: 6-8 PUNKTE	21
TABELLE 3: ERGEBNISSE DER IMPEDANZ-PH-METRIEN AN GESUNDEN FRÜHGEBORENEN (35)	32
TABELLE 4: ANGEGEBENE GRENZWERTE FÜR KINDER < 1 JAHR (34).....	33
TABELLE 5: ANGEBENE GRENZWERTE FÜR KINDER ZWISCHEN 1 UND 18 JAHREN (34).....	34
TABELLE 6: NORMALWERTE DES VERWENDETEN IMPEDANZ-PH-METRIE-GERÄTES (ERWACHSENE) LAUT HERSTELLER (SANDHILL SCIENTIFIC, INC.®).....	44
TABELLE 7: ALGORITHMISCHE DARSTELLUNG DES STUDIENDESIGNS	47
TABELLE 8: ALTER IN MONATEN	48
TABELLE 9: EINTEILUNG OPERierter UND NICHT-OPERierter KINDER NACH ALTERSGRUPPEN .	50
TABELLE 10: EINTEILUNG ALLER KINDER NACH DEM BESTEHEN DER SYMPTOME	52
TABELLE 11: EINTEILUNG OPERierter UND NICHT-OPERierter KINDER NACH IHREM ALTER	70
TABELLE 12: IMPEDANZ-PH-METRIE-WERTE VON OPERierten UND NICHT-OPERierten KINDERN (SIGNIFIKANT BEI $P < 0,05$);	71
TABELLE 13: VERTEILUNG NICHT-OPERierter KINDER NACH ALTERSGRUPPEN	72
TABELLE 14: IMPEDANZ-PH-METRIE-WERTE NICHT-OPERierter KINDER AUFGETEILT NACH ALTERSGRUPPEN, (SIGNIFIKANT BEI $P < 0,05$); * 95% KONFIDENZINTERVALL DER MITTELWERTE	73
TABELLE 15: KINDER AUFGETEILT NACH DEM BESTEHEN IHRER SYMPTOME	76
TABELLE 16: KINDER VERGlichen NACH ALTERSGRUPPEN UND DEM BESTEHEN IHRER SYMPTOME.....	77
TABELLE 17: IMPEDANZ-PH-METRIE-WERTE $Ki < 1A$ AUFGETEILT NACH DEM BESTEHEN DER SYMPTOME, (SIGNIFIKANT BEI $P < 0,05$); * 95% KONFIDENZINTERVALL DER MITTELWERTE ...	78
TABELLE 18: KINDER AUFGETEILT NACH DURCHFÜHRUNG EINER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE, NACH ALTERSGRUPPE UND BESTEHEN VON SYMPTOMEN	80
TABELLE 19: DIE ANZAHL SYMPTOMFREIER KINDER AUFGETEILT NACH ALTERSGRUPPE UND DURCHFÜHRUNG EINER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE	81
TABELLE 20: IMPEDANZ-PH-METRIE-WERTE VON $Ki < 1A$, SY- AUFGETEILT NACH THERAPIE, (SIGNIFIKANT BEI $P < 0,05$); * 95% KONFIDENZINTERVALL DER MITTELWERTE	83
TABELLE 21: IMPEDANZ-PH-METRIE-WERTE VON $Ki > 1A$, SY- AUFGETEILT NACH THERAPIE, (SIGNIFIKANT BEI $P < 0,05$); * 95% KONFIDENZINTERVALL DER MITTELWERTE	89
TABELLE 22: GRENZWERTE DER KINDER < 1 JAHR.....	96
TABELLE 23: GRENZWERTE DER KINDER > 1 JAHR.....	96

Glossar

ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
gBEZ	gesamte Bolusexpositionszeit
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GÖR	gastroösophagealer Reflux
H2RA	Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten
Ki<1a	Kinder unter einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie)
Ki>1a	Kinder über einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie)
Ki<1a, sy-	symptomfreie Kinder unter einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie)
Ki<1a, sy+	Kinder unter einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie) mit persistierenden Symptomen
Ki>1a, sy-	symptomfreie Kinder über einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie)
Ki>1a, sy+	Kinder über einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie) mit persistierenden Symptomen
Ki<1a, sy-, Th-	symptomfreie Kinder unter einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie) ohne medikamentöse Therapie
Ki<1a, sy-, Th+	symptomfreie Kinder unter einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie) mit medikamentöse Therapie
Ki>1a, sy-, Th-	symptomfreie Kinder über einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie) ohne medikamentöse Therapie
Ki>1a, sy-, Th+	symptomfreie Kinder über einem Jahr (zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie) ohne medikamentöse Therapie
mBCZ	mediane Bolus-Clearance-Zeit
MII	Impedanz-pH-Metrie
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
nBEZ	nicht-saure Bolusexpositionszeit
NU	Nachuntersuchung

PPI	Protonenpumpenhemmer
RI	Refluxindex
SAP	Symptom assoziierte Wahrscheinlichkeit
sBEZ	saure Bolusexpositionszeit
SE (pH <4)	Säureexposition
SI	Symptom-Index
SSI	Symptom-Sensitivitätsindex
UÖS	unterer Ösophagussphinkter
VU	Voruntersuchung

1 Einleitung und Ziel der Studie

Die Impedanz pH-Metrie ist eine weltweit anerkannte Untersuchung zur Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Jährlich werden an der Speiseröhrenambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz circa 150 bis 180 Impedanz-pH-Metriem an Kindern zwischen 0 und 18 Jahren durchgeführt. Bei Erwachsenen sind Normal- und pathologische Standardwerte, nach denen sich die Art der Behandlung orientiert, etabliert. Jedoch ist noch unklar, ob diese auch im Kindesalter gültig sind. Wir haben es uns zum Thema gemacht, herauszufinden, ob diese Normalwerte von Erwachsenen auch bei Kindern nützlich sind oder ob eigene entwickelt werden müssen, um eine therapiebedürftige gastroösophageale Refluxerkrankung identifizieren zu können. Ziel der Studie ist somit der Versuch eigens für Kinder angepasste Standardwerte zu entwickeln, um zukünftig einen gastroösophagealen Reflux im Kindesalter besser diagnostizieren und therapieren zu können.

2 Definition des gastroösophagealen Refluxes (GÖR)

Der gastroösophageale Reflux (GÖR) beschreibt laut „North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN)“ und der „European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)“ einen physiologischen Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre (Ösophagus) ohne Regurgitation und Erbrechen (1). Der GÖR ist ein normaler physiologischer Prozess, der bei gesunden Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mehrmals am Tag sowie postprandial auftreten kann, nicht länger als drei Minuten dauert und keine oder wenige Beschwerden verursacht (1).

Bezogen auf das Alter zeigen sich eher Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung als in der Häufigkeit der Refluxes. Nicht-saure Refluxate treten gehäuft bei Säuglingen und weniger bei älteren Kindern auf. Die Mehrheit der Refluxepisoden kommt in der postprandialen Phase vor und ist dann zumeist nicht-sauer. Nach dem Essen treten solche Ereignisse wegen der vermehrt stattfindenden und verlängerten Pufferung durch die Milchaufnahme häufiger bei Säuglingen als bei älteren Kindern auf. Zumeist sind diese Refluxate flüssig und erreichen proximale Ösophagusabschnitte. Dieser hohe Aufstieg des Refluxes ist wahrscheinlich auf die kurze Speiseröhre und dem bei Säuglingen höheren Füllungszustand des Magens zurückzuführen (2).

2.1 Anatomie der Speiseröhre und des Magens

Die Speiseröhre, Ösophagus, ist ein muskulärer Schlauch, der vom Pharynx bis zum Magen reicht und in drei Abschnitte eingeteilt wird (3), (Abbildung 1-Abbildung 2):

- Pars cervicalis: sie beginnt am Unterrand des Ringknorpels auf Höhe des sechsten/ siebten Halswirbels und geht in die Pars thoracica über.
- Pars thoracica: sie bezeichnet den Teil, der sich durch den gesamten Brustraum erstreckt.

- Pars abdominalis: dieser im Bauchraum gelegene Anteil reicht von der Speiseröhrenöffnung des Zwerchfells, Hiatus oesophageus, bis zur Kardia des Magens.

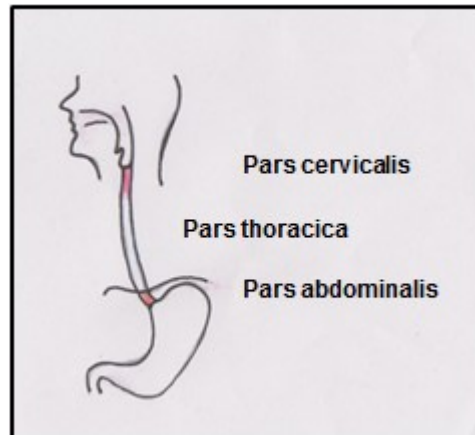


Abbildung 1: Die Abschnitte des Ösophagus

Am Hiatus ist der Ösophagusabschnitt verschieblich in das Diaphragma eingebaut und ändert seine Länge mit der Stellung des Zwerchfells, mit der Körperhaltung, mit der Füllung des Magens sowie mit dem Kontraktionszustand seiner Muskulatur (3).

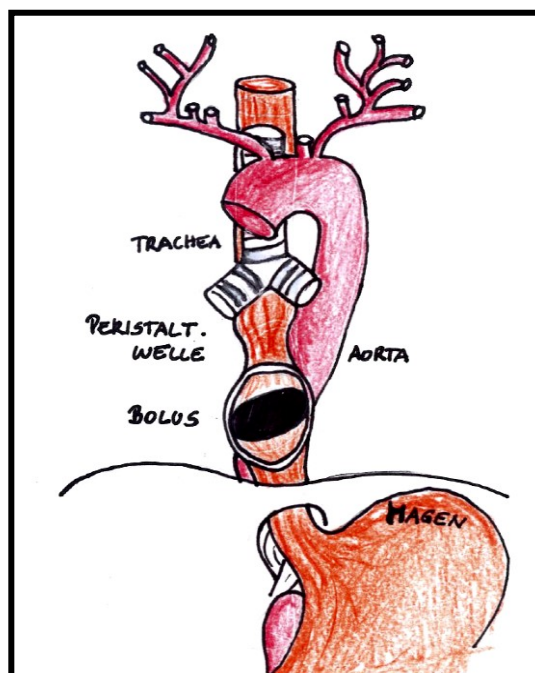


Abbildung 2: Topografie der Speiseröhre

Neben den Abschnitten unterscheidet man am Ösophagus drei Engen und zwei Weiten (3,4) (Abbildung 3):

- Die erste oder obere Enge, auch Ösophagum genannt, befindet sich hinter dem Ringknorpel.
- Die zweite oder mittlere Enge, Aortenenge, liegt an der Überkreuzungsstelle von Speiseröhre und Aortenbogen.
- Die dritte oder untere Enge, Zwerchfellenge, liegt im Hiatus oesophageus.
- Die erste Weite erstreckt sich zwischen oberer und mittlerer Enge und stellt durch den äußeren Luftdruck sowie den Druck der Nachbarorgane in Ruhe einen quer gestellten Spalt dar.
- Die zweite Weite liegt zwischen mittlerer und unterer Enge und wird durch den Lungensog dauernd offen gehalten.

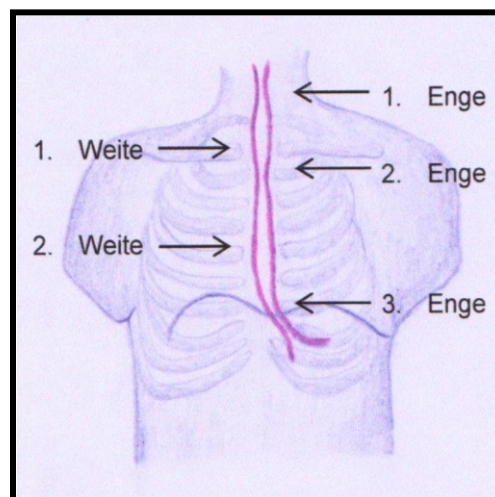


Abbildung 3: Die Engen und Weiten des Ösophagus

Die Wandschichten des Ösophagus bestehen aus der Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis und Tunica adventitia (3,4).

- Die innerste Schicht, Tunica mucosa, besteht aus einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel, das am Übergang zum Mageneingang durch hochprismatisches Epithel ersetzt wird. Zwischen den beiden Epithelien zeichnet sich eine gezackte Trennlinie, die sogenannte Ora serrata, ab.

- In der Tela submucosa befinden sich Gefäße, Nerven und Drüsen.
- Die Tunica muscularis besteht aus einer Ringmuskelschicht, die den Bissen Richtung Magen transportiert, sowie einer Längsmuskelschicht, die den Ösophagus verkürzen kann. In den oberen zwei Dritteln enthält die Muskelschicht quergestreifte Muskulatur und unterliegt somit dem willkürlichen Schluckakt. Im unteren Drittel besteht sie nur noch aus glatter Muskulatur.
- Die Tunica adventitia verbindet die Speiseröhre mit ihrer Umgebung.

Funktionell unterscheidet man bei der Speiseröhre zwischen einem oberen und einem unteren Ösophagussphinkter, sowie einem dazwischen gelegenen Ösophaguskörper. Der untere Ösophagussphinkter spielt vor allem in Hinblick auf die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) eine wesentliche Rolle. Er lässt sich zwar morphologisch nicht als zirkulärer Verschlussapparat abgrenzen, doch verschließt er die Speiseröhre am Übergang in Richtung Magen. Ein suffizienter Ösophagusverschluss muss gerade so fest sein, dass ein retrograder Reflux verhindert und trotzdem der Übertritt von Flüssigkeiten und Nahrung ermöglicht wird. Zudem begünstigen ein im Vergleich zum Magen höherer ösophagealer Druck, der intraabdominale Druck, die Längsspannung des Ösophagus, die Verankerung am Hiatus oesophageus durch die Laimer-Membran sowie die angewinkelte Einmündung in den Magen (His-Winkel) die Verschlusswirkung (4).

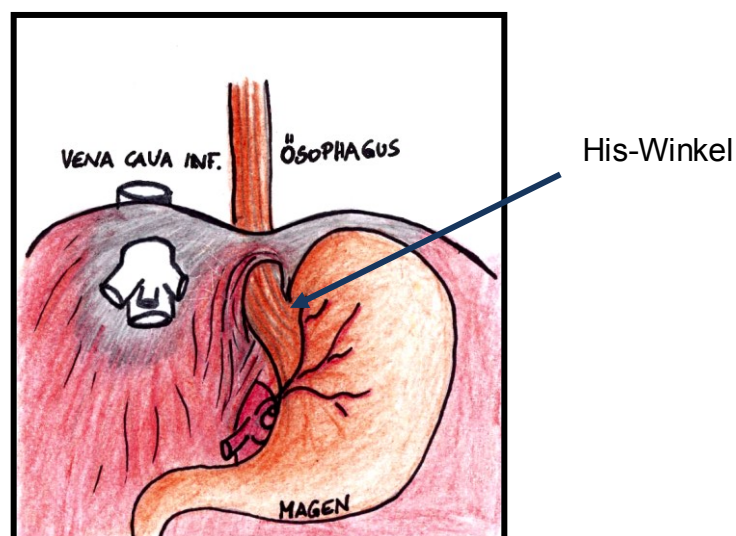


Abbildung 4: gastroösophagealer Übergang

Die Speiseröhre mündet am Ostium cardiacum in den Magen, Gaster (Abbildung 4). Er ist ein im Oberbauch unter der linken Zwerchfellkuppel gelegenes Hohlorgan, das sich in den trichterförmigen Mageneingang, Kardia, die mit einer Luftblase gefüllten Magenkuppel, Fundus gastricus, den Magenkörper, Corpus gastricum, und die Pars pylorica mit dem Magenschließmuskel, Pylorus, unterteilt. Zudem unterscheidet man eine vordere und hintere Magenwand, sowie eine kleine konkave und eine große konvexe Magenkrümmung (Abbildung 5). Gleich wie bei der Ösophaguswand zeigen sich auch beim Magen mehrere Schichten. Die Tunica mucosa besteht aus hochprismatischem Epithel mit zahlreichen schleimproduzierenden Drüsen. Die Tunica muscularis besteht aus drei Muskelschichten: Zwei äußeren Längsmuskeln und einem inneren Ringmuskel. Die innere Ringmuskulatur verdickt sich am Magenausgang zum Pylorus (3).

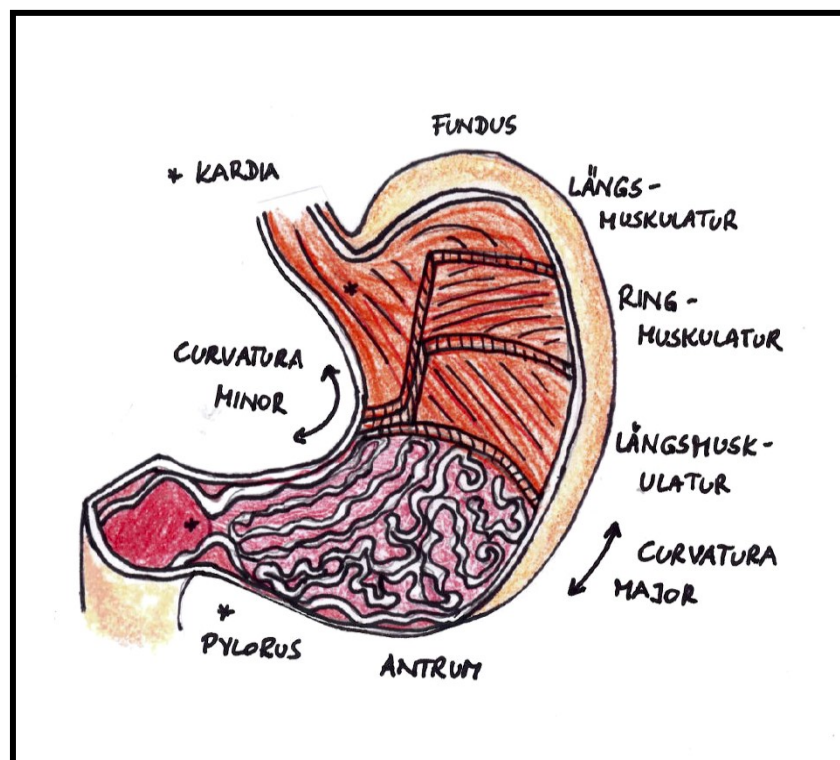


Abbildung 5: Der Magen

Der gesunde Magen kann verschiedene Formen annehmen: Eine normale orthotone Form (J-Magen), eine hypotone Langform (Hakenmagen), eine

hypertone querverlaufende Form (Stierhornmagen) oder die Form einer Kaskade (Kaskadenmagen).

Beim leeren Magen liegen die Wände aneinander, nur der Fundus ist durch verschluckte Luft gedehnt. Der Magen kann beim Neugeborenen zwischen 30 und 35 Milliliter, am Ende des ersten Lebensjahres bereits 100 Milliliter fassen. Die Funktion des Magens ist sowohl eine mechanische, als auch eine chemische. Wellenförmige Kontraktionsbewegungen schieben die Nahrung gegen den Pylorus, der Magensaft baut die aufgenommene Speise an. Ist der gesamte Magenbrei, Chymus, mit Magensaft vermischt, wird er in kleinen Schüben in das Duodenum befördert. Chemoreflexe regeln das Öffnen und Schließen des Pylorus (4).

Besonderheiten des Gastrointestinaltraktes beim Neugeborenen:

Der kindliche Gastrointestinaltrakt, besonders der des Neugeborenen, unterscheidet sich in der Anatomie von dem des älteren Kindes, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine nur wenige Millimeter lange Pars abdominalis des Ösophagus führt bei Neugeborenen und Säuglingen zu einer weniger gut entwickelten Anti-Reflex-Barriere. Außerdem begünstigt in dieser sehr jungen Altersgruppe ein stumpferer His-Winkel das Refluxgeschehen (Abbildung 6, Abbildung 7). Zudem ist das Verhältnis von Fassungsvermögen des Ösophagus zu dem des Magens bei kleineren Kindern geringer, was dazu führt, dass die Speiseröhre schneller mit Mageninhalt gefüllt wird und Speisebrei leichter erbrochen wird (5).



Abbildung 6: Spitzer His-Winkel



Abbildung 7: Stumpfer His-Winkel

2.2 Physiologie der Speiseröhre und des Magens

Um die Entstehung des gastroösophagealen Refluxes, seine Folgen und die ihm entsprechende Therapie leichter verstehen zu können, wird zuerst näher auf die Physiologie der Speiseröhre und des Magens sowie die Magensäureproduktion eingegangen: gelangt der Bolus in den Rachenraum, werden reflektorisch mehrere Mechanismen ausgelöst, die ein Verschlucken des Bolus in den Atmungstrakt verhindern sollen und ihn in den Ösophagus leiten. Dazu gehören der Verschluss der Stimmritze und die Öffnung des oberen Ösophagussphinkters. Eine peristaltische Welle befördert den Bolus zum Magen. Bleibt dieser stecken, wird durch die entstehende Dehnung der Speiseröhre eine weitere Welle ausgelöst. Bereits zu Beginn des Schluckaktes wird durch einen vago-vagalen Reflex der untere Ösophagussphinkter geöffnet, um den Eintritt in den Magen zu ermöglichen. Außer durch Druckausübung auf den Magen, beim Schlucken oder bei transienten Sphinkteröffnungen, die Teil des Aufstoßreflexes sind, bleibt er geschlossen, um einen Reflux zu verhindern. Um die Speiseröhre vor einem Refluxat zu schützen, bedient sich der Ösophagus der Volumen-Clearance. Darunter versteht man einen Mechanismus, bei dem peristaltische Wellen reflektorisch ausgelöst werden, um den Reflux wieder in den Magen zu befördern (6). Bei Neugeborenen treten diese Wellen weniger häufig als bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen auf, und führen somit zu einer verminderten Clearance des Ösophagus (5). Die Säurereste, die an der Ösophagusschleimhaut haften bleiben, werden mit dem Speichel neutralisiert. Das bezeichnet man als pH-Clearance (6).

Der physiologische Stimulus der Säureproduktion stellt die Nahrung dar. Gelangt sie in den Magen, wird dieser gedehnt. Seine Dehnung und die Inhaltsstoffe des Nahrungsbreies führen zur Säureproduktion (gastrische Phase). Nicht nur die Nahrung selbst, sondern auch ihr Geruch, Geschmack oder die bloße Vorstellung von ihr triggern die Magensaftfreisetzung (cephalische Phase). Setzt der Verdauungsbrei schließlich seinen Weg fort und erreicht das Jejunum, wird ein weiterer Stimulus zur Magensäureproduktion gesetzt (intestinale Phase) (7).

Die Säureproduktion im Magen wird über verschiedene Transmitter auf endokrinem, neurokrinem und parakrinem Wege stimuliert. Acetylcholin wird von Neuronen des Nervus Vagus ausgeschüttet und führt zur Ausschüttung von H⁺-Ionen, die den Säurefaktor bestimmen. Histamin wird über den parakrinen Weg bereitgestellt, indem es von enterochromaffinen Zellen und Mastzellen der Magenmukosa sezerniert wird. Anschließend bindet es an Histamin-Rezeptoren der Parietalzellen. Gastrin, ein endokrin freigesetztes Hormon, stimuliert die Säureproduktion auf direktem und indirektem Wege. Einerseits sorgt es für die Sekretion von H⁺-Ionen andererseits für die Freisetzung von Histamin. Acetylcholin und Gastrin führen zu einem Kalziumanstieg im Zytosol der Magenmukosazellen, während Histamin das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) ansteigen lässt. Beides führt zu einer Aktivierung der H⁺/Kalium- Adenosin-Triphosphatase, der Protonenpumpe, die für das saure Milieu sorgt (7).

Postprandial wird die Magensäureproduktion durch negative Rückkoppelungsmechanismen auf ein Basislevel reduziert. Dies geschieht durch Somatostatin, das bei einem Magensäure-pH-Wert unter drei aktiviert wird, die weitere Gastrin- sowie Histaminfreisetzung hemmt und die H⁺-Sekretion der Parietalzellen einstellt. Weitere hemmende Faktoren sind Neurotensin, Gastric inhibitory peptide, Sekretin und Cholezystokinin (7).

3 Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) zeigt in Europa eine Prävalenz von 15,2 Prozent und ist in Nordeuropa stärker prävalent als in Südeuropa (8). Unter den Kindern liegt der Gipfel der Altersverteilung der GERD mit 50 Prozent bei vier Monate alten Säuglingen. Mit zunehmender Entwicklung des Kindes kommt es jedoch zu einer stetigen Abnahme der Erkrankung (9).

Um einen genaueren Einblick in das Krankheitsbild zu erlangen, werden anschließend mehrere Aspekte der GERD diskutiert. Dabei werden Definition, Ätiologie und Pathogenese, Symptome, Komplikationen, sowie Diagnostik und Therapie vom Erwachsenen und Kind erläutert, wobei vorrangig und ausführlicher auf die gastroösophageale Refluxkrankheit im Kindesalter eingegangen wird.

3.1 Definition

Im Gegensatz zum gastroösophagealen Reflux stellt die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease, GERD) ein pathologisches Geschehen mit Ausprägung von störenden Symptomen und/ oder Komplikationen dar (1). Die Fähigkeit zwischen GÖR und GERD zu unterscheiden, ist wegweisend für die weitere Behandlung (9).

Der gastroösophageale Reflux bei Kindern wird als physiologisch bezeichnet, wenn er postprandial, nicht öfters als sieben Mal pro Tag auftritt und aus meist nur gering saurem Mageninhalt ($\text{pH} > 4,5$) besteht. Säuglinge sind davon öfters betroffen als größere Kinder (10). Außerdem haben Säuglinge aufgrund der Milch-nahrung meistens einen nicht-sauren Reflux (2). Das Auftreten der Symptome und die Altersverteilung stehen im Zusammenhang mit einer graduellen Ausreifung des unteren Ösophagussphinkters (UÖS). Werden diese Kriterien nicht erfüllt, spricht man von einem pathologischen Befund. Kommt es durch die langfristige Säureeinwirkung zu Schäden an der Ösophagusschleimhaut, liegt eine Reflux-ösophagitis vor. Lassen sich zudem noch weitere Pathologien wie beispielsweise

peptische Ulzera oder Stenosen erkennen, besteht das Bild einer Refluxkrankheit (10).

3.2 Ätiologie und Pathogenese

3.2.1 Erwachsene

Die gastroösophageale Refluxkrankheit entsteht auf Grund inadäquater Antireflux-Mechanismen. Ätiologisch lassen sich primäre und sekundäre Ursachen unterscheiden (11,12):

Zu den primären Ursachen gehören ein unzureichender Ruhedruck des UÖS sowie dessen vermehrte, vom Schluckakt unabhängige Erschlaffung, wodurch ein Rückfluss von saurem Mageninhalt begünstigt wird.

Ein weiterer gestörter Antirefluxmechanismus findet sich in einer verminderten Selbstreinigung der Speiseröhre, auch als Clearance bezeichnet. Physiologischerweise wirken peristaltische Bewegungen der Speiseröhrenmuskulatur, die besonders in Ruhe- bzw. Schlafphasen auftreten, dem Refluxmechanismus entgegen. Ist diese Peristaltik jedoch gestört, kommt es zu einer verminderten Selbstreinigung und folglich zu einer verlängerten Säureeinwirkung auf die ösophageale Schleimhaut.

Ein weiterer pathogenetischer Faktor ist die Hiatushernie sowie eine verzögerte Magenentleerung. Außerdem begünstigt ein erhöhter intraabdomineller Druck bei Adipositas, Aszites, Schwangerschaft oder sitzenden Tätigkeiten das Refluxgeschehen, indem die Darmmotilität behindert und ein Rückfluss gefördert wird. Auch Nahrungs- und Genussmittel wie Fette, Schokolade, Koffein, Alkohol und Nikotin haben einen negativen Effekt. So produzieren beispielsweise Raucher eine geringere Speichelmenge, wodurch der neutralisierende Effekt des Speichels abnimmt. Medikamente wie Anticholinergika, Beta- Adrenergika, Alpha-Blocker, Nitropräparate, Theophyllin, Calciumantagonisten und Opiate stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem gastroösophagealem Reflux, da sie die Säuresekretion verstärken.

Neben den eben genannten primären Faktoren, die einen Reflux auslösen können, spielen auch sekundäre eine wesentliche Rolle. So kann ein Reflux postoperativ nach Kardiomyotomie, Gastrektomie, bei Sklerodermie, Magenausgangsstenose oder zentralnervösen Erkrankungen auftreten.

3.2.2 Säuglinge und Kinder

Ursachen des gastroösophagealen Refluxes bei Kindern sind die gestörte Peristaltik des Ösophagus, ein anhaltend relaxierter UÖS (verminderter Ruhetonus) oder ein zu großer Winkel zwischen Speiseröhre und Magen (His-Winkel) (10) (

Abbildung 7). Zudem führt eine - wie bei dauerndem Husten - intrathorakale oder intraabdominale Druckerhöhung sowie ein mangelnder Kardiaschluss, der auch als Kardiainsuffizienz bezeichnet wird, zum Reflux (10). Eine erschlaffte Kardia sowie eine Kardia-achalasie sind auch mögliche Ursachen (13).

Ebenfalls begünstigt ein erweiterter Hiatus oesophageus des Zwerchfells und eine dadurch entstehende Hiatushernie den gastroösophagealen Reflux (10). Bei allen Hernienformen geht die Funktion der Zwerchfellschenkel, die den Hiatus oesophageus und den sich darin befindenden UÖS umfassen und dadurch einen Reflux verhindern, verloren. Außerdem ist die Clearance des Ösophagus verzögert (14). Der Upside-Down-Stomach, bei dem ein Großteil des Magens im Thorax liegt, steht ebenfalls in Zusammenhang mit gastroösophagealem Reflux (13).

Eine andere Ursache ist das Druckverhältnis oder die Dehnbarkeit des Magens. Studien besagen, dass der Magen von Säuglingen schlechter relaxiert als der von Erwachsenen (14). Aufgrund der dadurch verminderten Dehnbarkeit kommt es zu einer Druckerhöhung, die den gastroösophagealen Reflux begünstigt. Phasenweise wird der Magendruck auch bei schreienden Kindern, enger Kleidung, Übergewicht oder gekrümmter Haltung erhöht. Eine gekrümmte Haltung führt dazu, dass sich der hintere Anteil des gastroösophagealen Überganges unter die Grenze zwischen Luft und Flüssigkeit verlagert und dadurch einen Reflux begünstigt. Zudem wird der Magendruck erhöht, da sich der kindliche Oberkörper

aufgrund von begrenztem Muskeltonus schwerer aufrecht hält und gemäß der Schwerkraft nach unten drückt (14).

Der GÖR wird auch durch das große Volumen einer Mahlzeit und die im Vergleich zu Erwachsenen verzögerte Entleerung des Magen begünstigt (14).

Letztendlich kommt es durch verschiedene Ursachen zu verlängerten Refluxzeiten, zu einer erhöhten Anzahl an Rückflüssen, verstärkt saurem Mageninhalt und folglich vermehrten Säureeinwirkung auf den Ösophagus. Ist die Speiseröhre dieser Belastung langfristig ausgesetzt, kann sich eine Refluxkrankheit entwickeln (10).

3.3 Symptome

3.3.1 Erwachsene

Das Kardinalsymptom beim Erwachsenen ist das Sodbrennen, das circa 30-60 Minuten nach einer Mahlzeit und vor allem im Liegen auftritt. Weitere Beschwerden sind epigastrische und retrosternale Schmerzen, Regurgitation mit saurem oder bitterem Nachgeschmack und Luftstoßen. Im fortgeschrittenen Stadium leiden die Betroffenen oft unter Dysphagie und nicht-kardialen Thoraxschmerz. Treten zusätzlich zu dem Sodbrennen die eben genannten Symptome auf, spricht man von einer Refluxkrankheit. Eine Refluxösophagitis liegt vor, wenn in der Speiseröhre Schleimhautschädigungen wie Erosionen vorzufinden sind (11).

3.3.2 Säuglinge und Kinder

Das wichtigste Symptom bei Säuglingen ist die Regurgitation (15). Bei der Regurgitation kommt es zum Auswurf von Mageninhalt, gekennzeichnet durch eine autonome und willkürliche Magen- und Speiseröhrenmotorik (9). Charakteristisch dabei ist, dass der Mageninhalt weder schwallartig noch mit Mühe herausläuft (1). Bei 50 Prozent der Säuglinge kommt das Speien von Mageninhalt als Zeichen der Regurgitation in den ersten drei Lebensmonaten täglich vor und

verschwindet bei gesunden Kindern bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres (1). Besonders oft treten diese Symptome in flacher Rückenlage, nach heftigem Schreien oder hastigem Trinken auf (10). Davon abzugrenzen ist die Rumination, bei der der Mageninhalt zwar in den Mund gelangt, anschließend aber wieder verschluckt wird (9). Weitere ösophageale Symptome sind Schluckbeschwerden (Dysphagie), Bauch- und retrosternale Schmerzen (2).

Neben den eben genannten ösophagealen, gibt es auch extraösophageale Symptome wie asthmatische Beschwerden durch die Aspiration. So führt beispielsweise die rezidivierende Aspiration von saurem Mageninhalt zu einer Bronchopneumonie (10). Während asthmatische Beschwerden eher bei älteren Kindern auftreten, leiden Kleinere öfters unter Schlafapnoe (14). Weitere Symptome sind Schluckauf, Husten durch Irritationen in den oberen und unteren Atemwegen und Niesen als Schutzmechanismus zur Reinigung des Nasopharynx (14).

Während Säuglinge eher unter Regurgitation, Erbrechen, Mangelernährung und Gedeihstörung, Dysphagie, Husten, Giemen oder anderen Symptomen des oberen Respirationstraktes leiden (9), ähneln ältere Kinder in ihren Symptomen eher den Erwachsenen und weisen Sodbrennen, Schmerzen hinter dem Sternum beziehungsweise im Epigastrium, Appetitlosigkeit und Essensverweigerung auf (13). Gestillte Säuglinge zeigen die Beschwerden des gastroösophagealen Refluxes seltener (9).

3.4 Komplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit

3.4.1 Erwachsene

Die Ösophagitis als eine der häufigsten Komplikationen bei Erwachsenen lässt sich am anschaulichsten mit

Tabelle 1 erläutern. Diese reicht von histologischen Schleimhautveränderungen, über Erosionen, Ulzerationen, Strikturen bis hin zum Barrett-Ösophagus. Die Stadieneinteilung der Ösophagitis (SAVARY und MILLER) erfolgt nach dem endoskopischen Befund (11,16).

STADIUM 0	STADIUM I	STADIUM II	STADIUM III	STADIUM IV
Pathologischer Reflux und abnorme Histologie, endoskopisch erscheint Schleimhaut normal	Gerötete Schleimhaut mit einzelnen, nicht-konfluierenden Erosionen	Konfluierende, aber nicht zirkuläre Schleimhautläsionen mit Erosionen	Zirkuläre, erosive Läsionen der Schleimhaut	Komplikationen wie Ulzera, Strikturen, Endobrachyösophagus (Barrett-Ösophagus)

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Ösophagitis nach SAVARY & MILLER (11,16)

3.4.2 Säuglinge und Kinder

Die Komplikationen der vermehrten Säureeinwirkung auf die ösophageale Schleimhaut sind pathologische Erscheinungen wie Blutungen, Strikturen und der Barrett-Ösophagus. Peristaltikstörungen, Mangelernährung und Verätzungen an den Zähnen sind Konsequenzen der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Kinder neigen, verglichen zu Erwachsenen, eher zur Rumination, einem bewussten Heraufwürgen von Nahrung. Nasopharyngeale Schädigungen sowie solche der oberen und unteren Atemwege sind mögliche Komplikationen des gastroösophagealen Refluxes (14).

