

Aus der Medizinischen Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. K. Wilms

**Klinische Charakteristika und Verlauf  
einer Patientengruppe mit Barrettösophagus**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Frauke Berlin  
aus Northeim

Würzburg, Dezember 2003

Referent: Prof. Dr. med. M. Scheurlen

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Fein

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.04

Die Promovendin ist Ärztin

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Definition	1
1.2. Geschichtlicher Überblick	1
1.3. Ätiologie und Pathogenese	3
1.4. Klinik	5
1.5. Epidemiologie	6
1.6. Präkanzerose	7
1.7. Überwachung	7
1.8. Therapie	9
1.8.1. Allgemeine Verhaltensweisen	9
1.8.2. Medikamentöse Therapie	9
1.8.3. Antirefluxoperationen	10
1.8.4. Neue Therapieansätze	11
1.8.4.1. Endoskopische Mukosaresektion	12
1.8.4.2. Photodynamische Therapie	12
1.8.4.3. Argon Laser	12
1.8.4.4. Argon Plasma Koagulation	13
<b>2. Fragestellung und Ziel der Arbeit</b>	<b>16</b>
<b>3. Patienten, Material und Methoden</b>	<b>17</b>
3.1. Datenaufnahme	17
3.2. Diagnostik	18
3.2.1. Gastroskopie	18
3.2.2. Chromoendoskopie	18
3.2.3. Histologie	18
3.2.4. Endosonographie	18

3.2.5. Funktionsdiagnostik	19
3.2.5.1. Stationäre Ösophagusmanometrie	19
3.2.5.2. 24-h-pH-Metrie des Ösophagus	20
3.2.5.3. 24-h-Langzeit-pH-Metrie des Magens	20
3.2.5.4. Ösophagus-Bilitec	21
3.2.6. Kontrollgastroskopien	22
3.3. Therapien	22
3.3.1. Medikamentöse Therapie	22
3.3.1.1. Dokumentation der Patientencompliance bei der Medikamenteneinnahme	22
3.3.2. Behandlung von Stenosen	22
3.3.3. Mukosektomie	23
3.3.4. Antirefluxoperationen und Ösophagektomie	23
3.3.5. APC	23
3.3.5.1. Durchführung	23
3.3.5.2. Definition der erfolgreichen APC	24
3.3.5.3. Nachbeobachtungszeit	24
3.3.5.4. Rezidivdefinition	24
3.4. Verwendete Programme	24
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>25</b>
4.1. Patientenkollektiv	25
4.2. Refluxbeschwerden	27
4.3. Begleiterkrankungen	30
4.4. Medikation	31
4.5. Funktionsdiagnostik	33
4.6. APC Follow-up	37
4.6.1. Rezidive	40
4.6.1.1. Antirefluxoperation und Rezidive	43
4.6.2. APC Bilder	43

<b>5. Diskussion</b>	<b>45</b>
5.1. Vergleich des Patientenkollektivs unserer Studie mit Daten aus der Literatur	45
5.1.1. Patientenalter	45
5.1.2. Geschlechterverhältnis	45
5.1.3. Länge des Barrettsegmentes	46
5.1.4. Entstehungsfaktoren einer GERD	46
5.1.5. Begleiterkrankungen	48
5.1.6. Antirefluxtherapie und Beschwerdefreiheit	49
5.2. Follow-up der APC-Studie	49
5.2.1. Allgemeiner Vergleich zwischen APC-Studien	49
5.2.2. Erste Eradikationsergebnisse und subepitheliale Residuen	53
5.2.3. Follow-up und Rezidive	55
5.2.4. Möglicher Ursprung der Rezidive	56
5.2.5. Ausblick	57
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>7. Abkürzungen</b>	<b>62</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>86</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Definition**

Unter dem Begriff *Barrettösophagus* (auch Endobrachyösophagus genannt) versteht man eine Zylinderepithelmetaplasie im terminalen Ösophagus mit Verschiebung der Z-Linie oralwärts als Folge eines chronischen gastroösophagealen Refluxes.

Für die Diagnose eines *Barrett Syndroms* muss sich das metaplastische Gewebe über eine Strecke von mindestens 3 cm erstrecken, wobei die Ausbreitung des metaplastischen Zylinderepithels, beginnend vom proximalen Ende der Magencorpusfalten, oralwärts gemessen wird.

Bei einer Ausdehnung von weniger als 3 cm spricht man von einem „*short segment*“ *Barrett Syndrom*.

In der Literatur wird ein dritter Typ beschrieben, der als „*ultra short*“ *Barrett Syndrom* bezeichnet wird und nur histologisch diagnostiziert werden kann (1).

Neben den makroskopischen Kriterien wird für die Diagnose eines Barrett Syndroms histologisch das Vorliegen eines spezialisierten Epithels gefordert, das neben Zylinderepithelien und Becherzellen auch Enterozyten, schleimbildende Oberflächenepithelien oder Panethzellen enthalten kann (1).

## **1.2. Geschichtlicher Überblick**

Bereits 1906 berichtete der Pathologe Tileston von einigen Patienten mit Ösophagusulcera und stellte dabei eine starke Ähnlichkeit zwischen der Magenschleimhaut und der Mukosa über den Ulcera der Speiseröhre fest (2).

1950 beschrieb der Londoner Chirurg Norman Rupert Barrett in seiner Publikation „Chronic peptic ulcer in the esophagus and esophagitis“ ein intrathorakal gelegenes chronisches Ulcus mit umgebender Entzündung in Verbindung mit einer Hiatushernie. Er deutete seine Beobachtungen zunächst als einen kongenital verkürzten Ösophagus mit einem Ulcus in einem tubulären intrathorakalen Magenanteil (3).

Etwa zeitgleich machte Jean-Louis Lortat-Jacob unabhängig von Barrett ähnliche Beobachtungen in Paris bei fünf Patienten mit chronischen Ulcera des Ösophagus (4).

Im darauffolgenden Jahr (1951) wiesen Bosher und Taylor erstmals bei einer Patientin Becherzellen im Zylinderepithel der Speiseröhre nach (5).

Morson und Belcher beschrieben 1952 Becherzellen in der Ösophagasmukosa eines Patienten mit einem Adenokarzinom, die atrophische Veränderungen mit einer Tendenz zum intestinalen Typ zeigte (6).

1953 wiesen Allison und Johnstone durch intraoperative Beobachtungen und darauffolgende Untersuchungen nach, dass der von Barrett beschriebene tubuläre Magen in Wirklichkeit ein mit Zylinderepithel ausgekleideter Ösophagusabschnitt war. Barrett zu Ehren nannten sie diese Veränderungen in der distalen Speiseröhre „Barrettösophagus“ (7).

Der Namensgeber des Barrettösophagus selbst übernahm die Theorie von Allison und Johnstone erst 1957 (8).

Im gleichen Jahr beschrieb Lortat-Jacob in der französischen Literatur den „Endobrachyösophagus“ als eine Verkürzung der Plattenepithelauskleidung in der distalen Speiseröhre. Durch anatomische Untersuchungen zeigte er, dass das beobachtete Zylinderepithel oberhalb des unteren ösophagealen Sphinkters (UÖS) liegt, und dass dieser Teil der Speiseröhre eine charakteristische ösophageale Blutversorgung und eine Muskulatur ohne Peritonealüberzug hat (9).

Zur Pathogenese des Barrettösophagus vertraten 1959 Moersch und Mitarbeiter die Theorie, das Zylinderepithel in der unteren Speiseröhre habe keinen kongenitalen Ursprung, sondern sei als Folge einer Refluxösophagitis erworben (10).

Dagegen vermutete 1961 der Chirurg Hayward, dass das Vorkommen von 1-2 cm Zylinderepithel im distalen Ösophagus als Pufferzone zwischen Magen- und Speiseröhrenepithel physiologisch sei (11).

Zwei Jahre später stellte Adler einen Zusammenhang zwischen dem Adenokarzinom in der distalen Speiseröhre und dem Barrettösophagus fest (12).

Da es bis 1976 keine einheitlichen histologischen Kriterien für den Barrettösophagus gab, brachten Paull und Mitarbeiter mit der Publikation „The histologic spectrum of Barrett’s esophagus“ eine Ordnung in die verwirrende Situation. Sie beschrieben drei Epitheltypen mit folgender Lokalisation von proximal nach distal:

Im proximalen Segment im Anschluss an das normale Plattenepithel befindet sich spezialisiertes Zylinderepithel („distinctive type of intestinal metaplasia“), das eine intestinale Metaplasie aufweist. Zwischen dem spezialisierten Epithel und dem

Magenfundustyp („gastric fundic-type epithelium“), der das distale Segment bildet, befindet sich der Cardiatyp („junctional-type epithelium“) (13).

Seit den späten 80er Jahren steht fest, dass die inkomplette intestinale Metaplasie als Präkanzerose für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus zu verstehen ist (14).

Die inkomplette intestinale Metaplasie wird in den 90er Jahren als der häufigste und wichtigste Epitheltyp im Barrettösophagus anerkannt (15).

### **1.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die Pathogenese des Barrettösophagus ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es gibt zwei Hypothesen:

1. kongenitaler Ursprung
2. erworben als Folge einer Refluxkrankheit

zu 1.) Die Hypothese, dass die Veränderung in der Speiseröhre angeboren ist, wird durch die Entwicklungsgeschichte des oberen Magen-Darm-Trakts begründet.

Etwa in der 17. Woche der Entwicklung beginnt im Ösophagus die Umwandlung des embryonalen Zylinderepithels in Plattenepithel, das sich ausgehend vom mittleren Ösophagusdrittel nach kaudal und kranial ausdehnt. Protagonisten dieser Hypothese behaupten, dass die Schleimhautentwicklung inkomplett ablaufe und dadurch Zylinderepithelreste im Ösophagus zurückblieben (22).

zu 2.) Die überwiegende Meinung geht jedoch davon aus, dass der Barrettösophagus eine erworbene Erkrankung als Folge der GERD (gastro-esophageal reflux disease) ist (16).

Bei etwa 10-15% der wegen Refluxbeschwerden endoskopierte Patienten werden diese Veränderungen entdeckt (17, 18, 19).

Das Barrettepithel entsteht wahrscheinlich durch eine Metaplasie, wobei als Ursprung mehrere Zellen diskutiert werden (20).

Dabei könnte die Entwicklung folgendermaßen ablaufen:

Durch gastroösophagealen Reflux bedingt, entsteht eine Ösophagitis, bei der das Plattenepithel der Speiseröhre zerstört wird. Multipotente undifferenzierte Stammzellen decken die hierbei entstandenen Zelldefekte. Durch den anhaltenden Reflux differenzieren sich diese Stammzellen zu Barrettepithel (20, 21).

Für diese Hypothese spricht, dass im Barrettösophagus Becherzellen vorhanden sind, die normalerweise weder in der Speiseröhre noch im Magen vorkommen (22).

Aus mehreren Studien geht hervor, dass das Refluat neben Pepsin und Säure auch Pankreassekret und Gallensaft enthält, was z.B. die Entstehung einer Barrettspeiseröhre bei Patienten nach totaler Gastrektomie erklären würde (23, 24, 25).

Es konnte bei GERD-Patienten gezeigt werden, dass der duodenoösophageale Reflux und der Säurereflux bei Patienten mit Barrettösophagus ausgeprägter ist als bei Patienten ohne Barrettösophagus (24-29).

*Zur Entstehung der primären GERD führen mehrere pathogene Faktoren:*

Dabei spielt der *insuffiziente untere Ösophagussphinkter* (UÖS) die größte Rolle. Bei der Manometrie werden niedrigere Ruhedrucke, eine verminderte Kontraktionsantwort auf Stimulierung sowie eine inadäquate intermittierende physiologische Sphinkterrelaxation nachgewiesen (30).

Weiterhin ist die *Selbstreinigungsfunktion* des Ösophagus durch eine unkoordinierte Peristaltik beeinträchtigt, wodurch die Expositionszeit für regurgitierten Mageninhalt erhöht ist (31).

*Magenfunktionsstörungen*, wie eine vermehrte Magensäuresekretion (pH-Metrie), ein erhöhter intragastraler Druck und eine verzögerte Magenentleerung, führen zu gesteigertem Reflux (31, 32).

Der *duodenösophageale Reflux*, bestehend aus Gallensalzen und Pankreassekret, stellt einen weiteren potentiell pathogenetischen Faktor dar (31).

Im Experiment konnte gezeigt werden, dass Trypsin und Gallensalze den refluxbedingten Schaden potenzieren (33).

Ferner können auch *exogene Faktoren*, wie z.B. fettreiche Nahrung, Zigarrettenrauchen, Alkohol und Süßspeisen, an der Entstehung einer GERD beteiligt sein (34).

Die Refluxösophagitis kann nach zwei Klassifikationen eingeteilt werden:

**1. Nach Savary und Miller (39):**

Stadium 1: Einzelne oder mehrere nicht konfluierende, erythematöse Schleimhautveränderungen

Stadium 2: Konfluierende, streifenförmige Schleimhautläsionen, jedoch nicht die gesamte Zirkumferenz betreffend

Stadium 3: Konfluierende, streifenförmige Schleimhautläsionen, die gesamte Zirkumferenz betreffend

Stadium 4: Auftreten von Komplikationen wie Ulcera, Stenosen und Barrett-ösophagus

**2. MUSE-Klassifikation (39):**

Ausmaß	Metaplasie	Ulzerationen	Striktur	Erosionen
Keine = 0	M0	U0	S0	E0
Mild = 1	M1 ein zungenförmiger Ausläufer	U1 Ulcus am gastro-ösophagealen Übergang	S1 Restlumen $\geq 9$ mm	E1 Eine Falte betreffend
Mäßig = 2	M2 $\geq 2$ Ausläufer	U2 Barrettulcus	S2 Restlumen $< 9$ mm	E2 $\geq$ Zwei Falten betreffend
Schwer = 3	M3 Zirkuläres Barrettsegment	U3 Kombiniert	S3 Striktur und Barrettösophagus	E3 Die ganze Zirkumferenz betreffend

**1.4. Klinik**

Die Klinik des Barrettösophagus ist in erster Linie von den Symptomen und Komplikationen der GERD geprägt. Das Sodbrennen steht hierbei im Vordergrund (35, 36). Weitere wichtige Refluxbeschwerden sind saure Regurgitation, epigastrische Schmerzen, Dysphagie und Odynophagie (37).

Neben diesen ösophagealen Symptomen gibt es ferner gastrointestinale Beschwerden, wie Bloating und Flatulenz (38).

Seltener kann die GERD durch Mikroaspiration und über eine Vagusreizung Ursache einer refluxassoziierten Atemwegserkrankung (wichtigstes Leitsymptom: nicht allergisches Asthma) und einer Refluxlaryngitis (Leitsymptom: Heiserkeit und chronischer Husten) sein (39, 40).

Allerdings kann in 10-20% der Fälle die Refluxkrankheit auch asymptomatisch verlaufen (40).

Komplikationen der GERD neben dem Barrettösophagus sind Ulcera in der Speiseröhre, die zu Blutungen führen können, und peptische Stenosen, welche infolge chronischer ulzerierender Entzündungen als narbige Strikturen des gastroösophagealen Übergangs auftreten. Letztere werden durch Bougierung therapiert (38).

### **1.5. Epidemiologie**

Ein Barrettösophagus wird bei Kindern ab fünf Jahren beschrieben, das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt jedoch bei 60 Jahren (16, 41, 42). Die Erkrankung kommt v.a. bei Patienten mit weißer Hautfarbe vor. Dabei sind Männer doppelt so häufig wie Frauen betroffen (43).

Die Prävalenz des Barrettösophagus beträgt 10-15% bei Patienten, die wegen Refluxbeschwerden endoskopiert werden (19).

Allerdings liegt diese wahrscheinlich viel höher. Dies zeigt die Studie von Cameron et al. an der Mayoklinik, in der retrospektiv die Prävalenz bei 23/100000 lag. In einer daraufhin durchgeführten Autopsiestudie ergab sich eine Prävalenz von 376/100000, so dass die autopsiekorrigierte Prävalenz des Barrettösophagus fast 20 mal höher war als die endoskopisch diagnostizierten Fälle (44).

Die große Zahl nicht entdeckter Fälle könnte durch asymptomatische Patienten (25-40%; vgl. 45) oder durch den Verzicht auf einen Arztbesuch trotz bestehender Beschwerden zu erklären sein. Ferner könnte die Diskrepanz dieser Studien durch eine unterlassene Endoskopie oder fälschlich interpretierte Ergebnisse verursacht sein (22).

## **1.6. Präkanzerose**

Die Barrettmetaplasie ist eine Präkanzerose für die Entstehung des Adenokarzinoms der Speiseröhre und ist der bislang einzig bekannte Risikofaktor (18, 46, 47, 48). Hierbei haben Patienten mit Barrettösophagus gegenüber der Normalbevölkerung ein 30-125fach höheres Risiko (48). Etwa 10% von ihnen entwickeln ein Adenokarzinom (49), dessen Entstehung über eine Metaplasie-Dysplasie-Adenokarzinom Sequenz abläuft. Das bedeutet, dass sich aus der Barrettmetaplasie über Zwischenstufen der *low* und *high grade Dysplasie* ein *Carcinoma in situ* entwickeln und daraus dann ein *invasives Adenokarzinom* entstehen kann (1). Eine Rolle spielt hierbei der Verlust des Tumorsuppressorgens p53, das normalerweise eine Teilung von Zellen mit veränderter DNA verhindert, und der Verlust des Tumorsuppressorgens p16, dessen Fehlen die normale Regulierung des Übergangs durch die G1 Phase unterbricht (1).

Ferner ist eine genetisch prädisponierte Erscheinungsform beschrieben worden, die möglicherweise autosomal dominant vererbt wird. Hierzu wird in der Literatur eine sechsköpfige Familie betrachtet, bei der über drei Generationen Barrettmukosa diagnostiziert werden konnte, wobei drei Familienmitglieder ein Adenokarzinom entwickelten (50). In einer weiteren siebenköpfigen Familie, deren Familienmitglieder alle einen Barrettösophagus aufwiesen, entstand bei zwei Mitgliedern ein Adenokarzinom (51).

Der Konsum von Zigaretten und Alkohol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Adenokarzinoms (52).

In den letzten Jahren ist die Inzidenz des Barrettkarzinoms von allen anderen malignen Erkrankungen am stärksten angestiegen (43, 53). Aufgrund der fünfjährigen Überlebensrate, die nur bei 7% liegt (54) und der steigenden Inzidenz, müssen Methoden entwickelt werden, den Krebs früh bzw. deren Vorstufen rechtzeitig zu erkennen und zu bekämpfen.

## **1.7. Überwachung**

Aufgrund des oben beschriebenen erhöhten Risikos einer malignen Entartung ist es wichtig, Patienten mit einem Barrettösophagus regelmäßig zu endoskopieren und zu biopsieren. Nur so können dysplastische oder gar neoplastische Veränderungen in der Speiseröhre früh erkannt und therapiert werden. In mehreren Studien konnte gezeigt

werden, dass durch eine regelmäßige Überwachung dieser Patienten eine Verlängerung der Überlebensrate erreicht werden kann (55, 56).

Bei der Diagnostik ist die Endoskopie mit Quadrantenbiopsien im Abstand von 1-2 cm sowie aus makroskopisch auffälligen Arealen der Goldstandard (57, 58). Das Problem ist hierbei allerdings, dass die dysplastischen Veränderungen der Mukosa oft nur sehr klein sind. Untersuchungen ergaben, dass im Mittel die Oberfläche des gesamten Barrett Areals 32 cm<sup>2</sup>, des Gebiets mit leichtgradigen Dysplasien 13 cm<sup>2</sup>, des Areals mit hochgradigen Dysplasien 1,3 cm<sup>2</sup> und desjenigen mit Adenokarzinomen 1,1 cm<sup>2</sup> betrug. Hierbei war die Oberfläche der drei kleinsten Karzinome nur 0,02 cm<sup>2</sup>; 0,3 cm<sup>2</sup> bzw. 0,4 cm<sup>2</sup> groß (59).

Um die dysplastische Mukosa gezielter biopsieren zu können, gibt es die Möglichkeit der Methylenblaufärbung (Chromoendoskopie; Näheres siehe Methodikteil). Dabei resorbieren die Zellen des Barrettepithels den blauen Farbstoff. Dysplastische Schleimhaut kann dagegen keinen Farbstoff aufnehmen. Allerdings sind die Ergebnisse hierzu derzeit noch sehr widersprüchlich. Außerdem ist das Verfahren sehr zeitaufwendig. Daher wird es wohl auch in Zukunft eher klinischen Zentren vorbehalten bleiben (1, 60).

Beim Nachweis dysplastischer Veränderungen sollte auf jeden Fall in diesem Areal nochmals ausgiebig nachbiopsiert werden, um ein bereits bestehendes Adenokarzinom erfassen zu können (60). Beim Vorliegen einer Refluxösophagitis sollte diese vor einer Biopsieentnahme zunächst abheilen, da entzündliche Schleimhautveränderungen als Dysplasien fehlinterpretiert werden können (1).

Das Überwachungsintervall der Patienten mit Barrettösophagus sollte vom Dysplasiegrad abhängen. Hierzu gibt es vom „American College of Gastroenterology“ eine risikoadaptierte endoskopische Überwachungsstrategie, die sich auf Daten von Sampliner stützt (61):

<i>Dysplasie</i>	<i>Karzinomrisiko in %</i>	<i>Empfohlenes Untersuchungsintervall</i>
Keine	3%	Nach zwei negativen Endoskopien, alle zwei bis drei Jahre
Leichtgradige	18%	Im Abstand von sechs Monaten (zwei Mal), danach jährlich
Hochgradige	34%	Bestätigung durch einen Referenzpathologen; Resektion oder intensive Überwachung alle drei Monate

## **1.8. Therapie**

Da der Barrettösophagus eine Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit darstellt, ist es wichtig, den pathologischen Reflux zu eliminieren bzw. zu reduzieren.

### **1.8.1. Allgemeine Verhaltensweisen**

Die allgemeinen Verhaltensweisen beruhen auf Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis (62). Dazu zählen das Schlafen mit erhöhtem Kopfe, das Vermeiden beengender Kleidung, das Einnehmen mehrerer kleiner Mahlzeiten und die Gewichtsreduktion. Ferner müssen Nikotin, Alkohol und fetthaltige Nahrungsmittel sowie Süßspeisen gemieden werden, da diese zur Drucksenkung des unteren Ösophagussphinkters führen und somit refluxfördernd sind. Weiterhin bewirken hochprozentiger Alkohol und sehr saure Getränke und Speisen eine direkte Schädigung der Ösophagasmukosa (39, 63). Die Patienten sollten außerdem alles meiden, was subjektiv Refluxbeschwerden hervorruft (63).

### **1.8.2. Medikamentöse Therapie**

Neben den beschriebenen „Allgemeinmaßnahmen“ kann auf eine medikamentöse Therapie nicht verzichtet werden.

#### *1. Akuttherapie*

In der Akuttherapie sind die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wie Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol das Mittel der Wahl, da diese den H<sub>2</sub>-Blockern (Ranitidin, Cimetidin, Famotidin und Nizaditin) hinsichtlich Symptomfreiheit, Abheilungsdauer und -rate überlegen sind. Dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden (64).

Dabei sind die verschiedenen PPI in adäquater Dosis grundsätzlich vergleichbar. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Bioverfügbarkeit und Elimination (65, 66).

