

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Interdisziplinäre Endoskopie

Direktor: Professor Dr. med. Thomas Rösch

Qualitätssicherung der endoskopischen Überwachung des Barrettösophagus´

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Björn-Sigurd Buchweitz
aus Berlin

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.06.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. M. Anders

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. T. Rösch

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. M. Vieth

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1 Definitionen im Rahmen des Barrettösophagus´	- 1 -
1.2 Pathogenese und Ätiologie	- 2 -
1.3 Epidemiologie	- 4 -
1.4 Risikofaktoren	- 5 -
1.5 Klinik	- 7 -
1.6 Entstehung des Adenokarzinoms	- 7 -
1.7 Überwachung	- 8 -
1.8 Therapie	- 10 -
2. Ziele dieser Arbeit	- 13 -
3. Material und Methoden	- 14 -
3.1 Beschreibung der Studie	- 14 -
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	- 16 -
3.3 Teilnehmende Arztpraxen und Patienten	- 16 -
3.4 Los-Angeles-Klassifikation	- 17 -
3.5 Prag-Klassifikation	- 17 -
3.6 Ethik	- 18 -
3.7 Verwendete Software	- 18 -
4. Ergebnisse	- 19 -
4.1 Anamnese und Klinik	- 19 -
4.1.1 Patientenkollektiv	- 19 -
4.1.2 Sodbrennen	- 21 -
4.1.3 Body-Mass-Index	- 22 -
4.1.4 Protonenpumpenhemmer/H ₂ -Antihistaminika	- 23 -
4.1.5 Acetylsalicylsäure	- 25 -
4.1.6 Nichtsteroidale Antiphlogistika	- 26 -
4.1.7 Statine	- 28 -
4.2 Endoskopische Befunde	- 29 -
4.2.1 Hiatushernien	- 29 -

4.2.2	Refluxösophagitis -----	31 -
4.2.3	Ausdehnung der Barrettmetaplasien -----	33 -
4.2.4	Probeentnahmen-----	36 -
4.3	Verlaufsdokumentation der Barrettmetaplasien-----	38 -
4.3.1	Eingangsuntersuchungen -----	39 -
4.3.2	Verlaufsuntersuchungen-----	41 -
4.3.3	Befundsentwicklungen im Verlauf-----	43 -
5.	Diskussion-----	45 -
6.	Zusammenfassung -----	52 -
7.	Abkürzungsverzeichnis -----	54 -
8.	Literaturverzeichnis -----	55 -
9.	Abbildungsverzeichnis-----	62 -
10.	Tabellenverzeichnis-----	63 -
11.	Danksagung -----	64 -
12.	Lebenslauf -----	65 -
13.	Eidesstattliche Erklärung-----	66 -
14.	Anhang -----	67 -

1. Einleitung

Der Barrettösophagus (BÖ) und das Adenokarzinom der Speiseröhre gelten als Komplikationen einer chronischen Säureexposition des unteren Ösophagus´ im Rahmen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD). Die Inzidenz des Adenokarzinom in westlichen Ländern hat seit den frühen 1970er Jahren stetig zugenommen und sich seitdem in den USA in allen Bevölkerungsgruppen etwa vervierfacht (1). Interessant ist dabei, dass nahezu alle Daten zu Inzidenz und Prävalenz von Neoplasien, die aus einem BÖ hervorgehen, aus Studien von Zuweisungszentren und aus retrospektiven Studien stammen (2; 3; 4; 5; 6). Daten aus prospektiven Studien aus dem ambulanten Bereich liegen dagegen nicht vor. Gleichzeitig ist bisher noch nicht prospektiv bewiesen worden, ob die Überwachung eines BÖ gemäß den geltenden Leitlinien einen positiven Einfluss auf dessen Entwicklung hat (7).

Ziele der vorliegenden, prospektiven Studie sind daher, die Qualität der ambulanten Überwachung des BÖ im Allgemeinen und die Effektivität der leitliniengemäßen Überwachung eines BÖ im Speziellen zu ermitteln. Außerdem soll die Epidemiologie Barrett-assoziiierter-Neoplasien in niedergelassenen Arztpraxen untersucht werden.

1.1 Definitionen im Rahmen des Barrettösophagus´

Der *BÖ* erhielt seine Bezeichnung nach dem britischen Chirurgen Norman R. Barrett, der dieses Krankheitsbild 1950 erstmalig beschrieb (8; 9). Es handelt sich bei einem *BÖ* um eine Schleimhautauskleidung des unteren Ösophagus´ mit Zylinderepithel an Stelle des physiologisch vorkommenden mehrschichtig unverhornten Plattenepithels. Bei dieser Schleimhautmetaplasie von unverhorntem Plattenepithel in Zylinderepithel verlagert sich die Z-Linie, die den ösophagogastralen Schleimhautübergang darstellt, nach oral.

Erstreckt sich die Länge der Zylinderepithelmetaplasie von den proximalen Kardialfalten ausgehend nach oral auf 3 cm oder mehr, so spricht man von einem „*Long-Segment-Barrett*“ (LSB).

Beträgt die Länge des Zylinderepithels, mitsamt einer eventuell vorliegenden Epithelzunge weniger als 3 cm, liegt ein sogenannter „*Short-Segment-Barrett*“ vor (SSB).

Das Vorliegen einer endoskopisch unauffälligen Kardia mit histologischem Nachweis spezialisierter, intestinalisierter Zellen wurde lange Zeit als „*Ultrashort-Segment-Barrett*“ bezeichnet. Da es sich hierbei jedoch um eine Metaplasie gastraler und nicht ösophagealer Zellen, wie beim BÖ handelt, wurde der Begriff zugunsten der Bezeichnung „*Intestinale Metaplasie an der Kardia*“ verlassen.

Neben dem Nachweis von Zylinderepithel, ist für die histologische Diagnose eines BÖ noch der Nachweis von Becherzellen notwendig. Weiterhin können in der Barrettschleimhaut Enterozyten, schleimbildende Oberflächenepithelien oder Panethzellen vorkommen. Insgesamt ähnelt die Barrettmukosa meistens am ehesten einer inkompletten, intestinalen Metaplasie (10).

1.2 Pathogenese und Ätiologie

Zur Pathogenese des BÖ gibt es zwei verschiedene Theorien:

Die ältere Theorie geht von einem kongenitalen Ursprung aus. Diese Theorie der angeborenen Schleimhautveränderungen beruht darauf, dass der embryonale Ösophagus bis zur 17. Entwicklungswoche physiologisch mit Zylinderepithel ausgekleidet ist. Das Zylinderepithel wird anschließend von der Mitte der Speiseröhre ausgehend, in orale und aborale Richtung fortschreitend von Plattenepithel ersetzt. Vertreter dieser Theorie gehen davon aus, dass der plattenepitheliale Ersatz des ortsständigen Epithels nur unvollständig abläuft und folglich fetale zylinderepitheliale Überreste in der unteren Mukosa der Speiseröhre verbleiben. Erst mit der Entwicklung einer Hiatushernie oder dem Auftreten von gastroösophagealem Reflux im späteren Leben bilden sich Symptome aus (11; 12).

Die aktuelle Theorie geht davon aus, dass sich der BÖ im Verlauf einer GERD entwickelt. Physiologisch wird ein Rückfließen von saurem Magensaft in den Ösophagus durch verschiedene Mechanismen verhindert (s.u.). Werden diese

Mechanismen geschwächt, kann Magensäure retrograd in die distale Speiseröhre gelangen und eine Reizung des Plattenepithels verursachen. Im weiteren Verlauf kann ein solcher chronischer Rückfluss eine Entzündungsreaktion (Refluxösophagitis) hervorrufen, welche die Schleimhaut zerstört. Im Zuge einer dadurch bedingten Defektheilung wird das ortsständige Plattenepithel im Rahmen eines metaplastischen Prozesses durch widerstandsfähigeres Zylinderepithel ersetzt (13). Dieses Zylinderepithel entspricht in seiner Art einer spezialisierten intestinalen Metaplasie, weil es Becherzellen enthält, die physiologisch weder in der Speiseröhre noch im Magen vorkommen und somit eine Abnormität darstellen (14; 15).

Darüber hinaus kann ein Zylinderepithel vom Fundustyp mit Haupt- und Parietalzellen vorkommen, sowie vom Kardiatyp mit schleimsezernierenden Zellen. Es ist möglich, dass sich diese letzten beiden Zelltypen nicht von den physiologisch vorkommenden Kardial- und Funduszellen des Magens unterscheiden (14; 16).

Die Ätiologie der GERD umfasst mehrere Faktoren:

Eine GERD entsteht, wenn das Gleichgewicht zwischen schützenden Faktoren und der aggressiven Magensäure, die den wesentlichen schädigenden Faktor darstellt, in Richtung der Magensäure verschoben ist.

Die physiologische Barriere zwischen dem positiven intraabdominalen Druck und dem negativen intrathorakalen Druck stellt im Wesentlichen der untere Ösophagussphinkter (UÖS) dar, der im Ruhezustand kontrahiert ist und einen Reflux von Mageninhalt verhindert. Der Druck des UÖS wird außerdem durch die Zwerchfellschenkel verstärkt, die sich schlingenförmig um den Sphinkter anordnen. Weitere Schutzfaktoren sind die regelrechte Magenentleerung und die Selbstreinigungsfunktion der Speiseröhre durch eine koordinierte sekundäre Peristaltik, die durch chemische Reizung oder Distension ausgelöst wird.

Treten Störungen an einer oder mehreren dieser Stellen auf, wird ein Reflux begünstigt.

Die größte Rolle bei der Refluxentwicklung spielt die Insuffizienz des UÖS, die durch Manometrie nachgewiesen werden kann. Ursachen der Insuffizienz können ein reduzierter Ruhedruck, verminderte Kontraktionsantworten auf Stimulierung

oder eine inadäquate intermittierende physiologische Sphinkterrelaxation sein (17). Die Genese kann dabei primär unklar sein oder sekundär verstärkt werden durch Medikamente, wie β -Agonisten, Kalzium- oder α -Antagonisten, Schwangerschaft, Magenausgangsstenose oder exogene Faktoren, wie fettreiche Ernährung, Kaffee oder Alkohol (17; 18). Weiterhin kann der Druck des UÖS vermindert sein, wenn die Verstärkung der Zwerchfellschenkel durch eine Hiatushernie aufgehoben wird.

Funktionsstörungen des Magens, wie eine verzögerte Magenentleerung, Magendilatation oder eine Überproduktion von Magensäure können durch Erhöhung des intragastralen Drucks zu vermehrtem Reflux führen.

Außerdem kann eine gestörte ösophageale Selbstreinigung durch unkoordiniert ablaufende sekundäre Peristaltik zu einer verlängerten Exposition von regurgitiertem Mageninhalt in der Speiseröhre führen (17; 19).

Eine weitere Rolle in der Entstehung des BÖ wird den Gallensäuren zugesprochen, die sowohl in Verbindung mit Magensäure als auch einzeln zu einer Exazerbation eines bestehenden ösophagealen Schleimhautschadens führen können (20). Der Mechanismus bezieht, neben der Ausbildung einer chronischen Entzündungsreaktion, die Induktion der Cyclooxygenase-2-Expression (COX-2) mit ein, die für das Überleben der Zellen von Bedeutung ist (15).

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des Adenokarzinom hat in westlichen Ländern seit den 1970er Jahren rapide zugenommen (21; 22; 23).

In den USA ist das Adenokarzinom bei der männlichen, weißen Bevölkerung bereits häufiger als das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (21; 24).

Eine Zunahme des Adenokarzinoms konnte auch für Deutschland nachgewiesen werden. Unter der männlichen Bevölkerung im Saarland stieg die Inzidenz in den Jahren 1986-1997 um 432% und in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen von 1977-1998 um 248%. Dabei liegen die Rate an Frühkarzinomen sowie die Fünf-Jahres-Überlebensrate beim Ösophaguskarzinom unter 10% (25).

Als wesentlicher Faktor bei der Karzinomentstehung gilt der BÖ. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz des Adenokarzinoms bei Patienten mit BÖ um das 30-125-fache höher (26; 27).

Die Prävalenz des BÖ bei Patienten, die wegen Refluxbeschwerden endoskopiert werden beträgt 4,4–11% (28; 29; 30). Bei Personen hispanischen Ursprungs konnte eine minimale Prävalenz von 1,7% nachgewiesen werden (28).

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung eines BÖ beträgt 55–63 Jahre (14; 31).

Es findet eine deutliche Zunahme mit dem Alter statt. Die Inzidenz steigert sich von 2 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen im Alter von 21–30 Jahren bis zu einem Gipfel von 31 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen im Alter von 61–70 Jahren. Dabei ist die jährliche Inzidenz bei Männern fast doppelt so hoch wie bei Frauen und bei Menschen weißer Hautfarbe deutlich höher als bei Personen anderer Hautfarbe und Ethnie (32).

Es wird angenommen, dass zwischen der Entstehung eines BÖ und dessen klinischer Auffälligkeit 20 Jahre vergehen (31).

Weiterhin wird vermutet, dass viele Fälle unbemerkt verlaufen, weil Symptome entweder nicht vorhanden sind oder nicht ernst genommen werden und deswegen eine ärztliche Konsultation nicht stattfindet. Diese Fälle verlaufen dann unbemerkt, bis eine Endoskopie wegen anderer Ursachen durchgeführt wird (14).

1.4 Risikofaktoren

Es gibt mehrere bekannte Faktoren, die zur Ausbildung einer GERD führen können und in verschiedenen Studien belegt wurden.

So konnten Assoziationen mit der Entstehung einer GERD für Adipositas (BMI >25 kg/m²), Nikotinkonsum, das männliche Geschlecht und einem Lebensalter >50 Jahren nachgewiesen werden (33; 34; 35).

Weiterhin gilt ein höheres Risiko für die Entstehung eines BÖ für weiße im Gegensatz zu dunkelhäutigen Personen oder zu Personen hispanischen Ursprungs (28; 32).

Begünstigende Faktoren stellen außerdem die Zufuhr von Alkohol (v.a. von hochprozentigem Alkohol), fetthaltiger Nahrung und Süßspeisen dar, was jeweils zur Erschlaffung des UÖS führen kann. Stark saure Fruchtsäfte und Speisen führen darüber hinaus zu einer direkten Schädigung der Ösophagusschleimhaut. Eine nächtliche horizontale Körperlage oder die Erhöhung des intraabdominellen Drucks durch beengende Kleidung wurden bisher nicht als Risikofaktoren wissenschaftlich nachgewiesen und basieren eher auf ärztlicher Empirie (17).

Der rapide Anstieg des Adenokarzinoms lässt an externe Risikofaktoren denken, die bislang jedoch unzureichend aufgedeckt zu sein scheinen.

Ebenso wie für die GERD konnten als Risikofaktoren für die Ausbildung eines Adenokarzinoms das männliche Geschlecht, ein hohes Lebensalter, Nikotinkonsum und ein BMI >25 kg/m² identifiziert werden (36; 37; 38).

Als wichtigster bekannter Risikofaktor gilt jedoch der bestehende BÖ (39; 40).

Dabei sind die entscheidenden Merkmale für die Entartung die Länge des BÖ (je länger der BÖ, desto höher das Karzinomrisiko), das Vorliegen einer Erosion oder eines Ulcus' in der Barrettschleimhaut und der Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie (IN) (40).

Ein protektiver Einfluss auf die Entwicklung einer GERD und deren Komplikationen wird einer Infektion mit *Helicobacter pylori* (HP) zugeschrieben (41). Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf der atrophischen Gastritis, die durch die Infektion ausgelöst wird. Aus der Gastritis resultiert eine verminderte Salzsäureabsonderung (Hypochlorhydrie), die mit einer geringeren Exposition des unteren Ösophagus mit Magensäure einhergeht (42; 43). Bisher wird dieser Effekt jedoch überwiegend in östlichen und fernöstlichen Ländern beobachtet, vermutlich wegen der dortigen höheren Prävalenz von HP-Infektionen (42; 44).

Ein weiterer schützender Effekt wird einer regelmäßigen Einnahme von Aspirin (Acetylsalicylsäure, ASS) und anderen Nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) zugesprochen (45; 46; 47; 48). Die protektive Wirkung wird hier über die Hemmung der COX-2 mitsamt deren vermittelten Entzündungspfadern vermittelt.

Weiterhin kann durch Einnahme von Statinen die Expression von COX-2 vermindert werden, was ebenfalls zu einer Verminderung der Entzündungsreaktionen führt. Darüber hinaus können Statine die Apoptose in

verschiedenen Tumoren induzieren, was der Karzinogenese des Adenokarzinoms der Speiseröhre entgegenwirken könnte (49; 50).

1.5 Klinik

Der BÖ stellt eine Komplikation der GERD dar und besitzt keine eigenständigen spezifischen Symptome. Vielmehr präsentiert sich in erster Linie die Symptomatik der GERD, die an einen BÖ denken lassen muss. Sodbrennen und Regurgitation bilden dabei die klassischen Leitsymptome. Beide treten besonders nach der Nahrungsaufnahme, im flachen Liegen und beim Vornüberbeugen auf (51; 18).

Weitere ösophageale Symptome können sich in Form von Dysphagie, retrosternalen oder epigastrischen Schmerzen und Erbrechen äußern (18).

Als extraösophageale Symptome sind pulmonale Erscheinungen, wie Bronchitis, Bronchopneumonie nach Aspiration oder asthmoide Beschwerden möglich sowie Beschwerden aus dem HNO-Bereich, wie Laryngitis, Pharyngitis, Globusgefühl oder chronischer Husten (52; 53).

Allgemein gilt jedoch, dass zwischen der Stärke der Beschwerden und der Ausprägung des endoskopischen Befunds keinerlei Korrelation bestehen muss (54). So können ein BÖ wegen der Auskleidung mit widerstandsfähigem Zylinderepithel oder gar ein Adenokarzinom auch symptomlos bleiben (52; 55).

1.6 Entstehung des Adenokarzinoms

Das Adenokarzinom geht aus dem BÖ hervor, der bislang den wichtigsten bekannten Risikofaktor darstellt und als Präkanzerose gilt (39; 56; 57). Die Inzidenz des Adenokarzinoms ist in den letzten drei Jahrzehnten so sehr angestiegen, wie bei keinem anderen Malignom (57). Betroffen ist davon vor allem die Bevölkerung westlicher Länder. So existiert eine maximale Rate an Adenokarzinomen im Vereinigten Königreich (UK) und eine maximalen Zunahme der Inzidenz in Burgund und im Oberelsass in Frankreich (23). Außerdem stieg in diesem Zeitraum die Inzidenz unter der weißen Bevölkerung der USA um das Fünffache an (58; 1).

Die Entwicklung der malignen Entartung verläuft über die Stufen der Metaplasie und der intraepithelialen Neoplasie (IN) zum Adenokarzinom (Metaplasie-Dysplasie-Adenokarzinom-Sequenz) (10; 15; 59).