Besonders von der gastroösophagealen Refluxkrankheit betroffen sind Kinder mit neurologischen Defiziten, genetischen Störungen und Fehlbildungen des oberen Gastrointestinaltraktes. Sie entwickeln schwere, chronische Formen der Erkrankung. Wahrscheinlich ist dies - verglichen mit gesunden Kindern - auf eine verminderte Beschwerdewahrnehmung (9), sowie der Erfahrung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz nach auf eine Fehllage des unteren Ösophagussphinkters zurückzuführen.

Ösophageale Komplikationen

Erosionen und Ulzera, hervorgerufen durch die permanente Magensaftwirkung, führen zu Blutungen, welche sich bei schweren Formen sogar als Hämatemesis, Melena oder Eisenmangelanämie präsentieren (14).

Weitere Komplikationen sind Strikturen als Ausdruck einer wiederholter lokalen Entzündung im säureexponierten Areal des Ösophagus und einer fibrinösen Umstrukturierung der beanspruchten Mukosa (17). Oft werden sie erst mit der Nahrungsumstellung von flüssiger auf feste Ernährung wahrgenommen (14).

Ein Barrett-Ösophagus tritt bei Kindern deutlich seltener als bei Erwachsenen auf, aber kommt vor allem bei starker chronischer gastroösophagealer Refluxkrankheit vor (1). Zudem leiden eher junge PatientInnen mit neurologischen Defiziten und chronischen Atemwegserkrankungen an einer Dysplasie der Ösophagusschleimhaut, da sie eine vermehrte Neigung zum gastroösophagealen Reflux und eine verminderte Fähigkeit Beschwerden zu äußern aufweisen. Aufgrund besserer Therapiestrategien im Vergleich zu früher ist diese Komplikation jedoch heute selten geworden (14).

Kinder mit schweren Formen der Ösophagitis zeigen manchmal Störungen der Peristaltik im Ösophagus (14), wobei unklar ist, ob die Entzündung Ursache oder Folge ist. Die Folge einer gestörten Peristaltik sind eine geringere Anzahl von effektiven peristaltischen Wellen, eine reduzierte Clearance des Ösophagus und zuletzt eine verstärkte Refluxwirkung auf die ösophageale Schleimhaut (18).

Komplikationen durch die Regurgitation

Eine wichtige Komplikation ist die Mangelernährung, die durch eine verminderte Aufnahme von Kalorien durch die Regurgitation zustande kommt. Verstärkt wird sie, wenn die Betroffenen zudem aufgrund der Odynophagie, der Schmerz bei Schluckstörung im Rahmen einer Ösophagitis, Nahrung verweigern. Auffällig wird die Mangelernährung dadurch, dass Kinder den altersentsprechenden Perzentilen an der Wachstums- und Gewichtskurve nicht gerecht werden (14). Im Falle einer Mangelernährung oder fehlender Gewichtszunahme sind eine stationäre Aufnahme und Abklärung hinsichtlich Infektionen, Nahrungsmittelallergien, anatomi-

sche Fehlbildungen, neurologische oder metabolische Störungen und Nachforschungen in Bezug auf Vernachlässigung und Missbrauch angezeigt. Eine Sondenernährung kann zudem notwendig sein (1).

Durch regelmäßige Regurgitation von saurem Mageninhalt kommt es zu Verätzungen an den Zähnen (19), besonders wenn die Magensäure länger im Mund verbleibt und dadurch die Einwirkungsdauer am Zahnschmelz verlängert wird (14). Dies führt zu einer Demineralisierung der Zahnoberfläche, was letztendlich eine Zahnschädigung zur Folge hat. Oft hegen deshalb Zahnärzte bei Kindern mit ungeklärten Zahnerosionen und ohne offensichtliche Refluxsymptome den ersten Verdacht auf einen gastroösophagealen Reflux (19).

Nasopharyngeale Komplikationen

Der gastroösophageale Reflux steht laut einzelnen Fallberichten im Zusammenhang mit nasaler Regurgitation, Ohrenschmerzen, Sinusitis und Niesen (14). Pathophysiologisch lassen sich diese Komplikationen über eine rezidivierende Einwirkung auf die nasopharyngeale Schleimhaut, ein Triggern des autonomen Nervensystems und eine Schädigung der Tuba auditiva Eustachii und damit eine mögliche Aszension bakterieller Infektionen ins Mittelohr erklären (20). Der Verdacht auf eine durch gastroösophagealen Reflux ausgelöste Sinusitis verhärtet sich durch das Verschwinden derselben nach Therapie des Refluxes. Ein gehäuftes Niesen von Säuglingen zu Beginn von Refluxepisoden ist ebenfalls dokumentiert (14).

Komplikationen in den oberen Atemwegen

Fallberichten zufolge führt ein rezidivierender gastroösophagealer Reflux, der bis in die oberen Atemwege aufsteigt, zu chronischem Husten, ständigem Räuspern, Larynx-Schädigungen, Laryngitis und Heiserkeit sowie subglottischen Stenosen. Besteht zudem ein Trauma wie beispielsweise durch eine chronische Intubation, schädigt ein Reflux das verletzte Areal zusätzlich beziehungsweise verzögert oder verhindert seine Heilung. Außerdem weist das Flimmerepithel des Respirations-

traktes nicht die Abwehrmechanismen des Ösophagusepithels auf und kann sich bei Refluxeinwirkung nicht im gleichen Maße schützen (14,20).

Kombinationen aus pH-Messung und Polysomnographie bestätigen zudem einen Zusammenhang zwischen Refluxepisoden und obstruktiver Apnoe (14). Das kurzfristige Sistieren der Atmung tritt bei Säuglingen durch einen laryngealen Stimulus auf (21). Dies geschieht vor allem nach dem Füttern, in Rückenlage oder sitzender Position. Meistens ist die Apnoe reversibel, besonders wenn eine Ventilation der Lunge, zum Beispiel durch Lageänderung des Säuglings, sofort wieder hergestellt wird (14).

Der Stridor als Schutzmechanismus durch Larynxschluss sowie ein spasmischer Krupp können ebenfalls durch ein Refluxgeschehen ausgelöst werden (14).

Komplikationen in den unteren Atemwegen

Die stetige Aspiration von saurem Mageninhalt führt zur Pneumonie oder Bronchitis. Ein Zusammenhang wird vor allem dann vermutet, wenn sich bei der Behandlung eines gastroösophagealen Refluxes durch medikamentöse oder operative Maßnahmen ebenso die Pneumonie-Symptomatik bessert (21).

Asthma ist ebenfalls mit der GERD assoziiert (20). Beide Krankheitsbilder beeinflussen sich gegenseitig (14). So führen ein niedriger pH-Wert, die Dehnung des Ösophagus oder die Aspiration von Refluxat über vagale Reflexe zum Bronchospasmus und in weiterer Folge zu Gewebsschäden und Entzündungsreaktionen, die die Entwicklung von Asthma oder COPD begünstigen (20). Andererseits verursacht auch das Asthma eine Verschlechterung des Refluxgeschehens (14). Ein Hustenanfall erhöht den Druckgradienten über das gesamte Zwerchfell und hat dadurch Auswirkungen auf den UÖS und die Magensäureproduktion. Auch verabreichte Medikamente können sich negativ auswirken (20).

3.5 Diagnostik

3.5.1 Erwachsene

Das diagnostische Vorgehen beinhaltet vor allem eine genaue Erhebung der Symptome. Während bei unkomplizierten Fällen eine Anamneseerhebung und klinische Beurteilung zur Diagnosestellung ausreichen, ist bei komplizierten Beschwerdebildern wie bei Bestehen von Komplikationen, bei Alarmsymptomen, bei einem atypischen Verlauf oder ausbleibendem Therapieerfolg eine genauere Diagnostik notwendig. Dazu gehört die Beurteilung der Schleimhaut mittels Endoskopie, Röntgen-Kontrastmitteluntersuchungen sowie Langzeit-pH-Metrie-Messungen. Außerdem werden zusätzlich mittels Ösophagusmanometrie Druckmessungen an der Kardia des Magens durchgeführt, um deren Funktion zu überprüfen (11).

Es können jedoch nicht alle Refluxereignisse mit diesen Untersuchungsmethoden detektiert werden, besonders dann nicht, wenn sich nur geringe bis gar keine Mengen an Säure im Refluxat befinden. In diesem Fall wird die Impedanz-pH-Metrie eingesetzt. Sie stellt eine Kombination aus Impedanz- und pH-Messung dar und ermöglicht die Diagnosefindung eines gasförmigen, nicht-sauren sowie sauren Refluxes (22).

3.5.2 Säuglinge und Kinder

Für die meisten pädiatrischen PatientInnen, besonders für Jugendliche, ist eine ausführliche Anamnese und die Darstellung der Krankengeschichte ausreichend, um die entsprechende Diagnose der GÖR und die daraus resultierende Therapie zu stellen. Um jedoch schwerwiegendere Erkrankungen, die sich mit gastroösophagealem Reflux oder Erbrechen präsentieren, auszuschließen, sollte unbedingt eine physikalische Untersuchung erfolgen. Im Gegensatz zur GÖR ist die Diagnose der GERD anspruchsvoller. Sie kann zu keiner exakten Symptomgruppe zugeordnet werden, da die Beschwerden von den vorherrschenden Komplikationen abhängig sind (9).

Diagnostische Verfahren sollten mehrmals in Folge angewendet werden, um einen gastroösophagealen Refluxes diagnostizieren, Komplikationen der GÖR sowie einen Zusammenhang zwischen Reflux und Symptom erkennen und den Verlauf dokumentieren zu können. Außerdem kann der Therapieerfolg beurteilt werden (9). Die Kontrastmitteluntersuchung und Sonografie sind nützlich um Anomalien und Bewegungsstörungen zu erkennen. Die pH-Metrie, Manometrie und die Impedanzmessung quantifizieren das Ausmaß des GÖR. Mittels Endoskopie lässt sich ein Biopsat gewinnen, das eine direkte Beurteilung der Ösophagusschleimhautschädigung und die Diagnosestellung anderer zugrundeliegender Erkrankungen ermöglicht (9).

3.5.2.1 Kontrastmitteluntersuchung

Die Kontrastmitteluntersuchung der Speiseröhre dient dem Ausschluss von Anomalien wie Hernien und Störungen des Schluckaktes wie einen gestörten Kardiaschluss (13).

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz wird entweder ein bariumhaltiges Kontrastmittel (Micropaque[®] - Guerbet GesmbH, 1g Bariumsulfat/ mL) oder eine jodhaltige, wasserlösliche, für Kinder mit Aspirationsgefahr geeignete Lösung (Gastromiro[®] - Bracco Österreich, GmbH - Jodkonzentration: 300mg/ mL) oral oder über eine im mittleren Drittel intraösophageal positionierte Sonde verabreicht. Während das Kontrastmittel nach aboral befördert wird, werden zuerst Röntgenbilder in horizontaler, anterior-posteriorer-, Schräg- und seitlicher Position aufgenommen. Anschließend folgt ein Lagewechsel zur aufrechten Position, um einen Reflux provozieren. Ein Spontanreflux wird in Rechtsseitenlage aufgezeichnet. Abschließend erfolgt eine Reflux-Provokation mittels Wassersiphontest. Zudem wird die Dauer der Magenentleerung sowie das Bestehen von Hernien oder Stenosen dokumentiert (23). Die Beurteilung der Kontrastmitteluntersuchung erfolgt nach folgendem Schema:

Radiologische Gradeinteilung des GÖR		
GÖR bei Lagewechsel in aufrechte Position	Positiv für Luft oder Kontrastmittel	2 Punkte
Spontan aufgetretener GÖR	Abhängig von dem Test	1 Punkt
	Unabhängig von dem Test	2 Punkte
	Vor dem Test	3 Punkte
Provokation mittels Wassersiphontest	Bis zur Tracheabifurkation	1 Punkt
	Über die Tracheabifurkation oder bis zur Bifurkation im ersten Test	2 Punkte
	Über die Bifurkation im ersten Test	3 Punkte

Tabelle 2: Radiologische Einteilung des GÖR nach Fotter (24); geringgradig: 1-2 Punkte, mittelgradig: 3-5 Punkte, schwergradig: 6-8 Punkte

Die Kontrastmitteluntersuchung im oberen Gastrointestinaltrakt erweist sich jedoch verglichen mit der Untersuchung im unteren Verdauungstrakt als nicht sehr verlässlich, da die Dauer des Schluckaktes zu kurz ist, um das Auftreten eines pathologischen Refluxes adäquat beurteilen zu können. Außerdem führen häufig auftretende physiologische Rückflüsse zu falsch-positiven Ergebnissen. Zudem gibt die Kontrastmitteluntersuchung keinen Hinweis auf den Schweregrad der GERD oder das Bestehen einer Entzündung, sondern kann lediglich Anomalien aufzeigen, die ein Erbrechen oder einen GÖR begünstigen (9).

3.5.2.2 Endoskopie und Biopsie

In Allgemeinnarkose wird mit einem flexiblen Endoskop die Ösophagusschleimhaut direkt begutachtet und das Ausmaß der Schädigung durch das Refluxat festgestellt. Zudem werden Biopsate bei 1.5, 3.5 und 5.0 Zentimeter oberhalb der Ora serrata gewonnen und die Histologie der Gewebeproben beurteilt (23). Anschließende histologische Untersuchungen bestätigen oder schließen das makroskopische Bild einer GERD und/ oder Erkrankungen des

Ösophagus wie eosinophile oder Crohn- Ösophagitis, peptische Geschwüre, und Helicobacter Pylori- oder andere Infektionen aus. Die Untersuchung ist indiziert, wenn die pädiatrischen PatientInnen nicht auf eine konservative Therapie angesprochen haben oder Symptome wie Gedeihstörung, unerklärbare Anämie, okkultes Blut (Blut im Stuhl), rezidivierende Pneumonien oder Hämatemesis bestehen (9) .

3.5.2.3 Sonografie

Die Sonografie ermöglicht die Darstellung des Refluxes nach der Fütterung mit Breinahrung und die Diagnosestellung einer Paraösophagealhernie (13). Sie wird jedoch derzeit nicht an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz in der Diagnostik der GERD eingesetzt.

3.5.2.4 Manometrie

Unter Manometrie versteht man die intraluminale Druckmessung (25). Dabei werden mittels Sonden auf einen eingebrachten Katheter Kontraktionsaktivitäten der ösophagealen Muskulatur im Bereich der Sphinkteren und des Speiseröhrenkörpers während dem Schluckakt aufgezeichnet. Die Anzahl der Druckaufzeichnungen ist abhängig von der Anzahl der Sensoren. Über einen Druckwandler werden schließlich die Eindrücke in elektrische Signale umgewandelt und mittels Aufzeichnungsgerät visualisiert. Die Ruhedrücke des unteren beziehungsweise oberen Speiseröhrensphinkters sowie die Dauer und Vollständigkeit der Relaxation können erfasst werden. Zudem werden Informationen zur Peristaltik gewonnen, indem Auftreten, Ausbreitung, Geschwindigkeit, Amplitude und Dauer der Kontraktionswelle aufgezeichnet werden (14).

Die Manometrie dient vor allem dazu, Schluckbeschwerden aufgrund von Bewegungsstörungen des Ösophagus zu diagnostizieren. Dazu gehören mehrfache simultane oder schlecht weitergeleitete Kontraktionen, sowie solche von geringer Amplitude. Diese Störungen führen zu einer ineffektiven Peristaltik mit verminderter Ösophagus-Clearance und dadurch verlängerter Säureeinwirkung (14).

Außerdem lässt sich mit Hilfe der Manometrie eine pH-Elektrode exakt platzieren (26).

Die Druckmessung des UÖS wird mit dem Schweregrad des gastroösophagealen Refluxes (GÖR) in Verbindung gebracht. Studien zeigen, dass nicht eine permanente sondern eher eine transiente Sphinkterrelaxation primär zum GÖR führt. Dadurch wird bestätigt, dass die Druckmessung des unteren Ösophagus-sphinkters zu ungenau ist, um das Potential für einen Reflux identifizieren zu können (14).

3.5.2.5 24h-pH-Metrie

Die 24h-pH-Metrie wurde 1969 in der Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit eingeführt und blieb bis zu den achtziger Jahren Goldstandard (27). Ihr großer Vorteil ist, dass sie saure Refluxes erfasst und einen Zusammenhang zwischen Symptom und Refluxgeschehen herstellt (27). Die Messung des pH-Wertes erlaubt Rückschlüsse auf die Anzahl der Refluxes (10), sowie die Dauer des Refluxgeschehens (9).

Untersucht wird mittels einer pH-Elektrode, die unter Lokalanästhesie mit Lidocain-Salbe über die Nase in den Ösophagus eingeführt und je nach Alter des Kindes drei bis fünf Zentimeter über der Kardie positioniert wird, so dass der pH-Messpunkt am Oberrand des zweiten Wirbelkörpers über dem Zwerchfell zu liegen kommt. Überprüft wird die Position mittels AP-Thorax-Röntgen (23). Die Messung erfolgt über 24 Stunden (13). Zudem wird ein Refluxindex (RI) zur Beurteilung herangezogen. Dieser beschreibt den Prozentsatz einer Messung, in der der pH-Wert < 4 liegt (23). Als normal wird ein Refluxindex von $< 3\%$ und als abnormal von $> 7\%$ angesehen (1).

Ergebnisse der pH-Metrie lassen sich jedoch schlecht reproduzieren und ermöglichen keine klare Differenzierung zwischen physiologischem GÖR und pathologischer GERD (9). Sie zeigt auch Grenzen in der Erkennung von nicht-saurem Refluxat, wodurch die Anzahl der Refluxes unterschätzt wird. Dies ist besonders in der postprandialen Phase und bei Säuglingen der Fall (2).

3.5.2.6 Multiple intraluminale Impedanz-pH-Metrie (MII)

Die „Multiple intraluminale Impedanz-pH-Metrie (MII)“ ist ein Messverfahren, das zur Detektion von refluxierten Flüssigkeiten, soliden Bestandteilen und Gasen im Ösophagus eingesetzt wird (28). Sie wurde vom Helmholtz-Institut für biomedizinische Technik in Aachen, Deutschland, im Jahre 1980 entwickelt und im Jahre 1991 von Silny Jiri publiziert (29,30). An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz wird die MII im Rahmen der GÖR-Diagnostik bei Kindern jedes Alters seit 2005 angewandt.

Reflux-assoziierte supraösophageale Symptome, besonders respiratorische (2), sind bei Säuglingen sowohl auf einen sauren als auch auf einen nicht-sauren Reflux zurückzuführen. Da aber die pH-Metrie nicht-saure Refluxepisoden nicht erkennt, muss ein anderes Messverfahren, nämlich die Impedanz-pH-Metrie, verwendet werden (31).

Die Impedanzmessung wird mit der pH-Metrie kombiniert, um dem Refluxat einen pH-Wert zuzuordnen und folglich zwischen sauren, schwach sauren oder nicht-sauren Bolusbewegungen differenzieren zu können (28). Säuglinge haben aufgrund der Neutralisation der Magensäure durch die Milchnahrung und den Muttermilchersatz zu 90 Prozent einen nicht-sauren Reflux (2).

Neben dem pH-Wert erfasst die Impedanz-pH-Metrie Konsistenz, Volumen, Geschwindigkeit sowie antero- und retrograde Bolusbewegungen und vermittelt dadurch ein genaueres Bild der Vorgänge im Ösophagus (9). Verglichen mit der pH-Metrie detektiert die MII auch einen überlagerten sauren Reflux, erkennt die Bolus-Clearance sowie postprandiale gastroösophageale Refluxate. Während die pH-Messung in der Speiseröhre tiefer liegende Refluxgeschehen misst, kann die Impedanz-pH-Metrie auch einen höher refluxierenden Bolus erkennen (28).

Indikation

Die Impedanz-pH-Metrie hat prinzipiell die gleichen Indikationen wie die pH-Metrie, nämlich einen Reflux mit hauptsächlich extraösophagealen Beschwerden zu quantifizieren, den GÖR bei therapieresistenten Patienten zu erfassen und das Gebiet der GERD weiter zu erforschen. Die MII wird bei der Erfassung von diskontinuierlichen Symptomen wie zum Beispiel Husten, die hauptsächlich mit

nicht- oder nur schwach saurem Reflux assoziiert sind, als besonders hilfreich angesehen. Sie kann ohne oder unter Therapie, unter kontinuierlicher oder Bolus-basierter enteraler Ernährung angewandt werden. Das bedeutet, dass auch einen Reflux während der Mahlzeiten und in postprandialen Perioden erfasst werden kann (28).

Grundlagen

Die Impedanz-pH-Metrie basiert auf der Registrierung von gastrointestinaler Motilität (31). Die Impedanz („Widerstand“) beschreibt das Verhältnis zwischen Spannung und Stromstärke und wird in Ohm gemessen. Sie ist umgekehrt proportional zur Konduktivität. Das Prinzip der Messung ist, Änderungen der Impedanz, die durch die Passage des Bissens entstehen, im gastrointestinalen Lumen, beispielsweise im Ösophagus, aufzuzeichnen. Um die Impedanz messen zu können, muss ein Katheter in die Speiseröhre eingeführt werden. An diesem sind Elektroden mit exakt definiertem Abstand zueinander angebracht und leiten Signale über den Messschlauch nach außen. Die Impedanz wird bipolar zwischen zwei benachbarten Elektroden, die zusammen ein Messsegment darstellen, gemessen. Man bezeichnet dieses Segment als Impedanzkanal (29) (Abbildung 8).

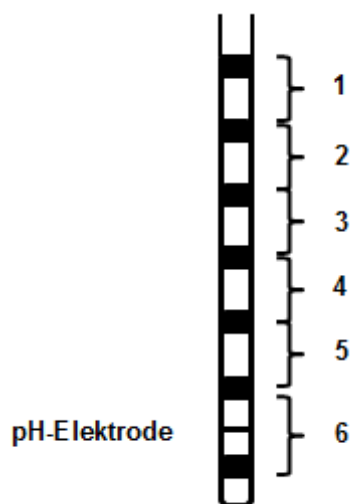


Abbildung 8 : Schematische Darstellung eines MII-Katheters für Kinder (6 Impedanzkanäle und eine pH-Elektrode)

Ein Impedanzkanal registriert die Konduktivität, die durch das den Katheter umgebende Material geschaffen wird. Die Konduktivität von Luft ist circa null, während die eines Bolus relativ hoch ist. Die der Muskelwand liegt zwischen den Beiden. Bei der Passage eines Bolus steigt die Konduktivität, folglich sinkt die Impedanz. Umgekehrt ist es, wenn das Speiseröhrenlumen mit Luft gefüllt ist. In diesem Fall ist die Konduktivität niedrig und die Impedanz hoch. In der Ruhephase entsteht durch die vorherrschende Relaxation der Organmuskulatur die sogenannte Basislinie (Englisch: baseline) (29). Passiert eine Flüssigkeit den Katheter, kommt es zum Abfall der Impedanz unter die Basislinie (25), (Abbildung 9).

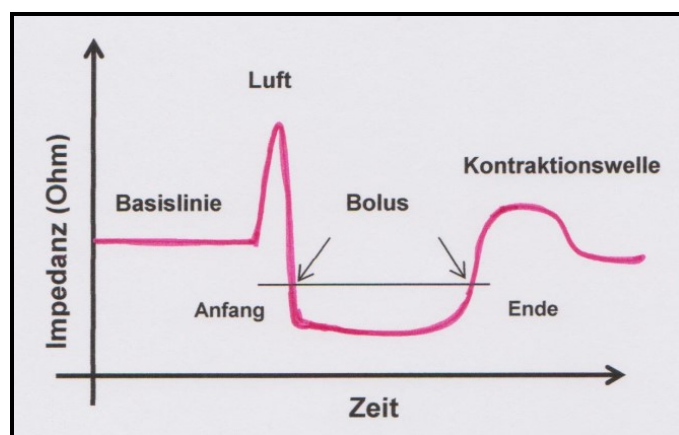


Abbildung 9: Auswirkung eines Bolus auf die Basislinie

Die Höhe der Basislinie ist nicht bei allen PatientInnen gleich. So ist sie bei Ösophagitis niedriger als bei nicht-erosiver Refluxkrankheit. Protonen-Pumpenhemmer bewirken einen Anstieg der Basislinie. Auch das Alter wirkt sich auf sie aus (28).

In der Mill werden Bolusbewegungen gemessen (28). Nimmt das Messgerät Abweichungen von der Basislinie in den proximal liegenden Impedanzkanälen wahr und verlaufen diese nach distal wie zum Beispiel bei einem Schluck, spricht man von einer antegraden Bolusbewegung (29). Die Impedanzzunahme kennzeichnet

die Luft vor dem Schluck, der Impedanzabfall die folgende flüssige Phase (32) (Abbildung 10).

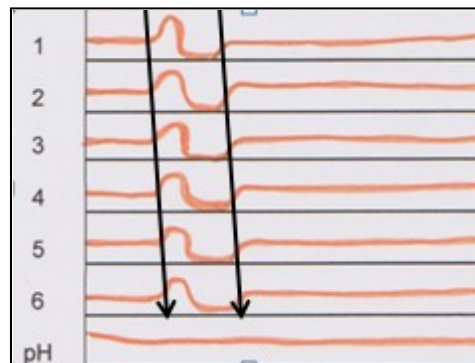


Abbildung 10: Schematische Darstellung eines flüssigen Schluckes in der Impedanz-pH-Metrie

Impedanzveränderungen, die zuerst in den im Ösophagus unten liegenden Impedanzkanälen registriert werden und anschließend in Richtung Mund aufsteigen, werden als retrograde Bolusbewegung, also als gastroösophagealer Reflux, bezeichnet (29). Dabei können saure (pH-Wert < 4), schwach saure (pH-Wert zwischen 4 und 7) und nicht-saure (pH-Wert > 7), sowie flüssige, gasförmige oder gemischte Refluxate identifiziert werden (28). Auch die Steighöhe und die Geschwindigkeit einer Bolusbewegung können eruiert werden (29). Neben dem Richtungsverlauf und dem Säuregehalt kann auch der Aggregatzustand der aufgenommen oder refluxierten Substanz festgestellt werden. Ein flüssiger Reflux ist definiert als ein retrograder Impedanz-Verlust von mindestens 50 Prozent der Basislinie in zumindest zwei Impedanzkanälen oder bei drei aufeinander folgenden Ringen (28). Er bewegt sich vom distalen Ösophagus in Richtung Mund (Abbildung 11- 12). Nachdem ein Reflux aufgestiegen ist, folgt prompt eine Kontraktionswelle, die das Refluxat wieder in Richtung Magen befördern soll (32). Das Ende einer Refluxepisode wird durch den Moment angezeigt, in dem der Impedanzwert auf mindestens 50 Prozent des Ausgangs- beziehungsweise Basiswert zurückgekehrt ist (28).

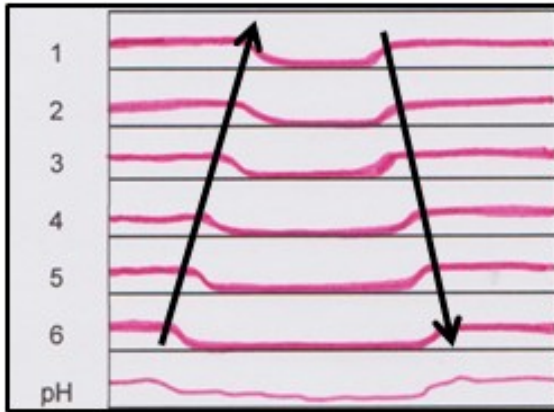


Abbildung 11: Flüssiger Reflux mit Steighöhe bis zum proximalsten MII-Kanal. Der aufsteigende Pfeil kennzeichnet den Refluxaufstieg, der absteigende Pfeil die Kontraktionswelle.

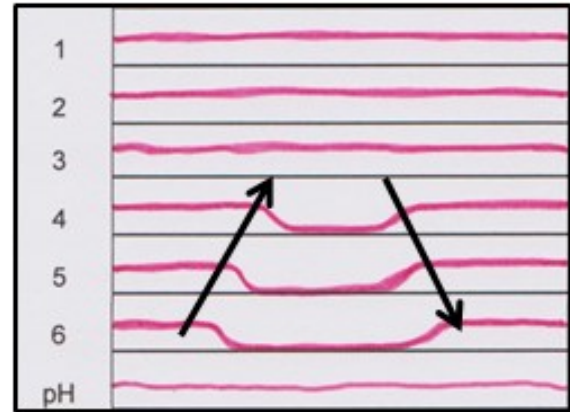


Abbildung 12: Flüssiger Reflux mit Steighöhe bis zum vierten MII-Kanal. Der aufsteigende Pfeil kennzeichnet den Refluxaufstieg, der absteigende Pfeil die Kontraktionswelle.

Ein gasförmiger Reflux ist gekennzeichnet durch eine Impedanzzunahme von mehr als 3000 Ohm in zwei aufeinander folgenden Impedanzkanälen, wobei ein Kanal einen Wert von über 7000 Ohm messen soll (Abbildung 13). Gemischte Refluxepisodes stellen eine Kombination aus flüssigen und gasförmigen Refluxat dar (28). Dabei bewegt sich vor der flüssigen Phase ein gasförmiger Anteil Richtung Mund. Anschließend wird wiederum eine Kontraktionswelle in Richtung Magen ausgelöst (32) (Abbildung 14).

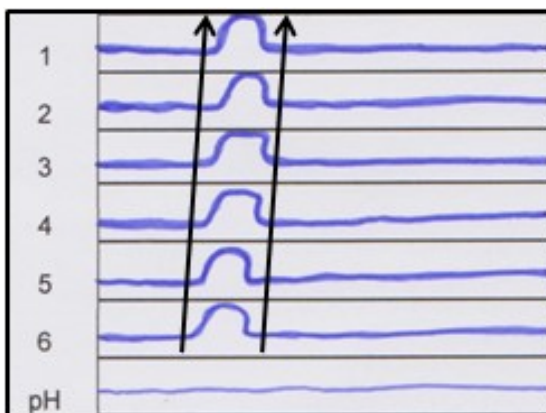


Abbildung 13: Gasförmiger Reflux

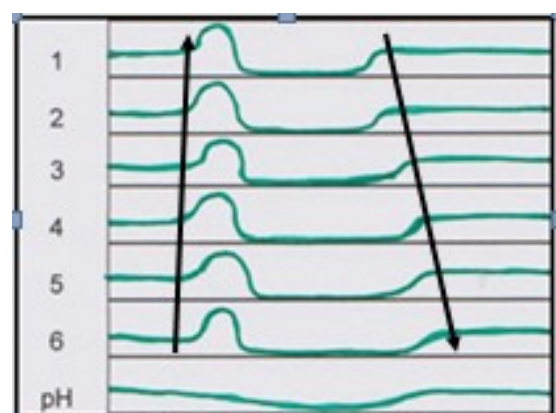


Abbildung 14: Gemischter Reflux

Geräte und Messmethodik

Die MII wird bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen ambulant oder stationär durchgeführt. Stationäre Messverfahren bieten den Vorteil, dass sie synchron zu anderen Messungen wie zur ösophagealen Manometrie durchgeführt werden können und zusätzliche Parameter wie Sauerstoffsättigung, Herz- und Atemfrequenz zeitgleich erfasst werden können. Tragbare ambulante Geräte bieten jedoch mehr Komfort für die PatientInnen und ermöglichen einen genaueren Einblick, ein besseres Verständnis und eine erleichterte Dokumentation von gastroösophagealen Refluxepisodes während täglicher Aktivitäten (28) (Abbildung 15).



Abbildung 15: ambulantes Gerät " ZepHr Impedance/ pH Reflux Monitoring System[®]" der Firma Sandhill Scientific, Inc.[®] sowie MII-Katheter

Die MII-Katheter und pH-Elektroden sind in verschiedenen Variationen erhältlich und werden der Ösophaguslänge des Patienten angepasst. Demnach werden für Kinder solche mit sechs, für Erwachsene solche mit sieben Impedanzkanälen verwendet. Für die Standardmessungen werden Katheter mit einem Durchmesser von 2,13 Millimeter und mit Impedanz- und pH-Elektroden in Form von Ringen verwendet (28). Die Impedanzringe befinden sich in mehreren Segmenten des

Katheters und zeigen die Richtung des Bolustransportes an (31). Die Distanz zwischen den einzelnen Elektroden und die Lokalisation des pH-Sensors hängt vom Katheter ab und steht in Relation zur Größe des Patienten. Bei Säuglingen sind die Impedanzelektroden 1,5 Zentimeter voneinander entfernt, die pH-Elektrode befindet sich im letzten MII-Kanal, 0,75 Zentimeter ober dem ersten Ring (28), also drei Zentimeter über dem gastroösophagealen Übergang (31). Bei Kindern und Erwachsenen haben die Ringe einen Abstand von zwei Zentimetern, der pH-Sensor befindet sich im distalsten Impedanzkanal. Standardelektroden bestehen aufgrund der geringeren Kosten und der leichten Einbringung üblicherweise aus Antimon. Neben den Messelektroden gibt es auch eine Referenzelektrode, die sich entweder im Katheter befindet oder außerhalb am Patienten angebracht wird. Vor der Verwendung werden die pH-Elektroden nach den Vorgaben des Herstellers mit zwei unterschiedlichen pH-Lösungen kalibriert und erst nach erfolgreicher Kalibrierung eingesetzt. Die Impedanzsensoren werden ebenfalls auf ihre Funktionsfähigkeit geprüft (28).

Der MII-pH-Katheter wird transnasal, ohne Sedierung oder unter Verwendung eines Lokalanästhetikums, eingeführt. Meist wird ein Gel verwendet, um die Gleitfähigkeit und eine dadurch erleichterte Passage über die Nasenlöcher nach distal zu ermöglichen. Dabei sollte das Gel jedoch nicht direkt auf die Antimon-Elektrode aufgetragen werden, um das Messergebnis nicht zu verfälschen. Der pH-Sensor sollte zwei Wirbel oberhalb des Zwerchfells positioniert werden. Um die Sondenposition besonders bei Säuglingen besser einschätzen zu können, kann die „Strobel-Formel“ verwendet werden (28). Sie berechnet die Distanz zwischen Schneidezähnen oder Nasenlöcher und unteren Ösophagusphinkter und erleichtert die Platzierung von Sonden (33).

$$\text{Strobel Formel} = 0,252 \times \text{Körperlänge (cm)} + 5$$

Die gewünschte Sondenposition ergibt sich schließlich aus der mittels Strobel-Formel errechneten Ösophaguslänge minus drei bis fünf Zentimetern. Eine exakte Lokalisationsbestimmung ist aber nur mittels Durchleuchtung oder Röntgen

beurteilbar, eine genaue Positionierung kann mittels Endoskopie oder Manometrie erfolgen (28).

Die MII-Messung erstreckt sich über 24 Stunden, um das Auftreten und die Dauer der Refluxepisoden zwischen, während und nach dem Essen und um Unterschiede in vertikaler oder horizontaler Lage erfassen zu können. Um die Ergebnisse auch ausreichend interpretieren zu können, muss von Seiten des Patienten oder der Aufsichtsperson eine genaue Dokumentation erfolgen. Relevante Symptome können mittels „Ereignis“-Knopf dokumentiert werden (Abbildung 16).