Um eine Abheilung der refluxassoziierten Läsionen der Speiseröhre zu erreichen, ist oft ein Vielfaches der Standarddosis erforderlich (1). Diese sollte acht bis zwölf Wochen eingenommen werden (40).

## *2. Erhaltungstherapie/ Rezidivprophylaxe*

Da bis zu 90% der Patienten mit Barrettösophagus sechs Monate nach Absetzen der PPI Medikation ein Rezidiv bekommen, ist es wichtig, eine Rezidivprophylaxe durchzuführen (67). Die Dosis wird dabei den subjektiven Beschwerden angepasst. Dennoch besteht oft weiterhin ein pathologischer Reflux, der mit Hilfe der 24h-pH-Metrie festgestellt werden kann (68, 69). Daher ist es sinnvoll, die Erhaltungsdosis anhand dieser Untersuchung zu ermitteln.

Einzelne kleine Studien beschreiben sogar eine Regression des Barrettepithels unter PPI Therapie (70-72). Da die exakte Vermessung des spezialisierten Epithels jedoch ein Problem darstellt, ist bislang unklar, ob Medikamente oder ein methodisches Problem Ursache dieses Phänomens sind. Dazu beschreibt eine Münchner Multizenter Studie, dass sich bei 18% der untersuchten Patienten eine Abweichung von über 2 cm Länge zwischen der ersten Passage und dem Rückzug bei der Bestimmung der Barrettepithellänge während einer ösophagoastralen Duodenoskopie (ÖGD) ergab (73).

Ein weiterer Vorteil dieser Therapie ist neben der Säurereduktion eine Verminderung des Gallerefluxes, da letzterer pathogenetisch für die Entstehung des Barrettösophagus bedeutsam erscheint (24, 25).

Schließlich wurde beobachtet, dass eine Säuresuppression einen günstigen Effekt auf die Zelldifferenzierung hat und zu einer Abnahme der Zellproliferation führt (46). Dies könnte ein Hinweis für den Nutzen einer Langzeittherapie mit PPI sein.

## *3. Nebenwirkungen der PPI*

Bei der PPI Therapie können unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie intestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Sehstörungen und Schwindel auftreten (74).

### **1.8.3. Antirefluxoperationen**

Eine kausale Therapie der GERD bietet die Antirefluxoperation. Diese ist indiziert:

- bei Patienten, die trotz Säuresuppression nicht beschwerdefrei sind oder deren Refluxösophagitis nicht abheilt.
- bei jungen Patienten, die nicht lebenslang PPI einnehmen möchten.
- bei Unverträglichkeit der Medikation (75).

- bei progredienter Refluxkrankheit (steigender PPI-Bedarf und zunehmende Symptomatik).

Das Ziel der minimal invasiven Operation ist eine dauerhafte Rekonstruktion der defekten Druckbarriere am gastroösophagealen Übergang. Dadurch wird sowohl eine Reduktion des sauren als auch des galligen Refluxes erreicht (1). In der Regel kann nach einer erfolgreichen Operation auf eine PPI Medikation verzichtet werden.

Allerdings bietet die Antirefluxoperation keinen sicheren Schutz gegen eine maligne Entartung des Barrettösophagus. Daher müssen operierte Patienten auch weiterhin endoskopisch überwacht werden (76).

#### *Technik der Antirefluxoperation*

Es gibt verschiedene Techniken. Hierbei unterscheidet man zwischen einer kompletten 360° Manschette (Nissen Fundoplicatio) und diversen Formen der Hemiplicatio (z.B. Toupet Fundoplicatio und Belsey Fundoplicatio). Am häufigsten wird die 360° Manschette (modifizierte Fundoplicatio nach Nissen-Rosetti) angelegt. Hierbei wird eine aus der Magenfundusvorderwand gebildete Falte betont locker um den distalen Ösophagus geschlungen und an der Vorderwand miteinander vernäht. Zusätzlich wird eine oftmals bestehende Hiatushernie unter Einengung des in der Regel erweiterten Hiatus oesophageus reponiert (Hiatoplastik) (75).

Dabei kann eine zu eng anliegende Manschette zu Dysphagie und Gas-bloat-Symptomen führen. Die Dysphagie tritt v.a. nach Anlage einer Vollmanschette und zusätzlich bestehenden Peristaltikstörungen auf. Unter Gas-bloat versteht man, dass Luft nicht mehr über die Speiseröhre abgehen kann, sondern sich ihren Weg durch den Darm suchen muss (77, 78).

#### **1.8.4. Neue Therapieansätze**

Aufgrund der mit der Ösophagusresektion verbundenen hohen Morbidität von 18-48% und einer Letalität von 3-5% erscheint eine Therapie des Barrettösophagus vor Auftreten maligner Schleimhautveränderungen wünschenswert (79, 80).

#### 1.8.4.1. Endoskopische Mukosaresektion

Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) bietet bei Frühkarzinomen, die auf die Mukosa beschränkt sind, und bei hochgradigen Dysplasien eine therapeutische Alternative zur Ösophagusresektion. Dies gilt insbesondere bei inoperablen Patienten.

Die EMR wurde Anfang der 90er Jahre zur Entfernung früher Neoplasien in Japan entwickelt (81-83).

Ein Vorteil gegenüber ablativen Verfahren ist der sowohl therapeutische als auch diagnostische Einsatz bei lokalisiertem Befund. Der Pathologe kann das Resektat histologisch auf Malignität und Infiltrationstiefe untersuchen (84).

Bislang liegen erst wenige prospektive Studien vor. In der größten Studie von Takeshita et al. traten bei insgesamt 113 behandelten Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten in nur 3,5% der Fälle Rezidive auf (85). Ell und Mitarbeiter therapieren 64 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten und einer Rezidivrate von 14% (86).

#### 1.8.4.2. Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie werden mit einem Photosensibilisator (z.B. 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA)) vorbehandelte Zellen mit einem Farbstofflasersystem zerstört. Über enzymatische Schritte der Hämbiosynthese wird 5-ALA zu Protoporphyrin IX, das als potenter Photosensibilisator eine hohe Mukosasensibilität und -spezifität aufweist, verstoffwechselt. Das vom Laser ausgehende Licht wird vom Photosensibilisator absorbiert und v.a. auf den im Gewebe befindlichen Sauerstoff übertragen. Dabei kommt es über Oxidationsprozesse mit Zellstrukturen, wie z.B. der Zellmembran oder Mitochondrien, zur Tumornekrose (89, 90).

In Studien von Overholt et al. (87) und Gossner et al. (88) konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit einer high grade Dysplasie (HGD) und mit Frühkarzinomen von der Therapie profitieren.

#### 1.8.4.3. Argon Laser

Berenson et al. behandelten in einer ersten Studie mit dem Argon Laser zehn Patienten mit Barrettösophagus. Diese erhielten täglich 40 mg Omeprazol zur Säuresuppression.

Dann wurde unter Videoüberwachung im Abstand von zwei bis fünf Wochen mit dem Argon Laser (HGM-8-Argon Laser) koaguliert. Die pro Sitzung abladierte Fläche betrug 0,25-4 cm<sup>2</sup>. Nach drei bis zwölf Behandlungen konnten partielle und komplette Plattenepithelregenerationen dokumentiert werden (91).

In einer ähnlichen Studie mit 16 Patienten beobachteten Braham und Mitarbeiter eine Rekonstitution von Plattenepithel, wobei 69% der Patienten jedoch subepitheliale Residuen aufwiesen. Auch hier erhielten die Patienten täglich 40 mg Omeprazol. Es wurden ein bis sechs Sitzungen mit dem KTP Laser (Laserscope) benötigt (92).

In beiden Studien wurden außer geringen retrosternalen Schmerzen über zwei bis drei Tage keine weiteren Nebenwirkungen festgestellt (91, 92).

Diese Therapie hat jedoch auch einige Nachteile wie:

- eine inhomogene Ablation (1)
- subepitheliale Residuen (91, 92)
- eine unterschiedliche und inadäquate Eindringtiefe (92)
- hohe Kosten (93)
- eine nicht unerhebliche Perforationsgefahr (93)

#### 1.8.4.4. Argon-Plasma-Koagulation (APC)

Die Argon-Plasma-Koagulation ist ein relativ neues Verfahren zur Hochfrequenzkoagulation. Dabei wird die Energie durch ionisiertes Argongas (Argonplasma) kontaktfrei auf das Gewebe übertragen (93).

Ursprünglich wurde die APC in der offenen Chirurgie zur Blutstillung an parenchymatösen Organen und zur Devitalisierung von pathologischen Geweben eingesetzt (93, 94). Mittlerweile wird diese Technik mit Hilfe von entsprechenden Applikationssonden auch in der flexiblen Endoskopie verwendet. Dadurch sind im GIT und Tracheobronchialbaum Behandlungen, wie die Stillung diffuser Blutungen, die palliative Tumorthherapie, die Entfernung von Gewebedurchwachungen nach Metallgittereinlage oder die Entfernung benignen Stenosen, möglich (93).

Nachfolgend sollen die Vor- und Nachteile der APC dargestellt werden:

Vorteile (93-95):

- limitierte Eindringtiefe von maximal 2-3 mm
- kontaktfreie Anwendung bei einem Abstand von 2-10 mm zwischen dem Applikator und dem Zielgewebe
- flächige Koagulation mit einer relativ konstanten Tiefenausdehnung
- bessere Sicht durch stark verminderte Raumentwicklung gegenüber anderen Koagulationsmethoden
- ausgeprägter Desikkationseffekt
- Wirkungsrichtung des Argonbeams nicht nur axial, sondern auch lateral, radial und „um die Ecke“
- robuste und preisgünstige Applikatorsonden
- hohe Mobilität (lediglich Netzsteckdose erforderlich)
- geringere Gasinsufflation als beim Nd:Yag-Laser
- besondere Sicherheitsvorkehrungen wie beim Laser entfallen bei der APC
- Weg des Energieflusses vom Applikator zum Zielgewebe durch einen blauweiß-leuchtenden Lichtbogen sichtbar
- Unabhängigkeit der Farbe des Zielgewebes bei der APC im Gegensatz zum Nd:Yag-Laser (Wirkungsverlust durch Reflektion an weißen Gewebeoberflächen)

Nachteile (93, 94, 96):

- bei Gewebe-/Wandkontakt Auftreten eines innerhalb weniger Stunden reversiblen Gasemphysems
- durch Ödembildung eventuell zwei bis drei Tage nach Behandlung retrosternale Schmerzen und leichte Dysphagie
- Bestehen subepithelialer Residuen bei der Behandlung des Barrettösophagus mit dem Argonbeamer
- Distension des GIT durch Argongas
- kein echter Vaporisationseffekt (Umwandlung von der festen in die gasförmige Phase)
- partielle Überbestrahlung der Videobilder bei der APC durch zu helles Leuchten des ionisierten Argongases

- Luftembolie durch Argongas möglich
- Perforationsgefahr der Ösophaguswand

Weitere Erläuterungen der APC, wie die Durchführung, die Definition der erfolgreichen APC, etc., werden unter 3.3.5. beschrieben.

Die APC bietet, wie oben beschrieben, viele Vorteile. Daher ist sie Gegenstand der aktuellen Forschung.

An unserer Klinik wurden in einer Studie 26 Patienten mit dem Argonbeamer zwischen Dezember 1996 und Dezember 1999 behandelt (97, 98). Dabei erreichten 21 Patienten eine vollständige Plattenepithelregeneration. Während einer Nachbeobachtungszeit zwischen einem und 32 Monaten trat bei einer Patientin nach sechs Monaten ein 2 cm langes Rezidiv auf. Bei einem weiteren Patienten wurde ein kleinherdiges Rezidiv sieben Monate nach der vollständigen Plattenepithelregeneration beobachtet.

## **2. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Der Barrettösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Das Risiko, hierbei ein Adenokarzinom zu entwickeln, ist gegenüber der gesunden Normalbevölkerung 30-125fach höher (48).

Die Inzidenz des Barrettkarzinoms ist in den letzten Jahren von allen malignen Erkrankungen am stärksten angestiegen (43, 53).

Daher sind neue Therapieverfahren entwickelt worden.

Es fehlen jedoch noch Ergebnisse über den Langzeitverlauf bei Patienten mit Barrettösophagus an größeren Kollektiven. Da die Erkrankung trotz der steigenden Inzidenz relativ selten ist, sollten die Patienten mit Barrettösophagus in Kollektiven an spezialisierten Zentren zusammengefasst werden.

Daher verfolgt diese Arbeit zwei Ziele:

- 1.) Ein Patientenkollektiv mit Barrettösophagus an unserer Klinik sollte analysiert und charakterisiert werden, um einen Ausgangspunkt für ein späteres Langzeit-follow-up schaffen zu können.
- 2.) Außerdem sollte ein Subkollektiv nachverfolgt werden, bei dem in der bereits erwähnten Studie an unserer Klinik (97, 98) eine Ablation des Barrettösophagus mit dem Argonbeamer durchgeführt worden war.

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

Im Rahmen der Studie wurden 37 Patienten mit einem Barrettösophagus untersucht. Diese befinden sich aufgrund ihrer Erkrankung zur Behandlung und Überwachung in der Medizinischen Poliklinik Würzburg.

Das heterogene Patientenkollektiv teilt sich in zwei große Gruppen auf:

- a) Das erste Subkollektiv besteht aus 25 Patienten, die in der bereits zitierten Studie (97, 98) mit dem Argonbeamer behandelt worden sind.
- b) Weitere zwölf Patienten mit einem Barrettösophagus, die nicht in der APC Studie therapiert wurden, werden zusammen mit den unter a) genannten als Gesamtkollektiv beschrieben.

#### **3.1. Datenaufnahme**

Die Patienten wurden im Rahmen einer Kontrollgastroskopie anhand eines Erhebungsbogens und der Untersuchungsbefunde evaluiert. Diese Datenerhebung wurde kontinuierlich von Juli 2000 bis September 2001 durchgeführt. Ferner wurden mit Hilfe der Patientenakten retrospektiv Daten gewonnen (Datengut seit 1986). Somit ist diese Untersuchung ein nahtloser Anschluss an die bereits zitierte Studie (97, 98).

Es wurden anamnestische Daten (Erstdiagnose GERD und Barrettösophagus, Refluxbeschwerden, Begleiterkrankungen, Operationen), Endoskopie- und Histologiebefunde, Daten erweiterter Diagnostik (Endosonographie, Chromoendoskopie und Funktionsuntersuchungen) und Angaben zur Therapie (medikamentös, APC mit follow-up und Mukosektomie) erhoben.

Die Daten wurden an ein zentrales Barrett-Register weitergereicht. Dazu mussten die Patienten schriftlich ihr Einverständnis geben. Das Barrett-Register dient der zentralen Erfassung von Patienten mit Barrettösophagus, um diese Erkrankung besser erforschen zu können und um Ergebnisse über den Langzeitverlauf zu erhalten. Dieses Register wird in der Chirurgie der Universität Würzburg zentral unter der Leitung von Prof. Dr. med. K.-H. Fuchs verwaltet. Zwölf Zentren in der ganzen Bundesrepublik Deutschland nehmen an der Erfassung teil.

Der Datenerhebungsbogen (Abb. A1-4), das Dokumentationspapier für das zentrale Barrett-Register (Abb. A5) und die Einverständniserklärung für die Datenweitergabe an das zentrale Register (Abb. A6) sind im Anhang abgedruckt.

### **3.2. Diagnostik**

#### **3.2.1. Gastroskopie**

Vor Beginn der Gastroskopie erhielten die meisten Patienten eine intravenöse Sedierung mit 2-7 mg Midazolam (Dormicum®), das am Ende mit 0,5 mg Flumazenil (Anexate®) antagonisiert wurde.

Die pulsoxymetrisch überwachte Untersuchung wurde mit einem flexiblen Endoskop der Firma Olympus durchgeführt. Die dabei gewonnenen Befunde wurden auf einem Videoband oder einem Papierausdruck festgehalten.

Zur histologischen Beurteilung der Schleimhaut wurden aus allen vier Quadranten (alle 2 cm) und aus makroskopisch auffälligen Arealen Biopsien entnommen.

#### **3.2.2. Chromoendoskopie**

Fakultativ wurde während der Gastroskopie bei fünf Patienten eine Methylenblaufärbung (0,2%) durchgeführt, um dysplasieverdächtige Bereiche zu demarkieren und diese gezielt biopsieren zu können (vgl. 1.7. Überwachung).

#### **3.2.3. Histologie**

Die bei der Gastroskopie gewonnenen Biopsien wurden im Institut für Pathologie der Universität Würzburg histologisch aufgearbeitet und befundet. Dabei wurde eine HE-Färbung (Hämalaun-Eosin) und fakultativ eine PAS Reaktion (p-Aminosalicylsäure-Reaktion) oder Alacinfärbung durchgeführt.

#### **3.2.4. Endosonographie**

Bei fünf Patienten wurde eine Endosonographie zum Ausschluss intramuraler Raumforderungen durchgeführt. Dabei wurde das Gerät der Fa. Olympus GIF-UMQ130 mit Schallköpfen mit einer Frequenz von 7,5 MHz oder 20 MHz eingesetzt.

### 3.2.5. Funktionsdiagnostik

Zur weiteren Diagnostik des Barrettösophagus wurden 20 Patienten im gastrointestinalen Funktionslabor (Leitung: Prof. Dr. med. K.-H. Fuchs) in der chirurgischen Poliklinik der Universität Würzburg untersucht.

Hierbei wurden folgende Messungen durchgeführt:

#### 3.2.5.1. Stationäre Ösophagusmanometrie (99)

Bei der stationären Ösophagusmanometrie werden der obere und untere Ösophagussphinkter und der ösophageale Corpus auf ihre Funktion hin untersucht. Dabei ist, insbesondere im Hinblick auf die Pathophysiologie der GERD, eine Beurteilung der Ösophagusperistaltik und der Kompetenz des unteren Ösophagus-sphinkters (UÖS) wichtig.

Hierbei registriert ein flüssigkeitsgefüllter Katheter (Fa. Medtronic, Düsseldorf) indirekt die intraluminalen Drücke, indem diese durch Fortleitung über eine Wassersäule an den extrakorporalen Druckaufnehmer (Fa. Medtronic) übermittelt und dann über ein Verstärkersystem an einen Computer weitergeleitet werden.

Um die Untersuchungsergebnisse einzelner Patienten auf ihren Krankheitswert hin beurteilen zu können, gibt es folgende Normwerte:

Eine Inkompetenz des UÖS liegt vor bei

- UÖS-Druck  $\leq 6\text{mmHg}$
- UÖS-Gesamtlänge  $\leq 2\text{ cm}$
- UÖS intraabdominelle Länge  $\leq 1\text{ cm}$ .

Eine Insuffizienz der Ösophagusperistaltik wird bei der Betrachtung der Schluckwellen beim Wasserschluck über mindestens drei hintereinanderliegende Ableitungen definiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:

- simultane Kontraktionen  $> 20\%$
- repetitive Kontraktionen  $> 30\%$
- nicht weitergeleitete Kontraktionen  $> 20\%$
- schwache Amplituden  $> 30\%$

### 3.2.5.2. 24-h-Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus (100)

Die 24-h-Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus ist die anerkannte Standardmethode zum Nachweis der GERD (101-105).

Hierbei wird die Säureexposition in der Speiseröhre gemessen, indem über eine Antimon-Elektrode (Fa. Medtronic) im Ösophagus Redoxpotentiale abgeleitet werden, die in digitale Signale transformiert werden und von einem Computer ausgewertet werden können.

DeMeester et al. (105-107) entwickelten einen Score durch Untersuchungen an 50 gesunden Probanden, um anhand von Scorewerten für sechs Kriterien (Scorewert = (Patientenwert-Mittelwert+1)/Standardabweichung des Mittelwertes) einen sauren gastroösophagealen Reflux definieren zu können.

Dabei gilt die 95. Perzentile als Grenzwert zum Pathologischen. Dieser ist für die sechs Kriterien wie folgt festgelegt:

- Anzahl der Refluxepisoden/ 24 h :	46,9
- Längste Refluxepisode :	19,8
- Anzahl der Refluxepisoden > 5 min :	3,5
- prozentualer Zeitanteil pH < 4 der Gesamtzeit :	4,5
- prozentualer Zeitanteil pH < 4 der Zeit in aufrechter Position :	8,4
- prozentualer Zeitanteil pH < 4 der Zeit in liegender Position :	3,5

Die einzelnen Scorewerte müssen addiert werden und bilden den DeMeester-Score, der > 14,72 pathologisch ist.

Dabei ist eine saure Refluxepisode als die Zeit vom Absinken des pH-Wertes unter den Schwellenwert von pH 4 bis zum erneuten Anstieg über pH 4 definiert.

### 3.2.5.3. 24-h-Langzeit-pH-Metrie des Magens (108)

Diese Untersuchung dient in Bezug auf die GERD der Feststellung einer persistierenden gastralen Azidität. Die Durchführung ist mit der 24h-pH-Metrie des Ösophagus vergleichbar. Hierbei liegt die Messelektrode (Glaselektrode, Fa. Ingold) allerdings im Magen.

Da der pH-Wert des Magens einem ausgeprägten zirkadianem Rhythmus unterliegt, gibt es bis heute keine standardisierte Auswertung bzw. allgemein gültige Normwerte. Mit Hilfe des Computerprogramms EsopHogram (Fa. Medtronic) ist jedoch eine Auswertung unter Berücksichtigung dieser Schwankungen möglich.

Man unterscheidet grundsätzlich vier Phasen:

- Liegend: Definition anhand des Patientenprotokolls
- Aufrecht: Definition anhand des Patientenprotokolls
- Prandial (pH-Anstieg bis zum Ende der Plateauphase): Ermittlung durch pH-Metrie
- Postprandial (pH-Abfall bis unter pH 2 nach Ende der prandialen Phase): Ermittlung durch pH-Metrie

Vom Softwareprogramm werden diese vier Phasen jeweils prozentual zur Gesamtzeit in pH-Intervalle (0-1; 1-2; 2-3; ...; 5-6; 6-7; > 7) eingeteilt.

Eine persistierende gastrale Azidität liegt vor, wenn in der „liegenden Phase“ die fünf pH-Bereiche über pH 3 kleiner 2% sind.

Von einer pathologischen Alkalisierung spricht man, wenn die pH-Bereiche pH 5-6; pH 6-7 und pH > 7 über der 95. Perzentile liegen (pH 5-6: > 6,3 oder pH 6-7: > 19,7 oder pH > 7: > 8,4 in der „liegenden Phase“).

#### 3.2.5.4. Ösophagus-Bilitec (109)

Diese Methode wurde fakultativ bei den im Funktionslabor untersuchten Patienten durchgeführt. Sie dient der Erfassung von duodenoösophagealem Reflux über die Messung der Bilirubinexposition im Ösophagus.

Ein tragbares Photospektrometer (Bilitec 2000 der Fa. Medtronic) misst über eine fiberoptische Sonde das Absorptionsspektrum von Bilirubin (Gipfel bei 450 nm). Dadurch kann die Bilirubinkonzentration im Ösophagus bestimmt werden. Diese Daten werden dann über einen Computer ausgewertet.

Die Ösophagus-Bilirubinexposition wird als prozentualer Anteil der Gesamtzeit der Messung angegeben, in der die Absorptionswerte über 0,14 lagen.

