

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

---

**Die Wechselwirkung von Helicobacter pylori und  
Alkohol mit der  
gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
Stephan Bornhardt  
aus Braunschweig

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Nils Homann

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Stefan Farke

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.01.2010

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit, ihre Prävalenz und Inzidenz.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Barrett- Syndrom und Ösophaguskarzinom als potenzielle Folgen der gastroösophagealen Refluxkrankheit.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2.1. Ätiologie des Ösophaguskarzinoms und der GERD .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Einfluß von Alkohol auf die Motilität des Ösophagus und den unteren Ösophagussphinkter .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4. Wechselwirkungen zwischen der gastroösophagealen Refluxkrankheit und Alkohol.....</b>	<b>8</b>
<b>1.5. Assoziation zwischen der gastroösophagealen Refluxkrankheit und Helicobacter pylori .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.1. Geschichte des Helicobacter pylori.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.2. Mikrobiologie des Helicobacter pylori .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5.3. Epidemiologie des Helicobacter pylori .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5.4. Pathologie des Helicobacter pylori.....</b>	<b>11</b>
<b>1.5.5. Nachweismethoden des Helicobacter pylori.....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.6. Zusammenhang zwischen dem gastroösophagealen Reflux und dem Helicobacter pylori- Status .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.7. Assoziation zwischen der Ösophagusmotilität und Helicobacter pylori ....</b>	<b>16</b>
<b>2. Zielsetzung und Fragestellung dieser Studie.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Studienteil A ( Fragebogen und 13C- Atemtest ).....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. Studienteil B ( 24- Stunden pH-/ Manometrie an Helicobacter pylori- positiven.....</b>	
<b>Probanden unter Alkoholbelastung vor und nach Eradikation ) .....</b>	<b>18</b>
<b>3. Probandenkollektiv, Material und Methoden.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Ethik.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Studienteil A ( Fragebogenstudie mit C13- Atemtest ) .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1. Probandenkollektiv .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.2. Aufbau und Gestaltung des Fragebogens.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.3. Bestimmung des Refluxscores/ GERD- HRQL- Scores .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2.4. Durchführung des C13- Atemtests.....</b>	<b>25</b>
<b>3.3. Studienteil B ( 24 h- pH- Manometrie ) .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.1. Probandenkollektiv .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.2. Bedingungen an den Probanden und Vorbereitung des Versuchstages.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.3. Eichung und Legen der 24 h- pH-/ Manometrie- Sonde.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.4. Versuchsdurchführung .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3.5. Datentransfer und Auswertung.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.6. Helicobacter pylori- Eradikationstherapie .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Statistische Methodik .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4.1. Statistik im Studienteil A .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4.2. Statistik im Studienteil B .....</b>	<b>35</b>

<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1. Fragebogenstudie und C13- Harnstoff- Atemtest .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1.1. Analyse und Vergleich des Reflux- Scores und des Helicobacter pylori-     Status mit univariaten Parametern aus der Fragebogenstudie .....</b>	<b>37</b>
4.1.1.1. Analyse des Reflux- Scores versus univariate Parameter .....	37
4.1.1.2. Analyse des Helicobacter pylori- Status versus univariate Parameter .....	39
<b>4.1.2. Zusammenfassung und Gegenüberstellung der univariaten Parameter     hinsichtlich ihrer Korrelation und Signifikanz im Vergleich Reflux- Score     versus Helicobacter pylori- Status .....</b>	<b>41</b>
<b>4.2. Probandenstudie .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2.1. Systemische Alkoholkonzentration der 14 Probanden vor und nach     Helicobacter pylori- Eradikation .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2.2. Vergleich der unterschiedlichen Parameter vor und nach Helicobacter     pylori- Eradikation .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2.3. Vergleich der prozentualen Anteile des pH- Wertes &lt; 4 vor und nach der     Helicobacter pylori- Eradikation während bestimmter Zeit- und     Messphasen .....</b>	<b>44</b>
<b>4.2.4. Vergleich der prozentualen Anteile des pH- Wertes &lt; 4 in % unter .....</b> Alkoholbelastung vs ohne Alkoholbelastung, jeweils in aufrechter Position vor bzw. nach der Helicobacter pylori- Eradikation .....	48
<b>4.2.5. Vergleich der Anzahl der Refluxepisoden vor und nach der Helicobacter     pylori- Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2.6. Vergleich der Dauer des Refluxes in Minuten vor und nach der     Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2.7. Vergleich der mittleren Dauer der Refluxepisoden in Sekunden vor und     nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen .....</b>	<b>59</b>
<b>4.2.8. Vergleich der Anzahl an 3- gipfligen, pathologischen Kontraktionen aller     Probanden vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und     Messphasen .....</b>	<b>60</b>
<b>4.2.9. Vergleich der durchschnittlichen, physiologischen Kontraktionen pro     Minute aller Probanden vor und nach der Eradikation während     bestimmter Zeit- und Messphasen .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.10. Vergleich der mittleren Kontraktionsdauer in Sekunden vor und nach     der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen.....</b>	<b>63</b>
<b>4.2.11. Vergleich der mittleren Kontraktionsamplituden in mmHg vor und nach     der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen.....</b>	<b>64</b>
<b>4.2.12. Vergleich der Anzahl pathologischer ( simultaner/ retrograder )     Kontraktionen .....</b>	<b>65</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
<b>5.1. GERD: Risikofaktoren, Assoziation zu Lebensgewohnheiten und Helicobacter   pylori- Infektion: Epidemiologische Grundlagen .....</b>	<b>66</b>
5.1.1. GERD: Assoziation zu Lebensgewohnheiten .....	68
5.1.2. Helicobacter pylori: Assoziation zu Lebensgewohnheiten .....	70
5.1.3. GERD und die Assoziation zu Helicobacter pylori: Epidemiologische Daten .....	70
<b>5.2. Der Einfluß von Alkohol auf die GERD und die Ösophagusmotilität:   Experimentelle Daten und die Pathophysiologie .....</b>	<b>72</b>

5.3. Der Einfluß von <i>Helicobacter pylori</i> auf die GERD und die Ösophagusmotilität: Experimentelle Daten und Pathophysiologie .....	75
5.4. Die Interaktion von <i>Helicobacter pylori</i> und Alkohol auf die GERD und die Ösophagusmotilität: Experimentelle Daten und Pathophysiologie .....	78
5.5. <i>Helicobacter pylori</i> und Alkohol- Interaktion als Erklärungsmodell in der Karzinomentwicklung der Tumoren des gastroösophagealen Überganges: Ein hypothetischer Ausblick .....	81
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>108</b>
Layout des Fragebogens.....	108
<b>9. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>114</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>116</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>117</b>
<b>12. Veröffentlichung.....</b>	<b>121</b>

## 1. Einleitung



**Abbildung 1.1.:** Steintafel vom Monte Albán, Mexiko ( 500 v. Chr. )

Täglich konsultieren zahlreiche Patienten den Arzt, weil sie über unklare, ziehende und nicht eindeutig zu definierende Schmerzen im Oberbauch klagen, die chronisch, meist aber plötzlich nach dem Essen auftreten. Nicht selten wird dabei nach gründlicher

Anamneseerhebung und klinischer Diagnostik die Refluxkrankheit der Speiseröhre als Ursache zur Erklärung festgemacht.

Daß auch frühere Generationen und alte Kulturen unter Magenbeschwerden und Unwohlsein im Oberbauch gelitten haben, zeigen Steintafeln ( siehe Abbildung 1.1. ), die in der 500 vor Christus gegründeten Festung und Zeremonialstätte der Zapoteken auf dem Monte Albán in Mexiko westlich von Oaxaca gefunden wurden.

Das Interesse an der Refluxkrankheit hat gerade in den letzten beiden Dekaden an klinischem und wissenschaftlichem Interesse zugenommen. Ein Grund dafür ist, daß die Symptome ernster genommen werden und ein besseres Verständnis seiner pathophysiologischen Zusammenhänge zu anderen Erkrankungen erforscht wurde.

### **1.1. Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit, ihre Prävalenz und Inzidenz**

Unter einer gastroösophagealen Refluxkrankheit ( kurz: GERD, steht für „ gastroesophageal reflux disease “ ) versteht man ein Zurückfließen von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre, wodurch ösophageale beziehungsweise extraösophageale ( Asthma, Aspirationspneumonie, Laryngitis ) organische Manifestationen hervorgerufen werden ( z.B. Refluxösophagitis ) oder durch ihre Symptome die Lebensqualität eingeschränkt wird. Allerdings sollte man erst von einer GERD sprechen, wenn mehr als zweimal pro Woche solche Refluxsymptome ( Sodbrennen, saures Aufstoßen, retrosternales Druckgefühl und Schmerzen ) auftreten und die Lebensqualität dadurch nachhaltig reduziert wird (52).

Der Reflux wird meist durch den herabgesetzten Druck des unteren Schließmuskels ( = Sphinkter ) und durch Motilitätsstörungen der Speiseröhre verursacht. Grundsätzlich gilt die tubuläre Speiseröhre bei Kontraktionsamplituden kleiner als 30 mmHg als hypomotil und ein unterer Ösophagus- Sphinkter- Ruhedruck kleiner als 5 mmHg als erniedrigt (57).

Die Prävalenz von GERD nimmt stetig zu. Etwa 30 % der erwachsenen Bevölkerung klagen über Symptome. Vor Jahren wurde GERD noch als weitestgehend selbstverschuldetes Wohlstandsleiden angesehen. In einer von Hollenz et al.



durchgeführten Studie in Deutschland liegt die Prävalenz der bis dahin unerkannten Refluxkrankheit gar bei 50 % (50). Dabei gibt es erhebliche epidemiologische und geographische Unterschiede: Die Prävalenzrate von GERD- Symptomen ist in westlichen Ländern höher als in Ländern des Fernen Ostens; unter den westlichen Ländern scheinen die USA, Kanada, Großbritannien sowie die skandinavischen Länder eine höhere Anzahl an GERD- Symptomen zu haben im Vergleich zu südeuropäischen Ländern, wie beispielsweise Spanien und Italien (61, 135).

Dem Leitsymptom der Refluxkrankheit, das Sodbrennen, ist durch vermehrte Kampagnen in der Wissenschaft und auch in Werbemaßnahmen für die Allgemeinbevölkerung zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt worden. Darüber hinaus zählt Sodbrennen zu den häufigsten Beschwerden in Ländern mit westlichem Lebensstandard, wo etwa 25- 33 % im Laufe von sechs bis zwölf Monaten an Sodbrennen leiden. Dabei haben 6- 27 % der Gesamtbevölkerung in diesen Ländern zumindest einmal pro Woche und 4- 11 % sogar täglich Sodbrennen. Die Inzidenz ist also durchaus als hoch anzusehen.

## **1.2. Barrett- Syndrom und Ösophaguskarzinom als potenzielle Folgen der gastroösophagealen Refluxkrankheit**

Als Folge einer langjährigen Refluxerkrankung können sich sowohl ein Barrett- Syndrom als auch nachfolgend ein Malignom der Speiseröhre als Komplikation einstellen.

Unter einem Barrett- Ösophagus ( synonym: Endobrachyösophagus ) versteht man einen irreversiblen zungenförmigen oder zirkulären Ersatz von Plattenepithel durch Zylinderepithel ( intestinale Metaplasie ) im distalen Ösophagus aufgrund einer ( langjährigen ) Refluxösophagitis. In den letzten Jahren ist eine Zunahme sowohl dieses Barrett- Syndroms als auch des Speiseröhrenkrebses festzustellen. Über die Häufigkeit des Barrett- Syndroms als auch des Speiseröhrenkrebses gibt es wechselnde Angaben.

Die Zunahme der Inzidenz des distalen Speiseröhrenkrebses ist insbesondere auf eine Zunahme der Adenokarzinome zurückzuführen, während die Anzahl der Plattenepithelkarzinome etwa gleich geblieben ist. Historisch betrug das Verhältnis von Plattenepithelkarzinom zu Adenokarzinom sowohl in den industrialisierten Ländern als auch in den Ländern der Dritten Welt 9:1, das Verhältnis ist nach neueren epidemiologischen Daten aus den USA dort mittlerweile annähernd gleich (5, 25). In

Europa und der Bundesrepublik Deutschland ist ebenfalls eine Zunahme der Adenokarzinome zu bemerken, allerdings stehen für diese Inzidenzraten bisher nur wenige Daten zur Verfügung (8). Gemäß des Schleswig- Holsteinischen Krebsregisters aus dem Jahre 2004 lag die Fallzahl der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in der Altersgruppe von 0- 85 Lebensjahre bei 218, die der Mortalität bei 155. Bei beiden Fallzahlen war die Gruppe der 65- 69 Jährigen mit 43 bzw. 30 am häufigsten betroffen. Pera et al. berichten über eine 5- 6 fache Inzidenzzunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus und dem ösophagogastralen Übergang bei einer in Olmsted County, Minnesota, durchgeführten klinischen Untersuchung. Die Inzidenz des ösophagealen Adenokarzinoms stieg nämlich von 0,13 in den Jahren 1935- 1971 auf 0,74 in den Jahren 1974- 1989 bezogen auf 100.000 Personenjahre (113). Eckardt spricht gar von einer vervier- verfünffachten Geschwindigkeit, mit der sich die Inzidenz des Adenokarzinoms ausbreitet, so daß das Adenokarzinom derzeit derjenige Tumor ist, der unter allen Karzinomen die höchste Steigerungsrate aufweist (30). Trotz der steigenden Inzidenz bleibt das Adenokarzinom des Ösophagus ein eher seltener Tumor. Eckardt veröffentlichte 2002 die Häufigkeit des Adenokarzinoms der Speiseröhre in Deutschland im Vergleich zu anderen Karzinomen pro 100.000 Einwohner. Dabei hatten etwa 85/ 100.000 ein Mammakarzinom, 75/ 100.000 ein Prostatakarzinom, 55/ 100.000 ein Kolonkarzinom, 34/ 100.000 ein Lungenkarzinom und nur etwa 3/ 100.000 ein Adenokarzinom der Speiseröhre.

Über die Häufigkeit der Entstehung eines Tumors aus einer Barrett- Metaplasie gibt es sehr wechselnde Angaben. Neue Studien über die Inzidenz für Barrett- Karzinome zeigen geringere Risikowahrscheinlichkeiten als zunächst angenommen. Es existieren Zahlen, nach denen bei etwa 10 % der unter einem Barrett- Ösophagus leidenden Patienten nach langjährigem Bestehen mit einer bösartigen Entartung zu rechnen ist (125). Andere Zahlen lassen eine Inzidenz von 1/ 285 Probandenjahre vermuten (103).

Das Wissen um diese steigende Inzidenz des Speiseröhrenkarzinoms hat insbesondere über die Laienpresse weite Verbreitung gefunden. Es gibt verschiedenste Ratschläge, wie und ob eine Refluxerkrankung zu behandeln ist.

Laut Eckhardt führen die zahlreichen „ Anti- Reflux- Kampagnen “ zu einer Verunsicherung der Bevölkerung, Vorsorgemaßnahmen zeigen nur wenig Effektivität, sondern führen eher zu einer Verteuerung der Medizin durch vermehrte Endoskopien aufgrund der Unruhe in der Bevölkerung (30).

### 1.2.1. Ätiologie des Ösophaguskarzinoms und der GERD

Ätiologisch sind für die Plattenepithelkarzinome insbesondere übermäßiger Alkohol- und Tabakgenuss zu nennen, die zusammen für über 80 % dieser Karzinome kausal verantwortlich gemacht werden. Für die Adenokarzinome sind die Risikofaktoren weit unklarer und noch heute sind die Erklärungen für die zunehmende Inzidenz dieser Tumore größtenteils unbefriedigend. Klar ist mittlerweile, daß auch hier Tabak und Alkohol eine gewisse Rolle zu spielen scheinen (11, 39, 56, 151). Die Daten hierzu sind jedoch teils widersprüchlich. Gray et al. fanden heraus, daß Patienten mit einem Adenokarzinom der Speiseröhre oder der Magencardia nicht mehr rauchen oder mehr Alkohol trinken als Patienten, deren Tumor im Magen liegt (43). In einer US- Studie fand man jedoch bei Patienten mit einem Larynx- oder Pharynx- Karzinom im Vergleich zu deren Kontrollgruppen ein erhöhtes GERD- Vorkommen, was die ätiologische Rolle der Faktoren Alkohol und Rauchen unterstreicht (31).

Die zuschreibbaren relativen Risiken sind dabei allerdings wesentlich geringer als bei den Plattenepithelkarzinomen (56), so daß einerseits andere zusätzliche Risiken für das Adenokarzinom existieren müssen und andererseits eine Änderung der Trink- und Rauchgewohnheiten auch keine befriedigende Erklärung für die zunehmende Inzidenz dieser Tumoren sein kann (38).

Eine Arbeitsgruppe um Lagergren konnte vor wenigen Jahren den gastroösophagealen Reflux als einen eindeutigen und unabhängigen Risikofaktor für das Adenokarzinom des Ösophagus identifizieren. Patienten mit Sodbrennen hatten im Vergleich zu asymptomatischen Personen eine etwa achtmal höhere Wahrscheinlichkeit, an einem Adenokarzinom der Speiseröhre zu erkranken (77). Des Weiteren wurde immer wieder ein Zusammenhang zwischen der epidemiologisch beobachteten Zunahme des Körpergewichts in industrialisierten Ländern und dem gleichzeitig beobachteten vermehrten gastroösophagealen Reflux gezogen. Lagergren et al. untersuchten die Beziehung zwischen Sodbrennen, saurem Aufstoßen und dem Body- Mass- Index unter 820 Probanden in Schweden. Sie fanden keine Beziehung zwischen dem Body- Mass- Index und den GERD- Symptomen und auch keine Neigung zu GERD bei fettleibigen Probanden im Vergleich mit eher dünnen Probanden (78). Nach dieser Arbeit besteht also keine eindeutige Assoziation zwischen dem Body- Mass- Index als Messparameter für Adipositas und dem gastroösophagealen Reflux. Andere Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen steigendem Körpergewicht und GERD zeigen, so daß die Datenlage etwas uneinheitlich

ist. Ein steigender BMI als alleinige Erklärung für die zunehmende Inzidenz der Adenokarzinome des Ösophagus ist demnach unbefriedigend.

In einer jüngeren Studie von 2004 fanden Nilsson et al. eine erhöhte Refluxneigung beim Konsum von Tafelsalz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (101). Allerdings ist dies die erste Studie, in der die Wechselbeziehung zwischen Salz und Reflux näher beleuchtet wurde; weitere Studien sind sicherlich erforderlich, um diese These zu be- oder zu entkräften.

Lieberman fand ein zehnfach höheres Risiko für einen Barrett- Ösophagus, wenn eine GERD mehr als zehn Jahre vorlag im Vergleich zu einer einjährigen Beschwerdesymptomatik (79).

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß Alkohol sowohl ein nachgewiesener Risikofaktor für vermehrten gastroösophagealen Reflux als auch für die Ausbildung eines Barrett- Ösophagus ist (49, 65, 67, 91, 155). Insofern kann ein Teil der tumorfördernden Eigenschaften des Alkohols wohl auch auf den vermehrten gastroösophagealen Reflux zurückgeführt werden.

### **1.3. Einfluß von Alkohol auf die Motilität des Ösophagus und den unteren Ösophagussphinkter**

Welche Forschungsergebnisse liegen zur mutmaßlich störenden Einflussnahme des Alkohols auf die Motilität der Speiseröhre und den unteren Ösophagussphinkter vor?

Es ist bekannt- wie oben auch schon angedeutet-, daß die Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters ( kurz: LES = „ lower esophageal sphincter “ ) und die Motilitätsstörung des tubulären Ösophagus, die zu einer verminderten Clearancefunktion führen, als die beiden häufigsten Ursachen des gastroösophagealen Refluxes angesehen werden (156). Koop et al. behaupten, daß Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus Komplikationen einer jahrelangen Refluxerkrankung ( neben den Strikturen ) seien und damit Dysphagie und retrosternale Schmerzen in den Vordergrund klinischer Symptomaten rücken würden (72).

Untersucht man nun, wie es Hogan et al. getan haben, gesunde Probanden bezüglich ihrer Speiseröhrenfunktion nach Ingestion von Alkohol, so ergeben sich laut dieser Autoren folgende Resultate: Eine akute Ethanol- Intoxikation verursacht eine reversible Störung der

motorischen Ösophagusfunktion mitsamt Beeinflussung der Dynamik beider Sphinkteren; die Ethanolzufuhr führt also zu einer Reduktion sichtbarer primär peristaltischer Wellen im distalen Ösophagus, darüber hinaus kommt es zur Abnahme des gemessenen Druckes und der Kontraktionsamplitude des LES und schließlich auch zur Druckabnahme im oberen Ösophagussphinkter (49).

Unterstützung finden diese Resultate von einer weiteren Arbeitsgruppe um Mayer et al., die sich ebenfalls mit dieser Thematik an gesunden Probanden befaßte. Mayer et al. fanden zusätzlich heraus, daß eine Serum- Alkoholkonzentration von unter 70 mg/ dl weder die Funktion der Speiseröhre noch die des LES beeinflusst. Erst wenn die Alkoholkonzentration auf 117 mg/ dl ansteigt, kommt es zu signifikanten Veränderungen, erkennbar an einer Abnahme der Amplitude der peristaltischen Wellen sowohl im proximalen wie auch distalen Segment der Speiseröhre (91).

Interessant ist auch die Studie von O`Leary et al.. Hierbei wurde den Probanden vor dem Alkoholgenuß noch eine Einzeldosis Protonenpumpenhemmer verabreicht. In diesen Fällen kam es nur dann zu vermindertem Sodbrennen, wenn der Alkoholverzehr > 15 units/ Einheiten Alkohol betrug ( ein Alkohol- Unit entspricht ungefähr der Alkoholmenge von acht bis neun Gramm Alkohol, die in einem Glas Wein enthalten sind ). Anders ausgedrückt, vermindert eine Einzeldosis Protonenpumpenhemmer ( Lansoprazol 30 mg ) das Sodbrennen bei den Probanden, die > 15 units/ Einheiten Alkohol trinken (106).

Haben Hogan et al. (49) und Mayer et al. (91) ihre Kenntnisse über gesunde Probanden erhalten, so befassten sich Keshavarzian et al. mit chronischen Alkoholikern und deren Veränderungen der Speiseröhre. Zusammenfassend ergab sich hier erstaunlicherweise eine deutliche Erhöhung des mittleren LES- Druckes und der ösophagealen Kontraktionsamplitude im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Interessanterweise haben sich die Drücke im unteren Ösophagussphinkter und auch die Kontraktionsamplituden nach Alkoholentzug innerhalb eines Monats wieder normalisiert. Allerdings schränken Keshavarzian et al. ein, daß insgesamt zu wenige Studien und Fallzahlen existieren würden, um dies konkretisieren und manifestieren zu können (67).

Dies war auch das Ergebnis einer Untersuchung von Silver et al. aus dem Jahre 1986, die ebenfalls eine Rückkehr zur Norm nach Abbruch der Alkoholingestion feststellten (137). Beide Arbeitsgruppen können also eine ösophageale Dysfunktion bei Alkoholikern aufzeigen (67, 137).

Anderes fanden Kaltenbach et al.. Nach ihren Ergebnissen kommt es nach Beendigung des Alkohol- oder Tabakkonsums nicht zu einer Verbesserung, in diesem Falle allerdings der ösophagealen pH- Werte und ihrer Symptome (60).

Nach Silver et al. gibt es eher keinen kausalen Zusammenhang zwischen der veränderten Speiseröhrenfunktion und chronischer Alkoholfuhr einerseits und einer Ösophagitis andererseits, da die Veränderungen nicht so gravierend seien, als sie eine Auslösung dieser Erkrankung erklären könnten (137). Dem widerspricht wiederum Bujanda. Dieser sagt, daß es, unabhängig von der Sorte und Dosis des aufnehmenden alkoholischen Getränkes, zu einer Förderung der Entwicklung von GERD durch Alkohol kommen würde, hervorgerufen durch die LES- Druck- Senkung und Reduktion der Ösophagusmotilität (12).

Es existieren also Studien, die Abnormalitäten der ösophagealen Motorik nach kurzfristiger Gabe von Ethanol darlegen ( sowohl bei gesunden Probanden (49, 91) als auch bei Alkoholikern (68) ), es gibt aber auch einige Berichte über Langzeiteffekte von Ethanol auf die Funktion der Ösophagusmotorik (67, 137).

Grande et al. hatten in ihrer Studie das Ziel, die Effekte bei chronischem Alkoholismus und seinem folgenden Entzug auf ösophageale Erkrankungen zu untersuchen. Es ergab sich, daß eine peristaltische Dysfunktion und ein Reflux der Speiseröhre bei Alkoholikern häufig anzutreffen sind. Des Weiteren scheint eine hohe Kontraktionsamplitude im mittleren Drittel der Speiseröhre ein Marker für exzessiven Alkoholkonsum zu sein, mit der Neigung zur Besserung, sobald das schädigende Agens, nämlich der Alkohol, abgesetzt wird (42).

## **1.4. Wechselwirkungen zwischen der gastroösophagealen**

### **Refluxkrankheit und Alkohol**

Welche konkreten Wechselwirkungen bestehen zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung ( GERD ) und Alkohol?

Pehl et al. fanden eine signifikante Zunahme der Dauer, in der der pH < 4 war, einer gesteigerten Refluxhäufigkeit sowie der Refluxdauer, hervorgerufen durch Weißwein, im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die nur Wasser getrunken hat. Allerdings bezogen sich diese Veränderungen ausschließlich auf Phasen/ Perioden, in denen die Patienten über gastroösophagealen Reflux geklagt haben und nicht auf die Zeit, in der keine Beschwerden

geäußert wurden. Die Pathogenese der Weißwein- induzierten gastroösophagealen Refluxepisoden von langer Dauer ist auf zwei Wegen zu begründen; zum Einen provoziert Weißwein eine gestörte ösophageale Clearance aufgrund einer Zunahme simultaner Kontraktionen bei gleichzeitiger Abnahme der Peristaltik; zum Anderen kommt es zu wiederkehrenden Refluxereignissen in den Ösophagus, wenn der pH- Wert gerade wegen einer vorangegangenen Refluxepisode noch sauer ist (109).

Diese Einflussnahme von Alkohol auf den Ösophagus konnten weitere Studien unterstreichen. Sowohl schon kleine Mengen Alkohol beeinträchtigen die normale ösophageale Clearance bei liegenden Personen (155), als auch die Auslösung subjektiver Refluxbeschwerden nach eigentlich moderater Alkoholzufuhr (65).

## **1.5. Assoziation zwischen der gastroösophagealen Refluxkrankheit und Helicobacter pylori**

Besonders interessant erscheint in diesem Zusammenhang auch die Assoziation zwischen GERD und Helicobacter pylori.

### **1.5.1. Geschichte des Helicobacter pylori**

Im Jahr 1938 wurde erstmalig von Doenges über spiralige Bakterien in der Magenschleimhaut des Menschen berichtet (27), im Jahr 1940 auch von Freedberg und Barron (36). Da in den darauf folgenden Jahrzehnten keine geeigneten Nährmedien zur Kultivierung der Bakterien aus der Magenschleimhaut zur Verfügung standen, ruhte das Interesse an der bakteriellen Besiedlung der Magenschleimhaut. Erst Anfang der 80er Jahre wurden derartige Nährmedien entwickelt. 1983 schließlich wurden die Bakterien von Marshall und Warren in Perth, Australien, wiederentdeckt (88). Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu anderen Campylobacter- Spezies und wegen ihres hauptsächlichen Vorkommens im Antrum des Magens lautete die erste Namensbezeichnung „Campylobacter pyloridis“ und 1987 erfolgte dann schließlich die Umbenennung in „Helicobacter pylori“. Die Henle- Koch- Postulate wurden 1985 von Marshall et al. durch die Erzeugung einer Gastritis nach Ingestion von Helicobacter pylori- Kulturen



vervollständigt (87). Diese Entdeckungen wurden 2005 mit dem Nobelpreis für Medizin gewürdigt.

Die Wiederentdeckung des *Helicobacter pylori* und die Feststellung der Kausalität zwischen seinem Auftreten in der Magenschleimhaut und Erkrankungen wie dem Ulcus duodeni/ ventriculi haben deren Diagnostik und Behandlung seit Ende der achtziger Jahre revolutioniert. Nachdem in einer großen Zahl von Untersuchungen die therapeutischen Richtlinien herausgearbeitet wurden, persistiert die Diskussion, welche der *Helicobacter pylori*- Infizierten zu behandeln sind. Aufgaben der aktuellen *Helicobacter*- Forschung sind es, die verschiedenartigen *Helicobacter pylori*- Stämme zu identifizieren, sowie Aussagen über deren unterschiedliche Pathogenität und deren Ursachen zu treffen. Weitere Inhalte klinischer Untersuchungen werden in hieraus ableitbaren therapeutischen Modalitäten liegen, z.B. in der Entwicklung neuer Antibiotika oder „Gegenmittel“ verschiedener Virulenzfaktoren. Die Entwicklung eines möglichen Impfstoffes ist ebenfalls Gegenstand der Forschung (69).

### 1.5.2. Mikrobiologie des *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* ist ein spiralig gekrümmtes, gramnegatives Stäbchenbakterium mit lophotricher Begeißelung, das bevorzugt in mikroaerober Umgebung gedeiht. Daneben besitzt dieser Keim ein polymorphes Wesen und zeigt insbesondere bei älteren Kulturen einen hohen Prozentsatz von rundlichen Zellformen, kokkoiden Formen, die nicht in vitro anzüchtbar sind. Diese sogenannten Dauer- und Degenerationsformen sollen das Überleben der Art unter ungünstigen externen Bedingungen ermöglichen.

Der Erreger wird auf fäkal- oralem Weg übertragen und kommt nur beim Menschen vor, wo er die Magenschleimhaut besiedelt. Die Kolonisation und das Überleben in diesem Organ sowie das Ernähren und Vervielfältigen in seiner ökologischen Nische ermöglichen ihm zahlreiche, spezifische Eigenschaften. Dazu zählen (66):

- starke Beweglichkeit im viskösen Mucus der Magenschleimhaut und somit deren Kolonisation durch den Besitz von Flagellen
- Adhärenz an oberflächliche Zellen des Magenepithels
- Urease, die aus Harnstoff Ammoniak und Kohlendioxid freisetzt und so das Überleben in einer stark sauren Umgebung ermöglicht
- vakuolisierendes Zytotoxin ( VacA ), das Epithelzellen zerstört



### 1.5.3. Epidemiologie des *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* kommt weltweit vor. Die Durchseuchung setzt meist schon in der Kindheit ein und ist besonders in Gruppen mit schlechtem hygienischen Standard und räumlich sehr engem Zusammenleben hoch. Als ein Hauptrisikofaktor gilt das Wohnen einer Familie auf sehr engem Raum. Die Übertragung erfolgt auf fäkal- oralem Weg, entweder direkt oder durch kontaminierte Speisen. Weltweit rechnet man damit, daß etwa 50 % der Bevölkerung mit dem Bakterium infiziert sind. Sein wichtigstes Erregerreservoir ist die Schleimhaut des menschlichen Magens ( Antrum, Corpus ), während es die Ösophagus-, Dünn- oder Dickdarmschleimhaut praktisch gar nicht befällt.

Folgende Aussagen sind über die Prävalenz von *Helicobacter pylori* in der Westlichen Welt zu treffen (86):

- etwa 20 % der unter 40 jährigen sind „ *Helicobacter pylori*- positiv “
- etwa 50 % der über 60 jährigen sind „ *Helicobacter pylori*- positiv “
- ein *Helicobacter pylori*- Befall bei jungen Kindern ist eher ungewöhnlich
- ein niedriger sozioökonomischer Status prädisponiert für den Befall mit *Helicobacter pylori*
- die Prävalenz ist eher abnehmend

Anders sieht die Prävalenz in unterentwickelten Ländern wie Brasilien, Afrika, Asien und Osteuropa aus:

- die meisten Erwachsenen sind infiziert
- zwischen dem zweiten bis achten Lebensjahr werden jährlich etwa 10 % der Kinder neu infiziert, so daß die meisten Kinder beim Erreichen des „ Teenalters “ schon befallen sind

### 1.5.4. Pathologie des *Helicobacter pylori*

Die häufigste durch *Helicobacter pylori* ausgelöste Erkrankung ist die nicht- erosive Gastritis ( „ Typ- B- Gastritis “, bakteriell- infektiös, machen 90 % aller Gastritiden aus ), die meist auf das Antrum beschränkt ist. Diese akute Infektion kann vorübergehende Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie und Übelkeit auslösen. Danach ist die Gastritis meist über Jahre bis Jahrzehnte asymptomatisch. Nicht selten allerdings treten dann Komplikationen auf, wie:

- 
- Ulkuskrankheit: das Risiko, eine Ulkuskrankheit zu entwickeln, ist bei vorliegender *Helicobacter pylori*- Gastritis etwa um das drei- bis vierfache erhöht. 90 % aller Duodenalulzera und circa 70 % aller Magenulzera sind Folgeerkrankungen, womit der Erreger als wesentlicher ätiopathogenetischer Auslöser bei der Entstehung von Ulzera des Magens und Duodenums gilt
  - Karzinomatöse und lymphomatöse Entartung: bei der *Helicobacter pylori* assoziierten Gastritis kann es zur intestinalen Metaplasie und damit dem Risiko eines Adenokarzinoms kommen; selten treten Magenlymphome, sogenannte MALT („mucosa- associated lymphoid tissue“)- Lymphome auf.