Abbildung 16: Bedienungsfläche des Gerätes "ZepHr", das Symbol "Glühbirne" kennzeichnet den "Ereignis"-Knopf

Zusätzlich empfehlen Untersucher über die auftretenden Beschwerden ein Tagebuch zu führen, das den Beginn des auftretenden Symptoms festhält. Die dokumentierten Daten sollten mindestens Beginn und Ende der Mahlzeiten, Lage des Kindes, Symptom oder andere relevante Ereignisse wie beispielsweise Korrektur der Katheterposition beinhalten. „Saure“ Nahrung oder kohlenstoffhaltige Getränke sollten vor der Messung oder gar nicht verzehrt werden, um die Datenauswertung nicht zu verkomplizieren. Auf zu kalte oder heiße Getränke sollte verzichtet werden. Aufgrund der Führung eines Tagebuches von Seiten der Eltern und der Tatsache, dass die MII zwischen einem Schluck und einem Reflux unterscheiden kann, kann die Aufnahme von saurem Essen oder Getränken leicht erkannt und aus der Datenerfassung gelöscht werden. Wurde das Löschen dieser Ereignisse versäumt und diese als Symptome erfasst, müssen sie von der Datenauswertung ausgeschlossen werden (28).

Erfasste Parameter, Statistik und Befundung

Nach der Messung werden die erhobenen Daten auf einen Computer heruntergeladen und mittels der vom Hersteller beigefügten Software ausgewertet. Die meisten Untersucher verwenden für die Auswertung eine automatisierte Analyse und bestätigen, löschen oder ergänzen Refluxepisodes anschließend manuell (28).

Da es aus ethischen Gründen nicht möglich ist, gesunde Kinder ohne Indikation für Impedanzmessungen zu gewinnen, stehen nur Normalwerte für Erwachsenen zur Verfügung (28,34). Bei Erwachsenen treten hauptsächlich saure Refluxes auf. Knapp die Hälfte (48%) aller Refluxereignisse sind gemischt, bestehen also aus gasförmigen und flüssigen Anteilen. Nur 22 Prozent erreichen eine Steighöhe von 15 Zentimeter ober dem unteren Ösophagusphinkter. Die Ösophageale Schleimhaut ist dem Reflux in 0,8% des Tages ausgesetzt. Bolus-Clearance-Zeit ist in aufrechter und liegender Position gleich, die Säure-Clearance-Zeit jedoch ist liegend drei Mal so hoch wie aufrecht. Ältere Menschen neigen eher zu vermehrt auftretenden Refluxen, besonders schwach basischen. Zudem haben Männer häufiger als Frauen Refluxereignisse (22).

López-Alonso M et al veröffentlichte im Jahr 2006 eine Studie über Impedanz-pH-metrie-Werte von gesunden Frühgeborenen mit nasogastraler Ernährung (35). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	Anzahl	Sauer (in %)	Schwach sauer (in %)	Schwach basisch (in %)
Refluxgeschehen in 24h	71	25,4	72,9	0
Refluxgeschehen in 24h: nüchtern	37	42,2	57,8	0
Refluxgeschehen in 24h: in Fütterungszeiten	28	5	94,4	0

Tabelle 3: Ergebnisse der Impedanz-pH-Metriem an gesunden Frühgeborenen (35)

Zudem ist bei Frühgeborenen die Anzahl der Refluxereignisse pro Stunde während den Mahlzeiten tendenziell höher als im Vergleich zu den Zeiten, in denen die Kleinen nüchtern sind. Die meisten Refluxate sind bei gesunden Frühgeborenen unabhängig von dem zeitlichen Abstand zur Nahrungsaufnahme rein flüssig und nur selten gasförmig. In 90 Prozent der Fälle erreichen sie den proximalen Ösophagus. Die ösophageale Schleimhaut ist in weniger als ein Prozent des Tages dem Refluxat ausgesetzt. Die Säurebelastung ist in Zeiten der Nahrungskarenz höher als in Fütterungsphasen. Muster oder Anzahl der Refluxereignisse stehen in keiner Beziehung zu anthropometrischen Parametern wie Gewicht oder Gestationsalter (35).

Mousa et al veröffentlichte Grenzwerte für MII-Parameter, die wegweisend in der Diagnostik des physiologischen und pathologischen GÖR bei Kindern sein sollen. 117 Kinder (46 <1 Jahr und 71 zwischen 1-18 Jahren) wurden untersucht. Bei ihnen handelte es sich nicht um gesunde PatientInnen. Die von Mousa et al errechneten Grenzwerte (95%-iges Konfidenzintervall) sind in folgenden Tabellen (4 – 5) (34) angegeben:

	aufrecht	im Schlaf	gesamt
saure Reflux (in%)	<2,2	<1,3	<1,4
Frequenz saurer Reflux	<33	<24	<48
Anzahl der proximalen sauren Episoden	<40	<21	<44
nicht-saure Reflux (in %)	<3,4	<2,2	<2,5
Frequenz nicht-saurer Reflux	<46	<48	<67
Anzahl der proximalen nicht-sauren Episoden	<46	<40	<57
gesamte Reflux (in%)	<5,1	<2,8	<2,9
Frequenz gesamter Reflux	<68	<61	<93
mediane Reflux Bolus-Kontaktzeit (sec)	<19	<31	<20

Tabelle 4: angegebene Grenzwerte für Kinder < 1 Jahr (34)

	aufrecht	im Schlaf	gesamt
saure Refluxe (in%)	<2,7	<0,7	1,3
Frequenz saurer Refluxe	<52	<15	<55
Anzahl der proximalen sauren Episoden	<39	<11	<43
nicht-saure Refluxe (in %)	<1,9	<0,5	<1,0
Frequenz nicht-saurer Refluxe	<25	<9	<34
Anzahl der proximalen nicht-sauren Episoden	<17	<7	<20
gesamte Refluxe (in%)	<4,4	<1,0	<2,4
Frequenz gesamter Refluxe	<69	<19	<71
mediane Reflux Bolus-Kontaktzeit (sec)	<36	<42	<32

Tabelle 5: angegebene Grenzwerte für Kinder zwischen 1 und 18 Jahren (34)

Um Refluxepisoden anhand der Beschwerden als pathologisch bezeichnen zu können, wurden bei der MII folgende Kriterien entwickelt: der Symptom-Index (SI), der Symptom-Sensitivitätsindex (SSI) und die Symptom-assoziierte Wahrscheinlichkeit (SAP). Alle drei Begriffe geben eine Assoziation zwischen Symptom und gastroösophagealem Reflux wieder. Der Symptom-Index (SI) gibt Auskunft über die Spezifität der Refluxsymptome des Patienten (36). Er wird definiert als 50 Prozent oder mehr als 70 Episoden in 24 Stunden bei einjährigen oder älteren Kindern und mehr als 100 Refluxereignisse bei unter Einjährigen (27). Der SI hilft dem Untersucher rückzuschließen, ob Symptomepisoden einem Reflux vollständig, partiell oder gar nicht zu zuordnen sind (36). Ein positiver oder hoher SI weist auf eine Reflux-Assoziation hin (28).

$$\text{SI (\%)} = \frac{\text{GÖR assoziierte Symptome}}{\text{Gesamtzahl der Symptome}}$$

Da der Symptom-Index die Gesamtzahl der Refluxereignisse nicht berücksichtigt, wurde ein anderes Kriterium, nämlich der Symptom-Sensitivitätsindex (SSI), entwickelt. Er wird ebenfalls in Prozent angegeben, quantifiziert den Zusammenhang

zwischen Symptomen und Reflux und spiegelt die Sensitivität wieder (36). Ein Wert von mehr als zehn Prozent wird als klinisch signifikant angesehen (28).

$$\text{SSI (\%)} = \frac{\text{Symptom assoziierte GÖR Ereignisse}}{\text{Gesamtzahl der GÖR Ereignisse}}$$

Die Symptom-assoziierte Wahrscheinlichkeit (SAP) gibt an, wie wahrscheinlich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen GÖR und Symptom ist. Ein positiver SAP-Wert (d.h. mehr als 95 Prozent) wird als gute zeitliche Assoziation angesehen. Die Symptom-assoziierte Wahrscheinlichkeit ist der stärkste statistische Parameter in der Analyse der GÖR-Symptom-Assoziation. Eine SAP über 95 Prozent wird als gute Symptomkorrelation zwischen GÖR und erfasstem Symptom angesehen (28).

Sowohl der SI als auch der SSI wurden mittels MII-Monitoring bei Erwachsenen als zuverlässig erklärt, für die Symptom-assoziierte Wahrscheinlichkeit (SAP) existieren jedoch für Säuglinge und Kinder keine Daten (2).

Leider sind diese Parameter nicht immer verlässlich, weil die Anzahl der Symptome darauf zurückzuführen sind, wie oft Eltern den „Ereignis-Knopf“ drücken oder ein Symptom vermerken. Je älter das Kind ist, desto inkonsequenter verfolgen und dokumentieren Eltern die Beschwerden. Der SI, SSI und SAP sind zudem Parameter, die auf einem Prozentsatz der GÖR-assoziierten Symptome basieren und deshalb lebensbedrohliche Ereignisse in einer 24h-Registrierung übersehen. Problematisch sind auch Symptome wie die Laryngitis mit einer verlängerten oder anderen GÖR-Symptom-Relation, die nicht ohne weiteres in einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Refluxgeschehen gebracht werden können (28).

Weitere Parameter, die in der Impedanz-pH-Metrie erfasst werden, beziehen sich auf die Clearance-Zeit. Die mittlere Bolus-Clearance-Zeit ist die Zeit, die der Ösophagus benötigt, sich vom Bolus zu reinigen. Der Bolus-Expositionsindex gibt die Zeit wieder, in der sich ein Bissen in der Speiseröhre befindet. Die mittlere Säure-Clearance-Zeit beschreibt die Dauer, die der Ösophagus braucht, um sich von der Säure zu reinigen und spiegelt somit den Reflux-Index wider (28). Zerbib

et al (22) zeigte, dass bei Erwachsenen der Ösophagus im Durchschnitt schneller vom Bolus (11 Sekunden, Bolus-Clearance-Zeit) als von der Säure (34 Sekunden, Säure-Clearance-Zeit) gereinigt wird.

Nach abgeschlossener Ereignisanalyse enthält der Befund die gesamte Anzahl der Refluxereignisse inklusive der Anzahl der sauren, schwach sauren, nicht-sauren und eventuell der gasförmigen Episoden, die Gesamtzahl der Refluxe, die das proximal-ste Impedanz-Segment erreichen, die totale Säure-Clearance-Zeit, die gesamte Säure-Expositionszeit in Prozent (Reflux-Index), die totale Bolus-Clearance-Zeit (in Sekunden), der totale Bolus-Expositionsindex in Prozent und alle Beschwerden mit Unterteilung in Symptomart. All diese erfassten Daten sollten eine zeitliche Assoziation zwischen Symptom und Refluxereignis haben. Zudem soll die Anzahl der GÖR-Episoden mit und ohne Symptom-Assoziation ermittelt werden (28).

Komplikationen

Mögliche Komplikationen der MII sind technisches Versagen, falsche Positionierung des Katheters und Verletzungen der Speiseröhrenschleimhaut (28).

3.6 Therapie

3.6.1 Erwachsene

Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad (Stadium) der Refluxösophagitis beziehungsweise dem bisherigen Therapieerfolg (11).

Allgemeinmaßnahmen zielen auf eine Änderung des Lebensstiles ab. Dazu gehören ausreichend Bewegung, Gewichtsreduktion, gesunde, faserreiche Ernährung und Vermeidung von üppigen, fetten und stark gesalzenen Mahlzeiten sowie der Verzicht von Nikotin und großen Mahlzeiten vor dem Zubettgehen (11).

Um die Säureproduktion zu vermindern, stehen Protonenpumpenhemmer zur Verfügung. Diese werden langfristig eingesetzt und können mit einer hohen Dosis beginnend und anschließender Reduktion oder dauerhaft eingenommen werden (11). Es stehen mehrere Protonenpumpenhemmer zur Verfügung: nämlich Ome-

prazol, Lanzoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol (37). Bei Langzeiteinnahme zeigen sich jedoch Sicherheitsbedenken. Bei prädisponierten Erwachsenen erhöhen sie das Risiko von Magenkarzinomen, Magenkarzinoiden und Kolonkarzinomen aufgrund einer PPI-induzierten Hypergastrinämie. Auch das Bild einer atrophischen Gastritis und gehäufte Helicobacter-Pylori-Infektionen werden unter Langzeittherapie häufiger beobachtet (38). Ist der Therapieerfolg mittels Medikamente mangelhaft, ist eine operative Vorgehensweise indiziert (11).

3.6.2 Säuglinge und Kinder

Die Symptome bei Säuglingen und Kindern sind oft verbunden mit Unreife sowie physiologischem Reflux und benötigen oft keine pharmakologische Therapie. In vielen Fällen verbessert sich die Symptomatik durch das Reifen des Neugeborenen, Änderung der Lebensgewohnheiten wie der Verzehr von festen Nahrungsmitteln sowie der Entwicklung und der Bestärkung der Eltern im Umgang mit ihrem Kind (39).

Die Therapie, um dem gastroösophagealen Reflux entgegen zu wirken, enthält Allgemeinmaßnahmen wie Hochlagern (40°) des Kindes, Bauchlagerung nach den Mahlzeiten sowie häufiges und ruhiges Füttern statt großer Nahrungsmengen. Häufig verschwinden die Symptome mit zunehmender Entwicklung des Kindes und dem Laufen (Vertikalisierung) (10). Bei älteren Kindern ist bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion anzustreben. Außerdem sollte auf Koffein, Schokolade, scharfes und fettiges Essen sowie üppige Mahlzeiten verzichtet werden (40).

3.6.2.1 Medikamentöse Therapie

Können Allgemeinmaßnahmen dem gastroösophagealen Reflux nicht entgegenwirken oder besteht bereits das Bild einer gastroösophagealen Refluxkrankheit kann medikamentös therapiert werden (40). Medikamente sollen die Menge an saurem Refluxat, dem der Ösophagus und der Respirationstrakt ausgesetzt sind, reduzieren, Symptome verhindern und den Heilungsprozess fördern (37).

Protonenpumpenhemmer (PPIs)

Sie werden seit 1989 verwendet (39) und vermindern durch die Hemmung der Magensäureproduktion die Säureexposition der Speiseröhre. PPIs sollten einmal täglich vor einer Mahlzeit, vorzugsweise dem Frühstück, eingenommen werden, um eine optimale Wirkung zu erreichen. Zur Normalisierung der ösophagealen Säureexposition wird laut „North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition“ für Omeprazol eine Dosis von 1mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf eine oder zwei Einnahmen, empfohlen. Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol sind nicht in pediatischer Dosierung verfügbar. Nebenwirkungen sind vor allem Kopfschmerzen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Hautausschlag, Verstopfung sowie Vitamin-B₁₂-Mangel (37). PPIs haben trotz ihrem umfangreichen Einsatz erwähnenswerte Nebenwirkungen. Solche sind gastrointestinale oder respiratorische Infektionen durch das vermehrte Bakterienwachstum aufgrund der Säurereduktion. Bei chronischer PPI-Einnahme werden zudem Störungen im Vitamin- und Elektrolythaushalt wie Vitamin-B₁₂-Mangel, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie mit erhöhtem Osteoporose-Risiko diskutiert. Sollten PPI tatsächlich einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, bietet dies ausreichend Anlass für gesundheitliche Bedenken hinsichtlich der kindlichen Knochenreifung. Die akute intestinale Nephritis wird ebenfalls als Folge der PPI-Langzeittherapie beschrieben. In der Anwendung an Säuglingen mit GERD werden Protonenpumpenhemmer zudem oft als nicht ausreichend effektiv beschrieben. Eine exakt angepasste Dosierung erweist sich als schwierig, da sich das mittels PPI zu kontrollierende Ausmaß der Säureproduktion mit der Entwicklung des Kindes sehr rasch ändert. Zudem unterscheiden sich Säuglinge hinsichtlich ihrer häufigen Mahlzeiten und dem geringeren Muskeltonus des unteren Ösophagussphinkters von Erwachsenen. Folglich sollte aufgrund zahlreicher potentieller Risiken der Vorteil beziehungsweise Nutzen der PPI-Therapie abgewogen werden. Säuglinge mit GÖR-Symptomen sollten zuerst mit Allgemeinmaßnahmen therapiert werden und erst bei Nicht-Ansprechen einem pädiatrischen Gastroenterologen für das weitere Vorgehen vorgestellt werden. Eine PPI-Therapie sollte erst bei gesichertem Säure-induziertem Krankheitsbild verschrieben werden (38). Kinder mit vorwiegend Schmerz verbundenem Symptomen, die auf eine konservative Therapie nicht ansprechen, könnten von einer Säuresuppressionstherapie

mittels PPI profitieren. Kleine PatientInnen mit Beschwerden, die nicht durch die Magensäure ausgelöst werden, werden auch nicht auf eine PPI- Therapie ansprechen (41).

Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA)

Sie blockieren den Histamin-2-Rezeptor an der Parietalzelle des Magens und sorgen somit für eine Verminderung der Magensäureproduktion. Zur Verfügung stehen Cimetidin mit einer Gesamttagesdosierung von 40mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf drei bis vier Einnahmen, Nizatidin zwei Mal täglich eingenommen mit einer Gesamttagesdosis von 10mg/kg Körpergewicht, Ranitidin 5-10mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf drei Einnahmen, oder Famotidin, zwei Mal täglich eingenommen, bei einer Gesamttagesdosis von 1mg/kg. Nebenwirkungen reichen von Hautausschlag, Bradykardie, Schwindel, Müdigkeit, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Hypotension, Gynäkomastie durch eine antiandrogene Wirkung, reduzierter Verstoffwechslung von anderen Medikamenten, Erhöhung der Transaminasen bis hin zur Neutropenie, Thrombozytopenie und Agranulozytose. Zudem sollten H2RA nicht bei reduzierter Nierenfunktion eingenommen werden (37). H2RA sind hinsichtlich ihrer Säuresuppression den PPIs unterzuordnen und aufgrund endokrinologischer Nebenwirkungen in der Langzeittherapie von Kindern verboten (42).

Prokinetika

Erythromycin, in Österreich unter dem Handelsnamen Erythrocin® bekannt (43) wird ebenfalls, obwohl es als Makrolid-Antibiotikum üblicherweise entzündlichen Krankheitsbildern zugeschrieben wird, in der Anti-Reflux-Therapie bei Kindern eingesetzt. Oft werden nach Einnahme bei Infektionen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Koliken oder Dyspepsie beschrieben. Gerade diese Begleiterscheinungen sprechen für eine Beeinflussung der Kontraktilität des Gastrointestinaltraktes durch das Antibiotikum. Erythromycin wird eine halbe Stunde vor dem Essen eingenommen und stimuliert in geringen Dosen (1-3mg/ kg, 4 Mal/ Tag) die Motilität des Magenantrums (44). Diese Wirkung wird einer direkten Interaktion mit Motilin-Rezeptoren zugeschrieben (45). Die Dosierung in der prokinetischen Therapie ist niedriger als die für die Antibiose (44).

Obwohl selten Nebenwirkungen auftreten, können diese jedoch schwerwiegend sein. Sie reichen von Verstimmungen des Gastrointestinaltraktes, über hepatotoxische Wirkungen, Anaphylaxie und Arrhythmie bis hin zur infantilen hypertrophischen Pylorusstenose. Zudem sollte bei der Verwendung eines Antibiotikums nicht die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung außer Acht gelassen werden (45).

Antazida

Antazida wie Sucralfat (Handelsname: Ulcogant[®]) werden bei Erwachsenen in der Selbstmedikation oft eingesetzt (42). Es handelt sich bei diesem Medikament um ein Aluminiumsalz des Saccharose-Sulfats mit schleimhautschützender Wirkung (43) und ähnelt in seiner Wirkweise der der Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (46). Die Tagesdosis beträgt 700 mmol/1.73 m² (37). Bei Kindern ist jedoch laut Richtlinien der ESPGHAN und NASPGHAN eine Therapie mit Sucralfat aufgrund einer irreversiblen Aluminiumanreicherung im Gehirn und Knochen bei Säuglingen und Kindern nicht empfohlen (42). Hohe Aluminiumspiegel können zu Osteopenie beziehungsweise mikrozytärer Anämie führen oder eine neurotoxische Wirkung haben (37).

3.6.2.2 Operative Maßnahmen

Eine Operation ist dann indiziert, wenn eine medikamentöse Therapie des gastroösophagealen Refluxes stattgefunden, aber zu keinem Therapieerfolg geführt hat. Sie ist zudem anzustreben, wenn anatomische Defekte wie Hernien oder Schädigungen der Ösophagusschleimhaut wie Ulzera, Strikturen oder Stenosen vorzufinden sind (10). Respiratorische Erkrankungen, die sich auf einen gastroösophagealen Reflux zurückführen lassen, sind ebenfalls eine Indikation (14).

Das Ziel einer Operation ist weitere Refluxepisoden zu vermeiden und die durch den Rückfluss entstehenden Komplikationen vorzubeugen. Prinzipiell kann man zwischen kompletten oder partiellen Umhüllungsoperationen (Fundoplikatio) unterscheiden (zum Beispiel nach Nissen, Toupet, Thal) (40), die entweder laparoskopisch oder über eine Laparotomie durchgeführt werden (47). Gemeinsam ist

ihnen, dass alle den Druck des unteren Ösophagusphinkters auf ein physiologisches Maß steigern sollen, um den Rückfluss von Mageninhalt zu vermeiden (40).

4 Patienten und Methodik

Untersucht wurden Kinder zwischen null und vier Jahren, an denen - aufgrund der Verdachtsdiagnose „GÖR“ - zwischen November 2005 und September 2013 an der Speiseröhrenambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz eine Impedanz-pH-Metrie durchgeführt wurde. Alle Kinder befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt unter keiner medikamentösen Therapie. Bei den Untersuchten wurde zwei Jahre nach der ersten Impedanz-pH-Metrie eine Symptomkontrolle durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse, demographische sowie klinische Daten wurden in den elektronischen Patientenakten des medizinischen Dokumentations-, Informations- und Retrievalsystems ArchiMed[®] (48) dokumentiert. Nach positivem Votum der Ethikkommission wurden die Befunde aus elektronischen Krankenakten (Medocs[®]), chirurgischen Ambulanzbefunden sowie ArchiMed-Daten extrahiert und anonym retrospektiv analysiert.

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien:

In unsere Studie wurden alle Kinder unter vier Jahren, an denen zur Abklärung eines gastroösophagealen Refluxes einer Impedanz-pH-Metrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz durchgeführt wurde, aufgenommen.

Ausgeschlossen wurden Kinder mit neurologischen Defiziten und mit Zustand nach chirurgischen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt bei folgenden Anomalien:

- Gastroschisis
- Omphalozele
- Ösophagusatresie
- Duodenalatresie
- Hiatushernie
- Pylorusstenose

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Kinder mit angeborenen Erkrankungen wie zystischer Fibrose (CF) und anderen Stoffwechselerkrankungen.

4.2 Erhobene Daten

Es wurden folgende demographische sowie klinische Daten erhoben und ausgewertet:

- **Demographische Daten:**

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

- **Klinische Daten:**

- Symptome zum Zeitpunkt der Untersuchung: alle Symptome wurden hinsichtlich ihrer Ausprägung (kein, selten, gelegentlich störend, häufig störend, unerträglich bis nicht akzeptabel) genauer definiert. Symptome, die bei PatientInnen nicht erhoben werden konnten, wurden auch als solche bezeichnet.

- | | |
|----------------|---------------------------------|
| – Singultus | – Nahrungsverweigerung |
| – Spucken | – Mundgeruch |
| – Aufstoßen | – Unverträglichkeit der Speisen |
| – Erbrechen | – Schmerzen |
| – Husten | – Schmerzlokalisation |
| – Unruhe | – Schluckprobleme |
| – Übelkeit | – Aggression |
| – Schreien | – Würgen |
| – Sodbrennen | – Obstipation |
| – Trinkproblem | |

- Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie
- Notwendigkeit einer Operation (Fundoplicatio)

- Symptome in der Nachuntersuchung (nach 2 Jahren)

- **Daten der Impedanz-pH-Metrie**

Es wurden folgende Impedanz-pH-Metrie-Daten in die statistische Analyse aufgenommen. Alle Werte wurden in aufrechter Position, im Schlaf und im Gesamten erfasst.

- Säureexposition (SE (pH <4); Zeit in %)
- Bolusexposition (Zeit in %):
 - Saure (sBEZ; pH-Wert < 4)
 - nicht saure (nBEZ; pH-Wert > 4)
 - gesamte Refluxzeit (gBEZ)
- Mediane Bolus Clearance Zeit (mBCZ; in Sekunden)

Die erhobenen Daten der Impedanz-pH-Metrie wurden anschließend mit den Normalwerten für Erwachsene von dem Impedanz-pH-Metrie-Gerät der Firma Sandhill Scientific, Inc.[®] (Tabelle 6) verglichen.

Säureexposition (pH) unabhängig von Refluxepisoden			
Säureexposition (SE (pH<4))	Aufrecht	Schlaf	gesamt
Prozent Zeit	(<6,3%)	(<1,2%)	(<1,1%)
Bolusexposition (Impedanz)			
Bolusexposition (BEZ)	Aufrecht	Schlaf	gesamt
saure Refluxzeit (sBEZ)	(<1,7%)	(<0,8%)	(<1,1%)
nicht saure Refluxzeit (nBEZ)			
gesamte Refluxzeit (gBEZ)	(<2,1%)	(<0,7%)	(<1,4%)
mediane Bolus Clearance Zeit (mBCZ)	(<43,0 sec)	(<51,0 sec)	(<44,0 sec)

Tabelle 6: Normalwerte des verwendeten Impedanz-pH-Metrie-Gerätes (Erwachsene) laut Hersteller (Sandhill Scientific, Inc.[®])

4.3 Untersuchungsablauf (Impedanz-Messung)

Der Untersuchungsablauf aus Sicht des Untersuchers teilte sich in mehrere Schritte: die Vorbereitung, Platzierung der Sonde, Beendigung der Aufnahme und Datentransfer, Bearbeitung der Ergebnisse und Interpretation. Verwendet wurde das Untersuchungsgerät „ZepHr Impedance/ pH Reflux Monitoring System®“ der Firma „Sandhill Scientific, Inc.“. Die Sonden wurden nach Kalibrierung mittels Pufferlösung über einen transnasalen Zugang im Patienten platziert und fixiert. Die exakte Position wurde unter Verwendung der Strobel-Formel ermittelt und war erreicht, wenn der pH-Sensor am Oberrand des 2. Wirbelkörpers (3-5 Zentimeter) cranial des Zwerchfells zu liegen kam. Eine Kontrolle erfolgte mittels Thorax-Röntgen. Folgende Sonden wurden verwendet:

- ZIN-BS-45 für Säuglinge: < 15 cm Ösophaguslänge, sechs Impedanzkanäle, ein pH-Kanal, Durchmesser 6.4 FR / 2.13 mm
- ZPN-BS-46 für Kinder bis zum 10. Lebensjahr: 15-18 cm Ösophaguslänge, sechs Impedanzkanäle in einem Abstand von zwei Zentimetern, ein pH-Kanal im Ösophagus, Durchmesser 6.4 FR / 2.13 mm
- ZAN-BS-01 für Kinder ab dem 10. Lebensjahr: ≥18 cm Ösophaguslänge, sechs Impedanzkanäle in einem Abstand von zwei Zentimetern, ein pH-Kanal im Ösophagus, Durchmesser 6.4 FR / 2.13 mm.

Um den Refluxereignissen Symptome zuordnen beziehungsweise um Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahmen registrieren zu können, wurde von den Eltern ein Protokoll (siehe Anhang I) geführt. Anders als von der Herstellerfirma vorgegeben wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz auf das Drücken einer „Ereignis-Taste“ am Untersuchungsgerät aufgrund einer fehlerhaften Anwendung von Seiten der Eltern verzichtet. Deswegen wurde ein Protokoll während der gesamten Aufzeichnungszeit geführt, auf dem Anfang, Ende und Menge der Nahrungs- beziehungsweise Flüssigkeitsaufnahmen, Schlafzeiten sowie Symptome mit genauer Dokumentation der Uhrzeit des Monitors aufgelistet

wurden (siehe Anhang I). Während der Untersuchung konnte den gewohnten Alltagsaktivitäten nachgegangen werden.

Nach der vorgesehenen Untersuchungszeit wurde die Aufnahme beendet und die Daten mittels der Software BioView[®] Analysis (Sandhill Scientific, Inc.) bearbeitet. Artefakte wurden identifiziert und gelöscht. Symptome, Mahlzeiten sowie die Körperlage wurden laut dem Patientenprotokoll hinzugefügt, entfernt oder geändert. Die erhobenen Daten wurden dahingehend überprüft, ob sich eine Assoziation zwischen Refluxereignis und Symptom bestätigen ließ. Ein Zusammenhang bestand, wenn Reflux und Symptom innerhalb eines Fünf-Minuten-Fensters auftrat. Ereignisse, die auf kein tatsächliches Refluxgeschehen zurückzuführen waren, wurden gelöscht. Hatte das Kind beziehungsweise die Eltern während einem aufgezeichneten Refluxereignis ein Symptom angegeben, konnte ein Zusammenhang hergestellt werden.

4.4 Studiendesign

Im ersten Schritt wurden die Ergebnisse von operierten und nicht-operierten Kindern miteinander verglichen. Operierte Kinder wurden von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Dann wurden die Kinder auf das Bestehen ihrer Symptome nach 2 Jahren (NU) eingeteilt. Nur symptomfreie Kinder wurden in die weitere Analyse eingeschlossen. Alle nicht-operierten, symptomfreien Kinder wurden anschließend in zwei Altersgruppen (<1 Jahr, >1 Jahr) aufgeteilt und hinsichtlich der Durchführung einer Therapie miteinander verglichen (Tabelle 7).

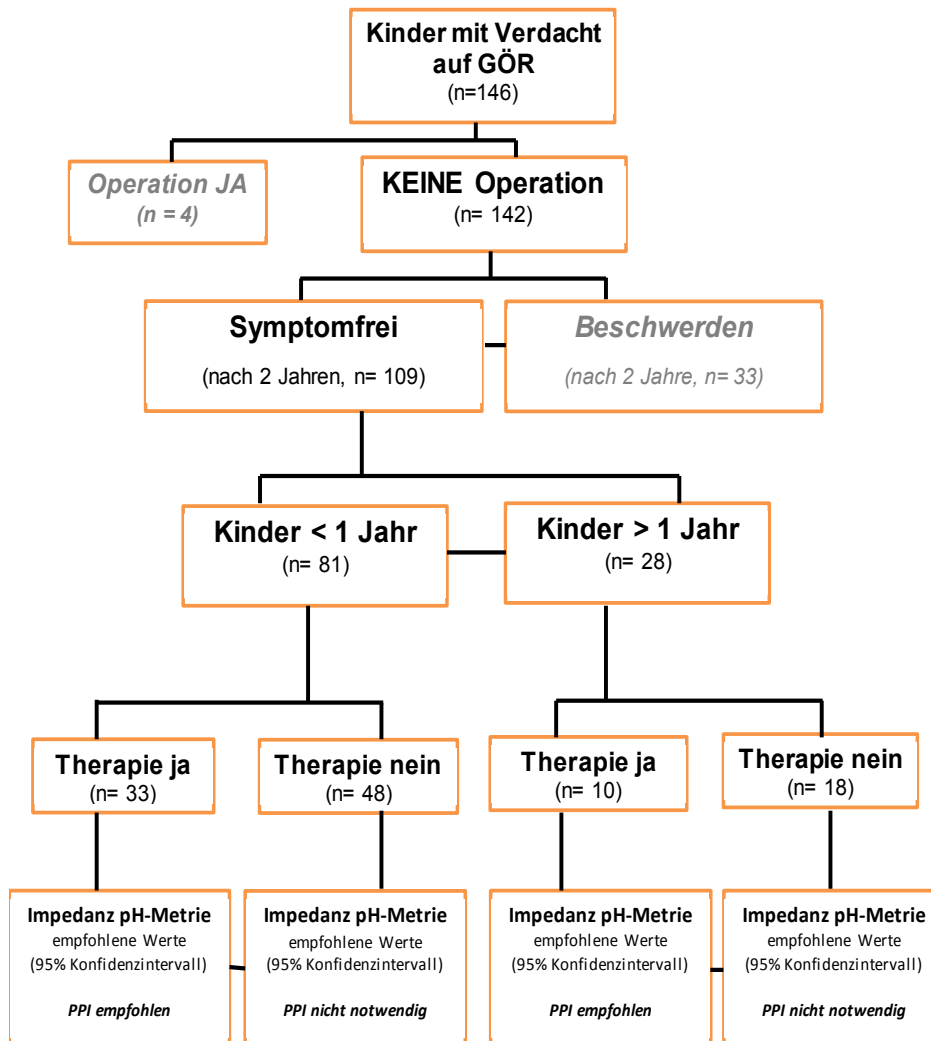


Tabelle 7: Algorithmische Darstellung des Studiendesigns

4.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Excel 2007[®]-Tabelle eingetragen. Die einfache statistische Analyse wurde mit SPSS 22.0[®] durchgeführt. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorow-Smirnow-Test. Die Impedanz-pH-Metrie-Werte unter den verschiedenen Gruppen wurden mittels eines nicht parametrischen Tests für zwei unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-U-Test[®]) korreliert. Eine statistische Signifikanz war bei p-Value < 0,05 gegeben.

5 Ergebnisse

5.1 PatientInnen-Eigenschaften

146 Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren (Range: 0- 47 Monaten) wurden in die Studie eingeschlossen (Tab. 6). Davon waren 84 (57,5%) männlich und 62 (42,5%) weiblich mit einem Medianalter von 6 Monaten zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie (Tabelle 8, Abbildung 17).

N	Gültig	146
	Fehlend	0
Mittelwert		9,78
Median		6,00
Minimum		0
Maximum		47

Tabelle 8: Alter in Monaten

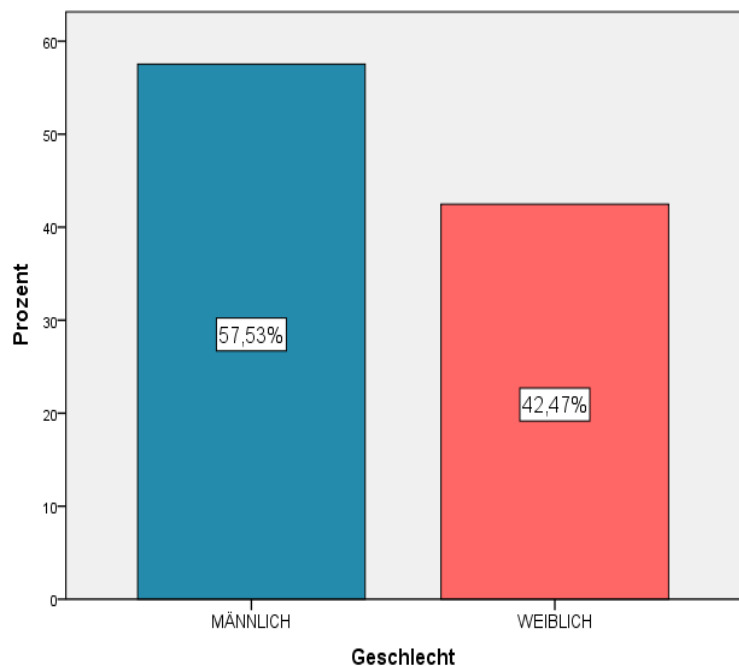


Abbildung 17: Geschlechtsverteilung (in %)

Die meisten Kinder (13,7%), wurden in einem Alter von zwei Monaten mittels Impedanz-pH-Metrie untersucht (Abbildung 18).

