

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

**4-Jahres-Langzeitverlauf von Patienten
nach Therapie von Barrett-Epithel
durch endoskopische Argon-Plasma-Koagulation
in Kombination mit hochdosierter Omeprazoltherapie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

David Antoř

aus

řumperk / Tschechische Republik

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Bayerdörffer

Mitberichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. R. Hatz
Priv.Doz. Dr. med. V. Heinemann
Prof. Dr. med. D. Jüngst

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2004

Meiner Mutter

Jaroslava Antořová

gewidmet

in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	6
1.1. Historische Aspekte zur gastroösophagealen Refluxkrankheit	6
1.2. Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit	7
1.3. Pathogenese der Refluxkrankheit der Speiseröhre	12
1.4. Klinik der gastroösophagealen Refluxkrankheit	15
1.5. Definition des Barrett-Ösophagus	18
2. METHODE und PATIENTEN	22
2.1. Fragestellung	22
2.2. Patientenkollektiv und Ein-/Ausschlußkriterien	22
2.3. Endoskopische Untersuchungen	25
2.4. Klassifikationen der Refluxösophagitis	25
2.4.1. Savary- und Miller-Klassifikation	25
2.4.2. MUSE-Klassifikation	27
2.4.3. Los-Angeles-Klassifikation	29
2.5. 24h-Langzeit-pH-Metrie und Manometrie	31
2.6. Histologische Untersuchung	33
2.7. Technik der Argon-Plasma-Therapie	34
2.8. Nachbeobachtung der Patienten	37
2.9. Statistische Auswertung	38
3. ERGEBNISSE	38
3.1. Patientenkollektiv	38
3.2. Endoskopische Untersuchungen	40
3.3. Ergebnisse der Argon-Plasma-Koagulation	40
3.4. Nachbeobachtung	43

4.	DISKUSSION	47
5.	ZUSAMMENFASSUNG	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	59
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	70
8.	DANKSAGUNG	71
9.	LEBENS LAUF	72

1. Einleitung

1.1. Historische Aspekte zur gastroösophagealen Refluxkrankheit

Bereits im Jahre 1839 beschrieb Karl Freiherr von Rokitansky peptische Läsionen im distalen Ösophagus und vermutete einen Zusammenhang mit dem Rückfluß von Magensaft in die Speiseröhre (5), weitere Arbeiten von W. Tileston aus dem Jahre 1906 (96) und R. Allison von 1953 (2) seien erwähnt. Er erinnert an frühere Arbeiten durch Albers ebenfalls aus dem Jahre 1839 über Ösophagus- und Magenläsionen. So berichtet Tileston (96) u.a. über postmortem beobachtete Zusammenhänge von peptischen Läsionen im Ösophagus mit der Karzinomentstehung.

1950 bezeichnete der britische Chirurg Norman Rupert Barrett (1903 bis 1979) die Speiseröhre als den Teil des Intestinums, der distal des cricopharyngealen Sphinkters beginnend, in ganzer Länge bis zum ösophagogastralen Übergang mit nichtverhorntem Plattenepithel ausgekleidet ist (5) und berichtete über das irreguläre Vorkommen von Zylinderepithel im distalen Teil des Ösophagus. Barrett interpretierte seine als pathologischen Zustand richtig interpretierte Beobachtung zunächst fälschlicherweise als einen kongenital verkürzten Ösophagus (6). Etwa zeitgleich 1957 berichtete auch Jean-Louis Lortat-Jacob (Paris) über ein intrathorakales chronisches Ulkus mit Umgebungsentzündung im Zusammenhang mit einer Hiatushernie (57).

Allison und Johnston hatten 1953 den möglichen Kausalzusammenhang zwischen Zylinderepithel und gastroösophagealem Reflux beschrieben (2). Im Rahmen intraoperativer Beobachtungen hatten die beiden Mediziner eindeutig gezeigt, daß es sich bei dem 1950 von Barrett beschriebenen tubulären Magen um einen Teil der Speiseröhre handelt, welcher mit Zylinderepithel ausgekleidet ist (2). In Anerkennung der großen Verdienste und in Kenntnis des bescheidenen Wesens von Norman Rupert Barrett prägten Allison und

Johnstone 1953 den Begriff des "Barrett-oesophagus" (2). Erst 1957 wich Barrett von seiner Theorie eines intrathorakalen Magenanteils ab und übernahm den 1953 von Allison und Johnstone postulierten Begriff des "Barrett oesophagus" (6). 1957 beschrieb Lortat-Jacob den "endobrachyo-oesophage" als einen mit Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagusanteil (57).

Die Begriffe Endobrachyösophagus und Barrett-Ösophagus (BE) wurden synonym verwendet, jedoch findet man im angloamerikanischen Sprachgebrauch vorrangig die Bezeichnung des "Barrett-Ösophagus", welcher heute ausschließlich verwendet wird.

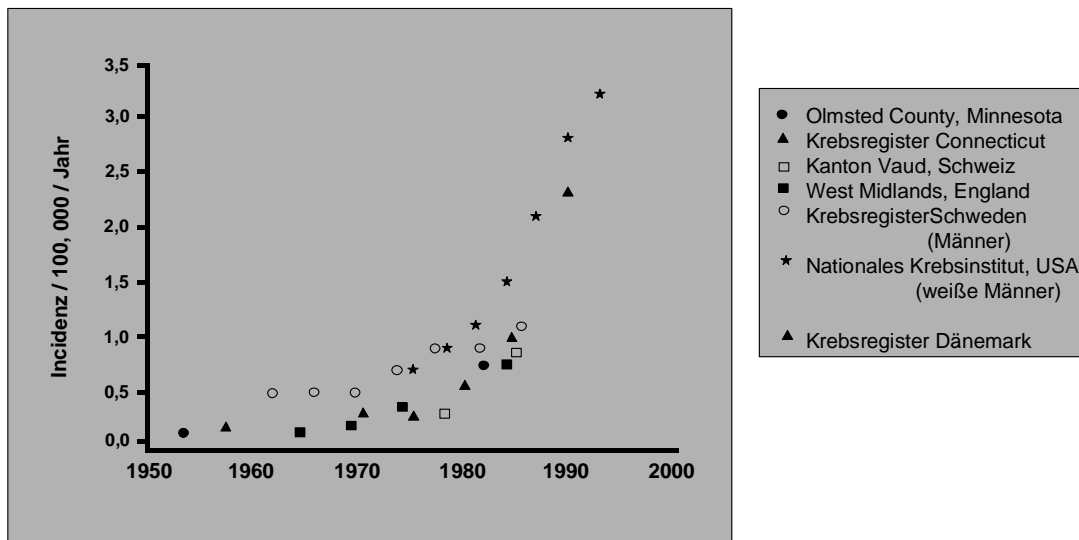
Die jahrelangen Diskussionen zwischen den Verfechtern einer erworbenen Ätiologie der von Barrett als auch von Lortat-Jacob definierten Ösophagusschleimhautveränderungen im Sinne eines Zylinderepithelersatzes wurde erst 1970 durch die experimentellen Arbeiten um Bremner zugunsten einer erworbenen Veränderung anerkannt (10).

1.2. Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Durch Studien in den 70er Jahren rückte das Krankheitsbild des BE nach Aufdeckung von Zusammenhängen des Barrett-Epithels mit der Ausbildung von Adenokarzinomen in das Blickfeld intensiver medizinischer Forschung. Epidemiologische Studien erbrachten den Hinweis, daß die Inzidenz vom BE und vom Barrett-Karzinom seit 1970 ohne eindeutig nachgewiesene Ursachen dramatisch auf das 5-6fache zugenommen hat (Abb. 1; Refs. 68, 74, 84, 92). Als mögliche Ursache für diese Zunahme wird der Rückgang der Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion diskutiert (Abb. 2; Ref. 24).