Bei Werten von > 11% liegt ein vermehrter duodenaler Reflux vor.

### **3.2.6. Kontrollgastroskopien**

Normalerweise wurden die Patienten alle sechs bis zwölf Monate zur Kontrollgastroskopie einbestellt. Einige Patienten erschienen allerdings nicht pünktlich zu den Terminen und wurden daher in größeren Intervallen untersucht.

Die Patienten der Argonbeamerstudie wurden im Anschluss an diese Therapie zunächst nach vier Wochen wieder endoskopiert. Wenn bei dieser Untersuchung bereits eine vollständige Plattenepithelregeneration vorlag, wurden die Patienten im ersten Jahr alle drei und später alle sechs Monate zur Kontrolle einbestellt. Die meisten mussten jedoch mehrfach mit dem Argonbeamer behandelt werden, bis sie eine komplette Rekonstitution des Plattenepithels erreicht hatten und in das Nachbeobachtungsprogramm aufgenommen werden konnten.

## **3.3. Therapien**

### **3.3.1. Medikamentöse Therapie**

Alle Patienten erhielten eine säuresuppressive Therapie. Zur Beschreibung der Medikamente siehe auch 1.8.2. Medikamentöse Therapie. Im Anhang ist eine genaue Auflistung der Patientenmedikation in Tabelle A1 und A2 abgedruckt.

#### **3.3.1.1. Dokumentation der Patientencompliance bei der Medikamenteneinnahme**

Die Patienten wurden gefragt, ob sie ihre Medikation täglich einnehmen würden. Traf dies zu, wurde die Compliance mit > 90% dokumentiert.

Wenn sie angaben, ihre Medikamente unregelmäßig einzunehmen, wurden sie gefragt, wie oft das pro Woche der Fall gewesen sei. Dies wurde dann prozentual auf die Woche umgerechnet und in Intervallen (0-25%; 25-50%; 50-75%; 75-90%; >90%) angegeben.

### **3.3.2. Behandlung von Stenosen**

Peptische Stenosen, die als Komplikation des Barrettösophagus auftraten, wurden entweder mit Hilfe von Savary-Bougies unterschiedlicher Größe über einen Draht sequentiell aufgeweitet oder mit einem Ballon aufdilatiert.

### **3.3.3. Mukosektomie**

Eine komplikationslose Mukosektomie wurde bei einem Patient durchgeführt. Dabei wurde der zu entfernende Bereich mit einer Kochsalzlösung unterspritzt und unter Sicht mit einer monofilen, monopolaren Diathermieschlinge bis auf die Submukosa abgetragen.

### **3.3.4. Antirefluxoperationen und Ösophagektomie**

Vier Patienten wurde laparoskopisch eine Fundoplicatio nach Nissen DeMeester angelegt. Drei von ihnen erhielten zusätzlich eine posteriore Hiatoplastik.

Zwei weitere Patienten bekamen ebenfalls eine Hiatoplastik. Zusätzlich wurde bei einem Patienten laparoskopisch eine Fundoplicatio nach Toupet und bei einem anderen Patienten eine laparoskopische anteriore Hemifundoplicatio angelegt.

Die Operationstechniken werden in 1.8.3. beschrieben.

Bei einem weiteren Patienten wurde zur Reduktion des gastroduodenalen Refluxes und der Magensäureproduktion eine Pyloroplastik und Vagotomie durchgeführt.

Letztere erfolgte ebenfalls bei einem anderen Patienten. Bei diesem wurde zusätzlich der Ösophagus reseziert und der Magen hochgezogen, da hier histologisch eine HGD des Barrettösophagus vorlag.

### **3.3.5. APC**

Die Argonplasmakoagulation wurde bei 25 Patienten in ein bis zwölf Sitzungen (Durchschnitt: vier Sitzungen) durchgeführt.

Weitere mögliche Indikationsbereiche neben der Behandlung des Barrettösophagus, sowie Vor- und Nachteile der APC werden in 1.8.4.4. beschrieben.

#### **3.3.5.1. Durchführung**

Die APC wurde vier Wochen nach der initialen Gastroskopie der Argonbeamer-Studie an unserer Klinik durchgeführt.

Vor Beginn der Behandlung erhielten die Patienten 2-7 mg Midazolam und wurden pulsoxymetrisch überwacht. Es wurde mit einer Energie von 60 Watt bei einem Gasfluss von 2 l/min gebeamt.

Da der Argon Beamer 2 (Firma Erbe Medizintechnik, Tübingen) eine monopolare Elektrode enthält, muss der Wechselstrom über eine Neutral-Plattenelektrode, die am Bein des Patienten befestigt wird, zurückgeleitet werden.

Die APC wurde auf einem Video oder Papierausdruck dokumentiert.

Nach der Behandlung erhielten alle Patienten für drei Tage Sucralfat (Ulcogant® 3x1g täglich), um mögliche Nebenwirkungen wie retrosternale Schmerzen zu lindern.

#### 3.3.5.2. Definition der erfolgreichen APC

Eine erfolgreiche APC wird folgendermaßen definiert:

Nach Abschluss der Beamertherapie muss eine *vollständige Plattenepithelregeneration* in den behandelten Arealen vorliegen. Davon wird ausgegangen, wenn sowohl makroskopisch bei der Gastroskopie als auch histologisch in den Biopsien kein spezialisiertes Zylinderepithel mehr nachweisbar ist.

#### 3.3.5.3. Nachbeobachtungszeit

Die Patienten wurden zwischen sieben und 51 Monaten (Durchschnitt: 29,6 Monaten) nach Abschluss der letzten APC beobachtet. Die Kontrollgastroskopien wurden wie unter 3.2.6. beschrieben durchgeführt.

#### 3.3.5.4. Rezidivdefinition

Ein Rezidiv liegt vor, wenn Barrettepithel in einem Gebiet vorheriger vollständiger Plattenepithelregeneration diagnostiziert wird. Das Rezidiv kann sowohl rein histologisch als auch kombiniert histologisch und makroskopisch auftreten.

### **3.4. Verwendete Programme**

Die Arbeit wurde mit Microsoft Word 2000 geschrieben und die darin enthaltenen Graphiken wurden mit Microsoft Excel 2000 erstellt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientenkollektiv**

In dieser Studie wurden acht Frauen und 29 Männer untersucht, die zwischen 22 und 80 Jahren (Durchschnitt: 56,35; Stand: 9/01) alt waren. Bei der Diagnosestellung eines Barrettösophagus lag das Durchschnittsalter bei 53 Jahren. 33 Studienteilnehmer hatten eine Hiatushernie.

Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) der Patienten betrug 27,46 kg/m<sup>2</sup> (zwischen 22,4 kg/m<sup>2</sup> und 40,8 kg/m<sup>2</sup>). Bei der Patientin Nr. 29 (Die Nummerierungen beziehen sich auf die folgenden Tabellen.) konnten keine Daten zur Bestimmung des BMI erhoben werden.

Bei 23 Patienten wurde ein klassischer Barrettösophagus und bei 14 ein short segment Barrettösophagus diagnostiziert. Die Länge des Barrettsegmentes lag zwischen 0,4 cm und 11 cm (Durchschnitt: 3,94 cm), wobei bei drei Patienten keine Längenangaben vorliegen (Nr. 11 und Nr. 22 beide zungenförmig und Nr. 28 keine Angabe).

Bei Patient Nr. 27 wurde eine high grade Dysplasie und bei Patient Nr. 32 eine low grade Dysplasie festgestellt. Ein Barrettkarzinom trat in diesem Patientenkollektiv nicht auf.

Drei Studienteilnehmer (Nr. 9, 12, 26) wiesen eine Stenose auf, die bei zwei Patienten (Nr. 12, 26) in mehreren Sitzungen durch Dilatation behandelt wurde (vgl. 3.3.2.).

Die Patienten Nr. 1-25 wurden mit dem Argonbeamer behandelt.

**Tabelle 1:**

Patient	Alter (Stand: 9/01)	Geschlecht	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Hiatus- hernie	Barrettart	Länge des Barrettseg- mentes	Dysplasie	Stenose
1	62	M	28,08	+	Klassisch	5 cm	-	-
2	46	M	27,17	+	Klassisch	4 cm	-	-
3	59	M	32,83	-	Short	2 cm	-	-
4	37	M	25,4	+	Short	1 cm	-	-
5	54	W	28,69	+	Klassisch	3 cm	-	-
6	61	W	40,8	+	Klassisch	3 cm	-	-
7	53	M	27,47	-	Short	2 cm	-	-
8	65	M	24,54	+	Klassisch	4 cm	-	-
9	71	M	26,42	+	Short	2 cm	-	+
10	43	M	26,63	+	Klassisch	3 cm	-	-
11	73	M	27,43	+	Short	Zungenförmig	-	-
12	40	M	23,03	+	Klassisch	8 cm	-	+
13	74	W	34,6	+	Klassisch	6 cm	-	-
14	48	M	22,4	+	Klassisch	3 cm	-	-
15	60	W	31,24	+	Klassisch	6 cm	-	-
16	36	M	25,18	+	Short	2,5 cm	-	-
17	48	M	31,83	+	Klassisch	4 cm	-	-
18	43	M	24,19	-	Klassisch	3 cm	-	-
19	45	M	24,34	+	Klassisch	4 cm	-	-
20	41	M	26,04	+	Klassisch	5 cm	-	-
21	58	M	33,66	+	Klassisch	10 cm	-	-
22	67	M	22,72	-	Short	Zungenförmig	-	-
23	72	W	34,5	+	Klassisch	4 cm	-	-
24	50	M	24,5	+	Short	2 cm	-	-
25	58	M	28,73	+	Klassisch	5 cm	-	-
26	75	M	25,16	+	Klassisch	11 cm	-	+
27	50	M	22,4	+	Klassisch	4 cm	High-grade	-
28	78	W	23,9	+	Short		-	-
29	57	W		+	Klassisch	4 cm	-	-
30	56	M	27,04	+	Short	2 cm	-	-
31	80	M	23,9	+	Klassisch	4 cm	-	-
32	65	M	25	+	Short	0,5 cm	Low-grade	-
33	73	M	32,03	+	Klassisch	7 cm	-	-
34	58	M	28,08	+	Short	1 cm	-	-
35	22	M	25,38	+	Short	0,3-0,5 cm	-	-
36	74	W	26,6	+	Klassisch	7 cm	-	-
37	33	M	26,7	+	Short	1,5 cm	-	-

## **4.2. Refluxbeschwerden**

Die Symptome werden in ösophageale (Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie und epigastrische Schmerzen) und extraösophageale (Husten, Heiserkeit, Bloating, Flatulenz, COPD, Asthma) Refluxbeschwerden unterteilt.

Die häufigsten Symptome werden in den folgenden Graphiken dargestellt. Zwei Patienten (Nr. 4 und 6) sind in der Auswertung und in den Graphiken nicht mit aufgeführt, da sie nur zeitweise beschwerdefrei waren. Daher war keine klare Abgrenzung des Symptomverlaufs vor und nach der Therapie möglich. Die ausführlichen Daten befinden sich in den Tabellen A3 und A4 im Anhang.

**Abb. 1:**

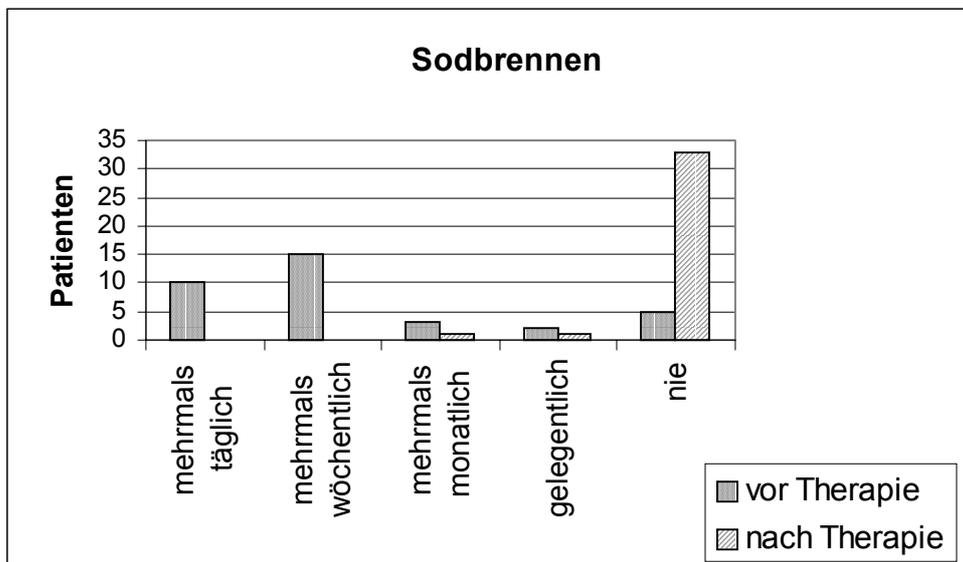


Abb. 2:

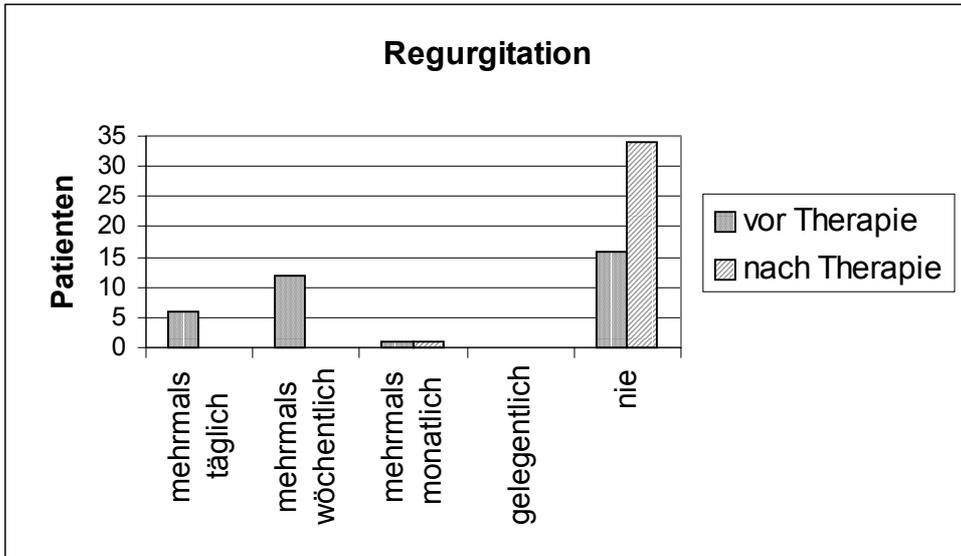


Abb. 3:

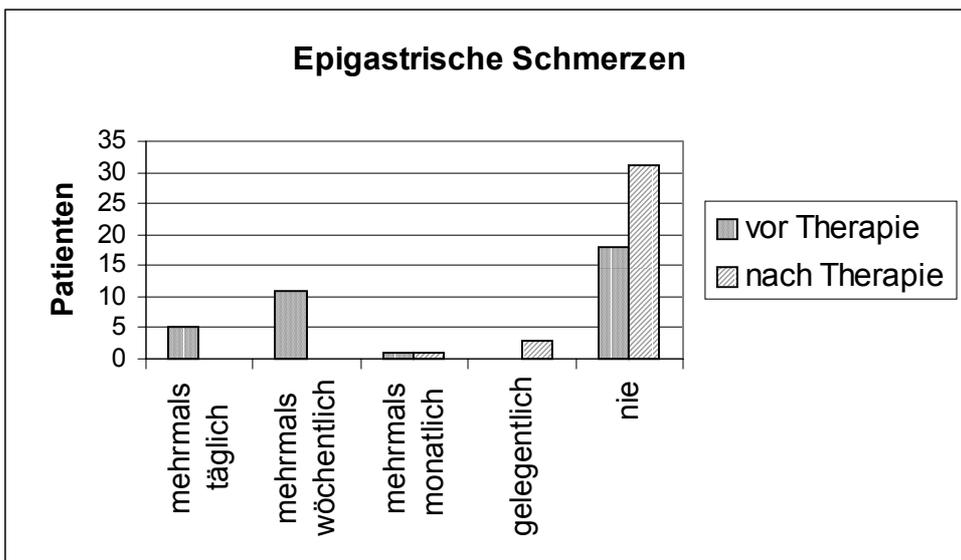


Abb. 4:

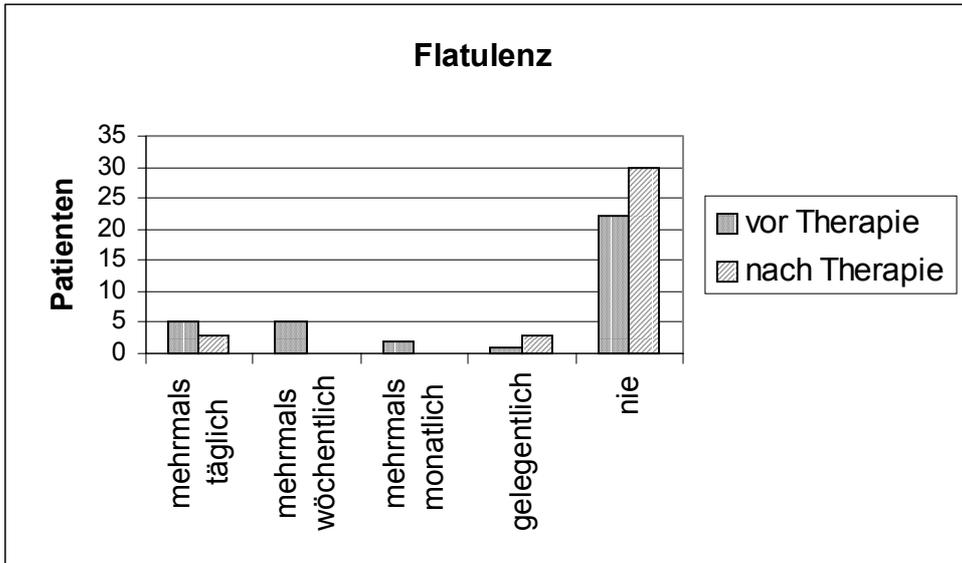
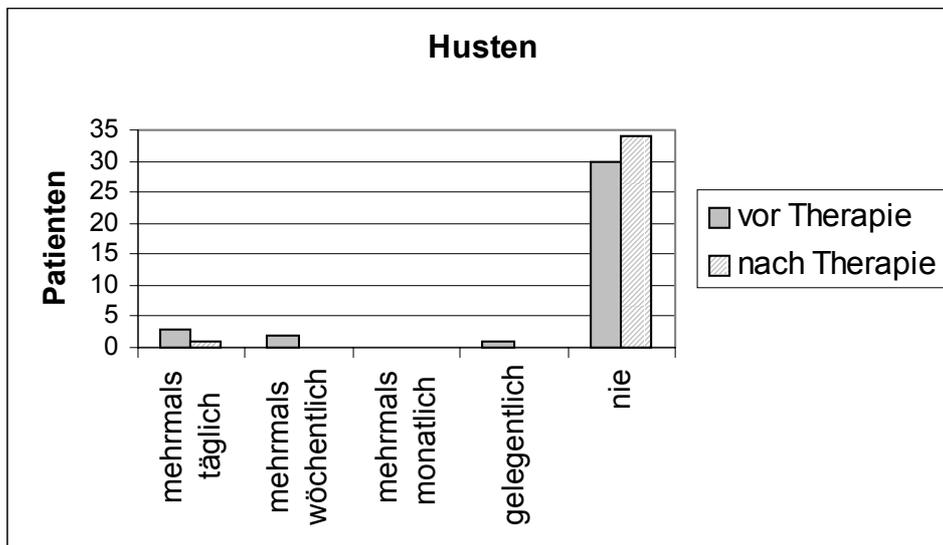


Abb. 5:



Vor der Therapie litten 30 Patienten an Sodbrennen, was sich nach der Therapie auf nur noch zwei Patienten reduzierte. (Anmerkung: Die Therapie kann aus einer PPI Medikation, einer Antirefluxoperation und/oder einer Argonbeamerbehandlung bestehen.) 19 klagten über Regurgitation und 17 über epigastrische Schmerzen. Letztere wurde bei 14 Patienten erfolgreich therapiert. Lediglich ein Patient gab nach der Therapie noch eine Regurgitation an. Dysphagische Beschwerden besserten sich bei zwei von vier Patienten. Weiterhin klagten vier Patienten über Erbrechen, zwei über Übelkeit und eine Patientin über zweimalige Haematemesis. Nach der Therapie reduzierten sich diese Beschwerden auf eine Patientin mit nächtlichem Erbrechen und einen Patienten mit Übelkeit.

Bei den extraösophagealen Refluxsymptomen stand die Flatulenz im Vordergrund, unter welcher nach der Therapie nur noch sieben von ursprünglich 13 Patienten litten. Refluxbedingter Husten bestand bei sechs Patienten, was sich auf einen Patienten reduzierte. Eine ebenfalls durch Reflux verursachte Heiserkeit legte sich bei dem betroffenen Patienten nach der Therapie. Das Symptom „Bloating“ besserte sich bei zwei von vier Patienten nach der Therapie. Allerdings trat dieses Symptom bei einem Patienten nach der Therapie erst neu auf.

Während die Beschwerdefreiheit nach der Therapie mit PPI in dem nicht gebeamten Kollektiv bei 50% (6/12) lag, waren in der gebeamten Gruppe 82% (18/22) nach der Therapie beschwerdefrei. Es wurden jedoch drei Patienten nicht in die Statistik aufgenommen, da einer (Nr. 24) nie Beschwerden angab und zwei weitere (Nr. 4 und 6) nur zeitweise beschwerdefrei waren.

### **4.3. Begleiterkrankungen**

Fünf Patienten (Nr. 1, 6, 25, 31, 32) leiden an einer COPD (chronic obstructive pulmonary disease), die teilweise durch ehemaligen Nikotinabusus oder begleitendes allergisches Asthma begründet ist. Eine weitere Patientin (Nr. 13) ist an einer Lungenfibrose erkrankt.

Eine peptische Ulcuskrankheit liegt bei fünf Patienten (Nr. 22, 27, 29, 31, 33) vor. Bei drei Patienten (Nr. 2, 25, 28) sind Hämorrhoiden bekannt. An einer geringgradigen Stuhlinkontinenz leidet die Patientin mit der Nr. 28 .

Auffallend ist die hohe Anzahl maligner Tumoren, an denen fünf Patienten (Nr. 16, 22, 24, 31, 37) erkrankt waren.

Sechs Patienten (Nr. 1, 3, 11, 13, 25, 31) sind mindestens einmalig an einer Leistenhernie operiert worden. Zwei weitere Patienten (Nr. 9 und 27) mussten sich aufgrund einer Nabel- bzw. Narbenhernie in Therapie begeben.

**Tabelle 2:**

Begleiterkrankung	Anzahl der Patienten (=n)	Patientennummer
COPD	5	1,6,25,31,32
Lungenfibrose	1	13
Peptische Ulcuskrankheit	5	22,27,29,31,34
Hämorrhoiden	3	2,25,28
Geringgradige Stuhlinkontinenz	1	28
M. Hodgkin	2	16,37
Blasen Ca	1	22
NHL	1	24
Prostata Ca	1	31
Leistenhernie	6	1,3,11,13,25,31
Narbenhernie	1	27
Nabelhernie	1	9

#### **4.4. Medikation**

Die sehr individuelle Medikation der Patienten ist in den Tabellen A1 und A2 im Anhang abgedruckt. Zur Zeit (Stand 9/01) erhalten alle Patienten (außer Nr. 2, 14, 16, 18, 25 seit ihrer Antireflux-OP und Nr. 28 keine Medikation) ein Präparat aus der Gruppe der PPI in unterschiedlichen Dosierungen. Diese variieren zwischen der halben und der vierfachen Standarddosis dieser Medikamente.