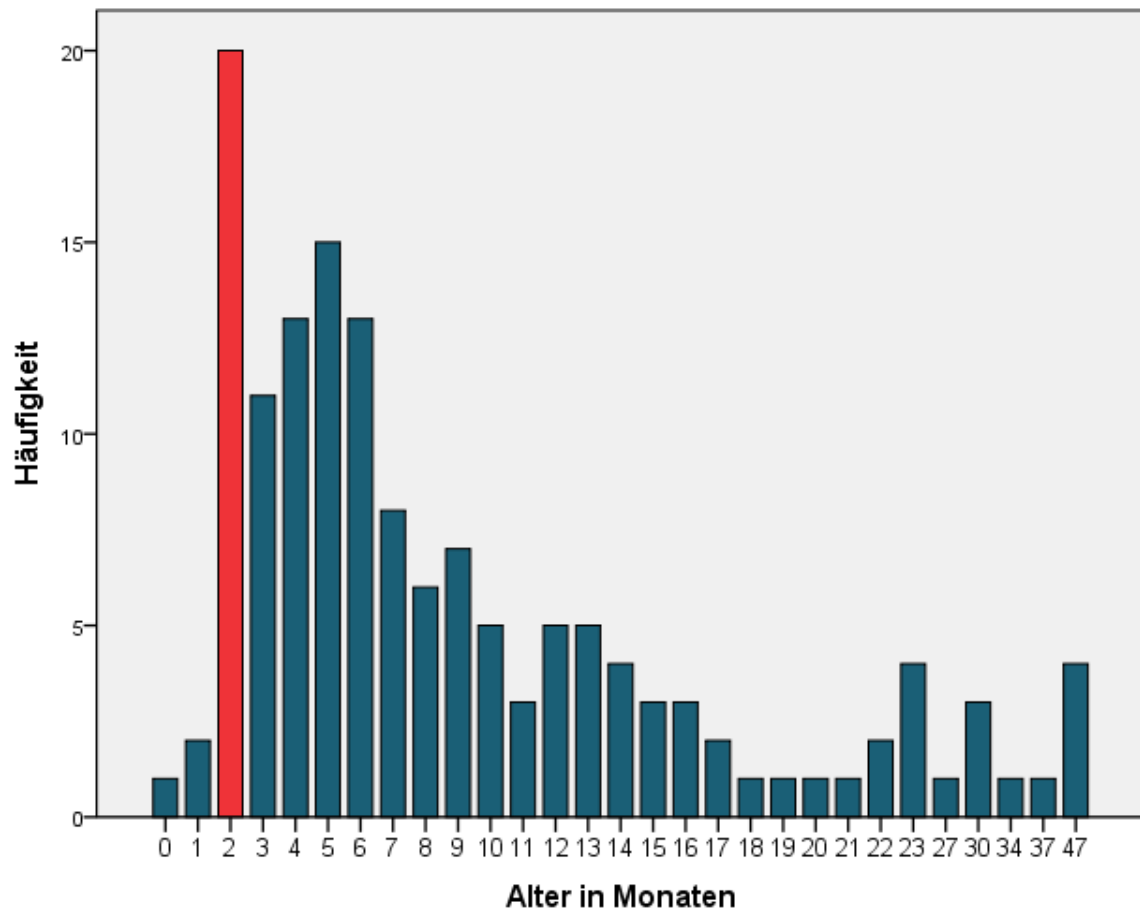


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Kinder nach dem Alter in Monaten

Von 146 Kindern erhielten 83 (56,8%) keine medikamentöse Therapie. 57 (39%) PatientInnen mussten mittels Protonenpumpenhemmern (Losec[®], Nexium[®]) behandelt werden. 5 (3,4%) Kindern wurde nur Ulcogant[®] verabreicht, ein (0,7%) Kind erhielt ein anderes Therapeutikum (Erythrocine[®]) (Abbildung 19).

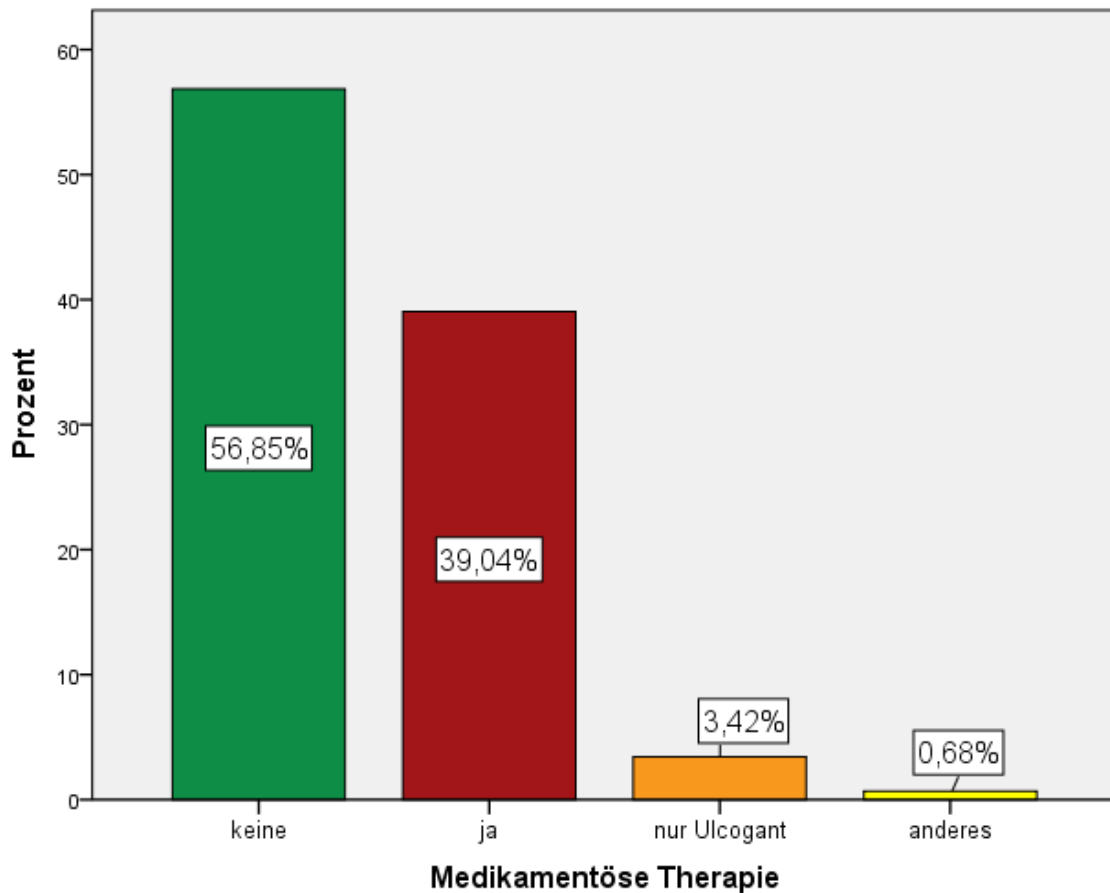


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der medikamentösen Therapie mittels PPI

4 (2,7%) PatientInnen wurden aufgrund eines hochgradigen, therapieresistenten GÖRs mittels laparoskopischer Fundoplikatio therapiert (Tabelle 9, Abbildung 20). Laut Patientenakte und postoperativer Nachfolgeuntersuchungen wurden alle Kinder unter 2 Jahren operiert und zeigten nach der Operation einen unauffälligen Impedanz-pH-Metrie-Befund.

		Operative Therapie		Gesamtsumme
		keine OP	OP: ja	
Altersgruppen	< 1 Jahr	107	2	109
	> 1 Jahr	35	2	37
Gesamtsumme		142	4	146

Tabelle 9: Einteilung operierter und nicht-operierter Kinder nach Altersgruppen

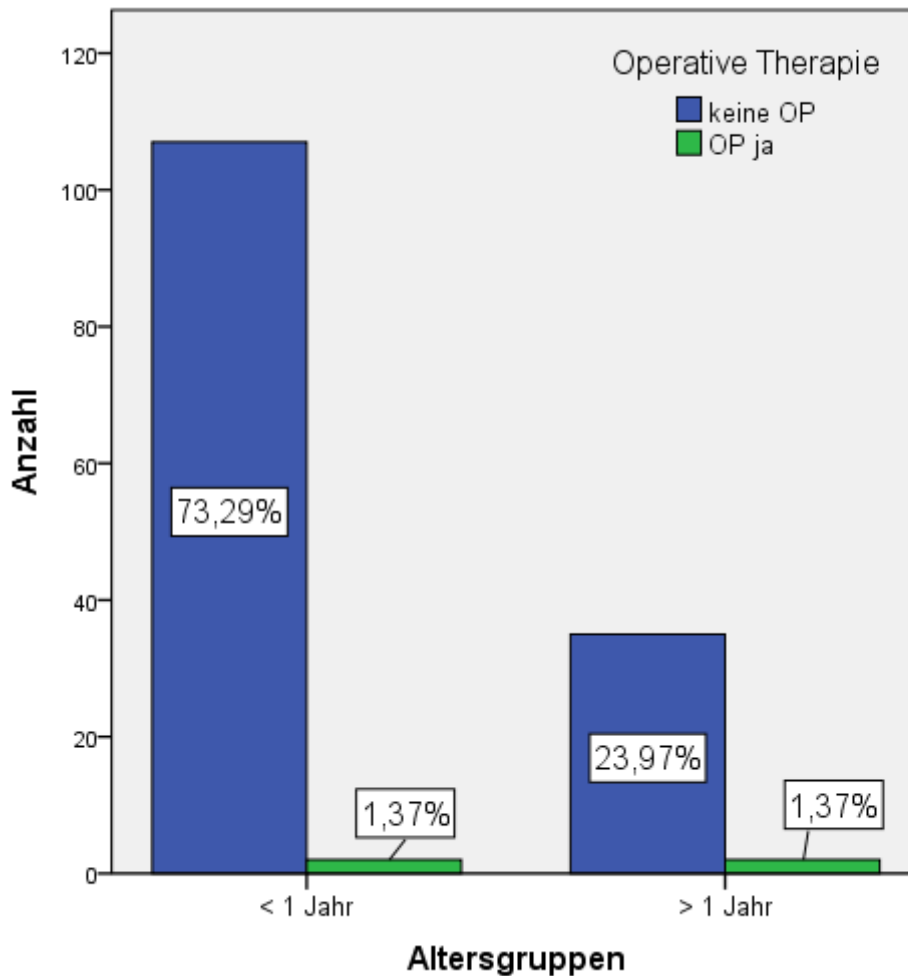


Abbildung 20: Anzahl der operierten/ nicht operierten Kinder nach Altersgruppen

5.2 Symptome

Von 146 Kindern wurden vor der Impedanz-ph-Metrie die bestehenden Symptome sowie deren Häufigkeit (kein, selten, gelegentlich störend, häufig störend, unerträglich) dokumentiert. Symptome, die nicht erhoben werden konnten, wurden als solche bezeichnet. Sowohl die Symptome bei der Erstuntersuchung, im Weiteren als Voruntersuchung (VU) bezeichnet, als auch die der Nachuntersuchung (nach 2 Jahren) (NU) werden in den folgenden Diagrammen veranschaulicht. Insgesamt

waren 112 PatientInnen – unabhängig von der Therapie – nach 2 Jahren beschwerdefrei (Tabelle 10).

	Häufigkeit	Prozent
Symptompersistenz	34	23,3
Symptomfreiheit	112	76,7
Gesamtsumme	146	100,0

Tabelle 10: Einteilung aller Kinder nach dem Bestehen der Symptome

5.2.1 Singultus

Während bei der VU bei 52 (35,6%) Kindern Singultus als Symptom angegeben wurde, litten bei der NU nur noch 5 (3,4%) PatientInnen daran (Abbildung 21, Abbildung 22).

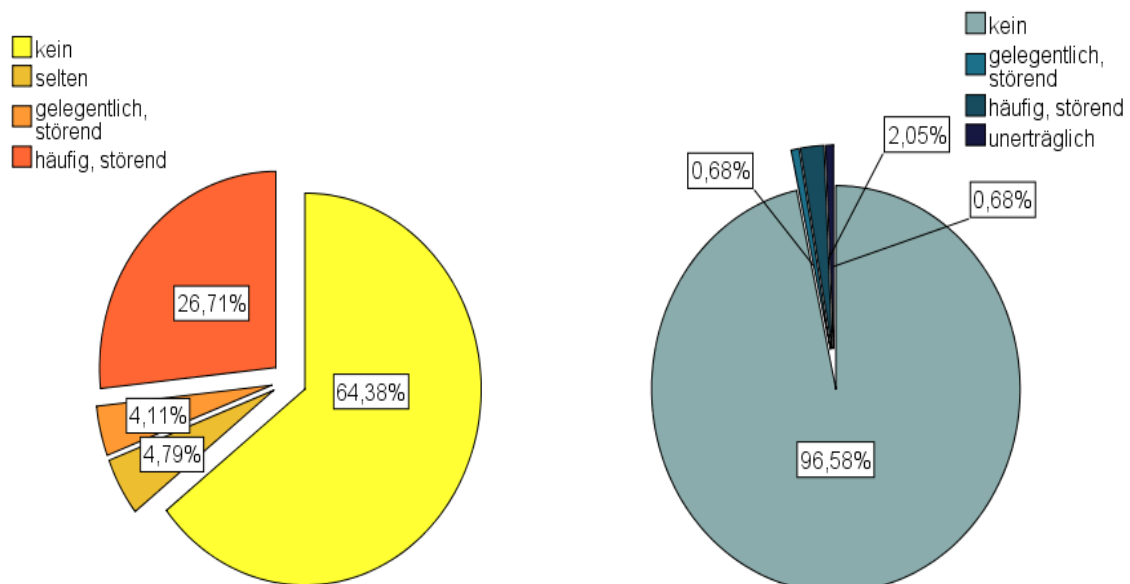


Abbildung 21: Singultus bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

Abbildung 22: Singultus bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.2 Spucken

70 (47,9%) Kinder litten bei der VU unter dem Symptom „Spucken“ (Abbildung 23). Bei der NU sank die Zahl auf 5 (3,4%) Betroffene (Abbildung 24).

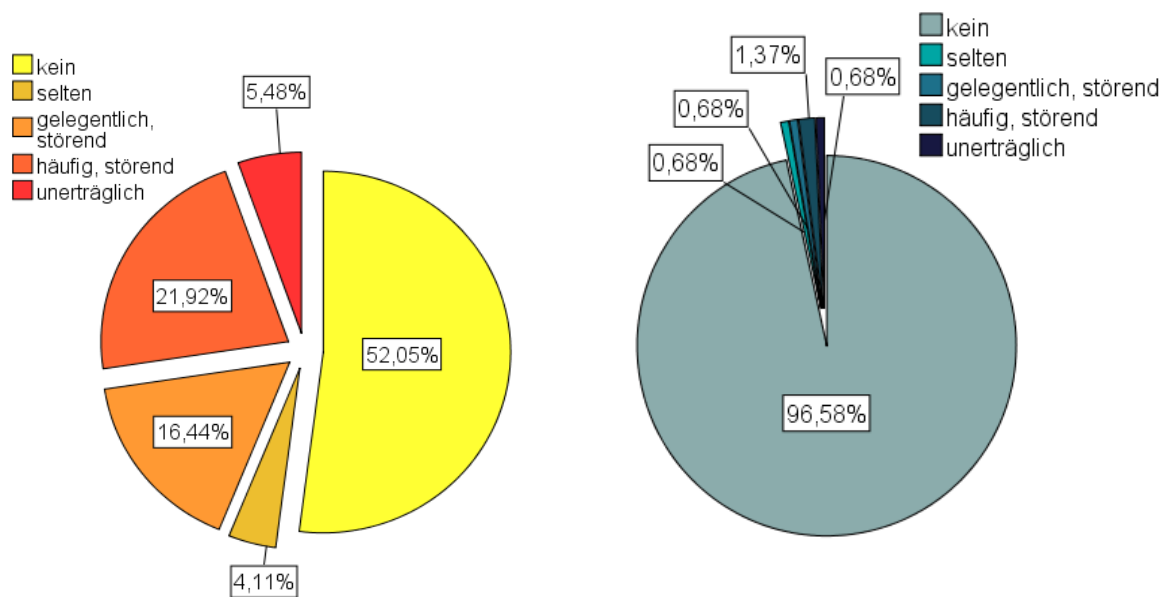


Abbildung 23: Spucken bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

Abbildung 24: Spucken bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.3 Aufstoßen

Bei 46 (31,5%) Kindern wurde in der VU das Symptom „Aufstoßen“ festgestellt (Abbildung 25). In der NU wurde nur noch bei 9 (6,2%) PatientInnen diese Beschwerde angegeben (Abbildung 26).

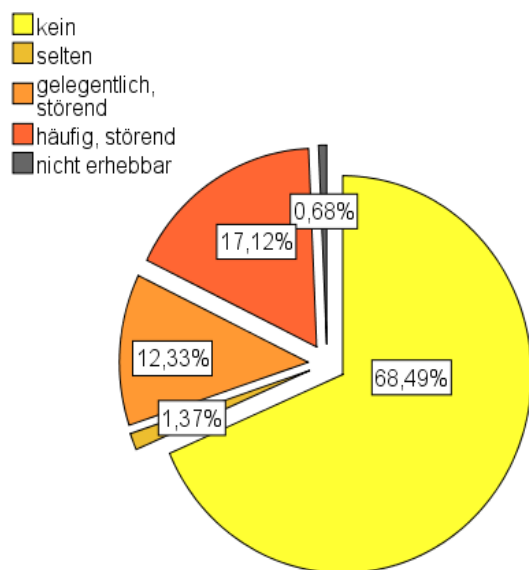


Abbildung 25: Aufstoßen bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

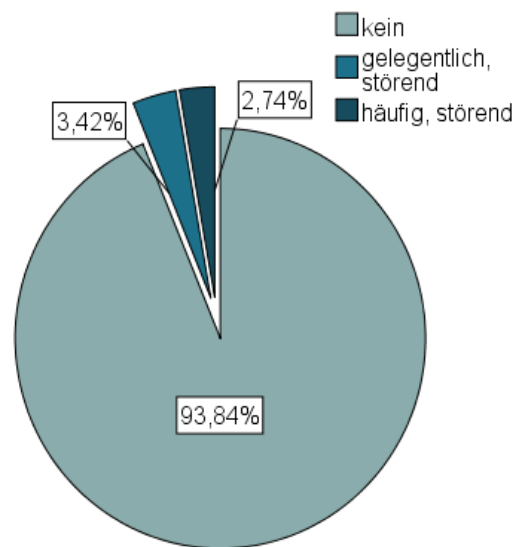


Abbildung 26: Aufstoßen bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.4 Erbrechen

Zum Zeitpunkt der VU litten 57 (39,0%) Kinder unter Erbrechen (Abbildung 27). In der NU wurde das Symptom „Erbrechen“ nur mehr bei 9 (6,2%) Kindern angegeben (Abbildung 28).

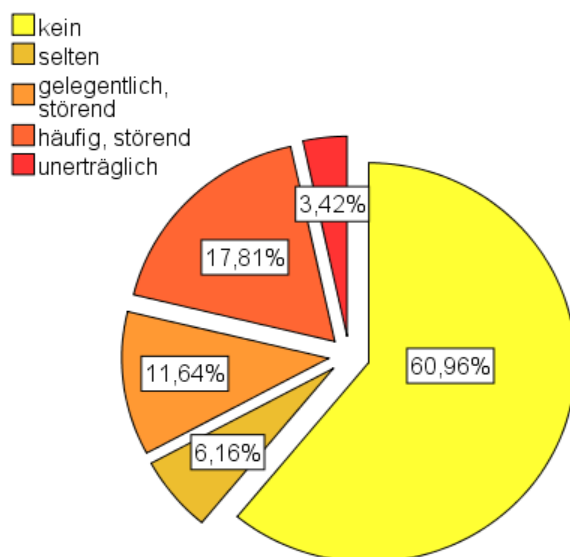


Abbildung 27: Erbrechen bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

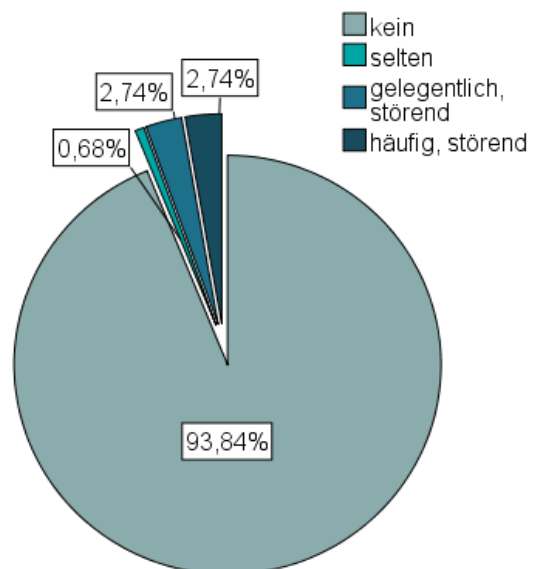


Abbildung 28: Erbrechen bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.5 Husten

Bei 37 (25,3%) Kindern wurde im Rahmen der VU „Husten“ als Symptom angegeben (Abbildung 29). In der NU waren nur noch 14 (9,6%) davon betroffen (Abbildung 30).

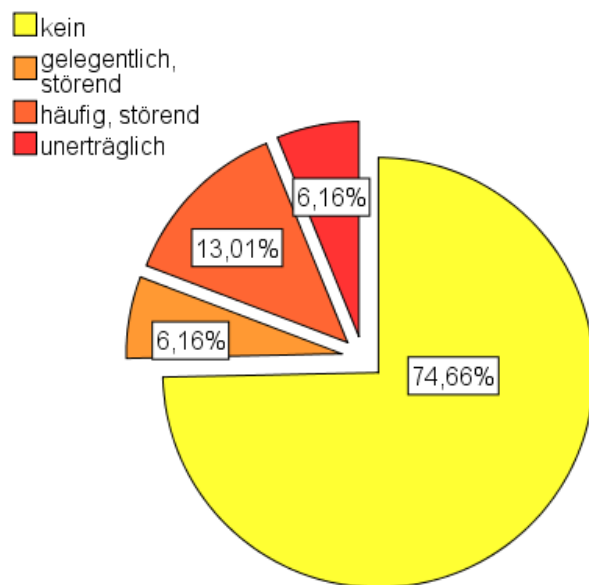


Abbildung 29: Husten bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

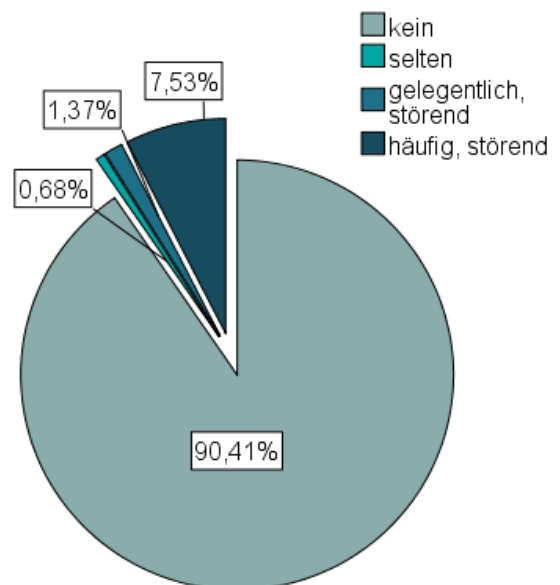


Abbildung 30: Husten bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.6 Unruhe

Zum Zeitpunkt der VU wurde angegeben, dass bei 30 (20,5%) Kindern Unruhe bestünde (Abbildung 31). In der NU waren nur mehr 7 (4,8%) der kleinen PatientInnen davon betroffen (Abbildung 32).

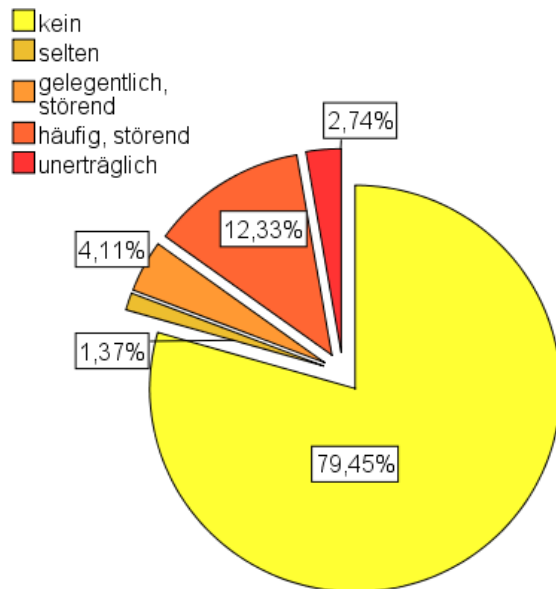


Abbildung 31: Unruhe bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

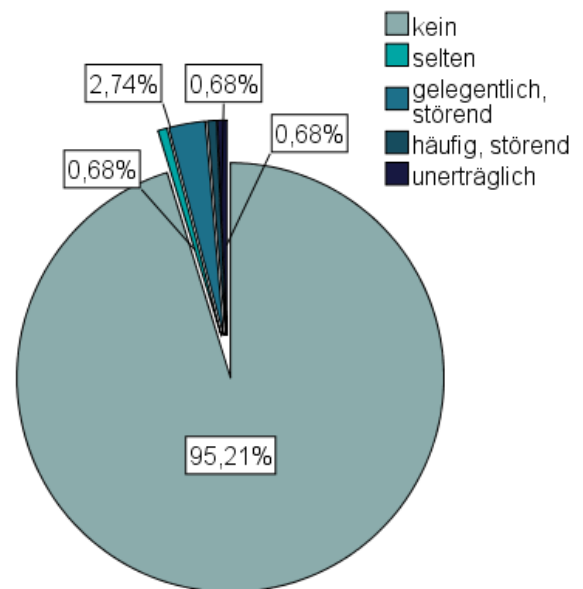


Abbildung 32: Unruhe bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.7 Übelkeit

In der VU wurde von 146 Kindern nur bei einem (0,7%) Kind „Übelkeit“ als Symptom angegeben (Abbildung 33). In der NU litt keiner der PatientInnen unter Übelkeit (Abbildung 34).

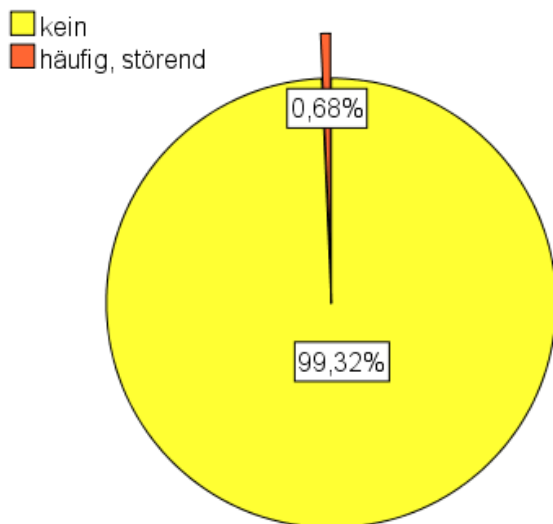


Abbildung 33: Übelkeit bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

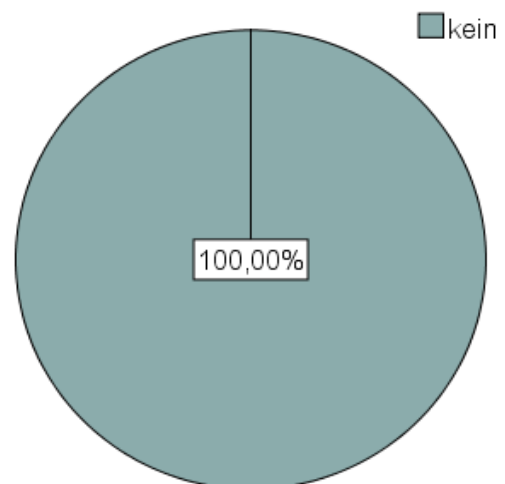


Abbildung 34: Übelkeit bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.8 Schreien

Bei 25 (17,1%) Kindern wurde in der VU „Schreien“ als Symptom dokumentiert (Abbildung 35). In der NU hatte sich die Anzahl auf ein (0,7%) Kind reduziert (Abbildung 36).

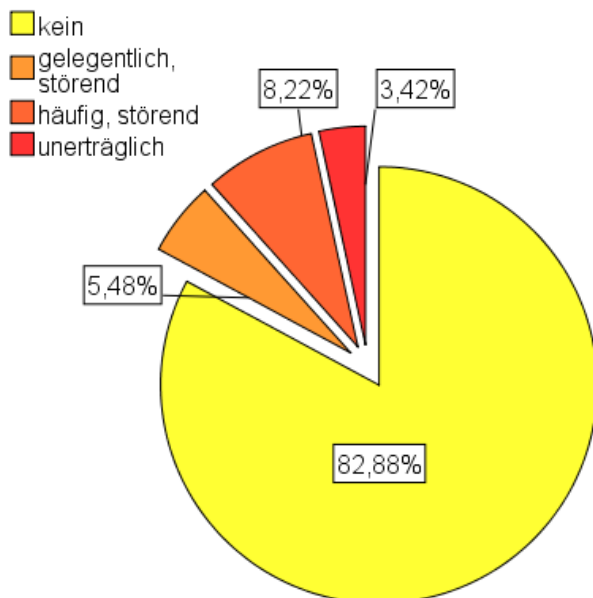


Abbildung 35: Schreien bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

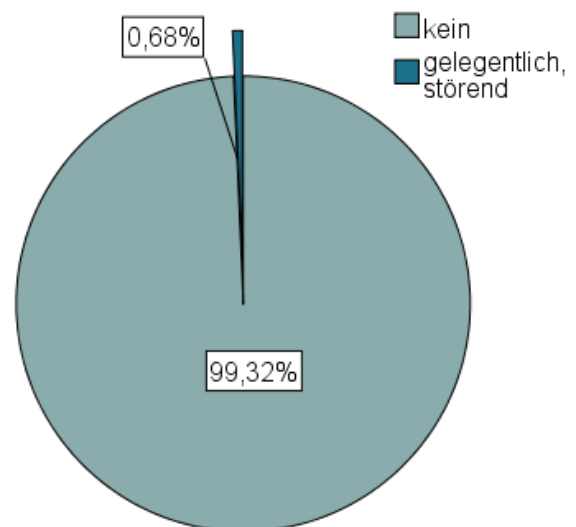


Abbildung 36: Schreien bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.9 Sodbrennen

Beim Symptom „Sodbrennen“ fällt auf, dass von den 146 Kindern nur zwei (1,4%) in der VU darunter gelitten haben (Abbildung 37). In der NU gab nur noch eines (0,7%) der zwei kleinen PatientInnen diese Beschwerde an (Abbildung 38).

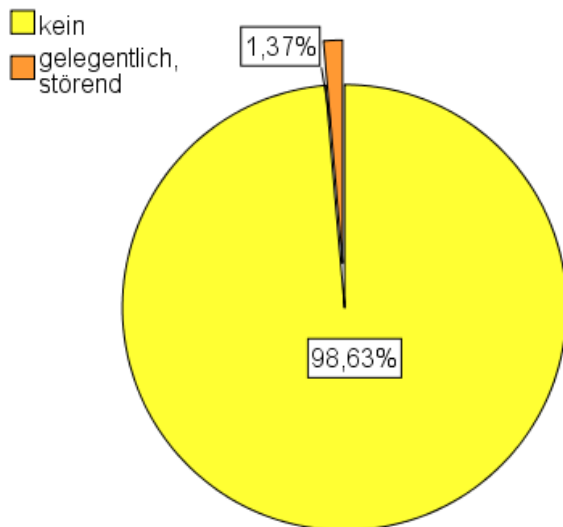


Abbildung 37: Sodbrennen bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

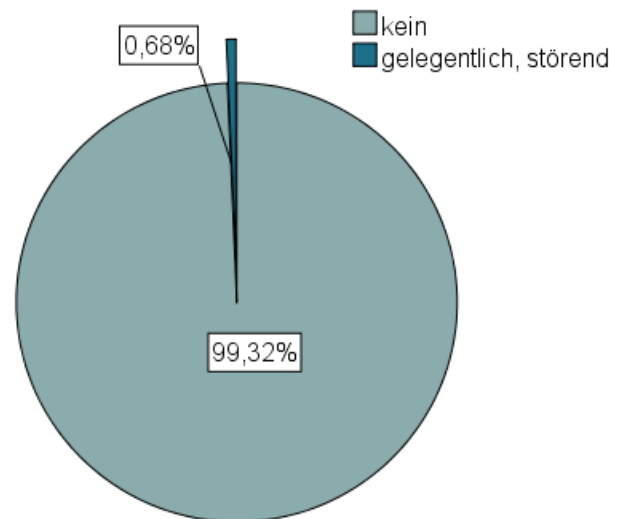


Abbildung 38: Sodbrennen bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.10 Trinkprobleme

Von 146 Kindern zeigten in der VU 23 (15,8%) Kinder Probleme beim Trinken (Abbildung 39). In der NU wies kein Kind Trinkprobleme auf (Abbildung 40).

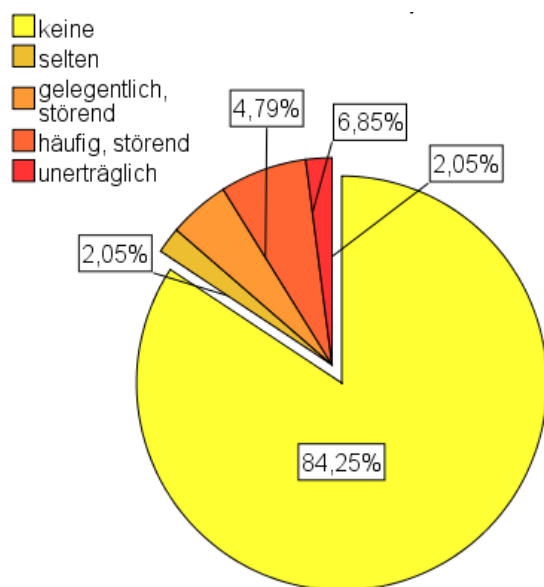


Abbildung 39: Trinkprobleme bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

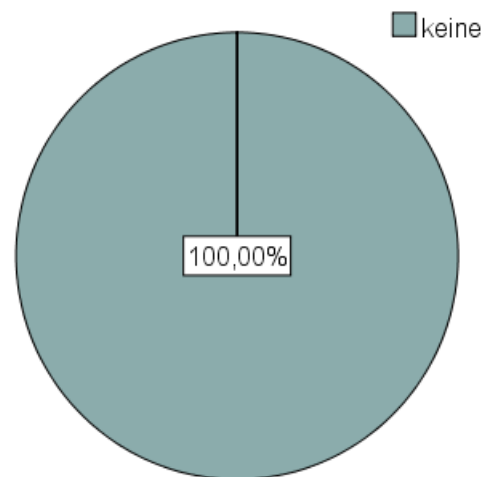


Abbildung 40: Trinkprobleme bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.11 Nahrungsverweigerung

Von 146 Kindern verweigerten 15 (10,3%) die Nahrungsaufnahme zum Zeitpunkt der VU (Abbildung 41). Nach zwei Jahren bestand nur noch bei 5 (3,4%) Kindern eine Nahrungsverweigerung (Abbildung 42).