Als bedeutende Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysplasie oder eines Adenokarzinoms in der Barrett-Schleimhaut werden zunehmende Länge des BE und fortgeschrittenes Alter der Patienten angesehen (73). Mit zuneh-

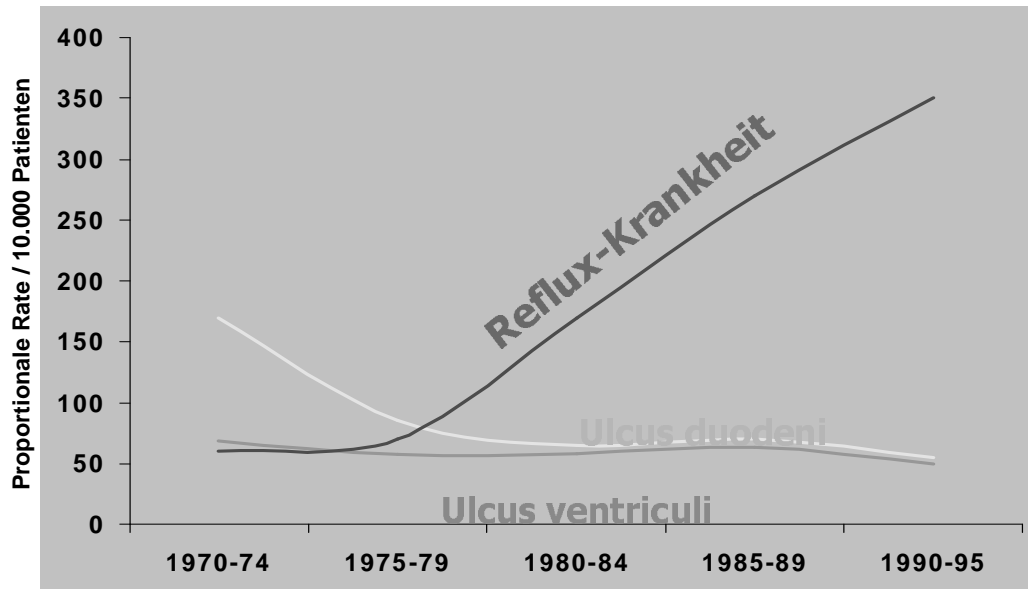
Abb. 1: Zunahme der Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus



Die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus hat im gezeigten Beispiel (van Sandick et al. 2001, Ref. 84) in Bundesstaat Connecticut der USA von 1955 bis 1990 um den Faktor 12 zugenommen, in Dänemark im gleichen Zeitraum um den Faktor 12, in den West Midlands in England von 1965 bis 1985 um den Faktor 6 und im Kanton Vaud in der Schweiz von 1978 bis 1985 um den Faktor 4.

mendem Alter nimmt die Dauer der einzelnen Refluxepisoden zu, auch kommt es häufiger zu abnormer Peristaltik (32). Auch das Vorhandensein einer intensiven Refluxsymptomatik wurde als Risikofaktor für die Entwicklung von Adenokarzinomen des Ösophagus identifiziert (52). Cameron et al. (15) stellten in einer retrospektiven Studie eine Prävalenz von 23 diagnostizierten BE-Fällen auf 100.000 endoskopierte Patienten fest. Unter Einbeziehung der Autopsiefälle der Mayo-Klinik in einem 18-monatigen Zeitraum erhöhte sich diese Zahl auf 376 Patienten pro 100.000 Einwohner und liegt damit fast 20mal höher als die nach Krankenakten erhobenen Daten. Spechler & Goyal (92) folgern, daß somit auf jeden behandelten Patienten mit einem BE ca. 20 unentdeckte Fälle in der Gesamtbevölkerung kommen.

Abb. 2: Entwicklung der Prävalenzen von *Ulcera duodeni et ventriculi* als wichtigste Folgeerkrankungen der *Helicobacter pylori*-Infektion und der Refluxösophagitis von 1970 - 1995



Die Graphik - modifiziert nach El-Seraq und A Sonnenberg (24) - zeigt epidemiologische Daten aus den USA, die auch exemplarisch für die Verhältnisse in Deutschland sind.

In der Pathogenese des BE werden Übergewicht, Barrett-Mukosa, Tabak, Alkohol, Ernährung sowie sphinkterrelaxierende Medikamente als ätiologische Faktoren diskutiert (55, 56, 57, 102). Eine Co-Morbidität pulmonal, kardial (signifikant bei Adeno-Ca. des Ösophagus), hepatisch (signifikant bei Plattenepithel-Ca. des Ösophagus) und renal werden erwähnt (17, 39, 79).

Ebenso spielen das Alter bei Beginn, Dauer der Symptome und Komplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease = GERD) als Risikofaktoren für die Entwicklung eines BE eine bedeutende Rolle (21, 51). Genetische Prädisposition wird von einigen Autoren diskutiert (25, 27, 47, 81). So fanden Jochem et al. (44) bei einer 6-köpfigen Familie endoskopisch bei allen Familienmitgliedern einen BE,

3 dieser Patienten entwickelten ein Adenokarzinom in der vorbeschriebenen Barrett-Mukosa. Die Autoren folgern einen autosomal dominanten Erbgang, da in dieser Familie 3 aufeinanderfolgende Generationen betroffen waren. In einer weiteren, 7-köpfigen Familie waren alle 7 Familienmitglieder an einem BE erkrankt, in der Folge trat bei 2 dieser Familienmitglieder ein Adenokarzinom des Ösophagus auf (26).

Die GERD verläuft chronisch rezidivierend (93), infolge chronischer Entzündung des Plattenepithels im distalen Ösophagus durch gastroösophagealen Reflux kann sich eine intestinale Metaplasie entwickeln. Im Gegensatz dazu ist die intestinale Metaplasie im Cardiabereich häufig Folge einer chronischen Gastritis bei *Helicobacter pylori* (=HP) -Infektion (40).

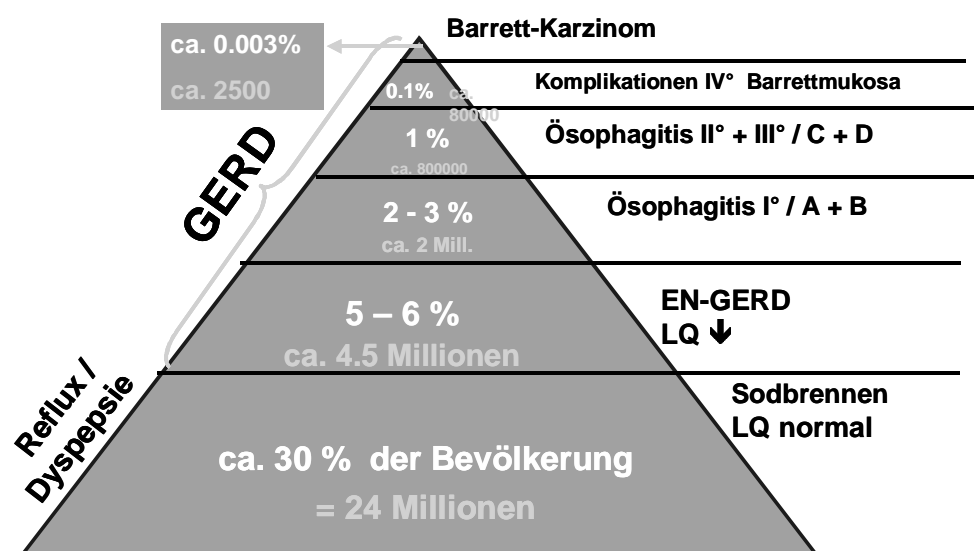
Bei Patienten mit schwerer GERD liegt die Rezidivrate 6 Monate nach Heilung bei bis zu 80 % (34). Cameron (17) berichtet, daß 10 % der Patienten mit gastroösophagealem Reflux eine Barrett-Mukosa entwickeln können. Durch Freston et al. (33) wird über bis zu 20 % an Komplikationen wie Ösophagusstrikturen oder BE berichtet. Die Barrett-Mukosa ist eine schwere Komplikation der Refluxerkrankung und gilt heute als Präkanzerose (13, 22, 84, 91). Spechler und Goyal (92) interpretieren den Barrett-Ösophagus einschließlich Short-Segment-Barrett-Ösophagus (short segment of Barretts esophagus = SSBE) als Sonderform der Refluxkrankheit und nicht als Komplikation der schweren Refluxösophagitis. Die Barrett-Metaplasie erhöht das Risiko ösophagealer Adenokarzinome um das 30- bis 125-fache im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (42).

Die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Patienten mit Barrett-Epithel der weißen Bevölkerung in den USA beträgt 2,6 % (79). Herrschten 1970 Plattenepithelkarzinome des Ösophagus vor, findet man jetzt bei 60 – 70 % der operierten Patienten Adenokarzinome (15). Männer sind 8 mal häufiger als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei

63 Jahren (84). Bei 30 - 85 % der Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs wird koinzidente Barrett-Metaplasie nachgewiesen (13, 14, 16, 67). Ferguson et al. (31) fanden bei der histopathologischen Aufarbeitung nach Ösophagektomie von 15 Patienten mit BE mit hochgradiger Dysplasie (high grade dysplasia = HGD) bei 8 Patienten (53 %) bereits ein invasives Adenokarzinom.

Die vorliegenden Daten sind ein deutliches Signal, sich dem Symptomenkomplex der GERD noch ernsthafter zu widmen (Abb. 3). So berichten Hölscher et al. (42), daß zwei Drittel der Patienten bei Feststellung eines Frühkarzinoms des distalen Ösophagus über Dysphagie, Schluckbeschwerden und retrosternalen Druck klagen, jedoch werden nur 10 % als Frühkarzinom diagnostiziert, oft vergehen bis zu 17 Wochen bis zur Diagnosestellung. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Adenokarzinom bei BE beträgt nach Ösophagusresektion nur 14 - 24 % (42, 63).

Abb. 3: Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit



Die Prozentzahlen und die absoluten Zahlen zur Prävalenz der verschiedenen Stadien der Refluxkrankheit der Speiseröhre und des BE beziehen sich auf die deutsche Bevölkerung von 82 Millionen Menschen.