Die durchschnittliche PPI Dosis beträgt bei der APC-Gruppe das 1,62fache der Standarddosis (0,5-4fach), wohingegen sie im non-APC-Kollektiv im Mittel nur in einer 1,04fachen Dosis (0,5-2fach) verabreicht wurde.

Weitere Medikamente aus der Gruppe der H<sub>2</sub>-Blocker oder Cisapride werden derzeit nicht mehr von den Patienten eingenommen. Letzteres Medikament wurde aufgrund seiner unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (Verlängerung der QT-Zeit) nicht mehr verordnet. Die H<sub>2</sub>-Blocker wurden durch die PPI ersetzt, da verschiedene Studien (64; vgl. 1.8.2.) eine bessere Wirkung der PPI zeigen konnten.

#### UAW der PPI

Als UAW traten bei einer Patientin (Nr. 15) reversible Hör- und Sehschäden unter Omeprazol auf. Deshalb wurde sie auf Rabeprazol umgestellt. Sie erhält jedoch seit 7/00 wieder Omeprazol ohne wiederholte UAW.

Bei einer anderen Patientin (Nr. 36) liegt eine Omeprazol-Allergie vor.

Da ein weiterer Patient (Nr. 18) Omeprazol subjektiv nicht vertragen hatte, wurde er daraufhin mit Pantoprazol behandelt. Bei einem vierten Patienten (Nr. 16) trat Schwindelgefühl auf, das er auf die Omeprazoltherapie zurückführte. Daher unterbrach er diese Therapie, die er jedoch wegen zunehmender Refluxbeschwerden wieder fortführen musste.

Ein letzter Patient (Nr. 27) setzte die PPI Medikation selbstständig ab, da er darunter Kopfschmerzen bekam. Er erhielt daraufhin ein anderes Medikament aus der Gruppe der PPI, bei dessen Einnahme er unter keinen Nebenwirkungen litt.

#### Compliance

Die Medikamente wurden relativ regelmäßig von den Patienten eingenommen. Dabei lag die Compliance bei 32 Patienten über 90%, bei drei zwischen 75% und 90% und bei zwei Patienten zwischen 25% und 50% .

Trotz der guten Compliance nahmen einige Patienten zeitweise keine Medikation ein, da sie von den Ärzten nicht verschrieben wurde. Drei Patienten (Nr. 26, 28, 30) erhielten zunächst nur eine Packung der PPI. Zwei von ihnen (Nr. 26, 30) wurde später regelmäßig die Medikation verordnet, wobei einer Patientin (Nr. 28) keine weiteren Tabletten verschrieben wurden.

Bei einem Patienten (Nr. 31) wurde eine Dauertherapie mit PPI, die an unserer Klinik verordnet wurde, von dem behandelnden Hausarzt unterbrochen, indem dieser dem Patienten keine weiteren PPI rezeptierte.

#### 4.5. Funktionsdiagnostik

Es wurden 20 Patienten im gastrointestinalen Funktionslabor der Uni-Klinik Würzburg untersucht. Davon hatten 14 Patienten einen klassischen Barrettösophagus und sechs einen short segment Barrettösophagus. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

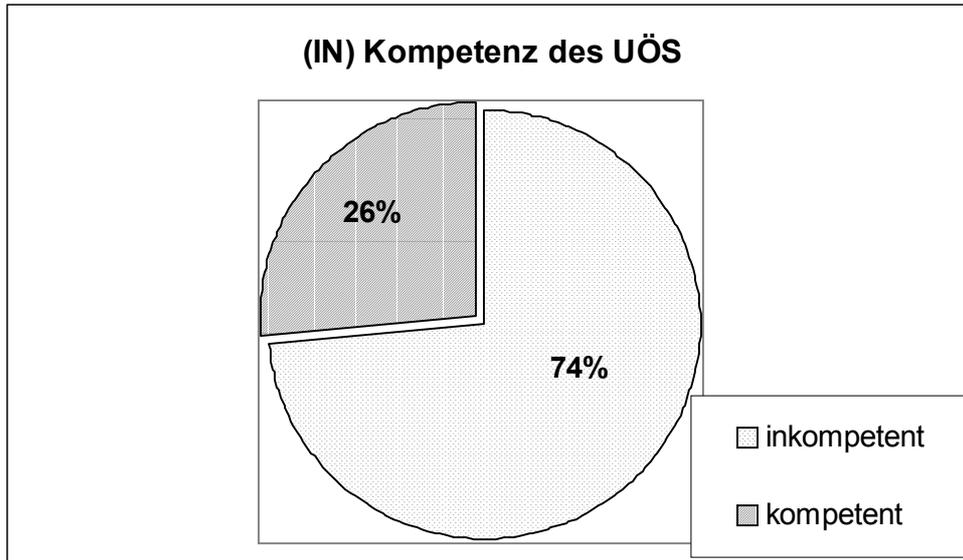
**Tabelle 3:**

Patienten	UÖS Druck in mmHg	Gesamtlänge UÖS in cm	Intraabdom. Länge UÖS in cm	Gesamturteil UÖS	Bilitec in %	DeMeester Score	Motilität des Ösophagus	Persistierende gastrale Azidität
<i>Patienten mit klassischem Barrettösophagus</i>								
1	5	4	3	DI	38	31,4	N	+
2	4	4	1	I		227,1	N	+
5	10	2	1	LI		57,5	MI	+
6	0	3	1	I	1,6	22,8	N	-
8	6	3	1	I	94,7	80,9	N	+
10	5	3	2	DI	12,4	34,2	N	-
14	3	3	1	I	41,9	61	MI	-
17	8	4	2	K	24,3	23,4	N	-
18	3	2	1	I	40,8	31,5	N	+
19	4	3	1	I	66,5	107	N	-
25	4	3	1	I	29,3	58,7	N	-
26	1	4	1	I			N	
27	Post OP	Post OP	Post OP	Post OP	26,9	124	Post OP	-
31	6	6	4	K	6,6	2,5	N	+
<i>Patienten mit short segment Barrettösophagus</i>								
4	9	4	2	K		45,03	N	+
7	5	2	2	DI	0,4	43,9	N	-
9	3	6	3	DI	5	38,6	N	-
16	3	4	2	DI		66,3	MI	+
28	7	5	2	K		0,5	N	-
35	10	5	2	K	17,1	6,7	N	+

Legende:

DI: Druckinkompetent; N: Normal; MI: Motilität insuffizient; I: Inkompetent (Länge + Druck); LI: Längeninkompetent; K: Kompetent

**Abb.6:**

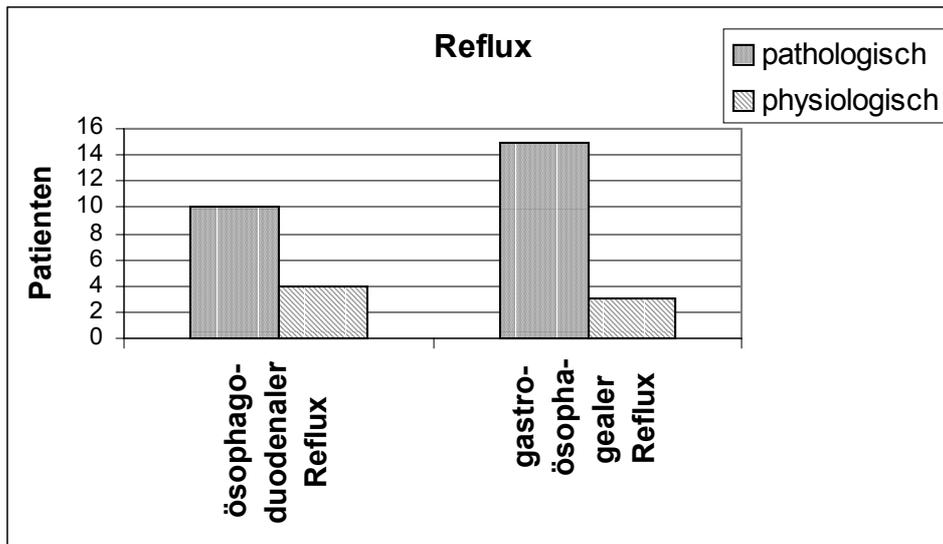


Bei 14 Patienten war die Inkompetenz des UÖS eine Ursache des gastroösophagealen Refluxes. Fünf Patienten wiesen einen kompetenten UÖS auf. Ein Patient (Nr. 27) konnte durch die Veränderungen der Anatomie nach Ösophagektomie mit Magenhochzug nicht beurteilt werden.

Bei zwei Patienten (Nr. 2 und 16) lagen postoperative Werte vor (nach Antirefluxoperationen). Bei einem Patienten (Nr. 2) konnte nach der Operation ein kompetenter UÖS und bei dem anderen (Nr. 16) ein inkompetenter UÖS nachgewiesen werden.

Patienten mit einem klassischen Barrettösophagus hatten im Vergleich zu Patienten mit einem short segment Barrettösophagus einen niedrigeren UÖS Ruhedruck von 4,5 mmHg (0-10 mmHg) versus 6,2 mmHg (3-10 mmHg). Die mittlere Gesamtlänge des UÖS betrug bei Patienten mit klassischem Barrettösophagus 3,4 cm (2-6 cm) und lag in dem anderen Kollektiv bei 4,3 cm (2-5 cm). Die mittlere intraabdominelle Länge des UÖS war ebenfalls in der Gruppe mit klassischem Barrettösophagus mit 1,5 cm (1-4 cm) kürzer als bei den Patienten mit short segment Barrettösophagus, bei denen der Durchschnitt bei 2,2 cm (2-3 cm) lag.

Abb. 7:



Ein pathologischer gastroösophagealer Reflux, der durch den DeMeester-Score quantifiziert wird, wurde bei 15 Patienten gemessen. Ein Normalbefund konnte bei drei Patienten erhoben werden. Bei einem Patienten (Nr. 26) war die Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt, da dieser unter fortlaufender Säuresuppression (80 mg Nexium®) gemessen wurde. Der bereits oben erwähnte Patient (Nr. 27) mit Zustand nach Ösophagektomie hatte einen pathologischen Reflux, jedoch wurde dieser aufgrund seiner veränderten Anatomie nicht mit in die Statistik aufgenommen.

Der höchste DeMeester-Score wurde bei Patient Nr. 2 mit 227,1 vor der Operation gemessen (vgl. 4.6.1.1.).

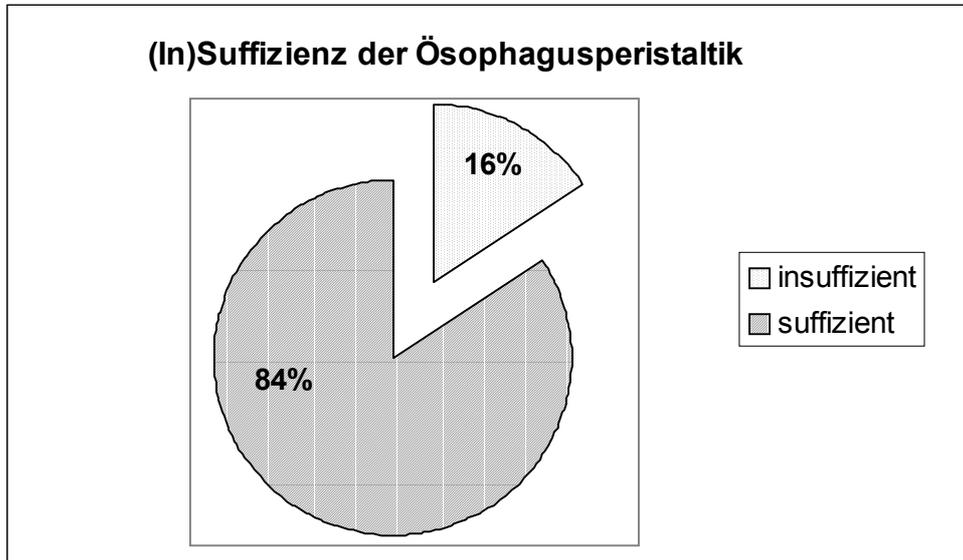
Bei den zwei Patienten (Nr. 2 und 16), die sich nach einer Antireflux-OP nochmals einer Untersuchung im GIT Funktionslabor unterzogen hatten, konnte postoperativ kein pathologischer DeMeester-Score mehr nachgewiesen werden.

Die Bilitec Untersuchung zur Quantifizierung des duodenoösophagealen Refluxes wurde lediglich bei 14 Patienten durchgeführt und bei zehn von ihnen als pathologisch bewertet (vgl. Abb. 7).

Patienten mit einem klassischen Barrettösophagus hatten im Vergleich zu Patienten mit einem short segment Barrettösophagus sowohl einen ausgeprägteren ösophago-duodenalen als auch gastroösophagealen Reflux. In der Gruppe mit dem klassischen Barrettösophagus wurde ein durchschnittlicher DeMeester-Score von 61,5 (2,5-227,1) und ein mittlerer Bilitec Wert von 34,8% (1,6-94,7%) gemessen. In dem anderen

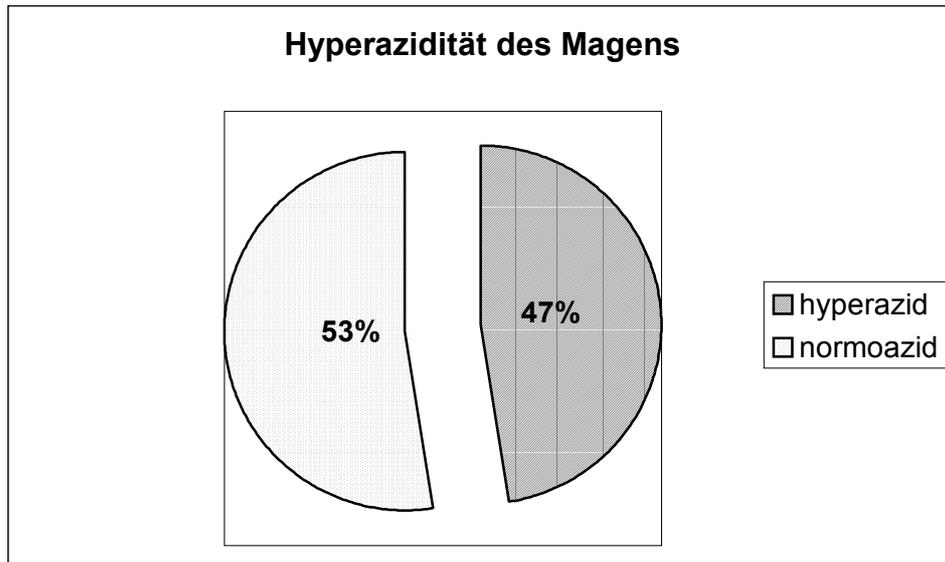
Kollektiv lag der DeMeester-Score bei 33,5 (0,5-66,3) und der Bilitec-Meßwert bei 7,5% (0,4-17,1%).

**Abb. 8:**



Bei den meisten Patienten (16 Patienten) war die Peristaltik des Ösophagus unauffällig. Lediglich drei Patienten wiesen eine gestörte Peristaltik der Speiseröhre auf. Bei einem Patienten (Nr. 27) konnte wiederum aufgrund der veränderten Anatomie keine Aussage getroffen werden.

**Abb. 9:**



Eine Hyperazidität des Magens wurde bei neun Patienten festgestellt. Dagegen war der gastrale pH-Wert bei zehn Patienten im Normbereich.

Bei einem Patienten (Nr. 26) kann das Ergebnis der Messung nicht gewertet werden, da dieser unter fortgeführter säuresuppressiver Therapie (80 mg Nexium®) untersucht wurde.

Bei der Messung der Ösophagusperistaltik und des pH-Wertes des Magens gab es keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit klassischem Barrettösophagus und short segment Barrettösophagus.

#### **4.6. APC Follow-up**

Mit dem Argonbeamer wurden 25 Patienten unter kurativem Ansatz zwischen März 1997 und Februar 2001 in insgesamt 100 Sitzungen behandelt. Im Mittel waren vier Sitzungen pro Patient erforderlich (ein bis zwölf Sitzungen).

Die Längenausdehnung des Barrettsegmentes vor der Thermokoagulation lag zwischen 1 cm und 10 cm (Durchschnitt: 4 cm; vgl. Tabelle 1). Bei zwei Patienten (Nr. 11, 22) sind keine Längenangaben vor der Therapie bekannt. Der Akte war diesbezüglich nur eine Beschreibung („zungenförmig“) zu entnehmen.

Durch die Behandlung wurde bei 21 Patienten eine komplette Plattenepithelregeneration erreicht. Der Nachweis wurde hierbei sowohl makroskopisch während der Gastroskopie als auch histologisch anhand der Biopsien erbracht.

Der Zeitraum zwischen der letzten APC-Behandlung und der vollständigen Plattenepithelrekonstitution lag zwischen null und zwölf Monaten (Durchschnitt: 1,9 Monate). Vier Patienten erreichten nur eine partielle Plattenepithelregeneration. Zwei von ihnen (Nr. 19, 20) sind nicht zu Ende behandelt worden. Bei einer weiteren Patientin (Nr. 13) war ein vollständiger Therapieerfolg nicht möglich, da sich ein Rest Barrettepithel in einer Vertiefung der Hiatushernie befand. Mit dem Argonbeamer konnte diese Stelle nicht erreicht werden. Ein anderer Patient (Nr.12) lehnte die Weiterführung der Therapie nach vier Sitzungen ab, da er unter starken Nebenwirkungen der APC wie schwerer Dysphagie mit starkem retrosternalen Brennen über die Dauer von einer Woche litt (97).

**Tabelle 4:**

Patient	Anzahl der Sitzungen	Zeitraum erste bis letzte APC; (Monate)	letzte APC bis vollständige Plattenepithelregeneration (Monate)	Nachbeobachtungszeitraum letzte APC bis 9/01 (in Monaten)	Plattenepithelregeneration Komplett (k); Inkomplett (i)
1	6	15 (1/98-4/99)	4,5	29	K
2	11	31 (4/97-11/99)	0; 1,5; 2	22	K
3	2	1 (3/99-4/99)	1,5	29	K
4	2	1,5 (2/00-3/00)	0	18	K
5	1	0 (20.6.97)	1	51	K
6	3	1,5 (9/97-10/97)	12	47	K
7	1	0 (9.10.00)	1	11	K
8	4	4 (3/99-7/99)	1	26	K
9	1	0 (24.4.98)	1	41	K
10	2	1 (9/99-10/99)	1	23	K
11	2	1 (4/98-5/98)	1	40	K
12	4	3 (3/97-6/97)	Siehe Text	51	I
13	8	11(4/97-3/98)	Siehe Text	42	I
14	3	3 (8/00-11/00)	4	10	K
15	4	3 (11/98-2/99)	0	31	K
16	3	2 (12/99-2/00)	3	19	K
17	12	17 (9/99-2/01)	2	7	K
18	4	3 (4/98-11/98)	1	34	K
19	4	6 (3/00-9/00)	nie	12	I
20	3	2 (6/00-8/00)	nie	13	I
21	7	7 (6/99-1/00)	1	20	K
22	3	2 (12/98-2/99)	1	31	K
23	4	4 (7/97-11/97)	0	46	K
24	2	0,5 (7/97-7/97)	1	50	K
25	4	8 (8/97-4/98)	3	41	K

#### **4.6.1. Rezidive**

Die Patienten wurden nach ihrer letzten Thermokoagulation zwischen sieben und 51 Monaten nachbeobachtet (Durchschnitt: 29,76 Monate; Stand 9/01). In dieser Zeit wurden bei 14 Patienten 16 Rezidive diagnostiziert. Ein Patient (Nr. 2) bekam drei Mal ein Rezidiv. Er wurde daher nach den ersten zwei Rezidiven nochmals mit dem Argonbeamer behandelt und erreichte daraufhin jedes Mal zwischenzeitlich wieder eine vollständige Plattenepithelregeneration (vgl. Tabelle 5). Auffällig ist bei diesem Patienten der hohe präoperative DeMeester-Score von 227,1 (vgl. 4.5.). Des Weiteren musste insgesamt elf Mal eine Behandlung mit dem Argonbeamer durchgeführt werden. Das dritte Rezidiv trat erst postoperativ trotz gut schließender Manschette auf (vgl. 4.6.1.1.).

Bei einer anderen Patientin (Nr. 13) lag zwar nie eine komplette Plattenepithelrekonstitution vor, jedoch breitete sich das Barrettepithel in Areale aus, in denen das spezialisierte Zylinderepithel zuvor erfolgreich behandelt worden war. Ein weiterer Patient (Nr. 17) erreichte eine vollständige Plattenepithelregeneration erst am 10.4.2001. Das Barrettepithel, das am 31.5.00 nahezu nicht mehr nachzuweisen war, hatte sich jedoch am 27.9.00 wieder in Areale mit Plattenepithelrekonstitution ausgebreitet. Daher handelt es sich bei diesen Ausbreitungen um Rezidive, die auch als solche in die Rezidivstatistik mit aufgenommen werden.

Somit wurde bei 14 von 22 Patienten ein Rezidiv festgestellt, woraus eine Rezidivrate von 63% errechnet werden kann. Drei Patienten mit einer nur partiellen Plattenepithelrekonstitution wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Bei acht Patienten wurde kein erneutes Auftreten von Barrettepithel beobachtet.

Das Rezidiv wurde bei sieben Patienten zunächst nur histologisch nachgewiesen. Fünf von ihnen zeigten in späteren Kontrollgastroskopien auch makroskopische Veränderungen im Sinne einer erneuten Barrettepitelausbreitung. Bei weiteren sieben Patienten wurde das Rezidiv sowohl histologisch als auch makroskopisch zum gleichen Zeitpunkt festgestellt. Dabei wurde bei einer Patientin (Nr. 6) zunächst nur makroskopisch ohne histologische Bestätigung der Verdacht eines Rezidivs geäußert, bei einer folgenden Untersuchung wurde in einer Biopsie des distalen Ösophagus bei unauffälliger ÖGD spezialisiertes Epithel gefunden. Schließlich konnte bei einer dritten

Kontrolle sowohl histologisch als auch makroskopisch ein Rezidiv nachgewiesen werden.

Das Ausmaß der Rezidive (abgesehen von den zwei nur histologisch diagnostizierten Rezidiven) lag zwischen „kleinherdig“ und 5 cm (vgl. Tabelle 4).

Der Zeitraum zwischen dem Erreichen der vollständigen Plattenepithelregeneration und dem Auftreten des Rezidivs betrug zwischen drei und 48 Monaten (Durchschnitt: 15,81 Monate).