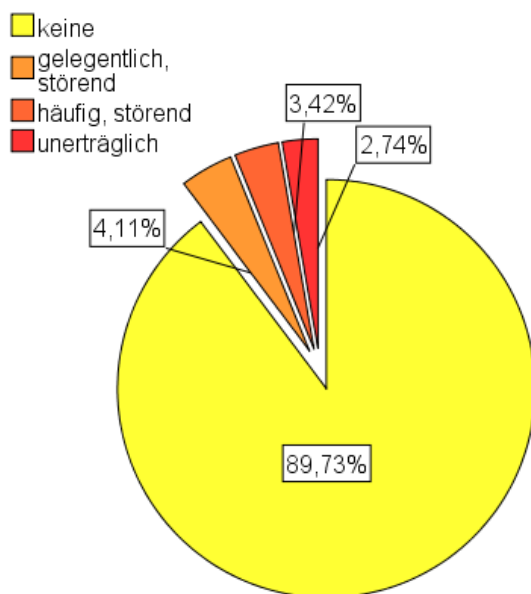


Abbildung 41: Nahrungsverweigerung bei VU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

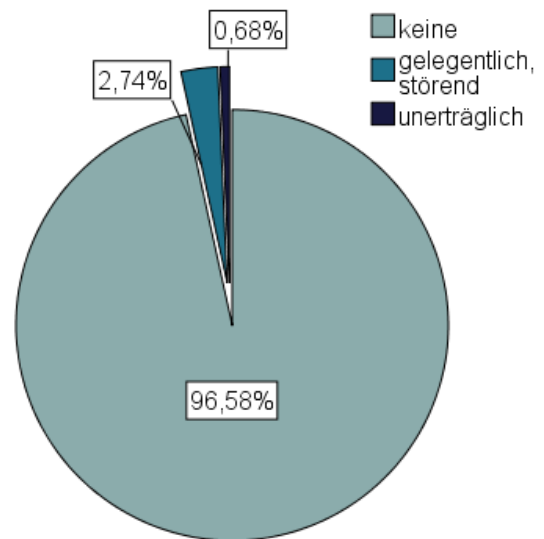


Abbildung 42: Nahrungsverweigerung bei NU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

5.2.12 Mundgeruch

Bei 32 (21,9%) Kindern wurde im Rahmen der VU ein Mundgeruch angegeben (Abbildung 43). In der NU bestand nur noch bei 5 (3,4%) der kleinen PatientInnen ein Mundgeruch (Abbildung 44).

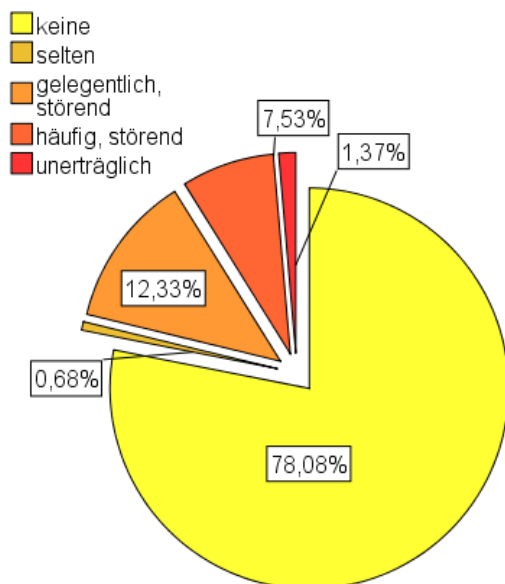


Abbildung 43: Mundgeruch bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

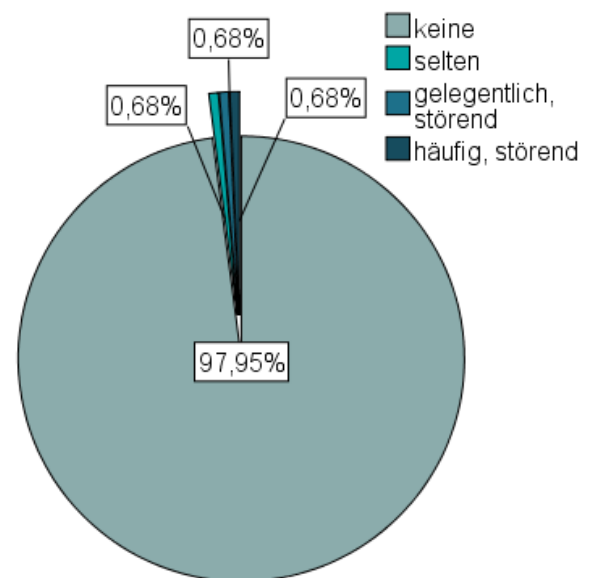


Abbildung 44: Mundgeruch bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.13 Unverträglichkeit von Speisen

In der VU wies keiner der PatientInnen eine Unverträglichkeit von Speisen auf (Abbildung 45). Erst in der NU wurde bei einem (0,7%) Kind eine Unverträglichkeit dokumentiert (Abbildung 46). Es handelt sich um eine Patientin, bei welcher im Alter von 2 Jahren eine genetisch getestete Lactose-Intoleranz diagnostiziert worden ist.

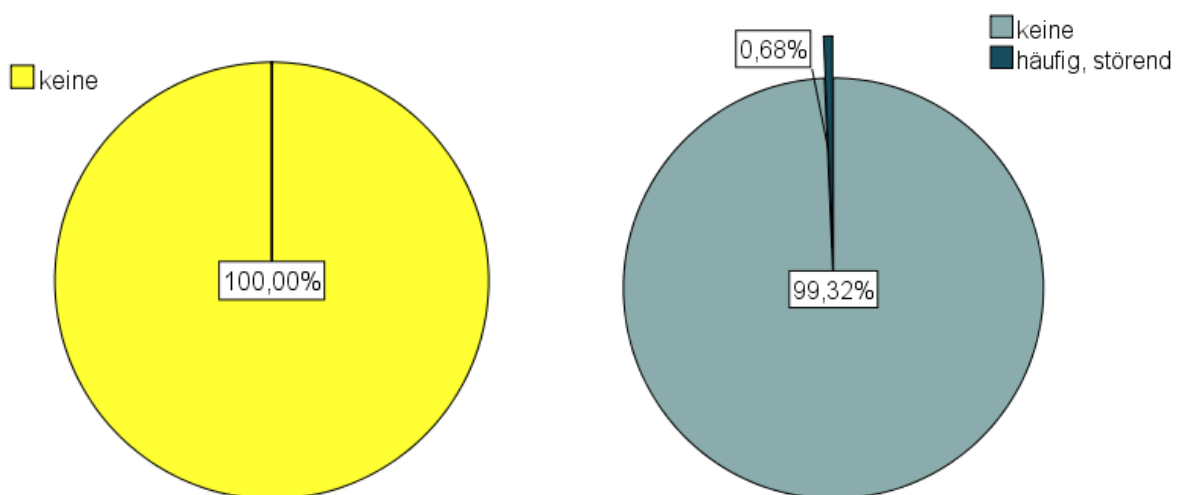


Abbildung 45: Unverträglichkeit von Speisen bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

Abbildung 46: Unverträglichkeit von Speisen bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.14 Schmerzen

Von 146 Kindern litten 33 (22,6%) im Rahmen der VU unter Schmerzen (Abbildung 47). In der NU waren nur noch 5 (3,4%) PatientInnen betroffen (Abbildung 48).

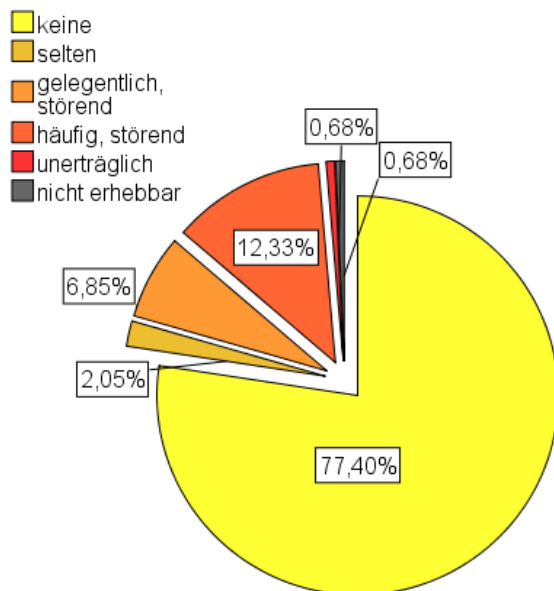


Abbildung 47: Schmerzen bei VU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

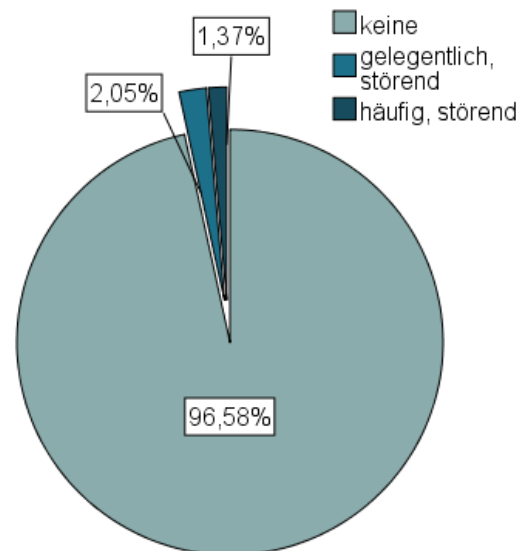


Abbildung 48: Schmerzen bei NU, aufgeteilt nach Häufigkeiten (%)

5.2.15 Schluckprobleme

Bei zwei (1,4%) Kindern wurden im Rahmen der VU Schluckprobleme dokumentiert (Abbildung 49). In der NU hatten ebenso zwei Kinder (1,4%) Probleme mit dem Schlucken (Abbildung 50). Bei beiden Patienten war das Schluckproblem neu aufgetreten. Bei einem Kind wurde als zweite diagnostische Maßnahme eine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt, welche einen negativen Befund lieferte. Bei dem anderen Patient wurde anamnestisch ein nachts vermehrtes Nachschlucken vor allem nach dem Genuss von süßen Nahrungsmitteln dokumentiert.

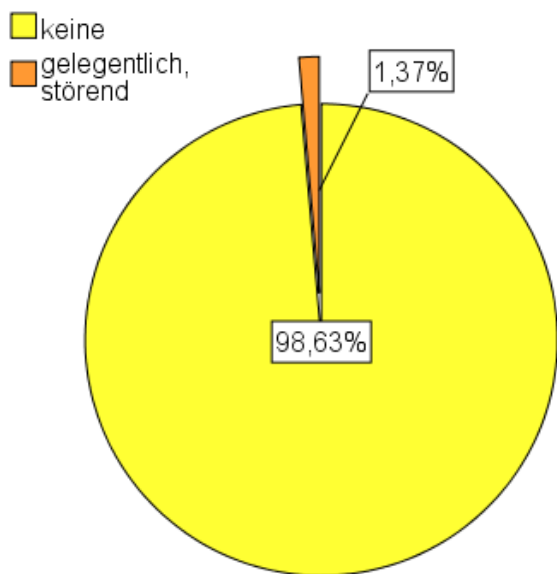


Abbildung 49: Schluckprobleme bei VU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

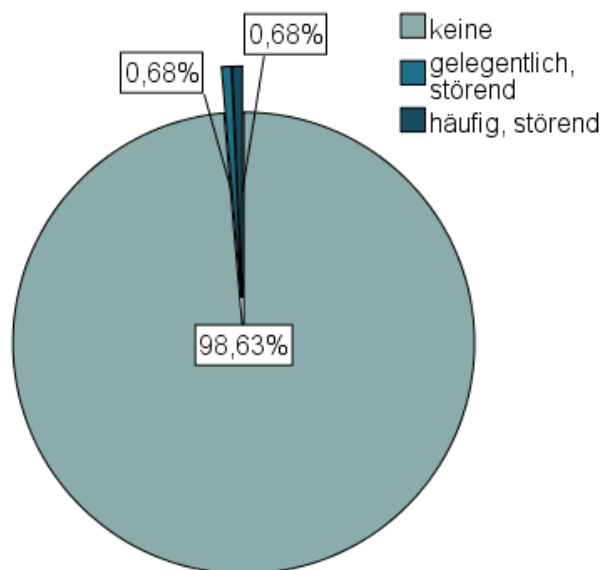


Abbildung 50: Schluckprobleme bei NU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

5.2.16 Aggression

Sowohl bei der VU als auch bei der NU wurde bei einem (0,7%) Kind das Symptom „Aggression“ dokumentiert (Abbildung 51 – 52).

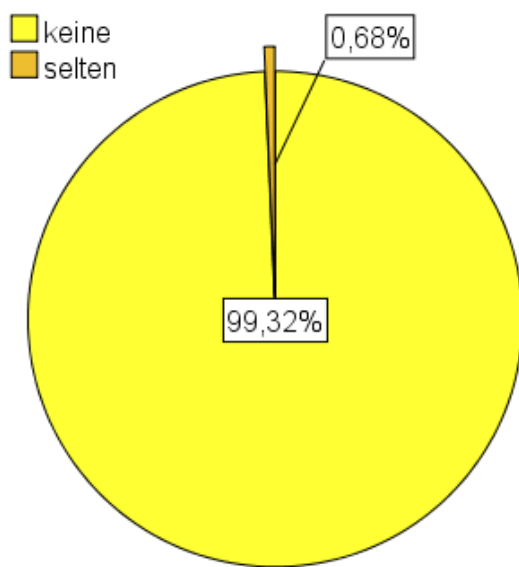


Abbildung 51: Aggression bei VU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

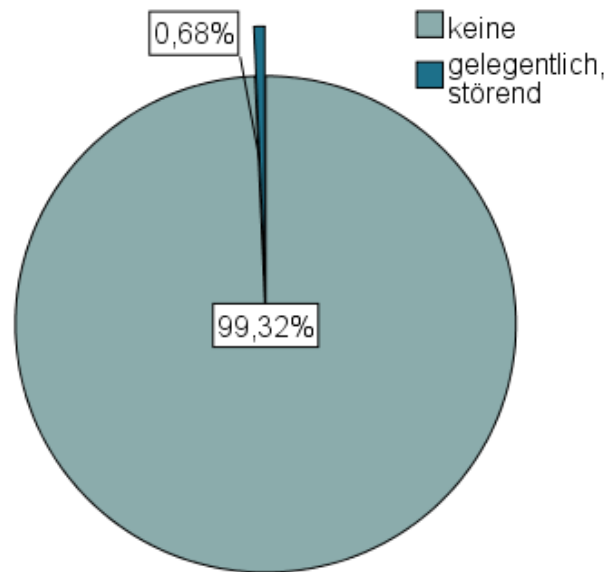


Abbildung 52: Aggression bei NU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

5.2.17 Würgen

In der VU wurde bei 6 (4,1%) Kindern das Symptom „Würgen“ angegeben (Abbildung 53). In der NU kam „Würgen“ bei keinem Kind vor (Abbildung 54).

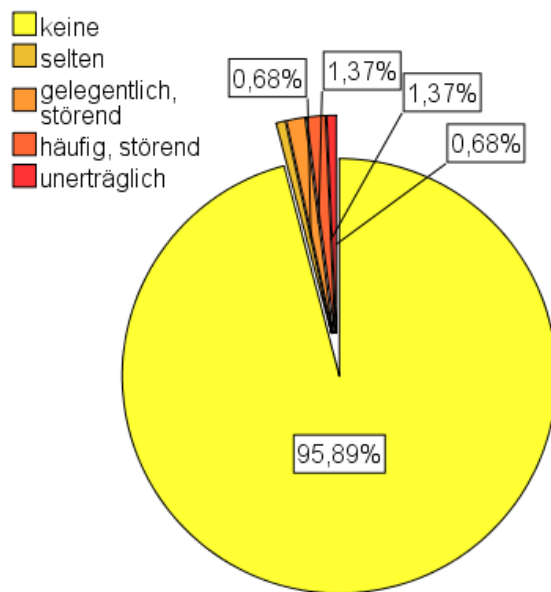


Abbildung 53: Würgen bei VU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

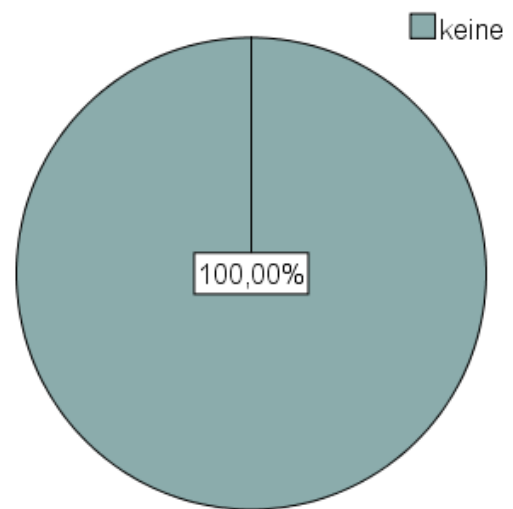


Abbildung 54: Würgen bei NU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

5.2.18 Obstipation

Zum Zeitpunkt der VU waren von 146 Kindern 4 (2,7%) obstipiert (Abbildung 55). In der NU litten nur noch zwei (1,4%) PatientInnen unter Verstopfung (Abbildung 56).

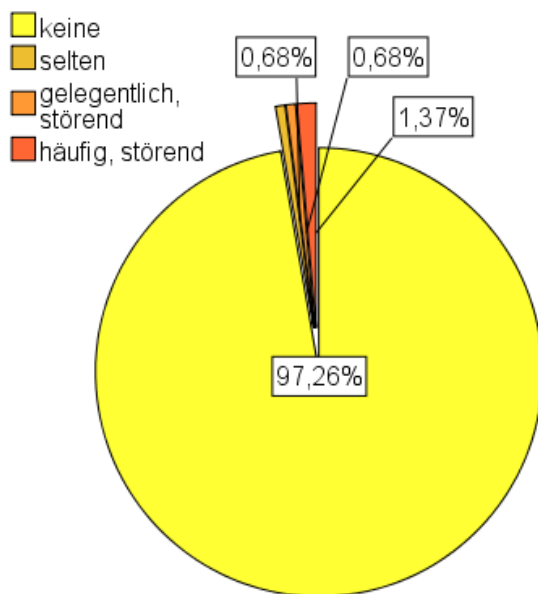


Abbildung 55: Obstipation bei VU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

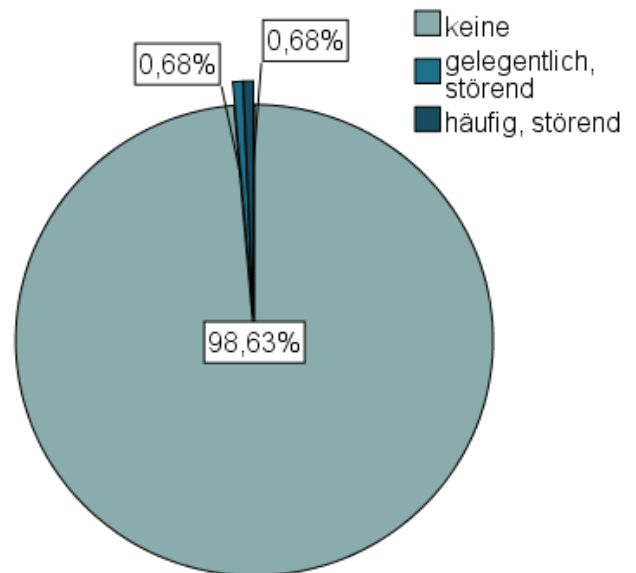


Abbildung 56: Obstipation bei NU, aufgeteilt in Häufigkeiten (%)

5.3 Ergebnisse der Impedanz-pH-Metrie

Die Impedanz-pH-Metrie-Werte wurden nach Kolmogorow-Smirnow auf eine Normalverteilung geprüft. Aufgrund einer Nicht-Normalverteilung wurde für die weiteren statistischen Analysen ein nicht parametrischer Test für zwei unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-U-Test[®]) verwendet. Eine statistische Signifikanz war bei einem p-Value < 0,05 gegeben.

5.3.1 Impedanz-pH-Metrie-Werte von operierten und nicht operierten Kindern

Von 146 Kindern wurden 4 Kinder operiert. Davon waren zwei Kinder unter einem Jahr und 2 Kinder über einem Jahr. Von den nicht-operierten Kindern waren 107 jünger als ein Jahr und 35 älter (Tabelle 11).

		Operative Therapie		Gesamtsumme
		keine OP	OP: ja	
Altersgruppen	< 1 Jahr	107	2	109
	> 1 Jahr	35	2	37
Gesamtsumme		142	4	146

Tabelle 11: Einteilung operierter und nicht-operierter Kinder nach ihrem Alter

Die untersuchten Kinder wurden hinsichtlich ihrer MII und der Durchführung operativer Maßnahmen miteinander verglichen. Operierte Kinder zeigten eine deutlich signifikant höhere saure Bolusexpositionszeit (sBEZ; Mittelwert: 1,8% im Gesamten versus 0,8% im Gesamten) sowie eine höhere gesamte Bolusexpositionszeit (gBEZ; Mittelwert: 2,9% im Gesamten versus 1,7% im Gesamten) gegenüber nicht-operierten PatientInnen (Tabelle 12, Abbildung 57 - 58). Alle anderen MII-

Werte lieferten kein signifikantes Ergebnis. Eine ausführliche Tabelle mit allen Parametern befindet sich im Anhang II. Die operierten Kinder wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine OP	OP	keine OP	OP	keine OP	OP
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,253	2,300	0,337	1,400	0,802	1,750
Minimum	0,0	1,3	0,0	0,1	0,0	0,9
Maximum	5,0	4,0	4,5	4,7	3,1	3,2
p-Value	n.s.		n.s.		<0,05	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,764	4,725	0,607	1,525	1,657	2,850
Minimum	0,0	2,9	0,0	0,2	0,1	1,7
Maximum	8,1	8,1	4,6	4,7	5,4	3,9
p-Value	n.s.		n.s.		<0,05	

Tabelle 12: Impedanz-pH-Metrie-Werte von operierten und nicht-operierten Kindern (signifikant bei $p < 0,05$);

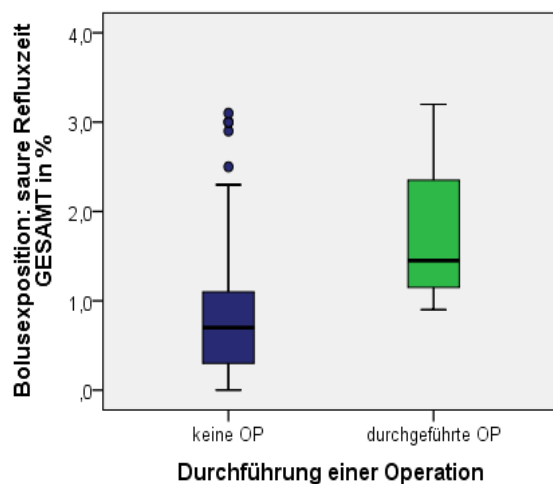


Abbildung 57: sBEZ gesamt: Vergleich von nicht-operierten zu operierten Kindern, ($p < 0,05$)

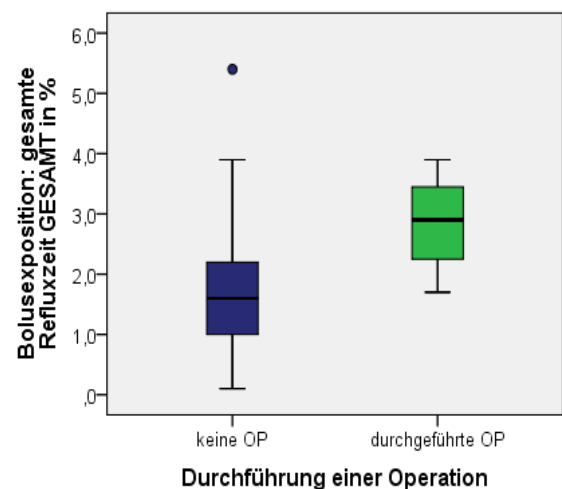


Abbildung 58: gBEZ gesamt: Vergleich von nicht-operierten zu operierten Kindern, ($p < 0,05$)

5.3.2 Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kindern aufgeteilt nach Altersgruppen

Anschließend wurden die 142 nicht-operierten Kinder nach ihrem Alter zum Zeitpunkt der MII in zwei Gruppen (Alter < 1 Jahr, Alter > 1 Jahr) eingeteilt (Tabelle 13, Abbildung 59) und miteinander verglichen. Von diesen PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Impedanz-pH-Metrie 107 jünger und 35 älter als ein Jahr.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
Gültig < 1 Jahr	107	75,4	75,4
> 1 Jahr	35	24,6	100,0
Gesamtsumme	142	100,0	

Tabelle 13: Verteilung nicht-operierter Kinder nach Altersgruppen

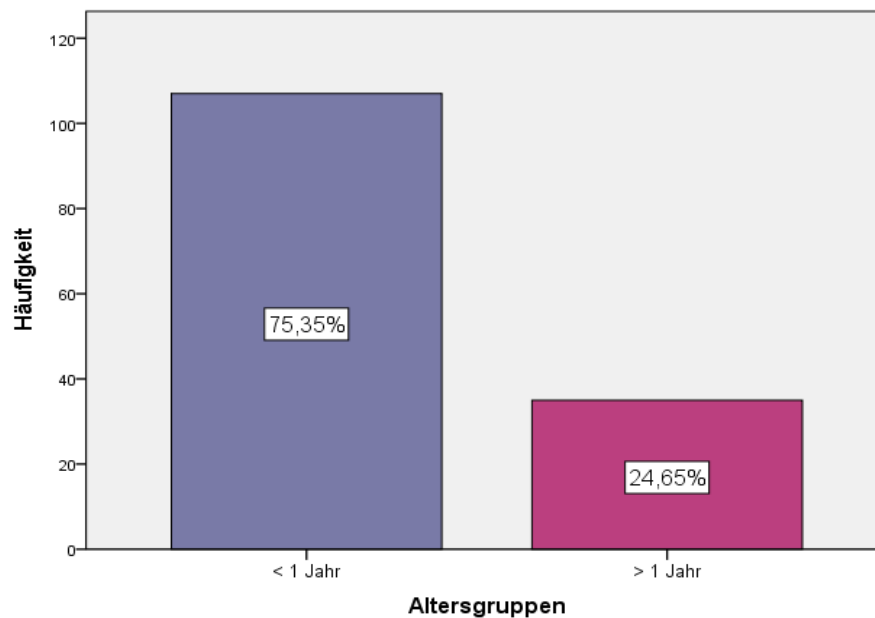


Abbildung 59: Verteilung nicht-operierter Kinder nach Altersgruppen

Die Ergebnisse, die einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen lieferten, sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 14, Abbildung 60 - 66) dargestellt. Kinder unter einem Jahr (Ki<1a) zeigten eine höhere nicht-saure Bolusexpositionszeit (nBEZ; Mittelwert: 1,8% aufrecht, 0,3% im Schlaf und 0,97 % im Gesamten versus 0,8% aufrecht, 0,1% im Schlaf und 0,5% im Gesamten). Außerdem hatten Ki<1a auch eine höhere gBEZ (Mittelwert: 2,99% aufrecht, 0,6% im Schlaf und 1,7 % im Gesamten versus 2,1% aufrecht, 0,5% im Schlaf und 1,4% im Gesamten). PatientInnen über einem Jahr (Ki>1a) hatten eine längere mediane Bolus-Clearance-Zeit (mBCZ) im Gesamten (Mittelwert: 18,3 sec versus 15,6 sec). Eine Tabelle mit den gesamten Parametern findet sich im Anhang III.

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	< 1 Jahr	> 1 Jahr	< 1 Jahr	> 1 Jahr	< 1 Jahr	> 1 Jahr
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,751	0,809	0,313	0,149	0,973	0,509
Untergrenze*	1,513	0,566	0,225	0,044	0,835	0,347
Obergrenze*	1,989	1,051	0,400	0,253	1,111	0,670
Minimum	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	5,8	2,4	3,3	1,2	4,2	1,6
p-Value	<0,05		<0,05		<0,05	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,986	2,114	0,646	0,494	1,748	1,391
Untergrenze*	2,687	1,642	0,516	0,199	1,567	1,043
Obergrenze*	3,285	2,586	0,776	0,790	1,928	1,740
Minimum	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
Maximum	8,1	5,3	3,7	4,6	5,4	3,8
p-Value	<0,05		<0,05		<0,05	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	16,130	17,240	17,400	25,740	15,550	18,320
Untergrenze*	15,100	15,000	13,700	11,390	14,650	15,540
Obergrenze*	17,170	19,470	21,110	40,080	16,450	21,110
Minimum	7,0	9,0	0,0	0,0	8,0	9,0
Maximum	35,0	44,0	148,0	211,0	33,0	45,0
p-Value	n.s.		n.s.		<0,05	

Tabelle 14: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kinder aufgeteilt nach Altersgruppen, (signifikant bei $p < 0,05$); * 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

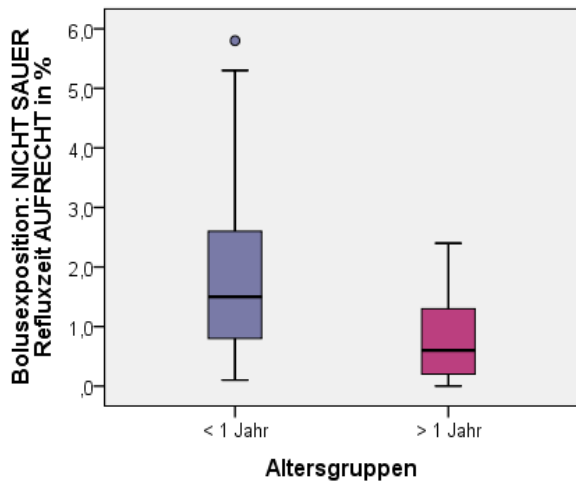


Abbildung 60: nBEZ aufrecht: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

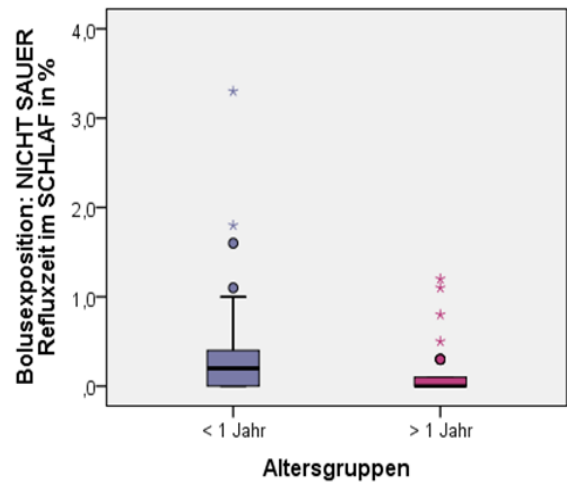


Abbildung 61: nBEZ im Schlaf: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

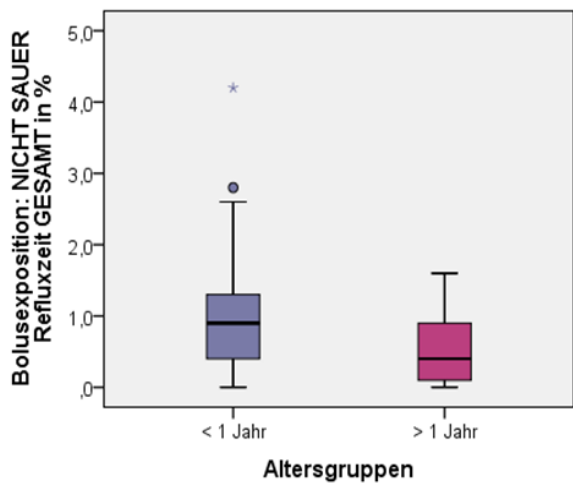


Abbildung 62: nBEZ gesamt: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

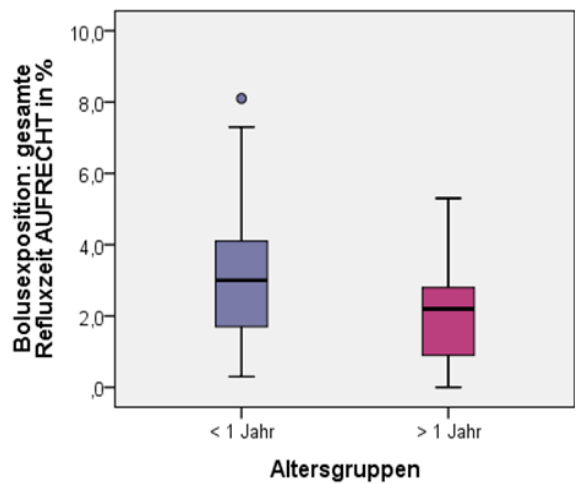


Abbildung 63: gBEZ aufrecht: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

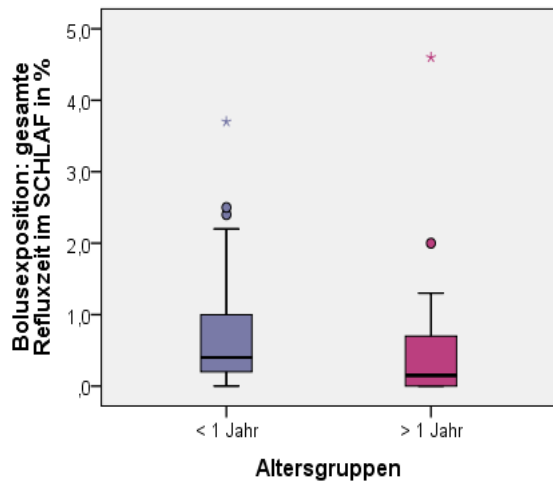


Abbildung 64: gBEZ im Schlaf: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

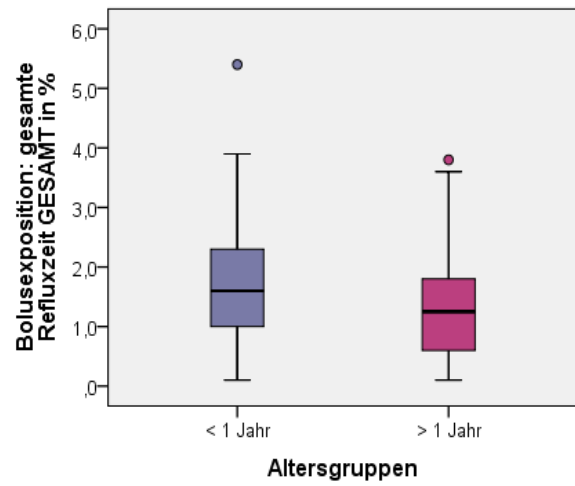


Abbildung 65: gBEZ gesamt: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

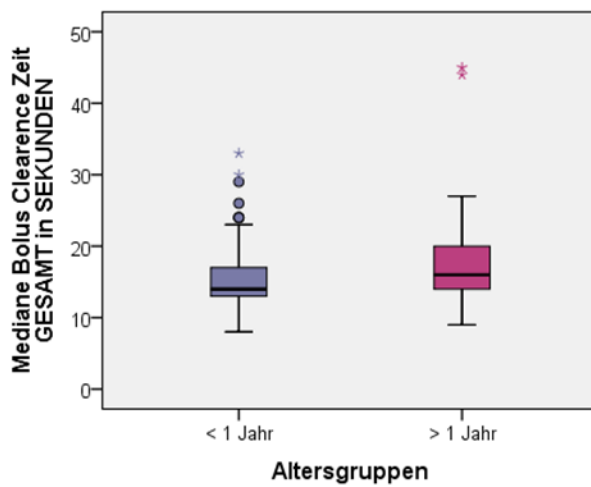


Abbildung 66: mBCZ gesamt: Vergleich nach Altersgruppen, ($p < 0,05$)

5.3.3 Impedanz-pH-Metrie-Werte bei nicht- operierten Kindern aufgeteilt nach dem Bestehen von Symptomen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (nach 2 Jahren)

142 Kinder wurden nach dem Bestehen ihrer Symptome zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung aufgeteilt (Tabelle 15, Abbildung 67). Nach 2 Jahren litten 33 Kinder unter persistierenden Symptomen. 109 waren symptomfrei.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
Symptompersistenz	33	23,2	23,2
Symptomfreiheit	109	76,8	100,0
Gesamtsumme	142	100,0	

Tabelle 15: Kinder aufgeteilt nach dem Bestehen ihrer Symptome

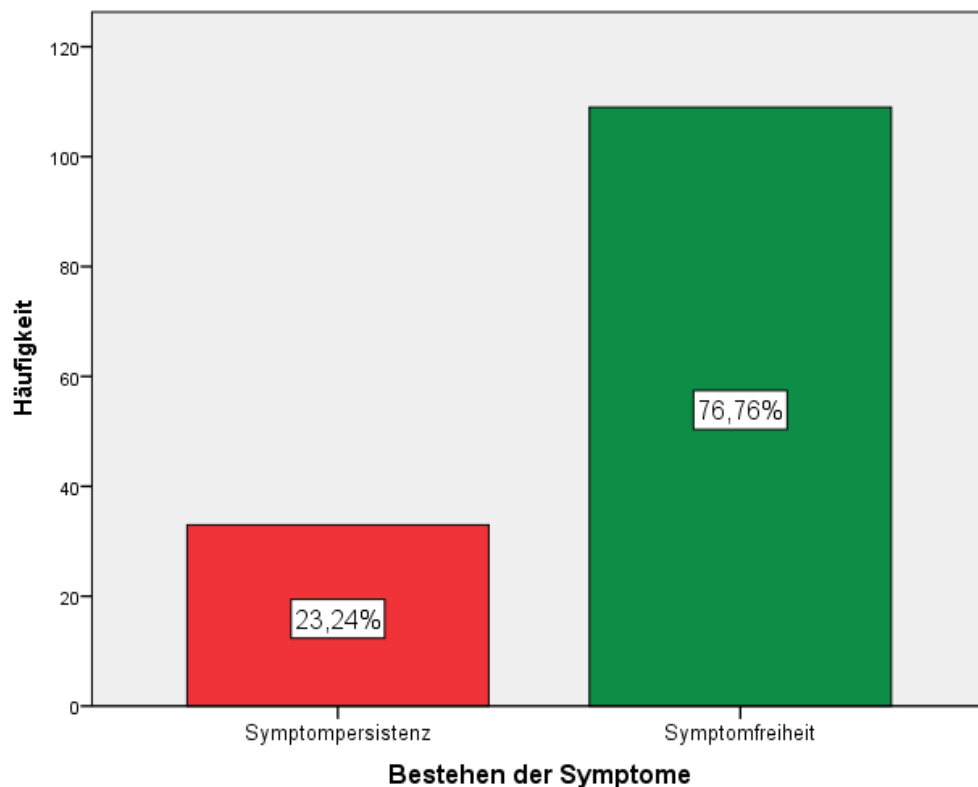


Abbildung 67: Kinder verglichen nach dem Bestehen ihrer Symptome

Danach wurden die Kinder zusätzlich nach Altersgruppen (Alter < 1 Jahr, Alter > 1 Jahr) aufgeteilt (Tabelle 16, Abbildung 68 - 69). 26 Kinder (24,3%) unter einem Jahr hatten nach 2 Jahren persistierende Symptome, 81 (75,7%) waren symptomfrei. 7 über einem Jahr alte PatientInnen (20,0%) litten unter Beschwerden, 28 (80,0%) zeigten keine Symptome.