1.3. Pathogenese der Refluxkrankheit der Speiseröhre

Eine Vielzahl von Faktoren wird in der Entstehung des gastroösophagealen Refluxes diskutiert (63, 83):

a) Inkompetenz des distalen Ösophagussphinkters

Trotz Nachweis eines physiologischen Sphinkters im distalen Ösophagus ist nicht eindeutig belegt, daß alle Refluxpatienten einen niedrigeren Druck als die Normalbevölkerung aufweisen. So kann es insbesondere zu einem Reflux kommen, wenn der Druck im unteren Ösophagussphinkter niedrig ist. Dies ist besonders im Liegen der Fall. Andererseits tritt ein Reflux vorrangig oft während einer vorübergehenden Erschlaffung des distalen Ösophagussphinkters auf. Diese Erschlaffung ereignet sich unabhängig vom Basaldruck vor allem postprandial (84).

b) Clearance des Ösophagus

Zur Neutralisation und Entfernung gastraler Refluxflüssigkeit aus dem Ösophagus tragen Speichel und die physiologische Peristaltik des Ösophagus bei. Der Schluckakt bewirkt physiologisch die Auslösung peristaltischer Wellen, durch welche Refluxflüssigkeit aus der Speiseröhre entfernt werden kann und somit intraösophageale Neutralität erreicht werden soll. Bei Vorliegen einer Ösophagitis ist häufig ein Teil der peristaltischen Wellen unwirksam, so daß in Folge eine Verstärkung der Ösophagitis und Heilungsverzögerung eintreten können.

c) Refluxflüssigkeit

Der wichtigste Bestandteil der Refluxflüssigkeit, der auf die Ösophagusschleimhaut einwirkt, ist das saure Magensekret (84). Einflüsse der Pankreasenzyme und der Gallensäuren werden kontrovers diskutiert und bedürfen weiterer Erforschung. Pepsin entfaltet sein Wirkungsoptimum bei

einem $\text{pH} < 4$, die enzymatische Aktivität nimmt oberhalb eines pH von 4 deutlich ab und liegt bei $\text{pH} > 5$ deutlich unter 5 %. Als kritische Schwelle gilt ein pH -Wert des Magensaftes von 4.

d) Mukus

Als physiologische Barriere gegen die Schädigung des Epithels durch Refluxflüssigkeit gilt der Mukus. Ebenso bietet die Differenz des transmukosalen elektrochemischen Aktionspotentials und die Na^+/K^+ - ATPase einen gewissen Schutz. Beide sind von der Funktion des Stratum spinosum der Ösophagusschleimhaut abhängig. Eine zunehmende Säurekonzentration, die durch die saure Refluxflüssigkeit bewirkt werden kann, erodiert diesen Schutzmechanismus. Ebenso hängt die Schleimhautabwehr im Ösophagus von der Mukosadurchblutung ab (80).

e) Magenentleerung

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung, die bei einigen, aber nicht allen Patienten mit Refluxösophagitis bei GERD verlangsamt sein kann, spielt für die Pathogenese des Refluxes wohl eine unbedeutende Rolle (58).

f) Hiatushernie

Der Wirkungsmechanismus einer Hiatushernie hinsichtlich der Pathophysiologie der GERD ist nicht eindeutig belegt. So senkt eine große Hiatushernie den Druck im unteren Ösophagussphinkter, beeinträchtigt die Freiräume der Speiseröhre und kann auf diesem Wege zur Entstehung einer Refluxösophagitis beitragen. Cameron (17) stellte fest, daß 96 % der 46 untersuchten Patienten mit BE eine Hiatushernie von 2 cm oder mehr aufwiesen, in der Kontrollgruppe mit 103 Patienten wurde bei 42 % eine Hiatushernie diagnostiziert, bei Patienten mit kurzen Barrett-Segmenten wurde bei 72 % von 18 Patienten eine Hiatushernie festgestellt.

Wahrscheinlich tragen Hiatushernien zur Entwicklung des BE bei (17). Allerdings ist bisher noch keine genaue Begriffsdefinition und auch keine Klassifikation bezüglich der Größe von Hiatushernien erfolgt, die zum Vergleich erforderlich sind. Weston et al (100) betonen die Problematik der Hiatushernien. So wiesen sie nur bei Patienten ohne Hiatushernie die Regression des BE durch hochdosierte Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Therapie nach.

g) Helicobacter pylori

Die Prävalenz von Helicobacter pylori (HP) bei Patienten mit GERD unterscheidet sich nicht von der übrigen Bevölkerung (40, 67). Eine Assoziation von HP mit der Refluxkrankheit wird nicht angenommen. Allerdings wird derzeit diskutiert, ob eine Eradikationstherapie der HP-Infektion zur Auslösung bzw. Verschlimmerung einer Refluxkrankheit führen kann (49). So berichtet O'Connor (67), daß bei durchschnittlich 40 % aller Patienten mit GERD eine HP-Infektion mit einer Variabilität der Infektion zwischen 16 % und 88 % nachgewiesen werden. Jedoch gibt es heute auch einen Bericht, der über ein verlängertes Intervall bis zum Rezidiv der Refluxösophagitis berichtet (87). Angestoßen wurde die Diskussion durch die Arbeit von Labenz et al., die nach Eradikation von HP wegen peptischer Ulkuskrankheit in 13% eine neu entwickelte Refluxösophagitis beobachten konnten (49). Weston et al. (99) schließen aus eigenen Untersuchungen, daß hochgradige Barrett-Dysplasien und Adenokarzinome des distalen Ösophagus bei Patienten ohne HP-Infektion signifikant häufiger sind und vertreten den Standpunkt, daß HP einen Schutzeffekt gegen die Entwicklung eines Barrett-Karzinoms darstellt. Ähnliche Schlussfolgerungen findet man in Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Fallone (28), welche bei Patienten mit erfolgreicher Eradikation der HP-Infektion häufiger neue Refluxsymptome oder endoskopisch diagnostizierte Ösophagitis fand als bei Patienten mit

erfolgloser Eradikationstherapie von HP. Andererseits wird von der niederländischen Arbeitsgruppe um Kuipers und Klinkenberg-Knol berichtet, daß eine permanente Dauertherapie mit PPI wegen einer Refluxkrankheit zu einer Zunahme der Atrophie im Magencorpus führt und damit das konsekutive Risiko einer Magenkarzinomentwicklung erhöht (75).

h) Weitere Faktoren

Intraabdominelle Drucksteigerung bei z.B. Gravidität oder Adipositas oder üppige Mahlzeiten begünstigen einen gastroösophagealen Reflux. Zahlreiche äußere Faktoren wie Rauchen, Alkohol, Koffein, scharfe Gewürze, fettreiche Mahlzeiten und sphinkterrelaxierende Medikamente wie Antihistaminika, Analgetika, Spasmolytika und Bronchodilatoren und auch Streß können einen Reflux über eine Vielzahl direkter und indirekter Mechanismen auslösen bzw. beeinflussen (33, 38, 54, 55, 56, 79, 103).

Letztlich wird deutlich, daß es viele Erklärungsansätze für die Entstehung der GERD gibt, die weiterer Erforschung bedürfen.

Die Refluxösophagitis kann unbehandelt einen progredienten Verlauf zeigen vom häufigen Sodbrennen bis hin zum Adenokarzinom (93).

Mit Sorge muß man die Zunahme von Adenokarzinomen des Ösophagus registrieren, die man auf die besonders in den hochindustrialisierten Ländern weit verbreitete Refluxkrankheit zurückführt. Am Anfang der karzinogenetischen Sequenz steht die metaplastische Umwandlung des normalen Plattenepithels im distalen Ösophagus, welches dem sauren pH-Wert nicht gewachsen ist, in ein Zylinderepithel. Dieses Epithel kann dysplastisch transformieren und in 10 – 30% der Fälle zu einem invasiven Adenokarzinom fortschreiten (93).

1.4. Klinik der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist heute eine der häufigsten

chronischen Krankheiten des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt). Man muß davon ausgehen, daß ca. 10 % der Bevölkerung in westlichen Ländern betroffen sind (33).

Der Begriff der Refluxkrankheit umfaßt das gesamte Bild von Störungen, die durch den Rückfluß von Magensaft in den Ösophagus verursacht werden. Vor allem Symptome wie Sodbrennen, saures Aufstoßen, Dysphagie, Oberbauchbeschwerden und nichtkardialer Thoraxschmerz als auch Atemwegssymptome wie Heiserkeit, Husten und Asthma bronchiale können durch gastroösophagealen Reflux verursacht werden (Tab. 1). Die Arbeitsgruppe um Hotz (43) spricht bei Auftreten von Refluxsymptomen von mehr als 2x pro Woche und anhaltender Beeinflussung der Lebensqualität von einer GERD.

Tab. 1: Symptome der Refluxkrankheit

Symptome der Refluxkrankheit	
Symptome am GI-Trakt	Atemwegssymptome
Sodbrennen	Heiserkeit
saures Aufstoßen	Husten
Schluckbeschwerden	Asthma bronchiale
Oberbauchbeschwerden	
nichtkardialer Thoraxschmerz	

Häufigste Leitsymptome sind Sodbrennen und Säureregurgitation, ca. 10 – 20% der Erwachsenen berichten einmal pro Woche über Sodbrennen, 4 – 10 % klagen sogar täglich über Sodbrennen (24).