**Tabelle 5:**

Patient	Rezidivfrei	Rezidiv nur histologisch	Rezidiv makroskopisch und histologisch	Ausdehnung des Rezidivs	Zeitraum vollständige Plattenepithel-Regeneration bis Rezidiv (in Monaten)
1	+	-	-	-	-
2	-	-	1/99; 9/99; 10/00	2 cm; kleinherdig; 3 cm	8; 6; 9
3	-	-	11/00	Kleinherdig	17
4	-	-	5/01	1 cm	14
5	-	4/00	-	-	33
6	-	5/00	11/00	1,5 cm	12
7	+	-	-	-	-
8	-	11/99	5/00	Kleinherdig	3
9	-	4/00	10/00	Kurzstreckig	23
10	+	-	-		
11	-	12/99	1/01	1 cm	18
12					
13	-	-	12/98	5 cm	9
14	+	-	-		
15	-	7/00	1/01	Kurzstreckig	17
16	+	-	-		
17	-	-	9/00	3 cm	4
18	+	-	-		
19					
20					
21	-	-	1/01	1 cm	11
22	-	12/00	-		21
23	+	-	-	-	-
24	-	-	8/01	Kleine Zunge	48
25	+	-	-	-	-

Bei drei Patienten (Nr. 18, 23, 25) wurde während der ÖGD der Verdacht eines Rezidivs geäußert, da magenschleimhautfarbene Zungen im distalen Ösophagus gefunden wurden. Histologisch konnte diese Vermutung nicht bestätigt werden. Daher handelt es sich in diesen Fällen um keine Rezidive (vgl. 3.3.5.4.).

#### 4.6.1.1. Antirefluxoperation und Rezidive

Sechs Patienten (Nr. 2, 14, 16, 17, 18, 25) wurde laparoskopisch eine Fundoplicatio angelegt (vgl. 3.3.4.). Drei Patienten (Nr. 17, 18, 25) wurden nach erreichter vollständiger Plattenepithelregeneration operiert und blieben nach dieser Therapie rezidivfrei. Zwei weitere Patienten (Nr. 14, 16) wurden noch während bzw. vor der APC-Behandlungsphase operiert. Bei beiden konnte nach Beendigung der APC-Therapie eine dauerhafte vollständige Plattenepithelrekonstitution festgestellt werden. Lediglich ein Patient (Nr. 2) entwickelte nach erreichter vollständiger Plattenepithelregeneration und nachfolgender Operation ein Rezidiv mit einer Ausdehnung von 3 cm. In der Funktionsdiagnostik konnte bei diesem Patienten (Nr. 2) jedoch ein gut schließender UÖS mit fehlendem pathologischen Reflux postoperativ festgestellt werden.

#### **4.6.2. APC Bilder**



**Abb.10:** Endoskopisches Bild eines Barrettösophagus



**Abb.11:** Direkt nach APC



**Abb. 12:** Plattenepithelregeneration nach APC

## **5. Diskussion**

### **5.1. Vergleich des Patientenkollektivs unserer Studie mit Daten aus der Literatur**

Der Barrettösophagus ist eine fakultative Präkanzerose für die Entstehung eines Adenokarzinoms im Ösophagus. Die Inzidenz des Adenokarzinoms in der Speiseröhre ist in den letzten Jahren unter allen malignen Erkrankungen am meisten gestiegen (43, 53).

#### **5.1.1 Patientenalter**

Der Altersdurchschnitt in unserer Studie lag bei Diagnosestellung bei 53 Jahren und bei Beendigung der Datenaufnahme bei 56 Jahren. Dazu schreibt Spechler (22), dass die Diagnose eines Barrettösophagus im Mittel mit ungefähr 60 Jahren gestellt werde. In einem anderen Artikel geht derselbe Autor von einem Alter von 55 Jahren aus (16). Grunewald et al. (110) errechneten ein Durchschnittsalter von 63 Jahren in einer sehr groß angelegten Studie, in die 1000 Patienten mit Barrettösophagus eingeschlossen worden waren.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Entstehung eines Barrettösophagus von der Zeitdauer der GERD abhängig ist. Daher weisen ältere Menschen vermehrt intestinale Metaplasien im distalen Ösophagus auf (111, 112, 113). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die GERD im Alter an Häufigkeit zunimmt. Als mögliche Ursachen für die steigende altersabhängige Prävalenz werden Medikamente, die zu einer Reduktion des UÖS Druckes führen, eine zunehmende Anzahl von Hiatushernien im Alter, eine herabgesetzte Ösophagusmotilität und eine verminderte Speichel- und Bicarbonatkonzentration genannt (114).

#### **5.1.2. Geschlechterverhältnis**

In der Veröffentlichung von Grunewald (110) wurde ein Geschlechterverhältnis der Patienten von 2,2:1 (Männer : Frauen) beschrieben. Ähnliche Daten können Artikeln von Spechler (16, 22) entnommen werden. Unser Kollektiv bestand aus 29 Männern und acht Frauen. Die Ursache des eindeutigen Überwiegens des männlichen Geschlechts in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien ist unklar.

### 5.1.3. Länge des Barrettsegmentes

Die durchschnittliche Länge des Barrettsegmentes lag in unserer Studie bei 3,94 cm. Dagegen war die Ausdehnung des Barrettösophagus im Mittel in anderen Studien länger (4,29 cm). Diese Zahl wurde aus den Längenangaben in der folgenden Tabelle mit APC Studien (Tabelle 6) errechnet, in die insgesamt 281 Patienten eingeschlossen waren.

### 5.1.4. Entstehungsfaktoren einer GERD

Ein Barrettösophagus entsteht häufig als Folge einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (63). Die Ursachen der Veränderungen in der Speiseröhre sind u.a. ein insuffizienter UÖS, eine ungenügende Selbstreinigungsfunktion des Ösophagus, Magenfunktionsstörungen (Hyperazidität und verzögerte Magenentleerung) und ein vermehrter duodenoösophagealer Reflux (63). Weitere Faktoren sind ein erhöhter intraabdomineller Druck (z.B. aufgrund einer Adipositas) (62, 115) und eine Hiatushernie.

Die in der Literatur beschriebenen Pathomechanismen zur Entstehung der GERD bzw. des Barrettösophagus können v. a. durch Untersuchungen im gastrointestinalen Funktionslabor festgestellt werden. Daher unterzogen sich 20 Patienten einer gastrointestinalen Funktionsdiagnostik.

Die *Inkompetenz des UÖS* wird von Mörk (39) als zentrale Ursache der GERD genannt. Diese konnte bei 74% (14/19) der untersuchten Patienten nachgewiesen werden.

Eine *ungenügende „Selbstreinigungsfunktion“*, die durch die Messung der Ösophagusmotilität bestimmt wurde, konnte nur bei 3 von 20 Patienten nachgewiesen werden.

Bei fast der Hälfte (9/19) der Patienten konnte eine *Hyperazidität des Magens* festgestellt werden und bei 10/14 Patienten lag ein vermehrter *duodenoösophagealer Reflux* als vermuteter Faktor zur Entstehung des Barrettösophagus vor.

Weiterhin konnte mit Hilfe der Funktionsdiagnostik gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem klassischen Barrettösophagus ein stärker ausgeprägter gastroösophagealer und duodenoösophagealer Reflux als in der Gruppe mit short segment Barrettösophagus besteht. Außerdem wurde in der Gruppe mit klassischem Barrettösophagus ein niedrigerer Ruhedruck des UÖS, eine kürzere Gesamtlänge und eine geringere intraabdominelle Länge des UÖS festgestellt als in dem anderen Kollektiv.

Ähnliche Beobachtungen wurden in anderen Studien von Loughney et al. (116), Sontag et al. (117) und Bremner et al. (118) gemacht.

In einer weiteren Studie, die besonders interessant ist, da die Daten im selben Funktionslabor wie in unserer Studie erzielt wurden, beschreiben Tigges et al. (119), dass Patienten mit klassischem Barrettösophagus im Gegensatz zu Patienten mit short segment Barrettösophagus eine höhere Säure- und Bilirubinexposition des Ösophagus haben. Dagegen wurde in der zuletzt genannten Studie (119) kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Funktion des UÖS festgestellt.

Ein weiterer Faktor bei der Entstehung der GERD ist die *Adipositas*. Meining und Classen (63) schreiben in einem Artikel über die GERD, dass die Assoziation der Refluxkrankheit mit der Adipositas gesichert sei.

In unserem Patientenkollektiv konnte ein durchschnittlicher BMI (Body Mass Index) von  $27,26 \text{ kg/m}^2$  ( $22,4\text{-}40,8 \text{ kg/m}^2$ ) errechnet werden.

Laut der Gewichtsklassifikation der WHO liegt bei einem BMI von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  ein Übergewicht vor. Dieses wird nochmals unterteilt in Präadipositas ( $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ), Adipositas Grad I ( $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ ), Adipositas Grad II ( $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ ) und Adipositas Grad III ( $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) (120). Nach dieser Klassifikation waren nur 27,7% (10/36) normalgewichtig. Dagegen hatten 22,2% (8/36) der Patienten einen BMI von über  $30 \text{ kg/m}^2$ , wobei bei einer Patientin sogar eine Adipositas Grad III vorlag. Die Hälfte aller Patienten war nach der WHO Einteilung präadipös. In einer Veröffentlichung von Ruhl et al. (121) konnte gezeigt werden, dass mit steigendem BMI die Refluxsymptome zunehmen.

Im Zusammenhang mit der Adipositas steht die Hiatushernie als ein weiterer begünstigender Faktor zur Entstehung der GERD (122, 123). Durch die Adipositas wird der intraabdominelle Druck erhöht, der dann zur Entstehung von einer Hiatushernie mit folgender GERD führen kann (124).

Allerdings führt die Hiatushernie bei 90% aller Menschen zu keinen Beschwerden (125).

Dagegen kann je nach Literaturangabe bei etwa 90-95% (37, 40) der Patienten mit GERD eine Hiatushernie nachgewiesen werden, die einen pathologischen Reflux begünstigt.

In Studien mit Patienten mit Barrettösophagus konnten diese Prozentangaben bestätigt werden. Brand et al. (126) beschrieben bei 91,7% (11/12) Patienten eine Hiatushernie und Van Laethem et al. (127) hatten in ihrem Kollektiv 87% (27/31) Hiatushernien.

In unserer Studie konnte während der ÖGD bei 89,2% (33/37) eine Hiatushernie diagnostiziert werden. Cameron (128) konnte zeigen, dass bei Patienten mit Barrettösophagus die Hiatushernie länger und breiter als bei Patienten ohne Barrettösophagus ist.

Weiterhin spielt in der Ätiologie der Hiatushernie die Bindegewebsschwäche eine wichtige Rolle (122). Dies kann in unserem Patientenkollektiv nachvollzogen werden. Sechs Patienten wurden mindestens einmalig aufgrund einer Leistenhernie operiert. Weitere zwei Patienten mussten sich wegen einer Nabel- und Narbenhernie einer Operation unterziehen. Aus diesen Daten kann errechnet werden, dass bei 21,6% (8/37) der Patienten neben der Hiatushernie eine weitere Hernie vorlag. Die Inzidenz von Hernien liegt in der Bevölkerung zwischen 2% und 4% (129). Dieser Unterschied (2-4% versus 21,6%) deutet daraufhin, dass bei Patienten mit Barrettösophagus eine Bindegewebsschwäche ein Faktor in der Ätiologie sein könnte.

#### **5.1.5. Begleiterkrankungen**

Weiterhin wurden als Begleitkrankheiten peptische Ulcera und Tumore dokumentiert. Bei 13,5% (5/37) lag eine *Ulcusanamnese* vor. In der Literatur (129) wird von einer Lebensprävalenz von 6-10% ausgegangen, d.h. dass 6-10% der Menschen im Laufe ihres Lebens ein *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni* entwickeln. Da der Altersgipfel einer Ulcuserkrankung jedoch zwischen 50 und 70 Jahren liegt, und das Durchschnittsalter unseres Kollektivs nur 56 Jahre beträgt, ist mit einer steigenden Anzahl von Ulcuserkrankungen bei den Patienten unserer Studie zu rechnen. Ursächlich könnte hierbei eine Hyperazidität des Magens sein, was aber anhand des Kollektivs nicht gezeigt werden konnte, da nur zwei der fünf Patienten mit einer *Ulcusanamnese* sich einer gastrointestinalen Funktionsdiagnostik unterzogen haben.

Auffällig ist in unserem Kollektiv eine Häufung von Patienten mit *Tumorerkrankungen*. Zwei Patienten waren an Morbus Hodgkin erkrankt, ein anderer Patient an einem Non-Hodgkin-Lymphom, ein weiterer an einem Blasenkarzinom und ein letzterer an einem Prostatakarzinom. Die Häufung der Malignome kann verschiedene Ursachen haben.

Eine mögliche Erklärung könnte im Klientel der Medizinischen Poliklinik begründet sein, in der viele Tumorkranke betreut werden.

#### **5.1.6. Antirefluxtherapie und Beschwerdefreiheit**

Eine Beschwerdefreiheit wurde bei den meisten Patienten durch die Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erreicht. Die Medikation wurde relativ regelmäßig von den Patienten eingenommen. Jedoch wurden bei drei Patienten die PPI von den Ärzten nur zeitweise verschrieben. Zwei Patienten erhielten zunächst nur eine Packung PPI, bekamen aber nach einem längeren freien Intervall eine regelmäßige Medikation verordnet. Einer dritten Patientin wurde nur einmalig eine Packung PPI verschrieben. Möglicherweise hat die Arzneimittelbudgetierung zu einem Verzicht der Verordnung notwendiger Medikamente geführt.

Einige Patienten hatten trotz einer Therapie weiterhin Beschwerden. Bei diesen Patienten gibt es zwei Möglichkeiten, um den pathologischen Reflux zu therapieren. Hierzu können diese Patienten entweder unter Funktionskontrolle auf eine ausreichende Dosis PPI eingestellt werden oder sie können sich einer Antirefluxoperation unterziehen, um die auslösende Ursache des Refluxes zu beheben.

Auffällig ist, dass in dem Kollektiv, das mit dem Argonbeamer behandelt wurde, mehr Patienten eine Beschwerdefreiheit erzielten als in dem anderen Kollektiv, das nicht in der APC-Studie therapiert wurde. In der ersten Gruppe wurde eine Beschwerdefreiheit von 82% (18/22) erreicht. Dagegen waren in der anderen Gruppe nur 50% (6/12) ohne Beschwerden. Eine mögliche Ursache dafür könnte eine unterschiedliche durchschnittliche Dosierung der PPI in beiden Kollektiven sein. Die Patienten der APC-Studie erhielten das 1,62fache der Standarddosierung der PPI, wohingegen die andere Gruppe nur das 1,04fache der Standarddosis bekam.

### **5.2. Follow up der APC-Studie**

#### **5.2.1. Allgemeiner Vergleich zwischen APC-Studien**

Der Barrettösophagus ist eine fakultative Präkanzerose. Dadurch ist das Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms in der Speiseröhre gegenüber der Normalbevölkerung um 30-125fach erhöht (48). Die Ösophagusresektion bei

Adenokarzinom ist jedoch mit einer hohen Morbidität von 18-48% und einer Letalität von 3-5% verbunden (79, 80).

Daher sind in der Vergangenheit mehrere Methoden entwickelt worden, um die Präkanzerose bereits vor einer Manifestation des Karzinoms zu therapieren.

Eine dieser neuen Therapieverfahren ist die Argonplasmakoagulation. In den letzten Jahren wurden einige Studien mit dem Argonbeamer zur Behandlung des Barrettösophagus durchgeführt. Dazu werden im Folgenden APC-Studien tabellarisch aufgeführt.

**Tabelle 6 (APC-Studien):**

Autorenname	Patientendetails	Sitzungsanzahl	Energie; Gasfluss	PPI	Komplette/Partielle Eradikation	Subepitheliale Residuen	Rezidive	Follow-up in Monaten	Besonderheiten
Brand (126)	8m,4w;DA:57; HH:11; BS:4	5 (4-11)	60W; 2 l/min	Ja+ 5 OP	10 K 1P	1	2	12	Propofol,Diazepam Nach APC nur breiige Speisen
Van Laethem (127)	25m,6w; DA:64; BS:4,5	2,4 (1-4)	50W; ?	40 O (V1)	19K, 3P; 3 TV	6	8/17 nach 1 Jahr	12	Zu wenig PPI, 8 Patienten nach APC wieder GERD Symptome
Pereira-Lima (130)	21m,12w;DA:55; BS:4,05;HGD:1; LGD:14	1,96(1-4)	65- 70W; ?	60 O, später 40 O/OP	33K	Keine	1 nach 1Jahr bei insuff.OP	10,6	5 hohes Fieber+ Pleuraeffusion,Ste- nosen; 1Pneumo- mediastinum(UAW)
Grade (131)	9m;DA51,1; BS:3,6	1,7 (1-3); 1/2gebeamt, 1/2Kontrolle d.Zirkumferenz	60W; 1,6 l/min	6x60L; 3x90L mit pH Metrie ermitt.	7K	2	Keine	?	Funktionsuntersu- chungen, 8/9 kein saurer Reflux mehr

Autorenname	Patientendetails	Sitzungsanzahl	Energie; Gasfluss	PPI	Komplette/Partielle Eradikation	Subepitheliale Residuen	Rezidive	Follow-up in Monaten	Besonderheiten
Mörk (98)	8m, 7w; DA: 53; BS: 3, 8	3 (1-8)	60W; 2 l/min	60 O, 90L	12 K	1	1 (nach PPI Absetzen)	9	2 drop out
Tigges (119)	23m, 7w; DA: 53, 5 BS: 3	2 (1-7)	Bis 150W; 0,1-0,9 l/min	1-3x PPI, dann OP	30K	keine	2 bei insuffizienter Fundoplicatio	22 Pat. 1 Jahr	APC unter genereller Anästhesie, alle Antireflux OP
Morris (132)	55 Patienten, 53 zu Ende therap. BS: 6, 06	3, 02	?	20-60 O	Nur BS Verminderung, 0K	16/53	?	38,5	2 Perforationen
Martin (133)	17m, 9w (3drop out) DA: 55; BS: 5, 6	5, 6 (1-11)	50W; 2 l/min	20-80 O	11K, 3P	9	?	?	pH-Metrie kontroll. PPI Einstellung
Schulz (134)	45m, 28w; DA: 55; BS: 4; 70 zu Ende behandelt	2 (1-5); bis 4cm pro Sitzung	90 W; 2 l/min	120 O, dann je nach pHMet	69 K, 1P	Keine	Keine	12	Trotz viel PPI und Energie, wenig UAW

*Legende der Tabelle:*

W: weiblich; m: männlich; DA: Durchschnittsalter; HH: Hiatushernie; BS: Barrettsegment initiale Länge in cm im Mittel; HGD: high-grade-Dysplasie; LGD: low-grade-Dysplasie; Sitzungsanzahl in Klammern entspricht min.-max. Anzahl; Ciapr.: Cisapride; W: Watt; K: Komplet; P: Partiiell; TV: Therapieversager; O: Omeprazol (Angabe in mg); L: Lansoprazol (Angabe in mg); pHMet: pH-Metrie; ermitt: ermittelt V1: Vermerk 1 (bis 1 Monat nach Therapieende, danach nur symptomatisch)

Die Tabelle ermöglicht eine Vergleichbarkeit unserer Studie mit anderen Studien bezüglich des *Durchschnittsalters der Patienten* (51,1-64 Jahre versus 56,4 Jahre bei uns), der *mittleren Barrettsegmentlänge* vor der Therapie (3-6,06 cm versus 4 cm bei uns) und der *durchschnittlichen Anzahl der APC Sitzungen* (1,7-5,6 Sitzungen versus 4 Sitzungen bei uns).

Im Vergleich zu anderen Studien wurde eine relativ *niedrige PPI Dosis* verabreicht. In der Studie von Schulz et al. (134) wurde initial mit einer sechsfachen Standarddosis behandelt, die dann bis zur Normalisierung der pH-Metrie im Funktionslabor auf das 1-2fache reduziert wurde. Martin et Jakobs (133) und Grade et al. (131) legten die individuelle Medikationsdosis ebenfalls mit Hilfe der pH-Metrie fest. Van Laethem et al. (127) therapierten dagegen ihre Patienten mit 40 mg Omeprazol bis einen Monat nach Beendigung der APC und verordneten danach PPI nur noch symptomatisch.

In den verschiedenen Studien wurde mit einer *Energie* zwischen 50 und 150 Watt gebeamt. Dabei wählten die meisten eine Energie zwischen 50 und 75 Watt. Schulz et al. (134) und Tigges et al. (119) setzten dagegen eine hohe Energie von 90 bzw. 150 Watt ein.

### **5.2.2. Erste Eradikationsergebnisse und subepitheliale Residuen**

Der Erfolg dieser Studie war zunächst gut. Bei 21 von 25 Patienten konnte nach Beendigung der Therapie weder endoskopisch noch histologisch Barrettschleimhaut nachgewiesen werden (partielle Eradikation der restlichen vier, vgl. hierzu 4.6).

Pereira-Lima et al. (130) und Tigges et al. (119) erzielten eine 100%-Eradikation des Zylinderepithels in der Speiseröhre. Schulz et al. (134) erreichten mit einer Eradikation von 69/73 Patienten ebenfalls ein sehr gutes Ergebnis, wobei davon drei Patienten als

„drop out“ bezeichnet wurden. In diesen drei APC-Studien mit den besten Ergebnissen wurde die höchste Energie eingesetzt (vgl. Tabelle 6).

Der Einsatz der hohen Energie führte jedoch auch zu stärkeren Nebenwirkungen. Pereira-Lima et al. (130) beobachteten bei fünf Patienten nach der Therapie hohes Fieber und einen Pleuraerguß. Bei drei anderen traten Stenosen des Ösophagus nach der APC auf. Ein weiterer Patient litt nach der Behandlung an einem Pneumomediastinum und einem subkutanen Emphysem, was die Autoren auf eine möglicherweise stattgefundenene Mikroperforation der Speiseröhre mit Austritt von Argongas in das Mediastinum zurückführen. Schulz et al. (134) diagnostizierten bei drei Patienten nach der APC Therapie milde Stenosen, die in einer Sitzung mit dem Bougie aufdilatiert werden konnten. Tigges et al. (119) beobachteten keine gravierenden Nebenwirkungen. Im Vergleich zu diesen erfolgreichen Studien erzielten andere Arbeitsgruppen weniger gute Ergebnisse. Van Laethem et al. (127) erreichten nur bei 19 von 31 Patienten eine vollständige Plattenepithelregeneration. Drei Patienten hatten nur eine partielle Eradikation und sechs Patienten wiesen subepitheliale Residuen auf. Weitere drei Patienten wurden als Therapieversager bezeichnet. Mögliche Ursachen für dieses Ergebnis könnten die relativ niedrige initiale PPI Dosis, die niedrige Energie oder die geringe Sitzungsanzahl sein, so dass hier eventuell nicht bis zur vollständigen Eradikation abladiert wurde.

Martin et al. (133) erzielten trotz einer hohen Sitzungsanzahl (Durchschnittlich: 5,6) nur bei elf von 26 Patienten eine vollständige Plattenepithelregeneration. Drei Patienten wiesen endoskopisch noch Bereiche mit Barrettepithel auf und bei neun Patienten wurden subepitheliale Residuen festgestellt. Weitere drei Patienten wurden als „drop out“ beschrieben. Dieses schlechte Ergebnis ist möglicherweise auf das ursprünglich sehr lange durchschnittliche Barrettsegment (Mittel: 5,6 cm) zurückzuführen. Während jeder APC Sitzung wurden bei Martin et al. (133) im Mittel nur 1 cm mit einer niedrigen Energie von nur 50 Watt abladiert. Daher waren die Nebenwirkungen auch sehr gering.