Wegen seiner Beziehung zum Magenkarzinom ( ein *Helicobacter pylori*- Infizierter hat ein 1,6- 6 fach erhöhtes Risiko (141) ) und dem gastralen MALT- Lymphom ( hier ist das Risiko 12- 50 fach erhöht ) hat die Weltgesundheitsorganisation ( WHO ) den *Helicobacter pylori* 1994 in die Gruppe der definitiven Karzinogene eingeordnet.

### 1.5.5. Nachweismethoden des *Helicobacter pylori*

Die Nachweismethoden einer *Helicobacter pylori*- Kolonisation lassen sich in invasive und nicht- invasive Verfahren unterteilen:

- a) invasive Diagnostik: Biopsien der gastralen Mucosa während einer endoskopischen Untersuchung. Zu diesen Verfahren gehören der histologische *Helicobacter pylori*- Nachweis und der Urease- Schnelltest sowie weniger gebräuchliche Verfahren wie die Immunhistochemie, die Polymerase- Kettenreaktion, die Kultur und die In- situ- Hybridisierung
- b) nicht- invasive Diagnostik: <sup>13</sup>C- Harnstoff- Atemtest, Stuhltest und der serologische Antikörpernachweis

### 1.5.6. Zusammenhang zwischen dem gastroösophagealen Reflux und dem *Helicobacter pylori*- Status

Offensichtlich existiert ein Zusammenhang zwischen dem gastroösophagealen Reflux und dem *Helicobacter pylori*- Status.

Epidemiologisch ist eine Abnahme der *Helicobacter pylori*- Infektionsrate in der gegenwärtigen Bevölkerung festzustellen, wobei gleichzeitig ein Anstieg der gastroösophagealen Refluxkrankheit zu beobachten ist (32).

Aus diesem Grunde wurde schon früh ein kausaler Zusammenhang zwischen steigender GERD und einer *Helicobacter pylori*- Infektion vermutet.

Labenz et al. beschrieben 1997 erstmalig eine vermehrte Refluxsymptomatik bei Patienten, die zuvor wegen eines Ulkusleidens eradiziert worden sind. Sie verfolgten die Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren nach der Initialbehandlung. Die geschätzte Inzidenz einer Refluxösophagitis lag in diesem Zeitraum bei 25,8 % für *Helicobacter pylori*-negative und bei 12,9 % für *Helicobacter pylori*- positive Menschen (76). Dieser ersten Beschreibung folgten eine Vielzahl von Studien, die ebenfalls über einen vermehrten Reflux nach einer erfolgten *Helicobacter pylori*- Eradikation berichteten (33, 51, 71, 128, 161), beziehungsweise eine niedrigere Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei GERD-Patienten ausmachten (47, 70, 94, 136, 165).

Beispielsweise führten Wu et al. endoskopische Untersuchungen und Biopsieentnahmen aus dem ösophagocardialen Übergang an 225 GERD- Patienten durch. Von diesen 225 Patienten waren 77 ( 34 % ) mit *Helicobacter pylori* infiziert. Diese Patienten hatten einen deutlich niedrigeren Schweregrad einer Ösophagitis im Vergleich zu den nicht mit *Helicobacter pylori*- infizierten Patienten, so daß Wu et al. daraus schlußfolgerten, daß eine *Helicobacter pylori*- Infektion mit milderer GERD assoziiert ist (164).

Eine zweite Studie von Wu et al. berichtet über 40 Patienten mit Refluxösophagitis, von denen eine Gruppe, die *Helicobacter pylori*- positiv war, einer Eradikationstherapie unterzogen wurde. Eine zweite Gruppe erhielt ausschließlich Omeprazol. Wurde nur pH-metrisch analysiert, wie lange ein pH- Wert  $< 4$  in der Speiseröhre zu messen war, ergaben sich keine Unterschiede zwischen *Helicobacter pylori*- positiven, *Helicobacter pylori*-negativen und eradizierten Patienten. Die Situation war anders, wenn man pH- Werte  $< 2$  beziehungsweise  $< 3$  analysierte. Dann führte eine *Helicobacter pylori*- Eradikation zu einer signifikanten Zunahme der Säurebelastung der Speiseröhre; bei 21 % der Patienten kam es nach Sanierung der *Helicobacter pylori*- Infektion zu einer Verschlimmerung der

Refluxösophagitis. Deshalb kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, daß die Säurebelastung der Speiseröhre bei primärer Refluxkrankheit nach einer *Helicobacter pylori*- Eradikation zunimmt und den klinischen Verlauf der Refluxkrankheit negativ zu beeinflussen vermag (162).

Allerdings gibt es auch konträre Studienergebnisse.

Schenk et al. konnten zeigen, daß zwar die *Helicobacter pylori*- Infektion den Schweregrad des GERD- Leidens beeinflusst, daß sich aber die Dosis Omeprazol, die zur Erhaltung der Remission der Refluxkrankheit benötigt wird, für *Helicobacter pylori*- positive Patienten nicht von der *Helicobacter pylori*- negativer Patienten unterscheidet (132).

Liston und Banerjee konnten keine Assoziation zwischen einer Refluxösophagitis und der Prävalenz von *Helicobacter pylori* finden (81).

Wermuller und Loffeld gehen gar soweit, daß sie der Auffassung sind, daß Patienten mit GERD nicht häufiger - oder vielleicht sogar seltener - mit *Helicobacter pylori* infiziert sind als Kontrollgruppen (160).

Des Weiteren behaupten Malfertheiner et al. von einer Verbesserung der Refluxsymptome nach erfolgter Eradikation bei Ulkus- Patienten berichten zu können (83).

Es existieren also zwar zahlreiche und vielfältige Studien, die aber offensichtlich zu zum Teil erheblich widersprüchlichen Ergebnissen führen. Insgesamt scheint aber die Mehrheit der vorliegenden Studien eine niedrigere *Helicobacter pylori*- Prävalenz bei Patienten mit GERD zu finden, so daß diese Aspekte für eine gewisse protektive Rolle von *Helicobacter pylori* bezüglich der gastroösophagealen Refluxkrankheit sprechen (165). Es gibt viele Modelle, die versuchen, dieses Phänomen zu erklären: Zum Einen wird davon gesprochen, daß der neutralisierende Effekt der Ammoniakproduktion nach der Eradikation verloren gehe ( keine puffernde Wirkung der Urease- Aktivität von *Helicobacter pylori* mehr ); weiter wird behauptet, daß nach dem Sistieren der ulkusbedingten Schmerzen die säuresupprimierenden Arzneimittel abgesetzt werden würden; zum Anderen würden sich die Nahrungsgewohnheiten bei erreichter Beschwerdefreiheit nach Ulkusheilung ändern, indem es zu gesteigertem Alkohol- und Nikotinkonsum sowie einer erheblichen Gewichtszunahme komme und schlussendlich auch zur Induktion einer atrophen Gastritis während der bestehenden *Helicobacter pylori*- Infektion. So berichten Koike et al. über eine auffällige Zunahme einer atrophen Gastritis mit begleitender Hypoazidität bei *Helicobacter pylori*- infizierten Patienten ( diese Studie beschreibt parallel eine erhöhte GERD- Neigung bei Patienten mit erfolgter *Helicobacter pylori*- Eradikation ) (71).

Bujanda berichtet auch, daß eine oberflächliche und chronisch- atrophe Gastritis bei Alkoholikern bekannt sei (12). Spätere Studien haben aber gezeigt, daß einige dieser Läsionen eher durch *Helicobacter pylori* verursacht sind und weniger eine Konsequenz des Alkoholkonsums seien und daß viele der Läsionen nach *Helicobacter pylori*- Eradikation wieder verschwinden, obwohl der Alkoholkonsum nicht unterbunden wird.

Koop et al. sahen als wichtigstes Argument gegen eine generelle *Helicobacter pylori*-Eradikation die Beobachtung an, daß nach der erfolgten *Helicobacter pylori*- Sanierung und Besserung der Corpusgastritis die Säuresekretion des Magens ansteigt und so als Folge eine Refluxkrankheit neu auftritt (72). Dem widersprechen andere Studien. Viele Autoren befürworten eine *Helicobacter pylori*- Sanierung, da andernfalls unter einer Protonenpumpenhemmer- Therapie die Corpusgastritis fortschreitet mit einer möglichen Gefährdung hinsichtlich eines Magenkarzinoms (75, 82, 133). Andererseits werden bei einer *Helicobacter pylori*- Gastritis unter Protonenpumpenhemmer- Therapie höhere intragastrale pH- Werte und daher auch höhere Heilungsraten erreicht (89) als dies bei *Helicobacter pylori*- negativen Individuen der Fall ist (51). Dennoch kann durch eine *Helicobacter pylori*- Eradikation keine Medikamenten- Einsparung erzielt werden (74). Es gibt auch keinen Hinweis, daß bei Patienten ohne Barrett- Ösophagus sich dieser nach einer *Helicobacter pylori*- Eradikation entwickelt oder bei vorhandenem Barrett- Ösophagus das Karzinomrisiko unter Protonenpumpenhemmer- Therapie erhöht ist, wenn *Helicobacter pylori* belassen wird (23, 53). In Abwägung dieser Argumente ist die Mehrheit der Autoren für eine *Helicobacter pylori*- Eradikation, insbesondere bei Patienten unter 50 Jahren, im Vergleich zu einer jahrelangen notwendigen Protonenpumpenhemmer- Therapie (23).

*Helicobacter pylori* ist als Karzinogen für die Magenkarzinome angesehen ( siehe WHO- Richtlinien ), wobei dies nur eindeutig für die Karzinome des Magens und nicht für die proximalen beziehungsweise Kardiakarzinome zutrifft (46). Da die *Helicobacter pylori*-Eradikation allerdings zu vermehrtem gastroösophagealen Reflux zu führen scheint, ist es durchaus möglich, daß *Helicobacter pylori* in Hinsicht der Adenokarzinome des Ösophagus eventuell sogar ein protektiver Faktor sein könnte.

Eine epidemiologische Studie von Weston et al. konnte dies in der Tat bestätigen, indem sie die *Helicobacter pylori*- Prävalenz bei Patienten mit Barrett- Ösophagus mit einer Kontrollgruppe, die lediglich unter GERD litt, verglichen haben. 289 Barrett- Patienten

und 217 GERD- Kontrollpatienten wurden in die Studie eingeschlossen. *Helicobacter pylori* wurde in 95/ 289 ( 32,9 % ) der Barrett- Patientengruppe und bei 96/ 217 ( 44,2 % ) der GERD- Kontrollgruppe nachgewiesen. So kam diese Arbeitsgruppe um Weston zu dem Schluß, daß eine Barrett- Dysplasie und auch ein Adenokarzinom bedeutend häufiger bei Patienten vorkommen, die nicht mit *Helicobacter pylori* infiziert sind; kurzum, *Helicobacter pylori* scheint einen schützenden Effekt auf die Entwicklung eines Barrett-Karzinoms zu haben (161).

Insofern ist es durchaus möglich, daß die *Helicobacter pylori*- Infektion für bestimmte Patienten als protektiver Faktor für den gastroösophagealen Reflux angesehen werden kann, beziehungsweise daß einige der eradizierten Patienten aufgrund eines vermehrten Refluxes eine dauerhafte Therapie mit Protonenpumpenhemmern benötigen.

### **1.5.7. Assoziation zwischen der Ösophagusmotilität und *Helicobacter pylori***

Neuere Arbeiten untersuchen eine mögliche Assoziation zwischen der Ösophagusmotilität und einer *Helicobacter pylori*- Infektion.

Wu et al. versuchten im Jahr 2001 eine Assoziation zwischen der motorischen Funktion des Ösophagus bei *Helicobacter pylori*- infizierten Patienten mit bekannter Refluxösophagitis nachzuweisen. Dabei rekrutierten sie Patienten mit erosiver Refluxösophagitis zur stationären Ösophagus- Manometrie und einer anschließenden ambulanten 24- Stunden- pH- Metrie der Speiseröhre. Der *Helicobacter pylori*- Status wurde durch den bioptischen Urease- Test bestimmt. Im Ergebnis ergaben sich keinerlei Unterschiede bezüglich des Schweregrades der Ösophagitis ( medianer Schweregrad 1;  $p = 0,53$  ) oder der ösophagealen Säureexposition (  $\text{pH} < 4$  lag bei 7,6 % versus 6,8 %;  $p = 0,57$  ) zwischen *Helicobacter pylori*- positiven- und *Helicobacter pylori*- negativen- Gruppen. *Helicobacter pylori*- positive Patienten hatten dagegen einen deutlich niedrigeren basalen LES- Druck ( 12,2 mmHg versus 15,3 mmHg;  $p = 0,03$  ) sowie deutlich niedrigere Amplituden der distalen Peristaltik ( 56,9 mmHg versus 68,4 mmHg;  $p = 0,03$  ) verglichen mit *Helicobacter pylori*- negativen Patienten. Darüber hinaus waren die ineffiziente Motilität der Speiseröhre ( 14 % versus 7 %;  $p = 0,02$  ) und misslungene ösophageale Peristaltiken ebenso deutlich bei *Helicobacter pylori*- positiven Patienten in der Prävalenz erhöht. Zusammenfassend liegt demnach bei *Helicobacter pylori*- infizierten Patienten eine

---

weitaus schwerere ösophageale Dysmotorik und LES- Dysfunktion vor als bei nicht-infizierten Patienten, wenn man alle Patienten mit einem ähnlichen Schweregrad ihrer Refluxösophagitis vergleicht (163).

---

## 2. Zielsetzung und Fragestellung dieser Studie

Zusammenfassend ist der gastroösophageale Reflux der Hauptrisikofaktor für die Adenokarzinome des Ösophagus. Andererseits sind Alkohol und die Helicobacter pylori-Eradikation als Risikofaktoren für den gastroösophagealen Reflux akzeptiert, so daß die epidemiologischen Daten einer positiven Assoziation von Alkoholgenuss und die inverse Assoziation von Helicobacter pylori mit dem Adenokarzinom der Speiseröhre eventuell hierüber zu erklären sind. Interessanterweise gibt es keine systematische Untersuchung über die Wechselbeziehungen dieser beiden Faktoren im Hinblick auf den gastroösophagealen Reflux unter standardisierten Bedingungen.

Aus diesem Grunde wurden in unserer Arbeit folgende Studienziele formuliert:

### 2.1. Studienteil A ( Fragebogen und 13C- Atemtest )

Die Zielsetzung dieses Studienteils war es primär potenzielle Probanden für den wesentlichen Studienteil B zu gewinnen. Sekundär sollten durch diesen Studienteil folgende Aspekte untersucht werden:

- 1) Wie hoch ist in Norddeutschland die Durchseuchung mit Helicobacter pylori bei sich subjektiv gesund fühlenden Probanden?
- 2) Welchen Einfluss haben sozioökonomische und Lifestyle- Faktoren auf die Helicobacter pylori- Infektion und den Reflux- Score?

### 2.2. Studienteil B ( 24- Stunden pH-/ Manometrie an Helicobacter pylori- positiven Probanden unter Alkoholbelastung vor und nach Eradikation )

Die Zielsetzung dieses Studienteils war der wesentliche Studienteil, wobei in einem experimentellen Ansatz folgende Fragen geklärt werden sollten:

- 1) Hat die Helicobacter pylori- Infektion bei gesunden Probanden einen Einfluss auf den gastroösophagealen Reflux?



- 
- 2) Kann die akute Gabe von 0,5 g Alkohol/ kg Körpergewicht den gastroösophagealen Reflux verstärken und die reduzierte Ösophagusmotilität („ – clearance“) an gesunden Probanden über 24 Stunden bestätigt werden?
  - 3) Wie moduliert die *Helicobacter pylori*- Infektion die Wirkung von Alkohol auf den gastroösophagealen Reflux und die Ösophagusmotilität?
  - 4) Ändert sich nach Eradikation die Wirkung von Alkohol auf den gastroösophagealen Reflux und die Ösophagusmotilität bei zuvor *Helicobacter pylori*- positiven- Probanden?

---

## **3. Probandenkollektiv, Material und Methoden**

### **3.1 Ethik**

Das gesamte Studienprotokoll wurde in Form eines Ethikantrages durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät zu Lübeck unter dem Vorsitz von Herrn Prof. Dr. phil. D. von Engelhardt überprüft. Der Antrag wurde am 30. Oktober 2002 ohne Bedenken von der Kommission bewilligt ( AZ 02/ 99 ).

Die Arbeit wurde untergliedert in zwei Abschnitte, die im Folgenden getrennt voneinander betrachtet werden.

### **3.2. Studienteil A ( Fragebogenstudie mit C13- Atemtest )**

#### **3.2.1. Probandenkollektiv**

Es wurden 276 Probanden einer prospektiven Fragebogenstudie unterzogen.

Bei der Befragung handelte es sich um eine unselektierte Stichprobe. Die Probanden wurden aus verschiedensten Bereichen rekrutiert. Zu einem großen Teil waren es Kommilitonen und Mitarbeiter ( Ärztinnen und Ärzte, Krankenschwestern/ -pfleger, medizinisch technische Assistenten/ -innen sowie Kräfte aus dem Trägerdienst und den wissenschaftlichen Laboren ) der Universität zu Lübeck. Eine weitere Probandenzahl kam aus dem Routinelabor der gastroenterologischen Abteilung des Universitätsklinikums, in dem sich Patienten zu einer diagnostischen Abklärung einfanden. Des Weiteren nahmen Angestellte der Lübecker Drägerwerke teil, die sich im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Untersuchung dem C13- Atemtest unterzogen und so auf den Helicobacter pylori- Status ( kurz: Hp ) untersucht wurden.

Die Geschlechtsverteilung betrug 157 Frauen ( 56,9 % ) und 119 Männer ( 43,1 % ). Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 33,46 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,31 Jahren und einer Spannweite von 53 Jahren, wobei der Jüngste 18 Jahre, der Älteste

71 Jahre alt waren. Die Verteilung der Studienpopulation auf die verschiedenen Altersgruppen zeigt die Abbildung 3.1..

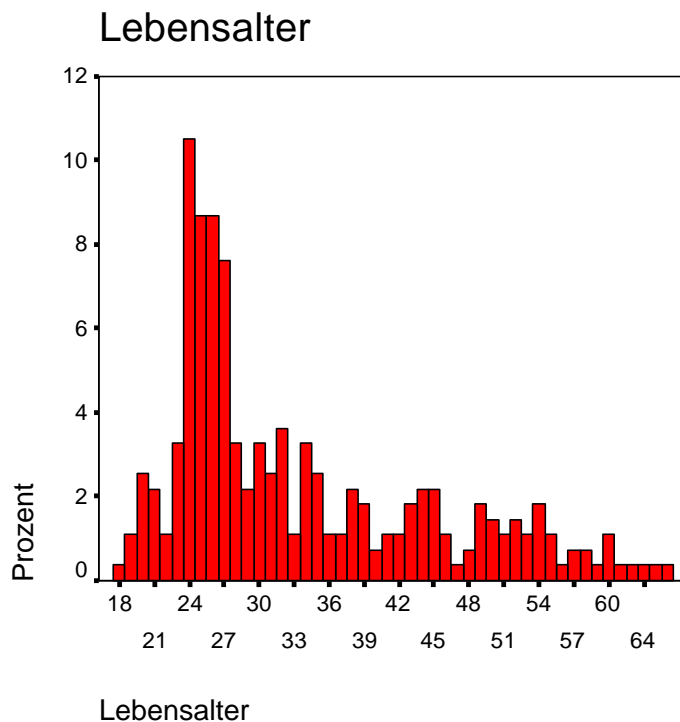


Abbildung 3.1.: Altersverteilung der an der Studie teilnehmenden Probanden ( n = 276 )

### 3.2.2. Aufbau und Gestaltung des Fragebogens

Der Fragebogen enthielt eine sechs- seitige Befragung, die in der Mehrheit durch „ ankreuzen “ und nur in wenigen Abschnitten durch „ offene Fragen “ zu beantworten war.

Der Fragebogen umfasste neben persönlichen Daten, wie Geschlecht, Lebensalter, Nationalität, Körpergewicht/ -größe und Beruf, auch Angaben zu Häufigkeit und Schweregrad von gastrointestinalen Symptomen und Reflux, zum Konsum von den Genussmitteln Alkohol und Tabak, zu Ess- und Trinkgewohnheiten und diversen sozioökonomischen Faktoren, wie Fragen zur Anzahl der Hausbewohner oder zum Besitz von Haustieren. Des Weiteren wurde nach endoskopischen Untersuchungen oder stattgefundenen Operationen am Magen- Darm- Trakt sowie der Einnahme von Medikamenten beziehungsweise Antibiotika gefragt.

Sämtliche Fragen wurden schließlich für statistische Zwecke in einem umfassenden Code verschlüsselt.

Ein Abdruck des gesamten Fragebogens findet sich im Anhang.

### 3.2.3. Bestimmung des Refluxscores/ GERD- HRQL- Scores

Aus den Angaben der Probanden wurden zwei Refluxscores erstellt, die international validiert sind. Der eine Refluxscore ( Tabelle 3.1. ) lehnt sich an eine hochrangig publizierte Arbeit an, die sich an den Merkmalen „ Symptome “, „ nächtliche Symptome “ und „ Häufigkeit “ des Refluxes orientiert und jedem Merkmal eine bestimmte Punktezah zuordnet, die zum Schluss addiert wurde (77).

		<b>Punkte</b>
<b><u>Symptome</u></b>	ausschließlich Sodbrennen	1
	ausschließlich Erbrechen	1
	kombiniertes Sodbrennen und Erbrechen	1,5
<b><u>nächtliche Symptome</u></b>	nein	0
	ja	2
<b><u>Häufigkeit</u></b>	1x/ Woche	0
	2- 6x/ Woche	1
	7- 15x/ Woche	2
	> 15x/ Woche	3

**Tabelle 3.1.: Indizes und Punktezah zur Erstellung des Refluxscores**

Zusätzlich wurde der „gastroesophageal reflux disease- health related quality of life- Score“ ( kurz: GERD- HRQL ) anhand der von den Probanden im Fragebogen gemachten

Angaben ermittelt. Der GERD- HRQL bestand aus zehn Fragen und jede Frage sollte mit den Werten von 0- 5 beantwortet werden ( so genannter Likert- Scale, der erfaßt, in welchem Maße sich eine befragte Person zu einer festgelegten bestimmten Frage selbst einstuft ).

Abschließend wurden diese einzelnen Werte zu einem gesamten GERD- HRQL- Score zusammengefaßt ( Tabelle 3.2. ), wobei „ 0 “ ( = asymptomatisch in allen Bereichen ) der beste und „ 45 “ ( = Proband in jeder Lebensaktivität eingeschränkt ) der schlechteste Wert waren (152- 154):

		<b>Punkte</b>
<b><u>Wie schlimm ist das Sodbrennen?</u></b>	● keine Symptome	0
	● Symptome spürbar, aber nicht lästig	1
	● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden	2
	● Symptome sind täglich lästig	3
	● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen	4
	● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen	5
<b><u>Haben Sie beim Hinlegen Sodbrennen?</u></b>	● keine Symptome	0
	● Symptome spürbar, aber nicht lästig	1
	● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden	2
	● Symptome sind täglich lästig	3
	● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen	4
	● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen	5
<b><u>Haben Sie beim Aufstehen Sodbrennen?</u></b>	● keine Symptome	0
	● Symptome spürbar, aber nicht lästig	1
	● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden	2
	● Symptome sind täglich lästig	3
	● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen	4
	● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen	5

<p><b><u>Haben Sie nach dem Essen Sodbrennen?</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● keine Symptome</li> <li>● Symptome spürbar, aber nicht lästig</li> <li>● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden</li> <li>● Symptome sind täglich lästig</li> <li>● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen</li> <li>● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen</li> </ul>	<p>0 1 2 3 4 5</p>
<p><b><u>Hat das Erbrechen Ihre Ernährung geändert?</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● keine Symptome</li> <li>● Symptome spürbar, aber nicht lästig</li> <li>● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden</li> <li>● Symptome sind täglich lästig</li> <li>● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen</li> <li>● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen</li> </ul>	<p>0 1 2 3 4 5</p>
<p><b><u>Werden Sie vom Sodbrennen wach?</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● keine Symptome</li> <li>● Symptome spürbar, aber nicht lästig</li> <li>● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden</li> <li>● Symptome sind täglich lästig</li> <li>● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen</li> <li>● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen</li> </ul>	<p>0 1 2 3 4 5</p>
<p><b><u>Haben Sie Schluck-schwierigkeiten ?</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● keine Symptome</li> <li>● Symptome spürbar, aber nicht lästig</li> <li>● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden</li> <li>● Symptome sind täglich lästig</li> <li>● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen</li> <li>● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen</li> </ul>	<p>0 1 2 3 4 5</p>

<p><b><u>Haben Sie Schmerzen beim Schlucken?</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● keine Symptome</li> <li>● Symptome spürbar, aber nicht lästig</li> <li>● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden</li> <li>● Symptome sind täglich lästig</li> <li>● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen</li> <li>● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen</li> </ul>	<p>0 1 2 3 4 5</p>
<p><b><u>Wenn Sie Medikamente einnehmen, beeinflusst das Ihren Tagesablauf?</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● keine Symptome</li> <li>● Symptome spürbar, aber nicht lästig</li> <li>● Symptome spürbar und lästig, aber nicht täglich vorhanden</li> <li>● Symptome sind täglich lästig</li> <li>● Symptome beeinflussen den Tagesablauf/ das Tagesgeschehen</li> <li>● Symptome machen unfähig, die täglichen Aufgaben durchzuführen</li> </ul>	<p>0 1 2 3 4 5</p>

**Tabelle 3.2.: Indizes und Punktezah zur Erstellung des HRQL- Scores ( bei den Fragen zu den Symptomen durfte nur ein Wert pro Frage angekreuzt werden )**

### 3.2.4. Durchführung des C13- Atemtests

Der C13- Atemtest dient dem Nachweis der Besiedlung des Magens mit dem grampositiven Bakterium Helicobacter pylori. Nach Dehesa Violante weist der nicht-invasive C13- Harnstoff- Atemtest eine Sensitivität von 96- 99 % und eine Spezifität von 96- 98 % auf (20).

Das Kohlenstoff 13C ist ein nicht radioaktives stabiles Isotop, welches in verschiedenen kohlenstoffhaltigen Substanzen eingebaut werden kann. Helicobacter pylori siedelt sich bei vielen Menschen in der Magenschleimhaut an, wo es das Enzym Urease bildet. Urease ist in der Lage den C13- markierten Harnstoff hydrolytisch in Ammoniak ( NH<sub>3</sub> ) und C13- markiertes Kohlendioxid ( <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ) zu spalten, wobei CO<sub>2</sub> über die Atemluft abgegeben wird.

Wird einem mit *Helicobacter pylori*- infiziertem Probanden nun C13- markierter Harnstoff per Getränk verabreicht, so fällt vermehrt CO<sub>2</sub> an, das C13 enthält. Dies kann dann in der Ausatemluft festgestellt werden. Ist kein Keim vorhanden, ist die Ausatemluft weitgehend frei von C13- markiertem CO<sub>2</sub>. Damit steht ein völlig harmloses, einfaches und nicht-invasives Nachweisverfahren für diesen krankmachenden Erreger zur Verfügung (14, 121).

Der *Helicobacter pylori*- Atemtest wurde an einem BreathID device- Gerät mit dem IDkit-hp™ der Firma Oridion durchgeführt.

Der Test enthält diese Bestandteile:

Eine Tablette ( 75 mg ) C13- Urea

Eine Packung ( 4,5 g ) Zitronensäurepulver

Einen IDcircuit™- Schlauch

Einen Strohhalm

Aus Gründen der Standardisierung sollte der Proband ab einer Stunde vor dem Test weder essen noch trinken. Der Test wird wie folgt durchgeführt: Der Proband legt den IDcircuit™- Schlauch in die beiden Öffnungen der Nasenlöcher und wird angewiesen, während des Testes ruhig und gleichmäßig durch die Nase zu atmen und nicht zu sprechen. Danach wird ihm nach Eichung des Gerätes gemäß Herstellerangaben die Testsubstanz ( Zitronenpulver und die C13- Urea- Tablette in 200 ml Glas Wasser ) rasch oral verabreicht. Die im Saft enthaltene Säure dient der Verzögerung der Magenentleerung durch eine Senkung des duodenalen pH- Wertes und somit der Verlängerung der Kontaktzeit zwischen dem C13- markierten Harnstoff und der gastralen Mucosa.

Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse nach circa fünf Minuten wird eine „ Delta over baseline “ ( DOB-Wert ) festgelegt, die die Differenz zwischen dem markierten und nicht- markierten CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft darstellt. Grund hierfür ist, daß das Kohlenstoff-Isotop C13 natürlicherweise im menschlichen Körper vorkommt und <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> etwa 1,11 % des ausgeatmeten Kohlendioxids ausmacht; daher ist es erforderlich, vor Einnahme der Testsubstanz, eine Basisbestimmung ( baseline ) durchzuführen und diesen Basiswert vom Ergebnis nach Applikation des C13- markierten Harnstoffs zu subtrahieren. Die Differenz wird als „ Delta over baseline “ ( DOB ) angegeben. Dabei entspricht ein DOB-Wert von



„ 5 “ einem Grenzwert: alle darüber liegenden Kurvenverläufe werden als „ positiver Helicobacter pylori- Status “ beurteilt, alle darunter liegenden als „ negativer Helicobacter pylori- Status “.

### **3.3. Studienteil B ( 24 h- pH- Manometrie )**

#### **3.3.1. Probandenkollektiv**

Für diesen Teil der Studie wurden 14 Probanden, die vorher alle mittels C13- Atemtest als Helicobacter pylori „ positiv “ getestet wurden und freiwillig am weiteren Studienverlauf teilnahmen, untersucht. Die klinischen Daten der Probanden sind im Ergebnisteil aufgeführt. Allen Probanden wurde am ersten Versuchstag eine kombinierte pH-/ Manometrie- Sonde gelegt, die über 24 h kontinuierlich den pH in der distalen Speiseröhre ( fünf Zentimeter oberhalb des unteren Ösophagussphinkters ) sowie an drei Stellen ( jeweils in vier Zentimetern Abstand, beginnend oberhalb der pH Messsonde ) den Druck im tubulären Ösophagus aufnahm. Jeder Proband erhielt danach eine perorale Alkoholbelastung mit 0,5 g/ kg Körpergewicht und wurde bis zu einem Alkoholgehalt von 0 ‰ überwacht. Nach 24 Stunden Aufzeichnung wurde die Sonde entfernt und anschließend über eine Woche eine Helicobacter pylori- Eradikation durchgeführt. Nach einer darauf folgenden vier- wöchigen Auswaschphase wurde der Erfolg der Eradikation per C13- Atemtest nachgewiesen, was bei allen Probanden der Fall war. Anschließend wurden erneut eine pH-/ Manometrie und eine Alkoholbelastung durchgeführt. Die Details dieses Versuches werden im Nachfolgenden aufgeführt. Informationen über das Vorgehen und die Durchführung einer derartigen Messung sowie verschiedener Normwert- Parameter wurden, neben den klinisch gemachten Erfahrungen, aus der Literatur entnommen (21, 22, 55, 59, 110).

### 3.3.2. Bedingungen an den Probanden und Vorbereitung des Versuchstages

Die Untersuchung begann standardisiert gegen elf Uhr, so dass die Probanden angehalten waren bis spätestens sieben Uhr ein kleines Frühstück und anschließend keinerlei Nahrung mehr zu sich zu nehmen.

Zunächst erfolgte die Bestimmung des Körpergewichtes ( kg ), anhand dessen die Saft- und Alkoholmenge errechnet wurde. Als Saftkomponente diente Alete Fruchtsaft mit Vitamin C ( Geschmacksrichtung Banane- Orange ), da es den näherungsweise neutralsten pH, nämlich  $\text{pH} = 5,5$ , aufweist. Beim Alkohol handelte es sich um 96 % igen reinen Ethanol, anschließend wurde eine 10 % ige Alkohollösung entsprechend 0,5 g/ kg Körpergewicht hergestellt.