Bei Gesunden liegt der pH-Wert im distalen Ösophagus am Tage insgesamt

nur ca. 1 Stunde unter 4, verteilt auf viele kleine Episoden. Der passive Säurereflux vom Magen in den Ösophagus ist bei Patienten mit GERD erheblich gesteigert. Sobald die Säurekontaktzeit 4 – 5 Minuten überschreitet, kommt es zu Sodbrennen. Fast ein Drittel dieser Episoden findet nach dem Abendessen statt, weitere 8 – 10 % in den ersten 2 Stunden der nächtlichen Bettruhe. Dies spricht für eine direkte Beziehung zwischen Säurereflux und Symptomen (51). 65% der Patienten mit häufigem Sodbrennen weisen endoskopisch gesichert eine Refluxösophagitis auf (33).

Manche Patienten weisen auch ohne Schleimhautentzündung Refluxsymptome auf, diese Symptomatik wird als Stadium 0 bezeichnet in der Klassifikation der Refluxösophagitis, modifiziert nach Savary und Miller. Es besteht keine oder allenfalls eine schwache Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Schweregrad der GERD. Auch die Dauer der Erkrankung korreliert nicht mit dem Schweregrad der Ösophagitis (83).

Richtlinien zur Behandlung der leichten, mittelschweren und schweren Refluxösophagitis wurden 1997 auf einer Konsensus-Konferenz in Genval/Belgien erarbeitet (19). Bestätigung fand die Behandlung der Refluxsymptomatik durch Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). Es bestand Einvernehmen bei den Teilnehmern, daß sich eine Effektivität der Therapie nur an einer vollständigen Beseitigung der Refluxsymptome und an einer Vermeidung von Komplikationen wie z. B. dem BE, orientieren kann. Ebenfalls Berücksichtigung findet der Aspekt, daß sich die Mehrzahl der Patienten mit Refluxbeschwerden zunächst allgemein-medizinisch behandeln läßt und nur teilweise primär gastroenterologischer Diagnostik zugeführt wird. Sofern keine Alarmsymptome wie Dysphagie, Anämie, Gewichtsverlust, massive Oberbauchbeschwerden, Hämatemesis, Hämoglobin-Abfall oder positiver Hämoculttest vorliegen, ist initial keine Endoskopie erforderlich. Falls jedoch nach einer Therapiedauer von acht

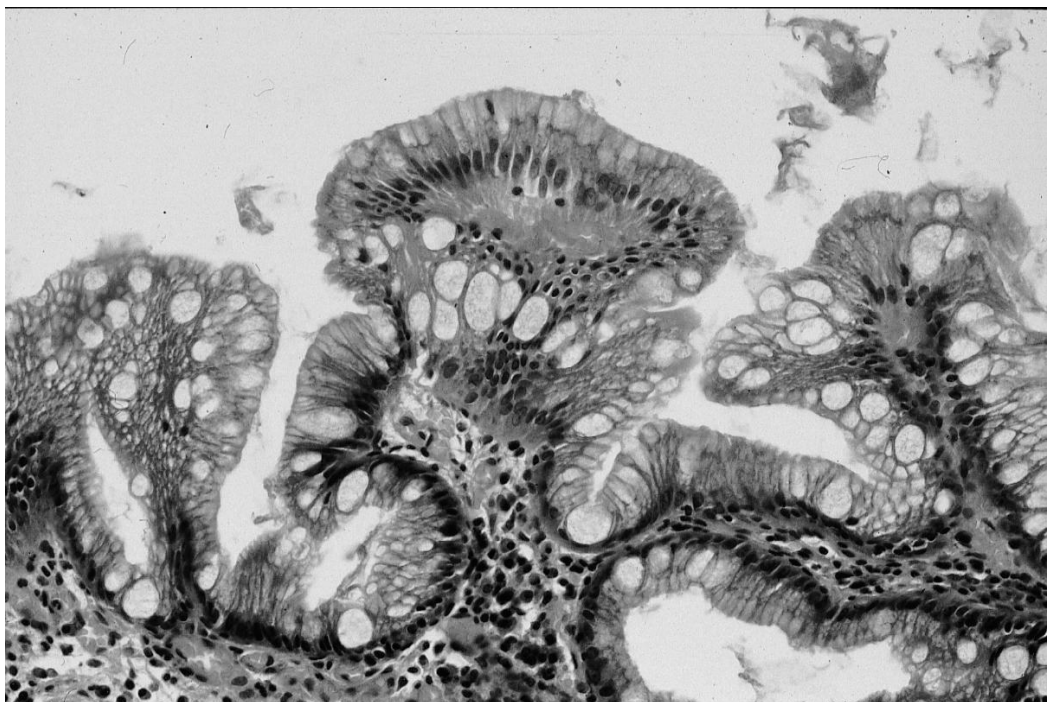
Wochen mit PPI die Patienten weiterhin über Refluxbeschwerden klagen, ist eine endoskopische Untersuchung zur Einteilung des Schweregrades der Erkrankung zu fordern. Im Gegensatz dazu ist es unbedingt nötig, daß Patienten mit Alarmsymptomen sofort endoskopiert werden. Bei Diagnose einer leichten bis mittelschweren Refluxösophagitis durch Endoskopie wird der Patient in der Regel für 4 - 8 Wochen mit der Standarddosis eines PPI (20 mg Omeprazol, 30 mg Lansoprazol, 40 mg Pantopazol oder 20 mg Rabeprazol) behandelt bis zur Symptombefreiheit. Anschließend wird versucht, die Dosis stufenweise soweit zu reduzieren bis der Patient gerade noch symptomfrei ist. Dieses Vorgehen wird als sogenannte 'step down' Therapie im Unterschied zur früher meist praktizierten 'step-up' Therapie bezeichnet, bei welcher die Säuresuppression stufenweise erhöht wurde bis der Patient schließlich beschwerdefrei wurde. Das 'step-down' führt durchschnittlich zu einer kürzeren und effektiveren Behandlung. Bei Persistieren der Refluxsymptome unter der Standarddosis eines PPI oder beim Auftreten eines Rezidivs der Refluxösophagitis unter Therapie wird eine Dosiserhöhung auf die doppelte Standarddosis und meist auch eine Langzeittherapie mit PPI erforderlich (19).

1.5. Definition des Barrett-Ösophagus

Histologisch ist der BE durch metaplastischen Ersatz des Plattenepithels durch Zylinderepithel im distalen Ösophagus charakterisiert. Er gilt heute als Ausheilungsstadium einer langjährigen Refluxösophagitis, wobei es zum Ersatz des ortsständigen Plattenepithels durch Zylinderepithel (Zylinderzellmetaplasie) kommt (43). Metaplasie bedeutet die Umwandlung eines differenzierten Gewebes in ein weniger differenziertes Gewebe nach chronischer Irritation oder als Defektheilung. Epitheliale Dysplasien stellen eine nicht reversible Atypie der Epithelzellen mit Differenzierungsstörungen

des Epithelgewebes dar, sie gelten als fakultative Präkanzerose (34, 43, 61, 69, 72). Bei der Endoskopie sieht man anstelle der normalen weißlichen Ösophagusmukosa flächenhafte rötliche Areale, die makroskopisch wie Magenmukosa aussehen. Die Stammzelle in der Basalzellschicht des Plattenepithels ist die Matrix dieses spezialisierten Zylinderepithels. Der histologische Nachweis gelingt mittels Anfärbung mit Alcianblau (92, Abb. 4).

Abb. 4: Histologisches Bild einer Zylinderzellmetaplasie (BE)



Histologisches Bild des Ösophagus beim Barrett-Syndrom mit Ersatz des normalen Plattenepithels des Ösophagus durch filiformes Zylinderepithel vom intestinalen Typ mit darunterliegenden Krypten und Drüsen (Quelle: Prof. Stolte, Institut für Pathologie, Bayreuth)

Der BE wurde bisher endoskopisch/makroskopisch durch eine minimale Länge der Zylinderepithelauskleidung des distalen Ösophagus von ≥ 3 cm definiert (43, 88). Makroskopisch ist die Identifizierung des gastroösophagealen Überganges schwierig, da der Ösophagus eine sich ständig verändernde dynamische Struktur ist (76). Die Unterscheidung zwischen Barrett-Epithel oder Cardia-Epithel kann letztlich nur der Pathologe

mikroskopisch treffen. Endoskopisch ist der ösophago-gastrale Übergang am Wechsel von ösophagealer zu gastraler Mukosa als die sog. Ora serrata oder ösophagogastrale Schleimhautrosette bzw. der sog. Z-Linie erkennbar.

Die oft beobachteten, endoskopisch früher als harmlose flammenartige Ausläufer der Magenschleimhaut fehlinterpretierten Ösophagusveränderungen werden heute beim histologischen Nachweis von spezialisiertem Zylinderepithel als Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE) bezeichnet, sie enthalten wie der klassische BE, welcher auch zur Unterscheidung vom SSBE als Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE) bezeichnet wird, malignes Potential (43, 69, 71, 77, 89). Der Begriff des Mikro-Barrett-Ösophagus beschreibt Zylinderzellmetaplasien, die mikroskopisch nachgewiesen ohne daß endoskopisch Zylinderepithel oder eine pathologisch verlaufende Epithelgrenze nachweisbar war (71).