Altersgruppen und Bestehen von Symptomen

		Symptome		Gesamtsumme
		Symptompersistenz	Symptomfreiheit	
Altersgruppen	< 1 Jahr	26	81	107
	> 1 Jahr	7	28	35
Gesamtsumme		33	109	142

Tabelle 16: Kinder verglichen nach Altersgruppen und dem Bestehen ihrer Symptome

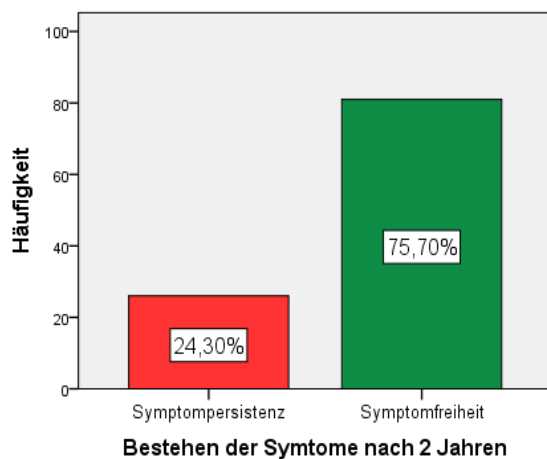


Abbildung 68: KI < 1a nach dem Bestehen ihrer Symptome

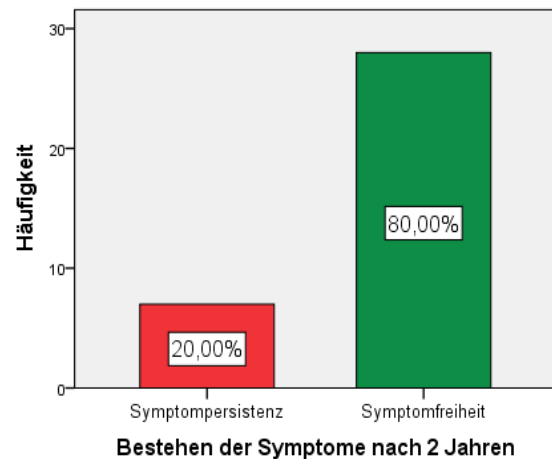


Abbildung 69: KI > 1a nach dem Bestehen ihrer Symptome

5.3.3.1 Kinder < 1 Jahr

Die folgende Tabelle zeigt die Impedanz-pH-Metrie-Ergebnisse für Ki<1a. Eine statistische Signifikanz zwischen den symptomfreien Kindern und denen mit persistierenden Symptomen war bei folgenden Parametern gegeben (Tabelle 17, Abbildung 70 - 71). Die kleinen PatientInnen mit Symptomen (Ki<1a, sy+) zeigten gegenüber symptomfreien Kindern (Ki<1a, sy-) eine verlängerte mBCZ (Mittelwert: 22,0 sec im Schlaf und 16,7 sec im Gesamten versus 15,96 sec im Schlaf und 15,2 sec im Gesamten. Eine Tabelle mit den gesamten Werten ist im Anhang IV zu finden.

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	Symptome	Symptomfreiheit	Symptome	Symptomfreiheit	Symptome	Symptomfreiheit
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	16,91	15,89	22,04	15,96	16,7	15,19
Untergrenze*	14,99	14,66	14,28	11,7	15,21	14,1
Obergrenze*	18,83	17,12	29,8	20,22	18,18	16,28
Minimum	12,0	7,0	6,0	0,0	13,0	8,0
Maximum	27,0	35,0	77,0	148,0	26,0	33,0
p-Value	n.s.		<0,05		<0,05	

Tabelle 17: Impedanz-pH-Metrie-Werte Ki<1a aufgeteilt nach dem Bestehen der Symptome, (signifikant bei $p < 0,05$); * 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

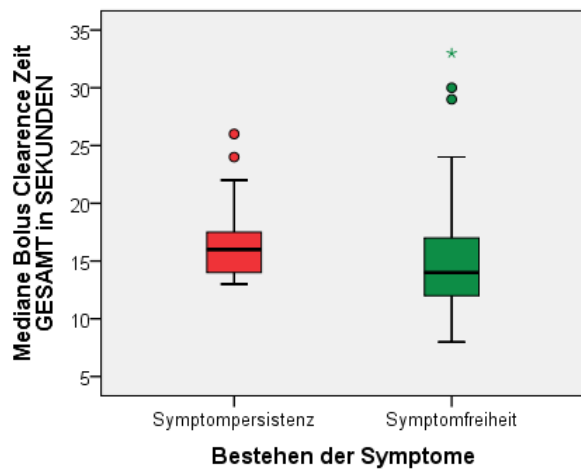


Abbildung 70: mBCZ im Schlaf, Vergleich Ki<1a nach Symptomen, ($p < 0,05$)

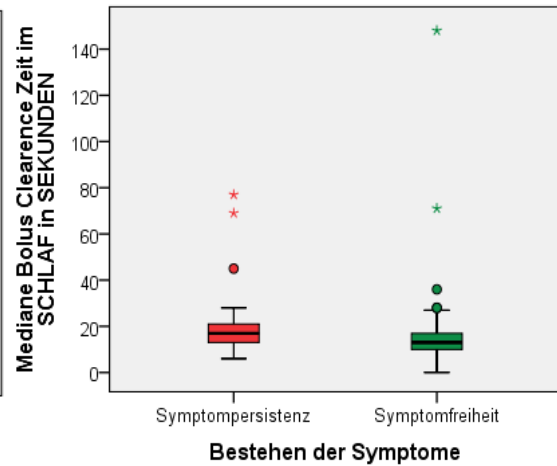


Abbildung 71: mBCZ gesamt, Vergleich Ki<1a nach Symptomen, ($p < 0,05$)

5.3.3.2 Kinder > 1 Jahr

Ki>1a wurden hinsichtlich des Bestehens ihrer Symptome miteinander verglichen. Es gab keine statistische Signifikanz in allen Impedanz-pH-Metrie-Werten zwischen den symptomfreien Kindern (Ki>1a, sy-) und denen mit persistierenden Symptomen (Ki>1a, sy+), d.h. Ki>1a unterschieden sich hinsichtlich dem Bestehen von Symptomen nicht. Eine Tabelle mit den gesamten Werten ist im Anhang V zu finden.

5.3.4 Impedanz-pH-Metrie-Werte bei nicht- operierten, symptomfreien Kindern aufgeteilt nach Durchführung einer medikamentösen Therapie

Im nächsten Schritt wurden die Impedanz-pH-Metrie-Werte der Kinder hinsichtlich der Durchführung einer medikamentösen Therapie und dem Bestehen von Symptomen miteinander verglichen (Tabelle 18). 14 Ki<1a zeigten ohne medikamentöse Therapie eine Symptompersistenz, 48 waren symptomfrei. Bei Ki>1a ohne Medikation hatten 3 Beschwerden, 18 gaben keine Symptome an. 12 medikamentös therapierte Ki<1a hatten auch nach 2 Jahren Symptome, 33 waren symptomfrei. Bei Ki>1a mit Medikation zeigten 4 eine Symptompersistenz, 10 waren beschwerdefrei.

Durchführung einer Therapie und Altersgruppe und Bestehen von Symptomen

Therapie			Bestehen von Symptomen		Gesamtsumme
			Symptompersistenz	Symptomfreiheit	
keine Therapie	Altersgruppen	< 1 Jahr	14	48	62
		> 1 Jahr	3	18	21
	Gesamtsumme		17	66	83
Therapie (PPI oder anderes)	Altersgruppen	< 1 Jahr	12	33	45
		> 1 Jahr	4	10	14
	Gesamtsumme		16	43	59
Gesamtsumme	Altersgruppen	< 1 Jahr	26	81	107
		> 1 Jahr	7	28	35
	Gesamtsumme		33	109	142

Tabelle 18: Kinder aufgeteilt nach Durchführung einer medikamentösen Therapie, nach Altersgruppe und Bestehen von Symptomen

Im Anschluss wurden die nach 2 Jahren symptomfreien Kinder nach Altersgruppen und Durchführung einer Therapie aufgeschlüsselt (Tabelle 19, Abbildung 72 – 73). Von diesen Kindern wurden 48 der Ki<1a nicht medikamentös therapiert, 33 erhielten ein Medikament. Von den Ki>1a wurden 18 nicht medikamentös behandelt, 10 bekamen ein Medikament.

Altersgruppen und Therapie

		Therapie		Gesamtsumme
		keine Therapie	Therapie (PPI oder anderes)	
Altersgruppen	< 1 Jahr	48	33	81
	> 1 Jahr	18	10	28
Gesamtsumme		66	43	109

Tabelle 19: Die Anzahl symptomfreier Kinder aufgeteilt nach Altersgruppe und Durchführung einer medikamentösen Therapie

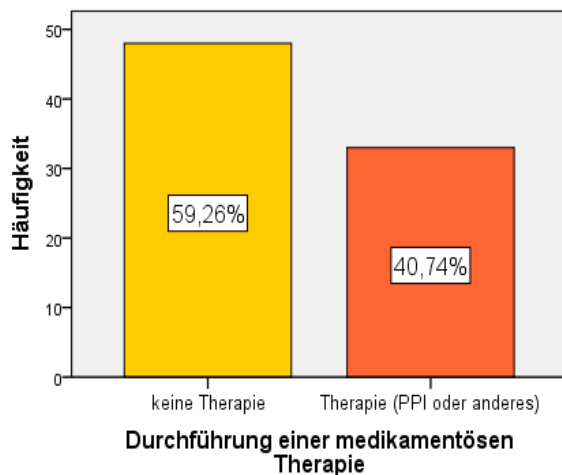


Abbildung 72: Ki<1a, sy- aufgeteilt nach Durchführung einer medikamentösen Therapie

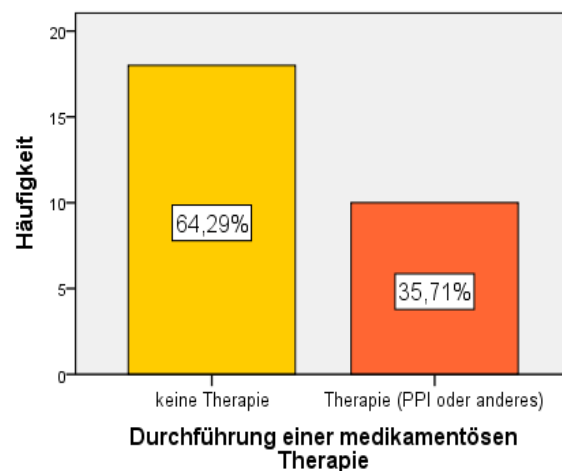


Abbildung 73: Ki>1a, sy- aufgeteilt nach Durchführung einer medikamentösen Therapie

5.3.4.1 Kinder < 1 Jahr

In der folgenden Tabelle wurden die MII-Werte Ki<1a, sy- hinsichtlich ihrer Therapie miteinander verglichen und sowohl signifikante als auch nicht signifikante Ergebnisse dargestellt (Tabelle 20, Abbildung 74 - 88). Die meisten Ergebnisse zeigten eine statistische Signifikanz.

Nach 2 Jahren symptomfreie, medikamentös therapierte Kinder unter einem Jahr (Ki<1a, sy-, Th+) zeigten in der Impedanz-pH-Metrie signifikant höhere Werte in der Säureexposition (SE (pH <4); Mittelwert: 6,4% aufrecht, 4,4% im Schlaf und 5,9% gesamt versus 2,6% aufrecht, 0,9% im Schlaf, 1,7% gesamt). Zudem hatten sie im Gegensatz zu nicht medikamentös therapierten PatientInnen (Ki<1a, sy-, Th-) eine deutlich erhöhte sBEZ (Mittelwert: 1,9% aufrecht, 0,5% im Schlaf, 1,2% gesamt versus 0,8% aufrecht, 0,2% im Schlaf und 0,5% gesamt). Zudem zeigten die Ki<1a, sy-, Th+ bei der nBEZ in aufrechter Lage und gesamt im Vergleich zu den Ki<1a, sy-, Th- keinen signifikanten Unterschied. Im Schlaf unterschieden sich jedoch bei der nBEZ therapierte von nicht-therapierten Kindern signifikant voneinander (Mittelwert: 0,5% versus 0,2%). Auch in der gBEZ zeigten medikamentös therapierte Kinder signifikante Unterschiede zu PatientInnen ohne Medikation (Mittelwert: 3,8% aufrecht, 0,9% im Schlaf und 2,3% gesamt versus 2,6% aufrecht, 0,5% im Schlaf, 1,4% gesamt).

Außerdem zeigte sich nur in aufrechter Lage kein Unterschied in der mBCZ zwischen Ki<1a, sy-, Th+ und Ki<1a, sy-, Th-. Im Schlaf (Mittelwert: 19,3 sec versus 13,7 sec) beziehungsweise im Gesamten (Mittelwert: 16,8 sec versus 14,1 sec) hatten Ki<1a, sy-, Th+ eine längere mBCZ.

Eine Tabelle mit den gesamten Werten findet sich im Anhang VI.

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie
Säureexposition (%)						
Mittelwert	2,587	6,361	0,896	4,412	1,728	5,900
Untergrenze*	1,714	4,036	0,599	1,620	1,196	3,519
Obergrenze*	3,460	8,685	1,193	7,204	2,259	8,281
Minimum	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	13,6	24,9	3,7	33,8	8,0	27,5
p-Value	<0,05		<0,05		<0,05	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,8	1,852	0,24	0,474	0,491	1,171
Untergrenze*	0,541	1,386	0,138	0,29	0,362	0,893
Obergrenze*	1,059	2,317	0,342	0,658	0,62	1,449
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	4,0	5,0	1,3	1,6	1,8	3,1
p-Value	<0,05		<0,05		<0,05	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,756	1,913	0,233	0,465	0,911	1,145
Untergrenze*	1,41	1,466	0,138	0,224	0,72	0,855
Obergrenze*	2,101	2,36	0,328	0,705	1,102	1,435
Minimum	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
Maximum	5,3	5,8	1,6	3,3	2,8	4,2
p-Value	n.s.		<0,05		n.s.	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,556	3,765	0,473	0,939	1,402	2,316
Untergrenze*	2,165	3,209	0,321	0,616	1,187	1,951
Obergrenze*	2,946	4,32	0,626	1,261	1,618	2,681
Minimum	0,5	0,3	0,0	0,0	0,3	0,1
Maximum	5,5	8,1	1,9	3,7	3,7	5,4
p-Value	<0,05		<0,05		<0,05	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	15,05	17,13	13,7	19,27	14,07	16,83
Untergrenze*	13,67	14,83	10,2	9,85	12,88	14,84
Obergrenze*	16,42	19,44	17,21	28,68	15,25	18,82
Minimum	7,0	9,0	0,0	0,0	8,0	9,0
Maximum	35,0	32,0	71,0	148,0	33,0	30,0
p-Value	n.s.		<0,05		<0,05	

Tabelle 20: Impedanz-pH-Metrie-Werte von Ki<1a, sy- aufgeteilt nach Therapie, (signifikant bei p< 0,05); * 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

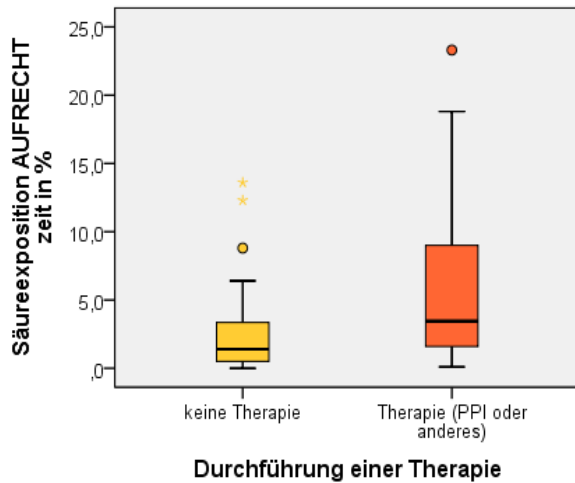


Abbildung 74: SE (pH<4) aufrecht, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

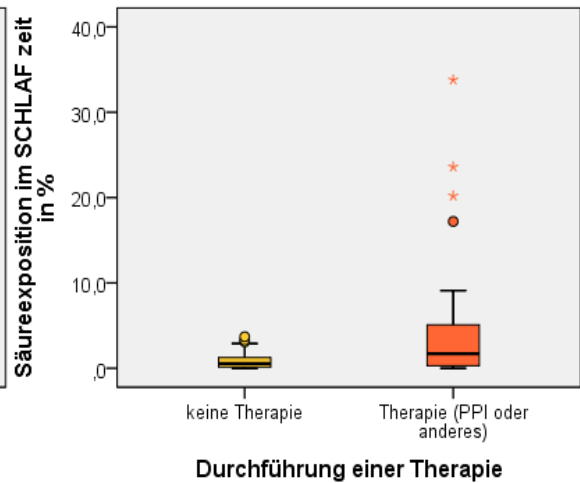


Abbildung 75: SE (pH<4) im Schlaf, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

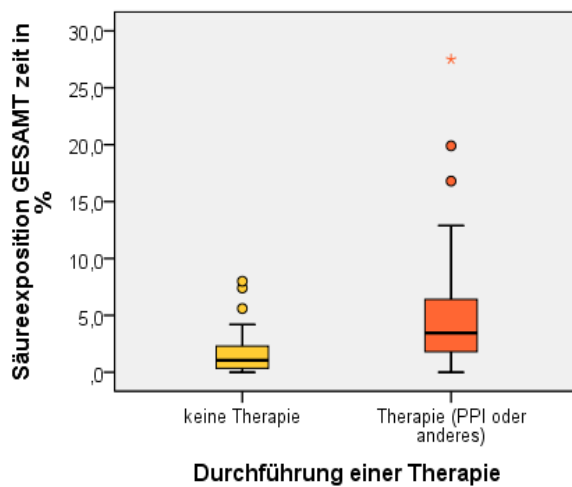


Abbildung 76: SE (pH<4) gesamt, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

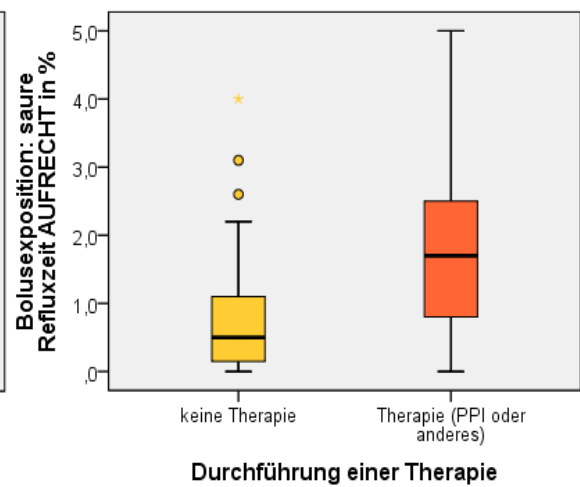


Abbildung 77: sBEZ aufrecht, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

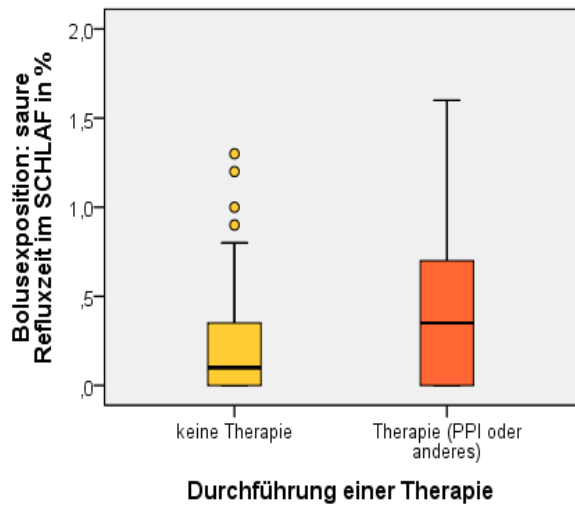


Abbildung 78: sBEZ im Schlaf, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

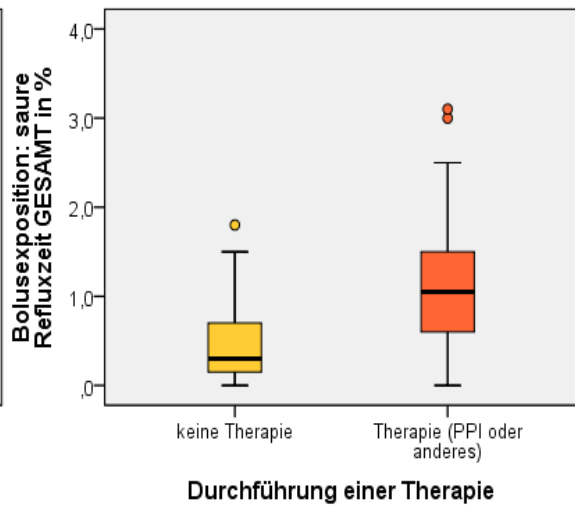


Abbildung 79: sBEZ gesamt, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

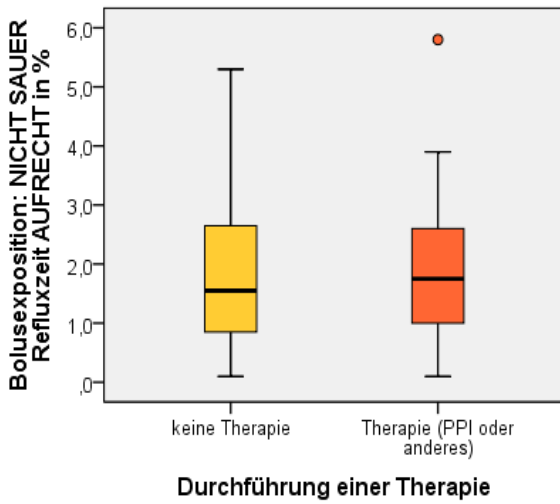


Abbildung 80: nBEZ aufrecht, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

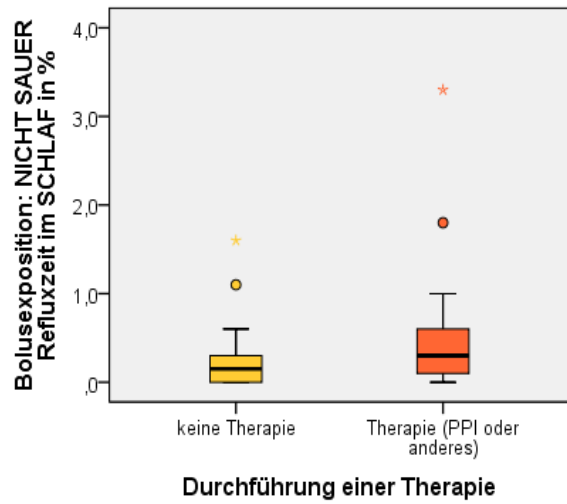


Abbildung 81: nBEZ im Schlaf, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

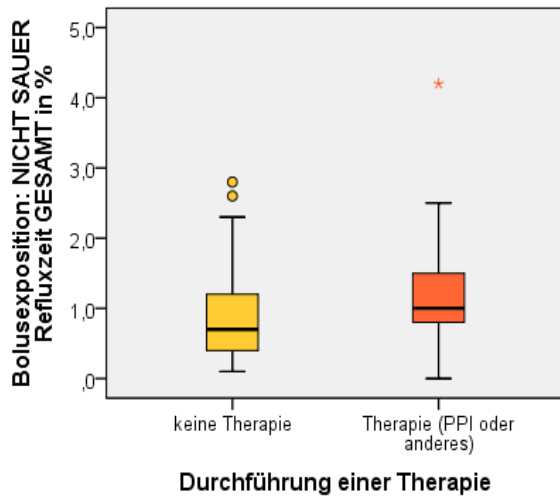


Abbildung 82: nBEZ gesamt, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

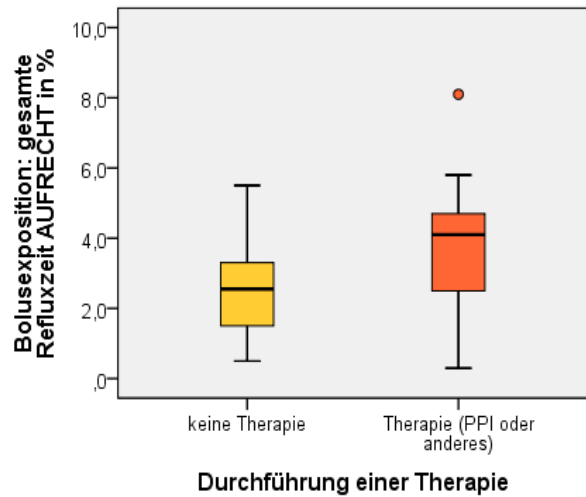


Abbildung 83: gBEZ aufrecht, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

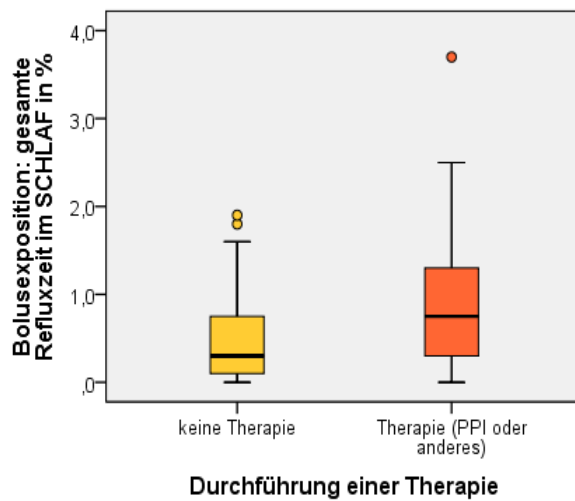


Abbildung 84: gBEZ im Schlaf, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

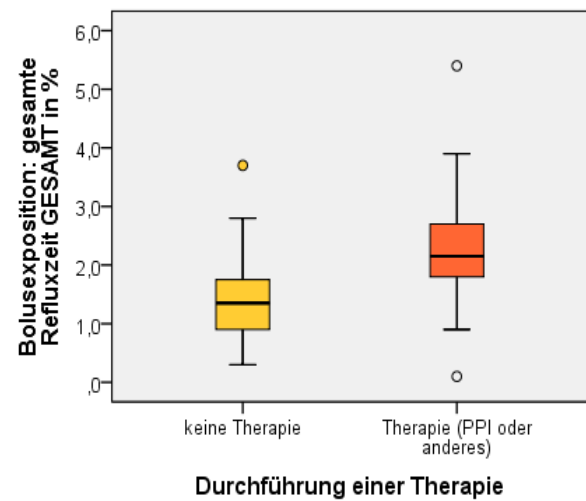


Abbildung 85: gBEZ gesamt, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

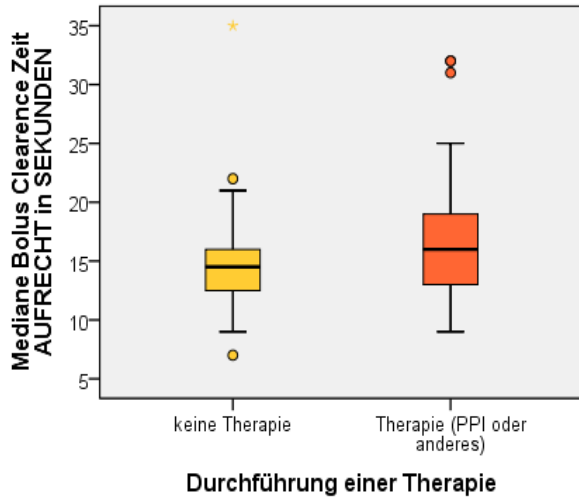


Abbildung 86: mBCZ aufrecht, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

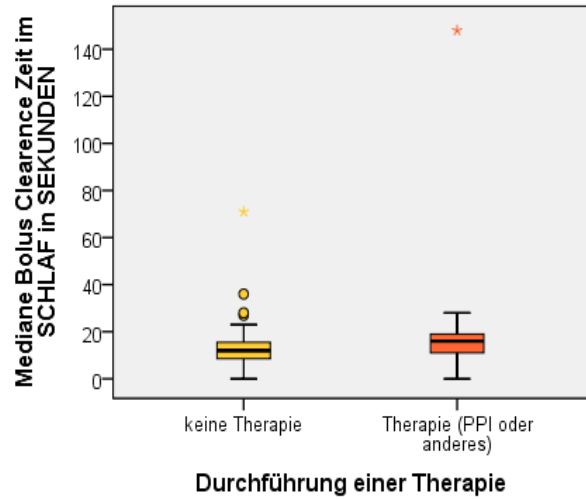


Abbildung 87: mBCZ im Schlaf, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

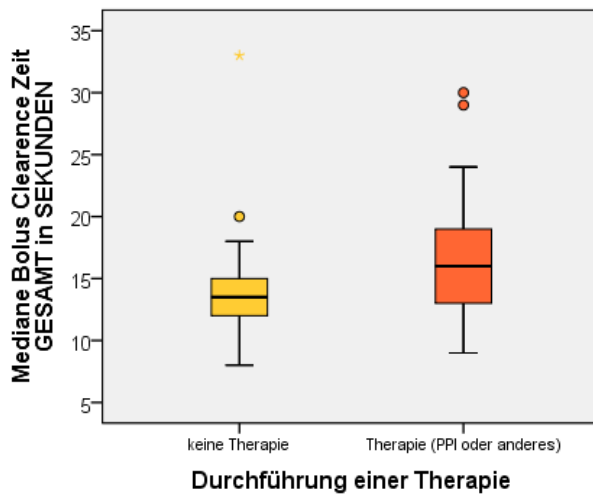


Abbildung 88: mBCZ gesamt, Vergleich Ki<1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

5.3.4.2 Kinder > 1 Jahr

In der folgenden Tabelle werden Ki>1a, sy- hinsichtlich ihrer Therapie miteinander verglichen und signifikante und nicht-signifikante Ergebnisse dargestellt (Tabelle 21, Abbildung 89 – Abbildung 103). Medikamentös therapierte Kinder über einem Jahr (Ki>1a, sy-, Th+) zeigten gegenüber nicht-therapierten Kindern (Ki>1a, sy-, Th-) eine erhöhte SE (pH <4) (Mittelwert: 4,96% in aufrechter Lage und 3,5% im Gesamten versus 3,3% aufrecht und 2,1% im Gesamten). Außerdem hatten Ki>1a, sy-, Th+ eine erhöhte sBEZ (Mittelwert: 2,3% in aufrechter Lage und 1,5% im Gesamten versus 0,8% aufrecht und 0,5% im Gesamten) im Vergleich zu Ki>1a, sy-, Th-. Ki>1a, sy-, Th+ hatten zudem auch eine erhöhte nBEZ (Mittelwert: 1,2% in aufrechter Lage und 0,7% im Gesamten versus 0,5% aufrecht und 0,3% im Gesamten). Im Vergleich zu nicht medikamentös therapierten PatientInnen zeigten therapierte eine höhere gBEZ (Mittelwert: 3,4% aufrecht, 0,6% im Schlaf und 2,3% im Gesamten versus 1,4% aufrecht, 0,1% im Schlaf und 0,8% im Gesamten). Hinsichtlich der mBCZ gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Tabelle mit allen Werten findet sich im Anhang VII.