Auf Stammzellschicht geht die Karzinomentstehung mit einer Reihe von genetischen Veränderungen einher. Im Zuge der Entwicklung kommt es zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wie P53 (das normalerweise eine Zellteilung von Zellen mit DNA-Schäden verhindert, indem es die Apoptose induziert) oder P16 (das den normalen Übergang durch die G1- in die S-Phase des Zellzyklus reguliert) und/oder zur Aktivierung von Protoonkogenen, wie c-erbB-2 (10; 15; 60). Solche Veränderungen ermöglichen den mutierten Zellen Vorteile im Wachstum und im Überleben. Auf diese Weise können sie hyperproliferieren und sich genetisch weiterverändern, wodurch ein autonomes Wachstum entsteht. Im weiteren Verlauf können sich ein Karzinom und Metastasen entwickeln, wenn die DNA soweit verändert wurde, dass die betroffenen Zellen benachbartes Gewebe infiltrieren und sich anschließend an unnatürlichen Lokalisationen weitervermehren.

Auf dem Weg zum Karzinom verursachen die genetischen Veränderungen der Zellen jedoch häufig bereits in früheren Stadien Veränderungen, die histopathologisch als IN erkannt werden können. Je nach Ausmaß der Veränderungen, kann die IN als niedriggradig (LGIN [low-grade]) oder hochgradig (HGIN [high-grade]) eingestuft werden (14), wobei das Entartungsrisiko mit der Länge des BÖ korreliert (2; 61).

1.7 Überwachung

Die Diagnose eines BÖ basiert zum Einen auf einer endoskopischen Untersuchung des Patienten und zum Anderen auf einer histopathologischen Untersuchung von entnommenem Gewebe (10).

Ist die Diagnose eines BÖ gestellt, bedarf es wegen der Gefahr der malignen Entartung einer regelmäßigen endoskopisch-bioptischen Überwachung, um eine IN oder ein Frühkarzinom frühzeitig erkennen und Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können (61). Die verbesserte Überlebensrate von Patienten, die sich

einem Überwachungsprogramm unterzogen haben, konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden (62; 63; 64).

Als gängiger Standard für die Überwachung gilt das Verfahren der Vier-Quadranten-Biopsie mit zusätzlichen Probeentnahmen aus makroskopisch suspekten Arealen (65; 66). Um neoplastische Läsionen sichtbar und einer gezielten Biopsie zugänglich zu machen, steht das Narrow-Band-Imaging (NBI) zur Verfügung. Diesem Verfahren liegt eine Farbfiltertechnik zugrunde, die das visuelle Licht in blaues (geringste Eindringtiefe), grünes und rotes (höchste Eindringtiefe) Licht trennt. Weiterhin wird durch spezielle Filter das Farbspektrum eingeeengt und in Richtung des kurzwelligeren blauen Lichts verschoben. Blaues Licht liefert durch seine geringe Eindringtiefe ein kontrastreiches Bild der Schleimhaut, wodurch eine gute Beurteilung auffälliger Läsionen möglich ist (67). Zu beachten ist, dass ein aktives Entzündungsgeschehen des Ösophagus eine Abgrenzung zu einer IN erschwert, weswegen eine Überwachung nur im entzündungsfreien Zustand erfolgen sollte (66).

Das Intervall, nach dem die Überwachungen stattfinden sollen, wird durch den Grad der IN vorgegeben. Das Komitee des *“American College of Gastroenterology“* hat dafür eine Leitlinie herausgegeben:

- 1) Patienten mit BÖ, die in zwei aufeinanderfolgenden Endoskopien keine IN aufweisen, sollten einem Überwachungsintervall von drei Jahren unterliegen.
- 2) Patienten mit einer LGIN als höchstem Grad der Entartung - nach wiederholter Endoskopie mit mehreren Biopsien im Areal der IN - sollten einer jährlichen Überwachung unterliegen.
- 3) Patienten mit einer HGIN sollten einer Kontrollendoskopie zum Ausschluss eines Adenokarzinoms unterzogen werden; ggf. mit gleichzeitiger endoskopischer Mukosaresektion (EMR).

Nach Entnahme von mehreren Biopsien sollte der Befund pathologisch untermauert werden. Eine fokale IN sollte einem Überwachungsintervall von drei Monaten unterliegen, wohingegen bei einer multifokalen IN eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden sollte (61) (Tab. 1).

<i>Grad der IN</i>	<i>Karzinomrisiko in %</i>	<i>Überwachungsintervall</i>
Keine	2%	Nach 2 ÖGDs ohne IN <i>alle 3 Jahre</i>
Low-grade	7%	Nach wiederholter ÖGD mit vielen Biopsien <i>jährlich</i> , bis keine IN mehr nachgewiesen wird
High-grade	22%	Nach wiederholter ÖGD zum Ausschluss eines Adenokarzinoms und Bestätigung durch spezialisierten Pathologen: Fokale IN: endoskopische Überwachung <i>alle 3 Monate</i> Multifokale IN: chirurgische Intervention Unregelmäßige Mukosa: EMR

Tabelle 1: Leitlinien der Überwachung und der Therapie des Barrettösophagus des American College of Gastroenterology

1.8 Therapie

Um einen BÖ adäquat zu therapieren, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung.

Grundsätzlich ist anzustreben, den Magensäurereflux gering zu halten oder ganz zu vermeiden, um die chronische Säureexposition der Speiseröhre gar nicht erst entstehen zu lassen. An erster Stelle stehen hierfür *Allgemeinmaßnahmen* zur Verfügung, die sich vor allem auf Änderungen des Lebensstils beziehen. Alkohol, Nikotin, fettreiche Nahrungsmittel und Süßspeisen sollten gemieden werden, weil diese Stoffe den Druck des UÖS senken und somit refluxfördernd wirken. Ebenfalls sind saure Speisen und Getränke zu vermeiden, weil diese eine direkte Schädigung der Ösophagusschleimhaut bewirken (17; 68). Darüber hinaus sollte ein BMI <25 kg/m² angestrebt werden (35).

Reichen die allgemeinen Maßnahmen nicht aus, ist zusätzlich eine *medikamentöse Therapie* anzuraten. Den Hauptpfeiler bilden an dieser Stelle die Protonenpumpenhemmer (PPI) (69; 70; 71), weil sie die Säureproduktion im

Magen von allen Medikamenten am stärksten reduzieren. So wird bei bestehender Refluxsymptomatik die Exposition der Speiseröhrenschleimhaut mit dem sauren Magensaft vermindert und die schädigende Wirkung reduziert. Weiterhin wird durch die effektive Säuresuppression die Zellproliferationsrate im BÖ gesenkt und die Zelldifferenzierung gesteigert. Auf diese Weise wird der Entstehung von IN und Adenokarzinomen entgegengesteuert (72). Um das Risiko einer möglichen Malignitätsentwicklung zu verringern, kann auch symptomlosen Patienten mit BÖ zu einer Langzeittherapie mit PPI geraten werden (73).

Eine weitere Medikamentengruppe zur Reduzierung der Magensäure sind H₂-Antihistaminika, die gegenüber den PPIs jedoch eine geringere antisekretorische Potenz aufweisen und deswegen an therapeutischer Bedeutung verloren haben (74; 71).

So effektiv die medikamentöse Behandlung der GERD und des BÖ ist, bleibt sie dennoch eine symptomatische Therapie, nach deren Absetzen es nicht selten zu Rezidiven kommt (70). Als kausale Therapie bietet sich als *chirurgische Maßnahme* eine Fundoplikation an, bei der der Magenfundus manschettenartig partiell oder komplett um den unteren Ösophagus geschlungen wird. Für beide Varianten konnte in 90% der Fälle eine Verbesserung der Symptomatik über fünf Jahre und darüber hinaus festgestellt werden (75; 76). Ziel der chirurgischen Therapie ist die Druckerhöhung des UÖS und damit die Rekonstruktion des gastroösophagealen Übergangs. Ob eine Fundoplikation die Entstehung einer IN oder eines Adenokarzinoms verhindert, ist allerdings noch nicht geklärt, weswegen auch nach operativer Therapie weiterhin endoskopische Kontrollen notwendig sind (10).

Liegt bereits eine lokalisierte IN oder ein Frühkarzinom vor, stellt die *EMR* eine Möglichkeit der Diagnose und der Therapie dar (10). Bei diesem Verfahren wird das auffällige Areal durch Koagulationsmarken markiert, mit einer Schlinge gefasst und mit physiologischer Kochsalzlösung und Adrenalin unterspritzt, damit es sich von der Muscularis propria abhebt (lifting sign). Anschließend kann die Läsion mittels Schlinge, Kappe oder Ligaturtechnik abgelöst werden (77). Dieses Verfahren stellt eine wenig invasive Methode dar und scheint mit geringerer Morbidität und Mortalität einherzugehen als eine partielle Ösophagusresektion. Weiterhin ermöglicht sie dem Pathologen eine Untersuchung des Resektats auf Invasionsstiefe, Lymphgefäßbefall und Differenzierungsgrad (78).

Als Therapiemöglichkeit bei hochgradigen IN und Frühkarzinomen existiert die *photodynamische Therapie (PDT)* (10). Sie basiert auf einer lichtinduzierten Aktivierung einer systemisch verabreichten lichtempfindlichen Substanz (z.B. 5-Aminolävulinsäure). Diese Substanz erzeugt in Gegenwart von Sauerstoff hochreaktive Sauerstoffspezies, die einerseits direkt zytotoxisch wirken und andererseits indirekt Tumorgewebe vernichten, indem sie dessen Gefäßversorgung zerstören (79).

Unter *ablativen Verfahren* versteht man die interventionelle Entfernung neoplastischen Gewebes. In der Therapie des BÖ und dessen neoplastischen Veränderungen werden beispielsweise die Radiofrequenz-Ablation und die Argon-Plasma-Koagulation verwendet. Bei diesen Verfahren wird die nötige Energie für die Schleimhautkoagulation entweder mit Hilfe eines Katheters in direkten Kontakt mit der Barrettschleimhaut gebracht (Radiofrequenz-Ablation) (80) oder durch ionisiertes Argongas auf das Gewebe übertragen. Unter einer kontinuierlichen PPI-Therapie oder nach Fundoplikation ist durch diese Verfahren eine komplette Eradizierung einer IN möglich (81; 82).

2. Ziele dieser Arbeit

Diese Studie über die endoskopische Überwachung des BÖ verfolgt drei Ziele:

1) Erstellen eines Langzeit-follow-ups von Patienten mit BÖ im ambulanten Bereich

Die bislang veröffentlichten Daten über den Verlauf des BÖ stützen sich vor allem auf Studien retrospektiver Art und auf Studien aus Zuweisungszentren. Prospektive Daten über den Verlauf eines BÖ oder Daten aus dem ambulanten Bereich sind dagegen bisher nicht bekannt.

Daher ist es ein Ziel dieser Studie, durch eine Langzeitbeobachtung von Patienten mit BÖ Daten über den Verlauf des ambulant überwachten BÖ zu erhalten.

2) Aussagen über die Qualität der ambulanten Überwachung des BÖ gemäß den geltenden Leitlinien zu treffen

Bezüglich der Überwachung des BÖ gibt es Leitlinien, die sich auf die Durchführung der Endoskopie mitsamt Probengewinnung beziehen.

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist daher zu überprüfen, ob die leitliniengerechte Überwachung des BÖ im ambulanten Bereich gegeben ist.

3) Aussagen über die Inzidenz ambulant entwickelter Neoplasien und Adenokarzinome aus einem BÖ zu treffen

Den bisherigen Veröffentlichungen zufolge gilt, dass ein BÖ mit einer Erhöhung der malignen Entartung um das 30-125-fache gegenüber einem gesunden Ösophagus einhergeht (26; 27). Jedoch stammen diese Daten vor allem aus Studien, die in Zuweisungszentren erhoben wurden, wo vermehrt Patienten mit hohem Risiko oder bereits vorhandenen Läsionen zu erwarten sind.

Um zu überprüfen, ob sich diese Zahlen auf den ambulanten Bereich übertragen lassen, soll die Inzidenz ambulant entwickelter Neoplasien und Adenokarzinome untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Studie

Grundlage für diese Arbeit bildet eine Studie über die Qualitätssicherung der endoskopische Überwachung des BÖ im niedergelassenen Bereich. Diese Studie wurde von der Berliner Charité in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (BNG) und unter Organisation der Firma "Factum" aus Offenbach im Jahr 2007 ins Leben gerufen.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Langzeitstudie, an der niedergelassene Gastroenterologen aus dem gesamten Bundesgebiet teilnehmen. Es wird angestrebt, an einer großen, nicht selektionierten Patientenzahl über vorerst fünf Jahre das Langzeitrisiko der malignen Entartung im Verlauf eines BÖ zu untersuchen und zu dokumentieren. In einer ersten Phase, auf die sich diese Arbeit bezieht, sollen vorzugsweise Ausgangsdaten zu den Patienten erhoben werden, um in einer zweiten Phase den Verlauf beobachten zu können. Darüber hinaus soll die Patientenzahl im folgenden Zyklus erhöht werden.

Um ein einheitliches Untersuchungsverfahren zu ermöglichen, erhielten die teilnehmenden Fachärzte Empfehlungen für ein Vorgehen nach Leitlinien.

Die Empfehlungen lauteten im Einzelnen:

- 1) Sorgfältige endoskopische Inspektion.
- 2) Gezielte Biopsie aller fokalen Läsionen (Erhabenheiten, Einsenkungen, Farb- oder Strukturveränderungen).
- 3) Anschließende Biopsien nach dem Vier-Quadranten-System.

Bei diesem Verfahren wird zwischen dem oberen Abschluss der Kardialfalten und der Z-Linie jeweils alle zwei Zentimeter eine Biopsie pro Quadrant (ein Viertel der gesamten Zirkumferenz) entnommen, so dass pro Zwei-Zentimeter-Ebene vier Gewebeproben gewonnen werden. Bei Barrettzungen von zwei Zentimeter Länge und mehr, wird zusätzlich eine Biopsie pro Quadrantenausdehnung alle zwei Zentimeter entnommen.

- 4) Korrekte Präanalytik.

Die entnommenen Biopsien einer Zirkumferenz werden in jeweils einem Gefäß und die Biopsien aus den einzelnen Barrettzungen ebenfalls in jeweils einem eigenen Gefäß aufbewahrt.

- 5) Versand der entnommenen Biopsien an das jeweils zuständige zentrale Institut für Pathologie in Berlin oder Bayreuth (s.u.).

Zusätzlich zu dieser Vorgehensweise werden mittels eines Fragebogens (s. Anhang) Daten zum jeweiligen Patienten erfasst. Neben allgemeinen Daten, wie Größe und Gewicht werden auch Angaben zu Risikofaktoren (Nikotinabusus), Symptomen (Sodbrennen) und Vorerkrankungen (HP-Infektion) erfragt.

Darüber hinaus wird die Einnahme von Medikamenten erfragt, die einerseits therapeutisch eingesetzt werden (PPI bzw. H₂-Antihistaminika) bzw. denen ein protektiver Effekt (ASS, NSAR, Statine) zugesprochen wird.

Im Verlauf dieser Studie soll nach einem positiven endoskopischen Initialbefund nach drei und sechs Jahren eine erneute Endoskopie durchgeführt werden, wobei der Verlauf dokumentiert wird.

Um eine einheitliche histopathologische Untersuchung zu ermöglichen, werden die Biopsate zentral auf zwei pathologische Institute in Berlin und Bayreuth aufgeteilt. Dabei wird das Bundesgebiet wie folgt unter den beiden Instituten aufgeteilt (Tab. 2):

<i>Bundesländer</i>	<i>Referenzpathologie</i>
Berlin und Brandenburg	Institut für Pathologie der Berliner Charité (PD Dr. M. Koch)
Restliche Bundesländer	Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth (PD Dr. M. Vieth)

Tabelle 2: Aufteilung des Bundesgebiets auf die zwei Referenzpathologien

Die Datendokumentation erfolgt einerseits dezentral in den einzelnen bundesweit verteilten Arztpraxen und andererseits in anonymisierter Form online über ein zentrales Barrettregister.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- 1) Männer und Frauen über 18 Jahre.
- 2) Alle Patienten mit histologisch gesichertem BÖ, unabhängig von der Länge der Metaplasie
- 3) Sowohl Patienten mit Erstdiagnose als auch solche mit bereits bekanntem BÖ (bei letzteren muss die letzte Untersuchung mindestens ein Jahr zurückliegen).
- 4) Schriftliches Einverständnis der Patienten.

Ausschlusskriterien:

- 1) Patienten mit kurzfristigen Wiederholungsuntersuchungen (<1 Jahr) wegen Läsionen oder IN.
- 2) Patienten mit Adenokarzinom bei der Erstdiagnose.
- 3) Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom in der Vorgeschichte.
- 4) Patienten mit allgemeinen Kontraindikationen, wie schweren Allgemeinerkrankungen oder Tumorleiden.

3.3 Teilnehmende Arztpraxen und Patienten

Bis zum 30.03.2009 gingen im Barrett-Register des BNG Teilnahmeverträge aus 75 Arztpraxen des gesamten Bundesgebietes ein. Aus 23 dieser 75 Arztpraxen wurden Dokumentationen über insgesamt 372 Patienten mit BÖ eingereicht. Davon konnten 294 Patienten auf Grund der Ein- und Ausschlusskriterien in diese Studie eingeschlossen werden.

3.4 Los-Angeles-Klassifikation

Zur endoskopischen Einschätzung der GERD und ihrer Komplikationen existieren verschiedene Modelle (z.B. Klassifikation nach Savary und Miller, MUSE-Klassifikation nach Armstrong). Für diese Studie wurde die Los-Angeles-Klassifikation (LA-Klassifikation) zur Einteilung herangezogen, die auf einem Symposium des World Congress of Gastroenterology in Los Angeles 1994 zum ersten Mal präsentiert wurde. Die LA-Klassifikation ordnet die Ausdehnung endoskopisch sichtbarer Schleimhautläsionen in die Schweregrade A–D ein, um sie auf diese Weise zu objektivieren (83; 84) (Tab. 3).

<i>Schweregrad</i>	<i>Makroskopische Merkmale</i>
A	Eine (oder mehrere) Mukosaläsionen <u>nicht länger</u> als 5 mm, sich nicht über die Spitzen zweier Mukosafalten erstreckend
B	Eine (oder mehrere) Mukosaläsionen <u>länger</u> als 5 mm, sich nicht über die Spitzen zweier Mukosafalten erstreckend
C	Eine (oder mehrere) Mukosaläsionen, die sich über die Spitzen zweier (oder mehrerer) Mukosafalten erstrecken aber weniger als 75% der Zirkumferenz einnehmen
D	Eine (oder mehrere) Mukosaläsionen, die mehr als 75% der Zirkumferenz einnehmen

Tabelle 3: Los-Angeles-Klassifikation zur Einteilung der GERD

3.5 Prag-Klassifikation

Zusätzlich zur LA-Klassifikation, findet bei dieser Studie die Prag-Klassifikation Anwendung. Sie dient der endoskopischen Objektivierung von Länge und Ausdehnung der Barrettschleimhaut. Benannt wurde sie nach dem Ort ihrer ersten Präsentation bei der United European Gastroenterology Week (UEGW) 2004 in Prag. Die Kriterien C und M der Prag-Klassifikation, geben die maximale zirkuläre und die maximale longitudinale Ausdehnung der Barrettschleimhaut in Zentimetern wider (Tab. 4).