Sowohl der LSBE in seiner willkürlich definierten Länge von ≥ 3 cm als auch der SSBE mit einer Länge < 3 cm können sich über eine Dysplasie zu einem Karzinom weiterentwickeln (41). Weston et al. (98) klassifizieren bei ihren Untersuchungen den SSBE auf eine Länge von ≤ 2 cm, Johnston et al. (45) begrenzen den SSBE auf $\leq 2,5$ cm, andere Autoren wie Morales et al. (64) und Spechler et al. (92) haben zur klinischen Charakterisierung des SSBE eine Längenausdehnung von < 3 cm festgelegt. Eine allgemein akzeptierte Definition zur Unterscheidung von SSBE und LSBE fehlt bisher.

Barrett-Metaplasien sollten in einem straffen Management endoskopisch bioptisch kontrolliert werden. Es gibt Forderungen, Barrett-Metaplasien ohne dysplastische Veränderungen prophylaktisch alle 2 Jahre endoskopisch bioptisch zu überwachen (55). Barrett-Metaplasien mit dysplastischen Veränderungen werden in low grade Dysplasien (LGD) und high grade Dysplasien (HGD) unterteilt. Da die Progressionsrate noch weitgehend unbekannt ist, sollen Patienten mit LGD jährlich bis alle 6 Monate

endoskopisch-bioptisch kontrolliert werden (55). Die HGD stellt eine OP-Indikation dar, wenn die Diagnose in einer 2. kurzfristigen endoskopischen Kontrolle am besten durch einen Referenzpathologen bestätigt wird. Dieses Vorgehen wird durch Untersuchungen begründet, die in Operationspräparaten von Patienten mit in Biopsiematerial diagnostizierter HGD in bis 50% der Resektate bereits invasive Karzinome aufwiesen (16, 31).

Um eine ausreichende Sensitivität der bioptischen Diagnostik zu erreichen, sollten Stufenbiopsien mit je 1 PE pro Quadrant pro 2 cm Länge des Barrettsegments erfolgen (53, 55).

Die Rolle des Barrett-Epithels als die Vorläuferläsion des Adenokarzinoms des Ösophagus wird weiterhin gestützt durch molekulare und immunhistochemische Untersuchungen (47, 63). Das mutierte Tumorsuppressorgen p53 kommt bei 30 % der Patienten mit BE ohne Dysplasie oder bei Patienten mit LGD vor und steigt auf 85 – 90 % an bei HGDen und Adenokarzinomen des Ösophagus (47).

Da das Barrett-Epithel eine Präkanzerose für das Adenokarzinom des Ösophagus ist, werden zur Zeit verschiedene Methoden der Lokalthherapie erforscht:

1. Endoskopische Mukosaresektion (EMR; bei lokalisierter unifokaler HGD)
2. Thermische Behandlungsverfahren (bei diffusen Veränderungen oder LGD)
 - 2.1. Argon-Plasma-Koagulation (APC, Ref. 94)
 - 2.2. Laser-Ablation (z.B. NdYAG-Laser)
 - 2.3. photodynamische Therapie (PDT)

In vorliegender Studie wird über Ergebnisse mit der Argon-Plasma-Koagulation bei Patienten ohne Dysplasien berichtet.

2. Patienten und Methodik

2.1. Fragestellung

Der Barrettösophagus (BE) gilt als Komplikation und Folge der GERD. Die pathogenetische Basis ist der saure gastroösophageale Reflux. Als prophylaktische konservative Maßnahme bietet sich symptomatisch eine Säureblockade mittels PPI an (72, 76). Jedoch bildet sich das Barrett-Epithel unter dieser Therapie nicht oder nur unzureichend zurück (72, 76).

Endoskopisch-bioptische Überwachungsprogramme zeigen bisher keinen vertretbaren Nutzen für die Patienten mit BE, welche nur mit PPI behandelt werden (61, 63). Die Forderung nach effizienten Behandlungsmethoden zur kompletten Beseitigung des BE wird deutlich.

Aufgabe und Zielstellung dieser prospektiven Studie ist, die Effektivität der endoskopischen APC in Kombination mit hochdosiertem Omeprazol zur Entfernung des Barrett-Epithel zu untersuchen.

2.2. Patientenkollektiv

Die Patienten wurden konsekutiv aus dem Routine-Untersuchungsgut der Gastroenterologischen Fachpraxis Dr. med. Heinrich Schulz in Bremen rekrutiert.

Wenn die Einschlusskriterien erfüllt waren, willigten die Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mit einem Patienteninformationsblatt schriftlich ein.

Alle Patienten füllten einen standardisierten Anamnesebogen aus (siehe Tab. 2). Die Vollständigkeit der Angaben bzw. die Ergänzung erfolgte durch den Verfasser dieser Arbeit.

Tabelle 2: Anamnesebogen

Anamnesebogen

Zuname, Vorname:

Geburtsdatum:

Postleitzahl, Wohnort, Straße, Hausnummer:

Telefon:

Beruf:

Krankenkasse:

Überweisender Arzt, Anschrift:

1. Sind Sie schwanger? ja nein

2. Letzte Röntgenaufnahme: _____

3. Neigen Sie zu Nachblutungen? ja weiß ich nicht nein

4. Sind Sie allergisch? ja weiß ich nicht nein

wenn ja, gegen welche Stoffe? _____

5. Litten oder leiden Sie unter folgenden Erkrankungen?

Herzerkrankungen? ja weiß ich nicht nein

Hoher Blutdruck? ja weiß ich nicht nein

Niedriger Blutdruck? ja weiß ich nicht nein

Asthma bronchiale? Tuberkulose? ja weiß ich nicht nein

Gelbsucht? Hepatitis? ja weiß ich nicht nein

Zuckerkrankheit? ja weiß ich nicht nein

Nierenerkrankung? ja weiß ich nicht nein

Rheumatische Erkrankung? ja weiß ich nicht nein

6. Nehmen Sie Medikamente? ja nein

wenn ja, welche? Dosierung? _____

7. AIDS-Test positiv negativ

8. Hepatitis B Antigen positiv ja nein

9. Sonstiges? _____

Berücksichtigung fanden folgende Ein- und Ausschlußkriterien.

1. Einschlußkriterien:

- a.) männliche und weibliche ambulante Patienten ≥ 18 Jahre, ≤ 80 Jahre
- b.) gastroösophageale Refluxsymptomatik über mindestens 12 Monate bzw. über mindestens 12 Monate rezidivierend
- c.) endoskopisch-bioptische Sicherung eines Barrettösophagus
- d.) Vorliegen eines vom Patienten ausgefüllten kompletten Anamnesebogens
- e.) Vorliegen einer unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung des Patienten vor Studienbeginn

2. Ausschlußkriterien:

- a.) männliche und weibliche ambulante Patienten < 18 Jahre, > 80 Jahre
- b.) gastroösophageale Refluxsymptomatik von weniger als 12 Monaten bzw. rezidivierend über einen kürzeren Zeitraum als 12 Monate
- c.) Patienten mit gastroösophagealer Refluxsymptomatik ohne endoskopisch-bioptische Sicherung eines BE
- d.) Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft während der Studie planen und stillende Frauen
- e.) Schwerwiegende Erkrankungen, die den Patienten während der Studie gefährden oder die Studienergebnisse oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten (z.B. Patienten unter oraler Antikoagulation, bekannte Malignome, Herzinsuffizienz NYHA III und IV)
- f.) Histologischer Nachweis einer high-grade Dysplasie

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden als unbedenklich bewertet. Es wurden konsekutiv alle Patienten therapiert, die nach histologischer Sicherung des BE mit der Anwendung dieses neuen Verfahrens einverstanden waren.

2.3. Endoskopische Untersuchungen

In der Indexendoskopie wurde die makroskopische Ausdehnung des Barrett-Epithels bestimmt. Dazu erfolgte die Messung der Strecke zwischen dem proximalen Punkt des makroskopisch sichtbaren Zylinderepithels und dem proximalen Ende der Magenfalte, als Bezugspunkt des Abstandes von den Schneidezähnen. Die Refluxösophagitis wurde, soweit vorhanden, nach Savary und Miller klassifiziert (85).

Um die Ausdehnung des Zylinderepithels genau zu bestimmen, wurden bei jedem Patienten in Anlehnung an Levine et al. (55) die Biopsien nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt:

- a) Pro 2 cm Längenausdehnung des endoskopisch sichtbaren Zylinderepithels wurden 4 PE (1 PE pro Quadrant) entnommen.
- b) Zusätzlich sind aus Zylinderepithelzungen 1-2 PE je nach Länge entnommen worden.

Es wurde eine Biopsie-Zange mit einem Öffnungs-Durchmesser von 7 mm (MTW Endoskopie, Wesel, Germany) für die Schleimhaut-Biopsien verwendet. Dieses Biopsie-Schema wurde vor Therapie, nach Abschluß der APC und bei den halbjährlichen endoskopischen Kontrollen beibehalten.