Die vielen subepithelialen Residuen in den letzten beiden Studien könnten eventuell auch auf die Entnahme ausführlicherer Biopsien zurückgeführt werden.

Im Vergleich zu den anderen Studien überrascht unsere Studie somit durch den hohen initialen Behandlungserfolg trotz geringer PPI Dosis und niedriger Energie.

### 5.2.3. Follow-up und Rezidive

Mörk et al. (98) beschreiben in ihrer Veröffentlichung, dass die APC eine sichere, kostengünstige und effektive Methode zur Ablation von Barrettmukosa sei. Demnach träten bei dieser Therapieform subepitheliale Residuen seltener auf. Allerdings müssten noch Langzeitergebnisse abgewartet werden.

Diese Dissertationsarbeit ist ein Langzeit-follow-up der von Mörk et al. (98) beschriebenen Studie. Nach einem durchschnittlichen follow-up von 29,76 Monaten trat bei 63% (14/22) der zuvor erfolgreich behandelten Patienten ein Rezidiv auf. Die durchschnittliche Zeit zwischen der vollständigen Plattenepithelregeneration und dem Rezidiv betrug 15,81 Monate. In den meisten anderen APC Studien fielen die Rezidivergebnisse besser aus (vgl. Tabelle 6).

Die relativ kurzen follow-up Zeiträume der anderen Studien (max. zwölf Monate, außer bei Morris (132) mit 38,5 Monaten) sind eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse, da die Rezidive in unserer Studie erst nach durchschnittlich 15,81 Monaten festgestellt werden konnten.

Eine Ursache für das bessere Rezidivergebnis in den Studien von Tigges et al. (119), Pereira-Lima et al. (130) und Schulz et al. (134) könnte der Einsatz von höherer Energie in Kombination mit einer suffizienten Säureblockade (bestehend aus einer ausreichend hohen PPI Dosis oder einer Antireflux OP) sein, wodurch möglicherweise tiefer liegende Barrettzellen effizienter eradiziert und die Entstehung neuer Barrettsegmente verhindert wurden.

Im Vergleich zu den oben genannten guten Ergebnissen wiesen Van Laethem et al. (127) eine relativ hohe Rezidivrate von 47% (8/17) (innerhalb von durchschnittlich zwölf Monaten follow-up) auf. Ursächlich hierfür könnte eine zu niedrige PPI Dosis sein, die aus 40 mg Omeprazol bis einen Monat nach Abschluss der APC Behandlung bestand und von einer symptomatischen Therapie gefolgt wurde. Wie auch in den anderen Studien beobachtet wurde, deutet dies daraufhin, dass eine unzureichende Säureblockade nach der erfolgreichen APC Therapie zu Rezidiven führen kann.

Die Langzeitergebnisse von Morris et al. (132), die leider nicht vorliegen, wären besonders interessant gewesen, da die Nachbeobachtungszeit mit 38,5 Monaten im Mittel von allen Studien am längsten war.

#### 5.2.4. Möglicher Ursprung der Rezidive

Für eine optimale Therapie stellt sich die Frage nach dem Ursprung der Rezidive. Wahrscheinlich entstehen sie entweder *de novo* oder aus subepithelialen Residuen. Ein Beispiel für *subepitheliale Residuen* bietet der Patient Nr. 2. Dieser hatte sich nach erfolgreicher vollständiger Barretteradikation einer Antirefluxoperation unterzogen. Die postoperativen Messwerte im Funktionslabor waren normal, so dass kein pathologischer Reflux mehr vorlag. Dennoch entwickelte er innerhalb von acht Monaten ein Rezidiv mit einer Länge von 3 cm.

Aus den subepithelialen Residuen kann sich weiterhin möglicherweise ein Adenokarzinom entwickeln, was Fallberichte von Van Laethem et al. (135) und Bonavina et al. (136) zeigten. Dabei liegt die Gefahr darin, dass sich die Karzinomentstehung unterhalb des regenerierten Plattenepithels dem Auge des Untersuchers während der ÖGD entzieht.

Aus diesen Gründen müssen einerseits bessere Verfahren zur vollständigen Eradikation der subepithelialen Residuen entwickelt werden und andererseits bessere Methoden zum Nachweis subepithelialer Residuen gefunden werden. Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Eradikation ist die Verwendung höherer Energien und längerer Kontaktzeiten bei der APC. Dabei steigt jedoch auch das Risiko, Nebenwirkungen, wie Strikturen oder gar Perforationen, zu entwickeln.

Weiterhin gibt es unterschiedliche Ansätze, subepitheliale Residuen aufzudecken. Da die Areale der verbliebenen Barrettzellen sich oftmals einer Biopsie aufgrund der Größe oder Tiefe entziehen, können nach Haag et al. (137) spezielle Biopsiezangen diese Bereiche eventuell besser biopsieren.

Adrain et al. (138) entwickelten eine Methode, mit hoch auflösendem endoluminalen Ultraschall Barrettsegmente von normaler Ösophagasmukosa aufgrund ihrer Dicke zu unterscheiden. Diese Methode hat eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 86% und hätte laut Haag et al. (137) das Potential, unter Arealen mit Plattenepithelregeneration versteckte Barrettsegmente nachzuweisen.

Wie oben bereits erwähnt, ist die Entstehung von Rezidiven ferner *de novo* möglich. Dabei sind der Reflux von Säure und Duodenalsäften die Ursache. Michopoulos et al. (139) zeigten, dass nach Unterbrechung einer säuresuppressiven Therapie für ein Jahr 50% der Patienten ein Barrettrezidiv entwickelten.

Pereira-Lima et al. (130), Tigges et al. (119) und Mörk et al. (98) führten die Rezidive in ihren Kollektiven auf eine mangelnde Säuresuppression zurück, die in den beiden erstgenannten Studien durch eine insuffiziente Fundoplicatio bzw. bei Mörk et al. (98) durch Absetzen der PPI Medikation bedingt war. Kahaleh et al. zeigten in einer Studie, dass die Rezidivrate von einer effizienten Säureblockade abhängig ist (140).

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Barrettösophagus aufgrund einer Sensibilitätsminderung gegenüber dem schädigenden Refluat in der Speiseröhre den Reflux weniger wahrnehmen als Patienten mit einer Refluxösophagitis. Im Funktionslabor wurde jedoch bei Patienten mit Barrettösophagus ein stärkerer pathologischer Reflux als bei Patienten mit einer unkomplizierten GERD gemessen (141, 142).

Da die subjektiven Symptome kein Hinweis auf den bestehenden Reflux und das Ausmaß des Gewebeschadens geben, ist es wichtig, die Dosierung der PPI mit Hilfe der pH-Metrie einzustellen. Aufgrund der oben genannten Rezidive bei Absetzen der Medikation muss diese lebenslang eingenommen werden. Dies stellt besonders bei jungen Patienten ein Compliance-Problem dar. Ferner besteht der duodenale Reflux hierbei weiterhin.

Deshalb ist bei jungen Leuten eine Antirefluxoperation nach erfolgreicher Eradikation indiziert (143), sofern die Operation an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt wird. Nach der Operation muss dann eine pH-Metrie erfolgen, um sicherzugehen, dass kein Reflux mehr besteht.

Die Patienten sollten jedoch auch weiterhin in regelmäßigen Abständen durch eine ÖGD mit Biopsieentnahme überwacht werden.

### **5.2.5. Ausblick**

Um eine optimale Behandlung des Barrettösophagus mit der APC für eine mögliche zukünftige Routine herauszufinden, sind große randomisierte Studien mit einem langen follow-up notwendig. Unter Beachtung der Ergebnisse bisheriger Pilotstudien mit dem Argonbeamer könnte ein optimales Design einer größeren Studie folgendermaßen aussehen:

### *1. Gute Ausgangsdokumentation*

Zunächst muss eine gute Ausgangsdokumentation des Barrettösophagus geschaffen werden. Diese beinhaltet eine ÖGD mit einer ausreichenden Anzahl an Biopsien und einer Untersuchung im Funktionslabor. Dabei sollte während der gesamten Studie die ÖGD nur von einem Untersucher durchgeführt werden und die Länge des Barrettsegments nur beim Rückzug des Endoskops bestimmt werden. Dazu schreiben Ott et al. (1), dass aufgrund der Luftinsufflation die Z-Linie beim Vorgehen und Rückzug mit dem Endoskop unterschiedlich gemessen werde und dass zwischen den Endoskopikern bei der Angabe der Z-Linie ab Zahnreihe Unterschiede bestünden (144). Weiterhin sollten die Biopsien nur von einem Pathologen beurteilt werden.

### *2. Hochdosierte PPI Therapie*

Vor dem Behandlungsbeginn mit der APC sollte eine hochdosierte PPI Therapie begonnen werden, um eine bestehende Refluxösophagitis zum Abheilen zu bringen und um eine effiziente Säureblockade zu schaffen. Diese Medikation muss während der APC Therapie fortgesetzt werden.

### *3. Durchführung der APC Therapie*

Um vergleichbare Daten in verschiedenen Studien zu erlangen, ist es notwendig, die Durchführung der APC zu standardisieren. Innerhalb eines Zentrums sollte die APC Therapie nur von einem Arzt durchgeführt werden, um Unterschiede zwischen mehreren Therapeuten bezüglich der Kontaktzeit und -intensität zu vermeiden. Die Behandlung müsste für eine lückenlosere Ablation unter Ausschaltung der Ösophagusmotilität erfolgen (137). Die Energie sollte über 60 Watt betragen, und die Kontaktzeit muss ausreichend lang sein. Dennoch muss hierbei ein Mittelweg zwischen schweren Nebenwirkungen und einer ausreichenden Ablationstiefe gefunden werden.

### *4. Nachweis subepithelialer Residuen*

Nach Erreichen der makroskopischen Plattenepithelregeneration müssen ausführliche Biopsien genommen werden, um subepitheliale Residuen dadurch aufzudecken. Haag et al. (137) schlagen hierzu vor, entweder große Biopsiezangen einzusetzen oder die Residuen mit einem hochauflösenden Ultraschall in Zukunft nachzuweisen.

### *5. Effiziente Säureblockade nach Therapieabschluss*

Um der Rezidiventstehung vorzubeugen, muss auch nach Abschluss der Therapie eine effiziente Säureblockade geschaffen werden. Diese sollte vor allem bei jungen Leuten aus einer Antirefluxoperation bestehen, deren Erfolg anschließend durch eine Untersuchung im Funktionslabor überprüft werden sollte. Der Vorteil der Operation liegt darin, dass neben dem Säure Reflux auch der duodenale Reflux eliminiert wird. Die restlichen Patienten müssen lebenslang PPI einnehmen. Die Dosiseinstellung sollte hierzu im Funktionslabor erfolgen.

### *6. Überwachung nach Therapieende*

Dennoch müssen alle behandelten Patienten in regelmäßigen Abständen durch eine ÖGD mit ausreichender Biopsieentnahme überwacht werden, da noch nicht abschließend geklärt ist, ob diese Patienten trotz erfolgreicher Ablation noch ein höheres Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre haben (145).

Die Langzeitergebnisse weiterer Studien müssen abgewartet werden, um endgültige Aussagen über die bestmöglichen Therapieverfahren des Barrettösophagus machen zu können.

## **6. Zusammenfassung**

Beim Barrettösophagus handelt es sich um eine intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus, die sich vor allem als Folge einer GERD entwickelt. Die Gefahr der Entstehung eines Adenokarzinoms ist beim Barrettösophagus gegenüber der Normalbevölkerung um 30-125fach erhöht.

Daher wurden in dieser Arbeit zwei Ziele verfolgt: Erstens sollte ein Patientenkollektiv mit Barrettösophagus analysiert und charakterisiert werden, um einen Ausgangspunkt für ein späteres Langzeit-follow-up zu schaffen. Zweitens sollte ein Patientenkollektiv, das in einer Studie mit dem Argonbeamer behandelt wurde, nachbeobachtet werden.

In dieser Studie wurden 37 Patienten (8 Frauen, 29 Männer) im Alter zwischen 22 und 80 Jahren mit Barrettösophagus untersucht, von denen 33 Patienten eine Hiatushernie hatten. Der mittlere Body mass index betrug  $27,46 \text{ kg/m}^2$  und die mittlere Barrettlänge lag bei 3,94 cm. Von diesem Kollektiv waren 25 Patienten mit dem Argonbeamer behandelt worden.

Die häufigsten Symptome waren Sodbrennen, Regurgitation, epigastrische Schmerzen und Flatulenz. Diese besserten sich nach einer Therapie, die vor allem aus PPI bestand. Auffällig war ein Unterschied in der Beschwerdefreiheit zwischen dem gebeamten (82%) und dem nicht gebeamten (50%) Kollektiv. Dabei betrug die durchschnittliche PPI Dosis bei der APC Gruppe das 1,62fache und bei der anderen nur das 1,04fache der Standarddosis.

Häufige Begleiterkrankungen waren COPD (n=5), eine peptische Ulcuskrankheit (n=5), maligne Tumoren (n=5) und verschiedene Hernien (Leistenhernie: n=6; 1 Nabel- und 1 Narbenhernie).

Im Funktionslabor konnte gezeigt werden, dass bei 74% der untersuchten Patienten ein inkompetenter UÖS, bei 83% ein pathologischer gastroösophagealer Reflux, bei 71% ein pathologischer duodenoösophagealer Reflux und bei 47% eine Hyperazidität des Magens bestand. Eine Insuffizienz der Ösophagusperistaltik wurde nur bei 16% der Patienten nachgewiesen. Bei Patienten mit einem klassischen Barrettösophagus waren im Gegensatz zu Patienten mit einem short segment Barrettösophagus die Inkompetenz des UÖS und der pathologische Reflux ausgeprägter.

Mit dem Argonbeamer wurden 25 Patienten mit einer initialen Barrettsegmentausdehnung von durchschnittlich 4 cm und einer mittleren Anzahl von vier

Sitzungen behandelt. Die Energie bei der APC betrug 60 Watt. 84% der Patienten erzielten eine initiale vollständige Plattenepithelregeneration. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 29,76 Monaten entwickelten 63% der Patienten ein Rezidiv. Das Ausmaß der Rezidive lag zwischen „kleinherdig“ und 5 cm. Der Zeitraum zwischen der vollständigen Plattenepithelregeneration und dem Auftreten des Rezidivs betrug im Mittel 15,81 Monate.

Einer Antirefluxoperation unterzogen sich sechs Patienten, von denen fünf nach vollständiger Plattenepithelregeneration rezidivfrei blieben. Lediglich ein Patient entwickelte ein Rezidiv trotz gut schließender Manschette, die im Funktionslabor postoperativ untersucht worden war.

Der Methodenvergleich mit anderen Studien zeigt, dass günstigere Ergebnisse vor allem in solchen Studien erreicht wurden, in denen eine höhere PPI Dosis verabreicht, eine größere Energie eingesetzt und eine Biopsieentnahme in tieferen Gewebsschichten durchgeführt wurde. Dadurch sollte das Auftreten von de novo Rezidiven aufgrund mangelnder Säuresuppression vermieden werden und subepitheliale Residuen, die als möglicher Rezidivursprung dienen, beseitigt bzw. entdeckt werden. Weiterhin können durch eine ausreichend tiefe und dichte Biopsieentnahme Karzinomzellen oder deren Vorstufen aufgedeckt werden, um sie dann einer Therapie zuzuführen.

Dennoch ist es auch in Zukunft noch wichtig, die Patienten mit Barrettösophagus regelmäßig endoskopisch zu überwachen, um Karzinome oder Dysplasien frühzeitig entdecken und therapieren zu können. Die APC kann für die Routine noch nicht empfohlen werden, da zunächst noch ausreichend große Studien zur Optimalisierung dieser Therapie abgewartet werden müssen und daher die APC zunächst Studien an spezialisierten Zentren überlassen wird.

## **7. Abkürzungen**

UÖS : Unterer Ösophagussphinkter

OÖS : Oberer Ösophagussphinkter

GERD : gastro-esophageal reflux disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)

PPI : Protonenpumpeninhibitor

ÖGD : Ösophago-gastro-Duodenoskopie

EMR : endoskopische Mukosaresektion

5-ALA : 5-Aminolaevulinsäure

PDT : Photodynamische Therapie

HGD : high-grade-Dysplasie

LGD: low-grade-Dysplasie

APC : Argonplasmacoagulation

UAW : Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

GIT : Gastrointestinaltrakt

HE : Hämalaun-Erosin-Färbung

PAS : p-Aminosalicylsäure-Reaktion

BMI : Body mass index

COPD : chronic obstructive pulmonary disease

OP : Operation

## **8. Literaturverzeichnis**

- (1) Ott, R., Lersch, C., Werner, M., Classen, M.:  
Barrett-Ösophagus - Diagnose und Management  
Der Internist (2000) 41: 802-816
- (2) Tileston, W.:  
Peptic ulcer of the esophagus  
Am. J. Med. Sci. (1906) 132: 240-265
- (3) Barrett, N.R.:  
Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis  
Br. J. Surg. (1950) 38 : 175-182
- (4) Smith-Lortat-Jacob, M. :  
Cinq observations d' ulcere peptique de l'oesophage.  
These pour le Doctorat de Medicine, Paris (1950)
- (5) Boshier, L.H., Taylor, F.H. :  
Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture  
formation  
J. Thorac. Surg. (1951) 21: 306-312
- (6) Morson, B.C., Belcher, J.R.:  
Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa  
Br. J. Cancer (1952) 6: 127-130
- (7) Allison, P.R., Johnstone, A.S:  
The esophagus lined with gastric mucous membrane  
Thorax (1953) 8: 87-101

- (8) Barrett, N.R.:  
The lower esophagus lined by columnar epithelium  
Surgery (1957) 41: 881-894
- (9) Lortat-Jacob, J.-L.:  
L'endo-brachy-oesophage  
Ann. Chir. (1957) 11: 1247
- (10) Moersch, R.N., Ellis, F.H., Mc Donald, J.R.:  
Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis  
Surg. Gynecol. Obstet. (1959) 108: 476-484
- (11) Hayward, J.:  
The lower end of the esophagus  
Thorax (1961) 16: 36-41
- (12) Adler, R.H.:  
The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hiatal  
hernia, ulcer, stricture and tumor  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (1963) 45: 13-32
- (13) Paull, A., Trier, J.S., Dalton, M.D., Camp, R.C., Loeb, P., Goyal, R.K.:  
The histologic spectrum of Barrett's esophagus  
N. Engl. J. Med. (1976) 295: 476-480
- (14) Reid, B.J., Weinstein, W.M.:  
Barrett's esophagus and adenocarcinoma.  
Annu. Rev. Med. (1997) 38: 477-492
- (15) Spechler, S.J.:  
Barrett's esophagus  
Semin. Oncol. (1994) 21 : 431-437

- (16) Spechler, S.J., Goyal, R.K.:  
Barrett's esophagus  
N. Engl. J. Med. (1986) 315: 362-371
- (17) Bremner, C.G., Bremner, R.M.:  
Barrett's esophagus  
Surg. Clin. N. Am. (1997) 77:1115-37
- (18) Altorki, N.K., Oliveria, S., Schrump, D.S.:  
Epidemiology and molecular biology of Barrett's adenocarcinoma  
Semin. Surg. Oncol. (1997) 13: 270-280
- (19) Mann, N.S., Tsai, M.E., Nair, P.K.:  
Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis  
Am. J. Gastroenterol. (1989) 84: 1494
- (20) Hamilton, S.R.:  
Pathogenesis of columnar cell-lined (Barrett's) esophagus . In: Barrett's  
esophagus: Pathophysiology, diagnosis, and management.  
Hrsg.: S.J. Spechler, R.K. Goyal  
Elsevier Science, New York, (1985), S.29-37
- (21) Hamilton, S.R., Yardley, J.H.:  
Regeneration of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after  
esophagogastrostomy.  
Gastroenterology (1977) 72: 669-75
- (22) Spechler, St.J.:  
Pathogenese und Epidemiologie des Barrett-Oesophagus  
Der Chirurg (1994) 65: 84-87

- (23) Meyer, W., Vollmar, F., Barr, W.:  
Barrett's esophagus following total gastrectomy  
Endoscopy (1979) 11: 121
- (24) Straathof, J.W.A., Farsi, S., Lamers, C.B.H.W., Masclee, A.A.M.:  
Duodeno-gastro (-esophageal) reflux in reflux disease and in Barrett's  
esophagus  
Gastroenterol. (1998) 114: A295
- (25) Van Vaerenbergh, W., Tack, J., Geboes, K., Gevers, A.M., Rutgeerts, P.,  
Lerut, T., Janssens, J.:  
Microscopic Barrett's esophagus: relationship to acid and bile reflux in man  
Gastroenterol. (1998) 114: A322
- (26) Kauer, W.K.H., Peters, J.H., DeMeester, T.R., Ireland, A.P., Bremner C.G.,  
Hagen, J.A.:  
Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the  
esophagus than gastric juice alone: the need for surgical therapy  
reemphasized  
Ann. Surg. (1995) 222: 525-533
- (27) Caldwell, M.T.P., Lawlor, P., Byrne, P.J., Walsh, T.N., Hennessy, T.P.J.:  
Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus  
Br. J. Surg. (1995) 82 : 657-660
- (28) Vaezi, M.F., Richter, J.E.:  
Synergism acid and duodenogastro-esophageal reflux in complicated  
Barrett's esophagus  
Surgery (1995) 117: 699-704

- (29) Iftikhar, S.Y., Ledingham, S., Evans, D.F., Yusuf, S.W., Steele, R.J.C., Atkinson, M., Hardcastle, J.D.:  
Alkaline gastro-oesophageal reflux: dual probe pH monitoring  
*Gut* (1995) 37: 465-470
- (30) Seige, M., Ott, R., Allescher, H.:  
Ösophagusmanometrie, 24-Stunden-pH- Metrie, Provokationstests  
*Verdauungskrankh.* (1995) 6: 215-229
- (31) Stein, H.J., De Meester, T.R., Hinder, R.A.:  
Outpatient physiological testing and surgical management of foregut motor disorder  
*Curr. Probl. Surg.* (1992) 24: 415-455
- (32) Armstrong, D., Blum, A.L., Savary, M.:  
Reflux disease and Barrett's esophagus  
*Endoscopy* (1992) 24: 9-17
- (33) Salo, J.A., Kivilaasko, E.:  
Contributions of trypsin and cholate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis  
*Scand. J. Gastroenterol.* (1984) 19: 875-881
- (34) Kahrilas, P.J.:  
Gastroesophageal reflux disease  
*J. Amer. Med. Ass.* (1996) 276: 883-988
- (35) Andersen, L.I., Madsen, P.V., Dalgaard, P., Jensen, G.:  
Validity of clinical symptoms in benign esophageal disease, assessed by questionnaire  
*Acta. med. Scand.* (1987) 221: 171-177