Beispielrechnung:

Der Proband wog 64 kg. Da die Probanden mit 0,5 g/ kg Alkohol belastet wurden, ergab sich hierbei nun ein Wert von 32 g Alkohol. Die Dichte von Alkohol beträgt  $0,8 \text{ kg/ m}^3$  ( entspricht  $0,8 \text{ g/ ml}$  ). 32 g dividiert durch  $0,8 \text{ g/ ml}$  ergeben 40 ml. Diese 40 ml wurden dann durch 0,96 % Alkohol dividiert, so daß sich für den Alkohol eine Menge von 41,7 ml errechnete. Diese Menge wiederum sollte 1:10 verdünnt werden, also 10 % der gesamten Flüssigkeit enthalten. Folglich ergab sich insgesamt eine Trinkmenge von 417 ml, aufgeteilt in 41,7 ml reinen Alkohol und 375,3 ml Saft (  $417 \text{ ml} - 41,7 \text{ ml}$  ).

### 3.3.3. Eichung und Legen der 24 h- pH-/ Manometrie- Sonde

Vor dem Legen der 24h- pH-/ Manometrie- Sonde wurde diese geeicht. Zur Messung diente ein UniTip- Druckkatheter ( Seriennummer: 1129- 6034 ) der Firma SME Medizintechnik in Weil/ Rhein, Deutschland. Die Sonde ist derart konzipiert, daß sie an ihrer Katheterspitze eine pH- Glaselektrode aufweist und darüber hinaus drei Drucksensoren enthält. Proximal der Katheterspitze liegt in einem Abstand von 2,2 cm der erste Drucksensor, dem, im Abstand von jeweils 4,0 cm, zwei weitere Drucksensoren folgen, so daß zwischen dem ersten Drucksensor und der Katheterspitze ein Abstand von 10,2 cm vorliegt.

Der Katheterstecker wird dann mit einem Datensammler verbunden. Hierzu dient ein GastroScan- II- Gerät, Modell 4020 mit vier Druck- und zwei pH- Kanälen, Seriennummer: 2016, den Netzteilen 9V DC ( 6xLR6 ) und 3V DC ( Li 2032 ) der Firma

SME Medizintechnik in Weil/ Rhein, Deutschland. Die Datenaufnahmegeschwindigkeit beträgt fünf Daten/ Sekunde für die Druckwerte und 2.5 Daten/ Sekunde für die pH-Werte.

Zur Eichung wird entsprechend den Herstellerangaben nach einer Stabilisierungsphase von etwa 15- 30 Minuten die pH- Glaselektrode zusammen mit einem Finger des Probanden in einen Becher mit der pH 7- Pufferlösung gehalten und geeicht. Anschließend wird der Vorgang mit pH 4 wiederholt.

Zur Eichung der Drucksensoren wird eine vom Hersteller empfohlene Kalibriervorrichtung benötigt, die so weit mit Wasser gefüllt wird, bis das Wasserniveau den Kontrollbereich der Kalibriervorrichtung komplett ausfüllt. Die am GastroScan- II zu eichenden Messgrößen sind:

0 mbar ( 0 hPa = 0 cm H<sub>2</sub>O- Säule = 0 mmHg )

25 mbar ( 25 hPa = 25 cm H<sub>2</sub>O- Säule = 18,75 mmHg )

100 mbar ( 100 hPa = 100 cm H<sub>2</sub>O- Säule = 75,01 mmHg )

250 mbar ( 250 hPa = 250 cm H<sub>2</sub>O-Säule = 187,52 mmHg )

Diese erfolgt entsprechend den Vorgaben des Herstellers. Die korrekte Eichung sowohl des pH- Wertes als auch des Druckes wird dann unter standardisierten Bedingungen ( pH- Standardlösung und Standarddrücke per Manometer ) getestet.

Anschließend wurde die Sonde gelegt. Nach einer lokalen Betäubung mit 1 % igem Xylocain- Gel wurde die biegsame Messsonde über die Nase bis in den Epipharynx vorgeschoben. Dabei saß der Proband, der Kopf wurde aufrecht gehalten und der Sondenleger stützte mit seiner freien Hand den Hinterkopf. Es hatte sich im Verlauf der Versuche bewährt, die Sonde kurz nach dem Einführen in das Nasenloch horizontal vorwärts zu schieben. Vor Erreichen des Pharynx erhielt der Proband einen Schluck Wasser. Sein Kopf wurde dann leicht gegen die Brust geneigt. Auf ein Zeichen des Sondenlegers hin schluckte er das Wasser runter. Sobald der Schluckakt begann, wurde die Sonde in die Speiseröhre geschoben.

Nun konnte die Sonde kontinuierlich und sanft vorwärts geschoben werden, wobei der ösophageale pH- Wert am GastroScan- II abgelesen werden konnte. Meist war ein leichter Widerstand bei der Cardia spürbar. Hat man diesen überwunden, so wurde das Erreichen des Magens durch einen plötzlichen Abfall von pH- Werten um 6,0 auf Werte um 1,0 angezeigt. Entsprechend den üblichen Standards für pH- Messungen im Ösophagus wurde

die Sondenspitze fünf Zentimeter oberhalb der angenommenen Cardia ( Ort des pH-Sprunges ) platziert (21, 55).

Nach der Sondenlage wurde der Schlauch am Naseneingang mit einem Pflaster umwickelt und schließlich an den Nasenflügeln festgeklebt, um ein Verrutschen oder gar Herausziehen der Sonde zu verhindern.

### 3.3.4. Versuchsdurchführung

Nach dem Legen der Sonde trank der Proband das Gemisch aus Saft und Alkohol zügig innerhalb von fünf Minuten. Bis zum Erreichen eines Alkoholgehaltes von 0 ‰ wurde in der Ausatemluft in 30 minütigem Abstand die Alkoholkonzentration über ein Alkotest-Pustgerät ( alkomat Firma Dräger/ Lübeck ) gemessen. Anschließend wurde der Proband unter ambulanten Bedingungen nach Hause entlassen.

Während der 24 Stunden Messdauer wurden standardisierte Bedingungen eingehalten: So war den Probanden die Zufuhr von Alkohol, Kaffee und Zigaretten während des Versuches verboten. Eine Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wurde nach vier Stunden erstmals erlaubt und die Probanden waren angehalten die weitere Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Zeitangabe des Schlafengehens, Ruhepausen, Zeitangabe des Aufstehens sowie die Körperposition zu dokumentieren. Während der Aufnahmen konnten die drei Tasten auf dem GastroScan- II als Eventmarker benutzt werden. Sie bedeuten:

E = „ Schmerz “, Pfeil abwärts = „ liegende Körperhaltung “ und

Pfeil aufwärts = „ aufrechte Körperhaltung “. Nach 24 Stunden wurde die Datenaufnahme beendet und die Sonde entfernt.

Der zweite Versuchstag wurde nach vier Wochen identisch durchgeführt. Hierfür waren die Probanden angehalten, die Verhaltensweisen des ersten Versuchstages einzuhalten.

### 3.3.5. Datentransfer und Auswertung

Anschließend erfolgte der Datentransfer auf einen Computer, wobei sämtliche Daten mittels der Software SCAN Version 4.5 der Firma ausgewertet wurden.

Es wurden die manometrischen und pH- metrischen Parameter begutachtet. Primär wurde der „ Gesamtbereich “ dargestellt, zusätzlich wurden folgende drei Zeitabschnitte untersucht:

#### Erster Zeitabschnitt:

Phase der Alkoholbelastung; ab Beginn der Alkohol ingestion bis 0,00 ‰ via Alkotest-Prüfgerät bestätigt wurde ( „ unter Alkoholbelastung “ )

#### Zweiter Zeitabschnitt:

Phase nach der Alkoholbelastung in stehender Körperhaltung ( „ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “ )

#### Dritter Zeitabschnitt:

Phase nach der Alkoholbelastung in liegender Körperhaltung ( „ ohne Alkohol, liegende Körperposition “ )

Diese Datensammlung erfolgte sowohl am ersten als auch am zweiten Versuchstag, also nach der Eradikationstherapie, um diese Daten dann miteinander vergleichen zu können.

Folgende Maße für den pH- Wert wurden dabei in Anlehnung an die internationale Literatur ( in Klammern erfolgt die Angabe ihrer Normwerte (120) ) bestimmt:

- Anteil pH < 4 insgesamt in % ( ≤ 5,8 % )
- Anteil pH < 4 Position aufrecht in % ( ≤ 8,2 % )
- Anteil pH < 4 Position liegend in % ( ≤ 3,5 % )
- Anzahl der Refluxepisoden ( ≤ 46 )
- Dauer der Refluxepisoden in Minuten

Von den angeführten Parametern wurden die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und zum Teil die Spannweiten bestimmt.

Unter einer Refluxepisode versteht man einen plötzlichen pH- Abfall  $< 4$  für wenigstens vier Sekunden (21). Das Ende der Refluxepisode ist der Augenblick, in dem der pH den Wert vier wieder übersteigt.

Die Festlegung der Normwertgrößen differiert - wie oben schon erwähnt - in den verschiedenen Literaturen. Gerards et al. beziffern den pathologischen Prozentsatz der pH  $< 4$ - Werte ab Bereiche über 6 % (40), während Johnson und DeMeester schon Bereiche ab 4,2 % als pathologisch ansehen (55). Wie Kahrilas und Quigley in einer tabellarischen Darstellung aufzeigen, daß Kriterien für einen „normalen“ Wert entlang verschiedener Studien ziemlich stark variieren (59). Unterschiedliche Untersuchungsbedingungen, aber auch die Art der Präsentation der als Obergrenze des Normalen geltenden Werte, werden als Ursachen genannt (110).

Als Maße für die manometrischen Größen wurden sowohl über die Gesamtzeit als auch jeweils getrennt für die drei Zeitabschnitte, folgende Parameter bestimmt:

- Durchschnittliche Kontraktionen pro Minute ( min. )
- Mittlere Kontraktionsamplitude in mmHg
- Mittlere Kontraktionsdauer in Sekunden ( s )
- Anzahl simultaner und retrograder Kontraktionen in % sowie 3- gipfliger Kontraktionen

Von den Parametern wurden die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen bestimmt.

### 3.3.6. *Helicobacter pylori*- Eradikationstherapie

Die als Eradikationstherapie bezeichnete Behandlung sollte die *Helicobacter pylori*- Erreger abtöten und besteht aus drei Medikamenten:

- Protonenpumpenhemmer ( Pantoprazol = Pantozol<sup>®</sup>); Dosis: 2x 40 mg/ d
- Makrolid- Antibiotikum ( Clarithromycin = Klacid<sup>®</sup>); Dosis: 2x 500 mg/ d
- Nitroimidazol- Antibiotikum ( Metronidazol = Clont<sup>®</sup>); Dosis: 2x 400 mg/ d

Dabei wurden von allen drei Medikamenten je eine Tablette morgens vor dem Frühstück und eine Tablette abends vor dem Abendessen eingenommen. Man bezeichnet dies als

Tripeltherapie oder auch „Italian triple“, wobei Caspary et al. die Clarithromycindosis auf 2x 250 mg beschränken (14).

Der Beginn der Medikamenteneinnahme erfolgte direkt am Morgen des Tages, an dem die Magensonde herausgenommen wurde, das hieß, die Einnahmedauer erstreckte sich über sieben Tage.

Sämtliche für die Versuchsreihe benötigten Medikamente wurden aus der Apotheke der Universität zu Lübeck, bezogen.

### **3.4. Statistische Methodik**

Die Erfassung und statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes der SPSS- Version 12.0. für Windows. Zusätzlich wurden die Tabellen, Graphiken und Abbildungen mittels SigmaPlot 8.0 und Excel- Tabellen erstellt.

Bei der Bewertung aller statistischer Ergebnisse wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  zugrunde gelegt. Eine statistische Beratung erfolgte durch Dr. rer. biol. hum. I. R. König, Institut für biomedizinische Statistik der Universität Lübeck.

#### **3.4.1. Statistik im Studienteil A**

Im Studienteil A wurden sowohl der Reflux- Score als auch der Helicobacter pylori- Status mit verschiedenen univariaten Parametern - gerade diejenigen, die nach literarischer Recherche als besonders relevant erachtet werden - hinsichtlich ihrer Signifikanz und Korrelation überprüft und dargestellt.

Gearbeitet wurde mit der SPSS- Version 12.0. for Windows.

In den dargestellten Tabellen wird der Korrelationskoeffizient „r“ angegeben mit Werten zwischen -1 und +1, wobei ein Betrag nahe +1 einen starken, ein Wert mit -1 einen stark inversen und ein Betrag nahe bei 0 einen schwachen Zusammenhang bedeutet.

Die gleichzeitig angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  bezeichnet dabei die Wahrscheinlichkeit sich zu irren, wenn die so genannte Nullhypothese (= die beiden Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit, das heißt, der

Mittelwertsunterschied ist zufällig zustande gekommen ) verworfen und stattdessen die so genannte Alternativhypothese ( = die beiden Stichproben entstammen verschiedenen Grundgesamtheiten, das heißt, der Mittelwertsunterschied ist nicht zufällig zustande gekommen ) angenommen wird.

Auch die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  läßt sich verbalisieren ( siehe Tabelle 3.3. ):

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$p > 0,05$	nicht signifikant	ns
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$p \leq 0,001$	hoch signifikant	***

**Tabelle 3.3.: Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  und seine Bedeutung**

Hier liegt also eine Signifikanz vor, wenn  $p < 0,05$  ist.

Für die Analyse des Reflux- Scores wurden folgende Variablen berücksichtigt ( siehe u.a. Tabelle 4.3. ):

- Packyears ( 1 Packyear entspricht 20 Zigaretten/ Tag/ Jahr )
- Kaffeekonsum pro Tag ( Tassen pro Tag ); ( im Fragebogen formuliert als „ Wie viele Tassen Kaffee trinken sie pro Tag quantitativ? “ )
- Body- Mass- Index (  $\text{kg/ m}^2$  )
- Geschlecht
- Lebensalter ( in Jahren )
- Alkoholkonsum (  $\text{g/ d}$  )
- Helicobacter pylori- Status



Für die Analyse des Helicobacter pylori- Status wurden folgende Variablen berücksichtigt ( siehe u.a. Tabelle 4.4. ):

- Packyears ( 1 Packyear entspricht 20 Zigaretten/ Tag/ Jahr )
- Kaffeekonsum pro Tag ( Tassen pro Tag ); ( im Fragebogen formuliert als „ Wie viele Tassen Kaffee trinken sie pro Tag quantitativ? “ )
- Body- Mass- Index (  $\text{kg/ m}^2$  )
- Geschlecht
- Lebensalter ( in Jahren )
- Alkoholkonsum (  $\text{g/ d}$  )

In der Analyse des Fragebogens selbst wurden alle von den 276 Probanden gemachten Angaben mit dem Ergebnis des C13- Atemtests in Beziehung gesetzt und berücksichtigt. Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der deskriptiven Statistik in ausschließlich univariater Analyse. Dazu dienten die Spearman- Korrelation, der U- Test nach Mann und Whitney sowie der Chi- Quadrat- Test. Dies war davon abhängig, ob es sich um nominal- oder verhältnisskalierte Parameter handelte ( siehe Tabelle 4.3. und 4.4. ). Die Details sowie der jeweilig benutzte Test sind im Ergebnisteil aufgeführt.

### **3.4.2. Statistik im Studienteil B**

Für den Studienteil B wurden ausschließlich die 14 Helicobacter pylori- positiven Probanden vor und nach der Eradikationstherapie betrachtet.

Die Zeitabschnitte „ unter Alkoholbelastung “, „ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “ und „ ohne Alkohol, liegende Körperposition “ wurden zueinander in Beziehung gesetzt und verglichen, jeweils vor und nach Eradikation des Bakteriums. Zu diesem Vergleich diente jeweils ein bestimmter vorher festgelegter Parameter, der über den zu interpretierenden Messabschnitt durch das Sondenmessgerät aufgezeichnet wurde. Zusätzlich wurde der „ Gesamtbereich “ dargestellt. Darüber hinaus erfolgte zu diesen bestimmten Größen die Berechnung des Mittelwertes  $\pm$  einer Standardabweichung. Bei der Berechnung der Signifikanz ( p- Wert ) galten dieselben Kriterien wie unter 3.4.1. beschrieben. Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der deskriptiven Statistik, als Test wurde der gepaarte T- Test benutzt.

## 4. Ergebnisse

Wie bereits im Kapitel 1, der Einleitung, erwähnt wird, untergliedert sich diese Arbeit in zwei verschiedene Studien, die auch hier getrennt voneinander betrachtet werden.

### 4.1. Fragebogenstudie und C13- Harnstoff- Atemtest

In dieser Studie wurden 276 Probanden ohne Hinweis auf eine gastroösophageale Refluxerkrankung auf das Vorhandensein des Bakteriums *Helicobacter pylori* untersucht. Es ergaben sich 38 Probanden mit positivem *Helicobacter pylori*- Status, von denen 25 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts waren, sowie 238 Probanden mit negativem *Helicobacter pylori*- Status ( ♀ = 132, ♂ = 106 ).

Die Tabelle 4.1. zeigt die Übersicht und Zusammenfassung der studienrelevanten Charakteristika der 276 Probanden:

	<b>Probandencharakteristika</b>
Geschlecht	♀ = 157 ( 56,9 % ); ♂ = 119 ( 43,1 % )
Raucher	79 ( 28,6 % )
Nichtraucher	147 ( 53,3 % )
Exraucher	50 ( 18,1 % )
Trinken Sie Kaffee?	ja = 200 ( 72,5 % ); nein = 76 ( 27,5 % )
Kaffeekonsum ( Tassen/ d )	2,02 ± 2,18; range 0 - 15
BMI ( kg/ m <sup>2</sup> )	23,52 ± 4,24; range 16,56 - 66,45
Alter ( in Jahren )	33,45 ± 11,28; range 18 - 71
Hp- Status	positiv = 38 ( 13,8 % ); negativ = 238 ( 86,2 % )
Refluxscore	0,77 ± 1,15; range 0 - 5
≥ 2*	48 ( 17,4 % )
< 2	228 ( 82,6 % )
Alkoholkonsum ( g/ d )	11,7 ± 14,9; range 0 - 83,6
Sodbrennen	nie = 110 ( 39,9 % ); selten = 116 ( 42 % ) ** = 50 ( 18,1 % )

**Tabelle 4.1.** \* Anmerkung: per definitionem haben wir die Sodbrennsymptomatik auf ≥ 2 bewertet.

\*\* Anmerkung: entspricht 1x/ Woche, 2- 3x/ Woche und mehr als 3x/ Woche.

Die Tabelle 4.2. zeigt die Übersicht und Zusammenfassung der studienrelevanten Charakteristika der 276 Probanden untergliedert in Helicobacter pylori- positiv und - negativ:

	<b>Hp- positiv</b>	<b>Hp- negativ</b>
Hp- Status	38 ( 13,8 % )	238 ( 86,2 % )
Geschlecht	♀ = 25 ( 65,8 % ) ♂ = 13 ( 34,2 % )	♀ = 132 ( 55,5 % ) ♂ = 106 ( 44,5 % )
Alter ( in Jahren )	36,39 ± 12,62; range 19 - 71	32,99 ± 10,99; range 18 - 65
Refluxscore	1,29 ± 1,33; range 0 – 4,5	0,59 ± 1,10; range 0 - 5
Alkohol ( g/ d )	10,07 ± 18,10; range 0 – 83,6	12,05 ± 14,31; range 0 – 78,4
BMI ( kg/ m <sup>2</sup> )	24,21 ± 2,99; range 18,0 – 28,9	23,41 ± 4,40; range 16,5 – 66,4

**Tabelle 4.2.**

#### **4.1.1. Analyse und Vergleich des Reflux- Scores und des Helicobacter pylori- Status mit univariaten Parametern aus der Fragebogenstudie**

Im Folgenden werden der Reflux- Score und der Helicobacter pylori- Status mit verschiedenen univariaten Parametern aus der Fragebogenstudie analysiert und gegenübergestellt.

Es werden dabei alle Parameter berücksichtigt, die nach intensiver Literaturrecherche wichtige Faktoren/ entscheidende Einflußparameter sein könnten.

Insgesamt zeigt sich in unserer Studie eine nur mäßige Signifikanz bei den Vergleichen der univariaten Parameter mit dem Reflux- Score beziehungsweise dem Helicobacter pylori- Status, wie die Tabellen 4.3. und 4.4. zeigen.

##### **4.1.1.1. Analyse des Reflux- Scores versus univariate Parameter**

Es zeigt sich eine hohe Signifikanz von 0,001 bei der Gegenüberstellung „ packyears “ versus Reflux- Score. Das Rauchen könnte demnach also ein abhängiger univariater Parameter sein.

Der Kaffeeconsum pro Tag ist signifikant ( 0,025 ) bei einer sehr geringen Korrelation ( 0,134 ).

Beim Vergleich des Reflux- Scores mit dem „ BMI “ liegt keine Signifikanz (  $p = 0,103$  ) vor. Auch die Spearman- Korrelation ist mit 0,098 nur sehr gering. Somit scheint das Körpergewicht auf das Aufstoßen von Mageninhalt/ -säure in unserer Studie keinen wesentlichen Einfluß zu nehmen.

Zwischen dem Reflux- Score und dem „ Geschlecht “ besteht ebenso keine Signifikanz ( 0,544 ). Hiernach sind Frauen und Männer gleich häufig betroffen, die Prävalenz ist 1:1. Der Reflux- Score zeigt gegenüber dem „ Lebensalter “ nur eine sehr geringe Korrelation ( 0,018 ) bei fehlender Signifikanz ( 0,761 ), so daß festzuhalten bleibt, daß das Ausmaß des Refluxes vom „ Lebensalter “ der unter diesem Symptom leidenden Menschen nach dieser Studie unabhängig zu sein scheint. Es gibt also keinen Altersgipfel, keine Altersspezifität.

Entgegen zahlreicher anderer Evaluationen und Veröffentlichungen kann in dieser Studie keine Beziehung zwischen dem Alkoholkonsum und Refluxsymptomen festgestellt werden (  $p = 0,491$  ).

Hingegen scheint eine sehr hohe Korrelation zwischen dem Reflux- Score und dem „ Helicobacter pylori- Status “ zu bestehen, denn ihre Signifikanz wird mit  $p < 0,001$  als „ hoch signifikant “ beurteilt. Demnach führt das Vorhandensein von Helicobacter pylori zu einer verstärkten Symptomatik im oberen gastrointestinalen Trakt beim Menschen, d.h. der Reflux- Score steigt.

Diese Aussage widerspricht doch der Mehrheit der internationalen Literatur, die eher von einem schützenden Effekt einer GERD durch Helicobacter pylori ausgeht.

Andere im Fragebogen erfassten univariaten Parameter hatten keinerlei Assoziation zu signifikanten Resultaten, so daß sie in Tabelle 4.3. nicht mit aufgeführt werden.

	Irrtumswahrscheinlichkeit p des Reflux- Scores zu ...	Korrelation r des Reflux- Scores zu ...
Packyears	hoch signifikant ( < 0,001 )	gering ( 0,216 )
Kaffeekonsum pro Tag ( Tassen/ d )	signifikant ( 0,025 )	sehr gering ( 0,134 )
BMI ( kg/ m <sup>2</sup> )	nicht signifikant ( 0,103 )	sehr gering ( 0,098 )
Geschlecht	nicht signifikant ( 0,544 )	
Lebensalter ( in Jahren )	nicht signifikant ( 0,761 )	sehr gering ( 0,018 )
Alkoholkonsum ( g/ d )	nicht signifikant ( 0,491 )	sehr gering ( 0,042 )
Helicobacter pylori- Status	hoch signifikant ( < 0,001 )	

**Tabelle 4.3. Assoziation und Zusammenhang des Reflux- Scores mit den untersuchten univariaten Parametern. Es wurden die Irrtumswahrscheinlichkeit „ p “ sowie die Korrelation „ r “ bestimmt. Nominalskaliert sind das „ Geschlecht “ und der „ Helicobacter pylori- Status “, so daß ihre p- Werte mittels des Mann- Whitney- U- Testes berechnet wurden. Verhältnisskaliert sind die „ Packyears “, der „ Kaffeekonsum pro Tag “, der „ BMI “, das „ Alter “ und der „ Alkoholkonsum “, so daß ihre p- Werte und die hier auch zugehörige Korrelation mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet wurden.**

#### 4.1.1.2. Analyse des Helicobacter pylori- Status versus univariate Parameter

Analog zum Reflux- Score erfolgte die Analyse des Helicobacter pylori- Status mit den univariaten Parametern aus der Fragebogenstudie.

Es galten grundsätzlich die gleichen Voraussetzungen und Bedingungen wie sie für die Analyse des Reflux- Scores mit seinen univariaten Parametern vorgelegen haben.

Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der „ Packyears “ bezogen auf einen positiven oder negativen Helicobacter pylori- Status (  $p = 0,256$  ). Ebenso verhält es sich beim „ Kaffeekonsum pro Tag “ (  $p = 0,422$  ).

Es liegt eine Signifikanz zwischen dem Helicobacter pylori- Status und dem „ BMI “ vor,  $p$  beträgt 0,022, in dem Sinne, daß bei Patienten mit einer Helicobacter pylori- Infektion der BMI erhöht ist im Vergleich zu den nicht infizierten Probanden. Der Mittelwert- BMI der Helicobacter pylori- Infizierten beträgt 24,2 kg/ m<sup>2</sup>, während der BMI aller untersuchter

Probanden bei 23,4 kg/ m<sup>2</sup> liegt. Demnach könnte das erhöhte Körpergewicht nach unserer Studie durchaus ein Risikofaktor für eine Helicobacter pylori- Besiedlung sein.

Keine Signifikanz besteht zwischen dem Helicobacter pylori- Status und dem „ Geschlecht “ sowie zum „ Lebensalter “.

Zwischen dem Helicobacter pylori- Status und dem „ Alkoholkonsum “ liegt eine Signifikanz vor, p beträgt 0,019. Der Alkoholkonsum bei den Helicobacter pylori- Infizierten beträgt im Mittel 10,1 g/ d, während der Mittelwert an Alkoholkonsum aller untersuchter Probanden bei 11,5 g/ d liegt. Demnach scheint nach unserer Studie ein vermehrter Alkoholkonsum protektiv vor einer Helicobacter pylori- Besiedlung zu wirken.

Tabelle 4.4. soll noch einmal als Überblick dienen, welche Beziehungen der Helicobacter pylori- Status mit den gesondert und explizit herausgefilterten univariaten Parametern hat ( auch hier werden andere im Fragebogen erfassten univariaten Parameter, die keinerlei Assoziation zu signifikanten Resultaten hatten, nicht mit aufgeführt ):

	Irrtumswahrscheinlichkeit p des Helicobacter pylori- Status zu...	Signifikanz p des Chi- Quadrat- Wertes nach Pearson vom Helicobacter pylori- Status zu ...
Packyears	nicht signifikant ( 0,256 )	
Kaffeekonsum pro Tag ( Tassen/ d )	nicht signifikant ( 0,422 )	
BMI ( kg/ m <sup>2</sup> )	signifikant ( 0,022 )	
Geschlecht	nicht signifikant ( 0,233 )	nicht signifikant ( 0,233 )
Lebensalter ( in Jahren )	nicht signifikant ( 0,088 )	
Alkoholkonsum ( g/ d )	signifikant ( 0,019 )	

**Tabelle 4.4. Assoziation und Zusammenhang des Helicobacter pylori- Status mit den untersuchten univariaten Parametern. Es wurden die Irrtumswahrscheinlichkeit „ p “ sowie zusätzlich beim „ Geschlecht “ der Chi- Quadrat- Wert nach Pearson berechnet. Verhältnisskaliert sind die „ Packyears “, der „ Kaffeekonsum pro Tag “, der „ BMI “, das „ Lebensalter “ und der „ Alkoholkonsum “, so daß ihre p- Werte mittels des Mann- Whitney- U- Testes berechnet wurden. Als Nominalskaliert ist das „ Geschlecht “, so daß die Signifikanz hier mittels des Chi- Quadrat- Wertes nach Pearson berechnet wurde.**

#### 4.1.2. Zusammenfassung und Gegenüberstellung der univariaten Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation und Signifikanz im Vergleich Reflux- Score versus Helicobacter pylori- Status

Die Tabelle 4.5. zeigt den Vergleich/ die Gegenüberstellung der univariaten Parameter bezogen auf ihre Korrelation und Signifikanz zum Reflux- Score bzw. Helicobacter pylori- Status.

	<b>Reflux- Score</b>	<b>Helicobacter pylori- Status</b>
Packyears	hoch signifikant ( 0,001 ); <i>gering ( 0,216 )</i>	nicht signifikant ( 0,256 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>
Kaffeekonsum pro Tag ( Tassen/ d )	signifikant ( 0,025 ); <i>sehr gering ( 0,134 )</i>	nicht signifikant ( 0,422 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>
BMI ( kg/ m <sup>2</sup> )	nicht signifikant ( 0,103 ); <i>sehr gering ( 0,098 )</i>	signifikant ( 0,022 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>
Geschlecht	nicht signifikant ( 0,544 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>	nicht signifikant ( 0,233 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>
Lebensalter ( in Jahren )	nicht signifikant ( 0,761 ); <i>sehr gering ( 0,018 )</i>	nicht signifikant ( 0,088 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>
Alkoholkonsum ( g/ d )	nicht signifikant ( 0,491 ); <i>sehr gering ( 0,042 )</i>	signifikant ( 0,019 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>
Helicobacter pylori- Status	hoch signifikant ( < 0,001 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>	entfällt
Reflux- Score	entfällt	hoch signifikant ( < 0,001 ); <i>keine Korrelation bestimmt</i>

Anmerkung: Die Times New Roman- Schrift bezieht sich auf die Signifikanz, die kursive Schrift auf die Korrelation.

**Tabelle 4.5. Vergleich/ Gegenüberstellung der univariaten Parameter bezogen auf ihre Korrelation und Signifikanz zum Reflux- Score bzw. Helicobacter pylori- Status. Bezüglich der genutzten Statistikverfahren siehe die Tabellen 4.3. und 4.4..**

Zusammenfassend zeigen sich zwischen den einzelnen Variablen und dem Reflux- Score bzw. Helicobacter pylori- Status allenfalls mäßige univariate Korrelationen, so daß nach Rücksprache mit der beratenden Statistikerin auf eine multivariate Analyse verzichtet wurde. Die einzigen hochsignifikanten Assoziationen zeigen sich zwischen dem Reflux-

---

Score und den Packyears sowie zwischen dem Reflux- Score und dem Helicobacter pylori- Status; auf die Problematik dieser Assoziation wird im Diskussionsteil eingegangen.

## **4.2. Probandenstudie**

In der folgenden Studie wurden die 14 Probanden mit zuvor diagnostiziertem positivem Helicobacter pylori- Status untersucht. Das Alter der Probanden betrug im Mittel  $28,5 \pm 4,97$  Jahre bei einer Spannweite von 22 bis 37 Jahren, es handelte sich um neun weibliche und fünf männliche Probanden.

### **4.2.1. Systemische Alkoholkonzentration der 14 Probanden vor und nach Helicobacter pylori- Eradikation**

Die Abbildung 4.1. zeigt die durchschnittliche systemische Alkoholkonzentration aller 14 Probanden vom Zeitpunkt 0 Minuten ( Beginn des Versuches ) bis 300 Minuten ( Ende des Versuches, also 0,0 ‰ ). Dabei werden die Werte jeweils vor beziehungsweise nach der Helicobacter pylori- Eradikation direkt gegenübergestellt.

Es ist zu erkennen, daß zwar unmittelbar nach der Alkoholzufuhr die systemische Alkoholkonzentration vor der Eradikation im Durchschnitt etwas höher ist (  $1,76 \text{ ‰} \pm 0,54$  ) als nach der Eradikation (  $1,56 \text{ ‰} \pm 1,15$ ;  $p = 0,116$  ), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Sonst verhalten sich die Werte doch recht ähnlich und weichen nur minimal beziehungsweise statistisch nicht signifikant voneinander ab, egal, ob das Bakterium noch inkorporiert ist oder nicht. Auch ist nach spätestens fünf Stunden bei allen Probanden der Alkohol vollständig eliminiert.