<i>Kriterium</i>	<i>Aussage</i>
C	Maximale zirkuläre Ausdehnung
M	Maximale longitudinale Ausdehnung ("Barrettzunge")

Tabelle 4: Kriterien der Prag-Klassifikation zur Objektivierung eines Barrettösophagus

Beispiele:

- 1) C0M2: Beschreibt das Vorhandensein einer Barrettzunge von 2 cm bei fehlender zirkulärer Ausdehnung.
- 2) C6M14: Beschreibt eine zirkuläre Ausdehnung der Barrettschleimhaut von 6 cm mit einer bestehenden Barrettzunge von weiteren 8 cm und somit einer maximalen Länge von insgesamt 14 cm.

3.6 Ethik

Zur Genehmigung der Studiendurchführung wurde im Juni 2007 ein entsprechender Antrag bei der Ethikkommission der Berliner Charité gestellt, der durch die Erfüllung sämtlicher Auflagen ein positives Votum erhielt.

3.7 Verwendete Software

Die von den Referenzpathologen eingeschickten Befunde wurden im Rahmen der Auswertung in einer Microsoft-Office-Excel-Tabelle zu einer Gesamtdatei zusammengefügt und zusätzlich in eine SPSS-Datei übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte anschließend mit den Datenverarbeitungsprogrammen Microsoft-Office-Excel und SPSS 16.0, deutsch; später SPSS 18.0, deutsch (PASW).

4. Ergebnisse

4.1 Anamnese und Klinik

4.1.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden insgesamt 294 Patienten eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 213 Männer (72,4%) und 81 Frauen (27,6%) im Alter zwischen 28 und 89 Jahren (Durchschnittsalter 61 Jahre; Stand: März 2009).

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des BÖ lag bei 58 Jahren.

Die Teilnehmer dieser Studie wogen bei einer Durchschnittsgröße von 1,74 m durchschnittlich 81,8 kg. Somit bildeten sie mit einem durchschnittlichen BMI von 26,9 kg/m² ein insgesamt übergewichtiges Patientenkollektiv.

84 (28,6%) aller in diese Studie aufgenommenen Patienten lagen mit einem BMI von 19–25 kg/m² im normalgewichtigen Bereich, 3 Patienten (1%) waren untergewichtig. 152 Patienten (51,7%) lagen im präadipösen BMI-Bereich und 50 Patienten (17%) waren adipös. Zu 5 Patienten (1,7%) konnte kein BMI ermittelt werden.

Bei 23 Patienten (7,8%) war ein Diabetes mellitus bekannt, in 2 Fällen (0,6%) existierten hierzu keine Angaben.

Nikotinkonsum bestand bei 98 (33,3%) der untersuchten Patienten, in einem Fall lagen hierzu keine Daten vor.

Der Mittelwert des Tabakkonsums betrug 27,7 Packungsjahre (PJ), wobei die Spannweite zwischen 0,5 und 104 PJ lag.

Jemals positiv auf das Vorliegen einer Infektion mit HP waren 208 (70,7%) der in die Studie eingeschlossenen Patienten, 41 (13,9%) waren den Daten zufolge niemals positiv. Zu den restlichen 45 Patienten (15,3%) waren Infektionen dieser Art nicht bekannt.

In 5 Fällen (1,7%) ist eine vorangegangene Fundoplicatio im Sinne einer Antirefluxoperation dokumentiert gewesen. Bei einem dieser Patienten erfolgte diese Operation den Angaben zufolge bereits vier Jahre vor dem Bekanntwerden des BÖ.

Weitere 2 Patienten (0,7%) litten den Daten nach unter Dysphagie bevor der BÖ endoskopisch und histologisch diagnostiziert wurde.

Ein Patient befand sich in einem Zustand nach Magenteilresektion aufgrund eines Leiomyoms. Ein weiterer Patient erhielt 14 Jahre vor Diagnosestellung des BÖ eine totale Gastrektomie wegen eines Magenkarzinoms.

Bei 149 Patienten (50,7%) bestand bereits zu Studienbeginn ein bekannter BÖ, 144 Patienten (49%) wurden mit ihrer Erstdiagnose direkt in die Studie aufgenommen. Zu einem Patienten bestanden hierzu keine Angaben.

Zur Zusammenschau der einzelnen Daten des Kollektivs siehe Tabelle 5.

	<i>Männlich n (%)</i>	<i>Weiblich n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
Geschlecht	213 (72,4)	81 (27,6)	294 (100)
BMI <19	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (1)
BMI 19–25	55 (18,7)	29 (9,9)	84 (28,6)
BMI 25–30	117 (39,8)	35 (11,9)	152 (51,7)
BMI 30–35	29 (9,9)	11 (3,7)	40 (13,6)
BMI >35	7 (2,4)	3 (1)	10 (3,4)
Diabetes mellitus	17 (5,8)	6 (2)	23 (7,8)
Tabakkonsum	79 (26,9)	19 (6,4)	98 (33,3)
0–20 PJ	36 (12,2)	15 (5,1)	51 (17,3)
20,1–40 PJ	26 (8,8)	2 (0,7)	28 (9,5)
40,1–60 PJ	10 (3,4)	1 (0,3)	11 (3,7)
60,1–80 PJ	4 (1,4)	1 (0,3)	5 (1,7)
80,1–104 PJ	3 (1)	-	3 (1)
HP	153 (52)	55 (18,7)	208 (70,7)
Fundoplicatio	3 (1)	2 (0,7)	5 (1,7)
Bekannter BÖ	107 (36,4)	42 (14,3)	149 (50,7)
Besonderheiten	1 (0,3) Z.n. Magen- teilresektion wegen Leiomyom	1 (0,3) Z.n. Gastrektomie wegen Magen-CA	2 (0,6)

Tabelle 5: Daten zum Patientenkollektiv

4.1.2 Sodbrennen

Das Leitsymptom Sodbrennen, welches das klassische ösophageale Symptom der Refluxkrankheit darstellt, trat bei 277 der untersuchten Patienten (94,2%) auf. 16 Patienten (5,5%) gaben an, nie unter Sodbrennen gelitten zu haben, in einem Fall (0,3%) wurden keine Angaben gemacht.

Im Durchschnitt lag bei den betroffenen Patienten Sodbrennen seit 10,6 Jahren vor.

Angaben zur Häufigkeit des Sodbrennens wurden von 270 (91,8%) der betroffenen Patienten vorgenommen. Davon gaben 52 Patienten (19,2%) an, selten (<1/Woche), 103 Patienten (38,2%) gelegentlich (1-2/Woche), 73 Patienten (27%) häufig (3-5/Woche) und 42 Patienten (15,6%) täglich unter Sodbrennen zu leiden (Tab. 6).

<i>Häufigkeit</i>	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
Selten (<1/Woche)	39 (14,4)	13 (4,8)	52 (19,2)
Gelegentlich (1-2/Woche)	82 (30,4)	21 (7,8)	103 (38,2)
Häufig (3-5/Woche)	51 (18,9)	22 (8,1)	73 (27)
Täglich	29 (10,8)	13 (4,8)	42 (15,6)
<i>Gesamt</i>	201 (74,5)	69 (25,5)	270 (100)

Tabelle 6: Häufigkeit des Sodbrennens der betroffenen Patienten

Insgesamt wiesen 171 der Patienten mit Sodbrennen (63,3%) einen SSB und 106 (39,3%) einen LSB auf.

Bei seltenen, gelegentlichen und häufigen Episoden von Sodbrennen zeigte sich eine Verteilung von 2/3 zu 1/3 (63–68,8% zu 31,3%–37%) zugunsten des SSB.

Beim täglichen Vorkommen von Sodbrennen zeigte sich mit 52,4% SSB zu 47,6% LSB nahezu eine Verteilung zu gleichen Teilen.

4.1.3 Body-Mass-Index

Bei der Korrelation des BMI zur Länge des BÖ zeigte sich bei Normal- und Übergewicht zusammengenommen zu 63,5% die Ausbildung eines SSB und zu 36,5% die Ausbildung eines LSB.

Auf die einzelnen BMI-Bereiche aufgeteilt zeigte sich, dass von den 84 normalgewichtigen Patienten 57 (67,9%) einen SSB aufwiesen und 27 (32,1%) einen LSB.

Von den präadipösen Patienten zeigten 93 (61,2%) einen SSB und 59 (38,8%) einen LSB.

Bei den adipösen Patienten mit einem BMI von 30–35 kg/m² kamen 22 SSB (55%) und 18 LSB (45%) vor.

Die adipösen Patienten mit einem BMI von mehr als 35 kg/m² zeigten 7 SSB (70%) und 3 LSB (30%).

Einzig bei Untergewicht entwickelte sich ein LSB mit 66,7% im Verhältnis 2/3 zu 1/3 häufiger als ein SSB mit 33,3%. In diesem Fall beziehen sich die Zahlen des aber nur auf 3 Patienten (Abb. 1).

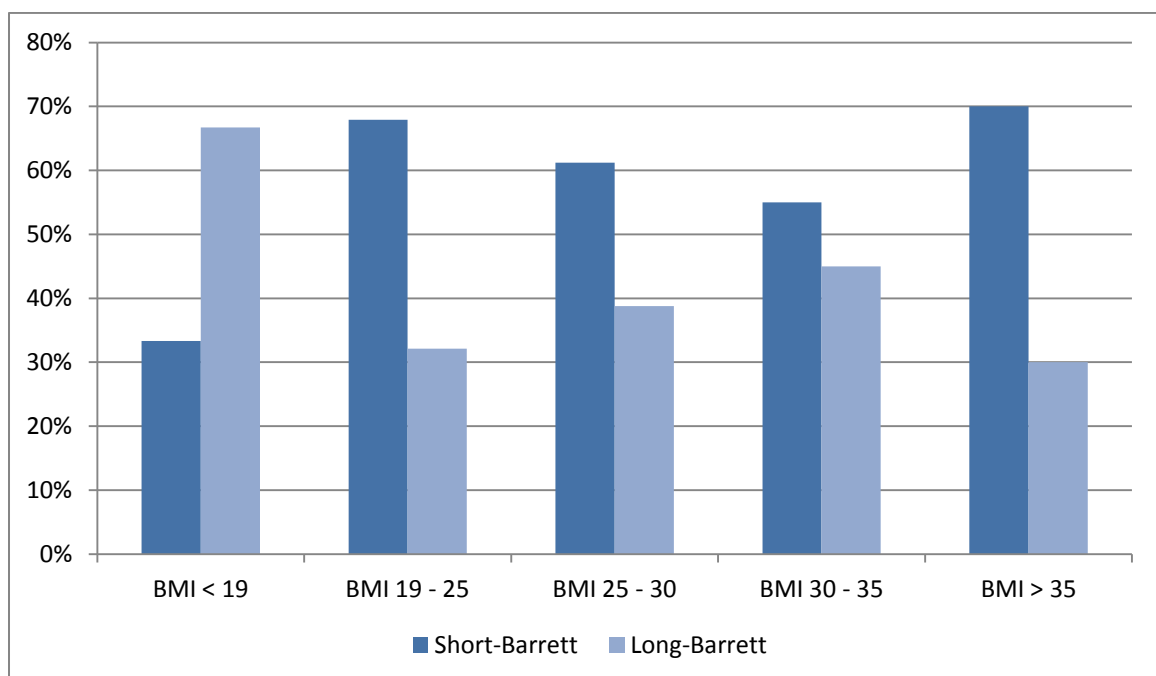


Abbildung 1: Relation der Barrettlänge zum bestehenden BMI

4.1.4 Protonenpumpenhemmer/H₂-Antihistaminika

Insgesamt gaben 238 (81%) der Patienten an, eine Medikation zur Unterdrückung der Magensäureproduktion einzunehmen. 55 Probanden (18,7%) verneinten die Einnahme und in einem Fall (0,3%) fehlten hierzu Angaben.

Von den Patienten mit einer magensäurehemmenden Therapie nahmen 236 (99,2%) Medikamente aus der Klasse der PPI ein, zwei Patienten (0,8%) wurden mit H₂-Antihistaminika behandelt.

173 (72,7%) dieser 238 Patienten nahmen ihre Medikation regelmäßig, 65 (27,3%) bei Beschwerden ein (Tab. 7).

Im Durchschnitt nahmen die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Medikation seit 3,8 Jahren ein.

<i>Dauer</i>	<i>Regelmäßige Einnahme</i>			<i>Bedarfsweise Einnahme</i>		
	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
0-5 Jahre	92 (38,7)	36 (15,1)	128 (53,8)	43 (18,1)	16 (6,7)	59 (24,8)
5,1-10 Jahre	18 (7,6)	6 (2,5)	24 (10,1)	4 (1,7)	1 (0,4)	5 (2,1)
10,1-15 Jahre	6 (2,5)	1 (0,4)	7 (2,9)	-	-	-
15,1-20 Jahre	2 (0,8)	-	2 (0,8)	-	-	-
> 20 Jahre	3 (1,3)	-	3 (1,3)	-	-	-
Keine Angaben	5 (2,1)	4 (1,68)	9 (3,8)	1 (0,4)	-	1 (0,4)
<i>Gesamt</i>	126 (53)	47 (19,7)	173 (72,7)	48 (20,2)	17 (7,1)	65 (27,3)

Tabelle 7: Dauer und Form der PPI-Einnahme

Von den 171 Patienten, die regelmäßig PPI einnahmen (2 Patienten nahmen H₂-Antihistaminika), bestand in 98 Fällen (57,3%) ein SSB und in 73 Fällen (42,7%) ein LSB.

Bei den 65 Patienten, die eine unregelmäßige PPI-Einnahme angaben, bestand in 41 Fällen (63,1%) ein SSB und in 24 Fällen (36,9%) ein LSB (Abb. 2).

Bei den beiden Patienten, die mit H₂-Antihistaminika behandelt wurden, zeigte sich in jeweils einem Fall ein SSB und ein LSB.

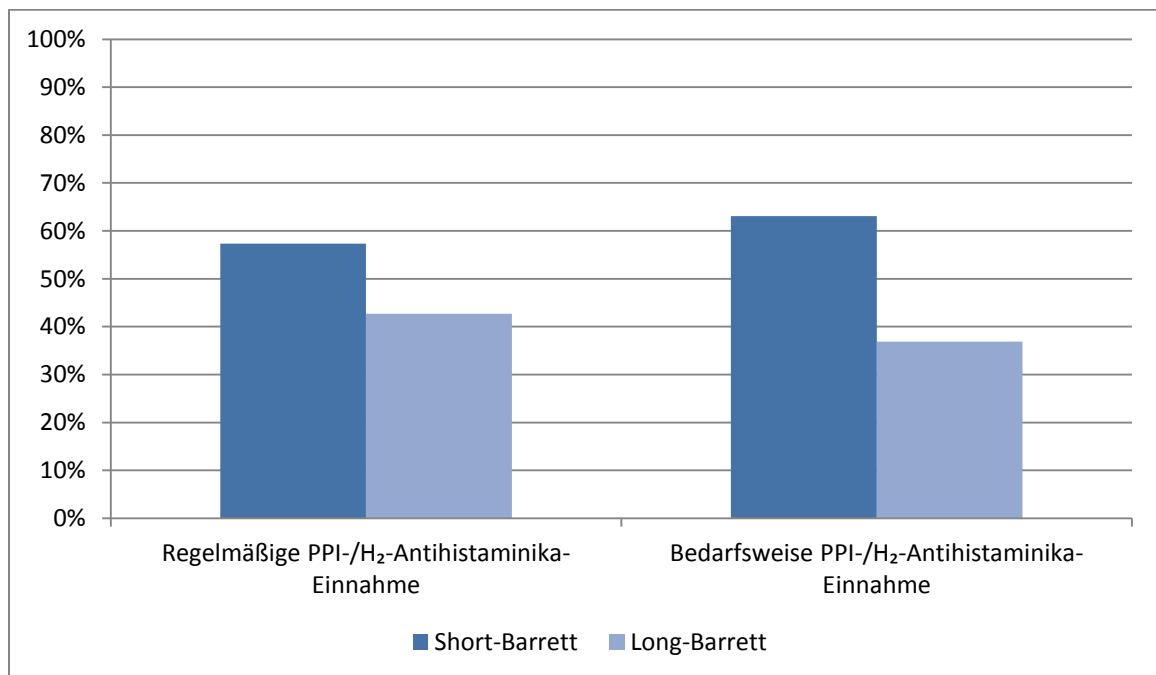


Abbildung 2: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach PPI-Einnahme

4.1.5 Acetylsalicylsäure

Im gesamten Patientenkollektiv wurde von 153 Patienten (52%) angegeben, ASS einzunehmen. Davon erfolgte die Einnahme bei 60 Patienten (39,2%) regelmäßig und bei 93 Patienten (60,8%) bedarfsweise (Tab. 8).

Die durchschnittliche Einnahmedauer von ASS betrug 5,4 Jahre.

<i>Dauer</i>	<i>Regelmäßige Einnahme</i>			<i>Bedarfsweise Einnahme</i>		
	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
0-5 Jahre	27 (17,6)	9 (5,9)	36 (23,5)	1 (0,7)	-	1 (0,7)
5,1-10 Jahre	12 (7,8)	2 (1,3)	14 (9,1)	-	-	-
10,1-15 Jahre	3 (2)	-	3 (2)	-	-	-
15,1-20 Jahre	1 (0,65)	1 (0,65)	2 (1,3)	-	-	-
Keine Angaben	4 (2,6)	1 (0,65)	5 (3,3)	66 (43,1)	26 (17)	92 (60,1)
<i>Gesamt</i>	47 (30,7)	13 (8,5)	60 (39,2)	67(43,8)	26 (17)	93 (60,8)

Tabelle 8: Dauer und Form der Einnahme von ASS

Hier zeigten 41 der Patienten mit regelmäßiger Zufuhr von ASS (68,3%) einen SSB und 19 (31,7%) einen LSB.

Die prozentuale Verteilung bei den Patienten mit bedarfsweiser Einnahme von ASS gestaltete sich ähnlich. Bei 61 Patienten (65,6%) lag ein SSB und bei 32 Patienten (34,4%) lag ein LSB vor (Abb. 3).