- (36) Klauser, A.G., Schindlbeck, N.E., Müller-Lissner, S.A.:  
Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease.  
Lancet (1990) 335: 205-208
- (37) Müller, M. et al.:  
Chirurgie für Studium und Praxis  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach  
5.Auflage (2000/01) S.141
- (38) Herold, Gerd et al.:  
Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung  
Hrsg.: Gerd Herold (2000) S. 341
- (39) Mörk, H.:  
Säureattentate auf die Speiseröhre  
MMW- Fortschr. Med. (2000) 17: 360-363
- (40) Kolowski, L., Bushe, K.-A., Junginger, T., Schwemmler, K.:  
Die Chirurgie  
4. Auflage (1999)  
Schattauer-Verlag, S. 392-399
- (41) Cameron, A.J., Lomboy, C.T.:  
Barrett's esophagus: Age, prevalence, and extent of columnar epithelium  
Gastroenterology (1992) 103: 1241
- (42) Hassall, E.:  
Barrett's esophagus: New definitions and approaches in children.  
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. (1993) 16: 345

- (43) Blot, W.J., Devesa, S.S., Kneller, R.W., Fraumeni, J.F.:  
Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia.  
J. Am. Med. Assoc. (1991) 265: 1287-9
- (44) Cameron, A.J., Zinsmeister, A.R., Ballard, D.J., Carney, J.A.:  
Prevalence of columnar-lined (Barrett's esophagus). Comparison of  
population- based and autopsy findings.  
Gastroenterology (1990) 99: 918
- (45) Fuchs, K.H., Engemann, R., Thiede, A.:  
Chirurgische oder konservative Therapie des Barrett-Ösophagus?  
Chirurg (1994) 65: 88-95
- (46) Ouatu-Lascar, R., Fitzgerald, R.C., Triadafilopoulos, G.:  
Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of  
acid suppression.  
Gastroenerology (1999) 117: 327-35
- (47) Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A., Nyrén, O.:  
Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal  
adenocarcinoma.  
N. Engl. J. Med. (1999) 340:825-31
- (48) Prach, A.T., MacDonald, T.A., Hopwood, D.A., Johnston, D.A.:  
Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm, or  
epidemiology?  
Lancet (1997) 933

- (49) Haggitt, R.C., Dean, P.J.:  
Adenocarcinoma in Barrett's epithelium. In: Barrett's  
esophagus: Pathophysiology, diagnosis, and management.  
Hrsg.: S.J. Spechler, R.K. Goyal,  
Elsevier Science, New York, (1985): 153-66
- (50) De la Pava, S., Pickren, J.W., Adler, R.H. :  
Ectopic gastric mucosa of the esophagus. A study of histogenesis.  
NY State J. Med. (1964) 64: 1831
- (51) Eng, C., Spechler, S.J., Ruben, R., Li, F.P.:  
Familial Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal  
junction.  
Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent. (1993) 2: 397
- (52) Gray, J.R., Coldman, A.J., MacDonald, W.C.:  
Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric  
cardia or lower esophagus  
Cancer (1992) 69: 2227
- (53) Cameron, A.J.:  
Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma  
Gastroenterol. Clin. N. Am. (1997) 26: 487-94
- (54) Wright, T., Gray, M., Morris, A., Glimore, I., Ellis, A., Smart, H., Myskow,  
M., Nash, J., Donnelly, R., Kingsnorth, A.:  
Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer.  
Gut (1996) 39: 574-579

- (55) Streitz, J., Andrews, C., Ellis, F.:  
Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (1993) 105: 383-388
- (56) Van Sandick, J., van Landschot, J., Kuiken, B. et al.:  
Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on  
pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma  
Gut (1998) 43: 216-222
- (57) Nishimaki, T., Hölscher, A., Schüler, M. et al.:  
Histopathologic characteristics of early adenocarcinoma in Barrett's  
esophagus  
Cancer (1991) 68: 1731-1736
- (58) Sjögren, R., Johnson, L.:  
Barrett's esophagus: A review  
Am. J. Med. (1983) 74: 313-321
- (59) Cameron, A., Carpenter, H.:  
Barrett's esophagus, high grade dysplasia and early adenocarcinoma  
Am. J. Gastroenterol. (1997) 92: 586-591
- (60) Endlicher, E., Knüchel, R., Meesmann, H.:  
Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus - eine Übersicht  
Z. Gastroenterol. (2001) 39: 593-600
- (61) Sampliner, R.:  
Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's  
esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of  
Gastroenterology  
Am. J. Gastroenterol. (1998) 93: 1028-1032

- (62) Dent, J., Brun, J., Fendrick, A.M., Fennerty, M.B., Janssens, J., Kahrilas, P.J., Lauritsen, K., Reynolds, J.C., Shaw, M., Talley, N.J., on behalf of the Genval Workshop Group:  
An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report  
Dig. Dis. Sci (1998)
- (63) Meining, A., Classen, M.:  
Gastroösophageale Refluxkrankheit  
Internist (1998) 39:1215-1222
- (64) Chiba, N., de Gara, C., Wilkinson, J. et al. :  
Speed of healing and symptom relief in grade 2 to 4 gastroesophageal reflux disease : a meta-analysis  
Gastroenterology (1997) 112: 1798-1810
- (65) Dekkers, C.P., Beker, J.A., Thjodleifsson, B. et al.:  
Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group.  
Aliment. Pharmacol. Ther. (1999) 13: 49-57
- (66) Paul, G., Ramdani, A., Mignon, M. et al.:  
Comparative efficiency of lansoprazole and omeprazole on the intragastric pH measured over a period of 24 hours and on the basal.  
Gastroenterol. Clin. Biol.(1994) 18: 695-701
- (67) Hetzel, D., Dent, J., Reed, W., Narielvala, F., Mackinnon, M., McCarthy, J.:  
Healing and relapse of severe peptic oesophagitis after treatment with omeprazole.  
Gastroenterology (1988) 95: 903-912

- (68) Katzka, D.A., Castell, D.O.:  
Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus  
Am. J. Gastroenterol. (1994) 89: 989-91
- (69) Ouatu-Lascar, R., Tridafilopoulos, G. :  
Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus  
Am. J. Gastroenterol. (1998) 93: 711-716
- (70) Malesci, A., Savarino, V., Zentilin, P. et al.:  
Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole  
Gastrointest. Endosc. (1996) 44: 700-5
- (71) Gore, S., Healey, C.J., Sutton, R. et al.:  
Regression of columnar lined (Barrett's) oesophagus with continuous omeprazole therapy  
Aliment. Pharmacol. Ther. (1993) 7: 623-8
- (72) Peters, F.T., Ganesh, S., Kuipers, E.J. et al. :  
Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment ; a randomised double blind study  
Gut (1999) 45: 489-94
- (73) Ott, R., Rösch, T., Fritz, N. et al.:  
Much ado about the „ultrashort“ Barrett's esophagus?  
Results from the Munich Multicenter Study  
Gastrointest. Endosc. (2000) 51: AB 114

- (74) Lüllmann, H., Mohr, K. et al.:  
Pharmakologie und Toxikologie  
14. komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage  
Thieme-Verlag; S. 224
- (75) Berchtold, R. et al.:  
Chirurgie  
4. Auflage (2000)  
Urban und Fischer-Verlag; S. 518-520
- (76) McDonald, M.L., Trastek, V.F., Allen, M.S., Deschamps, C., Pairolero, P.C.:  
Barrett's esophagus: Does an antireflux procedure reduce the need for  
endoscopic surveillance?  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (1996) 111: 1135-1138
- (77) Ackermann, C., Margreth, L., Müller, C., Harder, F.:  
Das Langzeitresultat nach Fundoplicatio  
Schweiz. Med. Wochenschr. (1988) 118: 774
- (78) Skinner, D.B., Klementsich, P., Little, A.G., DeMeester, T.R.,  
Belsey, R.H.R.:  
Assessment of failed antireflux repairs. In: DeMeester, T.R., Skinner,  
D.B. (eds) Esophageal disorders:  
Pathophysiology and therapy  
Raven Press, New York, (1985) 303-313
- (79) Heitmüller, R.F., Redmond, M., Hamilton, S.R.:  
Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: an indication for  
prophylactic esophagectomy  
Ann. Surg. (1996) 224: 66-71

- (80) Hölscher, A.H., Bollschweiler, E., Schröder, W., Gutschow, C., Siewert, J.R.:  
Prognostic differences between early squamous cell and  
adenocarcinoma of the esophagus  
Dis. Esophagus (1997) 10: 179-184
- (81) Inoue, H., Endo, M. :  
Endoscopic esophageal mucosal resection using a transparent tube  
Surg. Endosc. (1990) 4: 198-201
- (82) Inoue, H., Takeshita, K., Hori, H., Muraoka, Y., Yoneshima, H., Endo, M.:  
Endoscopic mucosal resection with a cup-fitted panendoscope for  
esophagus, stomach and colon mucosal lesions  
Gastrointest. Endosc. (1993) 39: 58-62
- (83) Tada, M., Murakamai, A., Karita, M., Yanai, H., Okita, K.:  
Endoscopic resection of early gastric cancer  
Endoscopy (1993) 25: 445-450
- (84) Schumacher, B., Neuhaus, H.:  
Präkanzerosen und Frühkarzinome im oberen Gastrointestinaltrakt  
Dtsch. Med. Wschr. (2001) 126: S115-S119
- (85) Takeshita, K., Tani, M., Inoue, H., Saeki, I., Honda, T., Hayashi, S.  
et al.:  
Endoscopic treatment of early esophageal or gastric cancer  
Gut (1997) 40: 123-127
- (86) Ell, C., May, A., Gossner, L., Pech, O., Gunter, E., Mayer, G. et al.:  
Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade  
dysplasia in Barrett's Esophagus  
Gastroenterology (2000) 118: 670-677

- (87) Overholt, B.F., Panjehpur, M., Haydek, J.:  
Photodynamic therapy of Barrett's esophagus:  
Follow-up in 100 patients  
Gastrointest. Endosc. (1999) 49: 1-7
- (88) Gossner, L., Stolte, M., Sroka, R., May, A., Hahn, E.G., Ell, C.:  
Photodynamische Therapie von Plattenepithelfrühkarzinomen und  
schweren Dysplasien der Speiseröhre mit 5-Aminolaevulinsäure  
Z. Gastroenterol. (1998) 36: 19-26
- (89) Loh, C.S., Mac Robert, A.J., Bedwell, J. et al.:  
Oral versus intravenous administration of 5-aminolaevuline acid  
for photodynamic therapy  
Br. J. Cancer (1993) 68: 41-51
- (90) Weishaupt, K., Gomer, C.J., Dougherty, T.:  
Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in  
photoinactivation of a murine tumour.  
Cancer Res. (1976) 36: 2326-9
- (91) Berenson, M.M., Johnson, T.D., Markowitz, N.R., Buchi, K.N.,  
Samowitz, W.S.:  
Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's  
esophageal epithelium  
Gastroenterology (1993) 104: 1686-1691
- (92) Barham, C.P., Jones, R.L., Biddlestone, L.R., Hardwick, R.H.,  
Shepherd, N.A., Barr, H.:  
Photodermal laser ablation of Barrett's oesophagus: endoscopic  
and histological evidence of squamous re-epithelisation  
Gut (1997) 41: 281-284

- (93) Storek, D., Grund, K.E., Schütz, A., Seifert, H.C., Farin, G., Becker, H.D.:  
Argon-Plasma-Koagulation (APC) in der flexiblen Endoskopie -  
Kann sie den Laser ersetzen?  
Endoskopie heute (2/1994): 163-17
- (94) Farin, G., Grund, K.E.:  
Technologie der Argon-Plasma-Koagulation (APC)  
Unter besonderer Berücksichtigung der endoskopischen Anwendung  
ERBE (9/1994): 1-11
- (95) APC 300  
Argon-Plasma-Koagulationsgerät für die offene, endoskopische  
und laparoskopische Anwendung  
Erbe (10/1996): 1-8
- (96) Sessler, M.J., Becker, H.D., Grund, K.E.:  
Palliativtherapie beim kleinen Ösophaguskarzinom:  
Ist die Argon-Plasma-Koagulation (APC) als Alternative sinnvoll?  
Endoskopie heute (3/1995): 240-243
- (97) Barth, T.:  
Rekonstitution von Plattenepithel bei Barrett-Ösophagus durch  
Argon-Plasma-Koagulation  
Dissertationsarbeit, Würzburg 12/2000
- (98) Mörk, H., Barth, T., Kreipe, H.-H., Kraus, M., Al.Taie, O.,  
Jakob, F., Scheurlen, M.:  
Reconstitution of squamous epithelium in Barrett's esophagus with  
endoscopic Argon Plasma Coagulation: A prospective study  
Scand. J. Gastroenterol. (1998) 33: 1130-1134

- (99) Freys, S.M.:  
Stationäre Ösophagusmanometrie  
In: Fuchs, K.-H., Stein, H.J., Thiede, A.(Hrsg.) Gastrointestinale Funktionsstörungen  
Springer Verlag (1997): 24-46
- (100) Beese, G.:  
Ösophagus-pH-Metrie  
In: Fuchs, K.-H., Stein, H.J., Thiede, A.(Hrsg.) Gastrointestinale Funktionsstörungen  
Springer Verlag (1997): 75-102
- (101) Bollschweiler, E.:  
Wertigkeit verschiedener diagnostischer Verfahren bei Refluxkrankheit  
– eine prospektive klinische Untersuchung.  
In: Fuchs, K.-H., Hamelmann, H. (Hrsg.) Gastrointestinale Funktionsdiagnostik in der Chirurgie.  
Blackwell, Berlin (1991): 75-85
- (102) Emde, C., Garner, A., Blum, A.L.:  
Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: Current status and recommendations  
Gut (1987) 28: 1177-1188
- (103) Fuchs, K.-H.:  
Die Ösophagus-pH-Metrie : Prinzipien der Auswertung und Normwerte  
In: : Fuchs, K.-H., Hamelmann, H. (Hrsg.) Gastrointestinale Funktionsdiagnostik in der Chirurgie.  
Blackwell, Berlin (1991): 27-39

- (104) Fuchs, K.-H., DeMeester, T.R., Albertucci, M.:  
Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease  
Surgery (1987) 102: 575-580
- (105) Jamieson, J.R., Stein, H.J., DeMeester, T.R., Bonavina, L., Schwizer, W.,  
Hinder, R.A., Albertucci, M. :  
Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: Normal values, optimal thresholds,  
specificity, sensitivity, and reproducibility  
Am. J. Gastroenterol. (1992) 87:1102-1111
- (106) DeMeester, T.R., Johnson, L.F., Joseph, G.J. et al.:  
Patterns of gastro-esophageal reflux in health and disease  
Ann. Surg. (1976) 184: 459-470
- (107) DeMeester, T.R., Wang, C.I., Wernly, J.A. et al.:  
Technique, indications, and clinical use of 24-hour esophageal pH monitoring  
J. Thorac Cardiovasc. Surg. (1980) 79: 656-670
- (108) Fein, M.:  
Magen-pH-Metrie  
In: Fuchs, K.-H., Stein, H.J., Thiede, A.(Hrsg.) Gastrointestinale  
Funktionsstörungen  
Springer Verlag (1997): 131-150
- (109) Kauer, W.K.H., Stein, H.J.:  
Ösophagus-Bilitec  
In: Fuchs, K.-H., Stein H.J., Thiede, A.(Hrsg.) Gastrointestinale  
Funktionsstörungen  
Springer Verlag (1997): 103-113

- (110) Grunewald, M., Vieth, M., Kreibich, H., Bethke, B., Stolte, M.:  
Untersuchungen zum Stand der Diagnostik des Barrett Ösophagus  
Dtsch. Med. Wschr. (1997) 122: 427-431
- (111) Khoury, G.A., Bolton, J.:  
Age: An important factor in Barrett's oesophagus  
Ann. R. Coll. Surg. Engl. (1989) 1: 50-3
- (112) Lieberman, D.A., Oehlke, M., Helfand, M.:  
Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE  
consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy.  
Am. J. Gastroenterol. (1997) 8:1293-7
- (113) Haag, S., Holtmann, G.:  
Reflux disease and Barrett's esophagus  
Endoscopy (2003) 35 (2): 112-117
- (114) Richter, J.E.:  
Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and  
complications  
Am. J. Gastroenterol. (2000) 95 (2): 368-73
- (115) Romero, Y., Cameron, A.J., Locke, G.R., Schaid, D.J., Slezak, J.M.,  
Branch, C.D., Melton, L.J.:  
Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's  
esophagus and esophageal adenocarcinoma.  
Gastroenterol. (1997) 113: 1149-1456
- (116) Loughney, T.M., Lazas, D.J., Maydonovitch, C.L., Wong, R.K.H.:  
Short and long segment Barrett's esophagus: 24-hour pH  
monitoring and esophageal manometry  
Am. J. Gastroenterol (1998) 93: 916-919

- (117) Sontag, S.J., Schnell, T., Chejfec, G., Miller, T., Servolsky, R., Brand, L.:  
Length of Barrett's epithelium corresponds directly to esophageal acid contact  
time in patients with reflux (abstr).  
Gastroenterol. (1996) 110: A 262
- (118) Bremner R.M., Crookes, P.F., DeMeester, T.R., Peters, J.H., Stein, H.J.:  
Concentration of refluxed acid and esophageal mucosal injury.  
Am. J. Surg. (1992) 164: 522-527
- (119) Tigges, H., Fuchs, K.-H., Maroske, J., Fein, M., Freys, S.M., Müller, J.,  
Thiede, A.:  
Combination of endoscopic argon plasma coagulation and  
antireflux surgery for treatment of Barrett's esophagus.  
Gastrointest. Surg. (2001) 5 (3): 251-9
- (120) Herold, Gerd et al.:  
Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung  
Hrsg.: Gerd Herold (2000) S. 556
- (121) Ruhl, C.E., Everhart, J.E.:  
Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of  
gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANPI  
Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination  
Survey.  
Ann. Epidemiol. (1999) 9 (7): 424-35
- (122) Müller, M. et al.:  
Chirurgie für Studium und Praxis  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach  
5.Auflage (2000/01) S.255

- (123) Wilson, L.J., Ma, W., Hirschowitz, B.I.:  
Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis.  
Am. J. Gastroenterol. (1999) 94 (10): 2840-4
- (124) Müller, M. et al.:  
Chirurgie für Studium und Praxis  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach  
5.Auflage (2000/01) S.244
- (125) Herold, Gerd et al.:  
Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung  
Hrsg.: Gerd Herold (2000) S. 344
- (126) Brand, B., Porthun, M., von Schrenck, T., Matsui, U., Bohnacker, S., Jäckle, S.,  
Thonke, F., Seitz, U., Soehendra, N.:  
Endoskopische Argon-Beamer-Koagulation der Barrett-Mukosa  
Zentralbl. Chir. (2000) 125: 437-442
- (127) Van Laethem, J.-L., Cremer, M., Peny, M.O., Delhaye, M., Deviere, J.:  
Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid  
suppression: immediate and mid term results  
Gut (1998) 43: 747-751
- (128) Cameron A.J.:  
Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia.  
Am. J. Gastroenterol. (1999) 94 (8): 2054-9
- (129) Müller, M. et al.:  
Chirurgie für Studium und Praxis  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach  
5.Auflage (2000/01) S.148

- (130) Pereira-Lima, J.C., Busnello, J.V., Saul, C., Toneloto, E.B., Lopes, C.V., Rynkowski, C.B., Blaya, C.:  
High power setting Argon Plasma Coagulation for eradication of Barrett's esophagus  
Am. J. Gastroenterol. (2000) 95: 1661-1668
- (131) Grade A.J., Shah, I.A., Medlin, S.M., Ramirez, F.C.:  
The efficacy and safety of argon plasma coagulation therapy in Barrett's esophagus  
Gastrointest. Endoscopy (1999) 50: 18-22
- (132) Morris, C.D., Byrne, J.P., Armstrong, G.R.A., Attwood, S.E.A.:  
Prevention of neoplastic progression of Barrett's oesophagus by endoscopic argon beam plasma ablation  
British J. Surg. (2001) 88: 1357-1362
- (133) Martin, W.-R., Jakobs, R., Spiethoff, A., Maass, S., Riemann, J.F.:  
Behandlung des Barrett-Ösophagus mit Argonplasmakoagulation unter Säuresuppression-eine prospektive Studie  
Z. Gastroenterol. (1999) 37: 779-784
- (134) Schulz, H., Miehke, S., Antos, D., Schentke, K.-U., Vieth, M., Stolte, M., Bayerdörffer, E.:  
Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole  
Gastrointest. Endoscopy (2000) 51: 659-663
- (135) Van Laethem, L.J., Peny, M.O., Salmon, I., Cremer, M., Deviere, J.:  
Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous reepithelisation of Barrett's esophagus.  
Gut (2000) 46: 574-7

- (136) Bonavina, L., Ceriani, C., Carazzone, A., Segalin, A., Ferrero, S., Peracchia, A.:  
Endoscopic laser ablation of nondysplastic Barrett's epithelium: is it worthwhile?  
J. Gastrointest. Surg. (1999) 3 : 194-9
- (137) Haag, S., Nandurkar, S., Talley, N.J.:  
Regression of Barrett's esophagus: the role of acid suppression, surgery, and  
ablative methods  
Gastrointest. Endoscopy (1999) 50: 229-240
- (138) Adrain, A.L., Ter, H.-C., Cassidy, M.J., Schiano, T.D., Liu, J.-B., Miller, L.S.:  
High-resolution endoluminal sonography is a sensitive modality for the  
identification of Barrett's metaplasia.  
Gastrointest. Endoscopy (1997) 46: 147-51
- (139) Michopoulos, S., Tsibouris, P., Bouzakis, H., Sotiropoulou, M., Kralios :  
Complete regression of Barrett's esophagus with heater probe  
thermocoagulation; up to three years follow up.  
Gastrointest. Endoscopy 50: 165-72
- (140) Kahaleh, M., van Laethem, J.-L., Nagy, N., Cremer, M., Deviere, J.:  
Long-term follow-up and factors predictive of recurrence in Barrett's esophagus  
treated by argon plasma coagulation and acid suppression  
Endoscopy (2002) 34: 950-955
- (141) Johnson, D.A., Winters, C., Spurling, T.J., Chobanian, S.J., Cattau, E.L.:  
Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus.  
Clin. Gastroenterol. (1987) 9: 23-7
- (142) Mulligan, E.D., Purcell, T., Lawlor, P., Reynolds, J.V., Byrne, P.J.:  
Symptoms are a poor indication of severity of reflux in Barrett's esophagus  
Br. J. Surg. (2000) 87 : 362-73

- (143) Klaus, A., Hinder R.A.:  
Indications for antireflux in Barrett's.  
Semin. Laparosc. Surg. (2001) 8: 234-9
- (144) Sharma, P., Morales, T.G., Bhattacharyya, A., Garewal, H.S., Sampliner, R.E.:  
Squamous islands in Barrett's esophagus: what lies underneath?  
Am. J. Gastroenterol. (1998) 93: 332-5
- (145) Spechler, S.J.:  
Laser photoablation of Barrett's epithelium: burning issues about burning  
tissues.  
Gastroenterology (1993) 104: 1855-8