## Systemische Alkoholkonzentration der Probanden

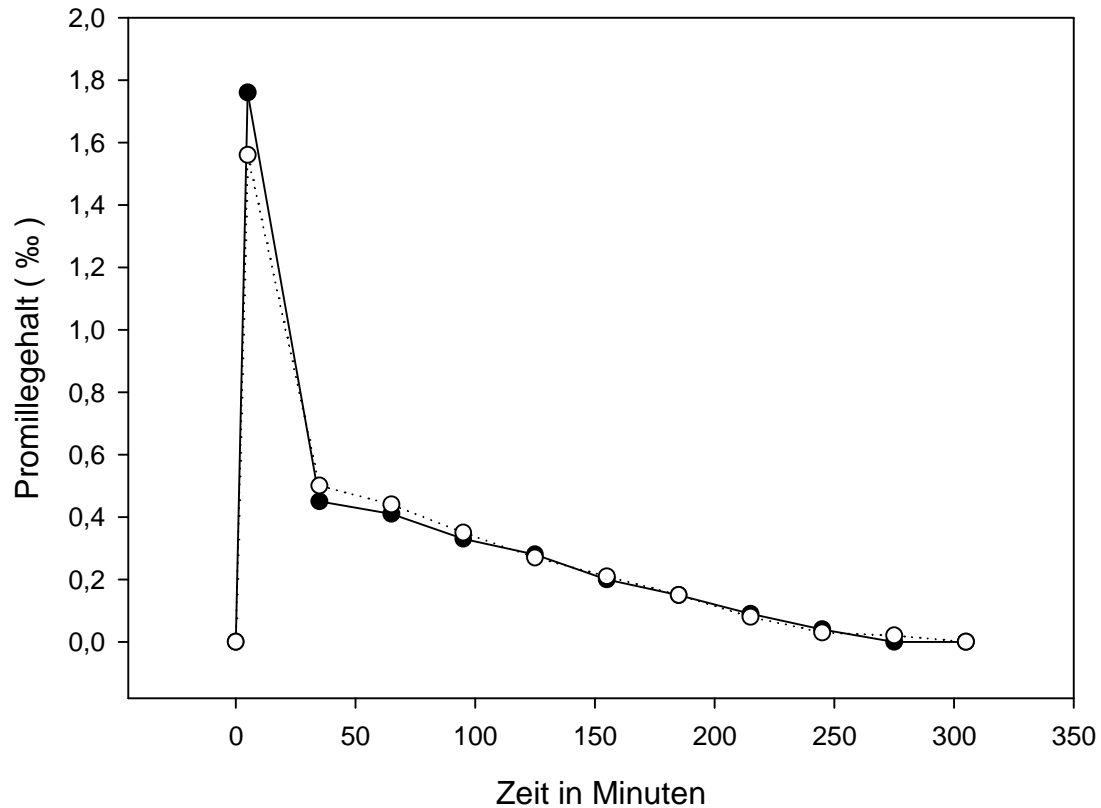


Abbildung 4. 1. Kurvendarstellung der systemischen Alkoholkonzentration aller Probanden vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation. Anmerkung: —●— = vor Eradikation; ...○... = nach Eradikation.

### 4.2.2. Vergleich der unterschiedlichen Parameter vor und nach *Helicobacter pylori*-Eradikation

Dann folgten die Vergleiche der 14 Probandendaten vor und nach der *Helicobacter pylori*-Eradikation bezüglich der unterschiedlichen Parameter, auf die während der Versuchstage im Speziellen eingegangen wurde.

Dabei wurde sowohl der gesamte Zeitraum untersucht als auch einzelne Zeitphasen definiert.

Zur verständlicheren Übersicht werden hier vorab noch mal kurz einzelne Phasen beschrieben:

1. „ *Gesamtbereich* “ ist die gesamte ( Zeit- ) Phase des Messbereiches, in der die Probanden untersucht wurden.
2. „ *Unter Alkoholbelastung* “ ist die ( Zeit- )Phase des Messbereiches, in der die Probanden mit einer Einmalgabe einer auf sie genau zugegebenen Alkoholmenge belastet wurden, bis sie nachweislich 0 ‰ erreicht hatten.
3. „ *ohne Alkohol, aufrechte Körperposition* “ ist die ( Zeit- ) Phase des Messbereiches, in der die Probanden keinen nachweisbaren Gehalt an Alkohol mehr im Körper hatten ( „ nüchtern “ ) und eine aufrechte Körperhaltung aufwiesen, was überwiegend entsprechend tagsüber gemessen wurde ( kurze Mittagsruhen wurden also ausgeklammert ).
4. „ *ohne Alkohol, liegende Körperposition* “ ist die ( Zeit- ) Phase des Messbereiches, in der die Probanden keinen nachweisbaren Gehalt an Alkohol mehr im Körper hatten ( „ nüchtern “ ) und eine liegende Körperhaltung aufwiesen, was überwiegend nachts der Fall gewesen ist.

#### **4.2.3. Vergleich der prozentualen Anteile des pH- Wertes < 4 vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen**

Der gesamte Zeitraum, über den die Probanden untersucht wurden bzw. die Sonde inkorporiert war, betrug vor der Eradikation 1015 Minuten  $\pm$  155 und nach der Eradikation 1124 Minuten  $\pm$  143 ( Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung ). Verschafft man sich nun einen Gesamtüberblick ( Abbildung 4.2. ) als „ prozentualen Gesamtbereich unter dem die Probanden einen pH < 4 “ hatten, so ergeben sich diese Werte:

Mittelwert vor der Eradikation: 6,19 %  $\pm$  3,21.

Mittelwert nach der Eradikation: 9,51 %  $\pm$  2,70.

Dieser Unterschied ist hoch signifikant ( gepaarter T- Test,  $p < 0,001$  ).

Ganz offensichtlich ist über den gesamten Beobachtungszeitraum eine hoch signifikante Zunahme des Refluxes durch die Helicobacter pylori- Eradikation nachweisbar.

### Anteil pH < 4 in % ( Gesamtbereich )

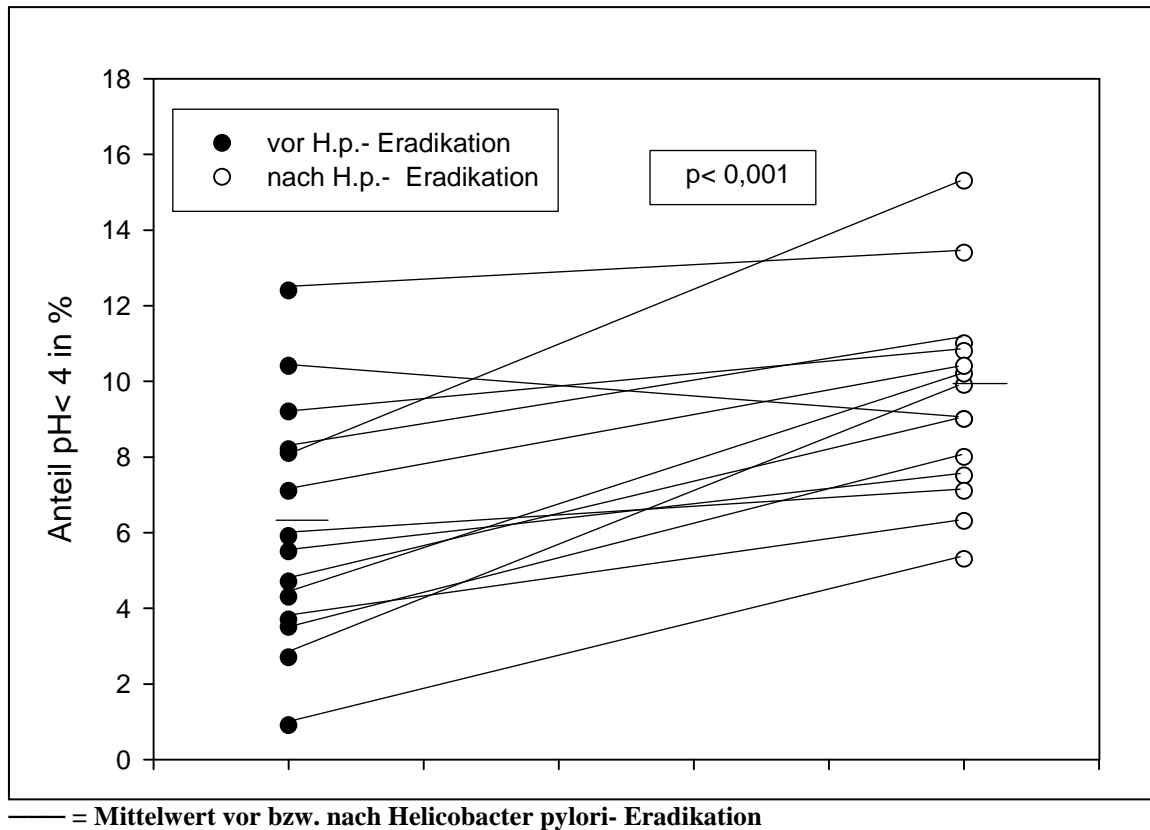
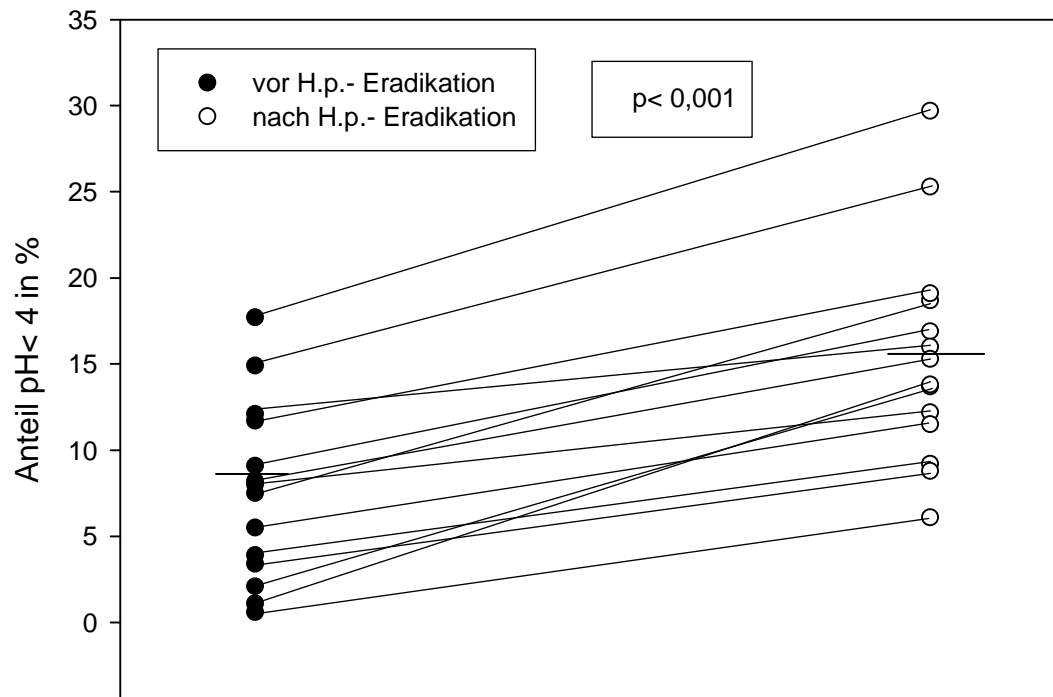


Abbildung 4.2. Anteil pH < 4 in % aller vierzehn Probanden im Gesamtbereich vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation

In der Abbildung 4.3. zeigen sich für den Vergleich der zu beobachteten Phase unter Alkoholeinfluß insgesamt deutlich und signifikant niedrigere prozentuale Anteile der pH-Erniedrigung vor ( Mittelwert von  $7,56 \% \pm 5,21$  ) als nach der Helicobacter pylori-Eradikation ( Mittelwert von  $15,45 \% \pm 6,37$  ),  $p < 0,001$ .

Diese Verdopplung der Zunahme der Refluxepisoden ist deutlich mehr als gegenüber dem Gesamtbereich.

## Anteil pH &lt; 4 in % (unter Alkoholbelastung)



— = Mittelwert vor bzw. nach *Helicobacter pylori*- Eradikation

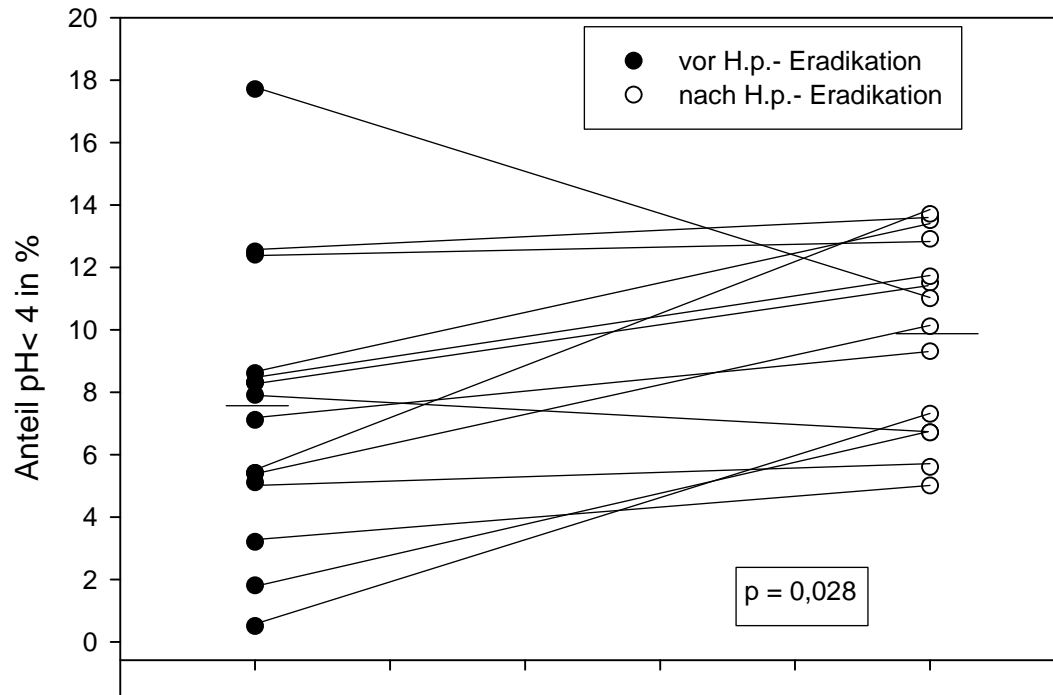
**Abbildung 4.3. Anteil pH < 4 in % aller vierzehn Probanden unter Alkoholbelastung vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation**

In der nachfolgenden Abbildung 4.4. wurde der Effekt der *Helicobacter pylori*- Eradikation auf den Reflux in der Phase untersucht, in der die Probanden keine nachweisbaren Alkoholspiegel mehr im Blut hatten und sich dabei in aufrechter Position befanden.

Hier sieht man einen relativ gleichmäßig verteilten Prozentanteil des pH < 4 zwischen 0,5- 17,7 % bei den Probanden vor der *Helicobacter pylori*- Eradikation in der Zeitspanne nach der Alkoholprovokation in aufrechter Körperlage, während der pH- Anteil in der Punktwolke nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation zwischen 5- 13,7 % liegt.

Vergleicht man nun die Mittelwerte, so ergibt sich vor der Eradikation ein Wert von 7,44 % ± 4,56 verglichen mit nach der Eradikation von 9,90 % ± 3,13; p = 0,028. Der Unterschied ist also knapp signifikant.

## Anteil pH &lt; 4 in % (ohne Alkohol, aufrechte Körperposition)



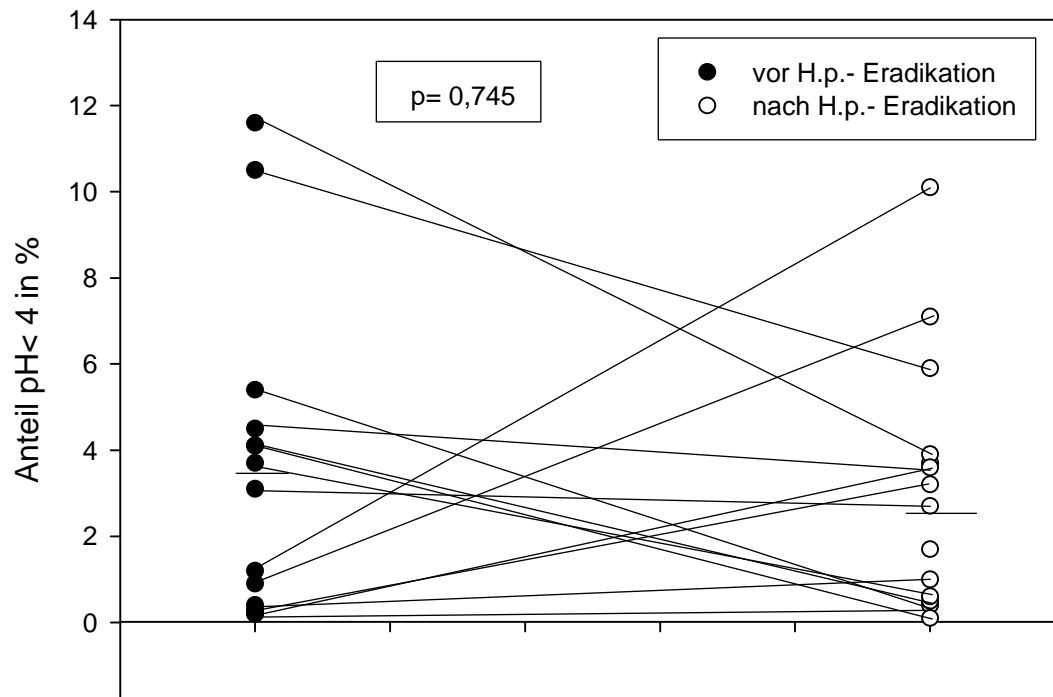
— = Mittelwert vor bzw. nach *Helicobacter pylori*- Eradikation

**Abbildung 4.4.** Anteil pH < 4 in % aller vierzehn Probanden ohne Alkohol in aufrechter Körperposition vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation

In Abbildung 4.5. wurde der Effekt der *Helicobacter pylori*- Eradikation auf den Reflux in der Phase untersucht, in der die Probanden keine nachweisbaren Alkoholspiegel mehr im Blut hatten und sich dabei in liegender Position (= nachts) befanden.

Hier zeigen sich ähnliche prozentuale Anteile der pH- Werte sowohl vor als auch nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation. Die Mittelwerte vor der Eradikation betragen  $3,6 \% \pm 3,7$ ; nahezu identisch sind die Mittelwerte nach der Eradikation ( $3,2 \% \pm 2,9$ ); p beträgt 0,745 und ist damit nicht signifikant.

## Anteil pH &lt; 4 in % (ohne Alkohol, liegende Körperposition)



— = Mittelwert vor bzw. nach Helicobacter pylori- Eradikation

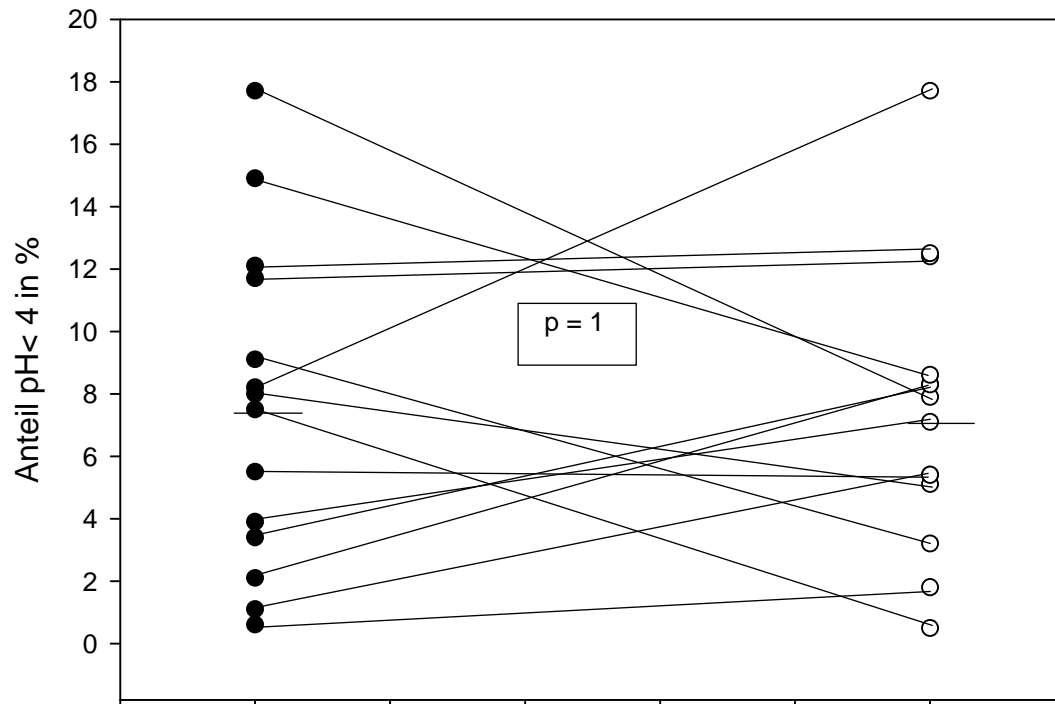
Abbildung 4.5. Anteil pH < 4 in % aller vierzehn Probanden ohne Alkohol in der liegenden Körperposition vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation

#### 4.2.4. Vergleich der prozentualen Anteile des pH- Wertes < 4 in % unter Alkoholbelastung vs ohne Alkoholbelastung, jeweils in aufrechter Position vor bzw. nach der Helicobacter pylori- Eradikation

Betrachten wir nun einmal den Effekt von Alkohol auf den ösophagealen pH- Wert nur in der Phase, in der der Helicobacter pylori- Erreger noch nicht eradiziert ist

( Abbildung 4.6. ). Welchen Einfluß also nimmt der Keim auf den pH- Wert unter Alkoholinkorporation gegenüber dem „Nüchternstatus“?

Man sieht anhand der Mittelwerte, daß der Alkohol selbst den ösophagealen pH vor der Helicobacter pylori- Eradikation nicht wesentlich verändert (  $7,56 \pm 5,2$  unter Alkoholbelastung gegenüber  $7,44 \pm 4,6$  ohne Alkohol ). Eine Signifikanz liegt mit  $p = 1$  nicht vor.



— = Mittelwerte

**Abbildung 4.6.** Vergleich des Anteils pH < 4 in % aller vierzehn Probanden unter Alkoholbelastung versus ohne Alkohol, jeweils in aufrechter Position vor der *Helicobacter pylori*-Eradikation.

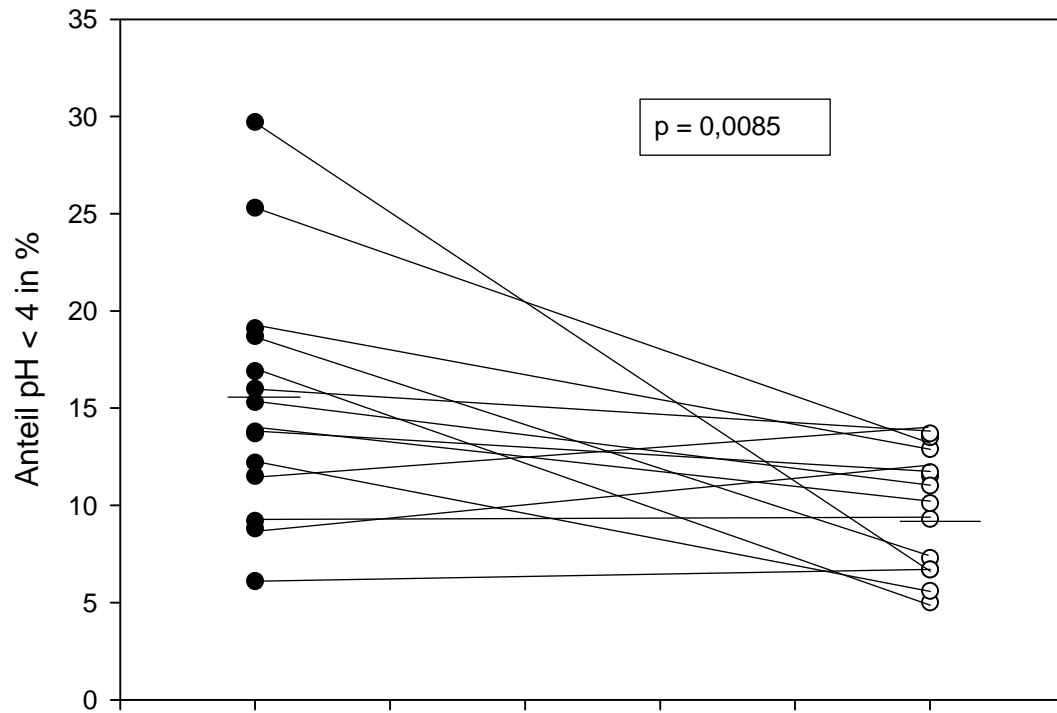
**Anmerkung:** ● = vor Eradikation mit Alkohol; ○ = vor Eradikation ohne Alkohol, stehend.

Die Abbildung 4.7. legt denselben Vergleich wie unter Abbildung 4.6. dar, allerdings nun nach stattgefundener Eradikation. Die Alkoholbelastung verursacht doch einen auffälligen Anstieg der pH < 4 Zeitspanne ( in % ).

Mittelwert und Standardabweichung *unter* Alkoholbelastung nach Eradikation: 15,45 % ± 6,4.

Mittelwert und Standardabweichung *ohne* Alkoholbelastung in aufrechter Position nach Eradikation 9,90 % ± 3,1.

Die Signifikanz ist hoch ( p = 0,0085 ).



— = Mittelwerte

**Abbildung 4.7.** Vergleich des Anteils pH < 4 in % aller vierzehn Probanden unter Alkoholbelastung versus ohne Alkohol, jeweils in aufrechter Position nach der *Helicobacter pylori*-Eradikation.  
**Anmerkung:** ● = nach Eradikation mit Alkohol; ○ = nach Eradikation ohne Alkohol, stehend.

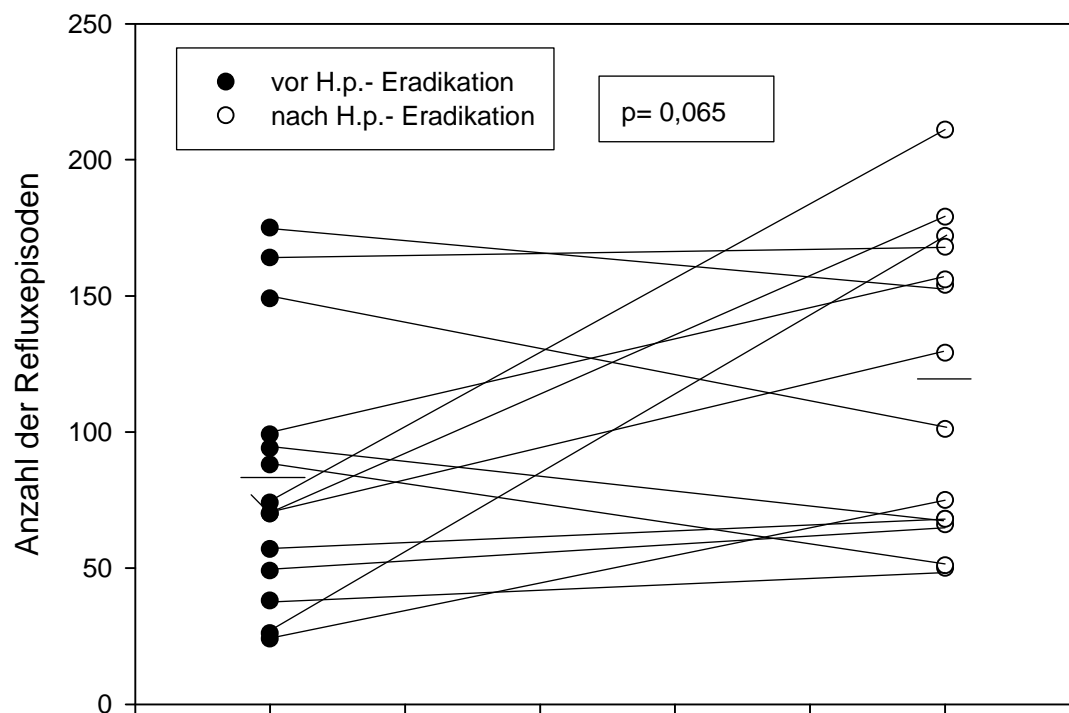


#### 4.2.5. Vergleich der Anzahl der Refluxepisoden vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen

Um die Anzahl an Refluxepisoden vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation über den Gesamtzeitraum darzustellen, dient die Abbildung 4.8.. Dabei ergeben sich folgende Mittelwerte:

Vor der Eradikation:  $84,1 \pm 48,7$ , nach der Eradikation:  $117,7 \pm 55,2$ , der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,065$ ).

#### Anzahl der Refluxepisoden (Gesamtbereich)



— = Mittelwert vor bzw. nach Helicobacter pylori- Eradikation

Abbildung 4.8. Anzahl der Refluxepisoden aller vierzehn Probanden im Gesamtbereich vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation

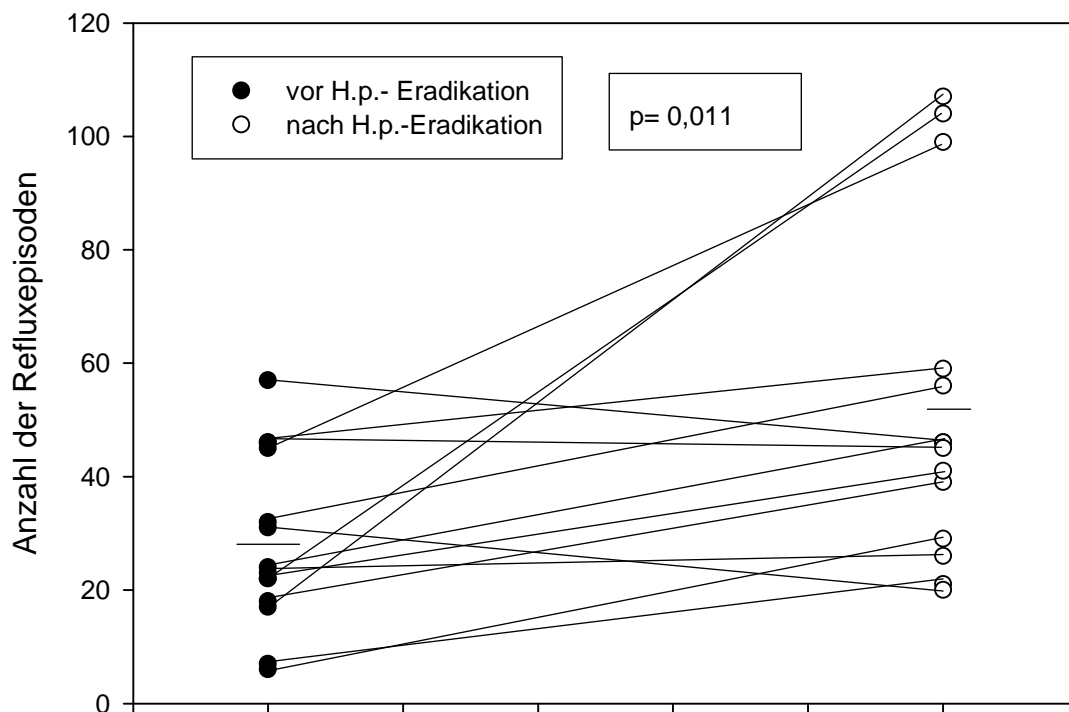
In Abbildung 4.9. wird in einer weiteren Punktwolke die Anzahl der Refluxepisoden der 14 Probanden unter der Belastung mit Alkohol vor und nach der Helicobacter pylori-Eradikation dargestellt.

Es zeigt sich vor Eradikation ein Maximum von 57 Refluxepisoden bei einem der Probanden, wohingegen nach Eradikation bei einem anderen Probanden 107 Refluxepisoden als Maximum gemessen werden konnten. Die Minima betragen vor der Eradikation 6, nach der Eradikation 20 Phasen des Refluxes.

Betrachtet man die Mittelwerte, so liegt dieser bei  $28,3 \pm 15,3$  Refluxepisoden vor der Eradikation, während dieser nach der Eradikation fast doppelt so hoch ( das 1,86- fache ) ist ( Mittelwert  $52,7 \pm 29,9$ ;  $p = 0,011$  ).

Dementsprechend bleibt festzuhalten, daß nach der Entfernung des Helicobacter pylori-Erregers die Tendenz, Refluxepisoden zu erleiden, ganz offensichtlich durch den Trigger Alkohol wesentlich ausgeprägter zu sein scheint.