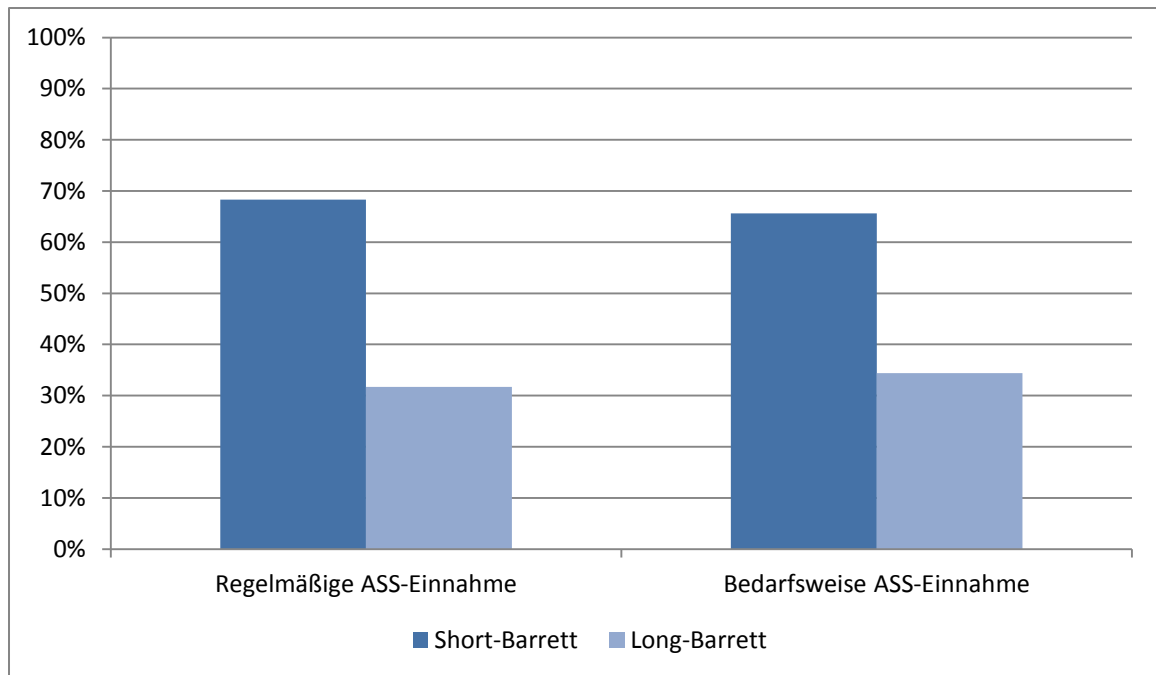


Abbildung 3: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach Einnahme von ASS

4.1.6 Nichtsteroidale Antiphlogistika

Es wurde ermittelt, dass in dieser Studie 108 (36,7%) der 294 teilnehmenden Patienten NSAR zu sich genommen haben.

Von diesen Patienten haben 8 (7,4%) eine regelmäßige Zufuhr aus nicht geschilderten Gründen angegeben und die restlichen 100 (92,6%) Probanden nutzten NSAR als Bedarfsmedikation (Tab. 9).

Im Durchschnitt lag die Einnahme von NSAR zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 3,1 Jahren.

Dauer	Regelmäßige Einnahme			Bedarfsweise Einnahme		
	Männer n (%)	Frauen n (%)	Gesamt n (%)	Männer n (%)	Frauen n (%)	Gesamt n (%)
0-5 Jahre	3 (2,8)	4 (3,7)	7 (6,5)	-	-	-
10,1-15 Jahre	1 (0,9)	-	1 (0,9)	-	-	-
Keine Angaben	-	-	-	66 (61,1)	34 (31,5)	100 (92,6)
Gesamt	4 (3,7)	4 (3,7)	8 (7,4)	66 (61,1)	34 (31,5)	100 (92,6)

Tabelle 9: Dauer und Form der NSAR-Einnahme

Die 8 Patienten, die eine regelmäßige NSAR-Einnahme angaben, zeigten in jeweils 4 Fällen (50%) SSB und LSB.

Bei den 100 Patienten mit unregelmäßiger Einnahme von NSAR, lagen in 67 Fällen (67%) SSB und in 33 Fällen (33%) LSB vor (Abb. 4).

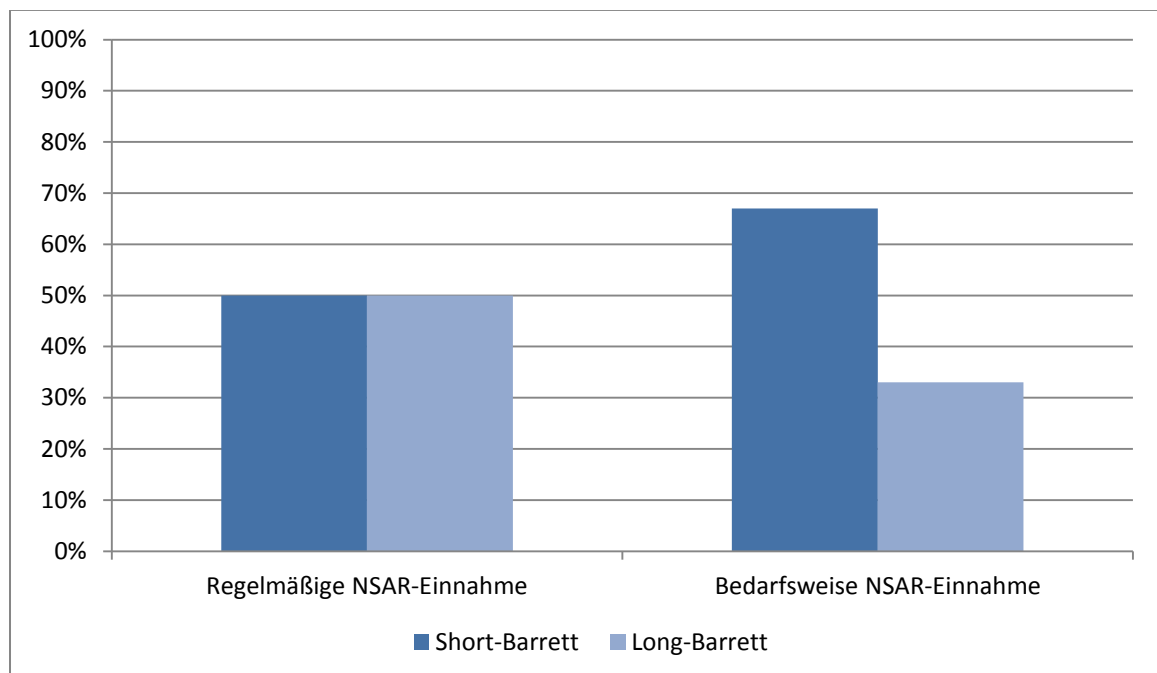


Abbildung 4: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach NSAR-Einnahme

4.1.7 Statine

Darüber hinaus wurde die Einnahme von Statinen ermittelt. Es ergab sich, dass 34 Patienten (11,6%) Präparate dieser Arzneimittelgruppe einnahmen.

32 (94,1%) dieser Patienten gaben eine regelmäßige Statineinnahme an. 2 Patienten (5,9%) nahmen Statine aus nicht genannten Gründen bedarfsweise ein (Tab. 10).

Die durchschnittliche Einnahme der Medikation lag zum Zeitpunkt der Datenermittlung bei 4,7 Jahren.

<i>Dauer</i>	<i>Regelmäßige Einnahme</i>			<i>Bedarfsweise Einnahme</i>		
	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
0-5 Jahre	14 (41,2)	7 (20,6)	21 (61,8)	-	-	-
10,1-15 Jahre	9 (26,4)	2 (5,9)	11 (32,3)	-	-	-
Keine Angaben	-	-	-	1 (2,95)	1 (2,95)	2 (5,9)
<i>Gesamt</i>	23 (67,6)	9 (26,5)	32 (94,1)	1 (2,95)	1 (2,95)	2 (5,9)

Tabelle 10: Dauer und Form der Statin-Einnahme

Von den 32 Patienten, die regelmäßig Statine einnahmen, lag in 25 Fällen (78,1%) ein SSB und in 7 Fällen (21,9%) ein LSB vor.

In beiden Fällen, in denen die Statine bedarfsweise eingenommen wurden, zeigten sich SSB (100%) (Abb. 5).

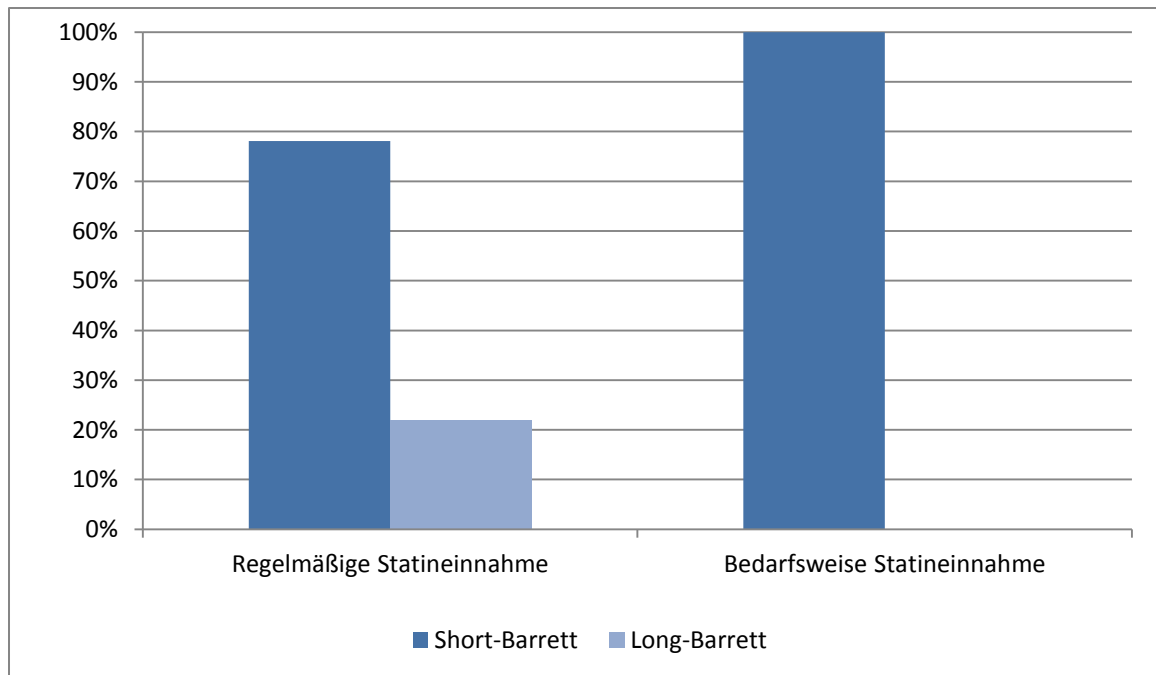


Abbildung 5: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach Statin-Einnahme

4.2 Endoskopische Befunde

4.2.1 Hiatushernien

Bei 216 der in die Studie eingeschlossenen Patienten (73,5%) lag eine Hiatushernie vor, 78 Patienten (26,5%) wiesen keine Hernie auf.

Von den Patienten mit Hiatushernie waren wiederum 145 Hernien (67,2%) kürzer als 3 cm und 71 Hernien (32,8%) 3 cm oder länger.

Insgesamt waren 162 aller Patienten mit Hiatushernie 50 Jahre oder älter (75%).

Von den 112 Männern über 50 Jahren (51,9%) wiesen 77 (35,7%) eine Hernie von weniger als 3 cm und 35 (16,2%) eine Hernie von 3 cm oder mehr auf.

Bei den restlichen 50 Frauen über 50 Jahre (23,2%) hatten 31 (14,4%) eine Hernie kürzer als 3 cm und 19 (8,8%) eine Hernie von 3 cm oder länger.

54 der Patienten mit Hiatushernie waren jünger als 50 Jahre (25%), wobei es sich bei 43 (19,9%) der Patienten um Männer handelte. Von denen hatten 29 (13,4%) eine kurze Hernie und 14 (6,5%) eine Hernie von 3 cm oder mehr.

Von den 11 Frauen (5,1%) mit Hernie, die jünger als 50 Jahre waren, wiesen 8 (3,7%) eine Hernie kleiner als 3 cm und 3 (1,3%) eine Hernie von 3 cm und mehr auf (Tab. 11).

<i>Hernie</i>	<i>Männer ≥50 Jahre n (%)</i>	<i>Männer <50 Jahre n (%)</i>	<i>Frauen ≥50 Jahre n (%)</i>	<i>Frauen <50 Jahre n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
<3 cm	77 (35,7)	29 (13,4)	31 (14,4)	8 (3,7)	145 (67,2)
>3 cm	35 (16,2)	14 (6,5)	19 (8,8)	3 (1,3)	71 (32,8)
<i>Gesamt</i>	112 (51,9)	43 (19,9)	50 (23,2)	11 (5,1)	216 (100)
	155 (71,8)		61 (28,2)		

Tabelle 11: Einteilung der Hiatushernien nach Geschlecht und Alter

Die Spannweite der Hiatushernien von 3 cm Länge und mehr reichte von 3 cm bis 8 cm, wobei in 13 Fällen (18,3%) keine Angaben zur genauen Länge gemacht wurden, außer dass sie länger als 3 cm waren (Tab. 12).

<i>Länge der Hernie (cm)</i>	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
3	20 (28,2)	5 (7)	25 (35,2)
4	15 (21,1)	6 (8,5)	21 (29,6)
5	6 (8,5)	4 (5,6)	10 (14,1)
6	1 (1,4)	-	1 (1,4)
8	-	1 (1,4)	1 (1,4)

Länge der Hernie (cm)	Männer n (%)	Frauen n (%)	Gesamt n (%)
Keine Angaben	7 (9,8)	6 (8,5)	13 (18,3)
Gesamt	49 (69)	22 (31)	71 (100)

Tabelle 12: Längen der Hiatushernien ≥ 3 cm

103 (71%) der 145 Patienten mit einer Hiatushernie von weniger als 3 cm wiesen einen SSB auf, die restlichen 42 Patienten (29%) zeigten einen LSB.

Von den 71 Patienten mit einer Hernie von 3 cm oder mehr entwickelten insgesamt 26 Patienten (36,6%) einen SSB und 45 Patienten (63,4%) einen LSB (Abb. 6).

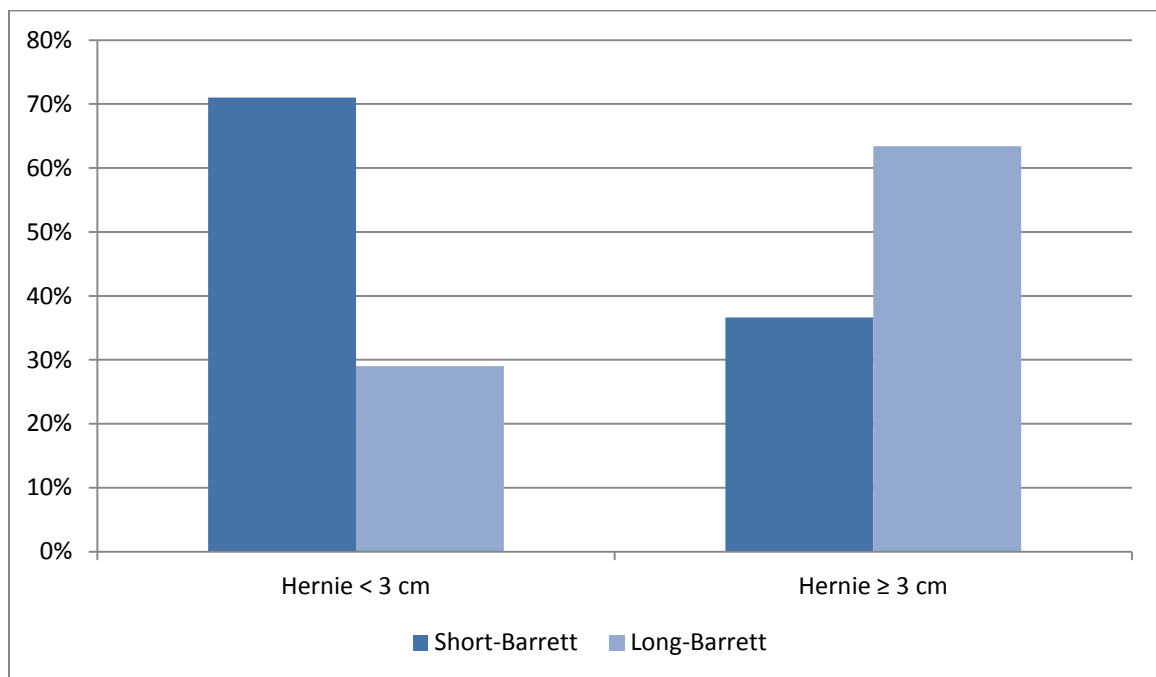


Abbildung 6: Relation der Barrettlänge zur Länge einer vorliegenden Hiatushernie

4.2.2 Refluxösophagitis

Im Verlauf dieser Studie wurde weiterhin nach endoskopisch sichtbaren Schleimhautläsionen im Rahmen der GERD gefahndet.

Es zeigte sich, dass 48 (16,3%) der 294 Patienten Läsionen im Sinne einer Refluxösophagitis aufwiesen. Bei den restlichen 246 Patienten (83,7%) ergab sich kein entsprechender pathologischer Befund.

Zu 42 Patienten (14,3%) wurden Angaben bezüglich der LA-Klassifikation vorgenommen. Demnach lagen in 25 Fällen (52,1%) der Schweregrad A, in 14 Fällen (29,2%) der Schweregrad B und in 3 Fällen der Schweregrad C (6,3%) vor. Zu 6 Fällen (12,5%) bestanden keine Angaben.

Eine Erosion des Schweregrads D wurde nicht aufgedeckt (Tab. 13).

<i>Refluxösophagitis</i>	<i>Männer n (%)</i>	<i>Frauen n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
A	17 (35,4)	8 (16,7)	25 (52,1)
B	10 (20,8)	4 (8,3)	14 (29,2)
C	3 (6,3)	0 (0)	3 (6,3)
Keine Angaben	4 (8,3)	2 (4,2)	6 (12,5)
<i>Gesamt</i>	34 (70,8)	14 (29,2)	48 (100)

Tabelle 13: Mukosaschäden im Rahmen der Los-Angeles-Klassifikation

38 Patienten des Gesamtkollektivs (12,9%) wiesen gleichzeitig zur Refluxösophagitis eine Hiatushernie auf.

Bei 26 dieser Patienten (68,4%) waren die Hernien kleiner als 3 cm, bei 12 Patienten (31,6%) waren die Hernien 3 cm oder länger.

In 10 Fällen des Gesamtkollektivs (3,4%) lag eine Refluxösophagitis ohne Hiatushernie vor.

Die 10 Patienten ohne Hiatushernie wiesen in 5 Fällen (50%) den Schweregrad A und in jeweils 2 Fällen die Schweregrade B und C (20%) auf, in einem Fall (10%) existierten keine Angaben über den Schweregrad.

Bei den 26 Patienten mit einer Hernie, die kleiner als 3 cm war, lag in 13 Fällen Schweregrad A (50%), in 8 Fällen Schweregrad B (30,8%) und in einem Fall Schweregrad C vor (3,8%). Zu 4 (15,4%) Patienten fehlten Angaben.