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie
Säureexposition (%)						
Mittelwert	3,333	4,960	0,839	1,570	2,174	3,500
Untergrenze*	1,691	2,893	0,096	0,431	1,190	2,046
Obergrenze*	4,975	7,027	1,581	2,709	3,009	4,954
Minimum	0,0	1,9	0,0	0,0	0,2	2,0
Maximum	14,1	12,4	6,4	4,8	6,9	9,1
p-Value	<0,05		n.s.		<0,05	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,844	2,260	0,083	0,410	0,483	1,510
Untergrenze*	0,519	1,377	0,024	0,115	0,320	0,970
Obergrenze*	1,170	3,143	0,143	0,705	0,646	2,050
Minimum	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	0,5
Maximum	2,1	4,7	0,4	1,1	1,1	2,9
p-Value	<0,05		n.s.		<0,05	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,539	1,160	0,050	0,160	0,300	0,740
Untergrenze*	0,219	0,688	-0,017	-0,022	0,117	0,399
Obergrenze*	0,859	1,632	0,117	0,342	0,483	1,081
Minimum	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1
Maximum	2,3	2,4	0,5	0,8	1,3	1,6
p-Value	<0,05		n.s.		<0,05	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,383	3,420	0,133	0,570	0,783	2,250
Untergrenze*	0,848	2,649	0,035	0,255	0,484	1,659
Obergrenze*	1,919	4,191	0,231	0,885	1,083	2,841
Minimum	0,0	2,1	0,0	0,0	0,1	1,3
Maximum	4,1	5,3	0,7	1,1	2,4	3,8
p-Value	<0,05		<0,05		<0,05	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	17,29	18,60	15,06	38,90	19,06	18,30
Untergrenze*	13,15	15,54	4,84	-6,83	13,66	15,58
Obergrenze*	21,43	21,66	25,28	84,63	24,45	21,02
Minimum	9,0	15,0	0,0	0,0	9,0	15,0
Maximum	44,0	29,0	70,0	211,0	45,0	27,0
p-Value	n.s.		n.s.		n.s.	

Tabelle 21: Impedanz-pH-Metrie-Werte von Ki>1a, sy- aufgeteilt nach Therapie, (signifikant bei $p < 0,05$); * 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

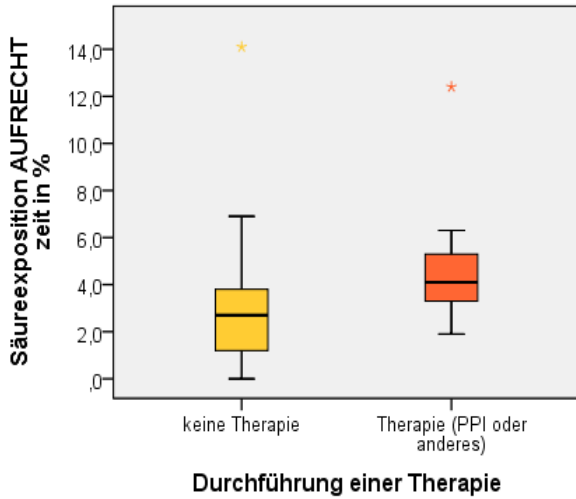


Abbildung 89: SE (pH<4) aufrecht, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

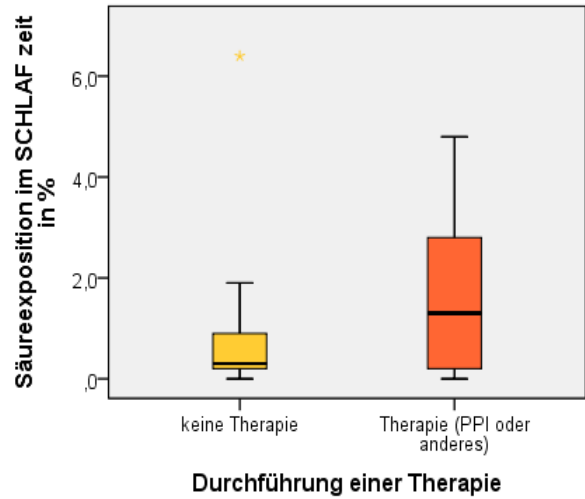


Abbildung 90: SE (pH<4) im Schlaf, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p> 0,05)

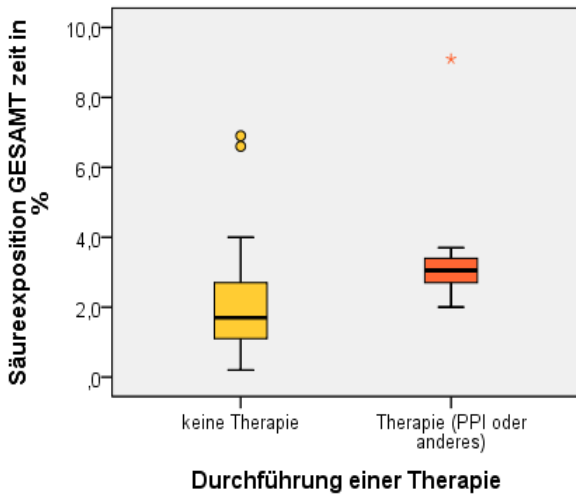


Abbildung 91: SE (pH<4) gesamt, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

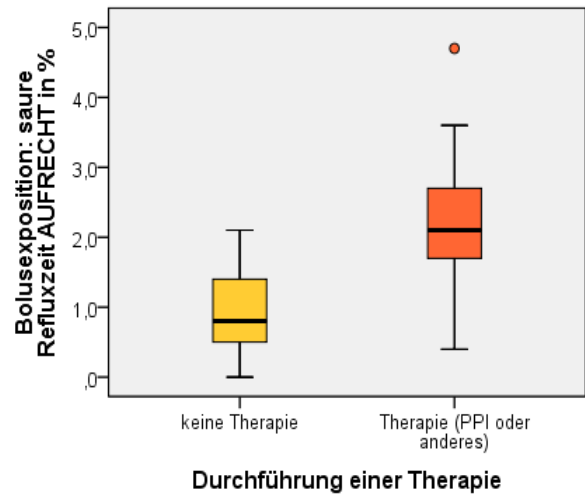


Abbildung 92: sBEZ aufrecht, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, (p< 0,05)

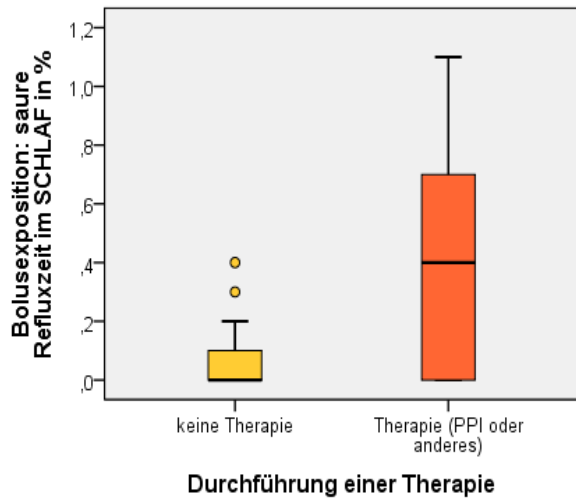


Abbildung 93: sBEZ im Schlaf, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

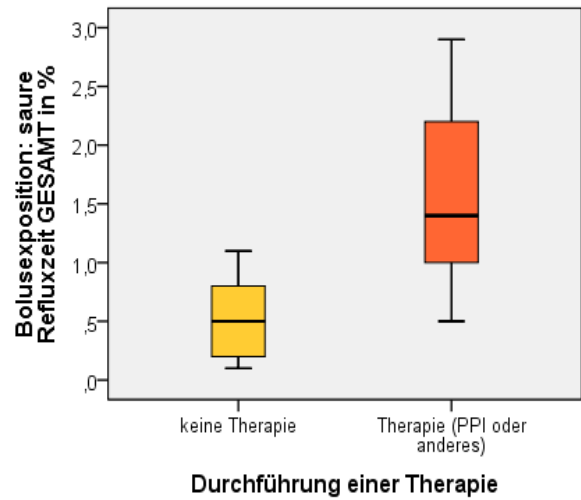


Abbildung 94: sBEZ gesamt, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

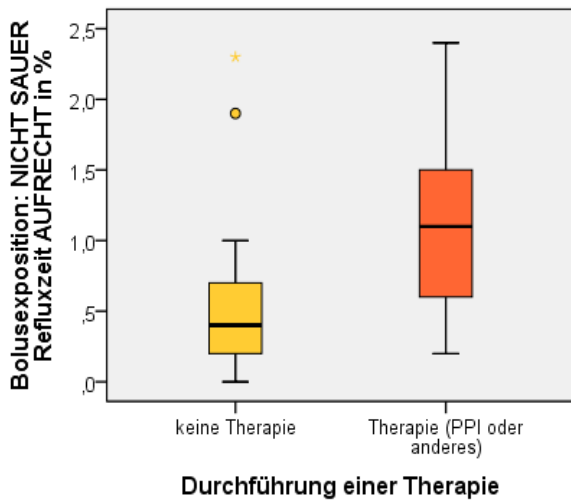


Abbildung 95: nBEZ aufrecht, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

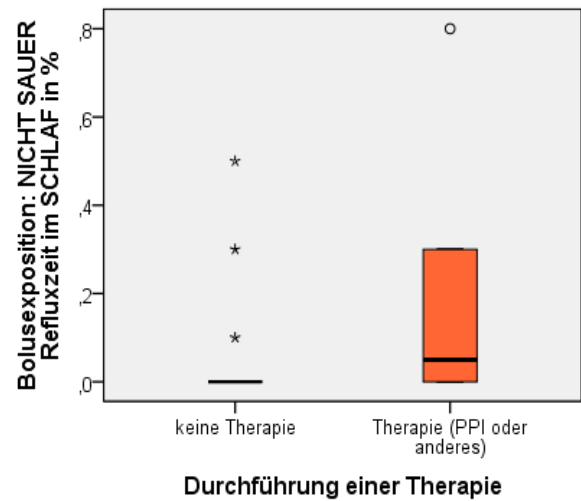


Abbildung 96: nBEZ im Schlaf, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

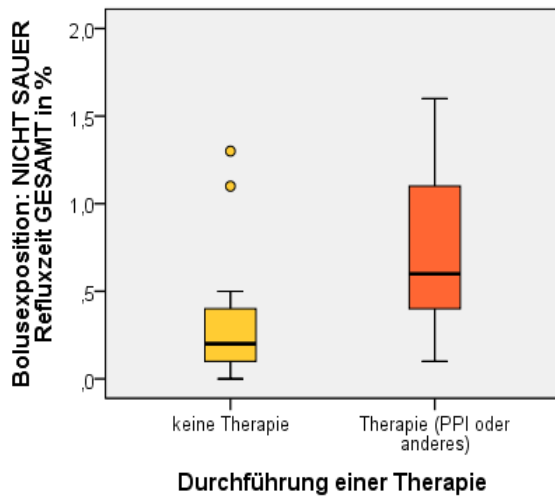


Abbildung 97: nBEZ gesamt, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

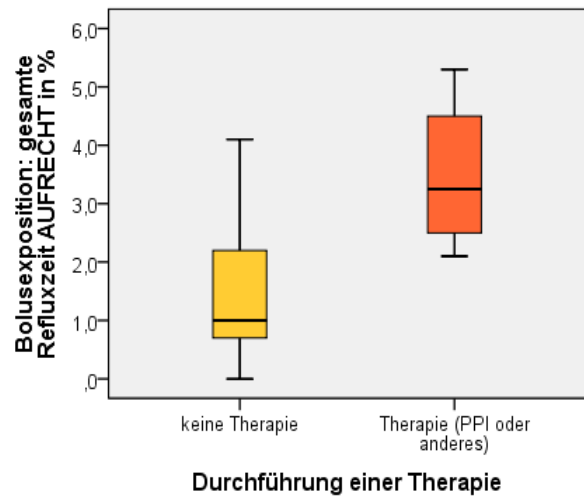


Abbildung 98: gBEZ aufrecht, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

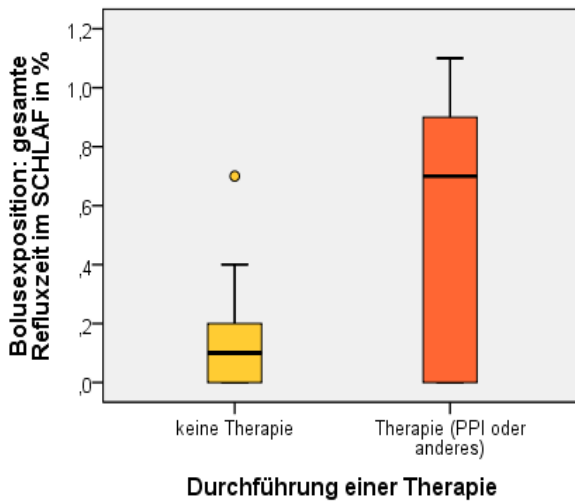


Abbildung 99: gBEZ im Schlaf, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

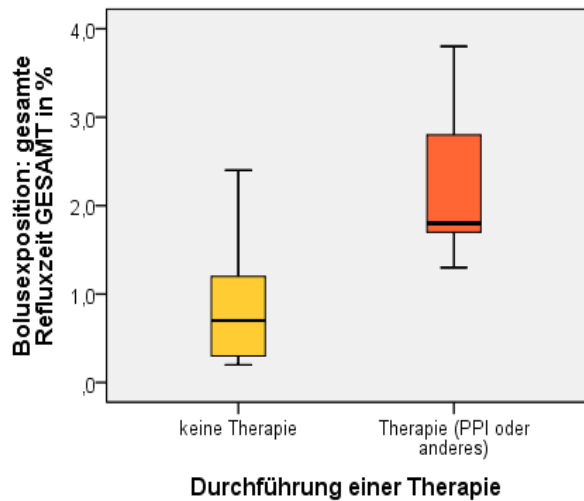


Abbildung 100: gBEZ gesamt, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p < 0,05$)

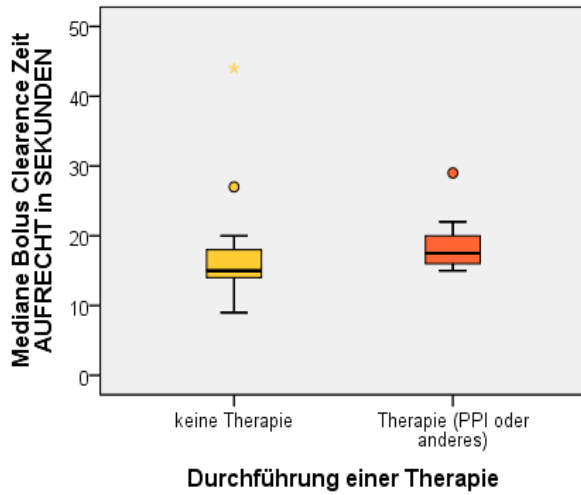


Abbildung 101: mBCZ aufrecht, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

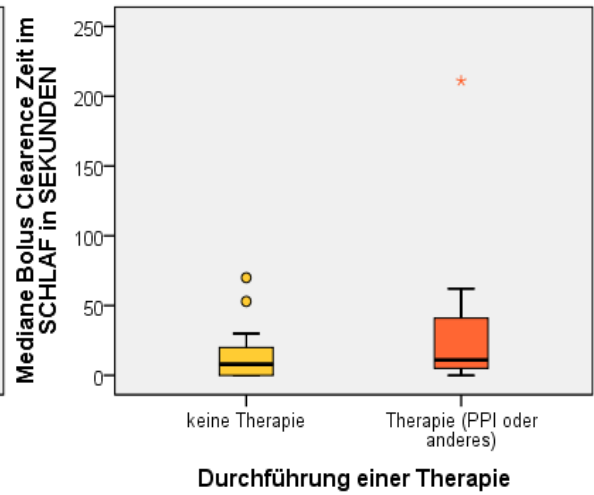


Abbildung 102: mBCZ im Schlaf, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

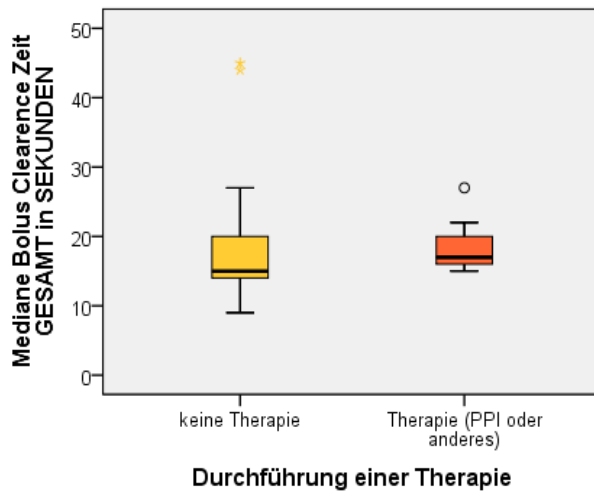


Abbildung 103: mBCZ gesamt, Vergleich Ki>1a, sy- nach Durchführung einer Therapie, ($p > 0,05$)

5.3.5 Vorgeschlagene Impedanz-pH-Metrie-Grenzwerte für Kinder

Die Impedanz-pH-Metrie-Werte von nicht-operierten, symptomfreien Kindern mit und ohne Therapie und eingeteilt in Altersgruppen (< 1 Jahr, > 1 Jahr) wurden zur Ermittlung von Grenzwerten herangezogen und mit den Normalwerten des Herstellers verglichen. Als Grenzwerte wurden bei ausgewählten Parametern das jeweilige 95%-ige Konfidenzintervall der Mittelwerte ausgewählt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 22 -23).

Kinder unter einem Jahr, die eine SE (pH <4) von <3,5% (aufrecht) und <1,2% (im Schlaf) haben, benötigen keine Therapie mittels PPI. Allgemeinmaßnahmen wie Hochlagerung oder Eindicken der Nahrung sind bereits ausreichend. Bei Werten >8,7% (aufrecht) und >7,2% (im Schlaf) ist eine Therapie mittels PPI empfehlenswert. Hinsichtlich der sBEZ ist bei <1,1% (aufrecht), <0,3% (im Schlaf) und <0,6% (gesamt) nicht medikamentös zu therapieren, sondern nur Allgemeinmaßnahmen sind anzuwenden. Bei Werten >2,3% (aufrecht), >0,7% (im Schlaf) und >1,5% (gesamt) ist eine PPI-Therapie empfehlenswert. Bei der nBEZ ist eine medikamentöse Therapie bei Werten von <2,1% (aufrecht), <0,3% (im Schlaf) sowie <1,1% (gesamt) nicht notwendig. Allgemeinmaßnahmen sind zu bevorzugen. Bei Werten ab >2,4% (aufrecht), >0,7% (im Schlaf) und >1,4% (gesamt) ist eine Medikation jedoch sehr wohl empfehlenswert. Hinsichtlich der gBEZ kann bei Werten <3,0% (aufrecht), <0,6% (im Schlaf) und <1,6% (gesamt) von einer PPI-Therapie abgesehen werden. Bei Werten ab >4,3% (aufrecht), >1,3% (im Schlaf) und >2,7% (gesamt) soll jedoch therapiert werden. Werden bei Kinder unter einem Jahr Werte der mBCZ von <16,4 Sekunden (aufrecht), <17,2 Sekunden (im Schlaf) sowie <15,3 Sekunden (im Gesamten) ermittelt, ist eine Therapie nicht notwendig. Bei Werten über 19,4 Sekunden (aufrecht), 28,7 Sekunden (im Schlaf) sowie 18,8 Sekunden (gesamt) ist eine medikamentöse Therapie in Zusammenschau mit weiteren pathologischen Werten der Mill empfehlenswert.

Kinder über einem Jahr benötigen hinsichtlich der SE (pH <4) bei Werten <5,0% (aufrecht) und <1,6% (im Schlaf) keine medikamentöse Therapie. Allgemeinmaßnahmen sind vorerst ausreichend. Überschreiten sie die Werte von 7,0% (auf-

recht) und 2,7% (im Schlaf) ist eine Therapie mittels PPI indiziert. Betrachtet man die sBEZ brauchen Kinder unter Werten von 1,2% (aufrecht), 0,1% (im Schlaf) und 0,7% (gesamt) keine medikamentöse Therapie, Allgemeinmaßnahmen sind für das Erreichen einer Symptombfreiheit ausreichend. Ab Werten von >3,1% (aufrecht), >0,7% (im Schlaf) sowie >2,1% (gesamt) sollten Kinder über einem Jahr mittels PPI therapiert werden. Unterschreitet die nBEZ Werte von 0,9% (aufrecht), 0,1% (im Schlaf) und 0,5% (gesamt) ist eine medikamentöse Therapie nicht notwendig. Bei Werten >1,6% (aufrecht), >0,3% (im Schlaf) sowie >1,1% (gesamt) ist eine Medikation sinnvoll. Kinder über einem Jahr, die eine gBEZ von <1,9% (aufrecht), <0,2% (im Schlaf) sowie <1,1% (gesamt) haben, benötigen keine Therapie mittels PPI. Allgemeinmaßnahmen sind zu bevorzugen. Sie ist aber sehr wohl ab Werten von >4,2% (aufrecht), >0,9% (im Schlaf) und >2,8% (gesamt) indiziert. Dauert die mBCZ kürzer als 21,4 Sekunden (aufrecht), 25,3 Sekunden (im Schlaf) und 24,5 Sekunden (gesamt) muss keine medikamentöse Therapie erfolgen. Allgemeinmaßnahmen genügen. Bei einer Dauer ab 21,7 Sekunden (aufrecht), 84,6 Sekunden (im Schlaf) und 21,0 Sekunden (im Gesamten) ist eine PPI-Therapie in Zusammenschau mit weiteren pathologischen Impedanz-pH-Metrie-Werten sinnvoll.

Kinder < 1 Jahr					
Säure Exposition (pH) unabhängig von Refluxepisoden					
Säure Exposition	Aufrecht (normal: Erwachsene)		Schlaf (normal: Erwachsene)		Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung
	Therapie nein	Therapie ja	Therapie nein	Therapie ja	
Prozent Zeit	<3,5%	>8,7%	<1,2%	>7,2%	

Bolus Exposition (Impedanz)	Aufrecht (normal: Erwachsene)		Schlaf (normal: Erwachsene)		gesamt (normal: Erwachsene)
	Therapie nein	Therapie ja	Therapie nein	Therapie ja	
säure Refluxzeit	<1,1%	>2,3%	<0,8%	>0,7%	<1,1%
nicht saure Refluxzeit	<2,1%	>2,4%	<0,7%	>0,7%	<1,1%
gesamte Refluxzeit	<3,0%	>4,3%	<0,7%	>1,3%	<1,4%
mediane Bolus Clearance Zeit	<16,4 sec	>19,4 sec	<51,0 sec	>28,7 sec	<15,3 sec

Kinder > 1 Jahr					
Säure Exposition (pH) unabhängig von Refluxepisoden					
Säure Exposition	Aufrecht (normal: Erwachsene)		Schlaf (normal: Erwachsene)		Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung
	Therapie nein	Therapie ja	Therapie nein	Therapie ja	
Prozent Zeit	<5,0%	>7,0%	<1,2%	>2,7%	

Bolus Exposition (Impedanz)	Aufrecht (normal: Erwachsene)		Schlaf (normal: Erwachsene)		gesamt (normal: Erwachsene)
	Therapie nein	Therapie ja	Therapie nein	Therapie ja	
säure Refluxzeit	<1,2%	>3,1%	<0,8%	>0,7%	<1,1%
nicht saure Refluxzeit	<0,9%	>1,6%	<0,1%	>0,3%	<0,7%
gesamte Refluxzeit	<1,9%	>4,2%	<0,7%	>0,9%	<1,4%
mediane Bolus Clearance Zeit	<21,4 sec	>21,7 sec	<51,0 sec	>84,6 sec	<24,5 sec

Tabelle 22: Grenzwerte der Kinder < 1 Jahr Tabelle 23: Grenzwerte der Kinder > 1 Jahr

6 Diskussion

Säuglinge und Kleinkinder haben im Vergleich zu Erwachsenen weniger saure aber aufgrund der Pufferung durch Milchnahrung vermehrt nicht-saure Reflux-episoden (2). Die 24h-pH-Metrie erfasst saure Reflux, nicht-saure bleiben von ihr jedoch unentdeckt (27). Im Gegensatz dazu kann die Impedanz-pH-Metrie (MII) bei PatientInnen mit Reflux-artigen Beschwerden einen sauren sowie nicht-sauren gastroösophagealen Reflux bestätigen und wird bei vielen Fragestellungen eingesetzt: bei Ernährungsbedingtem Reflux oder klinisch relevantem, nicht-saurem oder schwach saurem Reflux und daraus sich entwickelnden, persistierenden Symptomen trotz Antireflux-Therapie mittels PPI (28).

Die Impedanz-pH-Metrie dient beim Erwachsenen der Entdeckung und Charakterisierung von gastroösophagealen Refluxepisoden. Obwohl in dieser Altersklasse vor allem saure Refluat zu Beschwerden führen, kann die MII auch nicht-saure Reflux aufzeichnen, die mit Regurgitation trotz PPI-Therapie sowie mit chronischem Husten assoziiert sind (22). Während für Erwachsene als Referenz Normalwerte herangezogen werden, bestehen für Kinder keine angepassten Werte. Um Standardwerte für diese kleinen PatientInnen entwickeln zu können, sind Impedanz-pH-Metriem an gesunden Kindern notwendig. Eine solche Untersuchung ist aber in dieser Altersgruppe ohne Indikation aus ethischen Gründen nicht zulässig (28,34). Derzeit existieren nur Daten von gesunden Frühgeborenen mit nasogastraler Ernährung sowie Grenzwerte von nicht gesunden Kindern (34,35). Um trotzdem Aussagen über den potentiellen Krankheitswert machen zu können, werden Kinder mit den Normalwerten von Erwachsenen verglichen. Ungeklärt bleibt jedoch weiterhin, wann ein nicht-saurer Reflux bei Kindern als pathologisch zu werten ist (28). An unserer Klinik wird seit dem Jahr 2005 die MII in der Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes eingesetzt. Kinder werden aufgrund eines eindeutig pathologischen sauren GÖRs oder einer ausgeprägten klinischen Symptomatik therapiert. Daher haben wir es uns zum Ziel gesetzt, eigens für Kinder angepasste Grenzwerte zu entwickeln, um zukünftig einen gastroösophagealen Reflux im Kindesalter besser diagnostizieren und therapieren zu können.

Die Impedanz-pH-Metrie als Untersuchungsmethode erster Wahl ermöglicht, eine hohe Rate an Assoziation zwischen Reflux und Symptomen zu erkennen und erspart zahlreichen Kindern weitere diagnostische Maßnahmen (2). Neben den Impedanz-pH-Metrie-Werten haben wir mittels Anamneseblatt die Symptome zum Zeitpunkt der MII-Untersuchung sowie nach 2 Jahren eruiert. Zu den angegebenen Beschwerden zählten Singultus, Spucken, Aufstoßen, Erbrechen, Husten, Unruhe, Übelkeit, Schreien, Sodbrennen, Verkatzen und Verschlucken (Trinkprobleme), Nahrungsverweigerung, Mundgeruch, Unverträglichkeit von Speisen, Schmerzen, Schluckprobleme, Aggression und Würgen. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung hatten die meisten Kinder mit Symptomen des Volumenrefluxes „Spucken“ (47,9%) gefolgt von „Erbrechen“ (39,0%) und „Singultus“ (35,6%). In der NU (nach 2 Jahren) wurde „Husten“ (9,6%) sowie Erbrechen (6,2%) und Aufstoßen (6,2%) am häufigsten angegeben. Folgende Symptome spielten zum Zeitpunkt der VU keine Rolle: „Unverträglichkeit von Speisen“ (0%), „Übelkeit“ (0,7%), „Aggression“ (0,7%), „Schluckprobleme“ (1,4%) und „Sodbrennen“ (1,4%). Die in der NU nie angegebenen Beschwerden waren „Übelkeit“ (0%), „Trinkprobleme“ (0%) und „Würgen“ (0%).

In unserer Studie wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 146 Kinder zwischen 0 und 4 Jahren mit GÖR-Symptomen und einer durchgeführten MII eingeschlossen. Es wurden saure sowie nicht-saure Refluxe erhoben. Schwach-saure Refluat konnten nicht bei allen Untersuchungen erfasst werden und wurden den Nicht-sauren zugezählt.

4 Kinder mit ausgeprägtem GÖR wurden operiert und in weiterer Folge aus den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Im Vergleich zu den nicht-operierten Kindern zeigten sie eine signifikant höhere sBEZ und gBEZ (Tabelle 12, Abbildung 57 – Abbildung 58).

Die übrigen 142 Kinder wurden nach dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung (MII) in folgende zwei Altersgruppen eingeteilt: Kinder unter 1 Jahr ($Ki < 1a$; $n=107$), sowie über 1 Jahr ($Ki > 1a$; $n=35$) (Tabelle 13, Abbildung 59). $Ki < 1a$ zeigten – unabhängig von den Symptomen bei der Erstuntersuchung und im Verlauf (Symptome nach 2 Jahren) und der medikamentösen Therapie - verglichen mit $Ki > 1a$ eine deutlich erhöhte nBEZ, sowohl aufrecht, im Schlaf und gesamt. Außerdem hatten $Ki < 1a$ auch eine höhere gBEZ, aufrecht, im Schlaf und gesamt. $Ki > 1a$ hatten eine

längere mBCZ gesamt (Tabelle 14, Abbildung 60 – 66). Alle übrigen Parameter waren nicht signifikant. Folglich können wir die Hypothese aufstellen, dass $Ki < 1a$ - unabhängig vom Fortbestand ihrer Symptome nach 2 Jahren mit und ohne Therapie eine höhere nBEZ und gBEZ haben. Die Reinigungsfunktion des Ösophagus von $Ki > 1a$ war schlechter als die von $Ki < 1a$ (Entzündung?).

Die Kinder wurden zwei Jahre nach der Impedanz-pH-Metrie erneut auf ihre Reflux-Symptome kontrolliert. 109 Kinder (76,8%) waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung symptomfrei (Tabelle 15, Abbildung 67). Danach wurden die PatientInnen wiederum nach dem Zeitpunkt ihrer MII in zwei Altersgruppen (Alter < 1 Jahr, Alter > 1 Jahr) aufgeteilt (Tabelle 16, Abbildung 68 - 69). $Ki < 1a, sy+$ zeigten gegenüber $Ki < 1a, sy-$ eine verlängerte mBCZ im Schlaf und gesamt. Wir können also die Hypothese aufstellen, dass $Ki < 1a, sy+$ eine schlechtere Reinigungsfunktion des Ösophagus haben als $Ki < 1a, sy-$. $Ki > 1a, sy-$ verglichen mit $Ki > 1a, sy+$ zeigten keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 17, Abbildung 70 – 71).

$Ki < 1a, sy+$ und $Ki > 1a, sy+$ wurden nicht in die weiteren Analysen aufgenommen, um zu gewährleisten, dass bei der Generierung von Impedanz-pH-Metrie-Grenzwerten für Kinder nur solche PatientInnen herangezogen werden, bei denen ein persistierender oder neu aufgetretener gastroösophagealer Reflux sicher ausgeschlossen werden kann.

Nicht-operierte, symptomfreie Kinder verglichen nach Durchführung einer medikamentösen Therapie:

Von den 81 nicht-operierten Kindern < 1 Jahr bekamen 33 (40.7%) in unserem Untersuchungszeitraum eine medikamentöse Therapie (PPI) und waren nach 2 Jahren beschwerdefrei. Vergleicht man die Ergebnisse der MII dieser 33 Kinder mit denen, die nicht therapiert wurden (n= 48), findet man, dass sie bei allen sauren Parametern (SE, sBEZ) signifikant höhere Werte im Vergleich zu den nicht-therapierten PatientInnen zeigten. Die nicht-sauren Refluxes waren bei therapierten und nicht-therapierten Kindern vergleichbar. Es kann also festgestellt werden, dass eine Therapie mit PPI nur bei Kindern mit saurem GÖR durchgeführt wurde und bei nicht-saurem Reflux bei $Ki < 1a$ nicht zweckmäßig ist. Zudem zeigten

Ki<1a, sy-, Th+ eine längere mBCZ (Tabelle 20, Abbildung 74 – 88). Die Daten zeigen, dass GÖR-Symptome bei diesen Kindern einerseits durch die erhöhte SE (pH <4) und sBEZ aber auch durch die verlängerte mBCZ bedingt sind. Ob diese verlängerte mBCZ auf eine Unreife des Ösophagus oder auf eine pathologische Ösophagusmotilität (entzündungsbedingt) zurückzuführen ist, war nicht Gegenstand unserer Studie.

28 (80%) der Ki>1a waren in unserer Studie nach 2 Jahren symptomfrei. 10 (35.7%) kleine PatientInnen wurden medikamentös therapiert. Diese zeigten aufrecht und gesamt eine signifikant höhere SE (pH <4) sowie eine signifikant höhere sBEZ und nBEZ im Vergleich zu den nicht medikamentös therapierten PatientInnen (n= 18, 64,3%). Die mBCZ war in beiden Altersgruppen vergleichbar (Tabelle 21, Abbildung 89 – 103). Daraus ergibt sich, dass bei Ki>1a sowohl saure, als auch nicht-saure Refluxes eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der GÖR Symptome spielen. Die Ösophagusmotilität hat in dieser Altersgruppe keine negative Auswirkung (Hypothese: Ausreifung?).

Grenzwerte der Impedanz-pH-Metrie für Kinder:

Da der gastroösophageale Reflux ohne weitere Symptome auch ein physiologisches Phänomen bei Säuglingen darstellt, müssen Normalwerte entwickelt werden, die Pathologien ausschließen können (31). Mousa H et al beschreibt in der Studie aus dem Jahr 2014 errechnete Grenzwerte von Kindern unter einem Jahr (n=46) sowie zwischen 1 und 18 Jahren (n=71). Diese Werte sollen als Richtlinie in der MII für den nicht-sauren Reflux bei Kindern dienen (Tabelle 4-5) (34).