Da die Refluxkrankheit häufig mit einer axialen Hiatushernie assoziiert ist, war bei der Bestimmung der Längenausdehnung des mit Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagussegmentes zu berücksichtigen, wo die Hernie endet und die Speiseröhre beginnt. Dieser Übergang wurde mit dem Ende der Magenfalten definiert.

2.4. Klassifikationen der Refluxösophagitis

2.4.1. Klassifikation der Refluxkrankheit nach Savary und Miller

Bei einem Teil der Patienten mit GERD ist eine Refluxösophagitis endoskopisch nachweisbar, diese ist durch pathologische Mukosaläsionen in

der Speiseröhre definiert. Auch heute ist die Klassifikation nach Savary und Miller noch die meist verwandte Klassifikation zur Beschreibung des Schweregrades der Ösophagitis bei einer GERD (85).

Man unterscheidet nach Savary und Miller:

Grad



- 0** Keine refluxbedingten Schäden; normale Schleimhaut mit feinmaschigem Gefäßnetz (Abbildung 5, aufgenommen mit Pentax Videogastroskop EG3130, Quelle Prof. E. Bayerdörffer)
- I** Isolierte, erosive Epitheldefekte im Pattenepithel nahe der Epithelgrenze (Z-Linie)(Abb. 6a)
- II** Längsgestellte, nach proximal sich ausbreitende Erosionen mit und ohne Fibrinbelag (Abb. 6b)
- III** Konfluierende Läsionen mit longitudinaler und ringförmiger Ausbreitung im Ösophagus (Abb. 6c)
- IV** Komplikationen der Refluxkrankheit: Ulkus, peptische Stenose Zylinderepithelmetaplasie (siehe Abb. 8b und 8c)

Abb. 5: Endoskopischer Normalbefund des gastro-ösophagealen Übergangs

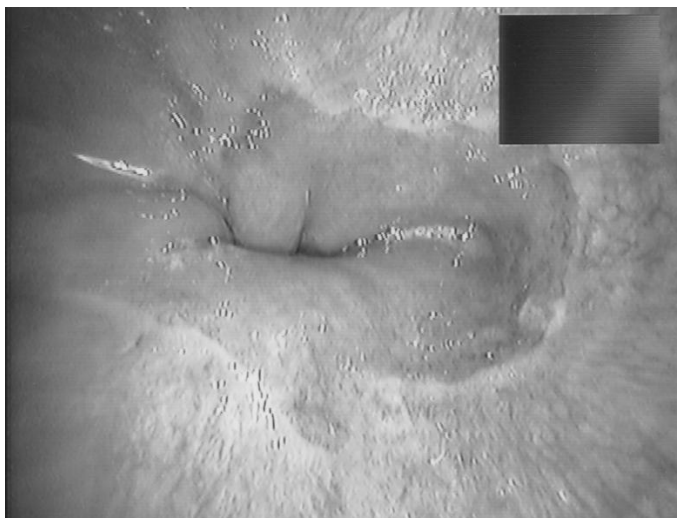
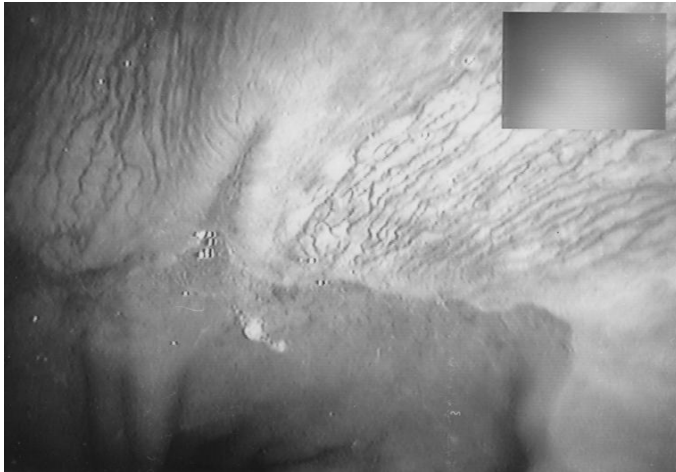
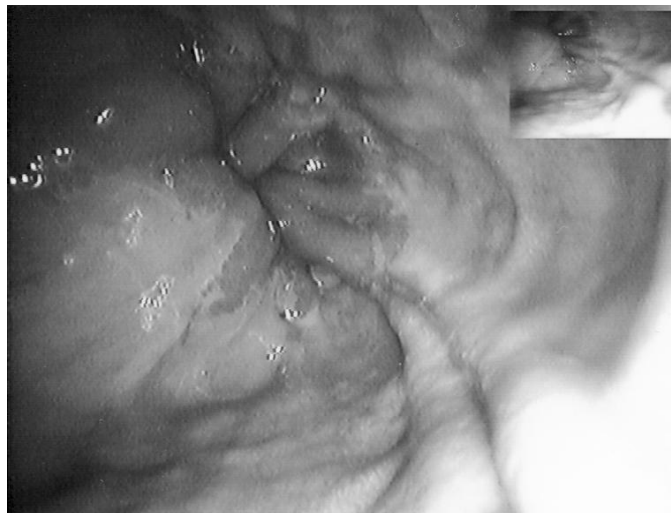


Abb. 6a: Stadium I der Refluxösophagitis nach Savary-Miller



Der gezeigte endoskopische Befund entspricht dem Stadium A der Los Angeles Klassifikation und dem Stadium M₀U₀S₀E₁ der MUSE-Klassifikation.

Abb. 6b: Stadium II der Refluxösophagitis nach Savary-Miller



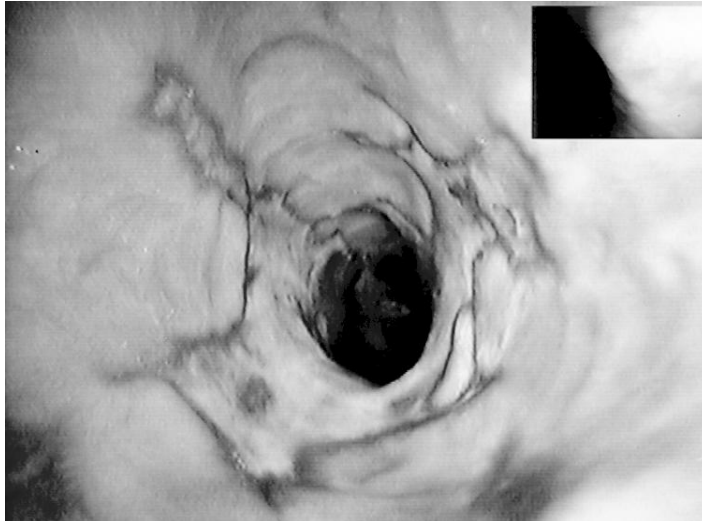
Der gezeigte endoskopische Befund entspricht dem Stadium B der Los Angeles Klassifikation und dem Stadium M₀U₀S₀E₁ der MUSE-Klassifikation.

2.4.2. MUSE-Klassifikation

Die MUSE-Klassifikation (3, Abb. 7) beurteilt als wesentlichen Unterschied zu allen anderen Klassifikationen der Refluxösophagitis auch graduell den Schweregrad der Metaplasie von M₀ = fehlend, über M₁ = geringfügig mit dem Auftreten von metaplastischen Inseln, bis M₂ = schwer mit zirkumferen-

tiell auftretenden Metaplasien.

Abb. 6c: Stadium III der Refluxösophagitis nach Savary-Miller



Der gezeigte endoskopische Befund entspricht dem Stadium D der Los Angeles Klassifikation und dem Stadium $M_1^*U_1^+S_0E_2$ der MUSE-Klassifikation.

*Im Bereich des gastro-ösophagealen Übergang wurden bei diesem Patienten Areale mit Barrettepithel nachgewiesen, was auf der endoskopischen Aufnahme nicht erkennbar ist.

+Fraglich bestehen bei diesem Patienten wahrscheinlich stellenweise Ulzera, was sich endoskopisch niemals sicher von oberflächlichen Erosionen differenzieren läßt.

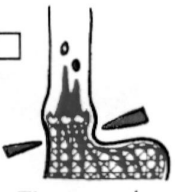


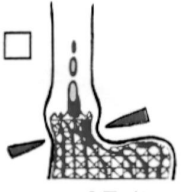
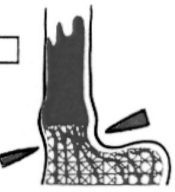
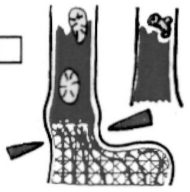
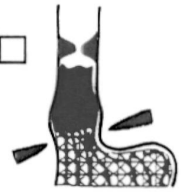
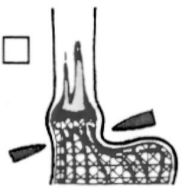
Ferner wird das Vorhandensein eines Ulkus unter den erosiven Defekten beurteilt. Das Fehlen eines Ulkus ist als Stadium U0 definiert, bei Nachweis von einem Ulkus erfolgt Einteilung in das Stadium U1, bei 2 und mehreren Ulzera oder konfluierender Ulzeration wird das Stadium U2 erreicht.