Die restlichen 12 Patienten mit einer Hernie von 3 cm Länge oder mehr, ergab sich 7 Mal der Schweregrad A (58,4%) und 4 Mal der Schweregrad B (33,3%). Zu einem Patienten lagen keine Daten vor (8,3%) (Tab. 14).

<i>LA-Klassifikation</i>	<i>Keine Hernie n (%)</i>	<i>Hernie < 3 cm n (%)</i>	<i>Hernie ≥ 3 cm n (%)</i>
A	5 (50)	13 (50)	7 (58,4)
B	2 (20)	8 (30,8)	4 (33,3)
C	2 (20)	1 (3,8)	0 (0)
Keine Angaben	1 (10)	4 (15,4)	1 (8,3)
<i>Gesamt</i>	10 (100)	26 (100)	12 (100)

Tabelle 14: Relation der Mukosaläsionen zu Hiatushernien

4.2.3 Ausdehnung der Barrettmetaplasien

Die endoskopisch gemessenen Längen der verschiedenen Barrettmetaplasien variierten in der zirkulären Ausdehnung zwischen 0 bis 9 cm (C0 bis C9).

Die maximale Ausdehnung der verschiedenen Barrettmetaplasien variierte zwischen 1 bis 12 cm (M1 bis M12).

Nach der der Prag-Klassifikation reichten die Barrettmetaplasien mit zirkulärem Anteil von den Bezeichnungen von C1M1 (n = 29) bis C10M12 (n = 1).

Die reinen Barrettzungen zeigten sich in Längen zwischen 1 (C0M1, n = 72) bis 10 cm (C0M10, n = 1).

Die drei am häufigsten vorkommenden Ausdehnungen nach der Prag-Klassifikation waren:

- 1) C0M1 (n = 72, 24,5%)
- 2) C0M2 (n = 42, 14,3%)
- 3) C1M1 (n = 29, 9,9%)

Gemeinsam machten allein diese drei Ausdehnungen nahezu die Hälfte (48,7 %) aller Barrettmetaplasien aus.

Die durchschnittliche Barrettmetaplasie in dieser Studie würde mit einer zirkulären Ausbreitung von 1,5 cm und einer maximalen Ausbreitung von 2,7 cm einen makroskopisch geschätzten BÖ von C2M3 ergeben.

Insgesamt lagen in 130 Fällen reine Barrettzungen (44,2%) und in 162 Fällen Barrettschleimhäute mit zirkulärem Anteil (55,1%) vor. Von den 294 Patienten wurden zu 2 Patienten (0,7%) keine genauen Angaben zur Prag-Klassifikation erhoben, außer dass es sich hierbei um SSB handelte.

Alles in allem fanden sich 183 (62,2%) SSB und 111 (37,8%) LSB.

Bei einem der 294 Patienten (0,3%) existierte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine LGIN.

Innerhalb der Barrettschleimhaut fanden sich in 9 Fällen (3,1%) fokale Läsionen. Davon beschrieben 5 Fälle (55,6%) fokale Erosionen und jeweils 2 Fälle (22,2%) Ulcera bzw. Erhabenheiten/Polypen. Fokale Farbveränderungen wurden nicht nachgewiesen.

Unter den 183 Patienten mit SSB wurden 114 reine Barrettzungen (62,3%) und 67 Barrettmetaplasien mit zirkulärem Anteil (36,6%) aufgedeckt. In 2 Fällen (1,1%) existierten keine Angaben zur Prag-Klassifikation.

33 der Patienten mit SSB (18%) litten unter Refluxösophagitis. Davon wiesen 18 Patienten (54,6%) den Schweregrad A, 10 Patienten (30,3%) den Schweregrad B und 1 Patient (3%) den Schweregrad C auf, zu 4 Patienten (12,1%) wurden keine Angaben zur LA-Klassifikation gemacht.

Insgesamt stellten die Patienten mit SSB 68,7% des gesamten Patientenguts, bei dem eine Refluxösophagitis diagnostiziert wurde.

Fokale Läsionen lagen in 6 (3,3%) der 183 Fälle vor, wovon sich 4 (66,7%) als fokale Erosion und 2 (33,3%) als Erhabenheit/Polyp darstellten.

Unter den 111 Patienten mit LSB bestanden in 16 Fällen (14,4%) reine Barrettzungen und in 95 Fällen (85,6%) ein Barrett mit zirkulärem Anteil.

15 Patienten mit LSB (13,5%) wiesen eine Refluxösophagitis auf. Davon zeigte 7 Patienten (6,3%) den Schweregrad A, 4 Patienten (3,6%) den Schweregrad B und 2 Patienten (1,8%) den Schweregrad C, zu 2 Patienten (1,8%) existierten keine Daten bezüglich der LA-Klassifikation.

Der Anteil der Patienten mit LSB unter den Patienten mit Refluxösophagitis betrug 31,3%.

Fokale Läsionen wurden bei 3 (2,7%) der 111 Patienten aufgedeckt. Davon stellten sich 2 (66,7%) als Ulcus und einer (33,3%) als fokale Erosion dar. Bei einem Patienten mit LSB (0,9%) konnte eine LGIN aufgedeckt werden (Tab. 15).

	<i>SSB n (%)</i>	<i>LSB n (%)</i>	<i>Gesamt n (%)</i>
Gesamtanzahl	183 (62,2)	111 (37,8)	294 (100)
Barrettzunge	114 (38,8)	16 (5,4)	130 (44,2)
Zirkulärer Barrett	67 (22,8)	95 (32,3)	162 (55,1)
Refluxösophagitis positiv	33 (11,2)	15 (5,1)	48 (16,3)
LA-Klassifikation A	18 (6,1)	7 (2,4)	25 (8,5)
LA-Klassifikation B	10 (3,4)	4 (1,4)	14 (4,8)
LA-Klassifikation C	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (1)
Keine Angaben zur LA-Klassifikation	4 (1,4)	2 (0,7)	6 (2)
Fokale Läsion	6 (2)	3 (1)	9 (3,1)
Fokale Erosion	4 (1,4)	1 (0,3)	5 (1,7)
Ulcus	-	2 (0,7)	2 (0,7)
Erhabenheit/Polyp	2 (0,7)	-	2 (0,7)
LGIN	-	1 (0,3)	1 (0,3)

Tabelle 15: Relationen der Barrettarten zu Läsionen und Komplikationen

4.2.4 Probeentnahmen

Die Entnahme der Biopsien innerhalb dieser Studie erfolgte nach dem Vier-Quadranten-System.

Insgesamt wurden im Verlauf dieser Studie 2145 Biopsien an den 294 Patienten entnommen. Davon entfielen 1623 Biopsien (75,7%) auf die Quadrantenbiopsien aus den zirkulären Anteilen und 522 Biopsien (24,3%) auf die Barrettzungen.

Die Aufschlüsselung der Probeentnahmen (PEs) bei den verschiedenen Ausmaßen des BÖ nach der Prag-Klassifikation stellt Tabelle 16 dar:

<i>Ausdehnung nach Prag</i>	<i>Ø PEs IST n (p)</i>	<i>Ø 4-Quadranten-PEs n (p)</i>	<i>Ø Einzel-PEs n (p)</i>	<i>Spannbreite der Quadranten-PEs</i>	<i>Spannbreite der Einzel-PEs</i>	<i>PEs SOLL n</i>
C0M1	5,6 (72)	4,7 (52)	2,8 (58)	4-12	1-8	1
C0M2	5,7 (42)	6,3 (20)	3,2 (36)	4-13	1-8	1
C0M3	5,6 (5)	6 (2)	5,3 (3)	4-8	4-8	2
C0M4	7,2 (5)	8 (3)	4 (3)	4-12	3-5	2
C0M5	15 (1)	12 (1)	3 (1)	12	3	3
C0M6	16,7 (3)	16 (2)	9 (2)	16	8-10	3
C0M8	9 (1)	-	9 (1)	-	9	4
C0M10	3 (1)	-	3 (1)	-	3	5
C1M1	4,5 (29)	4,3 (28)	1,7 (6)	4-8	1-3	4
C1M2	5,5 (19)	5,1 (18)	2,2 (6)	4-8	1-4	5
C1M3	7,5 (6)	6,4 (5)	3,3 (4)	4-12	1-5	5
C1M5	16 (1)	16 (1)	-	16	-	6
C1M6	12 (1)	4 (1)	8 (1)	4	8	7
C2M2	8,2 (19)	6,9 (18)	3,1 (10)	2-8	1-8	8
C2M3	8,5 (10)	7,6 (10)	2,3 (4)	4-12	1-4	9
C2M4	7,7 (6)	5,7 (6)	2,4 (5)	2-8	1-4	9
C2M5	6,5 (4)	6 (4)	2 (1)	4-8	2	10
C2M6	4 (1)	4 (1)	-	4	-	10
C2M10	19 (1)	8 (1)	11 (1)	8	11	12

<i>Ausdehnung nach Prag</i>	<i>Ø PEs IST n (p)</i>	<i>Ø 4-Quadranten-PEs n (p)</i>	<i>Ø Einzel-PEs n (p)</i>	<i>Spannbreite der Quadranten-PEs</i>	<i>Spannbreite der Einzel-PEs</i>	<i>PEs SOLL n</i>
C3M3	6,7 (10)	6,8 (9)	2 (3)	4-8	2	8
C3M4	8,3 (10)	8,4 (9)	1,8 (4)	4-12	1-3	9
C3M5	11,3 (3)	10,7 (3)	-	8-12	-	9
C3M6	3 (1)	-	3 (1)	-	3	10
C4M4	11,1 (7)	10,9 (7)	2 (1)	4-16	2	12
C4M5	10,2 (6)	9 (6)	1,8 (4)	8-12	1-2	13
C4M6	13,3 (6)	11,2 (6)	4,3 (3)	7-16	1-10	13
C5M5	11,7 (9)	11,9 (8)	5 (2)	10-14	4-6	12
C5M6	10 (1)	8 (1)	2 (1)	8	2	13
C5M8	8 (1)	8 (1)	-	8	-	14
C6M6	12 (3)	17 (2)	2 (1)	16-18	2	16
C6M8	22,5 (2)	16 (2)	6,5 (2)	16	4-9	17
C6M10	6 (1)	6 (1)	-	6	-	18
C7M7	22 (1)	22 (1)	-	22	-	16
C9M10	12 (1)	12 (1)	-	12	-	21
C10M10	2 (1)	-	2 (1)	-2	-	24
C10M11	20 (1)	20 (1)	-	20	-	25
C10M12	31 (1)	30 (1)	1 (1)	30	1	25
NA	5,5 (2)	8 (1)	3 (1)	8	3	-

Tabelle 16: Probeentnahmen bei den verschiedenen Barrettausdehnungen nach der Prag-Klassifikation

Die Biopsien in der Spalte "PEs-Soll" beziehen sich auf eine Barrettmotaplasie, deren zungenförmiger Ausläufer nicht mehr als einen Quadranten einbezieht.

Zur Veranschaulichung des Verhältnisses zwischen entnommenen und fälligen PEs siehe Abbildung 7:

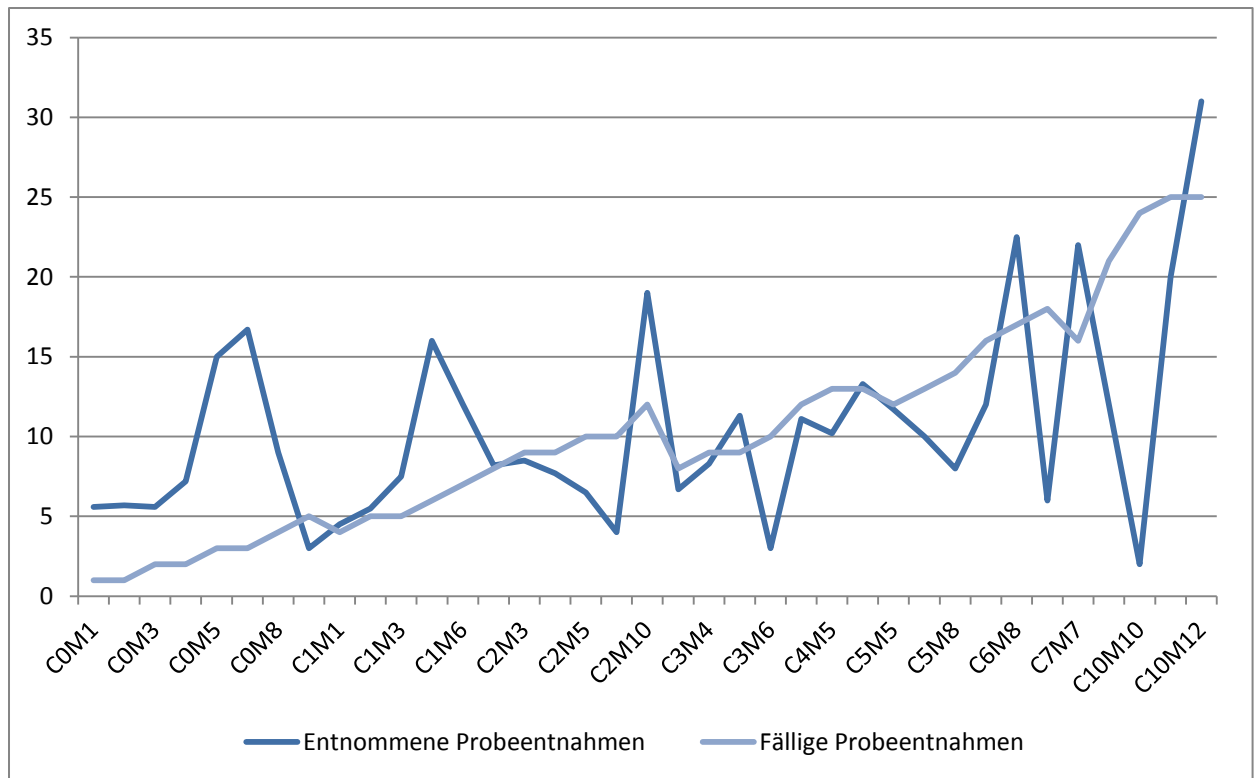


Abbildung 7: Relation der Anzahl entnommener zu fälligen Probeentnahmen

4.3 Verlaufsdokumentation der Barrettmetaplasien

Diese Arbeit bezieht sich auf die erste Phase der beschriebenen Studie, während der vorzugsweise Ausgangsdaten zu den Patienten erhoben werden sollen.

Dennoch wurden im Verlauf dieser ersten Phase bereits 47 Patienten nach der Eingangsuntersuchung weiteren Verlaufsuntersuchungen unterzogen.

Dadurch konnte bereits in einem bestimmten Rahmen der Verlauf des BÖ ermittelt und dokumentiert werden konnte.

Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei eine mögliche Progression des BÖ in eine IN oder in ein Adenokarzinom.

Darüber hinaus wurden mögliche Entwicklungen in der Länge des BÖ und dessen Einfluss auf die Prag-Klassifikation erfasst sowie bestehende oder neu aufgetretene Hiatushernien, fokale Läsionen und Refluxösophagitiden dokumentiert.

4.3.1 Eingangsuntersuchungen

Anamnese

Bei dem Patienten mit der Nummer 31 wurde bereits vor dem Eintritt in die Studie eine Fundoplicatio durchgeführt.

Endoskopische Befunde

In der Eingangsuntersuchung zeigten sich bei 30 der 47 Patienten (63,8%) SSB und bei den restlichen 17 Patienten (36,2%) LSB.

Bei 11 der 47 Patienten (23,4%) ergab sich während der Endoskopie kein Anhalt auf das Vorliegen einer Hiatushernie, 23 Patienten (48,9%) präsentierten eine Hernie von weniger als 3 cm und 13 Patienten eine Hernie von 3 cm Länge oder mehr (27,7%).

An einer Refluxösophagitis litten 11 Patienten (23,4%). Davon traten in 3 Fällen der Schweregrad A (27,3%), in 4 Fällen der Schweregrad B (36,3%) und einmal der Schweregrad C (9,1%) nach der LA-Klassifikation auf. In 3 Fällen (27,3%) wurden keine Angaben über den Schweregrad gemacht.

Eine fokale Läsion in Form eines Ulcus zeigte sich bei einem der Patienten (2,1%), andere Läsionen wurden nicht nachgewiesen.

Histologische Befunde

Keiner dieser Patienten wies eine IN auf.

Zur Zusammenschau der Ergebnisse der Eingangsuntersuchungen s. Tab. 17:

Patnr.	BÖ ohne IN	Hernie	Länge der Hernie (≥ 3 cm)	Prag-Klassifikation	Art des Barrett	Fokale Läsion	Art der Läsion	Reflux-ösophagitis	LA-Klassifikation
1	+	≥ 3 cm	k.A.	C10M10	Long	-	-	-	-
2	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	+	B
3	+	< 3 cm	-	C2M4	Long	-	-	-	-
4	+	< 3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
5	+	-	-	C1M1	Short	-	-	-	-
6	+	< 3 cm	-	C2M2	Short	-	-	-	-
7	+	-	-	C0M1	Short	-	-	+	C
8	+	-	-	C0M4	Long	-	-	-	-
9	+	≥ 3 cm	3 cm	C2M2	Short	-	-	-	-
10	+	≥ 3 cm	3 cm	C2M2	Short	-	-	-	-
11	+	-	-	C0M1	Short	-	-	-	-
12	+	-	-	C0M6	Long	-	-	-	-
13	+	-	-	C0M3	Long	-	-	+	k.A.
14	+	-	-	C0M1	Short	-	-	-	-
15	+	≥ 3 cm	3 cm	C0M8	Long	-	-	-	-
16	+	< 3 cm	-	C6M8	Long	-	-	+	A
17	+	≥ 3 cm	3 cm	C2M2	Short	-	-	-	-
18	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
19	+	< 3 cm	-	k.A.	Short	-	-	+	A
20	+	-	-	k.A.	Short	-	-	-	-
21	+	< 3 cm	-	C2M2	Short	-	-	-	-
22	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
23	+	≥ 3 cm	4 cm	C0M1	Short	-	-	-	-
24	+	-	-	C0M1	Short	-	-	-	-
25	+	< 3 cm	-	C0M4	Long	-	-	-	-
26	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
27	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
28	+	≥ 3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	-	-
29	+	≥ 3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	-	-
30	+	< 3 cm	-	C2M4	Long	-	-	-	-
31	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
32	+	-	-	C0M1	Short	-	-	-	-
33	+	< 3 cm	-	C2M3	Long	-	-	-	-
34	+	< 3 cm	-	C0M1	Short	-	-	+	k.A.
35	+	-	-	C1M1	Short	-	-	-	-
36	+	≥ 3 cm	4 cm	C1M6	Long	-	-	-	-
37	+	< 3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
38	+	≥ 3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	+	B
39	+	< 3 cm	-	C4M5	Long	-	-	-	-
40	+	< 3 cm	-	C2M3	Long	-	-	-	-
41	+	< 3 cm	-	C9M10	Long	-	-	+	B
42	+	< 3 cm	-	C4M6	Long	-	-	-	-
43	+	< 3 cm	-	C1M2	Short	-	-	+	B
44	+	≥ 3 cm	k.A.	C3M6	Long	-	-	+	A
45	+	≥ 3 cm	5 cm	C6M6	Long	+	Ulcer	+	k.A.
46	+	< 3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
47	+	≥ 3 cm	3 cm	C0M1	Short	-	-	-	-

Tabelle 17: Ergebnisse der Eingangsuntersuchung an 47 Verlaufspatienten

4.3.2 Verlaufsuntersuchungen

Anamnese

Der Patient mit der Nummer 1 unterzog sich zwischen der Eingangs- und der Verlaufsuntersuchung einer Fundoplicatio.