Die nicht-operierten Kinder mit und ohne Therapie, die nach zwei Jahren symptomfrei waren, haben wir zur Ermittlung von Grenzwerten einzelner Impedanz-pH-Metrie-Parameter herangezogen. Die PatientInnen, die diese Grenzwerte nicht überschreiten, sollten laut unserer Annahme symptomfrei bleiben. Zudem werden wir anhand unserer Daten Aussagen darüber treffen, ab wann eine Therapie indiziert beziehungsweise nicht notwendig ist (Tabelle 22 – 23). Sowohl bei Ki<1a als auch bei Ki>1a unterscheiden sich die errechneten Grenzwerte von den Normalwerten der Erwachsenen. Im Vergleich zu Erwachsenen zeigen die Ki<1a hinsichtlich der SE (pH <4) höhere Grenzwerte

(Erwachsene: aufrecht 6,3%, im Schlaf: 1,2%; Kinder aufrecht 8,7% und 7,2% im Schlaf), bei denen eine Therapie notwendig wird. In aufrechter Position und im Gesamten werden Kinder mit sBEZ ebenfalls erst ab höheren Grenzwerten therapiebedürftig (Erwachsene: aufrecht 1,7%, im Schlaf 0,8%, im Gesamten 1,1%; Kinder: aufrecht 2,3%, im Schlaf 0,7%, gesamt 1,5%). Bei schlafenden Kindern wäre schon als Erstmaßnahme die Hochlagerung des Bettes hilfreich, um einen Reflux zu reduzieren. Normalwerte für nBEZ sind für Erwachsene nicht gegeben. Hinsichtlich der gBEZ werden Kinder erst ab Werten von 4,3% (aufrecht), 1,3% (im Schlaf) und 2,7% (im Gesamten) (Erwachsene: aufrecht 2,1%, im Schlaf 0,7%, gesamt 1,4%) sowie bei einer mBCZ von 19,4 Sekunden (aufrecht), 28,7 Sekunden (im Schlaf) und 18,8 Sekunden (gesamt) therapiebedürftig. Bei Erwachsenen ist eine Therapie erst bei Werten von 43 Sekunden (aufrecht), 51 Sekunden (im Schlaf) und 44 Sekunden (gesamt) indiziert. Folglich kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Kinder unter einem Jahr hinsichtlich der sauren Parameter verglichen mit den Erwachsenen erst bei höheren Grenzwerten eine Therapie brauchen. Auch hinsichtlich der gBEZ ist eine Therapie erst ab höheren Werten notwendig. Nicht einzelne Impedanzergebnisse sondern die Zusammenschau aller MII-Parameter bestimmt die Entscheidung darüber, ob eine Therapie mittels PPI notwendig ist oder nicht. Eine verlängerte mBCZ stellt alleine noch keine Indikation zur Medikation, erst in Kombination mit einer pathologischen gBEZ ist eine PPI-Therapie indiziert.

Ki>1a zeigten im Vergleich zu Erwachsenen ebenfalls höhere Grenzwerte in der SE (Erwachsene: aufrecht 6,3%, im Schlaf 1,2%; Kinder: aufrecht 7,0%, im Schlaf 2,7%), ab denen eine Therapie notwendig erscheint. Aufrecht und gesamt werden Kinder mit sBEZ erst ab höheren Grenzwerten therapiert (Erwachsene: aufrecht 1,7%, im Schlaf 0,8%, gesamt 1,1%; Kinder: aufrecht 3,1%, im Schlaf 0,7%, gesamt 2,1%). Normalwerte für nBEZ sind für Erwachsene nicht gegeben. Bei Werten ab 4,2% aufrecht (Erwachsene 2,1%), 0,9% im Schlaf (Erwachsene: 0,7%) und 2,8% (Erwachsene: 1,4%) in der gBEZ sowie einer mBCZ von 21,7 Sekunden (aufrecht), 84,6 Sekunden (im Schlaf) und 21,0 Sekunden (im Gesamten) wird bei Ki>1a eine Therapie empfehlenswert. Bei Erwachsenen ist eine Therapie erst bei Werten von 43 Sekunden (aufrecht), 51 Sekunden (im Schlaf) und 44 Sekunden (im Gesamten) indiziert. Letztendlich kann die Hypothese aufgestellt werden, dass

KI>1a verglichen mit Erwachsenen hinsichtlich der SE, sBEZ und mBCZ ab höheren Grenzwerten therapiebedürftig werden. Auch hinsichtlich der gBEZ ist eine Therapie erst ab höheren Werten notwendig. Wiederum stellt nicht ein einzelner pathologischer Wert Therapieindikation, sondern die Zusammenschau aller MII-Parameter.

Ki>1a haben hinsichtlich der SE (pH<4) niedrigere Grenzwerte als die Ki<1a. Ki>1a haben in den Parametern sBEZ und mBCZ höhere Grenzwerte als die Ki<1a. Hinsichtlich der gBEZ werden Ki>1a im Altersvergleich aufrecht und im Schlaf bei niedrigeren Werten therapiebedürftig, gesamt jedoch bei höheren. Es kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Ki>1a verglichen mit Ki<1a hinsichtlich der SE (pH<4) bereits bei niedrigeren Grenzwerten eine Therapie brauchen. Betrachtet man die sBEZ, fällt außerdem auf, dass Ki>1a bei höheren Werten eine Therapie notwendig haben. Bei der nBEZ werden Ki>1a bereits bei niedrigeren Werten therapiebedürftig. In der gBEZ (aufrecht und im Schlaf) brauchen Ki>1a früher eine Therapie als Ki<1a. Nur im Gesamten zeigt sich die Situation umgekehrt. Die mBCZ ist im Vergleich zwischen den Altersgruppen bei Ki>1a erst bei höheren Grenzwerten therapiebedürftig.

Neben den vielen Ergebnissen, zu denen unsere Studie führte, wurden einige Grenzen aufgezeigt. Die Symptome, die wir beschrieben haben, wurden anamnestisch erhoben und konnten in unserer Ausgangsuntersuchung (MII) nicht immer objektiviert werden. Zudem haben wir, um zu den Grenzwerten zu gelangen, alle Kinder, die nach 2 Jahren noch an Symptomen litten, aus unseren weiteren Analysen ausgeschlossen. Ein abschließender Vergleich symptomfreier Kinder mit denen mit Symptompersistenz wurde nicht durchgeführt (Anhang VIII, IX X). Dies könnte in weiteren Analysen erfolgen. Auch sollten Parameter wie SI, SSI und SAP in Folgestudien miteinbezogen werden. Ziel der Studie war es, Grenzwerte für Kinder zu generieren. Wir haben die ermittelten Werte bewusst als Grenzwerte und nicht als Standard- oder Normalwerte bezeichnet, da für die Entwicklung solcher Analysen an gesunden Kindern ohne pathologische MII-Ergebnisse durchgeführt werden müssen und unsere PatientInnen aber zum Zeitpunkt der MII an Beschwerden litten. Obwohl es uns gelungen ist, solche sowohl für saure als auch für nicht-saure Refluxes zu berechnen und diese sich auch von den

Normalwerten von Erwachsenen und nach Altersgruppen (<1 Jahr, >1 Jahr) unterscheiden, ist nun fraglich, welche therapeutische Konsequenz aus der Ermittlung der nicht-sauren Refluxate gezogen werden kann. Welche Therapie nun für nicht-saure Refluxe geeignet ist, sollte noch erforscht werden.

Die PPI-Therapie stellt daher im 1. Lebensjahr eine Ausnahme dar und sollte nur nach funktioneller Abklärung bei pathologischer SE und sBEZ durchgeführt werden. Wichtig für die Prognose ist die gBEZ, da hier Hinweise auf einen pathologischen Reflux im späteren Alter zusehen sind und Spätschäden am Ösophagus damit verhindert werden können.

7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend können wir bestätigen, was bereits in Studien mehrfach aufgezeigt worden ist (2,27,31): dass Ki<1a hauptsächlich an nicht-sauren Refluxen leiden. Wir konnten zeigen, dass Ki<1a nur wegen saurer Refluxereignisse eine medikamentöse Therapie erhalten sollten. Eine medikamentöse Therapie mittels PPI hat keinen Einfluss auf nicht-saure Refluxe und ist somit nicht zweckmäßig. Folglich ist die Indikation für eine PPI-Therapie im ersten Lebensjahr sehr streng und erst nach funktioneller Abklärung zu stellen.

Wir konnten mit unserer Studie Grenzwerte für die MII bei Kindern errechnen, die sich von den Normalwerten der Erwachsenen sowie bezogen auf beide Altersgruppen (<1 Jahr, >1 Jahr) unterscheiden und die eine Hilfestellung für die Indikation zur säuresupprimierenden Therapie des gastroösophagealen Refluxes bei kleinen PatientInnen unter und über einem Jahr sein können. Abschließend möchten wir hervorheben, dass die Impedanz-pH-Metrie eine wesentliche Rolle in der Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit und vor allem in der Detektion der Gesamtzahl der Refluxe spielt.

Durch unsere Beobachtung und Analysen stellten wir fest, dass das Refluxgeschehen ein dynamischer Prozess ist, der im Säuglingsalter hauptsächlich von nicht-sauren Refluxen bestimmt wird und nach dem ersten Lebensjahr bei fehlender Ausheilung in vermehrt saure Refluxen übergeht. Nur über die gBEZ ist die Dynamik der GERD sichtbar und die Entscheidung über ein konservatives oder operatives Verfahren möglich. Bei fehlender Ausheilung ist die Zuhilfenahme weiterer Untersuchungen wie Kontrastmitteluntersuchung, Endoskopie und Manometrie in der Diagnostik des GÖR beziehungsweise der GERD unabdingbar.

8.2 Vollständige Impedanz-pH-Metrie-Ergebnisse

Anhang II: Impedanz-pH-Metrie-Werte, aufgeteilt nach operierten und nicht-operierten Kindern:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine OP	OP	keine OP	OP	keine OP	OP
Säureexposition (%)						
Mittelwert	3,956	4,500	1,952	3,933	3,102	3,800
Untergrenze*	3,211	1,252	1,232	-11,269	2,422	-5,458
Obergrenze*	4,701	7,748	2,672	19,136	3,783	13,058
Minimum	0,0	3,6	0,0	0,4	0,0	1,5
Maximum	24,9	6,0	33,8	11,0	27,5	8,1
p-Value	0,229		0,579		0,538	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,253	2,300	0,337	1,400	0,802	1,750
Untergrenze*	1,068	0,431	0,247	-2,118	0,688	0,156
Obergrenze*	1,439	4,169	0,426	4,918	0,916	3,344
Minimum	0,0	1,3	0,0	0,1	0,0	0,9
Maximum	5,0	4,0	4,5	4,7	3,1	3,2
p-Value	0,060		0,168		0,021	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,510	2,425	0,271	0,125	0,854	1,100
Untergrenze*	1,311	0,550	0,200	-0,176	0,739	0,425
Obergrenze*	1,709	4,300	0,342	0,426	0,969	1,775
Minimum	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,7
Maximum	5,8	4,1	3,3	0,4	4,2	1,6
p-Value	0,095		0,458		0,232	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,764	4,725	0,607	1,525	1,657	2,850
Untergrenze*	2,505	1,013	0,486	-1,896	1,495	1,412
Obergrenze*	3,022	8,437	0,728	4,946	1,818	4,288
Minimum	0,0	2,9	0,0	0,2	0,1	1,7
Maximum	8,1	8,1	4,6	4,7	5,4	3,9
p-Value	0,062		0,396		0,020	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	16,420	13,500	19,565	35,250	16,267	13,250
Untergrenze*	15,473	11,909	15,018	1,386	15,284	10,532
Obergrenze*	17,367	15,091	24,112	69,114	17,250	15,968
Minimum	7,0	12,0	0,0	10,0	8,0	11,0
Maximum	44,0	14,0	211,0	62,0	45,0	15,0
p-Value	0,193		0,085		0,182	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang III: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kinder aufgeteilt nach Altersgruppen:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	< 1 Jahr	> 1 Jahr	< 1 Jahr	> 1 Jahr	< 1 Jahr	> 1 Jahr
Säureexposition (%)						
Mittelwert	4,044	3,689	2,237	1,089	3,303	2,494
Untergrenze*	3,106	2,658	1,294	0,603	2,421	1,845
Obergrenze*	4,983	4,720	3,180	1,574	4,184	3,144
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
Maximum	24,9	14,1	33,8	6,4	27,5	9,1
p-Value	0,241		0,611		0,505	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,235	1,306	0,333	0,346	0,775	0,883
Untergrenze*	1,016	0,947	0,252	0,077	0,648	0,621
Obergrenze*	1,455	1,665	0,414	0,615	0,901	1,144
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Maximum	5,0	4,7	1,6	4,5	3,1	3,0
p-Value	0,495		0,234		0,600	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,751	0,809	0,313	0,149	0,973	0,509
Untergrenze*	1,513	0,566	0,225	0,044	0,835	0,347
Obergrenze*	1,989	1,051	0,400	0,253	1,111	0,670
Minimum	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	5,8	2,4	3,3	1,2	4,2	1,6
p-Value	0,000		0,000		0,000	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,986	2,114	0,646	0,494	1,748	1,391
Untergrenze*	2,687	1,642	0,516	0,199	1,567	1,043
Obergrenze*	3,285	2,586	0,776	0,790	1,928	1,740
Minimum	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
Maximum	8,1	5,3	3,7	4,6	5,4	3,8
p-Value	0,004		0,014		0,035	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	16,130	17,240	17,400	25,740	15,550	18,320
Untergrenze*	15,100	15,000	13,700	11,390	14,650	15,540
Obergrenze*	17,170	19,470	21,110	40,080	16,450	21,110
Minimum	7,0	9,0	0,0	0,0	8,0	9,0
Maximum	35,0	44,0	148,0	211,0	33,0	45,0
p-Value	0,242		0,462		0,029	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang IV: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kinder <1 Jahr aufgeteilt nach dem Bestehen von Symptomen:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	Symptome	Symptomfreiheit	Symptome	Symptomfreiheit	Symptome	Symptomfreiheit
Säureexposition (%)						
Mittelwert	3,738	4,144	1,900	2,346	2,854	3,449
Untergrenze*	2,060	3,008	0,644	1,153	1,547	2,348
Obergrenze*	5,416	5,279	3,156	3,539	4,161	4,549
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	15,0	24,9	13,2	33,8	14,0	27,5
p-Value	0,747		0,674		0,837	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,254	1,229	0,327	0,336	0,792	0,768
Untergrenze*	0,849	0,963	0,176	0,238	0,567	0,615
Obergrenze*	1,658	1,495	0,478	0,433	1,018	0,922
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	4,0	5,0	1,5	1,6	2,2	3,1
p-Value	0,647		0,832		0,585	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,55	1,82	0,269	0,328	0,875	1,007
Untergrenze*	1,014	1,552	0,165	0,215	0,596	0,845
Obergrenze*	2,086	2,088	0,373	0,4	1,154	1,168
Minimum	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	4,5	5,8	0,9	3,3	2,6	4,2
p-Value	0,139		0,913		0,302	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,804	3,049	0,596	0,663	1,667	1,775
Untergrenze*	2,163	2,705	0,406	0,499	1,328	1,558
Obergrenze*	3,445	3,393	0,786	0,827	2,007	1,992
Minimum	0,3	0,3	0,0	0,0	0,3	0,1
Maximum	7,3	8,1	1,5	3,7	3,3	5,4
p-Value	0,331		0,784		0,724	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	16,91	15,89	22,04	15,96	16,7	15,19
Untergrenze*	14,99	14,66	14,28	11,7	15,21	14,1
Obergrenze*	18,83	17,12	29,8	20,22	18,18	16,28
Minimum	12,0	7,0	6,0	0,0	13,0	8,0
Maximum	27,0	35,0	77,0	148,0	26,0	33,0
p-Value	0,194		0,023		0,018	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang V: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kinder >1 Jahr aufgeteilt nach dem Bestehen von Symptomen:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	Symptome	Symptomfreiheit	Symptome	Symptomfreiheit	Symptome	Symptomfreiheit
Säureexposition (%)						
Mittelwert	2,786	3,914	1,043	1,100	1,957	2,629
Untergrenze*	1,029	2,671	0,303	0,502	0,932	1,840
Obergrenze*	4,542	5,157	1,782	1,698	2,983	3,417
Minimum	0,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,2
Maximum	5,5	14,1	2,4	6,4	3,4	9,1
p-Value	0,406		0,479		0,586	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,129	1,350	0,929	0,200	1,014	0,850
Untergrenze*	0,471	0,916	-0,554	0,083	0,104	0,573
Obergrenze*	1,786	1,784	2,411	0,317	1,924	1,127
Minimum	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
Maximum	2,0	4,7	4,5	1,1	3,0	2,9
p-Value	0,702		0,146		0,762	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,000	0,761	0,386	0,089	0,714	0,457
Untergrenze*	0,327	0,487	-0,108	0,016	0,238	0,281
Obergrenze*	1,673	1,034	0,879	0,163	1,190	0,634
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	2,0	2,4	1,2	0,8	1,5	1,6
p-Value	0,362		0,171		0,214	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,129	2,111	1,314	0,289	1,729	1,307
Untergrenze*	1,102	1,548	-0,177	0,147	0,668	0,926
Obergrenze*	3,155	2,673	2,806	0,431	2,789	1,689
Minimum	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
Maximum	3,5	5,3	4,6	1,1	3,6	3,8
p-Value	0,793		0,087		0,340	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	15,14	17,78	32,86	23,89	16,57	18,78
Untergrenze*	11,35	15,08	-2,25	7,13	11,57	15,40
Obergrenze*	18,93	20,48	67,97	40,65	21,58	22,15
Minimum	10,0	9,0	6,0	0,0	10,0	9,0
Maximum	22,0	44,0	114,0	211,0	27,0	45,0
p-Value	0,403		0,191		0,588	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang VI: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter, symptomfreier Kinder <1 Jahr aufgeteilt nach der Durchführung einer Therapie:

		aufrecht		im Schlaf		gesamt	
		keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie
Säureexposition (%)							
	Mittelwert	2,587	6,361	0,896	4,412	1,728	5,900
	Untergrenze*	1,714	4,036	0,599	1,620	1,196	3,519
	Obergrenze*	3,460	8,685	1,193	7,204	2,259	8,281
	Minimum	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	13,6	24,9	3,7	33,8	8,0	27,5
	p-Value	0,002		0,033		0,000	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)							
	Mittelwert	0,8	1,852	0,24	0,474	0,491	1,171
	Untergrenze*	0,541	1,386	0,138	0,29	0,362	0,893
	Obergrenze*	1,059	2,317	0,342	0,658	0,62	1,449
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	4,0	5,0	1,3	1,6	1,8	3,1
	p-Value	0,000		0,033		0,000	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)							
	Mittelwert	1,756	1,913	0,233	0,465	0,911	1,145
	Untergrenze*	1,41	1,466	0,138	0,224	0,72	0,855
	Obergrenze*	2,101	2,36	0,328	0,705	1,102	1,435
	Minimum	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
	Maximum	5,3	5,8	1,6	3,3	2,8	4,2
	p-Value	0,505		0,037		0,102	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)							
	Mittelwert	2,556	3,765	0,473	0,939	1,402	2,316
	Untergrenze*	2,165	3,209	0,321	0,616	1,187	1,951
	Obergrenze*	2,946	4,32	0,626	1,261	1,618	2,681
	Minimum	0,5	0,3	0,0	0,0	0,3	0,1
	Maximum	5,5	8,1	1,9	3,7	3,7	5,4
	p-Value	0,000		0,010		0,000	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)							
	Mittelwert	15,05	17,13	13,7	19,27	14,07	16,83
	Untergrenze*	13,67	14,83	10,2	9,85	12,88	14,84
	Obergrenze*	16,42	19,44	17,21	28,68	15,25	18,82
	Minimum	7,0	9,0	0,0	0,0	8,0	9,0
	Maximum	35,0	32,0	71,0	148,0	33,0	30,0
	p-Value	0,220		0,049		0,018	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang VII: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter, symptomfreier Kinder >1 Jahr aufgeteilt nach der Durchführung einer Therapie:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie
Säureexposition (%)						
Mittelwert	3,333	4,960	0,839	1,570	2,174	3,500
Untergrenze*	1,691	2,893	0,096	0,431	1,190	2,046
Obergrenze*	4,975	7,027	1,581	2,709	3,009	4,954
Minimum	0,0	1,9	0,0	0,0	0,2	2,0
Maximum	14,1	12,4	6,4	4,8	6,9	9,1
p-Value	0,035		0,245		0,007	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,844	2,260	0,083	0,410	0,483	1,510
Untergrenze*	0,519	1,377	0,024	0,115	0,320	0,970
Obergrenze*	1,170	3,143	0,143	0,705	0,646	2,050
Minimum	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	0,5
Maximum	2,1	4,7	0,4	1,1	1,1	2,9
p-Value	0,001		0,080		0,000	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,539	1,160	0,050	0,160	0,300	0,740
Untergrenze*	0,219	0,688	-0,017	-0,022	0,117	0,399
Obergrenze*	0,859	1,632	0,117	0,342	0,483	1,081
Minimum	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1
Maximum	2,3	2,4	0,5	0,8	1,3	1,6
p-Value	0,009		0,160		0,006	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,383	3,420	0,133	0,570	0,783	2,250
Untergrenze*	0,848	2,649	0,035	0,255	0,484	1,659
Obergrenze*	1,919	4,191	0,231	0,885	1,083	2,841
Minimum	0,0	2,1	0,0	0,0	0,1	1,3
Maximum	4,1	5,3	0,7	1,1	2,4	3,8
p-Value	0,000		0,024		0,000	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	17,29	18,60	15,06	38,90	19,06	18,30
Untergrenze*	13,15	15,54	4,84	-6,83	13,66	15,58
Obergrenze*	21,43	21,66	25,28	84,63	24,45	21,02
Minimum	9,0	15,0	0,0	0,0	9,0	15,0
Maximum	44,0	29,0	70,0	211,0	45,0	27,0
p-Value	0,093		0,334		0,243	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang VIII: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kinder mit Symptomen nach 2 Jahren, <1 Jahr aufgeteilt nach der Durchführung einer Therapie:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie
Säureexposition (%)						
Mittelwert	1,457	6,400	0,579	3,442	1,029	4,983
Untergrenze*	0,628	3,391	0,094	0,875	0,497	2,640
Obergrenze*	2,287	9,409	1,063	6,009	1,560	7,327
Minimum	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1
Maximum	4,4	15,0	2,7	13,2	3,5	14,0
p-Value	0,002		0,023		0,000	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,986	1,567	0,221	0,450	0,586	1,033
Untergrenze*	0,471	0,887	0,071	0,161	0,348	0,637
Obergrenze*	1,500	2,246	0,372	0,739	0,823	1,430
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	2,8	4,0	0,8	1,5	1,3	2,2
p-Value	0,145		0,212		0,053	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,750	1,317	0,250	0,292	0,950	0,788
Untergrenze*	0,845	0,687	0,115	0,107	0,499	0,411
Obergrenze*	2,655	1,946	0,385	0,476	1,401	1,164
Minimum	0,3	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0
Maximum	4,5	3,1	0,7	0,9	2,6	1,8
p-Value	0,595		0,940		0,631	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	2,736	2,883	0,471	0,742	1,536	1,821
Untergrenze*	1,678	2,044	0,236	0,416	1,023	1,318
Obergrenze*	3,793	3,723	0,707	1,067	2,048	2,324
Minimum	0,7	0,3	0,1	0,0	0,3	0,5
Maximum	7,3	5,3	1,4	1,5	3,3	2,9
p-Value	0,432		0,212		0,374	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	17,83	15,91	17,17	27,36	16,92	16,45
Untergrenze*	14,57	13,55	13,43	10,76	14,74	14,04
Obergrenze*	21,09	18,26	20,90	43,96	19,09	18,86
Minimum	12,0	12,0	6,0	7,0	13,0	13,0
Maximum	27,0	24,0	28,0	77,0	26,0	24,0
p-Value	0,413		0,976		0,566	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang IX: Impedanz-pH-Metrie-Werte nicht-operierter Kinder mit Symptomen nach 2 Jahren, >1 Jahr, aufgeteilt nach der Durchführung einer Therapie:

	aufrecht		im Schlaf		gesamt	
	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie	keine Therapie	Therapie
Säureexposition (%)						
Mittelwert	2,500	3,000	0,800	1,225	1,633	2,200
Untergrenze*	-3,705	0,284	-1,477	-0,024	-2,186	0,869
Obergrenze*	8,705	5,716	3,077	2,474	5,452	3,531
Minimum	0,5	1,7	0,0	0,8	0,6	1,5
Maximum	5,3	5,5	1,8	2,4	3,4	3,4
p-Value	0,400		0,400		0,400	
Bolusexposition, saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,767	1,400	0,133	1,525	0,433	1,450
Untergrenze*	-0,887	0,290	-0,440	-1,656	-0,326	-0,353
Obergrenze*	2,421	2,510	0,707	4,706	1,192	3,253
Minimum	0,2	0,4	0,0	0,2	0,1	0,3
Maximum	1,5	2,0	0,4	4,5	0,7	3,0
p-Value	0,229		0,114		0,229	
Bolusexposition, nicht-saure Refluxzeit (%)						
Mittelwert	0,400	1,450	0,100	0,600	0,267	1,050
Untergrenze*	-0,461	0,509	-0,330	-0,415	-0,358	0,462
Obergrenze*	1,261	2,391	0,530	1,615	0,892	1,638
Minimum	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,6
Maximum	0,6	2,0	0,3	1,2	0,5	1,5
p-Value	0,057		0,400		0,057	
Bolusexposition, gesamte Refluxzeit (%)						
Mittelwert	1,167	2,850	0,233	2,125	0,700	2,500
Untergrenze*	-1,194	2,065	-0,771	-0,654	-0,591	1,267
Obergrenze*	3,528	3,635	1,237	4,904	1,991	3,733
Minimum	0,2	2,3	0,0	0,6	0,1	1,8
Maximum	2,1	3,5	0,7	4,6	1,0	3,6
p-Value	0,057		0,114		0,057	
mediane Bolus-Clearance-Zeit (sec)						
Mittelwert	13,67	16,25	20,67	42,00	15,00	17,75
Untergrenze*	7,42	8,20	-32,05	-34,68	10,03	6,32
Obergrenze*	19,92	24,30	73,38	118,68	19,97	29,18
Minimum	11,0	10,0	6,0	15,0	13,0	10,0
Maximum	16,0	22,0	45,0	114,0	17,0	27,0
p-Value	0,629		0,400		0,629	

*95% Konfidenzintervall der Mittelwerte

Anhang X: Grenzwerte nicht-operierter Kinder mit Symptomen nach 2 Jahren, aufgeteilt nach Altersgruppen

Kinder < 1 Jahr									
Säure Exposition (pH) unabhängig von Refluxepisoden									
Säure Exposition	Aufrecht (normal: Erwachsene)			Schlaf (normal: Erwachsene)			Gesamt (normal: Erwachsene)		
	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja
Prozent Zeit	<6,3%	<2,3%	>9,4%	<1,2%	<1,1%	>6,0%	<1,1%	<1,1%	>6,0%
Bolus Exposition (Impedanz)									
Bolus Exposition	Aufrecht (normal: Erwachsene)			Schlaf (normal: Erwachsene)			Gesamt (normal: Erwachsene)		
	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja
saure Refluxzeit	<1,7%	<1,5%	>2,3%	<0,8%	<0,4%	>0,7%	<1,1%	<0,8%	>1,4%
nicht saure Refluxzeit	<2,7%	<2,7%	>2,0%	<0,7%	<0,4%	>0,5%	<1,4%	<1,4%	>1,2%
gesamte Refluxzeit	<2,1%	<3,8%	>3,7%	<0,7%	<0,7%	>1,1%	<1,4%	<2,1%	>2,3%
mediane Bolus Clearance Zeit	<43,0 sec	<21,1 sec	>18,3 sec	<51,0 sec	<21,0 sec	>44,0 sec	<44,0 sec	<19,1 sec	>18,9 sec
Kinder > 1 Jahr									
Säure Exposition (pH) unabhängig von Refluxepisoden									
Säure Exposition	Aufrecht (normal: Erwachsene)			Schlaf (normal: Erwachsene)			Gesamt (normal: Erwachsene)		
	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja
Prozent Zeit	<6,3%	<8,7%	>5,7%	<1,2%	<3,1%	>2,5%	<1,1%	<3,1%	>2,5%
Bolus Exposition (Impedanz)									
Bolus Exposition	Aufrecht (normal: Erwachsene)			Schlaf (normal: Erwachsene)			Gesamt (normal: Erwachsene)		
	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja	Grenzwerte: Kinder Therapieempfehlung	Therapie nein	Therapie ja
saure Refluxzeit	<1,7%	<2,4%	>2,5%	<0,8%	<0,7%	>4,7%	<1,1%	<1,2%	>3,3%
nicht saure Refluxzeit	<2,1%	<1,3%	>2,4%	<0,7%	<0,5%	>1,6%	<0,9%	<0,9%	>1,6%
gesamte Refluxzeit	<2,1%	<3,5%	>3,6%	<0,7%	<1,2%	>4,9%	<1,4%	<2,0%	>3,7%
mediane Bolus Clearance Zeit	<43,0 sec	<19,9 sec	>24,3 sec	<51,0 sec	<73,4 sec	>118,7 sec	<44,0 sec	<20,0 sec	>29,2 sec

9 Literaturverzeichnis

- (1) CoChairs:, Vandenplas Y, Rudolph CD, Committee Members:, Di Lorenzo C, Hassall E, et al. 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). *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2009 October;49(4):498-547.
- (2) Francavilla R, Magista AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, et al. Comparison of Esophageal pH and Multichannel Intraluminal Impedance Testing in Pediatric Patients With Suspected Gastroesophageal Reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2010 February;50(2):154-160.
- (3) Fritsch H, Kühnel W. Verdauungssystem: Ösophagus und Magen. In: Fritsch H, Kühnel W, editors. *Taschenatlas Anatomie: Innere Organe*. 10. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 176-195.
- (4) Peuker E, Filler T, Pera F, Anderhuber F. Speiseröhre, Magen. In: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, editors. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 18. Auflage ed.: De Gruyter; 2009. p. 890-952.
- (5) Winter H, Illueca M, Herderson C, Vaezi M. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011;46:1157-1168.
- (6) Silbernagl S, Despopoulos A editors. *Taschenatlas der Physiologie*. 6. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2000.
- (7) Boyle JT. Acid Secretion From Birth to Adulthood. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2003(37):12-16.
- (8) El-Serag H, Sweet S, Winchester C, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systemic review. *Gut* June 2014;63(6):871-880.
- (9) Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician. *Pediatrics* 2013;131(5):1684-1695.
- (10) Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Erkrankungen des Magen. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Pädiatrie*. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 261-262.
- (11) Renz-Polster H, Krautzig S. Magen-Darm-Trakt, Refluxkrankheit. In: Renz-Polster H, Krautzig S, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Auflage ed. München: Urban und Fischer; 2008. p. 559-562.
- (12) Digestive Health Foundation of the Gastroenterological Society of Australia, Katelaris P, Holloway R, Talley T, Gotley D, Williams S, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in

adults: guidelines for clinicians. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:825-833.

(13) Kerbl R. Gastroösophagealer Reflux, Hiatushernie. In: Kerbl R, Kurz R, Ross R, Wessel LM, editors. *Checkliste Pädiatrie*. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2011. p. 401-404.

(14) Orlando RC, Orenstein SR. *Gastroesophageal Reflux Disease*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.

(15) Czinn S, Blanchard S. Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates and Infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* Feb 2013;15(1):19-27.

(16) Tytgat G, Tytgat S. Organ-Related Staging and Grading: Esophageus. In: Tytgat G, editor. *Grading and Staging in Gastroenterology*. 1. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 108-109.

(17) Numanoglu A, Millar A, Brown R, Rode H. Gastroesophageal reflux strictures in children, management and outcome. *Pediatr Surg Int* 2005;21:631-634.

(18) Chitkara N, Fortunato C, Nurko S. Esophageal Motor Activity in Children with Gastroesophageal Reflux Disease and Esophagitis. *JPGN* 2005;40(1):70-75.

(19) Ranjitkar S, Kaidonis J, Smales R. Gastroesophageal Reflux Disease and Tooth Erosion. *Int J Dent* 2012.

(20) Hungin A, Raghunath A, Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extra-esophageal spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* 2005;22(6):591-603.

(21) Rudolph C. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med* 2003;115(3):150-156.

(22) Zerbib F, Bruley des Varannes S, Roman S, Pouderoux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24h- ambulatory oesophageal impedance- pH-monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011-1021.

(23) Goessler A, Huber-Zeyringer A, Hoellwarth M. Recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired patients after fundoplication. *Acta Paediatr* 2007 Jan;96(1):87-93 2007;96(1):87-93.

(24) Fötter R, Hoellwarth M. Wassersiphontest und gastroösophagealer Reflux im Kindesalter (Korrelation mit Klinik und Ösophagusmanometrie). 1981;135(1):53-56.

(25) Smout AJPM, Mundt M. Gastrointestinal motility testing. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009(23):287-298.

(26) Bodger K, Trudgill N. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. 2006.

(27) Myung Seok Shin. Esophageal pH and combined Impedance-pH monitoring in children^{
}. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* March 2014;17(1):13-22.

- (28) Wenzl T, Benninga M, Loots C, Salvatore S, Vandenplas Y. Indications, Methodology, and Interpretation of Combined Esophageal Impedance-pH Monitoring in Children: ESPGHAN EURO-PIG Standard Protocol. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2012 August;55(2):230-234.
- (29) Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34:261-268.
- (30) Silny J. Intraluminal Multiple Electric Impedance Procedure for Measurement of Gastrointestinal Motility. *JNM* 1991;3(3):151-162.
- (31) Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003 8/18;115(3, Supplement 1):161-165.
- (32) Castell D, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2005;116.
- (33) Strobel C, Byrne W, Ament M, Euler A. Correlation of esophageal lengths in children with height: Application to the Tuttle Test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979;94(1):81-84.
- (34) Mousa H, Machado R, Orsi M, Chao C, Alhaji T, Alhaji M, et al. Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH (MII-pH): Multicenter Report of Normal Values from 117 Children. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:400-408.
- (35) López-Alonso M, Moya M, Cabo J, Ribas J, Macías M, Silny J, et al. Twenty-Four-Hour Esophageal Impedance-pH Monitoring in Healthy Preterm Neonates: Rate and Characteristics of Acid, Weakly Acidic, and Weakly Alkaline Gastroesophageal Reflux. *Pediatrics* 2006;118:299-308.
- (36) Breumelhof R, Smout A. The Symptom Sensitivity Index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *AJG* 1991;86(2):161-164.
- (37) Rudolph C, Mazur L, Liptak G, Baker R, Boyle J, Colletti R, et al. Guidelines for Evaluation and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 January;32(Suppl. 2):1-31.
- (38) Chen I, Gao W, Johnson A, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton Pump Inhibitor Use in Infants: FDA Reviewer Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 January;54(1):8-14.
- (39) Cardile S, Romano C. Clinical utility of esomeprazole for treatment of gastroesophageal reflux disease in pediatric and adolescent patients. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 2012;3:27-31.
- (40) Georgeson K. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Puri P, Höllwarth M, editors. *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management*. Springer; 2009. p. 339-342.

- (41) Castellani C, Huber-Zeyringer A, Bachmaier G, Saxena A, Höllwarth M. Proton pump inhibitors for reflux therapy in infants: effectiveness determined by impedance ph monitoring. *Pediatr Surg Int* 2014;30:381-385.
- (42) Koletzko S, Buderus S. Medikamentöse Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit. *Monatsschrift Kinderheilkd* 204;152(9):963-972.
- (43) Beubler E. Spezieller Teil: Säurebedingte Erkrankungen; Antiinfektive Arzneimittel. *Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. 3. Auflage ed.: Springer-Verlag/Wien; 2011. p. 98-201.
- (44) Curry J, Lander T, Stringer M. Erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:595-603.
- (45) Keady S. Update on drugs for gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007:114-118.
- (46) Pettit M. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *Pharm World Sc* 2005;27:432-435.
- (47) Largiader F, Sturm A, Wicki O. Viszeralchirurgie, Zugänge zum Abdomen. In: Largiader F, Sturm A, Wicki O, editors. *Checkliste Chirurgie*. 9. Auflage ed.: Thieme; 2007. p. 816.
- (48) Dorda W, Wrba T, Duftschmid G, Sachs P, Gall W, Rehnelt C, et al. ArchiMed: A medical information and retrieval system. *Meth Inform Med* 1999;81(1):16-24.