### Anzahl der Refluxepisoden (unter Alkoholbelastung)

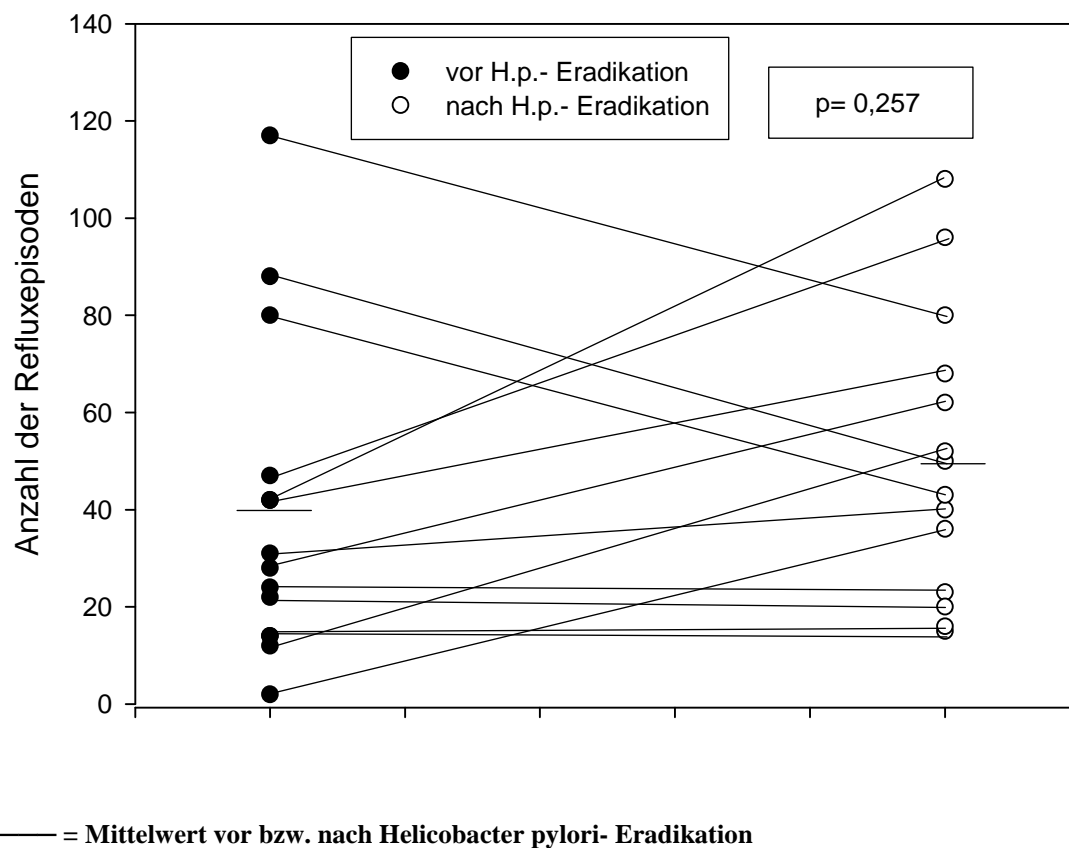


— = Mittelwert vor bzw. nach Helicobacter pylori- Eradikation

Abbildung 4.9. Anzahl der Refluxepisoden aller vierzehn Probanden unter Alkoholbelastung vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation

Im Vergleich der Phasen, in der die Probanden wach und in aufrechter Körperhaltung sowie keinem Alkohol ausgesetzt waren ( Abbildung 4.10. ), fallen vor und nach der Erreger- Entfernung doch recht große Spannweiten auf ( vor der Eradikation zwischen 2 und 117 Reflexepisodes, danach zwischen 15 und 108 ). Die Mittelwerte sind auch hier nach der Eradikation höher als davor ( Mittelwert vor Eradikation:  $40,2 \pm 33,1$ ; Mittelwert nach Eradikation:  $50,6 \pm 29,4$  ), der Unterschied ist nicht signifikant (  $p = 0,257$  ). Zu beachten ist auch hier die sehr hohe Standardabweichung beider Mittelwerte, die, wie in den Abbildungen zuvor, auf eine individuell unterschiedliche Refluxanfälligkeit hinweist.

### Anzahl der Reflexepisodes (ohne Alkohol, aufrechte Körperposition)



**Abbildung 4.10. Anzahl der Reflexepisodes aller vierzehn Probanden ohne Alkohol in aufrechter Körperposition vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation**

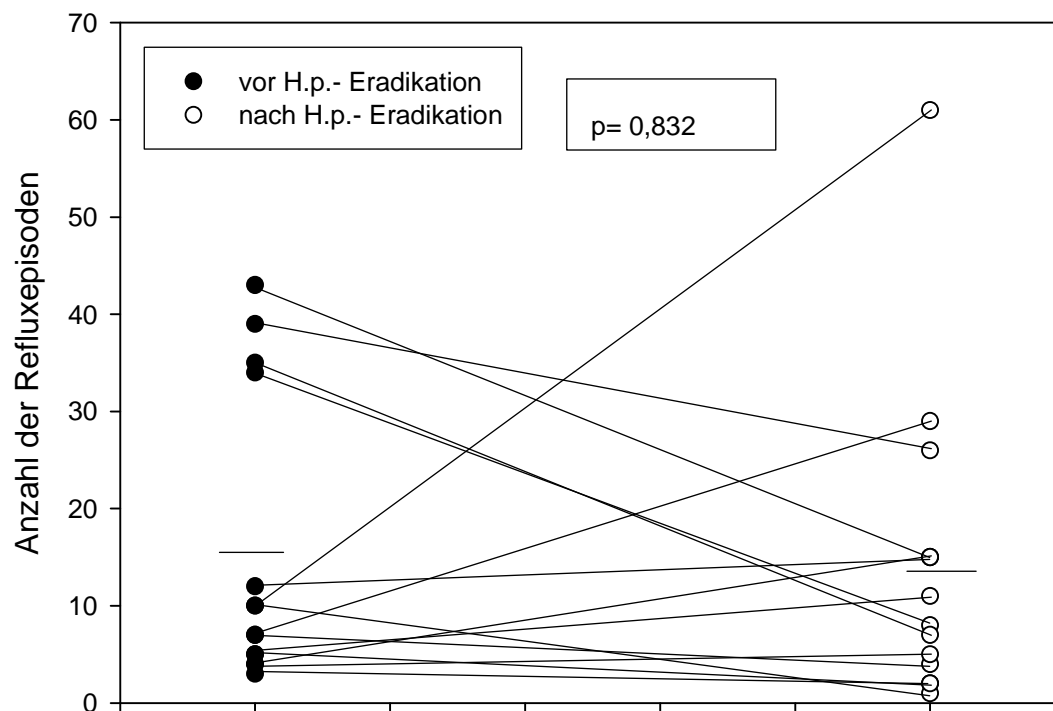
In der Phase, in der die liegende Körperposition ( Abbildung 4.11. ) ohne Alkoholbelastung eingenommen wird, zeigt sich bei den Probanden sowohl vor als auch nach der Eradikation eine der normalen Physiologie entsprechende Refluxrate. Hier liegt doch insgesamt eine deutlich geringere Tendenz zum Reflux vor als in der Phase mit aufrechtem Körper.

Betrachtet man die Liegezeit ohne Alkoholbelastung, liegen recht ähnliche Mittelwerte sowohl vor als auch nach der Eradikation vor:

Vor Eradikation:  $15,6 \pm 14,9$ ;

Nach Eradikation:  $14,4 \pm 16,0$ ;  $p = 0,832$ , also nicht signifikant.

### Anzahl der Refluxepisoden (ohne Alkohol, liegende Körperposition)



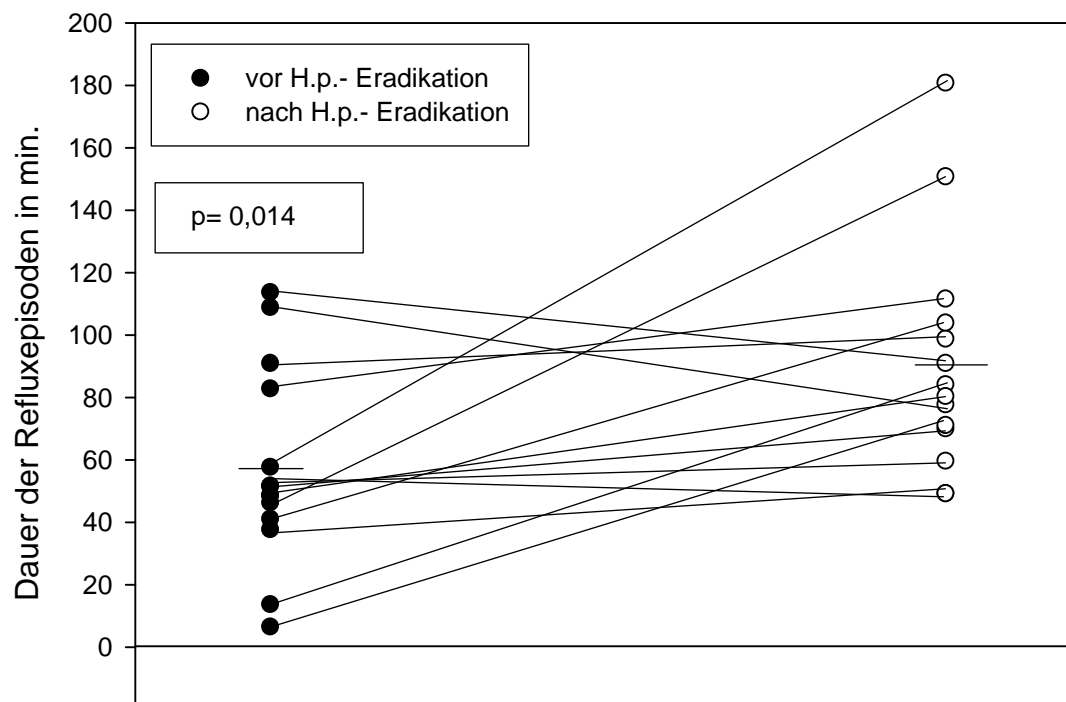
— = Mittelwert vor bzw. nach *Helicobacter pylori*-Eradikation

Abbildung 4.11. Anzahl der Refluxepisoden aller vierzehn Probanden ohne Alkohol in liegender Körperposition vor und nach der *Helicobacter pylori*-Eradikation

#### 4.2.6. Vergleich der Dauer des Refluxes in Minuten vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen

In Abbildung 4.12. fallen für den gesamten Messbereich in Analogie zu den Aussagen des prozentualen Anteils  $\text{pH} < 4$  und der Anzahl der Refluxepisoden auch für die absolute Dauer des Refluxes vor und nach der Eradikation doch insgesamt höhere Werte nach der Eradikation auf. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( Mittelwert vor Eradikation: 57,17 Minuten  $\pm$  31,7; nach Eradikation 91,34 Minuten  $\pm$  37,1; p beträgt 0,014 ).

#### Dauer des Refluxes in Minuten ( Gesamtbereich )



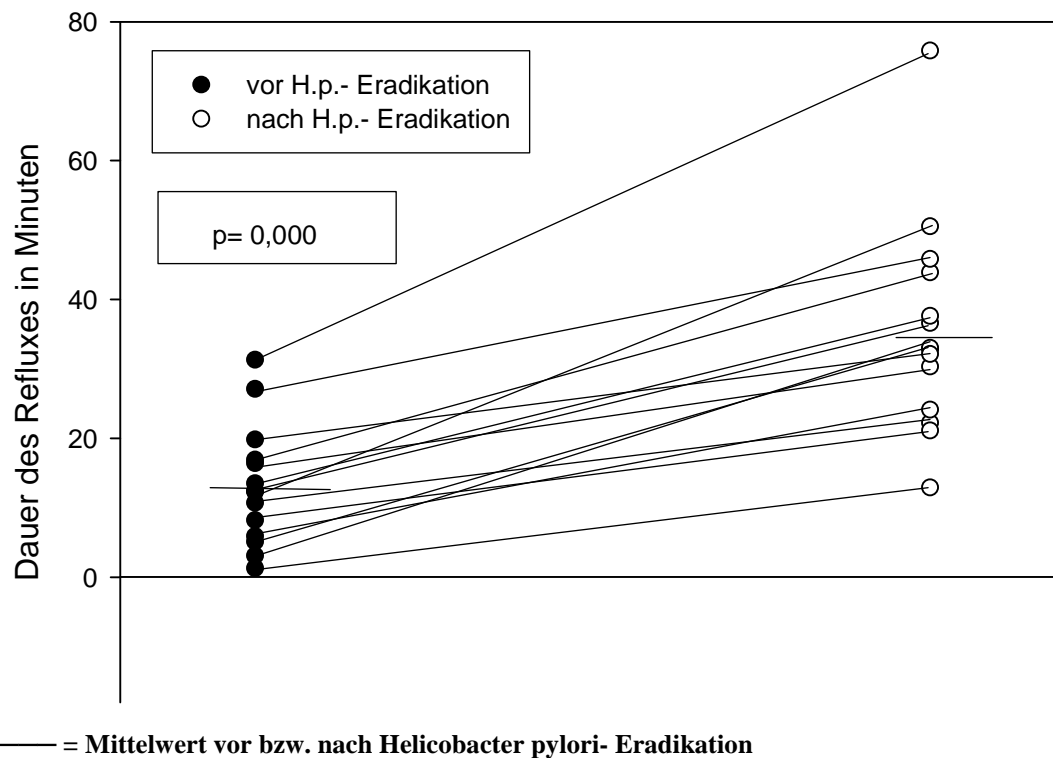
— = Mittelwert vor bzw. nach *Helicobacter pylori*- Eradikation

Abbildung 4.12. Dauer des Refluxes in Minuten aller vierzehn Probanden im Gesamtbereich vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation

Die Abbildungen 4.13. bis 4.15. zeigen die Dauer des Refluxes in Minuten vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation unter Alkoholbelastung ( Abbildung 4.13. ), ohne Alkohol in aufrechter Körperhaltung ( Abbildung 4.14. ) und ohne Alkohol in liegender Körperposition ( Abbildung 4.15. ).

In Abbildung 4.13. wird die Dauer des Refluxes in Minuten vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation unter Alkoholbelastung dargestellt. Der Mittelwert vor der Eradikation beträgt 13,14 Minuten  $\pm$  8,7 und nach der Eradikation 35,62 Minuten  $\pm$  15,5;  $p < 0,001$ . Somit liegt eine hohe Signifikanz vor.

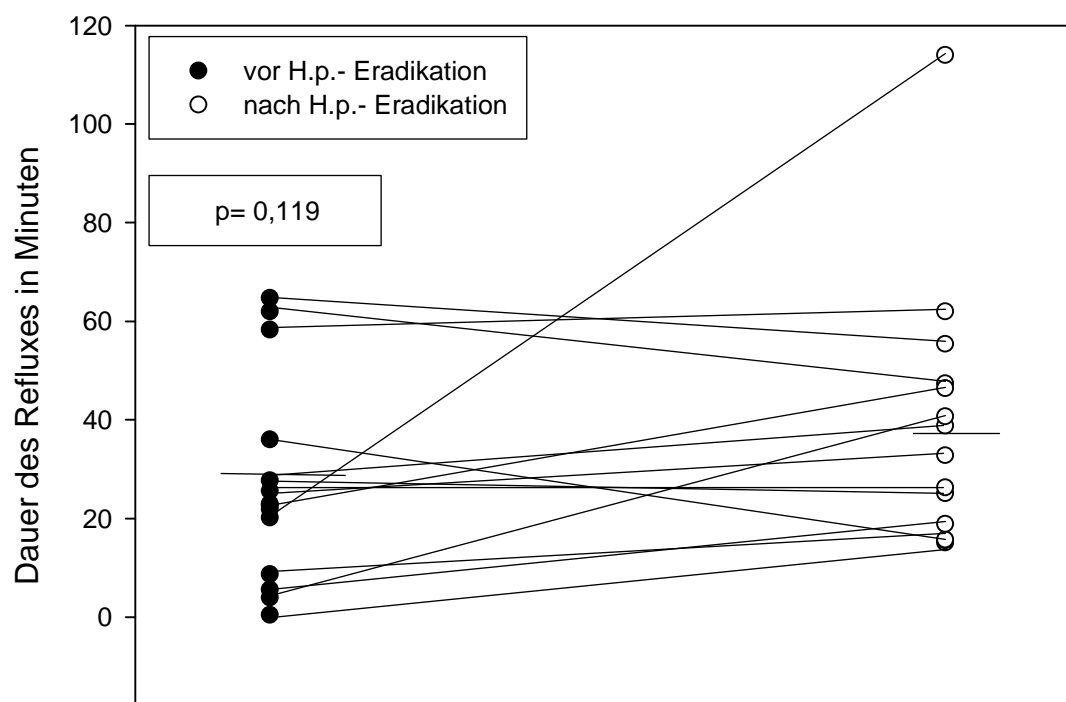
### Dauer des Refluxes in Minuten ( unter Alkoholbelastung )



**Abbildung 4.13. Dauer des Refluxes in Minuten aller vierzehn Probanden unter Alkoholbelastung vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation**

Abbildung 4.14. stellt die Dauer des Refluxes in Minuten vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation ohne Alkohol in aufrechter Körperposition dar. Hier findet sich vor der Eradikation ein Mittelwert von 27,21 Minuten  $\pm$  21,2 und nach der Eradikation von 39,59 Minuten  $\pm$  26,3; der p- Wert liegt bei 0,119 und ist somit nicht signifikant.

### Dauer des Refluxes in Minuten ( ohne Alkohol, aufrechte Körperposition )



— = Mittelwert vor bzw. nach *Helicobacter pylori*- Eradikation

**Abbildung 4.14. Dauer des Refluxes in Minuten aller vierzehn Probanden ohne Alkohol in aufrechter Körperposition vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation**

In Abbildung 4.15. wird die Dauer des Refluxes in Minuten vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation ohne Alkohol in liegender Körperposition dargestellt. Der Mittelwert vor der Eradikation beträgt 16,82 Minuten  $\pm$  16,2 und nach der Eradikation 16,13 Minuten  $\pm$  16,9;  $p = 0,921$ . Somit liegt keine Signifikanz vor.

### Dauer des Refluxes in Minuten ( ohne Alkohol, liegende Körperposition )

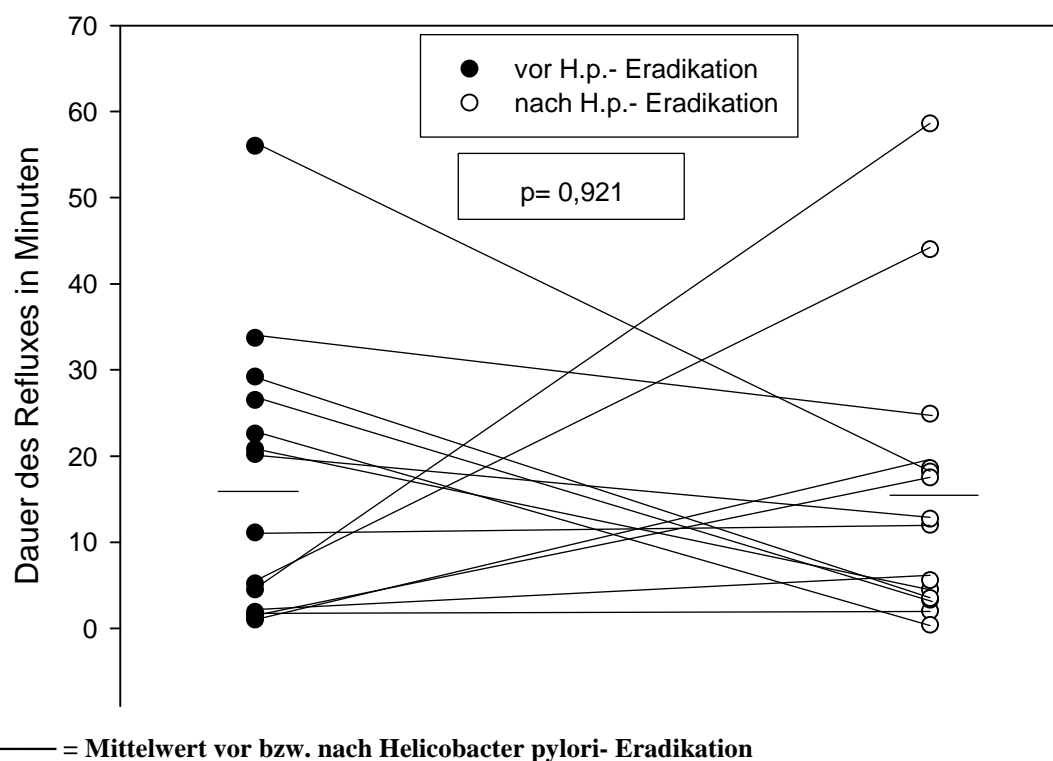


Abbildung 4.15. Dauer des Refluxes in Minuten aller vierzehn Probanden ohne Alkohol in liegender Körperposition vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation



---

#### **4.2.7. Vergleich der mittleren Dauer der Refluxepisoden in Sekunden vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen**

Die Tabelle 4.6. zeigt die Gegenüberstellung der einzelnen Zeitbereiche für die mittlere Dauer der Refluxepisoden in Sekunden. Dabei sind die Phasen vor beziehungsweise nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen gegenübergestellt. Wichtig ist hierbei im Vorfeld zu klären und zu definieren, was eigentlich eine Refluxepisode ist und ab welchem pH- Wert sie denn eigentlich beginnt. Dies sei hier noch einmal erklärt:

Unter einer Refluxepisode versteht man einen plötzlichen pH- Abfall unter vier für wenigstens vier Sekunden (21). Das Ende einer Refluxepisode ist der Augenblick, in dem der pH den Wert vier wieder übersteigt.

Stellt man nun die einzelnen beobachteten Phasen gegenüber und vergleicht ihre mittlere Dauer der Refluxepisoden in Sekunden, so fällt auf, daß in allen Abschnitten - also sowohl unter Alkoholbelastung, wie auch in der stehenden und liegenden Phase - die mittlere Dauer eines Refluxes ( in Sekunden ) länger anhält, wenn *Helicobacter pylori* nicht mehr den gastrointestinalen Trakt besiedelt. Auffallend ist, daß hier nur die Auswertung „ unter Alkoholbelastung “ eine Signifikanz aufweist.

Zeit- bzw. Messbereich	Mittelwert <b>vor</b> <b>Eradikation</b> mit Standardabweichung ( in Sekunden )	Mittelwert <b>nach</b> <b>Eradikation</b> mit Standardabweichung ( in Sekunden )	p- Wert
„ Gesamtbereich “	43,0 ± 20,4	51,9 ± 18,7	0,27
„ unter Alkoholbelastung “	28,1 ± 14,3	48,0 ± 24,9	0,017
„ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “	40,2 ± 18,5	50,7 ± 19,6	0,121
„ ohne Alkohol, liegende Körperposition “	80,2 ± 91,1	97,0 ± 130,0	0,73

**Tabelle 4.6. Gegenüberstellung der Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und p- Werten vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation für die mittlere Dauer der Refluxepisodes in Sekunden aller Probanden während bestimmter Zeit- und Messphasen**

Generell erkennt man eine recht große Streubreite der Werte unabhängig von dem Zeitbereich, der betrachtet wird, was nicht zuletzt auch an der Standardabweichung festzumachen ist. Auch die Vergleiche der minimalen und maximalen Sekundenwerte der Refluxepisodes sind in ihrer mittleren Dauer recht unterschiedlich.

#### **4.2.8. Vergleich der Anzahl an 3- gipfligen, pathologischen Kontraktionen aller Probanden vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen**

Unter einer 3- gipfligen Kontraktion versteht man eine pathologische Kontraktion im tubulären Ösophagus. Erkannt wird sie daran, daß ihre Kurve nach dem Erreichen des Scheitelpunktes nicht wieder auf die Nulllinie sinkt, sondern vorher erneut ansteigt. Dies derart, daß im graphisch sichtbaren Kurvenverlauf „ ein dreigipfliger Berg “ entsteht. Dieser weist dann auf eine verstärkte Kontraktionsneigung der gastroösophagealen

Muskulatur hin und ist ein Ausdruck einer gestörten Koordination und somit als nicht physiologisch zu werten.

Die Häufigkeiten von 3- gipfligen, pathologischen Kontraktionen sind vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation signifikant unterschiedlich, in Analogie zu den Ergebnissen bei den Refluxepisoden ist dies im Wesentlichen auf die Phase während der Alkoholbelastung zurückzuführen. Die genauen Werte während der verschiedenen Abschnitte sind Tabelle 4.7. zu entnehmen.

Zeit- bzw. Messbereich	Anzahl 3-gipfliger, pathologischer Kontraktionen <b>vor Eradikation</b> mit Standardabweichung	Anzahl 3- gipfliger, pathologischer Kontraktionen <b>nach Eradikation</b> mit Standardabweichung	p-Wert
„ Gesamtbereich “	9,71 ± 5,0	4,64 ± 3,1	0,0023
„ unter Alkoholbelastung “	3,29 ± 2,1	0,93 ± 1,3	0,002
„ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “	2,79 ± 2,6	1,57 ± 1,3	0,16
„ ohne Alkohol, liegende Körperposition “	3,71 ± 2,6	2,14 ± 1,2	0,057

**Tabelle 4.7. Gegenüberstellung der Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und p- Werten vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation für die Anzahl 3- gipfliger, pathologischer Kontraktionen aller Probanden während bestimmter Zeit- und Messphasen**

#### 4.2.9. Vergleich der durchschnittlichen, physiologischen Kontraktionen pro Minute aller Probanden vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen

In einer Gegenüberstellung bei den durchschnittlichen, physiologischen Kontraktionen pro Minute liegen vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation doch sehr ähnliche Werte vor, ein signifikanter Unterschied ist nicht auszumachen ( siehe Tabelle 4.8. ).

Zeit- bzw. Messbereich	Mittelwert <b>vor</b> Eradikation mit Standardabweichung ( pro Minute )	Mittelwert <b>nach</b> Eradikation mit Standardabweichung ( pro Minute )	p- Wert
„ Gesamtbereich “	6,6 ± 2,7	6,6 ± 1,3	1,00
„ unter Alkoholbelastung “	9,1 ± 2,7	8,6 ± 2,4	0,547
„ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “	6,8 ± 3,0	6,7 ± 1,7	0,883
„ ohne Alkohol, liegende Körperposition “	3,7 ± 3,6	4,4 ± 2,5	0,45

**Tabelle 4.8. Gegenüberstellung der Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und p- Werten vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation für die durchschnittlichen, physiologischen Kontraktionen pro Minute aller Probanden während bestimmter Zeit- und Messphasen**

#### 4.2.10. Vergleich der mittleren Kontraktionsdauer in Sekunden vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen

Auch beim Vergleich der mittleren Kontraktionsdauer in Sekunden während bestimmter Zeit- und Messphasen zeigt sich im Wesentlichen kein signifikanter Unterschied vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation. Die genauen Werte und die entsprechenden p-Werte sind in Tabelle 4.9. aufgeführt.

Zeit- bzw. Messbereich	Mittelwert <b>vor</b> Eradikation mit Standardabweichung ( in Sekunden )	Mittelwert <b>nach</b> Eradikation mit Standardabweichung ( in Sekunden )	p- Wert
„ Gesamtbereich “	3,7 ± 0,7	3,8 ± 0,8	0,367
„ unter Alkoholbelastung “	3,5 ± 0,7	3,6 ± 0,6	0,214
„ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,329
„ ohne Alkohol, liegende Körperposition “	4,0 ± 1,1	4,1 ± 1,4	0,673

**Tabelle 4.9. Gegenüberstellung der Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und p- Werten vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation für die mittlere Kontraktionsdauer in Sekunden aller Probanden während bestimmter Zeit- und Messphasen**

#### 4.2.11. Vergleich der mittleren Kontraktionsamplituden in mmHg vor und nach der Eradikation während bestimmter Zeit- und Messphasen

Tabelle 4.10. zeigt den Vergleich der Mittelwerte mit seinen Standardabweichungen und p- Werten von allen Probanden während bestimmter Zeit- und Messphasen vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation bezogen auf die mittleren Kontraktionsamplituden in mmHg. Auch hier ist kein signifikanter Unterschied erkennbar.

Zeit- bzw. Messbereich	Mittelwert <b>vor</b> Eradikation mit Standardabweichung ( in mmHg )	Mittelwert <b>nach</b> Eradikation mit Standardabweichung ( in mmHg )	p- Wert
„ Gesamtbereich “	34,7 ± 11,4	32,8 ± 15,1	0,511
„ unter Alkoholbelastung “	32,0 ± 13,7	30,6 ± 12,5	0,646
„ ohne Alkohol, aufrechte Körperposition “	33,1 ± 12,5	31,7 ± 12,8	0,753
„ ohne Alkohol, liegende Körperposition “	38,9 ± 13,8	36,3 ± 22,2	0,402

**Tabelle 4.10.** Gegenüberstellung der Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und p- Werten vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation für die mittleren Kontraktionsamplituden in mmHg aller Probanden während bestimmter Zeit- und Messphasen

---

#### **4.2.12. Vergleich der Anzahl pathologischer ( simultaner/ retrograder ) Kontraktionen**

Simultane ( Normwerte bis 4 % bei Gesunden ) und retrograde ( stets pathologisch ) Kontraktionen lassen sich in unserem Kollektiv nicht signifikant unterschiedlich in den verschiedenen Zeitphasen beziehungsweise vor und nach der *Helicobacter pylori*-Eradikation nachweisen ( Daten nicht gezeigt ).

## 5. Diskussion

In der nachfolgenden Diskussion sollen im Wesentlichen in Punkt 5.1. der Studienteil A mit der aktuellen wissenschaftlichen, epidemiologischen Literatur diskutiert werden, der experimentelle Studienteil B wird im Wesentlichen mit der aktuellen wissenschaftlichen, experimentellen Literatur in Punkt 5.2. bis 5.4. diskutiert. In Punkt 5.5. werden teils auch hypothetische Schlussfolgerungen aus unserer Arbeit im Kontext aktueller Literatur in Form eines Ausblickes diskutiert.

### 5.1. GERD: Risikofaktoren, Assoziation zu Lebensgewohnheiten und *Helicobacter pylori*- Infektion: Epidemiologische Grundlagen

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist mit einer Prävalenz von bis zu 40 % die häufigste Erkrankung im Bereich des oberen Magen- Darm- Traktes der Bevölkerung der westlichen Industrienationen und zeigt eine zunehmende Inzidenz. Bei Einwohnern der östlichen Welt liegen deutlich niedrigere Prozentzahlen bezüglich einer Refluxerkrankung vor. Kang und Ho haben herausgefunden, daß unter asiatischen Menschen die Prävalenz einer Refluxösophagitis mit 4 % deutlich niedriger als bei einer vergleichenden Analyse unter britischen Bürgern ist, deren Prävalenz bei 25 % liegt (62). Dies belegen auch weitere Studien, denn die Prävalenz ist in der asiatischen Bevölkerung mit 0,8- 13,4 % ( insbesondere gilt die indische Herkunft als Risikofaktor (124) ) erheblich niedriger als in der westlichen Welt mit 20- 30 % (1, 50, 62, 84). Trotzdem scheint GERD auch in der asiatischen Welt insgesamt zuzunehmen, auch wenn es augenscheinlich noch recht wenig betroffene Menschen gibt. Ursachen dafür sind aktuell unklar, ein mutmaßlicher Grund ist nicht zu eruieren. Vermutet werden ausgiebige sozioökonomische Veränderungen, insbesondere bei den Ernährungsgewohnheiten (124).

Neumann und Cooper haben herausgefunden, daß weiße Patienten ein höheres Risiko haben eine Refluxösophagitis zu erleiden als vergleichsweise Patienten aus Indien oder dem karibischen Raum (99). Ähnliches zeigen Spechler et al. bei einer Studie an 2477 Patienten, die sich einer Magenspiegelung in einem großen Bostoner Krankenhaus unterzogen haben. Hier wird davon berichtet, daß die Prävalenzrate innerhalb der weißen Bevölkerungsgruppe bei 12,3 % liege, um eine GERD- spezifische Komplikation zu



erleiden, verglichen mit 4,8 % bei Patienten aus West- Asien, also Inder, Pakistaner und Iraner und keinerlei Komplikationen bei Patienten aus Ost- Asien, also Chinesen, Vietnamesen, Thai, Japaner und Koreaner auftreten (140).

Die Ursachen der ethnischen Unterschiede sind weiterhin etwas unklar. Es bleibt festzuhalten, daß die Prävalenz in einzelnen Bevölkerungsgruppen sehr unterschiedlich ist.

Im ersten Teil der Arbeit wurde unter anderem die Fragestellung überprüft, wie hoch die Prävalenz von Refluxsymptomen bei sich subjektiv gesund fühlenden Probanden ist und ob sozioökonomische und Lifestyle- Faktoren einen Einfluß auf den Reflux- Score haben.

Unter dem Refluxscore versteht man die in Tabelle 3.1. im Abschnitt 3.2.3. zu beurteilenden Indizes. Sie lehnen sich an eine hochrangig publizierte Arbeit an, die sich an den dort aufgeführten Merkmalen orientiert und jedem Merkmal eine bestimmte Punktezahl zuordnet, die zum Schluss addiert wird (77).

Dem gegenüber wurden die GERD- Symptome über den so genannten „ GERD- HRQL- Score “ ( Tabelle 3.2., Abschnitt 3.2.3. ) ermittelt. Hier diente zusätzlich der

„ Likert- Scale “, der erfaßt, in welchem Maße sich eine befragte Person zu einer festgelegten bestimmten Frage selbst einstuft. Abschließend wurden diese einzelnen Werte zu einem gesamten GERD- HRQL- Score zusammengefaßt, wobei „ 0 “

( = asymptomatisch in allen Bereichen ) der beste und „ 45 “ ( = Proband in jeder Lebensaktivität eingeschränkt ) der schlechteste Wert waren (152- 154).