Endoskopische Befunde

Im Zuge der Verlaufsuntersuchungen dieser Studie stieg die Anzahl der SSB um einen Fall auf 31 Fälle (65,9%). Die Anzahl der LSB sank dagegen von 17 Fällen auf 16 Fälle (34,1%).

Die Zahl der Hiatushernien stieg von insgesamt 36 (76,6%) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung auf 40 (85,1%). Nur noch 7 Patienten (14,9%) wiesen keine Hernie auf, 28 Patienten (59,6%) hatten eine Hernie von weniger als 3 cm und 12 Patienten (25,5%) eine Hernie von 3 cm Länge oder mehr.

Die Rate der Patienten, die unter einer Refluxösophagitis litten, sank auf 5 Patienten (10,6%). Dabei waren der Schweregrad A in 4 Fällen (80%) und der Schweregrad B in einem Fall (20%) vertreten. Eine Refluxösophagitis des Schweregrades C lag nicht mehr vor.

Allerdings zeigten sich bei 2 der 47 Patienten (4,2%) fokale Läsionen, wovon eine einem Ulcus entsprach. Die andere Läsion wurde nicht näher bezeichnet.

Histologische Befunde

Es konnte bei keinem der Patienten eine IN nachgewiesen werden.

Zur Zusammenschau der Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen s. Tab. 18:

Patnr.	BÖ ohne IN	Hernie	Länge der Hernie (≥ 3 cm)	Prag-Klassifikation	Art des Barrett	Fokale Läsion	Art der Läsion	Reflux-ösophagitis	LA-Klassifikation
1	+	-	-	C6M6	Long	-	-	-	-
2	+	<3 cm	-	C0M1	Short	+	Ulcus	-	-
3	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
4	+	<3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
5	+	-	-	C0M1	Short	-	-	-	-
6	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
7	+	≥3 cm	k.A.	C3M5	Long	-	-	-	-
8	+	-	-	C1M1	Short	-	-	-	-
9	+	≥3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	-	-
10	+	≥3 cm	7 cm	C0M2	Short	-	-	+	A
11	+	-	-	C0M1	Short	+	k.A.	-	-
12	+	<3 cm	-	C2M2	Short	-	-	-	-
13	+	<3 cm	-	C0M2	Short	-	-	+	A
14	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
15	+	≥3 cm	4 cm	C0M6	Long	-	-	-	-
16	+	<3 cm	-	C0M6	Long	-	-	-	-
17	+	≥3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	-	-
18	+	<3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
19	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	+	A
20	+	-	-	C0M2	Short	-	-	-	-
21	+	<3 cm	-	C3M5	Long	-	-	-	-
22	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
23	+	≥3 cm	4 cm	C0M1	Short	-	-	-	-
24	+	-	-	C0M1	Short	-	-	-	-
25	+	<3 cm	-	C0M3	Long	-	-	-	-
26	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	+	B
27	+	<3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
28	+	<3 cm	-	C0M2	Short	-	-	-	-
29	+	≥3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	-	-
30	+	<3 cm	-	C2M4	Long	-	-	-	-
31	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
32	+	<3 cm	-	C3M4	Long	-	-	-	-
33	+	<3 cm	-	C2M3	Long	-	-	-	-
34	+	<3 cm	-	C1M1	Short	-	-	-	-
35	+	-	-	C1M1	Short	-	-	-	-
36	+	≥3 cm	4 cm	C1M6	Long	-	-	-	-
37	+	<3 cm	-	C0M1	Short	-	-	-	-
38	+	≥3 cm	3 cm	C0M2	Short	-	-	-	-
39	+	<3 cm	-	C4M5	Long	-	-	-	-
40	+	<3 cm	-	C2M3	Short	-	-	-	-
41	+	<3 cm	-	C9M10	Long	-	-	-	-
42	+	<3 cm	-	C4M6	Long	-	-	-	-
43	+	<3 cm	-	C1M2	Short	-	-	-	-
44	+	≥3 cm	5 cm	C5M10	Long	-	-	-	-
45	+	≥3 cm	5 cm	C6M6	Long	-	-	-	-
46	+	<3 cm	-	C0M2	Short	-	-	+	A
47	+	≥3 cm	3 cm	C0M1	Short	-	-	-	-

Tabelle 18: Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung an 47 Verlaufspatienten

4.3.3 Befundsentwicklungen im Verlauf

Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 24,5 Monaten (1 Monat bis 7 Jahre; 96 Patientenjahre) zeigte sich bei keinem Patienten eine histologisch nachgewiesene maligne Entartung. In diesem Patientenkollektiv lag in allen 47 Fällen zu keinem Zeitpunkt eine IN vor.

Veränderungen in der Ausprägung des BÖ nach der Prag-Klassifikation entwickelten sich in 21 Fällen (44,7%). Im Einzelnen waren neben 7 progressiven Veränderungen (33,3%) 14 regressive Veränderungen (66,7%) zu verzeichnen.

Die Art des BÖ im Sinne der Einteilung in SSB und LSB änderte sich bei 7 Patienten (14,9%). Hiervon entwickelten 3 Patienten (42,9%) in einem mittleren Zeitraum von 33 Monaten (4 Monate bis 7 Jahre) aus einem SSB heraus einen LSB. Bei 4 Patienten (57,1%) verkürzte sich die Barrettschleimhaut, so dass sie von einem LSB ausgehend nach durchschnittlich 30 Monaten (8 Monate bis 68 Monate) einen SSB präsentierten.

Fokale Läsionen im BÖ zeigten sich bei 3 Patienten (6,4%). Eine Läsion in Form eines Ulcus´ hatte sich einen Monat nach der Eingangsuntersuchung zurückgebildet, sodass bei diesem Patienten keine fokale Läsion mehr nachzuweisen war. Zwei weitere Patienten entwickelten im Rahmen dieser Untersuchungsreihe nach durchschnittlich 27 Monaten (6 und 48 Monate) eine dokumentierte fokale Läsion.

Veränderungen im Rahmen einer bestehenden Refluxösophagitis traten in 12 Fällen (25,5%) nach einem mittleren Zeitraum von 20 Monaten (1 Monat bis 7 Jahre) auf. 4 dieser Fälle (33,3%) nahmen nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 18,25 Monaten (4 bis 50 Monate) einen progredienten Verlauf an. Die restlichen 8 Fälle (66,7%) waren nach einem mittleren Zeitraum von 21 Monaten (1 Monat bis 7 Jahre) regredient.

Eine Übersicht über die Veränderungen der einzelnen Patienten siehe Tabelle 20 im Anhang.

Insgesamt zeigten sich im Verlauf dieser Studie Zunahmen im Vorkommen von SSB, fokalen Läsionen sowie von kurzen Hiatushernien.

Reduziert haben sich neben den LSB die Anzahl der Refluxösophagitiden und der langen Hiatushernien.

Eine IN hat sich über den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 24,5 Monaten nicht entwickelt (Tab.19).

	Eingangs- untersuchung n (%)	Verlaufs- untersuchung n (%)	Entwicklungen
SSB	30 (63,8)	31 (65,9)	+ 3,3%
LSB	17 (36,2)	16 (34,1)	- 5,9%
IN	-	-	-
Fokale Läsion	1 (2,1)	2 (4,2)	+ 100%
Refluxösophagitis	11 (23,4)	5 (10,6)	- 54,5%
Keine Hernie	11 (23,4)	7 (14,9)	- 36,4%
<3 cm Hernie	23 (48,9)	28 (59,6)	+ 21,7%
≥3 cm Hernie	13 (27,7)	12 (25,5)	-7,7%

Tabelle 19: Entwicklungen der Beobachtungsparameter

5. Diskussion

Diese Arbeit basiert auf Daten einer bundesweit angelegten, prospektiven Studie zur Erfassung der Progression eines BÖ in eine IN oder ein Adenokarzinom. Im Gegensatz zu bisherigen Veröffentlichungen wurde diese Studie nicht im stationären sondern im ambulanten Bereich durchgeführt.

Diskussion über die Entartungsraten des Barrettösophagus´ und seiner Neoplasien

Die gewonnenen Daten zeigen vor allem, dass sich nach einem mittleren Überwachungszeitraum von 24,5 Monaten keine Progression in Richtung einer IN entwickelt hat. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit verschiedenen retrospektiven Studien, die mit einem jährlichen Karzinomrisiko von 0,5% eine geringe Entartungsrate der Barrettmetaplasie beschrieben haben (85; 86).

Die Entwicklung des Adenokarzinoms vollzieht sich dabei in der Regel über die Stufen der LGIN und der HGIN. Dabei wird die Häufigkeit der Entstehung eines Adenokarzinoms aus einer HGIN heraus kontrovers diskutiert.

So zeigten *Schnell et al.* in einer Studie, die sich auf ein annähernd 20 Jahre andauerndes Überwachungsprogramm bezieht, dass sich bei 63 von 79 Patienten (79,8%) mit HGIN in einem mittleren Kontrollzeitraum von 7,3 Jahren (0,5–12,3 Jahre) kein Adenokarzinom entwickelte. Die Rate der Karzinomentstehung lag demnach bei 20,2%. Diesen Daten zufolge weist die HGIN ein jährliches Karzinomrisiko von 2,8% auf und nimmt damit einen relativ gutartigen Verlauf an (87). Zu einer gering höheren Rate der Karzinomentstehung (26,7%) kamen auch *Weston et al.* in einer prospektiven Studie, die die Entwicklung von unilokulären HGIN in Richtung multifokaler HGIN und Adenokarzinom untersuchte. Diese Studie stützte sich jedoch auf eine geringe Fallzahl (n = 15) (88).

In einer prospektiven Studie von *Reid et al.* hingegen, mit einer Fallzahl von 327 Patienten, wurde mit einer malignen Entartung von bis zu 59% aus einer HGIN heraus ein deutlich ungünstigerer Verlauf einer HGIN in Bezug auf die Entwicklung eines Adenokarzinoms belegt (89).

Einheitlichere Zahlen liegen für die Progression eines Adenokarzinoms aus einer LGIN vor.

So fanden *Gatenby et al.* in einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie an 283 Patienten mit LGIN heraus, dass die gemeinsame Inzidenz einer HGIN und eines Adenokarzinoms jährlich bei 4,6% und für das Adenokarzinom allein bei jährlich 2,7% liegt (90). *Lim et al.* berichteten in einer retrospektiven Kohortenstudie über eine jährliche Inzidenz einer HGIN oder eines Adenokarzinoms aus einer LGIN von 3,4%. Weiterhin deckten *Skacek et al.* in einer retrospektiven Studie auf, dass bei einem mittleren Follow-up von 26 Monaten eine jährliche Inzidenz einer HGIN von 12,9% und eine jährliche Inzidenz eines Adenokarzinoms von 3,7% bestehen. Die untersuchte Kohorte bestand jedoch nur aus 25 Patienten mit LGIN (91; 92).

Auffallend ist, dass keine dieser genannten Studien im niedergelassenen Bereich durchgeführt wurde und sich der Großteil der Ergebnisse auf retrospektive Datenauswertungen stützt.

Aufgrund der bereits erwähnten fehlenden Progredienz in eine IN lässt sich keine Vergleich mit unseren Daten anstellen.

Im Gegensatz dazu haben sich in einer von *El-Serag et al.* durchgeführten retrospektiven Analyse nach 1170 Patientenjahren aus einem nichtneoplastischen BÖ 56 IN entwickelt. Dieses entspricht einer jährlichen Inzidenz einer IN aus einem BÖ von 4,7% (93). Bezogen auf unser Patientenkollektiv hätten sich demnach nach 96 Patientenjahren 4,6 neoplastische Veränderungen ergeben können.

Die Gründe für diese verschiedenen Ergebnisse könnten einerseits methodischer Art sein, weil *El-Serag et al.* ihre Daten retrospektiv auswerteten und die ursprüngliche Datensammlung von 1981 bis 2000 nicht dem Verlauf eines BÖ gewidmet war. Weiterhin haben *El-Serag et al.* in ihrer Studie das Verhältnis zwischen der Entstehung einer Metaplasie und der Einnahme von PPI und H₂-Antihistaminika mit der Entwicklung bei ausbleibender Medikation verglichen. Es zeigte sich, dass in dieser Studie 66% der Patienten mit PPI behandelt wurden (die Neoplasieentstehung in dieser Gruppe stellte mit 14,2% den geringsten Anteil dar), wohingegen in unserer Studie insgesamt 80% der Patienten PPI einnahmen. Ausgehend von dem protektiven Effekt, der PPI auf die Entstehung einer IN zugesprochen wird, könnte dadurch die geringere Inzidenz in unserem

Patientenkollektiv zu erklären sein. Andererseits könnten die unterschiedlichen Zahlen dadurch begründet werden, dass unsere Studie auf eine geringere Fallzahl sowie auf einen kürzeren Beobachtungszeitraum stützt.

Diskussion über Risikofaktoren und protektive Faktoren des Barrettösophagus´

Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer IN und eines Adenokarzinoms aus einem BÖ heraus, wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Faktoren herausgearbeitet.

De Jonge et al. stellten in einer Fallkontrollstudie einen Zusammenhang zwischen einem Adenokarzinom und einem BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ im Alter von 20 Jahren her und folgerten daraus eine Verknüpfung mit den Risikofaktoren für ein Adenokarzinom und denen einer GERD (37). Ebenfalls konnten *Brown et al.* in einer Fallkontrollstudie einen signifikanten Einfluss einer Adipositas auf die Entstehung eines Adenokarzinoms darstellen (94).

Die These einer Assoziation von Übergewicht mit der Entwicklung eines BÖ könnte nach Ausbau des Patientenkollektivs durch unsere Daten unterstützt werden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 51,7% der in die Studie eingeschlossenen Patienten übergewichtig und weitere 17% adipös. Zusammen spiegeln die Patienten mit einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ über zwei Drittel unseres Patientenkollektivs (68,7%) wider. Jedoch ist es anhand unserer Daten aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums keineswegs möglich, einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Ausbildung eines Adenokarzinoms herzustellen.

Weiterhin beschrieben *de Jonge et al.* in ihrer Fallkontrollstudie einen Nikotinkonsum als Risikofaktor für die Ausbildung eines Adenokarzinoms (37). Hingegen konnten *Wong et al.* in einer retrospektiven Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und der Entstehung eines Adenokarzinoms feststellen. Die Tatsache, dass es sich in unserer Stichprobe zu nur einem Drittel (33,3%) um Patienten mit Nikotinkonsum und zu zwei Drittel (66,7%) um Nichtraucher handelte, ließe eher keinen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und einem BÖ vermuten. Allerdings lässt sich aus unseren Daten nicht ermitteln, ob und wie viele der Nichtraucher ehemals Raucher waren, wodurch die These des Nikotinkonsums als Risikofaktor für einen BÖ mit unseren Daten weder bestätigt noch entkräftet werden kann. Ebenfalls lässt sich

anhand unserer Daten kein Zusammenhang herstellen zwischen Tabakkonsum und einem Adenokarzinom.

Als weiteren signifikanten Risikofaktor für die Entstehung des Adenokarzinoms konnte in verschiedenen Studien der LSB bestätigt werden (2; 86). Der SSB hingegen geht mit einer geringeren Entartungstendenz einher (95). Für die von uns gewonnenen Daten ist diese Aussage von Interesse, weil im Verlauf unserer Studie gezeigt werden konnte, dass eine Regression der Barrettlänge möglich ist. Dabei waren im Rahmen der Verkürzungen auch Klassenwechsel von einem LSB in einen SSB zu verzeichnen. Diese Erkenntnis steht in Einklang mit Daten, die bereits in verschiedenen Studien ermittelt wurden (96; 97; 98). Auf der anderen Seite ist zu vermerken, dass eine exakte Abmessung der Barrettlänge während der Endoskopie kaum möglich ist, weswegen Verkürzungen nicht zuletzt auch auf Messungenauigkeiten zurückführen sein könnten.

Insgesamt stellt sich jedoch die Frage, ob ein SSB, wenn er aus einem LSB entsteht, ebenfalls mit der geringeren Entartungstendenz einhergeht oder ob das primäre Neoplasierisiko des vormals bestehenden LSB bestehen bleibt. Die Frage, ob eine Verkürzung der Barrettlänge gleichzeitig mit einer Reduktion des Karzinomrisikos einhergeht, kann anhand unserer Daten nicht beantwortet werden.

Weiterhin kann anhand unserer Daten ein Zusammenhang zwischen der Länge einer Hiatushernie und des Barrett-Typs unterstützt werden, der bereits in verschiedenen Studien beschrieben wurde. So folgerten *Wakelin et al.* aus einer prospektiven Studie an 24 Männern eine signifikante Korrelation zwischen der Barrettlänge mit der Länge einer Hiatushernie (99). Sie zeigten, dass bei einem LSB eine durchschnittliche Hernienlänge von 3,4 cm und bei einem SSB eine durchschnittliche Hernienlänge von 1,5 cm bestand. Diese Schlussfolgerung lässt sich durch unsere Daten untermauern, wobei sich unsere Studie sogar auf eine größere Stichprobe und Angaben zu beiden Geschlechtern stützt. Wir konnten ermitteln, dass unter den Patienten mit SSB 71% der Hernien unter 3 cm und unter den Patienten mit LSB 63,4% der Hernien über 3 cm waren. Weiterhin zeigte sich, dass der Anteil der Hiatushernien sich unter den Geschlechtern zu Lasten der Männer neigte. Außerdem waren in unserem Patientenkollektiv drei Viertel aller Patienten (75%) mit einer Hernie über 50 Jahre alt, was einen Anhalt für eine Zunahme von Hiatushernien in höherem Lebensalter geben könnte.

Andererseits könnte die hohe Anzahl von Hiatushernien im höheren Alter aber auch mit deren primärer Asymptomatik (in allen Lebensaltern) zu erklären sein, was ein früheres Aufdecken erschwert.

Neben den diversen Veröffentlichungen zu Risikofaktoren wurden auch bereits verschiedene Studien zu protektiven Faktoren durchgeführt.