Bei fehlender Striktur erfolgt Einteilung in das Stadium S0, ist eine geringfügige Striktur vorhanden, die aber die Passage mit einem Standardfiberendoskop mit ca. 9 mm Durchmesser noch erlaubt, ist der Schweregrad der Striktur S1 erreicht, im Stadium S2 ist eine Stenose von ≤ 9 mm mit einem Standardfiberendoskop nicht mehr passierbar.

Beim fehlenden Nachweis von Erosionen spricht man vom Stadium E0, im Stadium E1 sind nur auf den Faltenkämmen Erosionen zu finden. Konfluierende Erosionen, die auch in den Faltentälern auftreten, werden mit

dem Stadium E2 beschrieben. Es erfolgt zusätzlich Berücksichtigung, ob eine Hiatushernie vorhanden ist (3).

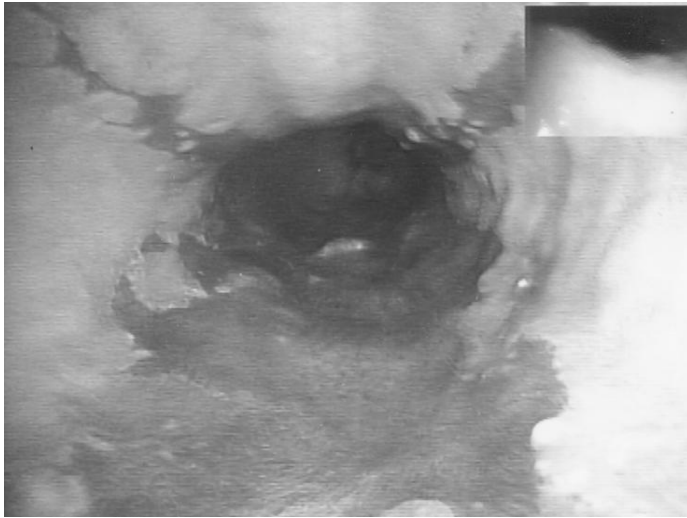
Abb. 7: MUSE-Klassifikation nach Armstrong et al. (3)

		Metaplasie	Ulcus	Striktur	Erosion
SCHWEREGRAD	0. fehlend	M₀ <input type="checkbox"/> fehlend	U₀ <input type="checkbox"/> fehlend	S₀ <input type="checkbox"/> fehlend	E₀ <input type="checkbox"/> fehlend
	1. geringfügig	M₁ <input type="checkbox"/>  Finger +/- Inseln	U₁ <input type="checkbox"/>  1 Ulcus	S₁ <input type="checkbox"/>  > 9 mm mit Standard-Fiberendoskop passierbar	E₁ <input type="checkbox"/>  nur auf Falten- kämmen
	2. schwer	M₂ <input type="checkbox"/>  zirkumferentiell	U₂ <input type="checkbox"/>  ≥ 2 Ulcera oder konfluierende Ulceration	S₂ <input type="checkbox"/>  ≤ 9 mm mit Standard-Fiberendoskop nicht passierbar	E₂ <input type="checkbox"/>  konfluierend (auch in Falten- tälern)
		Hiatushernie ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			

2.4.3. Los Angeles Klassifikation

1994 wurde auf dem Weltkongreß der Gastroenterologen in Los Angeles eine neue endoskopische Klassifikation zur Einteilung des Schweregrades der gastroösophagealen Refluxkrankheit vorgestellt (3). Der Schwerpunkt der Los Angeles Klassifikation (LA-Klassifikation) liegt auf der Beurteilung der

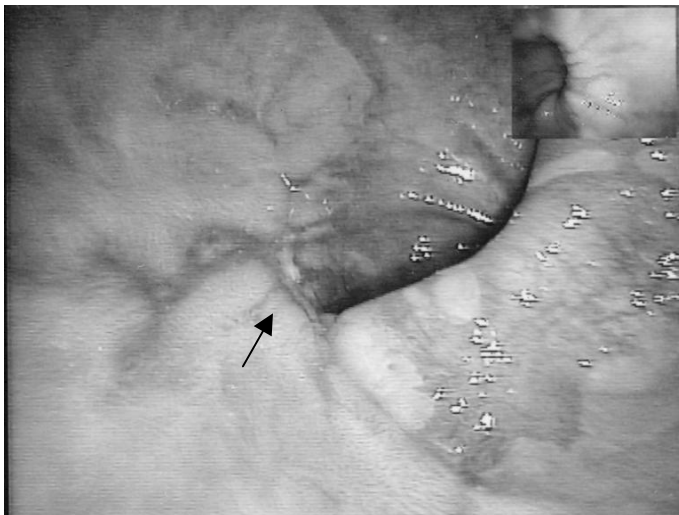
Abb. 8a: Stadium IV der Refluxösophagitis nach Savary-Miller



Diese endoskopische Aufnahme zeigt einen ausgeprägten Befund von Barrettspithel im distalen Ösophagus. Die Cardia ist in der Ferne erkennbar, d.h. der Befund einer Zylinderzellmetaplasie erstreckt sich über eine Länge von ca. 6 cm bei diesem Patienten. Bei ausgeprägten Befunden wie diesem läßt sich bereits anhand des endoskopischen Eindrucks mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit sagen, daß es sich um Barrettepithel handelt, während bei geringer ausgedehnten Befunden in der Regel der histologische Befund abgewartet werden muß.

Dieser Befund entspricht einem Stadium $M_2U_0S_0E_0$ der MUSE-Klassifikation. In der Los Angeles Klassifikation ist dieses Stadium der Refluxkrankheit nicht berücksichtigt.

Abb. 8b: Stadium IV der Refluxösophagitis nach Savary-Miller



Diese endoskopische Aufnahme zeigt eine Striktur des Ösophagus im Bereich gastroösophagealen Epithelübergangs. Die Engstelle besitzt eine Weite von ca. 4 – 5 mm und war mit dem Standard-Endoskop (\varnothing 9.8 mm) nicht passierbar. Ferner ist im Bereich der Engstellung ein Ulkus zu erkennen.

Dieser Befund entspricht einem Stadium $M_1U_1S_2E_2$ der MUSE-Klassifikation. In der Los Angeles Klassifikation ist dieses Stadium der Refluxkrankheit nicht berücksichtigt.

Ausdehnung der Schleimhautläsionen in Schweregrad A, B, C und D (siehe Abb. 6a-c).

Tab. 3: Stadieneinteilung der LA-Klassifikation der GERD (3):

Schweregrad A:	Eine oder mehrere Schleimhautläsionen, begrenzt auf die Schleimhautfalten, jede Läsion nicht länger als 5 mm
----------------	--

Schweregrad B:	Mindestens eine Schleimhautläsion ist mehr als 5 mm lang, begrenzt auf die Mukosa, aber es besteht keine Verbindung zwischen den Spitzen von zwei Schleimhautfalten
----------------	---

Schweregrad C:	Mindestens eine Schleimhautläsion konfluiert mit den Spitzen von zwei oder mehr Schleimhautfalten, die mindestens 25% aber weniger als 75% der Zirkumferenz ausmachen.
----------------	--

Schweregrad D:	Zirkumferent umlaufende Schleimhautläsionen, die mehr als 75% der Zirkumferenz erfassen.
----------------	--

2.5. Langzeit-pH-Metrie und Manometrie

Die Langzeit-pH-Metrie kann ergänzend in der Diagnostik und der Therapiekontrolle der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit eingesetzt werden (43, 83). Die Untersuchung ist heute als ambulante 24-h-pH-Metrie verfügbar. In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde bei allen Patienten vor Beginn der Ablationstherapie die pH-Metrie und die Ösophagus-Manometrie durchgeführt. Bei den Patienten, die nach Abschluß der Therapie unter 20 mg

Omeprazol noch subjektiv über gastroösophageale Refluxbeschwerden klagten oder erneut eine erosive Ösophagitis nachweisbar war, erfolgten eine weitere pH-Metrie sowie Ösophagus-Manometrie.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde die Langzeit-pH-Metrie mit dem Gastrographen von Fresenius ambulant durchgeführt, das heißt, der Patient konnte mit der transnasalen Magensonde und dem umgehängten Gastrographen seine tägliche Arbeit verrichten, und er mußte nicht stationär überwacht werden. Eine Auswertung der pH-Metrie-Daten erfolgte nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Als Elektrode verwendet der Gastrograph Magensonden mit eingebauter Referenz, so daß keine Körperoberflächenreferenz benötigt wird. Die Belästigung des Patienten wird dabei niedrig gehalten. Der Gastrograph ist ein System, in das Meß- und Speichereinheit, Auswertungscomputer und Drucker integriert sind.