## 9. Anhang

**Tabelle A1:**

Patient	Max. Dosis der PPI als Vielfaches der Standarddosis	Max. Dosis von Esome- prazol als Vielfaches der Standarddosis	Beginn/Dauer der letzten PPI/Nexium Medikation (Stand 9/01)	Art der letzten PPI als Vielfaches der Standarddosis (Stand 9/01)	H <sub>2</sub> -Blocker
1	2x o	-	Seit 5/99	1x o	+
2	4x o	-	98-00	4x o	-
3	1x l; 1x o	0,5	Seit 4/01	0,5x e	-
4	1x p; 1xo	2	Seit 5/01	2x e	-
5	4x o	-	Seit 6/97	2x o	-
6	2x l	-	Seit 3/01	2x l	-
7	4x o	-	Seit 8/01	1x o	-
8	1x o	-	Seit 10/99	1x o	+
9	2x o; 2x l	-	Seit 10/99	2x o	-
10	1x l	-	Seit 00	0,5x l	-
11	?	-	Seit 7/98	1x o	-
12	4x o	-	Seit 9/99	2x o	+
13	2x o	-	Seit 5/97	2x o	-
14	3x o	-	8/00-12/00	3x o	-
15	2x o	-	Seit 7/00	2x o	-
16	2x o	-	95-96	2x o	+
17	3x o	-	Seit 4/01	3x o	-
18	2x p	-	7/99-1/00	1x p	-
19	2x o	-	Mind. seit 9/01	1x o	-
20	1x p	-	Seit 12/00	1x p	-
21	2x o	-	Mind. seit 9/01	1x o	-

22	2x l	-	Seit 12 /98	2x l	-
23	1x o; 1x l	-	Seit 7/99	1x l	+
24	1x l	-	Seit 97	0,5x l	-
25	4x o	-	2/00-6/00	2x o	-
26	2x o	2	Seit 5/01	2x e	-
27	2x o	2	Seit 6/01	2x e	+
28	1x o	-	4/00-5/00	1x o	-
29	1x p	-	Seit 3/00	1x p	-
30	2x o	-	Seit 3/01	1x o	-
31	1x o; 1x l	-	Seit 4/01	0,5x l	+
32	1x o	-	Seit 00	0,5x o	-
33	3x o	-	Seit 6/00	1x o	-
34	2x o	-	Seit 12/99	1x o	-
35	1x p	-	Seit 3/01	1x p	-
36	0,5x l	-	Seit 4/99	0,5x l	-
37	1x o	1	Seit 5/01	1x e	-

*Legende:*

*O: Omeprazol; l: Lansoprazol; p: Pantoprazol; e: Esomeprazol*

**Tabelle A2:**

Patient	Cisapride	Keine Medikation (Stand 9/01)	Einnahmezeit- raum bzw. Einnahme- beginn (Stand 9/01)	Einnahmezeit- raum nur PPI/Nexium in Monaten (bis 9/01)	Compliance > 90% = 1; < 90% = 2; < 75% = 3; < 50% = 4; < 25% = 5
1	-	10/97-11/97	Seit 6/96	54	1
2	-	Seit 2/00 (OP)	96-2/00 (OP)	48	1
3	-	-	Seit 2 /99	31	1
4	-	-	Seit 10/99	23	1
5	-	-	Seit 1/95	80	1
6	-	1/99-7/99	Seit 7/97	50	1
7	-	-	Seit 9/00	12	1
8	-	-	Seit 97	33	1
9	-	-	Seit 93	96	1
10	+	97 ein halbes Jahr	Seit 96	56	1
11	-	-	Seit 2/98	43	1
12	-	-	Seit 98 Regelmäßig, seit 5/87 unregelmäßig	Seit 98 regelmäßig	1
13	-	-	Seit 4/96	65	1
14	-	Seit 12/00 (OP)	90-12/00	120	2
15	-	-	Seit 10/98	35	1
16	+	Seit 96 (OP)	90-96	72	2
17	-	-	Seit 11/98	34	1

18	-	Seit 1/00 (OP)	95-1/00	60	1
19	+	-	Seit 7/98	38	1
20	-	-	Seit 1/98	44	1
21	-	-	Seit 4/99	29	1
22	-	-	Seit 11/98	34	1
23	-	-	Seit 3/89	130	1
24	-	-	Seit 8/96	61	1
25	-	Seit 6/00 (OP)	6/97-6/00	36	1
26	-	3/00-3/01	Seit 1/00	8	1
27	+	-	Seit 98	36	4
28	-	+	4/00-5/00	1	1
29	-	-	Seit 3/00	18	1
30	-	-	5/99-6/99; seit 3/01	7	1
31	-	92-00 unregelmäßig	Seit 92, aber erst seit 00 regelmäßig	35	1
32	+	-	Seit 3/97	54	2
33	-	-	Seit 99, seit 97 unregelmäßig	24	1
34	-	-	Seit 11/99	22	1
35	-	-	Seit 2/01	7	1
36	-	-	Seit 4/99	29	1
37	-	11/99-1/01	Seit 9/99	10	4

**Tabelle A3:**

Patient	Reflux-symptome vor Therapie	Häufigkeit der Beschwerden vor Therapie	Reflux-symptome nach Therapie	Häufigkeit der Beschwerden nach Therapie	Symptombeginn
1	1; 2; 4	3	-	-	Seit 70
2	1; 2; 4	2	-	-	Seit 85
3	1; 4	2	-	-	Seit 95
4	1; 2; 4	2	Keine; ab 4/01 wieder 1; 2; 4	Keine; ab 4/01 wieder 1	Seit 4/99
5	1	1	-	-	Seit 12/94
6	1; 2; 4	1	1; 4	2	Seit 60
7	1; 2; 4	2	-	-	Seit 99
8	1; 2	2	-	-	Seit 80
9	1	1	-	-	Seit 94
10	1; 2; 4	2	-	-	Seit 85
11	1	3	-	-	Zufallsbefund
12	1; 2; 3	2	-	-	Seit Kindheit
13	1; 2xHaematemesis	2	-	-	Seit 95
14	1; 2	1	-	-	Seit 90
15	Nächtl. Erbrechen	1	Nächtl. Erbrechen	4	Seit 95
16	1; 2; 4; intermittierende Erbrechen	2	-	-	Seit 90
17	1; 2; 4	2	-	-	Seit 91
18	2; 4	2	-	-	Seit 95

19	1; anhaltende ganztägige Übelkeit	4	Übelkeit	4	Seit 96
20	1; 2	2	-	-	Seit 94/95
21	1; selten Erbrechen	4	-	-	Seit 4/99
22	1; Übelkeit ohne Erbrechen	3	-	-	Seit 2/98
23	1; 2; oft Erbrechen	2	-	-	Seit 89
24	-	-	-	-	-
25	1; 2; 4	1	-	-	Seit 80
26	1; 3	1	3	1	3 seit 8/99; 1 seit Jahrzehnten
27	1; 2; 4	1	4	4	Seit 70
28	1; 4	2	-	-	Seit 98
29	1; 4	2	1; 4	4	Seit 98
30	1; 2	2	-	-	Seit Kindheit
31	1; 2; 3; 4	1	1; 2; 3; 4	3	Seit 92
32	1; 2; 4	1	-	-	Seit 75
33	1	2	-	-	Seit 90
34	1; 2; 3; 4	1	-	-	Seit 97
35	2; 4	2			Seit 2/01
36	1	1	-	-	Seit 75
37	4	2	4	4	Seit 98

Erläuterungen:

*Refluxsymptome:* Sodbrennen = 1; Regurgitation = 2; Dysphagie = 3; epigastrische Schmerzen = 4

*Häufigkeit:* mehrmals täglich = 1; mehrmals wöchentlich = 2; mehrmals monatlich = 3; gelegentlich = 4

**Tabelle A4:**

Patient	Extraösophageale Refluxbeschwerden vor Therapie	Häufigkeit der Beschwerden vor Therapie	Extraösophageale Refluxbeschwerden nach Therapie	Häufigkeit der Beschwerden nach Therapie	Beschwerdefreiheit (Stand 9/01)
1	-	-	-	-	Seit 4/99 (Ende APC)
2	-	-	-	-	Seit 96 (PPI)
3	-	-	-	-	Seit 2/99 (PPI)
4	-	-	-	-	10/99-4/01 (PPI)
5	-	-	-	-	Seit 12/98
6	1; 2; 3; 4	1	1; 3; 4	3	7/97-1/99
7	4	2	-	-	Seit 11/00 (PPI Erhöhung/APC)
8	-	-	-	-	Seit 99 (PPI)
9	1	1	1	1	Keine
10	2; 4	2	-	-	Seit 9/99 (APC)
11	1	4	-	-	Nie richtig Beschwerden
12	4	4	4	4	Seit 6/00
13	-	-	-	-	Seit 4/96 (PPI)
14	1	2	-	-	Seit 1/01 (Ende APC)
15	-	-	-	-	Selten
16	1; 4	2	-	-	Seit 96 (OP)

17	3; 4	2	-	-	Seit 99 (PPI/APC)
18	1	1	-	-	Seit 11/95 (PPI)
19	-	-	-	-	Mehrere Tage
20	4	2	-	-	Seit 1/98 (PPI)
21	-	-	-	-	Seit 6/99 (PPI Erhöhung/APC)
22	-	-	-	-	Seit 10/98 (PPI)
23	3; 4	1	3; 4	1	Keine
24	-	-	-	-	-
25	4	1	4	1	Seit 6/00 (OP)
26	-	-	-	-	Keine
27	4	1	3	1	Keine
28	-	-	-	-	Seit 11/00
29	3; 4	1	3; 4	1	Keine
30	-	-	-	-	Seit 3/00 (PPI)
31	-	-	-	-	Keine
32	3; 4	3	4	4	Seit 3/97 (PPI)
33	-	-	-	-	Seit 97 (PPI)
34	-	-	-	-	Seit 11/99 (PPI)
35	-	-	-	-	Keine
36	1; 4	1	-	-	Seit 3/99 (PPI)
37	4	3	4	4	Keine

Erläuterungen:

*Extraösophageale Refluxsymptome:* Husten = 1; Heiserkeit = 2; Bloating = 3;

Flatulenz = 4; COPD = 5 ; Asthma = 6

*Häufigkeit:* mehrmals täglich = 1; mehrmals wöchentlich = 2; mehrmals monatlich = 3;  
gelegentlich = 4

**Abb. A1:**

**Erhebungsbogen 1:**

Erhebungsdatum:

**Name, Vorname, Geburtsdatum:**

m  w

Adresse:

Hausarzt:

**Anamnestischer Befund:**

Zeitpunkt Erstdiagnose Refluxkrankheit:

Zeitpunkt Erstdiagnose Barrett:

Bei Diagnosestellung bzw. erstem vorliegendem Befund:

Datum:

Refluxsymptome :  keine  gelegentlich  monatlich  wöchentlich  täglich  
(Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, epigastrische Schmerzen)

Extraösoph. Symptome:  keine  gelegentlich  monatlich  wöchentlich  täglich  
(Husten, Heiserkeit, aufgedunsener Bauch ( Bloating), Flatulenz, COPD, Asthma)

Refluxsymptome : Dauer: freies Intervall (Dauer):

Begleiterkrankungen:  Ulcus  COPD (Ursache: )  
 Asthma (  allergisch  bekannte Noxen ( )  
 Malignom  andere

Bei Ende der Datenerhebung:

Datum:

Refluxsymptome :  keine  gelegentlich  monatlich  wöchentlich  täglich  
(Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, epigastrische Schmerzen)

Extraösoph. Symptome:  keine  gelegentlich  monatlich  wöchentlich  täglich  
(Husten, Heiserkeit, aufgedunsener Bauch ( Bloating), Flatulenz, COPD, Asthma)

Refluxsymptome : Dauer: freies Intervall (Dauer):

Begleiterkrankungen:  Ulcus  COPD (Ursache: )  
 Asthma (  allergisch  bekannte Noxen ( )  
 Malignom  andere

Hp-Eradikation:  keine  erfolgreich  nicht erfolgreich Datum:

Operationen:  keine  Magenresektion  Antirefluxoperationen Datum:

Andere:



**Abb. A3:**

**Erhebungsbogen 3:**

**Diagnostik:**

Endosonographie:  ja ;Indikation:  
 auffällig  
 unauffällig  
 nein

Chromoendoskopie:  ja ;Indikation:  
 auffällig  
 unauffällig  
 nein

pH- Metrie:  nicht untersucht  Messung unter Säuresuppression  
Datum: Ösophagus-Säureexposition: %Zeit pH<4  
De Meester Score Index: (Norm<14,72)

Bilitec:  nicht untersucht  Messung unter Säuresuppression  
Datum: Ösophagus-Bilirubinexposition: %Zeit Absorption>0,14

Manometrie: Inkompetenz unterer ösoph. Sphinkter:  ja  nein  nicht untersucht  
Datum: Insuffizienz Ösophagusperistaltik:  ja  nein  nicht untersucht

**Therapie:**

a) Medikamentöse Therapie seit einer Intervention:

	Dosis	Einnahmezeitraum
PPI	- <input type="checkbox"/> Omeprazol - <input type="checkbox"/> Pantoprazol - <input type="checkbox"/> Rabeprazol - <input type="checkbox"/> Lansoprazol - <input type="checkbox"/> Nexium	
H <sub>2</sub> Blocker	- <input type="checkbox"/> Ranitidin - <input type="checkbox"/> Famotidin - <input type="checkbox"/> Cimetidin - <input type="checkbox"/> andere	

Cisapride

Keine

Gesamter Zeitraum der med. Therapie:

Einnahme:  regelmäßig (>90%)  unregelmäßig (wie unregelmäßig):  < 90%  
 < 75 %  
 < 50%  
 <25%

**Abb. A4:**

**Erhebungsbogen 4:**

b) Thermische Ablation:

- Anzahl der Sitzungen:
  
- Komplikationen / Nebenwirkungen:

c) Resultat von b):

	Diskrepanz zwischen	
	Makro	Histo
<input type="checkbox"/> vollständig regeneriertes Plattenepithel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> unvollständig : - großherdig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> - kleinherdig ( Barrett-Reste)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> subepitheliale Residuen: - Dysplasie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> - keine Dysplasie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Zeitpunkt der Residuen:

Ausmaß der Residuen:

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> Rezidive: - Dysplasie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> - keine Dysplasie     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Zeitpunkt des Rezidivs:

Ausmaß des Rezidivs:

d) Histologie der Mukosektomie:

e) Komplikationen der Mukosektomie:

Abb. 5:

**Erfassungsbogen Barrett-Register Deutschland (FAX: 0931-201 3529) Nr: .....**  
Erstdokumentation  Folgedokumentation

Name, Vorname, Geburtsdatum: .....  
Geschlecht m  / w  Datum der Dokumentation: .....  
Adresse (+ Tel / Fax): .....  
.....  
Hausarzt (+ Adresse, Tel / Fax): .....  
.....

---

**Erfassende Klinik:** .....

**Anamnestischer Befund:** Zeitpunkt Erstdiagnose: ..... Anamnesedauer: .....  
mehrmals mehrmals mehrmals  
Refluxsymptome:  keine  gelegentlich  monatlich  wöchentlich  täglich  
(Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, epigastrische Schmerzen)  
mehrmals mehrmals mehrmals  
Extraösoph. Sympt:  keine  gelegentlich  monatlich  wöchentlich  täglich  
(Husten, Heiserkeit, Bloating, Flatulenz)  
Refluxsymptome früher: Dauer: ..... freies Intervall (Dauer): .....  
Begleiterkrankungen:  Ulkus  COPD  Asthma  Malignom  andere: .....  
Hp - Eradikation:  keine  erfolgreich  nicht erfolgreich Datum: .....  
Operationen:  keine  Magenresektion  Antirefluxoperation Datum: .....  
 andere: .....

---

**Untersuchungsbefunde Endoskopie:** Datum: .....

Ösophagitis (Savary/Miller)  1  2  3  4 Ulkus  4 Stenose  
Schleimhautübergang: .. cm Beginn Magenlängsfalten: .. cm Lokalisation sicher? ja  nein   
Öffnung Magenlumen auf Höhe Zwerchfellschenkel: .. cm (jeweils ab Zahnreihe)  
Übergang Plattenepithel/Zylinderepithel:  Zunge  Insel  zirkulär  
**Histologie:** Nr: ..... Zylinderepithel:  nur Cardia-/Fundustyp  
 Komplette Intestinale Metaplasie (IM)  Inkomplette IM (spezialisiertes Epithel)  
Anzahl Biopsien mit inkompletter IM versus Gesamtzahl Biopsien im Barrett .... / ....  
Dysplasie:  keine  indefinite  low grade  high grade  
Karzinom:  nein  ja, Staging: T .... N .... M ....  klinisch  Endosono  Patho  
Magen: Gastritis H.p. Atrophie  
Antrum ja  nein  ja  nein  ja  nein   
Corpus ja  nein  ja  nein  ja  nein   
**pH-Metrie:**  nicht untersucht  Messung unter Säuresuppression  
Ösophagus-Säureexposition: .... % Zeit pH < 4  
**Bilitec:**  nicht untersucht  Messung unter Säuresuppression  
Ösophagus-Bilirubinexposition: .... % Zeit Absorption > 0,14  
**Manometrie:** Inkompetenz unterer ösoph. Sphinkter  ja  nein  nicht untersucht  
Insuffizienz Ösophagusperistaltik  ja  nein  nicht untersucht

---

**Therapie:** Aktuelle Säuresuppression:  PPI  H2-Blocker  keine  
 unregelmäßig  regelmäßig in Standarddosierung seit: ... Tagen ... Monaten ... Jahren  
Endoskopische Therapie: Datum: .....  
Thermische Ablation:  ja  nein Methode: .....  
PDT:  ja  nein Substanz: ..... Mukosektomie:  ja  nein  
Chirurgische Therapie: Datum: .....  Vollmanschette  Halbmanschette  
 andere: .....

---

**Studienende:** Datum: ..... Grund: .....

**Abb. 6:**

**Studiengruppe:  
Barrett-Register in Deutschland**

Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,

Sie leiden vermutlich an einer gastroösophagealen Refluxkrankheit und bei Ihnen wurde ein sogenannter Barrett-Ösophagus festgestellt. Dies ist eine Veränderung in der Innenwand Ihrer Speiseröhre, die gutartig ist. Nur in sehr seltenen Fällen kann sich aus dieser Zellschicht ein Speiseröhrenkrebs bilden. Es gibt bisher keine Beweise, sondern nur einige wenige Hinweise welche Patienten mit einem sogenannten Barrett-Ösophagus besonders gefährdet sind für diese Veränderungen. Bei Ihnen werden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, über die Sie gesondert von Ihrem behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Im Barrett-Register sollen alle diese Daten dokumentiert werden über die nächsten 20 Jahre. Das Ziel dieser Untersuchung ist es durch Langzeitbeobachtung dieser Patienten Informationen zu gewinnen, welche Patienten mehr gefährdet sind als andere.

Mehrere deutsche Kliniken, die sich besonders mit dieser Frage beschäftigen, haben sich zusammengeschlossen, um den Barrett-Ösophagus besser erforschen zu können. Wir benötigen besonders dringend Ergebnisse über den Langzeitverlauf der Erkrankung (z.B. die Frage bei welchem Patienten ist die Veränderung völlig ungefährlich; bei welchem Patienten entstehen Vorläufer von Krebs oder gar ein Speiseröhrenkrebs). Deswegen benötigen wir ein zentrales Register für diese Patienten, um auch noch in 20 Jahren die Möglichkeit zu haben, die Patienten mit Barrett-Ösophagus anzuschreiben und sie und ihre Hausärzte zu befragen, wie es mit ihrer Speiseröhre steht.

Der Leiter der Untersuchung ist Herr Prof. Dr. K.-H. Fuchs, Würzburg. Verantwortlich für die Untersuchungen sind Ihre behandelnden Ärzte. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig und Sie können sich jederzeit von der Untersuchung zurückziehen ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen dadurch besondere Nachteile entstehen. Um die Möglichkeit zu haben, Sie und Ihren Hausarzt direkt vom zentralen Erfassungsregister anzuschreiben, bis hin zu 20 Jahre nach Untersuchungsbeginn, benötigen wir Ihr Einverständnis, daß Ihre Daten mit Ihrem Namen an unsere zentrale Erfassungsstelle weitergegeben werden.

Ihr schriftlich dokumentiertes Einverständnis erlaubt es uns, daß Ihr behandelnder Arzt Ihre Daten bezüglich der Speiseröhre sowie Ihren Namen und Ihre Adresse und ebenfalls den Namen und die Adresse Ihres Hausarztes an das zentrale Register weitergibt. Diese Daten stehen nur der Studiengruppe Barrett-Register zur Verfügung. Sie werden nicht weitergegeben an andere Gruppen. Die Veröffentlichung von Zahlen aus dieser Studie wird anonym erfolgen ohne Angabe von Personaldaten. In jedem Fall werden Patienten- und Datenschutzbestimmungen beachtet.

Bei Rückfragen steht Ihnen jederzeit Ihr behandelnder Arzt zur Verfügung.

**Erklärung:**

Ich habe die oben ausgeführte Erklärung durchgelesen und verstanden. Ich habe keine weiteren Fragen und bin mit der Weitergabe meiner Daten an das zentrale Register der Studiengruppe Barrettregister einverstanden. Bei Jugendlichen unter 18 Jahren unterschreiben die Eltern und der/die Patient/in.

.....  
Unterschrift des Arztes

.....  
Unterschrift des Patienten

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Scheurlen sehr herzlich für die Übernahme meiner Doktorarbeit und seine freundliche Anleitung danken.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich Herrn PD Dr. med. Fein herzlich danken.

Weiterhin danke ich Frau Hammer für Informationen und Erläuterungen über die gastroenterologische Funktionsdiagnostik.

Besonderer Dank gilt auch meinem Freund Julian Krasa, der mir bei der EDV gut geholfen hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Bruder und meinen Eltern für Anregungen zur Korrektur bedanken.

## **Lebenslauf**

Name: Frauke Berlin  
Geburtsdatum: 31.10.1976  
Geburtsort: Northeim  
Eltern: Hanna und Dieter Berlin  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung:**

1983-1987 Martin-Luther-Grundschule, Northeim  
1987-1989 Thomas-Mann-Schule, Orientierungsstufe Northeim  
1989-1996 Gymnasium Corvinianum, Northeim  
1996 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife

### **Freiwilliges soziales Jahr**

08/1996-03/1997 Schule am Kührener Berg für geistig Behinderte in Preetz

### **Studium**

1997-2003 Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg  
03/1999 Physikum  
03/2000 1. Staatsexamen  
09/2002 2. Staatsexamen  
10/2002-9/2003 Praktisches Jahr  
12.11.2003 3. Staatsexamen

### **Praktische Tätigkeiten**

03/1998 Praktikum in einer chirurgischen Gemeinschaftspraxis, Northeim  
08/1998-09/1998 Praktikum in der Herz-Thorax-Chirurgie in der Universitätsklinik  
Uppsala, Schweden  
09/1999-10/1999 Famulatur in der Chirurgie im Albert-Schweitzer-Krankenhaus,  
Northeim

- 04/2000 Famulatur in der Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin Dr. Steigertahl, Northeim
- 08/2000-09/2000 Famulatur in der Inneren Medizin im Queen Mary's Hospital in Sidcup, England
- 02/2001-03/2001 Famulatur in der Radiologie in der Universitätsklinik Würzburg
- 10/2002-01/2003 1. Tertial des praktischen Jahres: Chirurgie im Chesterfield and North Derbyshire Royal Hospital, Chesterfield, England
- 02/2003-05/2003 2. Tertial des praktischen Jahres: Innere Medizin im Kantonsspital Luzern, Schweiz
- 06/2003-08/2003 3. Tertial des praktisches Jahr: Neurologie in der Universitätsklinik Würzburg

**Beruf**

- Ab 1.2.2004 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Rendsburg, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Kiel

Würzburg, Dezember 2003

Frauke Berlin