So konnten wir nach Erstellung eines von uns individuell erstellten Fragebogens- unter Berücksichtigung der für die Bestimmung der Punktezahl wesentlichen Symptome- eine sehr genaue und spezifische Punktezahl berechnen.

Setzt man beim Refluxscore einen Cut- off- Wert von mindestens zwei als signifikanten Grenzwert für eine Refluxerkrankung an, zeigt sich in unserer Studie eine Prävalenz von 17,4 %.

Mit der einfachen Angabe einer typischen Sodbrennsymptomatik 1x/ Woche oder gar häufiger findet sich in unserer Studie eine Prävalenz von 18,1 %.

In der Normalbevölkerung für Deutschland ( „ westlicher Lebensstandard “ ) leiden 6- 27 % 1x/ Woche unter Sodbrennen, etwa 25- 33 % leiden im Laufe von sechs bis zwölf Monaten an Sodbrennen, 4- 11 % haben es sogar täglich (111). Damit liegen unsere Daten im Rahmen der bekannten geschilderten Prävalenzen. Dies ist ein indirekter Parameter dafür, daß wir trotz eines relativ unselektiven Vorgehens eine relativ repräsentative Kohorte in Bezug auf das Symptom Sodbrennen gewählt haben.

Trotzdem ergibt sich durch das Prinzip der Freiwilligkeit die Möglichkeit eines „Confounders“, daß hier vorzugsweise Menschen untersucht wurden, die sich schon seit längerer Zeit mit ihrer Problematik des Sodbrennens beschäftigt haben und nach Erklärungs- bzw. Diagnostikmodellen suchen.

### 5.1.1. GERD: Assoziation zu Lebensgewohnheiten

Bezüglich der einzelnen untersuchten Variablen, die die Refluxkrankheit beeinflussen können, wurden die verschiedensten Faktoren in Studien untersucht.

Pollmann et al. untersuchten in einer prospektiven Multicenter- Studie die Auswirkungen der kopferhöhten Bettschräglage über zwei Wochen. Ein positiver Effekt auf die Beschwerden oder aber ein reduzierter Antazidaverbrauch betroffener Patienten war nicht nachweisbar (117). Der Aussage steht eine Studie von Kaltenbach et al. entgegen, die sehr wohl eine Beeinflußbarkeit festgestellt haben. Die Kopf- Hochlagerung im Bett und auch das Schlafen in Linksseitenlage verringert in dieser Studie die Gesamtzeit, in der der ösophageale pH- Wert  $< 4$  war (60).

Auch bezüglich spätabendlicher Mahlzeiten finden sich unterschiedliche Resultate. Duroux et al. legen dar, daß Probanden, die später zu Abend aßen als eine früher essende Vergleichsgruppe einen niedrigeren Magen- pH aufweisen ( mittlerer pH- Wert 1,39 vs 1,67;  $p < 0,001$  ) (29). Orr und Harnish hingegen finden keinen Unterschied bei der Säurefreisetzung, der Anzahl der Refluxepisoden und der mittleren Refluxdauer bei Probanden, die einmal früh und einmal spät zu Abend aßen (108).

Weitere potenzielle Risikofaktoren für die Refluxkrankheit scheinen Rauchen und eventuell auch Kaffeekonsum zu sein. Die Literatur zur Thematik Rauchen und Kaffeekonsum in Beziehung zum gastroösophagealen Reflux ist umfangreich. Es existieren mehrere Studien, die Rauchen als einen Risikofaktor für Refluxsymptome ausmachen (16, 144, 148, 157).

In einer weiteren Arbeit konnte eine deutliche Dosis- Wirkungsbeziehung zwischen Rauchern und Refluxsymptomen im Vergleich zu Nichtrauchern festgestellt werden (101). Ursachen dafür liegen laut Kahrilas und Gupta sowie Dua et al. in einer durch den Zigarettenrauch verlängerten Säureclearance und einer Verminderung des Grundtonus des LES- Druckes. Dies sei verbunden mit einer erheblichen Abnahme des LES- Druckes beim Rauchbeginn und einer Rückkehr zu normalen Werten innerhalb von wenigen Minuten

nach Beendigung des Rauchens (28, 58). Es gibt auch Beobachtungen, die davon berichten, daß es trotz des Vorhandenseins von zahlreicheren Refluxepisodes bei Rauchern - im Vergleich zu Nichtrauchern - nicht zu einer Zunahme der ösophagealen Säureexpositionszeit kommt (134). Kaltenbach et al. sind sogar der Meinung, daß eine Beendigung des Tabakkonsums nicht zu einer Verbesserung der ösophagealen pH- Werte und ihrer Symptome führt (60).

Bezüglich der möglichen Assoziation von Kaffeegenuß und einer Refluxerkrankung zeigen die verschiedenen Studien unterschiedliche Resultate. Zwar gibt es Studien, die durch Kaffee ( normal, aber auch entkoffeiniert ) eine Zunahme des LES- Druckes bei GERD- Patienten beobachtet haben (18, 19), andere aber wiederum sehen in ihren Beobachtungen keinen Effekt auf die Anzahl der Refluxepisodes, die Gesamtrefluxzeit oder den Druck im LES bei Patienten mit GERD und deren Kontrollgruppen (6, 101).

Zusammenfassend scheint in diesen ethnisch inhomogenen Gruppen eine recht starke Evidenz für die Assoziation zwischen Rauchen und Refluxsymptomen und ein eher inkonsistenter Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Reflux zu bestehen.

Nach unseren Ergebnissen sind in der univariaten Analyse Personen mit einer hohen Packyears- Rate ( hoch signifikant,  $p = 0,001$  bei einer geringen Korrelation von 0,216 ) und hohem Kaffeekonsum ( mit  $p = 0,025$  signifikant und mit 0,134 nur sehr gering korrelat ) prädisponiert für einen hohen Reflux- Score. Dies ist ein Hinweis darauf, daß sich diese internationalen Daten auch in einer norddeutschen Population bestätigen.

Übereinstimmend mit einer Studie von Pollmann et al. und Lagergren et al. sind auch in unserem Kollektiv die untersuchten Variablen BMI ( nicht signifikant, da  $p = 0,103$ ; sehr geringe Korrelation von 0,098 ), Geschlecht ( nicht signifikant,  $p = 0,544$ ; eine Korrelation wurde nicht bestimmt ), Alkoholkonsum ( nicht signifikant,  $p = 0,491$ ; sehr geringe Korrelation von 0,042 ) und das Lebensalter ( nicht signifikant,  $p = 0,761$ ; sehr geringe Korrelation 0,018 ) nicht assoziiert mit einem Reflux- Leiden (78, 117). Diese Ergebnisse machen es umso schwieriger, die wirklichen Risikofaktoren einer Refluxerkrankung quasi hierarchisch zu sortieren, scheint doch die Genese multifaktoriell zu sein. Zumal scheinen ethnische Zugehörigkeiten und geographische Lebensräume einen erheblichen Einfluss zu nehmen und die Interpretation beziehungsweise die Aufstellung eines generellen „ Risikoprofiles der Risikofaktoren “ sehr schwierig zu machen. So scheinen - wie oben schon beschrieben - in der asiatischen Bevölkerung wesentlich weniger Menschen unter einer Refluxösophagitis zu leiden als in der westlichen Welt (124). Zusätzlich liegen auf dem asiatischen Kontinent selbst noch deutliche Unterschiede bezüglich dieses

Beschwerdekomplexes vor (124). Dies leitet über zum nächsten Punkt, der Infektion mit *Helicobacter pylori*.

### **5.1.2. *Helicobacter pylori*: Assoziation zu Lebensgewohnheiten**

Die Literatur zur Assoziation von *Helicobacter pylori* zu gewissen Lebensgewohnheiten ist zahlreich: als immer wiederkehrende Risikofaktoren werden ein niedriger sozioökonomischer Faktor und das Wohnen auf engem Raum genannt (86). In unserer Studie waren nur 38 Probanden ( 13,8 % ) mit *Helicobacter pylori* infiziert. Eine sinnvolle multivariate Analyse sozioökonomischer Faktoren war daher nicht möglich. Als Surrogatmarker eines niedrigen sozioökonomischen Faktors gelten im Allgemeinen ein hoher Alkoholkonsum und ein hoher Body- Mass- Index. Interessanterweise ist in unserer Studie der *Helicobacter pylori*- Status signifikant mit Alkoholkonsum ( 0,019 ) und dem BMI ( 0,022 ) assoziiert. Dies belegt, daß auch in unserem Kollektiv diese Faktoren eine Rolle spielen könnten, wobei aufgrund der geringen Fallzahl eine genaue Interpretation schwierig ist. Daher ist wohl eine Festlegung auf spezielle und eindeutig zu benennende Risikofaktoren nur schwer möglich.

### **5.1.3. GERD und die Assoziation zu *Helicobacter pylori*: Epidemiologische Daten**

1997 fielen erstmalig Labenz et al. auf, daß es zu einer vermehrten Refluxsymptomatik bei Patienten kommt, die zuvor wegen eines Ulkusleidens eradiziert worden sind. Sie verfolgten die Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren nach der Initialbehandlung. Die geschätzte Inzidenz einer Refluxösophagitis lag in diesem Zeitraum bei 25,8 % für *Helicobacter pylori*- negative und bei 12,9 % für *Helicobacter pylori*- positive Menschen (76). Dieser ersten Beschreibung folgten eine Vielzahl von Studien, die ebenfalls über einen vermehrten Reflux nach einer erfolgten *Helicobacter pylori*- Eradikation berichten (33, 51, 71, 128, 161), beziehungsweise eine niedrigere Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei GERD- Patienten ausmachen (47, 70, 94, 136, 165). Eine Arbeit von Raghunath et al. aus dem Jahr 2003 zeigt eine interessante These. Diese Arbeitsgruppe sammelte Daten aus 20 Studien, veröffentlicht in verschiedenen medizinischen Zeitschriften und aus Studien, die sich mit der Frage nach der Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit und

ohne GERD befassten. Die abgeschätzte Odds ratio für die Prävalenz von *Helicobacter pylori* betrug 0,60 ( 95 % Konfidenzintervall von 0,47 bis 0,78 ), wobei eine Odds ratio kleiner als eins eine höhere Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei der Kontrollgruppe als bei den GERD- Patienten aufzeigte. Die durchschnittliche Prävalenz der *Helicobacter pylori*- Infektion betrug bei Patienten mit GERD 38,2 % und bei der Kontrollgruppe 49,5 %. Dies zeigt, daß die Prävalenz einer *Helicobacter pylori*- Infektion bei Patienten mit GERD deutlich geringer als bei denen ohne GERD ist (119). Im Gegensatz dazu findet sich in unserer Studie eher eine Assoziation zu erhöhten Refluxsymptomen bei *Helicobacter pylori*- positiven Probanden (  $p < 0,001$  ). Als Erklärung hierfür könnte bei diesem nicht behandelten Kollektiv die allgemein höhere Inzidenz gastrointestinaler Symptome dienen. Wie bereits oben erläutert ist als wesentliche Einschränkung die sehr niedrige Anzahl *Helicobacter pylori*- infizierter Probanden zu nennen.

Warum ist abschließend zum Studienteil A ( Tabelle 4.5. fasst die Unterschiede der univariaten Parameter bezüglich ihrer Signifikanz und ihres Zusammenhanges zu den Hauptparametern Reflux- Score und *Helicobacter pylori*- Status noch mal zusammen ) die Aussagekraft der untersuchten Variablen bezogen auf den *Helicobacter pylori*- Status und den Reflux- Score in ihrer Signifikanz eher vorsichtig zu interpretieren?

Die wesentlichen Gründe sind sicherlich ein mit 276 Probanden schlußendlich zu kleines Kollektiv. Sämtliche Angaben beruhen auf Subjektivität, eine objektive Kontrolle einer Aussage ist nicht möglich. Weiterhin liegt eine nur - orientierend an den Resultaten anderer Studien - niedrige Durchseuchungsrate mit *Helicobacter pylori* vor. Eine Erklärung hierfür ist ein eher junges Probandenklientel und ein sozioökonomisch nicht alle Schichten repräsentierendes Kollektiv. Ganz allgemein ist die Aussagekraft bei rein epidemiologischen Studien begrenzt. Insbesondere für *Helicobacter pylori* gibt es daher in der Literatur sehr widersprüchliche Studienergebnisse. Die Freiwilligkeit der Probanden an der Teilnahme dieser Studie ist ein weiterer Faktor, der kritisch zu betrachten ist. Dennoch sind die von uns gefundenen möglichen Assoziationen gerade in Bezug auf das Rauchen und den Kaffeekonsum als ursächliche Faktoren und die hier fehlende Beziehung zu Fettleibigkeit, zum Geschlecht, Alter und Alkoholkonsum für weitere Untersuchungen ein interessanter Ansatz, um weitere Studien zu dieser „ Volkskrankheit “ zu planen.

## 5.2. Der Einfluß von Alkohol auf die GERD und die Ösophagusmotilität: Experimentelle Daten und die Pathophysiologie

In unserer experimentellen Studie wurde unter anderem die Wirkung von Alkohol auf die Ösophagusmotilität und den unteren Ösophagussphinkter untersucht.

Wir können zeigen, daß vor der *Helicobacter pylori*- Eradikation der Alkohol den gastroösophagealen Reflux ( gemessen als prozentualen Anteil  $\text{pH} < 4$  der Gesamtzeit ) nicht wesentlich verändert (  $7,56 \pm 5,2$  unter Alkoholbelastung gegenüber  $7,44 \pm 4,6$  ohne Alkohol, nicht signifikant, Abbildung 4.6. ).

Nach erfolgter *Helicobacter pylori*- Eradikation wurde derselbe Vergleich untersucht ( Abbildung 4.7. ). Die Zeitspanne, in der der  $\text{pH} < 4$  ( in % ) lag, ist unter Alkoholbelastung doch deutlich höher (  $15,45 \pm 6,4$  ) als ohne Alkoholbelastung (  $9,90 \pm 3,1$ ;  $p = 0,0085$  ).

Wir können also zeigen, daß Alkohol in gesunden Probanden ohne *Helicobacter pylori*- Infektion eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils  $\text{pH} < 4$  hervorruft, wohingegen bei Personen, die noch *Helicobacter pylori* infiziert sind, dieser Unterschied nicht festzustellen ist.

Zuerst einmal sollen methodische Aspekte diskutiert werden.

In wie weit ist die gewählte Methodik ausreichend sensitiv genug, um die von uns gefundenen Ergebnisse als valide einzustufen?

Hinsichtlich der klinischen Wertigkeit wird zum Teil die pH- Metrie, auch wenn sie nach gängiger Lehrmeinung als die Standardmethode zur Darstellung des Refluxes gilt, kritisch beurteilt. Ein bekannter Effekt, der auch von Gudmundsson et al. dargestellt wird, ist, daß Refluxbeschwerden häufiger postprandial auftreten, seltener nachts (45). In Bezug auf die pH- Metrie konnte man zeigen, daß Patienten mit einer Refluxösophagitis zwar eine höhere kumulative und nächtliche Refluxdauer, eine erhöhte Anzahl langer Refluxes und eine längere Refluxdauer aufweisen (122), umgekehrt lässt aber ein Vorhandensein von diesen Phänomenen keinen Rückschluss auf das Ausmaß der ösophagealen Schädigung zu (37, 80, 138). Weiterhin sollte man die Sensitivität der pH- Metrie hinterfragen, denn eine „ von Tag zu Tag- Variation “ von Reflux ist sehr wahrscheinlich, so daß sicherlich auch bei Patienten mit eindeutiger Refluxerkrankung Tage mit völlig normalen Refluxwerten vorkommen. Eine Bestimmung der kumulativen Refluxdauer gesamt sowie getrennt in

aufrechter versus liegender Körperposition hat sich bei unseren Versuchen als ein ausreichend valides Verfahren mit nur geringer intraindividuelle Varianz herausgestellt.

Welche Daten sind für den Einfluß von Alkohol auf die GERD in der Literatur nachweisbar? Man ist sich einig, daß der Hauptmechanismus für GERD eine vorübergehende Relaxation des LES ist (24). Alkohol wiederum verursacht eine Abnahme des LES- Druckes (60). Als ein zusätzlicher Mechanismus wird diskutiert, daß Alkohol zu einer Erhöhung der Säurefreisetzung durch Gastrinstimulatoren führt, dadurch wiederum der LES- Druck, bedingt durch eine spontane Zunahme der LES- Relaxation, reduziert wird und daraufhin die ösophageale Beweglichkeit und Magenentleerung geschwächt wird (12). Laut zahlreicher Autoren induzieren schon geringfügige Mengen Alkohol eine Refluxsymptomatik und Verminderung des ösophagealen pH bei gesunden Probanden ohne bekanntes GERD- Leiden trotz - interessanterweise - einer normalen Gesamt- pH-Messung über 24 Stunden (41, 65, 127, 155). Der Konsum großer Mengen Alkohol gemeinsam mit einem normalen Essen fördert den Säurereflux durch Herabsetzen des LES- Druckes und durch die Verlangsamung der ösophagealen Beweglichkeit und Magenentleerung. Der Konsum kleiner Mengen Alkohol hingegen beschleunigt die Magenentleerung (9, 65, 68).

In einer Fall- Kontroll- Studie, die GERD- Ergebnisse bei symptomatischen Alkoholikern im Vergleich mit passenden Kontrollgruppen, die keinen Alkohol verzehrten, darstellen, zeigen die alkoholkranken Patienten, die unter GERD und/ oder einem Nussknacker- Ösophagus leiden, erstaunlicherweise eher eine Hypertonie ( ! ) des LES. Dieser ließ sich zwar durch eine Alkoholabstinenz von mehr als sechs Monaten verbessern, eine Verbesserung des ösophagealen pH ließ sich aber nicht nachweisen (42). Ob generell Alkohol bei chronischem Genuß eher eine Hypertonie des LES induziert, während der akute Effekt eher eine Senkung des LES bewirkt, ist jedoch nach wie vor unklar.

Nach Watanabe et al. führen sowohl moderate ( 16 - 37 ml/ d ) als auch erhebliche (  $\geq$  38 ml/ d ) Trinkmengen zu GERD (157). Danach scheinen die Art und Menge des alkoholischen Getränkes also unabhängig für die Entwicklung einer GERD zu sein (91, 95). Dies wird von anderen Gruppen kontrovers diskutiert. So zeigt die Versuchsgruppe bei Bujanda, die Rotwein getrunken hat, in der postprandialen Phase eine Zunahme bei der Anzahl und Dauer der Refluxepisoden im Vergleich zu anderen Alkoholika ohne aber die normalen Grenzwerte zu überschreiten (12). Nach Teyssen et al. sind insbesondere gegärte, nicht destillierte Alkoholika, wie Rot- und Weißwein, Bier, Sekt, Martini und Sherry,



verantwortliche Stimulatoren für die Säuresekretion und Gastrin- Freisetzung bei gesunden- nichtalkoholkranken Probanden (147). Gegärte, destillierte Alkoholika, wie Whiskey, Brandy, Rum und Liköre, wie Armagnac, Calvados und Cointreau, scheinen keinen Effekt auf die Säuresekretion oder Magenentleerung zu haben, wobei der Zusammenhang zum Reflux nach dieser Arbeit von Teysen unklar bleibt.

Wir haben uns bemüht ein möglichst pH- neutrales Gemisch zu dem 96 % igen Ethanol zu geben. Wir können bei unserem Bananen- Orangen- Saftgetränk einen pH von 5,5 nachweisen; trotz dieses nahezu neutralen pH- Wertes können wir eine eventuelle Induktion von Reflux durch das Getränk selber nicht ausschließen. Allerdings haben sämtliche anderen Getränke, die als „ Mischgetränk zum Ethanol “ hätten dienen sollen, einen deutlich niedrigeren pH. Ethanol, als destilliertes Alkoholikum, dürfte also nach den obigen Beobachtungen keine Säuresekretion induzieren, so daß von diesem primär keine Beeinflussung zu erwarten ist (147).

Anders sieht die Situation bezüglich der Magenbeweglichkeit und - entleerung aus. Diese scheinen sehr wohl von der Art und Dosis des alkoholischen Getränkes abzuhängen. Schon die Einnahme einer kleinen Menge Alkohol führt zu einer Beschleunigung der Magenentleerung, wohingegen große Mengen die Entleerung verzögern und die Motilität des Darmes reduzieren (9). Pfeiffer et al. untersuchten die Magenentleerung und den Darmtransit unter Provokation verschiedener alkoholischer Getränke und fanden heraus, daß Wein und Bier zu einer Zunahme der Magenentleerung und Darmbeweglichkeit führen im Vergleich mit einer physiologischen Kochsalzlösung oder anderer Alkoholika (114). Andererseits wurde auch gezeigt, daß es unter Ethanol zu einer Relaxation des Pylorus kommt, wodurch die Magenentleerung gefördert und wohl auch der duodenogastrale Reflux begünstigt wird (115).

In unserer Studie geht die Tendenz in Richtung einer gesteigerten Kontraktionsneigung unter Alkoholbelastung ( siehe Tabelle 4.8, Zeile 3 versus Zeile 2, jeweils vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation ). Eine Zunahme pathologischer Kontraktionen unter Alkohol im Vergleich zu den beobachteten alkoholfreien Phasen zeigt sich jedoch nicht ( siehe Tabelle 4.7., ebenfalls Zeile 3 versus Zeile 2, jeweils vor und nach der Helicobacter pylori- Eradikation ). Was sagen ähnliche Studien der internationalen Beobachtungen dazu?

In einer bereits erwähnten Studie, die die tubuläre Peristaltik bei symptomatischen Alkoholikern untersuchte, zeigt sich bei den chronischen Alkoholkonsumenten, daß der gastroösophageale Reflux durch eine ösophageale peristaltische Dysfunktion gefördert



wird, verbunden mit einer Zunahme der Kontraktionsamplitude im mittleren Drittel des Ösophagus und einer Abnahme im unteren/ mittleren Drittel. Bei Alkoholabstinenz zeigt sich eine Tendenz zur Verbesserung dieser Dysfunktion (42).

### **5.3. Der Einfluß von *Helicobacter pylori* auf die GERD und die Ösophagusmotilität: Experimentelle Daten und Pathophysiologie**

Was ist nun bekannt über die Prävalenz einer *Helicobacter pylori*- Infektion bei einer gastroösophagealen Refluxerkrankung?

Studien haben gezeigt, daß eine *Helicobacter pylori*- Infektion bei Patienten mit einer Refluxösophagitis in 8 - 14 % bei Kindern (13, 126) und in 27 - 88 % bei Erwachsenen (44, 81, 102, 160) nachweisbar ist. Lediglich eine handvoll Studien haben direkt evaluiert, ob eine *Helicobacter pylori*- Infektion mit einer Refluxösophagitis assoziiert sei. Befrits et al. stellten eine *Helicobacter pylori*- Infektion bei 205 endoskopisch untersuchten Patienten fest und fanden heraus, daß die niedrigste Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit einer Refluxösophagitis ( 33 % ) vorkommt, während der Befund einer duodenalen Ulkuskrankheit die höchste Rate ( 79 % ) aufweist (3). Eine Untersuchung aus Spanien hingegen legte dar, daß die *Helicobacter pylori*- Prävalenz bei Patienten mit Refluxösophagitis 75 % und bei symptomatischen Patienten ohne endoskopischen Befund bei 76 % liegt (7).

Newton et al. fanden keinerlei prozentuale Unterschiede bei der Prävalenz einer *Helicobacter pylori*- Infektion bei Patienten mit Refluxösophagitis im Vergleich zu Kontrollen ( 36 % zu 36 % ). Kritisch muß bei dieser Studie aber betrachtet werden, daß die Patienten der Kontrollgruppe unter einer Anämie gelitten haben, weshalb keinerlei histologische Daten der Magenschleimhaut zur Verfügung gestellt werden konnten (100). Patienten mit einer Anämie stellen nicht unbedingt die ideale Kontrollgruppe dar, weil eine Anämie unter Umständen perniziös sein kann und zu atrophischen Schäden am Magen führen könnte, die unabhängig von einer *Helicobacter pylori*- Infektion sein könnten (63, 64, 146). Liston et al. untersuchten 70 ältere Patienten in Großbritannien und fanden heraus, daß *Helicobacter pylori* in 76 % der Patienten mit einer Refluxösophagitis und in 82 % der Kontrollen nachweisbar war; die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die unter Dyspepsie oder aber einer Eisenmangelanämie gelitten hat (81). Vergleicht man nun diese Daten mit denen von einer ähnlichen, in Japan, durchgeführten Studie, die eine geringere

Prävalenz ( 39 % ) bei älteren Patienten mit einer Refluxösophagitis im Vergleich mit derer von Patienten ohne Refluxösophagitis ( 63 % ), peptischer Ulkuskrankheit oder einem Magenkarzinom zeigt (105), so fällt auf, daß es doch erhebliche prozentuale Unterschiede und Verschiebungen zu geben scheint. Ob dies nun an ätiologischen, epidemiologischen oder auch geographischen Ursachen liegt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Werdmüller und Loffeld bewiesen ebenfalls, daß die Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit Refluxösophagitis deutlich niedriger ist als bei Patienten mit gesunder Speiseröhre, gesundem Magen und Duodenum ( 34 % zu 51 % ) (160). Diese Resultate werden unterstützt von Haruma et al., die darlegten, daß die Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit einer Refluxösophagitis bei 37 % liegt, während sie bei Patienten mit normalem endoskopischen Befund 67 % beträgt (48). Zusammenfassend scheinen die hier angeführten Daten eher die Tendenz zu haben, daß eine *Helicobacter pylori*- Infektion negativ mit einer Refluxösophagitis assoziiert ist, zumindest in einigen Bevölkerungen. Mit anderen Worten könnte die *Helicobacter pylori*- Infektion betroffene Patienten vor einer Refluxösophagitis schützen und bewahren. Anders formuliert: Der gastroösophageale Reflux verschlechtert sich etwas nach der Eradikation.

In unserer Studie ist nur für den prozentualen Anteil  $\text{pH} < 4$  in aufrechter Körperposition ein knapp signifikanter Unterschied vor und nach der *Helicobacter pylori*- Eradikation festzustellen ( siehe Abbildung 4.4. ). Für den prozentualen Anteil  $\text{pH} < 4$  in liegender Körperposition ( siehe Abbildung 4.5. ), für die Anzahl der Refluxepisoden ( siehe Abbildung 4.10. und 4.11. ) und für die Dauer des Refluxes ( siehe Abbildung 4.14. und 4.15. ) sind jedoch keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Dies könnte eine Erklärung für die teils widersprüchlichen Studienergebnisse sein. Offensichtlich hat die *Helicobacter pylori*- Infektion alleine nur einen geringen Einfluß auf die GERD bzw. bedarf es weiterer Faktoren, die den Einfluß einer *Helicobacter pylori*- Eradikation auf die GERD beeinflussen. Ein wichtiger Faktor ist nach unseren Ergebnissen insbesondere die Interaktion mit Alkohol; dies soll genauer im folgenden Abschnitt 5.4. diskutiert werden.

Und wie beeinflusst *Helicobacter pylori* die tubuläre Motilität der Speiseröhre?

Bezüglich der Ösophagusmotilität konnten wir die Auswirkung von *Helicobacter pylori* auf die Motilität der Speiseröhre isoliert untersuchen (Tabelle 4.7 und 4.8; Zeile 3 und 4). Während der Phasen ohne Alkoholbelastung findet sich bei der mittleren Kontraktionsamplitude in mmHg und bei der Anzahl 3- gipfliger Kontraktionen in

aufrechter Körperposition zwar ein Trend für eine insgesamt höhere Kontraktionsneigung vor als nach der Eradikation. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch bei der liegenden Körperposition ohne Alkohol festhalten.

Bei den durchschnittlichen Kontraktionen pro Minute als auch bei den mittleren Kontraktionsdauern in Sekunden und der Anzahl retrograder Kontraktionen in % sieht man ähnliche Tendenzen ohne Alkohol in aufrechter wie liegender Körperposition.

Das läßt den Rückschluß zu, daß hier das Vorhandensein von *Helicobacter pylori* keinen wesentlichen Einfluß zu nehmen scheint und die Kontraktilität sehr individuell spezifisch variiert.

International gib es dazu kontroverse Recherchen (2, 4, 15, 26, 34, 92, 93, 96- 98, 116, 145, 149, 159). Eine interessante Zusammenfassung verschiedener Studien und deren Ergebnisse beschreiben Xia und Talley über die *Helicobacter pylori*- Infektion, die Refluxösophagitis und die atrophe Gastritis ( „ unerforschtes Dreieck “ ) (166). Studien, die weit vor dem Wissen, daß *Helicobacter pylori* ein Grund für die Motilitätsstörungen sein könnte, durchgeführt wurden, konnten zeigen, daß bis zu 40 % der Patienten mit gastroösophagealem Reflux eine verspätete Entleerung des Magens haben (34, 92, 93) und daß die Unregelmäßigkeiten der Magenentleerung als ein Beitrag in der Pathophysiologie von GERD betrachtet werden könnten (4, 26, 92, 93). Einige Studien haben gezeigt, daß die Magenentleerung bei *Helicobacter pylori*- positiven Individuen bedeutend verspätet erfolgt als selbige bei - negativen Individuen (97, 145) und daß sich die Magenentleerung deutlich bei den eradizierten und von dyspeptischen Symptomen befreiten Patienten verbessert (98). Untersuchungen haben eine negative Assoziation zwischen einer *Helicobacter pylori*- Infektion und verzögerter Magenentleerung entdeckt (2, 149), wohingegen die Mehrheit herausgefunden hat, daß die Magenentleerung nicht durch die Infektion beeinflusst wird (15, 96, 116, 159). Fakt ist, daß diese Studien allesamt an Patienten mit Dyspepsie und ohne Ulkus durchgeführt wurden und nicht etwa an Patienten mit bereits manifester GERD.

Studien, die die ösophageale Motilität isoliert untersuchten, existieren unserem Wissen nach nicht.

#### 5.4. Die Interaktion von *Helicobacter pylori* und Alkohol auf die GERD und die Ösophagusmotilität: Experimentelle Daten und Pathophysiologie

Eines der Hauptergebnisse unserer Studie ist, daß sich der durch Alkohol induzierte gastroösophageale Reflux nach *Helicobacter pylori*-Eradikation doch erheblich verschlechtert. Nach unseren Ergebnissen scheint es sogar so zu sein, daß der durch *Helicobacter pylori*-Eradikation induzierte refluxfördernde Effekt im Wesentlichen nur beim Genuß von Alkohol nachweisbar ist; durch *Helicobacter pylori*-Eradikation allein ist unter unseren Studienbedingungen der Einfluß auf die GERD bei gesunden Probanden nur gering. Dies hätte aufgrund der sehr hohen Inzidenz der Refluxerkrankung enorme Bedeutung mit der Folge, daß sich ein von *Helicobacter pylori* eradizierter Mensch allein durch Verzicht von Alkohol bzw. durch Konsum nur moderater Mengen sich nicht mehr einer erhöhten Gefahr aussetzt eine Refluxösophagitis ( plus eventuell der beim Reflux auftretenden weiteren Komplikationen ) zu bekommen.

Ein Vergleich mit der aktuellen Literatur ist schwierig, da nur wenige Studien Teilaspekte unserer Arbeit untersuchten. Eine Studie hatte eher zum Ziel die bakterizide Wirkung von Alkohol zu untersuchen. Die Autoren konnten zeigen, daß Rotwein - zumindest mehr als dies andere Getränke tun – einen bakteriziden Effekt auf *Helicobacter pylori* zu haben scheint. Die bei dieser Studie verwendeten Lösungen waren Rotwein, eine Salzsäurelösung mit einem pH von 3,5, eine Lösung, die 12 % igen Alkohol enthielt, eine Lösung, die die gleiche Alkoholkonzentration bei einem pH von 3,5 enthielt sowie eine Kontrolllösung ( Wasser ). Es zeigte sich, daß Rotwein im Vergleich zu den anderen Lösungen einen größeren bakteriziden Effekt auf *Helicobacter pylori* hat (12). Die Beobachtung zu erklären fällt schwer, sicherlich kann man den bakteriziden Effekt nicht alleine auf den sauren pH des Weines und seiner Alkoholkonzentration zurückführen (85). Auch konnte bis dato keine Substanz isoliert werden, die diesen Effekt auslöst. Mögliche körpereigene Mechanismen, die zum schützenden Effekt von Wein beitragen könnten, könnten ein Anstieg der Säuresekretion und eine Zunahme der Darmbeweglichkeit sein. Vor kurzem gemachte epidemiologische Studien haben herausgefunden, daß ein hoher Konsum von Alkohol umgekehrt proportional zum Vorkommen einer *Helicobacter pylori*- Infektion steht. Dementsprechend wäre das relative Risiko einer *Helicobacter pylori*- Infektion bei Menschen, die mehr als 75 g Alkohol konsumieren niedriger als bei solchen, die keinen Alkohol zu sich nehmen würden ( 0,31 vs 1).