In der bereits erwähnten retrospektiven Analyse von *El-Serag et al.* konnte eine signifikante Risikoreduktion für die Entstehung einer Neoplasie aus einem BÖ durch eine regelmäßige Einnahme von PPI nachgewiesen werden (93). Zu dieser These lassen unsere Daten aufgrund des kurzen Überwachungszeitraums keine Beurteilung zu. Nach einer längeren Verlaufsbeobachtung könnte sie von unseren Daten jedoch möglicherweise gestützt werden. Denn die Tatsache, dass 80% der von uns untersuchten Patienten eine magensäureunterdrückende Therapie in Form von PPI einnahmen, vermag einen wichtigen Faktor für ausbleibende neoplastische Veränderungen darzustellen.

Darüber hinaus legen bislang veröffentlichte Daten eine entgegengesetzte Assoziation mit einer HP-Infektion und der Entwicklung eines BÖ nahe, womit der protektive Effekt einer HP-Infektion bestätigt wird (100; 101).

In unserem Patientenkollektiv waren 208 Patienten (70,7%) jemals positiv in Bezug auf eine HP-Infektion, was auf den ersten Blick den schützenden Einfluss auf die Ausbildung eines BÖ nicht zu unterstützen scheint. Allerdings ist unseren Daten nicht zu entnehmen, zu welchem Zeitpunkt die HP-Infektion bestand und ob sich die Patienten einer Eradikationstherapie unterzogen haben. So lässt sich aus unseren Daten der Zusammenhang zwischen den protektiven Eigenschaften, die der HP-Infektion zugesprochen werden nicht schwächen, auch wenn der hohe Prozentsatz der infizierten Patienten dazu veranlassen mag.

Diskussion über die Qualität des ambulant überwachten Barrettösophagus´

Können aus unseren Daten trotz einer geringen Fallzahl neue Erkenntnisse in Bezug auf die Qualität der ambulanten Überwachung eines BÖ und dessen Verlauf gezogen werden?

Da unsere Studie die erste Studie ist, die sich mit der Untersuchung des BÖ im ambulanten Bereich befasst, ist ein Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Daten nicht möglich. Trotzdem können Aussagen über die Qualität der ambulanten Überwachung getroffen werden.

Es zeigte sich, dass bei den Kontrollendoskopien, vor allem bei den SSB, überwiegend eine dem Vier-Quadranten-System entsprechende Menge an PEs entnommen wurde. Bis zu einer Barrettlänge von 4 cm entsprach die Menge der entnommenen PEs mehrheitlich der erforderlichen Menge, zum Teil wurde diese sogar überschritten. Erst bei LSB ab einer zirkulären Ausbreitung von 2 cm nahm der Anteil der korrekt entnommenen PE-Menge so sehr ab, dass die nötige Menge nur noch in Einzelfällen gewonnen wurde. Dem ist jedoch gegenüberzustellen, dass die Patientenzahl mit Zunahme der Barrettlänge deutlich abnahm. Ab einer Länge von 6 cm war nur in 2 Fällen mehr als ein Patient pro Barrettausdehnung zu verzeichnen. Daher können diese Messwerte nicht als repräsentativ angesehen werden.

Insgesamt lässt sich für SSB und für LSB mit einer maximalen zirkumferenziellen Ausdehnung bis 1 cm und einer Gesamtlänge von bis zu 4 cm (C1M4) Länge eine quantitativ gute Biopsiequote feststellen. Wird nun berücksichtigt, dass 240 der 294 Patienten (81,6%) einen BÖ von bis zu 4 cm zeigten, lässt sich bei den gehäuft vorkommenden Barrettausdehnungen eine gute Qualität in Bezug auf die Probengewinnung im ambulanten Bereich nachweisen.

Der Sinn dieser Studie, sich mit der ambulanten Überwachung des BÖ und deren Qualität zu beschäftigen, scheint außer Frage zu stehen. Denn anhand verschiedener Studien wurde bereits nachgewiesen, dass Adenokarzinome, die in Folge von Überwachungsprogrammen aufgedeckt werden sich eher in Frühstadien befinden und mit einer besseren Prognose einhergehen als solche, die zufällig außerhalb von Überwachungsprogrammen diagnostiziert werden (62; 86; 102). Allerdings stützen sich hierbei bislang alle Daten auf Studien, die in klinischen Einrichtungen durchgeführt wurden. Im Gegensatz dazu sollte unsere Studie mit Daten aus dem ambulanten Bereich Aussagen zur tatsächlichen Inzidenz der IN und des Adenokarzinoms liefern. Dahingehend ist abschließend anzumerken, dass die Ergebnisse, die diese Arbeit mit sich bringt, bislang nur Tendenzen widerspiegeln können und als Grundlage für die Fortführung dienen.

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebshilfe wird diese Studie bereits fortgesetzt, wodurch zu einem späteren Zeitpunkt Ergebnisse aus einem wachsenden Patientenkollektiv mit einem längeren Beobachtungszeitraum gezogen werden können.

6. Zusammenfassung

Der Barrettösophagus gilt als wichtigster bekannter Risikofaktor in der Entstehung des Adenokarzinoms der Speiseröhre, dessen Inzidenz in den westlichen Ländern seit den 1970er Jahren stetig zugenommen hat. So konnte für Teile Deutschlands eine Zunahme um bis zu 432% seit 1986 nachgewiesen werden. Jedoch berufen sich die veröffentlichten Daten zu Inzidenz und Prävalenz von Neoplasien, die aus einem Barrettösophagus hervorgehen bislang auf Studien aus Zuweisungszentren und auf retrospektive Datenauswertungen.

Die Studie, auf die sich diese Arbeit stützt, verfolgt die Hypothese, dass die tatsächliche Inzidenz niedriger liegt als die bisherigen Daten darstellen. Um Aussagen darüber treffen zu können, soll diese Studie im Rahmen eines Langzeit-follow-ups die Inzidenz ambulant entwickelter Neoplasien beleuchten. Darüber hinaus sollen die Qualität der ambulanten Überwachung sowie der Einfluss von Leitlinien auf die Überwachung und den Verlauf des Barrettösophagus´ untersucht werden.

Um die genannten Ziele erreichen zu können, organisierte die Berliner Charité in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen erstmalig eine prospektive Langzeitstudie aus dem ambulanten Bereich. Im Zuge dieser Studie untersuchen und behandeln die teilnehmenden Ärzte die Patienten nach den geltenden Leitlinien und dokumentieren den Verlauf des Barrettösophagus´.

Bislang nahmen an dieser bundesweiten Studie 24 Ärzte teil, die in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 24,5 Monaten Daten von 294 Patienten zusammentrugen.

Im Rahmen dieser Studie soll die vorliegende Arbeit mit der Beschreibung der Ausgangsdaten als Grundlage für folgende Arbeiten dienen.

Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Barrettösophagus´, wie hohes Lebensalter, Adipositas und männliches Geschlecht konnten bestätigt werden.

Daneben konnten auch erste Aussagen über die Qualität der ambulanten Überwachung getroffen werden. Es zeigte sich, dass bis zu einer Barrettlänge von 4 cm eine quantitativ gute Biopsiequote erfolgte, womit sich eine gute Qualität bezogen auf die Biopsiengewinnung bei den gehäuft vorkommenden Barrettlängen zeigte. Bezogen auf die Inzidenz konnte eine geringe jährliche

Entartungstendenz nachgewiesen werden, indem sich bei Einhalten der leitliniengerechten Überwachung, in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 24,5 Monaten bei keinem Patienten eine Neoplasie entwickelte.

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die bisherige Studiendauer noch nicht ausreichend ist, um endgültige Aussagen über den Verlauf des Barrettösophagus´ im ambulanten Bereich treffen zu können. Die Fortsetzung dieser Studie mit Erhöhung der Untersucher- und Patientenzahl bei gleichzeitig verlängertem Beobachtungszeitraum hat in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebshilfe jedoch bereits begonnen. Im weiteren Verlauf könnten aus dieser Studie somit die Tendenzen, die in dieser Arbeit herausgearbeitet wurden bekräftigt werden.

7. Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index (in kg/m ²)
BNG	Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen
BÖ	Barrettösophagus
COX-2	Cyclooxygenase-2
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HGIN	High-grade-intraepitheliale-Neoplasie
HP	Helicobacter pylori
IN	Intraepitheliale Neoplasie
LGIN	Low-grade-intraepitheliale Neoplasie
LSB	Long-Segment-Barrett
NBI	Narrow-Band-Imaging
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PDT	Photodynamische Therapie
PE	Probeexzision
PJ	Packungsjahre
PPI	Protonenpumpenhemmer
SSB	Short-Segment-Barrett
UEGW	United European Gastroenterology Week
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter

8. Literaturverzeichnis

1. **Holmes, R.S., Vaughan, T.L.** Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol.* (2007) 17: 2 - 9.
2. **Gopal, D.V., Liebermann, D.A., Magaret, N. et al.** Risk Factors for Dysplasia in Patients with Barrett's Esophagus (BE): Results from a Multicenter Consortium. *Dig Dis Sci.* 2003 (48): 1537 – 1541.
3. **Guardino, J.M., Khandwala, F., Lopez, R., Wachsberger, D.M., Richter, J.E., Falk, G.W.** Barrett's Esophagus at a Tertiary Care Center: Association of Age on Incidence and Prevalence of Dysplasia and Adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* (2006) 101: 2187 – 2193.
4. **Sharma, P., Falk, G.W., Weston, A.P., Reker, D., Johnston, M., Sampliner, R.E.** Dysplasia and Cancer in a Large Multicenter Cohort of Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2006) 4: 566 – 572.
5. **Ford, A.C., Forman, D., Reynolds, P.D., Cooper, B.T., Moayyedi, P.** Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status as Risk Factors for Esophagitis and Barrett's Esophagus. *Am J Epidemiol.* (2005)162: 454 – 460.
6. **Caygill, C.P.J., Watson, A., Reed, P.I., Hill, M.J.** Characteristics and regional variations of patients with Barrett's oesophagus in the UK. *Eur J Gastroenterology Hepatol.* (2003) 15: 1217 – 1222.
7. **Pohl, H., Aschenbeck, J., Drossel, R. et al.** Endoscopy in Barrett's oesophagus: Adherence to standards and neoplasia detection in the community practice versus hospital setting. *J Intern Med.* (2008) 264: 370 - 378.
8. **Barrett, N. R.** The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery.* (1957) 41: 881 – 894.
9. **Barrett, N.R.** Chronic peptic ulcer of the Oesophagus and "Oesophagitis". *Brit J Surg.* (1950) 38: 175 – 182.
10. **Ott, R., Lersch, C., Werner, M., Classen, M.** Barrett-Ösophagus – Diagnose und Management. *Internist.* (2000) 41: 802 – 816.
11. **Kamal, E., Bayan, K.** Pathogenesis of columnar-lined esophagus. *World J Gastroenterol.* (2006) 12: 1521 - 1528.
12. **Spechler, S.J.** Pathogenese und Epidemiologie des Barrett-Oesophagus. *Chirurg.* (1994) 65: 84 - 87.
13. **Collepriest, B.J., Ward, S.G., Tosh, D.** How does inflammation cause Barrett's metaplasia? *Curr Opin Pharmacol.* (2009) 6: 721 - 726.
14. **Spechler, S.J.** Barrett's oesophagus: Dianosis and Management. *Bailliere Clin Gastroenterol.* (2000) 14: 857 - 879.
15. **Jankowski, J.A., Harrison, R.F., Perry, I., Balkwill, F., Tselepis, C.** Barrett's metaplasia. *Lancet.* (2000) 356: 2079 - 2085.

16. **Chandrasoma, P.** Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology*. (2005) 46: 361 – 373.
17. **Meining, A., Classen, M.** Gastroösophageale Refluxkrankheit. *Internist*. (1998) 39: 1215 - 1222.
18. **Herold, G. et al.** *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln : Gerd Herold, (2007) 387 - 388.
19. **Stein, H.J., DeMeester, T.R., Hinder, R.A.** Outpatient physiologic testing and surgical management of foregut motility disorders. *Curr Probl Surg*. (1992) 24: 415 - 455.
20. **Richter, J. E.** Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile. *Am J Med Sci*. (2009) 338: 89 - 95.
21. **Devesa, S.S., Blot, W.J., Fraumeni, J.F.** Changing Patterns in the Incidence of Esophageal and Gastric Carcinoma in the United States. *Cancer*. (1998) 83: 2049 – 2953.
22. **Bytzer, P., Christensen, P.B., Damkier, P., Vinding, K., Seersholm, S.** Adenocarcinoma of the Esophagus and Barrett's Esophagus: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. (1999) 94: 86 – 91.
23. **Bollschweiler, E., Wolfgang, E., Gutschow, C., Hölscher, A.H.** Demographic Variations in the Rising Incidence of Esophageal Adenocarcinoma in White Males. *Cancer*. (2001) 92: 549 – 555.
24. **Schlansky, B., Dimarino, A.J., Loren, D., Infantolino, A., Kowalski, T., Cohen, S.** A survey of oesophageal cancer: pathology, stage and clinical presentation. *Aliment Pharmacol Ther*. (2006) 23: 587 - 593.
25. **Bareiss, D., Stabenow, R., Müller, R. et al.** Current epidemiology of carcinoma of the esophagus and cardia in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. (2002) 127: 1367 - 1374.
26. **Williamson W.A., Ellis F.H., Gibb S.P., et al.** Barrett's esophagus: Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Int Med*. (1991) 151: 2212 - 2216.
27. **Prach, A.T., MacDonald, T.A., Hopwood, D.A., Johnston, D.A.** Increasing incidence of Barrett's oesophagus: Education, enthusiasm or epidemiology? *Lancet*. (1997) 350: 933.
28. **Abrams, J.A., Fields, S., Lightdale, C.J., Neugut, A.I.** Racial and Ethnic Disparities in the Prevalence of Barrett's Esophagus among Patients who undergo Upper Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2008) 6: 30 - 34.
29. **Mann, N.S., Tsai, M.E., Nair, P.K.** Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. (1989) 84: 1494 - 1496.
30. **Veldhuyzen Van Zanten, S.J.O., Thomson, A. B. R., Barkun, A. N. et al.** The prevalence of Barrett's oesophagus in a cohort of 1040 Canadian primary care patients with uninvestigated dyspepsia undergoing prompt endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. (2006) 23: 595 – 599.
31. **Cameron, A.J., Lomboy, C.T.** Barrett's esophagus: Age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology*. (1992) 103: 1241 - 1245.

32. **Corley, D.A., Kubo, A., Levin, T.R.** Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: A large community-based study, 1994 - 2006. *Gut.* (2009) 58: 182 - 188.
33. **Romero, Y., Cameron, A.J., Locke III, G.R.** Familial Aggregation of Gastroesophageal Reflux in Patients with Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* (1997) 113: 1449 - 1456.
34. **Edelstein, Z.R., Bronner, M.P., Rosen, S.N., Vaughan, T.L.** Risk Factors for Barrett's Esophagus among Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Community Clinic-Based Case – Control Study. *Am J Gastroenterol.* (2009) 104: 834 – 842.
35. **Edelstein, Z.R., Farrow, D.C., Bronner, M.P., Rosen, S.N., Vaughan, T.L.** Central Adiposity and Risk of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* (2007) 133: 403 - 411.
36. **de Jonge, P.J.F., van Blankenstein, M., Looman, C.W.N., Caspairie, M.K., Meijer, G.A., Kuipers, E.J.** Risk of malignant progression in patients with Barrett's Oesophagus: A Dutch nation wide cohort study. *Gut.* (2010) 59: 1030 – 1036.
37. **de Jonge, P.J.F., Steyerberg, E.W., Kuipers, E.J., et al.** Risk Factors for the Development of Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* (2006) 101: 1421 – 1429.
38. **Wu, A.H., Wan, P., Bernstein, L.** A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control.* (2001) 12: 721 – 732.
39. **Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A., Nyrén, O.** Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* (1999) 340: 825 - 831.
40. **Stolte M, Vieth M.** Barrett-Metaplasie: Wie gefährlich ist sie wirklich? *Z Gastroenterol.* (2002) 40: 5 – 8.
41. **Corley, D.A., Kubo, A., Levin, T.R. et al.** Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: A community-based study. *Gut.* (2008) 57: 727 – 733.
42. **McColl, K.E.L.** Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease - the European perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* (2004) 20 (Suppl. 8): 36 – 39.
43. **Koike, T., Ohara, S., Sekine, H. et al.** Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut.* (2001) 49: 330 - 334.
44. **Chiba T, Watanabe T, Ito T.** Helicobacter pylori infection and acid secretion in patients with duodenal ulcer in Japan. *Gut.* (2001) 48: 871 – 872.
45. **Farrow, D.C., Vaughan, T.L., Hansten, P.D., et al.** Use of Aspirin and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Esophageal and Gastric Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (1998) 2: 97 - 102.
46. **Corley, D.A., Kerlikowske, K., Verma, R., Buffler, P.** Protective Association of Aspirin/NSAIDs and Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol.* (2003) 124: 47 – 56.

47. **Anderson, L.A., Johnston, B.T., Watson, R.G. P.** Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Esophageal Inflammation-Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence. *Cancer Res.* (2006) 66: 4975 - 4982.
48. **Pandeya, N., Webb, P.M., Sadeghi, S., Green, A.C., Whiteman, D.C.** Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut.* (2009) (Epub ahead of print).
49. **Konturek, P.C., Burnat, G., Hahn, E.G.** Inhibition of Barrett's adenocarcinoma cell growth by simvastatin: involvement of COX-2 and apoptosis-related proteins. *J Physiol Pharmacol.* (2007) 58, Suppl 3: 141 - 148.
50. **Ogunwobi, O.O., Beales, I.L.** Statins inhibit proliferation and induce apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells. *Am J Gastroenterol.* (2008) 103 (4): 825 - 837.
51. **Klauser, A.G., Schindlbeck, N.E., Müller-Lissner, S.A.** Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* (1990) 335: 205 - 208.
52. **Hölscher, A.H., Bellschweiler, E., Gutschow, C.** GERD und Komplikationen: Wann ist der Chirurg gefragt? *Z Gastroenterol.* (2007) 45: 1150 - 1155.
53. **Nord, H.J.:** Extraesophageal Symptoms: What Role for the Proton Pump Inhibitors. *Am J Med.* (2004) 117 (Suppl 5A): 56 - 62.
54. **Henne-Bruns, D.** *Duale Reihe: Chirurgie - 2. korrigierte Auflage.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag, (2003) 279.
55. **Leers, J., Bollschweiler, E., Hölscher, A.H.** Refluxanamnese von Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre. *Z Gastroenterol.* (2005) 43: 275 - 280.
56. **Vakil, N., van Zanten, S.V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R. and the Global Consensus Group.** The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol.* (2006) 101: 1900 – 1920.
57. **Pohl, H., Welch, H.G.** The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst.* (2005) 97: 142 - 146.
58. **Brown, L.M., Devesa, S.S., Chow, W.H.** Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus Among White Americans by Sex, Stage, and Age. *J Natl Cancer Inst.* (2008)100: 1184 – 1187.
59. **Endlicher, E., Knüchel, R., Fürst, A., Schölmerich, J., Messmann, H.** Endoskopische Fluoreszenzdiagnose eines Ösophaguskarzinoms nach Sensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure. *Med Klin.* (2001) 96:157 – 160.
60. **Souza R.F., Meltzer S.J.** The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* (1997) 26: 583 - 597.
61. **Sampliner, R.E. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.** Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenerol.* (2002) 97: 1888 – 1895.

