

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

1. Einleitung	1
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
2. Fragestellung und Ziel der Arbeit	16
3. Patienten, Material und Methoden	17
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
4. Ergebnisse	25
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

5. Diskussion	45
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
6. Zusammenfassung	60
7. Abkürzungen	62
8. Literaturverzeichnis	63
9. Anhang	86

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 Ösophagismukosa 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 ≥ 9 mm	E1 Eine Falte betreffend
Mäßig = 2	M2 ≥ 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 cm², des Gebiets mit leichtgradigen Dysplasien 13 cm², des Areals mit hochgradigen Dysplasien 1,3 cm² und desjenigen mit Adenokarzinomen 1,1 cm² betrug. Hierbei war die Oberfläche der drei kleinsten Karzinome nur 0,02 cm²; 0,3 cm² bzw. 0,4 cm² 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 H₂-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 cm². 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 Ösophagussphinkters (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 6mmHg
- UÖS-Gesamtlänge \leq 2 cm
- UÖS intraabdominelle Länge \leq 1 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 duodener 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/m² (zwischen 22,4 kg/m² und 40,8 kg/m²). 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:

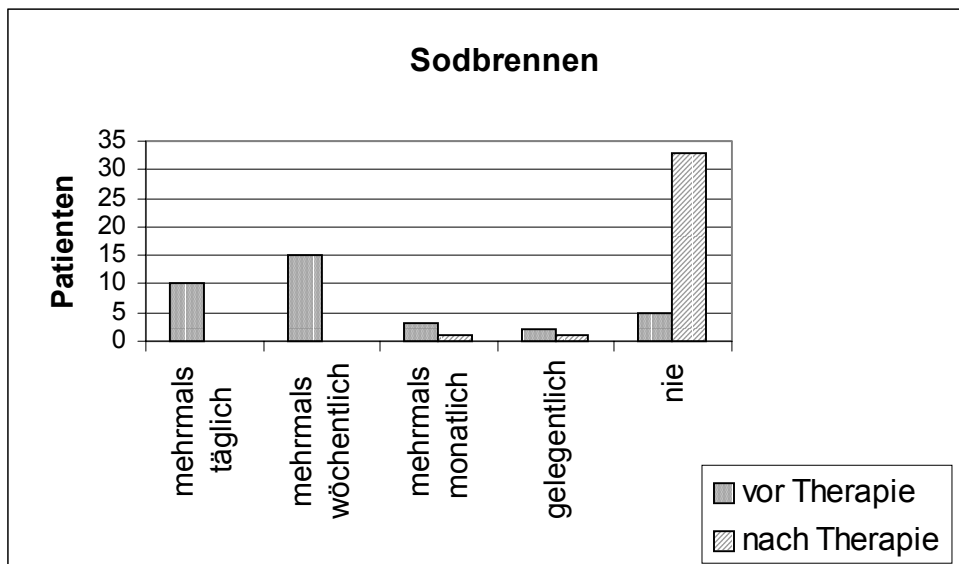
Patient	Alter (Stand: 9/01)	Geschlecht	BMI (kg/m ²)	Hiatus- hernie	Barrettart	Länge des Barrettseg- mentes	Dysplasie	Stenose
1	62	M	28,08	+	Klassisch	5 cm	-	-
2	46	M	27,17	+	Klassisch	4 cm	-	-
3	59	M	32,83	-	Short	2 cm	-	-
4	37	M	25,4	+	Short	1 cm	-	-
5	54	W	28,69	+	Klassisch	3 cm	-	-
6	61	W	40,8	+	Klassisch	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:



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