Valide Aussagen, wie aber nun die einzelnen alkoholischen Getränke, abhängig vom *Helicobacter pylori*- Status, den gastroösophagealen Reflux induzieren, existieren jedoch nicht.

Was könnten nun die Ursachen für den interagierenden Effekt von Alkohol und *Helicobacter pylori* auf den Reflux sein? Wie in Kapitel 5.3. ausführlich erläutert, sind die Daten für die Interaktion zwischen GERD und der *Helicobacter pylori*- Eradikation - vorsichtig formuliert - teilweise widersprüchlich. Auf einen möglichen „Confounder“ Alkohol wird in keiner der Studien Wert gelegt. Gerade aber *Helicobacter pylori* zeigt sehr interessante Interaktionen mit Alkohol, die zum Teil „refluxschützend“ sein könnten. So hat *Helicobacter pylori* eine relevante Alkoholdehydrogenase (ADH) - Aktivität (130). Über diese ADH ist immer wieder postuliert worden, daß *Helicobacter pylori* den „gastrischen“ Alkoholmetabolismus beeinflusst bzw. ein Teil der hohen im Magen vorkommenden Alkoholspiegel durch *Helicobacter pylori* metabolisiert werden, so daß letztlich vorstellbar ist, daß unter *Helicobacter pylori* einfach etwas niedrigere Alkoholspiegel im Magen auftreten könnten, was wiederum durch einen direkten pharmakologischen Effekt des Alkohols auf den unteren Ösophagussphinkter weniger Reflux induziert (131). Dies wird unterstützt durch eine Arbeit, die bei niedrigen Alkoholspiegeln einen relevant geänderten (abgeschwächten) Alkoholstoffwechsel durch *Helicobacter pylori* nachweisen konnte (142). Bei höheren Alkoholspiegeln, wie sie in unserer Arbeit benutzt wurden, ist dieser Effekt allerdings nicht mehr nachweisbar (siehe unsere Arbeit, Abbildung 4.1. ). In diesem Fall ist die ADH des *Helicobacter pylori* offensichtlich von untergeordneter Bedeutung.

Auch gibt es Arbeiten, die nachweisen, daß *Helicobacter pylori* die Expression der gastrischen ADH beeinflusst. Insbesondere die low- Km- Variante (niedrige Michaelis-Menten- Konstante) der Klasse IV- ADH scheint erniedrigt zu sein (17, 90). Hierüber (diese ADH- Variante spielt insbesondere wieder bei sehr niedrigen Alkoholspiegeln eine Rolle) könnte bei sehr niedrigen Alkoholspiegeln *Helicobacter pylori* einen vermehrten gastrischen „First pass“- Metabolismus unterstützen und sich damit positiv auf den Reflux auswirken. Ein weiterer möglicher Pathomechanismus des *Helicobacter pylori* induzierten Alkoholstoffwechsels ist die eventuelle Entstehung eines mikrobiellen Azetaldehyds durch *Helicobacter pylori*. Azetaldehyd ist ein sehr toxisches Agens, in der geschilderten Arbeit konnte gezeigt werden, daß durch *Helicobacter pylori* Azetaldehyd lokal entstehen kann. Ob diese lokalen Azetaldehyd- Spiegel allerdings den Reflux beeinflussen können, ist nicht untersucht (129). Auch könnte die durch *Helicobacter pylori*

induzierte Atrophie mit Änderung des gastrischen pH's, besonders unter Alkoholgenuß, eine Rolle spielen.

Ein weiterer Punkt ist die durch Alkohol und *Helicobacter pylori* geänderte Magenmotilität. Alkohol führt in unserer Studie ganz offensichtlich auch zu einer Beeinträchtigung der tubulären Ösophagusmotilität. Unterschiedliche Resultate zeigen sich bezüglich der Motilität des Ösophagus unter Alkoholeinfluss. Sind sie bei den durchschnittlichen Kontraktionen pro Minute als auch bei der mittleren Kontraktionsdauer in Sekunden und der Anzahl retrograder Kontraktionen ähnlich vor wie nach der Eradikation, so finden sich mehr Kontraktionen ( mittlere Kontraktionsamplitude in mmHg, Anzahl 3- gipfliger Kontraktionen und Anzahl simultaner Kontraktionen in % ) bei Vorhandensein des *Helicobacter pylori* als dies nach dessen Elimination der Fall ist, wenn die Probanden unter Alkoholbelastung standen. Danach nun eine Tendenz festzulegen fällt schwer. Auch verändern sich die Verhältnisse der prozentualen Verteilungen der einzelnen Kontraktionen nur unwesentlich.

Oneta et al. konnten zeigen, daß eine verzögerte Magenentleerung den Alkoholmetabolismus im Sinne eines erhöhten „ First pass “- Metabolismus beeinflusst (107). Da auch *Helicobacter pylori* die Magenmotilität beeinflussen kann, könnte hier ein kumulativer Effekt die Magenentleerung behindern und damit auch indirekt die Wahrscheinlichkeit eines Refluxes erhöhen. Die experimentellen Daten hierzu sind allerdings sehr widersprüchlich. So konnten Koskenpato et al. und Sýkora et al. eine beschleunigte Magenpassage bei Kindern mit *Helicobacter pylori* feststellen ( was wiederum einen protektiven Effekt von *Helicobacter pylori* bezüglich des Refluxes erklären könnte ), andere Studien an Erwachsenen konnten diesen Effekt nicht zeigen (73, 143).

Zusammenfassend kann man festhalten, daß unsere Arbeit eine eindeutige Interaktion von *Helicobacter pylori* und Alkohol auf den gastroösophagealen Reflux belegt, das aber weder unsere Arbeit noch andere experimentelle Modelle und Arbeiten diese Interaktion zwingend und schlüssig erklären können.

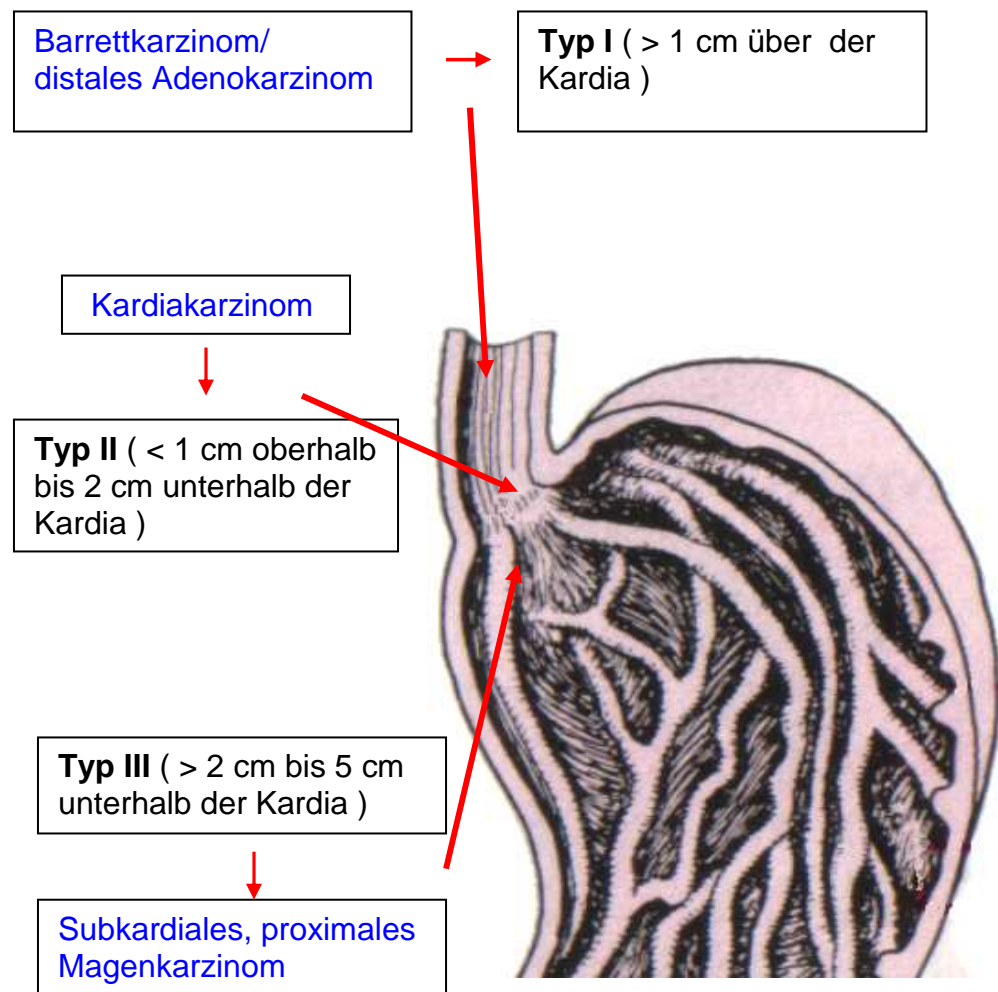
## 5.5. *Helicobacter pylori* und Alkohol- Interaktion als Erklärungsmodell in der Karzinomentwicklung der Tumoren des gastroösophagealen Überganges: Ein hypothetischer Ausblick

Historisch betrachtet war das Adenokarzinom seltener als das wesentlich häufiger vorgekommene Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Innerhalb eines beobachteten Zeitraumes von 1926- 79 wurde in vier Studien in aufeinander folgenden Zeitperioden die prozentuale Häufigkeit des Adenokarzinoms bestimmt. Dabei litten in den jeweiligen Perioden anfänglich 0,8 % ( Untersuchungen bis 1955 (118) ), 2,4 % ( Untersuchungen bis 1968 (150) ), 3,1 % ( Untersuchungen bis 1978 (158) ) und 3,7 % ( Untersuchungen bis 1979 (10) ) der Patienten unter einem Adenokarzinom der Speiseröhre, so daß schon in diesen frühen Perioden eine Zunahme des Adenokarzinoms zu bemerken war. Dieser Trend hat sich in der jüngsten Zeit zumindest für die Entwicklungsländer deutlich verstärkt. Neuere Studien zeigen, daß die Inzidenz der ösophagealen Adenokarzinome von 0,13 ( Zeitraum 1935- 71 ) auf 0,74 ( Zeitraum 1974- 89 ) gestiegen ist. Dies deutet also die erhebliche Zunahme der Inzidenz des Adenokarzinoms im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre an (113). Nach Analysen von Gray et al. in Kanada verdoppelte sich die Zahl der Patienten mit einem ösophagokardialen Adenokarzinom innerhalb der Perioden 1977- 82 zu 1983- 88, wohingegen die Anzahl der weiter distal liegenden Magenkarzinome leicht abnahm. Seit den späten 90 er Jahren ist das Verhältnis zwischen Platten- und Adenokarzinom nahezu 1 : 1 (43).

Eine Besonderheit und nosologische Schwierigkeit besteht darin, daß oft nicht sauber zwischen den Tumoren der Speiseröhre und des proximalen Magens unterschieden werden kann; oft werden diese Tumoren deshalb als Tumoren des gastroösophagealen Überganges klassifiziert. Hier wird auch international mittlerweile häufig die Klassifikation nach Siewert genutzt, wobei in Abhängigkeit zur Kardialität zwischen den Typen I- III unterschieden wird, dabei entspricht allerdings, bisherigen Erfahrungen und Resultaten zufolge, wahrscheinlich nur der Typ I dem klassischen Barrettkarzinom ( Abbildung 5.1. ).



## Kardianahe Adenokarzinome



**Abbildung 5.1.: Klassifikation nach Siewert. Die blaue Schrift symbolisiert die alte, die schwarze Schrift die neue Nomenklatur.**

Auch für die klassischen Magenkarzinome ist dabei eine Zunahme der proximalen Tumoren und der Kardiakarzinome festzustellen, hierbei insbesondere die am gastroösophagealen Übergang. Laut Pera et al. ist die Inzidenz der Adenokarzinome des ösophagogastralen Überganges von 0,25 auf 1,34 pro 100.000 Personenjahre angestiegen (113). Eine Arbeitsgruppe um Devesa et al. fand heraus, daß unter weißhäutigen Männern die Inzidenz der Adenokarzinome des Ösophagus seit Mitte der 70 er Jahre um mehr als 350 % angestiegen ist; die Rate an Adenokarzinomen der Magenkardia sei bei weiß- und dunkelhäutigen Männern ebenso zunehmend, allerdings wesentlich weniger stark als für die des Ösophagus (25). Dabei ist auch für die proximalen Magenkarzinome und die



klassischen Kardiakarzinome festzustellen, daß diese im Gegensatz zum distalen Magenkarzinom nicht mehr *Helicobacter pylori* assoziiert sind. Für diese Tumoren ist, in Analogie zum klassischen Barrettkarzinom, eine Assoziation zu vermehrtem Sodbrennen oder Angabe einer Hiatus- Hernie festzustellen. Eine positive Assoziation zu Magenkrebs in der Familienanamnese findet sich dagegen etwas weniger. Auch die atrophische Gastritis als Präkanzerose ( die wiederum *Helicobacter pylori* assoziiert ist ) ist oftmals mit dem klassischen distalen Magenkrebs vergesellschaftet, während man es eher selten beim Kardiakarzinom beobachtet. Die Zunahme der Inzidenz des Kardiakarzinoms bei paralleler Abnahme der Inzidenz des Magenkarzinoms deutet also eindeutig auch hier auf eine Umkehr beziehungsweise Verschiebung dieser Karzinomtypen hin; nebenbei sollen gemäß dieser Studie sowohl bei der Entstehung eines ösophagokardialen- als auch Magenkarzinoms der Zigaretten- und Alkoholkonsum keine wesentliche pathogene Rolle spielen (43).

Auch in anderen Studien kann eine Zunahme der proximalen, kardanahen Tumoren beobachtet werden, die eher nicht mit *Helicobacter pylori* assoziiert sind (46).

Eine weitere Arbeitsgruppe kam zu dem Schluß, daß eine Barrett- Dysplasie und auch ein Adenokarzinom bedeutend häufiger bei Patienten vorkommt, die nicht mit *Helicobacter pylori* infiziert sind (161). Für diese bisher rein epidemiologischen Betrachtungen sind die Ursachen noch sehr schlecht untersucht. Ein erhöhter BMI und allgemein geänderte Lebensbedingungen werden immer wieder angeschuldigt. Bollschweiler und Hölscher nennen als mögliche Gründe der Adenokarzinomzunahme in diesem Bereich den gastroösophagealen Reflux neben dem Übergewicht, weiter den Konsum von Genussmitteln wie Alkohol und Tabak (8). Alkohol fördert die Entwicklung von oropharyngealen, ösophagealen, Magen- und Colonkarzinomen; dabei soll angeblich Wein einen vergleichsweise niedrigeren karzinogenen Effekt haben (12). Weißwein und Bier wiederum verursachen GERD, wobei sowohl der Alkoholprozentsatz des Getränkes als auch sein pH- Wert dabei keine wesentliche Rolle beziehungsweise Beeinflussung zu spielen scheinen (112). Andere Studien wiederum konnten eine Assoziation zu Alkohol nicht belegen.

Wie sind all diese epidemiologischen Studien in einen pathophysiologisch sinnvollen Kontext zu bringen?

Einerseits scheint es klar, daß die *Helicobacter pylori*- Eradikation zwar das Magenkarzinom- Risiko senkt - wobei dies nur auf die distalen Tumoren zutrifft -

andererseits ist die Rolle von Alkohol für die Tumoren des gastroösophagealen Überganges unklar. Hier könnten unsere Ergebnisse ein schönes Erklärungsmodell liefern. Bei unserer Studie verschlechtert sich der Reflux nach der Eradikation, allerdings verschlechtert er sich unter Alkohol noch erheblicher. Dies kann pathophysiologisch zu einer deutlich erhöhten Exposition mit Säure führen. Diese Bildung einer „Tasche“ mit einer hohen Azidität direkt am gastroösophagealen Übergang ist wiederum genau als ein wesentlich pathophysiologisches Element der Krebsentstehung am gastroösophagealen Übergang angesehen. Fletcher et al. berichten beispielsweise davon, daß sich nach dem Essen ein hoher säurehaltiger Magensaft am gastroösophagealen Übergang messen läßt, der wahrscheinlich zum hohen Vorkommen der Erkrankungen in dieser Region beiträgt (35). Und Iijima et al. fanden eine potenzielle mutagene Konzentration von Stickstoffmonoxid am gastroösophagealen Übergang beim Konsum von Diätsalz (54). In einem zusätzlichen Editorial hebt Spechler diese Arbeit in Zusammenhang mit weiteren Arbeiten als wegführend für die Pathogenese von freien Radikalen an der Entstehung von Tumoren am gastroösophagealen Übergang an (139).

Auch nach Ronkainen et al. ist Alkohol durchaus ein Risikofaktor für die Entstehung eines Barrett- Ösophagus (123). Ogihara et al. fanden heraus, daß Alkohol negativ und zugleich dosisabhängig mit einem positiven *Helicobacter pylori*- Status assoziiert ist. Das Risiko eines *Helicobacter pylori*- Befalls sei bei Alkoholkonsumenten um das 0,88- fache ( 0,79- 0,98 ) höher als bei der nie Alkohol trinkenden Vergleichsgruppe. Weiterhin sei die Wirksamkeit von Alkohol schwächer als der Konsum von Zigaretten (104). Gemäß Suzuki et al. sei der Metabolismus kleiner Mengen Ethanol bei *Helicobacter pylori*- positiven Individuen vermindert, nachdem er mit seiner Arbeitsgruppe einen <sup>13</sup>C- Ethanol Atemtest an 11 gesunden und 11 *Helicobacter pylori*- positiven Probanden durchgeführt hat und als Ergebnis herausfand, daß die zu bestimmenden Größen im Atemtest ( T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> und AUC<sub>60</sub> ) differieren: Bei den *Helicobacter pylori*- negativen Probanden betrug T<sub>max</sub> 0.47 ± 0.13, C<sub>max</sub> 19.1 ± 6.0 und AUC<sub>60</sub> 13.7 ± 4.5; bei den *Helicobacter pylori*- positiven Probanden betrug T<sub>max</sub> 0.53 ± 0.16 ( nicht signifikant ), C<sub>max</sub> 12.7 ± 4.8 ( p < 0,05 ) und AUC<sub>60</sub> 9.0 ± 3.6 ( p < 0,05 ) (142).

Insofern beinhalten die Erklärungsmodelle für die Zunahme der Tumoren des gastroösophagealen Überganges verschiedene Faktoren, wobei als häufigste Ursache die Zunahme des Barrett- Ösophagus als Folge einer lange bestehenden GERD genannt wird. Interessanterweise konnten Lagergren et al. zeigen, daß sogar der gastroösophageale Reflux alleine ein eindeutiger und unabhängiger Risikofaktor für das Adenokarzinom des

Ösophagus ist (77), auch hier könnte die von uns beobachtete synergistisch verstärkende Wirkung einer *Helicobacter pylori*- Eradikation und Alkohol ein Erklärungsmodell sein. Die gängige Erklärung der Entstehung eines Adenokarzinoms ist der gesteigerte gastroösophageale Reflux und seine Wechselwirkung mit einer Ösophagitis und einem Barrett- Ösophagus (30). Ronkainen et al. fanden in einer schwedischen Bevölkerungsgruppe heraus, daß die Prävalenz eines Barrett- Ösophagus bei Patienten mit Refluxsymptomen 2,3 % beträgt und bei Patienten ohne Reflux nur 1,2 %. Bei Patienten mit Ösophagitis liegt die Prävalenz bei 2,6 %, ohne Ösophagitis nur bei 1,4 %. Als Hauptrisikofaktoren – im Widerspruch zur Studie von Gray et al. (43) - machen sie nun wiederum Alkohol und Rauchen aus (123). Auch dies ist kongruent zu unseren Beobachtungen, daß hier eine Interaktion zwischen einer *Helicobacter pylori*- Negativität ( mit konsekutiv vermehrtem Reflux ) und andererseits Alkohol als potenzierendem Risikofaktor für Reflux besteht.

Zusammenfassend sind unsere Beobachtungen also durchaus potenzielle pathophysiologisch sinnvolle Erklärungsversuche, die die epidemiologische Zunahme von Tumoren des gastroösophagealen Überganges durch vermehrten Reflux unter Berücksichtigung der möglichen potenzierenden, negativen Rolle von Alkohol und einer *Helicobacter pylori*- Eradikation auf diesen Reflux erklären könnten.

Diesbezüglich müssen sicher noch Folgeanalysen durchgeführt werden, um unsere These zu erhärten. Interessant wäre hier sicherlich auch auf das Verhalten des pH- Wertes und der Kontraktionen im Ösophagus auf unterschiedliche alkoholische Getränke einzugehen.

## 6. Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung GERD und ihre Komplikationen wie das Barrett-Syndrom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. In westlichen Industrienationen beträgt die Prävalenz der GERD mittlerweile 25- 33 %. Als Risikofaktoren für eine GERD gelten Übergewicht, ein erhöhter BMI, etwas fraglich Alkohol und Nikotin sowie als möglicherweise protektiver Faktor die Infektion mit *Helicobacter pylori*.

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluß von Alkohol und *Helicobacter pylori* sowie eine mögliche Interaktion auf die GERD zu untersuchen. In einem Studienteil A wurde dabei an 276 Probanden mittels 13C- Atemtest die Durchseuchung mit *Helicobacter pylori* bei sich subjektiv gesund fühlenden Probanden in Norddeutschland untersucht und eine prospektive Fragebogenstudie zur Erfassung von Risikofaktoren evaluiert. In einem anschließenden experimentellen Studienteil B wurde mittels 24- Stunden pH-/ Manometrie an 14 *Helicobacter pylori*- positiven Probanden unter Alkoholbelastung, in stehender wie liegender Körperhaltung untersucht, ob die *Helicobacter pylori*- Infektion bei den Probanden einen Einfluss auf die GERD hat.

Hierbei wurde Alkohol per os in einer Dosierung von 0,5 g Alkohol/ kg Körpergewicht verabreicht, wobei den Patienten vorher nasal eine kombinierte Ösophagus- pH/ Manometrie- Sonde gelegt wurde. Über 24 Stunden wurden Parameter der GERD und der Ösophagusmotilität, wie ösophagealer pH- Wert, Anzahl und Dauer der Refluxepisoden, das Auftreten physiologischer und pathologischer Kontraktionsmuster im tubulären Ösophagus erfaßt. Diese Daten wurden über die bestimmten Zeitphasen ( unter Alkoholbelastung/ liegend/ in aufrechter Position ) sowie über den gesamten Zeitraum analysiert. Nach erfolgreicher *Helicobacter pylori*- Eradikation durch die „ Italian triple- Therapie “ aus Metronidazol, Clarithromycin und Pantoprazol wurde der Versuch nach 14 Tagen identisch wiederholt.

Insgesamt zeigte sich im Studienteil A nur eine mäßige Signifikanz bei der Gegenüberstellung von univariaten Parametern mit dem Reflux- Score beziehungsweise dem *Helicobacter pylori*- Status, bezogen auf die untersuchten Variablen der Lebensgewohnheiten; ein eindeutiger Risikofaktor für eine GERD war aufgrund der erhobenen Daten nicht festzulegen. Im Studienteil B fiel eine signifikante Zunahme des Refluxes ( gemessen als prozentualer pH < 4 im Ösophagus ) durch die *Helicobacter pylori*- Eradikation auf ( vor Eradikation: 6,19 % ± 3,21 versus nach Eradikation 9,51 % ±

2,70;  $p < 0,001$  ). Dieser Unterschied war im Wesentlichen durch eine deutliche Zunahme des Refluxes in der Phase der Alkoholbelastung bedingt (  $7,56 \% \pm 5,21$  versus  $15,45 \% \pm 6,37$ ;  $p < 0,001$  ); in den anderen Phasen war der Unterschied weniger deutlich. Weiterhin war auffällig, daß nach der Eradikation die Alkoholbelastung allein zu einer deutlichen Zunahme des Refluxes führte, der deutlich höher lag als ohne Alkoholbelastung (  $\text{pH} < 4$  in % mit  $15,45 \pm 6,4$  versus  $9,90 \pm 3,1$  in der Nüchternperiode;  $p = 0,0085$  ). Die Anzahl der Refluxepisodes war nach der Eradikation gegenüber dem Status vor Eradikation in den Phasen der Alkoholbelastung sogar fast doppelt so hoch (  $28,3 \pm 15,3$  versus  $52,7 \pm 29,9$ ;  $p = 0,0011$  ); in der selben Phase war die Dauer des Refluxes in Minuten praktisch verdreifacht (  $13,14$  Minuten  $\pm 8,7$  versus  $35,62$  Minuten  $\pm 15,5$ ;  $p < 0,001$  ). In den Phasen der Nüchternheit waren die Unterschiede vor und nach Eradikation allenfalls grenzgradig verändert ( Anzahl der Refluxepisodes:  $15,6 \pm 14,9$  versus  $14,4 \pm 16,0$ ;  $p = 0,832$ ; Dauer der Refluxepisodes:  $16,82$  Minuten  $\pm 16,2$  versus  $16,13$  Minuten  $\pm 16,9$ ;  $p = 0,921$  ).

Die Auswertungen bezüglich der Motilität in der Speiseröhre zeigten unter Alkoholeinfluß insgesamt keine signifikanten Unterschiede vor und nach Eradikation, lediglich die als pathologisch einzuordnenden 3- gipfligen Kontraktionen traten mehr vor als nach der Eradikation auf, insbesondere unter Alkoholbelastung ( vor Eradikation  $3,29 \pm 2,1$  versus nach Eradikation  $0,93 \pm 1,3$ ;  $p = 0,002$  ).

Zusammenfassend war das Hauptergebnis unserer Studie, daß Alkohol ganz offensichtlich als ein Trigger in *Helicobacter pylori*- negativen Probanden eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils  $\text{pH} < 4$  hervorruft, wohingegen bei Personen, die noch *Helicobacter pylori*- positiv waren, dieser Unterschied nicht festzustellen war, so daß hier offenbar ein interagierender Mechanismus zwischen Alkohol, *Helicobacter pylori* und der GERD besteht. Nach unseren Ergebnissen scheint es sogar so zu sein, daß der durch *Helicobacter pylori*- Eradikation induzierte refluxfördernde Effekt im Wesentlichen nur beim Genuß von Alkohol nachweisbar ist; durch *Helicobacter pylori*- Eradikation allein ist unter unseren Studienbedingungen der Einfluß auf die GERD bei gesunden Probanden nur gering. Dies hätte aufgrund der sehr hohen Inzidenz der Refluxerkrankung enorme Bedeutung mit der Folge, daß sich ein von *Helicobacter pylori* eradizierter Mensch allein durch Verzicht von Alkohol einem verminderten Risiko aussetzt eine GERD zu erleiden. Dies ist insbesondere bedeutsam, da eine deutliche Zunahme des Barrett- Syndroms und Adenokarzinoms des gastroösophagealen Überganges festzustellen ist und die bisherigen pathophysiologischen Prozesse hier noch unklar sind. Dies ist insbesondere interessant, da

---

sowohl Adipositas als auch Alkohol hier als Risikofaktoren angeschuldigt werden und bei diesen Tumoren eher ein inverser Effekt von *Helicobacter pylori* auf die Karzinogenese besteht. Einschränkend muß erwähnt werden, daß unsere Daten rein deskriptiv bleiben müssen, eine Erklärung für die beobachtete Korrelation kann aus dem Versuchsansatz her nicht abgeleitet werden. Zusammenfassend sind unsere Beobachtungen jedoch durchaus potenzielle pathophysiologisch sinnvolle Erklärungsversuche, die die epidemiologische Zunahme von Tumoren des gastroösophagealen Überganges durch vermehrten Reflux unter Berücksichtigung der möglichen potenzierenden, negativen Rolle von Alkohol und einer *Helicobacter pylori*-Eradikation auf diesen Reflux erklären könnten.

[ Schlüsselwörter: *Helicobacter pylori*; gastroösophagealer Reflux; Ösophagusmotilität; Alkoholkonsum ].

---

## 7. Literaturverzeichnis

1. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 41- 46.
2. Barnett JL, Behler EM, Appelman HD, Elta GH. *Campylobacter pylori* is not associated with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1677- 1680.
3. Befrits R, Granstrom M, Rylander M, Rubio C. *Helicobacter pylori* in 205 consecutive endoscopy patients. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 185- 191.
4. Behar J, Ramsey G. Gastric emptying and antral motility in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1978; 74: 253- 256.
5. Blot WJ, Mc Laughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 2- 8.
6. Boekema PJ, Samsom M, Smout AJ. Effect of coffee on gastro- oesophageal reflux in patients with reflux disease and healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 1271- 1276.
7. Boixeda D, Gisbert JP, Canton R, Alvarez Baleriola I, Gil Grande LA, Martin de Argila C. Is there any association between *Helicobacter pylori* infection and peptic esophagitis? *Med Clin* 1995; 105: 774- 777.
8. Bollschweiler E, Hölscher AH. Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus. *Dt Ärztebl* 2000; 97: A 1896- 1900 [Heft 27].
9. Bor S, Bor- Caymaz C, Tobey NA, et al. Esophageal exposure to ethanol increases risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 290- 300.
10. Bosch A, Frias Z, Caldwell WL. Adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1979; 43: 1557- 1561.

11. Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Swanson GM, Liff JM, Schwartz AG, Hayes RB, Blot WJ. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control* 1994; 5 (4): 333- 340.
12. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3374- 3382.
13. Cargill G, Atlan P, Tudor D, Regnault C. Association of *Helicobacter pylori* and reflux esophagitis in symptomatic children. *Gastroenterology* 1994; 106: A 59.
14. Caspary WF, Arnold R, Bayerdörffer E, Behrens R, Birkner B, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, Menge H, Rosch W, Schepp W, Strauch M, Stolte M. Diagnostik und Therapie der *Helicobacter- pylori*- Infektion. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 392- 401.
15. Chang CS, Chen GH, Kao CH, Wang SJ, Peng SN, Huang CK. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 474- 479.
16. Chattopadhyay DK, Greaney MG, Irvin TT. Effect of cigarette smoking on the lower oesophageal sphincter. *Gut*. 1977; 18: 833- 835.
17. Chrostek L, Jelski W, Szmitkowski M, Laszewicz W. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the activity of class I, III and IV alcohol dehydrogenase in the human stomach. *Digestion*. 2002; 66 (1): 14- 8.
18. Cohen S. Pathogenesis of coffee- induced gastrointestinal symptoms. *N Engl J Med*. 1980; 303: 122- 124.
19. Cohen S, Booth GH Jr. Gastric acid secretion and lower- esophageal sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med*. 1975; 293: 897- 899.



- 
20. Dehesa Violante M. Metodos de diagnostico en infection por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 87- 95.
  21. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459- 470.
  22. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, Bermudez G, Johnson LF, Skinner DB. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 656- 670.
  23. Dent J. Review article: is *Helicobacter pylori* relevant in the management of reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 12- 16.
  24. Dent J, Dodds WJ, Friedmann RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest.* 1980; 65: 256- 267.
  25. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049- 2053.
  26. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547- 1552.
  27. Doenges JL. Spirochetes in gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38: 536- 538.
  28. Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo- upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow. *Gut.* 1998; 43: 537- 541.
  29. Duroux P, Bauerfeind P, Emde C, Koelz HR, Blum AL. Early dinner reduces nocturnal gastric acidity. *Gut.* 1989; 30: 1063- 1067.

- 
30. Eckardt VF. Wie gefährlich ist Sodbrennen?  
Dt Ärztebl 2002; 99: A1754- 1759 [Heft 25].
  31. El- Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2013-2018.
  32. El- Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327- 333.
  33. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914- 920.
  34. Fink SM, Barwick KW, DeLuca V, Sanders FJ, Kandathil M, McCallum RW. The association of histologic gastritis with gastroesophageal reflux and delayed gastric emptying. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 301- 309.
  35. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001 Oct; 121 (4): 775-83.
  36. Freedberg AS, Barron LE. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 7: 443- 445.
  37. Galmiche JP, Barthelemy P et al. Treating the symptoms of gastro- oesophageal reflux disease: a double- blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 765- 773.
  38. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ, Fraumeni JF. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277- 1284.