62. **van Sandick, J.W., van Lanschot, J.J.B., Kuiken, B.W., Tytgat, G.N.J., Offerhaus, G.J.A., Obertop, H.** Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut*. (1998) 43: 216 - 222.
63. **Corley, D.A., Levin, T.R., Habel, L.A., Weiss, N.S., Buffler, P.A.** Surveillance and Survival in Barrett's Adenocarcinomas: A Population-Based Study. *Gastroenterol*. (2002) 122: 633 - 640.
64. **Fountoulakis, A., Zafirellis, K.D., Dolan, K., Dexter, S.P.L., Martin, I.G., Sue-Ling, H.M.** Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. *Br Jour Surg*. (2004) 91: 997 – 1003.
65. **Endlicher, E., Knüchel, R., Messmann, H.** Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus - eine Übersicht. *Z Gastroenterol*. (2001) 39: 593 - 600.
66. **Falk, G.W.** Barrett's Esophagus. *Gastroenterol*. (2002) 122: 1569 - 1591.
67. **Rey J.F., Kuznetsov K., Lambert R.** Narrow band imaging: A wide field of possibilities. *Saudi J Gastroenterol*. (2007) 13: 1 - 10.
68. **Dent, J., Brun, J., Fendrick, A.M. et al.** An evidence-based appraisal of reflux disease management - The Genval Workshop Report. *Gut*. (1999) 44 (Suppl. 2): 1 – 16.
69. **Falk, G.W.** Current challenges in Barrett's esophagus. *Cleve Clin J Med*. (2001) 68; 415 - 424.
70. **Frieling, T.** Gastroösophageale Refluxerkrankung. [Buchverf.] Jürgen Schölmerich. *Medizinische Therapie 2007/2008, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. Berlin : Springer Verlag, (2007) 742 - 747.
71. **Katz, P.O., Zavala, S.** Proton Pump Inhibitors in the Management of GERD. *J Gastrointest Surg*. (2009) (Epub ahead of print).
72. **Ouatu-Laskar R., Fitzgerald R.C., Triadafilopoulos G.** Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterol*. (1999) 117: 327 – 335.
73. **Hillman, L.C., Chiragakis, L., Shadbolt, B., Kaye, G.L., Clarke, A.C.** Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *MJA*. (2004) 180: 387 – 391.
74. **Karow, T., Lang-Roth, R.** *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden, 14. Auflage*. Köln : Thomas Karow, (2006) 384 - 387.
75. **Engström C., Lonroth H., Mardani J., Lundell, L.** An anterior or posterior approach to partial fundoplication? Long-term results of a randomized trial. *World J Surg*. (2007) 31: 1221 – 1225.
76. **Oelschlager B.K., Quiroga E., Parra J.D., Cahill, M., Polissar, N., Pellegrini, C.A.** Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol*. (2008) 103: 280 – 287.
77. http://www.prof-huenerbein.de/expertise_therapie_5.html. Zuletzt gesichtet am 25.09.2009.
78. **Ell, C., May, A., Pech, O. et al.** Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*. (2007) 65: 3 - 10.

79. **Schacht, V., Szeimies, R.M., Abels, C.** Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induces distinct microcirculatory effects following systemic or topical application. *Photochem Photobiol Sci.* (2006) 5: 452 – 458.
80. **Watson, T.J.** Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. *J Gastrointest Surg.* (2009) (Epub ahead of print).
81. **Shaheen, N.J., Sharma, P., Overholt, B.F.** Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *N Engl J Med.* (2009) 360: 2277 – 2288.
82. **Ferraris, R. M. Fracchia, M., Foti, M. et al.** Barrett's oesophagus: long-term follow-up after complete ablation with argon plasma coagulation and the factors that determine its recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* (2007) 25: 835 – 840.
83. **Armstrong, D., Bennett, J.R., Blum, A.L. et al.** The Endoscopic Assessment of Esophagitis: A Progress Report on Observer Agreement. *Gastroenterol.* (1996) 111: 85 – 92.
84. **Lundell, L.R., Dent, J., Bennett, J.R. et al.** Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* (1999) 45: 172 – 180.
85. **O'Connor, J.B., Falk, G.W., Richter, J.E.** The Incidence of Adenocarcinoma and Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* (1999) 94: 2037 - 2042.
86. **Wong, T., Tian, J., Nagar, A.B.** Barrett's Surveillance identifies Patients with early esophageal Adenocarcinoma. *Am J Med.* (2010) 123: 462 - 467.
87. **Schnell, T.G., Sontag, S.J., Chejfec, G., et al.** Long-term nonsurgical management of Barrett's Esophagus with High-Grade Dysplasia. *Gastroenterol.* (2001) 120: 1607 – 1619.
88. **Weston, A.P., Sharma, P., Topalovski, M., Richards, R., Cherian, R., Dixon, A.** Long-term Follow-up of Barrett's High-Grade Dysplasia. *Am J Gastroenterol.* (2000) 95: 1888 - 1893.
89. **Reid, B.J., Levine, D.S., Longton, G., Blount, P.L., Rabinovitch, P.S.** Predictors of Progression to Cancer in Barrett's Esophagus: Baseline Histology and Flow Cytometry identify Low- and High-Risk Patient Subsets. *Am J Gastroenterol.* (2000) 95: 1669 – 1676.
90. **Gatenby, P., Ramus, J., Caygill, C., Shepherd, N., Winslet, M., Watson, A.** Routinely diagnosed low-grade dysplasia in Barrett's oesophagus: A population-based study of natural history. *Histopathology.* (2009) 54: 814 – 819.
91. **Lim, C.H., Treanor, D., Dixon, M.F., Axon, A.T.R.** Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression. *Endoscopy.* (2007) 39: 581 - 587.
92. **Skacel, M., Petras, R.E., Gramlich, T.L., Sigel, J.E., Richter, J.E., Goldblum, J.R.** The diagnosis of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus and its Implications for Disease Progression. *Am J Gastroenterol.* (2000) 95: 3383 – 3387.

93. **El-Serag, H.B., Aguirre, T.V., Davis, S., Kuebel, M., Bhattacharyya, A., Sampliner, R.E.** Proton Pump Inhibitors are associated with reduced incidence of Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* (2004) 99: 1877 - 1883.
94. **Brown, L.M., Swanson, C.A., Gridley, G. et al.** Adenocarcinoma of the Esophagus: Role of Obesity and Diet. *J Natl Cancer Inst.* (1995) 87: 104 - 109.
95. **Hirota, W.K., Loughney, T.M., Lazas, D.J., Maydonovitch, C.L., Rhol, V., Wong, R.K. H.** Specialized Intestinal Metaplasia, Dysplasia and Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: Prevalence and Clinical Data. *Gastroenterol.* (1999) 116: 277 – 285.
96. **Wilkinson, S. P., Biddlestone, L., Gore, S., Shepherd, N. A.** Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: Results of 5 years of continuous therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* (1999) 13: 1205 - 1209.
97. **Srinivasan, R., Katz, P. O., Ramakrishnan, A., Katzka, D. A., Vela, M. F., Castell, D. O.** Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: Feasible and effective. *Aliment Pharmacol Ther.* (2001) 15: 519 - 524.
98. **Peters, F.T.M., Ganesh, S., Kuipers, E.J. et al.** Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut.* (1999) 45: 489 – 494.
99. **Wakelin, D.E., Al-Mutawa, T., Wendel, C., Green, C., Garewal, H.S., Fass, R.** A predictive model for length of Barrett's esophagus with hiatal hernia length and duration of esophageal acid exposure. *Gastrointest Endosc.* (2003) 58: 350 - 355.
100. **de Martel, C., Llosa, A.E., Farr, S.M. et al.** Helicobacter pylori Infection and the Risk of Development of Esophageal Adenocarcinoma. *JID.* (2005) 191: 761 – 767.
101. **Corley, D.A., Kubo, A., Levin, T.R. et al.** Helicobacter Pylori and Gastroesophageal Reflux Disease: A Community-Based Study. *Helicobacter.* (2008) 13: 352 – 360.
102. **Bright, T., Schlotthe, A., Bull, J.A., Fraser, R.J., Bampton, P., Watson, D.I.** Outcome of endoscopy surveillance for Barrett's oesophagus. *ANZ J Surg.* (2009) 79: 812 – 816.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relation der Barrettlänge zum bestehenden BMI

Abbildung 2: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach PPI-Einnahme

Abbildung 3: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach Einnahme von ASS

Abbildung 4: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach NSAR-Einnahme

Abbildung 5: Entstehung eines Barrett-Ösophagus nach Statin-Einnahme

Abbildung 6: Relation der Barrettlänge zur Länge einer vorliegenden
Hiatushernie

Abbildung 7: Relation der Anzahl entnommener zu fälligen Probeentnahmen

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitlinien der Überwachung und der Therapie des Barrettösophagus des American College of Gastroenterology

Tabelle 2: Aufteilung des Bundesgebiets auf die zwei Referenzpathologien

Tabelle 3: Los-Angeles-Klassifikation zur Einteilung der GERD

Tabelle 4: Kriterien der Prag-Klassifikation zur Objektivierung eines Barrettösophagus'

Tabelle 5: Daten zum Patientenkollektiv

Tabelle 6: Häufigkeit des Sodbrennens der betroffenen Patienten

Tabelle 7: Dauer und Form der PPI-Einnahme

Tabelle 8: Dauer und Form der Einnahme von ASS

Tabelle 9: Dauer und Form der NSAR-Einnahme

Tabelle 10: Dauer und Form der Statin-Einnahme

Tabelle 11: Einteilung der Hiatushernien nach Geschlecht und Alter

Tabelle 12: Längen der Hiatushernien ≥ 3 cm

Tabelle 13: Mukosaschäden im Rahmen der Los-Angeles-Klassifikation

Tabelle 14: Relation der Mukosaläsionen zu Hiatushernien

Tabelle 15: Relationen der Barrettarten zu Läsionen und Komplikationen

Tabelle 16: Probeentnahmen bei den verschiedenen Barrettausdehnungen nach der Prag-Klassifikation

Tabelle 17: Ergebnisse der Eingangsuntersuchung an 47 Verlaufspatienten

Tabelle 18: Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung an 47 Verlaufspatienten

Tabelle 19: Entwicklungen der Beobachtungsparameter

Tabelle 20: Entwicklungen der Verlaufspatienten

11. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei *Herrn Prof. Dr. med. Thomas Rösch* und *Herrn PD Dr. med. Mario Anders* für die Überlassung dieser Arbeit bedanken und dafür, dass sie mir auf diesem Wege überhaupt erst die Möglichkeit zu einer Dissertation eröffnet haben. *Herrn PD Dr. med. Anders* möchte ich darüber hinaus dafür danken, dass er im Verlauf dieser Arbeit meine Doktorvaterschaft übernommen und stets an der Fertigstellung dieser Arbeit festgehalten hat.

Weiterhin möchte ich mich bei *Frau Claudia Hofmann* und *Frau Gabriela Stange* für die gute und vor allem freundliche Zusammenarbeit in Bezug auf die Beschaffung der Befunde bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Schwester *Solveig-Runa Buchweitz* für die wiederholte Durchsicht dieser Arbeit, sowie meinem guten Freund *Filipe Martins Antunes*, für die Anleitung und die Hilfestellung beim Umgang mit den verschiedenen statistischen Arbeitsprogrammen.

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei *meinen Eltern* bedanken, die mir, jeder auf seine Weise, überhaupt erst den Zugang zum Studium und die Ausdauer, dieses auch abzuschließen, gegeben haben.

12. Lebenslauf

Der Lebenslauf in der Veröffentlichung der Dissertation darf aus datenschutzrechtlichen Gründen entfallen.

13. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Björn-Sigurd Buchweitz, ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

14. Anhang

Fragebogen Seite 1:

Fragebogen: Barrett-Register Datum ____.

Patienten ID Initialen ____ Geschlecht M / W Geb.datum ____.

Barrett bekannt seit _____

bisher Dysplasien bekannt **0** nein **1** ja (__HG, __LG) **2** keine Angaben

HG=high grade, LG=low grade

Allgemeine Angaben

1. Größe: ____ cm

2. Gewicht: gegenwärtig ____ kg im Alter von 40 Jahren: ____ kg

3. Diabetes (Zuckerkrankheit)? **0** nein **1** ja **2** keine Angaben

4. Zigaretten (im bisherigen Leben insgesamt): ____ Packungen pro Tag über insgesamt
____ Jahre

5. Helicobacter pylori beim Patienten jemals positiv? ____ja ____nein ____nicht bekannt

Fragen an die Patienten:

1. Wie viele Jahre bestand/besteht Sodbrennen (brennendes Gefühl hinter dem Brustbein) oder saures Aufstoßen? Insgesamt ____ Jahre.

2. Wie hatten/haben sie gewöhnlich Sodbrennen oder saures Aufstoßen?

- niemals

- selten (< 1 x pro Woche)

- manchmal (1-2 x pro Woche)

- häufig (3-5 x pro Woche)

- täglich

Medikamente

PPI oder H2-Blocker? (*Omeprazol, Pantozol, Nexium, Omep, Antra, etc.*)

Name; Wie lange insgesamt eingenommen?

_____ regelmäßig ____ bei Bedarf _____ Monate/Jahre

Jemals Einnahme von Aspirin oder ASS? regelmäßig, über ____ Wochen/Monate/Jahre
gelegentlich

Jemals Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Diclofenac, Voltaren, Ibuprofen, Naproxen o.ä.)? regelmäßig, über ____ Wochen/Monate/Jahre gelegentlich

Jemals Einnahme von Statinen (Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, etc)? regelmäßig,
über ____ Wochen/Monate/Jahre gelegentlich

Fragebogen Seite 2:

Index-Endoskopie

am ____.

spezielle Techniken 0 nein 1 ja; Färbung mit __Essigsäure __Methylenblau
__Indigokarmin)

Hernie 0 nein 1 ja, ≤ 2 cm 2 ja, ≥ 3 cm (____ cm)

Barrett-Länge ("Prager" CM-Klassifikation: C = circolär, M = maximal)

C Zirkulärer Anteil (beginnend an prox. Cardia-Falten) ____ cm

M Gesamtausdehnung (prox. Cardia-Falten bis Z-Linie) ____ cm

Fokale Läsionen im Barrett (ausgenommen typische Veränderungen einer
Refluxösophagitis) nein ja

Fokale Erosion Zahl ____, bei ____ cm und ____ Uhr

Ulcus Zahl ____, bei ____ cm und ____ Uhr

Erhabenheit/Polyp Zahl ____, bei ____ cm und ____ Uhr

Fokale Farbänderung (z.B. Rötung) Zahl ____, bei ____ cm und ____ Uhr

Refluxösophagitis Nein ja

Los-Angeles Klassifikation

A eine oder mehrere nicht konfluierende Schleimhautläsionen ≤ 5 mm

B eine oder mehrere nicht konfluierende Schleimhautläsionen > 5 mm

C mehrere Muksoafalten werden von einer Läsion überschritten (konfluierend),
erfassen aber noch nicht die gesamte Zirkumferenz

D Läsionen erfassen die gesamte Zirkumferenz

Zahl der Biopsiestationen ____

(Biopsien aus fokalen Läsionen getrennt, Vier-Quadrantenbiopsien, 1 Topf pro Etage)

Zahl aller Biopsien ____

Sonstiges _____

Histo-Ergebnis

Barrett __normaler Barrett ohne Dysplasie __intraepitheliale Neoplasie (IN)

__Low-grade IN: __singulär __multipel

__High-grade IN: __singulär __multipel

__Frühkarzinom: __singulär __multipel

__Karzinome, fortgeschritten

Antrum/Korpus Helicobacter pylori positiv ja/nein

Gastritisgrad ____

Atrophiegrad ____

Patnr.	Histo- befund	Barrett nach Prag	Art des Barrett	Hiatus- hernie	Fokale Läsion	Reflux- ösopha- gitis	Zeitlicher Abstand (Monate)
1	↔	↓	↔	↓	↔	↔	6
2	↔	↔	↔	↔	↑	↓	6
3	↔	↓	↓	↔	↔	↔	8
4	↔	↔	↔	↔	↔	↔	4
5	↔	↓	↔	↔	↔	↔	14
6	↔	↓	↔	↔	↔	↔	14
7	↔	↑	↑	↑	↔	↓	84
8	↔	↓	↓	↔	↔	↔	35
9	↔	↓	↔	↔	↔	↔	16
10	↔	↓	↔	↑	↔	↑	14
11	↔	↔	↔	↔	↑	↔	48
12	↔	↓	↓	↑	↔	↔	9
13	↔	↓	↓	↑	↔	↔	68
14	↔	↔	↔	↑	↔	↔	41
15	↔	↓	↔	↑	↔	↔	58
16	↔	↓	↔	↔	↔	↓	14
17	↔	↓	↔	↔	↔	↔	14
18	↔	↑	↔	↔	↔	↔	40
19	↔	k.A.	↔	↔	↔	↔	24
20	↔	k.A.	↔	↔	↔	↔	41
21	↔	↑	↑	↔	↔	↔	5
22	↔	↔	↔	↔	↔	↔	13
23	↔	↔	↔	↔	↔	↔	21
24	↔	↔	↔	↔	↔	↔	84
25	↔	↓	↔	↔	↔	↔	46
26	↔	↔	↔	↔	↔	↑	50
27	↔	↑	↔	↔	↔	↔	44
28	↔	↔	↔	↓	↔	↔	40
29	↔	↔	↔	↔	↔	↔	30
30	↔	↔	↔	↔	↔	↔	11
31	↔	↔	↔	↔	↔	↔	11
32	↔	↑	↑	↑	↔	↔	9
33	↔	↔	↔	↔	↔	↔	26
34	↔	↑	↔	↔	↔	↓	6
35	↔	↔	↔	↔	↔	↔	7
36	↔	↔	↔	↔	↔	↔	16
37	↔	↓	↔	↔	↔	↔	12
38	↔	↔	↔	↔	↔	↑	4
39	↔	↔	↔	↔	↔	↔	12
40	↔	↔	↔	↔	↔	↔	13
41	↔	↔	↔	↔	↔	↓	39
42	↔	↔	↔	↔	↔	↔	12
43	↔	↔	↔	↔	↔	↓	6
44	↔	↑	↔	↔	↔	↓	12
45	↔	↔	↔	↔	↓	↓	1
46	↔	↔	↔	↔	↔	↑	5
47	↔	↔	↔	↔	↔	↔	59

Tabelle 20: Entwicklungen der Verlaufspatienten