- 
39. Garidou A, Tzonou A, Lipworth L, Signorello LB, Kalapothaki V, Trichopoulos D. Life- style factors and medical conditions in relation to esophageal cancer by histologic type in a low- risk population. *Int J Cancer* 1996; 68: 295- 299.
  40. Gerards C, Peitz U, Malfertheiner P. Reflux esophagitis-- a community- wide increase in incidence. *Ther Umsch* 2001; 58 (3): 137- 145.
  41. Grande L, Manterola C, Ros E, Lacima G, Pera C. Effects of red wine on 24h- esophageal pH and pressures in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 1189- 1193.
  42. Grande L, Monforte R, Ros E, Toledo- Pimentel V, Estruch R, Lacima G, Urbano- Marquez A, Pera C. High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism? *Gut* 1996; 38: 655- 662.
  43. Gray JR, Coldman AJ, Mac Donald WC. Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. *Cancer* 1993; 69: 2227- 2231.
  44. Grebenev AL. *Helicobacter pylori* (HP) and reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1372 (abstract).
  45. Gudmundsson K, Johnsson F, Joelsson B. The time pattern of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 75- 79.
  46. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non- cardia gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 353- 360.
  47. Haruma K, Hamada H, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Kawanishi M. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case- control study in Japan. *Helicobacter* 2000; 5: 24- 29.

- 
48. Haruma K, Mihara M, Kawaguchi H, Kiyohira K, Goto T, Simii M, Tanaka S, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 110: A 130.
  49. Hogan WJ, Viegas de Andrade SR, Winship DH. Ethanol- induced acute esophageal motor dysfunction. *J Appl Physiol* 1972; 32: 755- 760.
  50. Hollenz M, Stolte M, Labenz J. Prävalenz der Refluxkrankheit in einer allgemeinärztlichen Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1007- 1012.
  51. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999; 117: 11- 16.
  52. Hotz J, Madisch A, Classen M, Malfertheiner P, Rosch W. Internationaler Konsens zur Refluxkrankheit der Speiseröhre. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (43): 1308- 1312.
  53. Hunt RH, Sumanac K, Huang JO. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 51- 59.
  54. Iijima K, Henry E, Moriya A, Wirz A, Kelman AW, McColl KE. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2002 May; 122 (5): 1248- 57.
  55. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty- four- hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325- 332.
  56. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 123- 132.

- 
57. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association. Technical Review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994; 107: 1865- 1884.
  58. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med.* 1989; 114: 431- 438.
  59. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH- recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982- 1996.
  60. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? *Arch Intern Med.*2006; 166: 965- 971.
  61. Kang JY. Systematic review: geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 705- 717.
  62. Kang JY, Ho KY. Different prevalence of reflux esophagitis and hiatus hernia among dyspeptic patients in England and Singapore. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 845- 850.
  63. Karnes WE Jr., Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SW, Walsh JH. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101: 167- 174.
  64. Karttunen T, Niemela S, Lehtola J. *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients: Quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH, and serum gastrin concentration. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (Suppl 186): 124- 134.
  65. Kaufmann SE, Kaye MD. Induction of gastro- oesophageal reflux by alcohol. *Gut* 1978; 19: 336- 338.

- 
66. Kayser FH. Bakterien als Krankheitserreger. In Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. Medizinische Mikrobiologie, Verstehen- Lernen- Nachschlagen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1998, 9. überarbeitete und neugestaltete Auflage, Kapitel 4: 221- 350.
  
  67. Keshavarzian A, Iber FL, Ferguson Y. Esophageal manometry and radionuclide emptying in chronic alcoholics. *Gastroenterology* 1987; 92: 651- 657.
  
  68. Keshavarzian A, Polepalle C, Iber FL, Durkin M. Esophageal motor disorders in alcoholics: result of alcoholism or withdrawal? *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 561- 567.
  
  69. Koch K. Helicobacter- Vakzine. Erste Resultate dämpfen Optimismus. *Dt Ärztebl* 1996; 93: A 2845 [Heft 44].
  
  70. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49: 330- 334.
  
  71. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Kato K, Shimosegawa T, Toyota T. Helicobacter pylori infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3468- 3472.
  
  72. Koop H, Schepp W, Müller- Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, Fuchs KH, Hotz J. Gastroösophageale Refluxkrankheit- Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163- 164.
  
  73. Koskenpato J, Korppi- Tommola T, Kairemo K, Färkkilä M. Long- term follow- up study of gastric emptying and Helicobacter pylori eradication among patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2000 Sep; 45 (9): 1763- 8.
  
  74. Kuipers EJ, Klinkenberg- Knoll EC, Meuwissen SG. Helicobacter pylori, proton pump inhibitors and gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 211- 218.

- 
75. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg- Knoll E et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole for fundoplication. *N Engl. J Med* 1996; 334: 1018- 1022.
  
  76. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442- 1447.
  
  77. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825- 831.
  
  78. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. No relation between body mass and gastro- oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47: 26- 29.
  
  79. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett`s esophagus in community- based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1293- 1297.
  
  80. Lind T, Havelund T et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974- 979.
  
  81. Liston R, Pitt MA, Banerjee AK. Reflux oesophagitis and Helicobacter pylori infection in elderly patients. *Postgrad Med J* 1996; 72 (846): 221- 223.
  
  82. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319- 326.
  
  83. Malfertheiner P, Veldhuyzen van Zanten S, Dent J, Bayerdörffer E, Lind T, O`Morain C, Spiller RC, Unge P, Zeijlon L. Does cure of Helicobacter pylori infection induce heartburn? *Gastroenterology* 1998; 114: A 2392.

- 
84. Mansi C, Savarino V, Mela GS, Piciotto A, Mele MR, Celle G. Are clinical patterns of dyspepsia a valid guideline for appropriate use of endoscopy? A report of 2253 dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1011- 1015.
  85. Marimón JM, Bujanda L, Gutiérrez- Stampa MA, et al. In vitro bactericidal effect of wine against *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1392.
  86. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S 116- 128.
  87. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Austr* 1985; 142: 436- 439.
  88. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet* 1983; 1: 1273- 1275.
  89. Martinek J, Blum AL, Stolte M et al. Effects of pumaprazole (BY 841), a novel reversible proton pump antagonist, and of omeprazole, on intragastric acidity before and after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 27- 34.
  90. Matsumoto M, Yokoyama H, Shiraishi H, Suzuki H, Kato S, Miura S, Ishii H. Alcohol dehydrogenase activities in the human gastric mucosa: effects of *Helicobacter pylori* infection, sex, age, and the part of the stomach. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Jun; 25 (6 Suppl): 29S- 34S.
  91. Mayer EM, Grabowski CJ, Fisher RS. Effects of graded doses of alcohol upon esophageal motor function. *Gastroenterology* 1978; 75: 1133- 1136.
  92. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981; 80: 285- 291.
  93. McCallum RW, Fink SM, Lerner E, Berkowitz DM. Effects of metoclorpramide and bethanechol on delayed gastric emptying present in gastroesophageal reflux patients. *Gastroenterology* 1983; 84: 1773- 1777.



- 
94. Mihara M, Haruma K, Kamada T, Kiyohira K, Goto T, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis. *Gut* 1996; 39 (Suppl. 2): A 94.
  95. Mincis M, Chebli JM, Rhourri ST et al. Ethanol and the gastrointestinal tract. *Arq Gastroenterol* 1995; 32: 131- 139.
  96. Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, Rahal PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*- positive nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1797- 1800.
  97. Moore SC, Malagelada JR, Shorter RG, Zinsmeister AR. Interrelationships among gastric mucosal morphology, secretion, and motility in peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 673- 684.
  98. Murakami K, Fujioka T, Shiota K, Ito A, Fujiyama K, Kodama R, Kawasaki Y, Kubota T, Nasu M. Influence of *Helicobacter pylori* infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non- ulcerative dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 (Suppl 1): S 93- 97.
  99. Neumann CS, Cooper BT. Ethnic differences in gastro- oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 735- 739.
  100. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation in *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagitis. *Gut* 1997; 40: 9- 13.
  101. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro- oesophageal reflux. *Gut*. 2004; 53: 1730- 1735.
  102. O'Connor HJ, Cunnane K. *Helicobacter pylori* and gastro- oesophageal reflux disease — A prospective study. *Irish J Med Sci* 1994; 163: 369- 373.

- 
103. O'Connor J, Falk G, Richter J. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2037- 2042.
104. Ogihara A, Kikuchi S, Hasegawa A, Kurosawa M, Miki K, Kaneko E and Mizukoshi H. Helicobacter Pylori Infection: Relationship between Helicobacter pylori infection and smoking and drinking habits. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 15 (3): 271- 276.
105. Ohara S, Sekine H, Iijima K, Moriyama S, Nakayama Y, Kinpara T, Kato K, Asaki S, Katakura T, Ikeda T, Toyota T. Gastric mucosal atrophy and prevalence of Helicobacter pylori in reflux esophagitis of the elderly. *Jpn J Gastroenterol* 1996; 93: 235- 239.
106. O'Leary C, McCarthy J, Humphries M, Shanahan F et Quigley E. The prophylactic use of a proton pump inhibitor before food and alcohol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 683- 686.
107. Oneta M, Simanowski UA, Martinez M, Allali- Hassani A, Pares X, Homann N, Conradt C, Waldherr R, Fiehn W, Coutelle C, Seitz HK: First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut* (1998), 43 (5), 612- 619.
108. Orr WC, Harnish MJ. Sleep- related gastroesophageal reflux: provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12: 1033- 1038.
109. Pehl C, Frommherz M, Wendl B, Pfeiffer A. Gastroesophageal reflux induced by white wine: The role of acid clearance and "rereflux". *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 561- 567.
110. Pehl C, Keller J, Merio R, Stacher G. Esophageal 24- hour- pH- metry. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 545- 556.

- 
111. Pehl C, Schepp W. Wie entsteht Sodbrennen? Pathomechanismus und Einflussfaktoren. Dt Ärztebl 2002; 99: A 2941- 2946 [Heft 44].
  112. Pehl C, Wendl B, Pfeiffer A, Schmidt T, Kaess H. Low- proof alcoholic beverages and gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci. 1993 Jan; 38 (1): 93-6.
  113. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing Incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Gastroenterology 1993; 104: 510- 513.
  114. Pfeiffer A, Holgl B, Kaess H. Effect of ethanol and commonly ingested alcoholic beverages on gastric emptying and gastrointestinal transit. Clin Investig 1992; 70: 487- 91.
  115. Phaosawasdi K, Tolin R, Mayer E, et al. Effects of alcohol on the pyloric sphincter. Dig Dis Sci 1979; 24: 934- 9.
  116. Pieramico O, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Gastrointestinal motility in patients with nonulcer dyspepsia: A role for Helicobacter pylori infection? Am J Gastroenterol 1993; 88: 364- 368.
  117. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J, Rosemeyer D, Abucar A, Armbrecht U, Bornhofen B, Herz R. Effekt der kopferhöhten Bettlage in der Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Z Gastroenterol 1996; 34 Suppl. 2: 93- 99.
  118. Puestow CB, Gillesby WJ, Guynn VL. Cancer of the esophagus. Arch Surg 1955; 70: 662- 668.
  119. Raghunath A, Hungin APS, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro- oesophageal reflux disease: systematic review. BMJ 2003; 326: 737.

- 
120. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24- hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 849- 856.
121. Riepl RL, Folwaczny C, Otto B, Klauser A, Blendinger C, Wiebecke B, König A, Lehnert P, Heldwein W. Accuracy of <sup>13</sup>C- urea breath test in clinical use for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 13- 19.
122. Robertson DA, Aldersley MA, et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28: 1484- 1488.
123. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling- Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agreus L. Prevalence of Barrett`s esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005 Dec; 129 (6): 1825- 31.
124. Rosaida MS, Goh KL. Gastro- oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non- erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 495- 501.
125. Rösch W, Jaspersen D. Gastroösophageale Refluxkrankheit: Klotzen, nicht kleckern. *Dt Ärztebl* 2001; 98: A 2030 [Heft 31- 32].
126. Rosioru C, Glassman MS, Halata MS, Schwarz SM. Esophagitis and *Helicobacter pylori* in children: Incidence and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 510- 513.
127. Rubinstein E, Hauge C, Sommer P, Mortensen T. Oesophageal and gastric potential difference and pH in healthy volunteers following intake of coca- cola, red wine, and alcohol. *Pharmacol Toxicol*. 1993; 72: 61- 65.
128. Saccà N, De Medici A, Rodinò S, De Siena M, Giglio A. Reflux esophagitis: A complication of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Endoscopy* 1997; 29: 234 (abstract).

- 
129. Salmela KS, Roine RP, Höök- Nikanne J, Kosunen TU, Salaspuro M. Acetaldehyde and ethanol production by *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 29: 309- 312, 1994.
  130. Salmela KS, Roine RP, Koivisto T, Höök- Nikanne J, Kosunen TU, Salaspuro M. Characteristics of *Helicobacter pylori* alcohol dehydrogenase. *Gastroenterology* 105: 325- 330, 1993.
  131. Salmela KS, Salaspuro M, Gentry RT, Methuen T, Höök- Nikanne J, Kosunen TU, Roine R. *Helicobacter* infection and gastric ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*, 1994.
  132. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg- Knol EC, Eskes SA, Meuwissen SGM. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 884- 887.
  133. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46: 615- 621.
  134. Schindlbeck NE, Heinrich C, Dendorfer A, Pace F, Müller- Lissner SA. Influence of smoking and esophageal intubation on esophageal pH- metry. *Gastroenterology*. 1987; 92: 1994- 1997.
  135. Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326 (5): 264- 273.
  136. Shirota T, Kusano M, Kawamura O, Horikoshi T, Mori M, Sekiguchi T. *Helicobacter pylori* infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. *J Gastroenterol* 1999; 34: 553- 559.
  137. Silver LS, Worner TM, Korsten MA. Esophageal function in chronic alcoholics. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 423- 427.

- 
138. Smout AJPM. Endoscopic- negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl): 81- 85.
139. Spechler SJ. Carcinogenesis at the gastroesophageal junction: free radicals at the frontier. *Gastroenterology* 2002 May; 122 (5): 1518- 20.
140. Spechler SJ, Jain SK, Tandler DA, Parker RA. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro- oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1795- 1800.
141. Stolte M. Magenkrebsprophylaxe durch Heilung der Helicobacter- pylori- Infektion. *Dt Ärztebl* 1996; 93: B 647- 648.
142. Suzuki M, Maruyama K, Suzuki H, Tanaki S, Suzuki K, Ishii H. 13C- ethanol breath test reveals impaired alcohol metabolism in patients with Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 1; 20 (1): 109- 15.
143. Sýkora J, Malán A, Záhlava J, Varvarská J, Stožický F, Siala K, Schwarz J. Gastric emptying of solids in children with H. pylori- positive and H. pylori- negative non-ulcer dyspepsia. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Sep; 39(3): 246- 52.
144. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Smoking, alcohol, and analgesics in dyspepsia and among dyspepsia subgroups: lack of an association in a community. *Gut.* 1994; 35: 619- 624.
145. Testoni PA, Bagnolo F, Masci E, Colombo E, Tittobello A. Different interdigestive antroduodenal motility patterns in chronic antral gastritis with and without Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 255- 2261.
146. Testoni PA, Colombo E, Cattani L, Longhi M, Bagnolo F, Lella F, Buizza M, Scelsi R. Helicobacter pylori serology in chronic gastritis with antral atrophy and negative histology for Helicobacter- like organisms. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 182- 185.

- 
147. Teyssen S, Lenzing T, Gonzalez- Calero G et al. Alcoholic beverages produced by alcoholic fermentation but not by distillation are powerful stimulants of gastric acid secretion in humans. *Gut* 1997; 40: 49- 56.
  
  148. Tibbling L, Gibellino FM, Johansson KE. Is misswallowing or smoking a cause of respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease? *Dysphagia*. 1995; 10: 113- 116.
  
  149. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992; 103: 768- 774.
  
  150. Turnbull ADM, Goodner JT. Primary adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1968; 22: 915- 918.
  
  151. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 85- 92.
  
  152. Velanovich V. Comparison of generic (SF- 36) vs. disease- specific (GERD- HRQL) quality- of- life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1998; 2 (2): 141- 145.
  
  153. Velanovich V, Karmy- Jones R. Measuring gastroesophageal reflux disease: relationship between the health- related quality of life score and physiologic parameters. *Am Surg* 1998; 64 (7): 649- 653.
  
  154. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1996; 183 (3): 217- 224.
  
  155. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 1987; 258: 2077- 2079.

- 
156. von Schrenck T. Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit und des Barrett- Ösophagus. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 414- 423.
157. Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro- oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 807- 811.
158. Webb JN, Busuttil A. Adenocarcinoma of the oesophagus and of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1978; 65: 475- 479.
159. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Schulz- Flake C, Mai U, Leverkus F. Are dyspeptic symptoms in patients with *Campylobacter pylori*- associated type B gastritis linked to delayed emptying? *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 737- 740.
160. Werdmüller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103- 105.
161. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, Cherian R, Dixon A, Hassanein RS. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 387- 394.
162. Wu JCY, Chan FKL, Wong SKH, Lee YT, Leung WK, Sung JJY. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 545- 552.
163. Wu JCY, Lai ACW, Wong SKH, Chan FKL, Leung WK, Sung JJY. Dysfunction of oesophageal motility in *Helicobacter pylori*- infected patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1913- 1919.
164. Wu JCY, Sung JJY, Chan FKL, Ching JYL, Ng ACW, Go MYY, Wong SKH, Ng EKW, Chung SCS. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro- oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 427- 432.



- 
165. Wu JCY, Sung JJY, Ng EKW, Go MYY, Chan WB, Chan FKL, Leung WK, Choi CL, Chung SCS. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1790- 1794.
166. Xia HXH, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplored triangle. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 394- 400.

---

## 8. Anhang

### Layout des Fragebogens

Name:

Geschlecht:  weiblich  männlich

Geburtsdatum:

Nationalität:  deutsch  andere: \_\_\_\_\_

Körpergewicht: \_\_\_\_\_ kg

Körpergröße: \_\_\_\_\_ cm

Beruf:

1. Haben Sie Sodbrennen/ Brennen und Schmerzen hinter dem Brustbein?

a) Häufigkeit:  mehr als 3x/ Woche  2- 3x/ Woche  1x/ Woche  
 selten  nie

b) seit wann:  weniger als 2 Jahre  2- 10 Jahre  10- 20 Jahre  
 mehr als 20 Jahre  nie

c) wann:  eher nachts  eher tagsüber  nachts und tagsüber  
 verschieden  nie

d) Intensität/ Dauer:  gar nicht  kurz ( einige Minuten )/ wenig ausgeprägt  
 mittel ( bis zu einer Stunde )  
 starke Beschwerden ( stundenlang )

---

## 2. Aufstoßen von Mageninhalt/ Flüssigkeit?

- a) Häufigkeit:  mehr als 3x/ Woche  2- 3x/ Woche  1x/ Woche  
 selten  nie
- b) seit wann:  weniger als 2 Jahre  2- 10 Jahre  10- 20 Jahre  
 mehr als 20 Jahre  nie
- c) wann:  nachts  tagsüber  verschieden  nie
- d) Intensität/ Dauer:  gar nicht  kurz ( einige Minuten )/ wenig ausgeprägt  
 mittel ( bis zu einer Stunde )  
 starke Beschwerden ( stundenlang )

## 3. Rauchen Sie?

ja  nein  früher ( Exraucher )

a) wenn „ja“ angekreuzt:

- was rauchen Sie:  Zigaretten  Zigarren  Pfeife

- wie viel rauchen Sie: \_\_\_ Zigaretten pro Tag

\_\_\_ Zigarren pro Tag

\_\_\_ Pfeifen pro Tag

- seit wann/ seit wie vielen Jahren: \_\_\_

b) wenn „früher“ angekreuzt:

- was haben Sie geraucht:  Zigaretten  Zigarren  Pfeife

- wie viel haben Sie geraucht: \_\_\_ Zigaretten pro Tag

\_\_\_ Zigarren pro Tag

\_\_\_ Pfeifen pro Tag

- wie lange haben Sie geraucht: \_\_\_ Jahre

- seit wie vielen Jahren sind Sie „Exraucher“: \_\_\_ Jahren

4. Wie oft trinken Sie im Durchschnitt Alkohol?

- täglich  5- 6x pro Woche  3- 4x pro Woche  1- 2x pro Woche  
 selten  nie

5. Wenn Sie Alkohol trinken, wie viel Alkohol trinken Sie dann im Durchschnitt zu einer Gelegenheit?

- 0,5 l Bier à 5 % Alkohol: 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----

- 0,2 l Wein/ Sekt à 10 % Alkohol: 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----

- 0,02 dl Spirituosen à 40 % Alkohol: 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----

- [ im Speziellen KORN ( Angabe in Gläsern ) ]:  1- 5  6- 10  11- 20  
 21- 30  
 1 Flasche  2 Flaschen  
 gar nicht

- andere Alkoholika ( bitte angeben ): \_\_\_\_\_

6. Welchen Schulabschluss haben Sie?

- Hauptschule  Realschule  Abitur/ Fachhochschulreife  kein Abschluss

7. Welche abgeschlossene Berufsausbildung haben Sie?

- Studium  Lehre  keine Ausbildung

8. Welchen Beruf üben Sie aus ( bitte angeben ): \_\_\_\_\_

- falls zur Zeit ohne Arbeit:  zur Zeit keine Arbeit  berentet  
 vorzeitig berentet

9. a) Leiden Sie gelegentlich unter Symptomen im Bereich des Bauchraumes?

ja  nein

b) falls „ja“, spezifizieren Sie diese bitte und geben Sie eine Aussage zu Häufigkeit und Intensität durch entsprechende Markierung:

Übelkeit:  selten  gelegentlich  fast täglich  täglich  
 wenig  mittlere Intensität  stark

Schmerzen:  selten  gelegentlich  fast täglich  täglich  
( Mittelbauch )  wenig  mittlere Intensität  stark

Erbrechen:  selten  gelegentlich  fast täglich  täglich  
 wenig  mittlere Intensität  stark

Völlegefühl:  selten  gelegentlich  fast täglich  täglich  
 wenig  mittlere Intensität  stark

10. Wurden Sie schon mal endoskopisch ( Magenspiegelung ) untersucht?

ja  nein

falls „ja“, wurde bei Ihnen eine der folgenden Diagnosen gestellt:

- Magengeschwür  Zwölffingerdarmgeschwür  
 Magenentzündung  
 Speiseröhrenentzündung  andere: \_\_\_\_\_

11. Wurden Sie bereits am Magen operiert?

ja  nein

falls „ja“, wann und warum: \_\_\_\_\_

---

12. Nehmen Sie in den letzten vier Wochen Medikamente wegen Magenbeschwerden ein?

ja  nein

falls „ja“, bitte benennen: \_\_\_\_\_

13. Haben Sie in den letzten vier Wochen Antibiotika eingenommen?

ja  nein

14. Wie viele Mahlzeiten nehmen Sie im Schnitt täglich zu sich?

1x pro Tag  2x pro Tag  3x pro Tag  4x pro Tag  
 5x pro Tag  unregelmäßig

15. Wie häufig essen Sie im Schnitt Fleisch oder Fleischprodukte?

mehrmals täglich  mindestens einmal täglich  mehrmals pro Woche  
 ein- bis zweimal pro Woche  seltener  nie

16. Wie häufig essen Sie frisches Obst, ausgedrückt als z.B. ein Stück Obst ( Apfel, etc. ) bzw. eine Portion ( Erdbeeren, etc. )?

mehrmals täglich  mindestens einmal täglich  mehrmals pro Woche  
 ein- bis zweimal pro Woche  seltener  nie

17. Wie häufig essen Sie Gemüse?

mehrmals täglich  mindestens einmal täglich  mehrmals pro Woche  
 ein- bis zweimal pro Woche  seltener  nie

18. Wie häufig essen Sie Süßigkeiten?

mehrmals täglich  mindestens einmal täglich  mehrmals pro Woche  
 ein- bis zweimal pro Woche  seltener  nie

19. a) Trinken Sie Kaffee?

ja  nein

b) Wie viele Tassen Kaffee trinken Sie im Durchschnitt pro Tag:\_\_\_ Tassen pro Tag

( Anmerkung: auch bezeichnet als „ Kaffeekonsum pro Tag “ )

20. a) Trinken Sie Tee?

ja  nein

b) Wie viele Tassen Tee trinken Sie im Durchschnitt pro Tag:\_\_\_ Tassen pro Tag

21. a) Wie viele Geschwister haben/ hatten Sie?

keine  eins  zwei  drei  vier  fünf  sechs  
 sieben  acht  mehr

b) Sind Magenerkrankungen in Ihrer Familie bekannt?

ja  nein

22. Wie viele Personen wohnen in Ihrem Haushalt?

eine  zwei  drei  vier  fünf  sechs  
 sieben  acht  mehr

23. Haben Sie Haustiere?

ja  nein

falls „ja“:  Hund  Katze  Kaninchen/ Hase  Meerschweinchen

Wellensittich/ andere Vögel  andere:\_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Kooperation und Bereitschaft mir zur Verfügung zu stehen!!!

## 9. Abkürzungsverzeichnis

AUC60	Prozentanteil unterhalb der <sup>13</sup> C- Exkretionskurve über 60 Minuten
ADH	Alkohol <b>de</b> hydrogenase
BMI	<b>B</b> ody- <b>M</b> ass- <b>I</b> ndex
bzw.	<b>b</b> eziehungsweise
<sup>13</sup> C oder C13	<b>K</b> ohlenstoff 13 markiert
cm	<b>C</b> entimeter
Cmax	maximale prozentuale <sup>13</sup> C- Exkretion pro Stunde
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub>	Kohlenstoff 13 markiertes Kohlendioxid
d	Tag ( englisch: „ <b>d</b> ay “ )
d.h.	<b>d</b> as <b>h</b> eißt
dl	<b>D</b> eziliter
DOB	<b>d</b> elta <b>o</b> ver <b>b</b> aseline
etc.	<b>e</b> tcetera
g	<b>G</b> ramm
GERD	<b>g</b> astro <b>e</b> sophageal <b>r</b> eflux <b>d</b> isease
GERD- HRQL	<b>g</b> astro <b>e</b> sophageal <b>r</b> eflux <b>d</b> isease- <b>h</b> ealth <b>r</b> elated <b>q</b> uality of life
h	Stunde ( englisch: „ <b>h</b> our “ )
H <sub>2</sub> O	Wasser ( chemische Schreibweise )
Hp oder H.p.	<b>H</b> elicobacter <b>p</b> ylori
hPa	<b>H</b> ekto <b>p</b> ascal
kg	<b>K</b> ilogramm
l	<b>L</b> iter
LES	low <b>e</b> r <b>e</b> sophageal <b>s</b> phincter
m <sup>2</sup>	Quadrat <b>m</b> eter
MALT	<b>m</b> ucosa associated <b>l</b> ymphoid <b>t</b> issue
mbar	<b>M</b> illib <b>a</b> r
mg	<b>M</b> illig <b>r</b> amm
min.	<b>M</b> inute
ml	<b>M</b> illiliter
mmHg	<b>M</b> illimeter Quecksilbersäule



---

n	Anzahl, Fallzahl
NH <sub>3</sub>	Ammoniak ( chemische Schreibweise )
ns	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz
s	Sekunde
SPSS	Statistical <b>P</b> ackage for the <b>S</b> ocial <b>S</b> ciences
Tmax	Zeitdauer der maximalen 13C- Exkretion pro Stunde
u.a.	<b>u</b> nter <b>a</b> nderem
VacA	<b>v</b> akuolisierendes Zytotoxin
v. Chr.	vor <b>C</b> hristus
vs	<b>v</b> ersus
WHO	<b>w</b> orld <b>h</b> ealth <b>o</b> rganization
z. B.	zum <b>B</b> eispiel
♂	Symbol für „ männlich “
♀	Symbol für „ weiblich “
%	Symbol für „ Prozent “

---

## 10. Danksagung

Zu allererst und im Besonderen möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder für Ihre Unterstützung und Ihre motivierenden Worte während der Arbeit ganz herzlich bedanken. Ein Dank gilt auch dem stetigen Interesse meiner Freunde am Werdegang der Arbeit, was mich insbesondere in der Endphase der Fertigstellung angetrieben hat.

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. N. Homann als meinem „Doktorvater“ für sein Interesse an der Entstehung dieser Arbeit, für seine hilfreichen Ratschläge, seinem persönlichen Engagement sowie seiner aufrechten und aufbauenden Worte in schwierigen Phasen, die zum Gelingen dieser Arbeit ein Wesentliches beigetragen haben.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Ludwig für die Überlassung des Themas, der verantwortlichen Leitung der Studie und dem Bereitstellen der Mittel zur Durchführung der Arbeit.

Ebenso sei Herrn Prof. Dr. med. H. L. Fehm, dem Direktor der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck sowie seinem Nachfolger, Herrn Prof. Dr. med. H. Lehnert, gedankt.

Dankend erwähnen möchte ich Frau Dr. rer. biol. hum. I. R. König für ihre sachkundige und tatkräftige Unterstützung bei der Erfassung sämtlicher statistischer Daten.

Betonend erwähnen und bedanken möchte ich mich bei Frau A. Öldorp, Frau A. Blessin und Frau H. Schlichting für Ihre hilfreiche Zusammenarbeit im Laborbereich, Ihrem zusätzlichen Fleiß und der vermehrten Inanspruchnahme.

---

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Stephan Bornhardt

Anschrift: Mastbruch 5  
D- 38126 Braunschweig

Geburtsdatum: 27. Juli 1976

Geburtsort: Braunschweig

Familienstand: ledig

Eltern: Rolfjürgen Bornhardt, geb. am 06.03.1945, Apotheker  
Ute Bornhardt- Späde, geb. am 14.02.1945,  
Steuerbevollmächtigte

Geschwister: Zwillingbruder Andreas, Apotheker

### Schulbildung

1983- Juni 1987 Grundschule Braunschweig- Gliesmarode

1987- August 1989 Orientierungsstufe Braunschweig- Querum

1989- Mai 1996 Gymnasium Neue Oberschule Braunschweig

Mai 1996 Allgemeine Hochschulreife mit der Note 3,0

## **Bundeswehrdienst**

01.Juli 1996- 30. April 1997      Ausbildung zum Sanitätssoldaten in Hildesheim  
mit den Lehrgängen:  
- Allgemeine Grundausbildung mit Sanitätslehrgang I  
  ( Erste Hilfe- Lehrgang )  
- Kraftfahrgrundausbildung Klasse C- 7,5  
- Funkgerätebedienerausbildung

## **Hochschulstudium**

Oktober 1997                      Beginn des Studiums für Humanmedizin an der  
Universität zu Lübeck

März 2000                         Ärztliche Vorprüfung

April 2001                         1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität  
zu Lübeck

April 2003                         2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität  
zu Lübeck

November 2004                    3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität  
zu Lübeck

## **Famulaturen**

21.08.- 03.09.2000      Radiologie ( Praxis ), Braunschweig

11.09.- 01.10.2000      Unfallchirurgie, Städtisches Klinikum Braunschweig

13.08.- 09.09.2001      Innere Medizin, Herzogin- Elisabeth- Hospital, Braunschweig

---

25.02.- 10.03.2002	Neurochirurgie, Städtisches Klinikum Braunschweig
12.08.- 23.08.2002	Orthopädie ( Praxis ), Wiesbaden
26.08.- 06.09.2002	Innere Medizin ( Praxis ), Braunschweig
16.09.- 12.10.2002	Anästhesie, Krankenhaus Marienstift Braunschweig

### **Praktisches Jahr**

August- November 2003	Innere Medizin, Universität zu Lübeck
Dezember- März 2004	Chirurgie, Universität zu Lübeck
März- Juni 2004	Orthopädie, Universität zu Lübeck

### **Promotion**

Frühling 2001 Beginn der Doktorarbeit mit dem Thema „ Die Wechselwirkung von Helicobacter pylori und Alkohol mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit “ an der Klinik für Gastroenterologie der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck

### **Aerztliche Tätigkeit**

01.08.2005- 31.07.2006	Beginn der beruflichen Tätigkeit am Kantonsspital Winterthur (CH) in der orthopädischen Chirurgie unter der Leitung von Dr. med. Balz Isler.
01.06.(überlappend)- 30.09.2006	Assistenzarzt in der Praxis Dr. med. Erica Lamprecht, Spezialärztin FMH für Orthopädische Chirurgie (Kinder- und Fussorthopädie)

- 
- 01.10.2006- 31.01.2008      Assistenzarzt der Klinik für Chirurgie am Kantonsspital Winterthur (CH) unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Decurtins (im Team der Traumatologie/ Unfallchirurgie).
- seit 01.02.2008              Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie am Herzogin-Elisabeth- Hospital in Braunschweig unter der Leitung von Chefarzt Prof. Dr. med. K.- D.- Heller.

---

## 12. Veröffentlichung

Mai 2004      Veröffentlichung eines Posters auf dem Ärztekongress in New Orleans mit dem Titel „The Interaction of Alcohol, Helicobacter pylori and GERD“.  
Vorgelegt von Homann N, Bornhardt S, Ludwig D.