Einen Beitrag zur Klärung von Störungen der Funktionsabläufe in der Speiseröhre und am Übergang zum Magen gibt die Untersuchung der Druckverhältnisse in der Speiseröhre (Manometrie). Die Manometrie kann zur Klärung des Pathomechanismus der Refluxkrankheit beitragen. Ursächlich sind drei Mechanismen bekannt. Ein niedriger Druck am unteren Speiseröhrensphinkter wie auch eine zu kurze Länge der Druckzone fördern den Reflux. Zum anderen kann in der Speiseröhre eine Störung der Peristaltik bestehen (Hypoperistaltik), die eine veränderte Reinigungsfunktion (Clearance) des Ösophagus erzeugt. Als dritter Pathomechanismus wird ein nicht zeitgerechtes (nicht mit einem Schluckakt verbundenes) Relaxieren des unteren Ösophagussphinkters manometrisch gemessen und mit einem Refluxereignis korreliert (59).

In vorliegender Arbeit diente die Langzeit-pH-Metrie lediglich dem Nachweis eines pathologischen Säurerefluxes gemessen an der Fraktionszeit.

2.6. Histologische Untersuchung

Die histopathologische Untersuchung der Biopsate erfolgte im Institut für Pathologie in Bayreuth durch Prof. Dr. M. Stolte zur Bewertung des Plattenepithels des Ösophagus und zur Bewertung des Barrett-Epithels.

Unter Verwendung von HE-Färbung und Alcian-Blau-Färbung erfolgte die histologische Differenzierung der Biopsate (siehe Abb. 4).

Die histologische Diagnose des Barrett-Epithels wurde nur gestellt, wenn das spezielle intestinale Zylinderepithel nachgewiesen wurde (35, 36, 84). Diese Schleimhaut ist flacher als die normale Schleimhaut und beinhaltet nur einige wenige Schleimdrüsen, PAS-Alcianblau-positive Becherzellen und Zylinderepithel an der Basis, aber im Gegensatz zur kompletten intestinalen Metaplasie keine Enterozyten.

Nach Stolte (35, 36, 60) wird die intestinale Metaplasie in 3 Typen unterteilt:

1. Die inkomplette Metaplasie mit Ersatz einzelner foveolärer Epithelien durch Becherzellen.
2. Die komplette intestinale Metaplasie mit Ersatz der Magenoberflächenepithelien durch Enterozyten und Becherzellen und mit Ausbildung von Zotten und Krypten.
3. Die enterokolische Metaplasie mit Ersatz der foveolären Epithelien durch Becherzellen vom Typ der Dickdarmschleimhaut mit entsprechender colontypischer Schleimproduktion (Sulfomuzine).

Eine komplette intestinale Metaplasie der Kardia oder normale oder entzündlich veränderte Kardia-, Fundus- oder Korpusschleimhaut wird nicht als Barrett-Mukosa klassifiziert.

2.7. Technik der Argon-Plasma-Koagulation

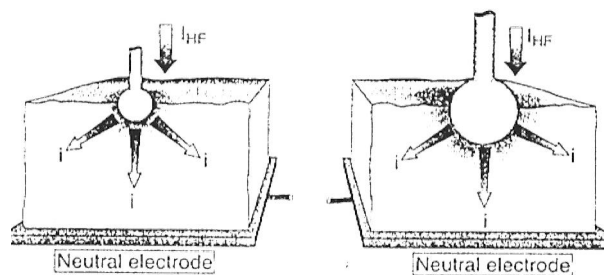
Medikamentöse und chirurgische Behandlung der GERD versagten bisher bei dem Versuch, eine komplette Regression des nichtdysplastischen Barrett-Epithels zu erreichen (27), eine Dauertherapie mit hochdosiertem PPI führt nur zu einer partiellen Remission (20, 36, 76, 82). Thermo-ablative Verfahren zur Beseitigung der Präkanzerose Barrett-Epithel sind eine äußerst suggestive Maßnahme, die zur Zeit intensiv in Interventionsstudien untersucht werden. Erfolgversprechend klingen die Ergebnisse der Thermo-Ablation des BE durch APC in Kombination mit hochdosierten PPI zur Schleimhautregeneration, jedoch ist die Anzahl bislang behandelter Patienten sowie die Nachuntersuchungszeiten, die bisher publiziert wurden, zu gering, um eine abschließende Bewertung der Methodik vorzunehmen (21, 46, 50, 66).

Die APC gehört zu den Verfahren der monopolaren, endoskopischen Hochfrequenzchirurgie, wobei die elektrische Energie durch ionisiertes und elektrisch leitfähiges, gasförmiges Argon (= Argon-Plasma) auf die Zielstruktur übertragen wird (29). Im Gegensatz zur herkömmlichen Hochfrequenzchirurgie wird die Energie durch ionisiertes Argon-Gas berührungslos mit einem hell leuchtenden Lichtbogen auf das Gewebe übertragen (29). Es bestehen keine physikalischen Gemeinsamkeiten mit einem Laser. Die Applikation der Energie erfolgt hier nicht nach den Gesetzen der Optik, wie beim Laser, sondern entsprechend den Gesetzen der elektrischen Felder in Form elektrischer Lichtbögen.

Die APC verursacht chronologisch eine Devitalisierung, Koagulation und Exsikkation des Gewebes, wobei die Eindringtiefe dieser thermischen Effekte gut einstellbar ist und durch das physikalische Prinzip bedingt, aber abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, sehr gleichmäßig erfolgen kann. Die Eindringtiefe kann durch die Begrenzung der Hochfrequenz-Leistung und Applikationsdauer sowie in geringem Maße auch durch den Gasfluß

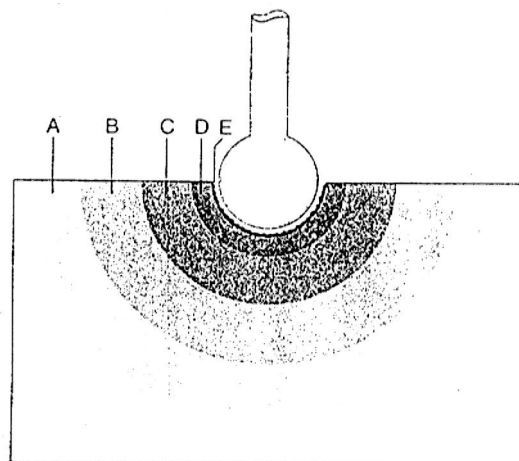
determiniert werden. Eine die Applikatorspitze einhüllende Argon-Plasma-Wolke verhindert Karbonisations- und Vaporisationseffekte am Gewebe (Abb. 10 und 11 aus Farin und Grund, Ref. 29). Die Tiefe der Gewebeerstörung ist begrenzt auf 2-3 mm.

Abb. 9: Schematische Darstellung der Koagulationssonde



Die Koagulationstiefe der Elektrode d ist eine Funktion der effektiven Kontaktfläche (A_{eff}) zwischen der Elektrode und Gewebe bei gleicher Stromflußdauer (Δt).

Abb. 10: Schematische Darstellung eines typischen Temperaturprofils während einer monopolen Koagulation



A: Zone reversibler Zellschädigung, B: Zone irreversibler Zellschädigung (Devitalisation), C: Koagulationszone, D: Desikkationszone, E: Karbonisationszone

Die Vorteile der APC liegen in der einfachen Handhabung, dem geringen Aufwand, den niedrigen Kosten und der ambulanten Durchführbarkeit. Die Komplikationsrate ist sehr niedrig, so ist die Perforationsrate äußerst gering (29). Selten treten leichte Ösophagusstrikturen und ein Wandödem auf.

Nachteilig ist die Tatsache, daß bei größeren Ausdehnungen des Barrett-Epithels mehrere Behandlungen erforderlich sind.

Unter intravenöser Sedierung mit Midazolam (10-20 mg) erfolgte mit dem Argonbeamer ERBOTOM ICC200 (Erbe Medizintechnik, Tübingen, Deutschland) die Ablation der Barrett-Epithel-Zonen.

In vorliegender Arbeit wurde ein Gasfluß von 2 l Argon/min mit einer Leistung von 90 Watt benutzt. Die Ablation wurde an der gastroösophagealen Übergangszone begonnen und streifenförmig bis zur proximalen (oralen) Begrenzung weitergeführt. In Abhängigkeit von der Ausdehnung der Barrett-Segmente war es das Ziel, einen Abschnitt von 4 cm in einer einzigen Sitzung in einer Zeit von 30 Minuten zu entfernen (Abb. 11).

Abb. 11: Endoskopische Aufnahme der Katheterspitze zur Koagulation



Der blaue APC-Plastikkatheter besitzt eine schwarze Metallspitze. Im Vordergrund ist ein bereits koaguliertes Schleimhautareal zu erkennen.

Längere Abschnitte benötigten 2 oder mehrere Sitzungen. Vereinzelt kleine zurückgebliebene Inseln von Zylinderepithel wurden in einer abschließenden Therapiesitzung entfernt. Die Behandlung erfolgte in Abständen von zwei Wochen, in einigen Fällen auch drei Wochen bis zur kompletten Reepithelisierung der betroffenen Ösophagusabschnitte mit Plattenepithel. Während der gesamten APC-Therapie erfolgte bei allen Patienten eine maximale Säurehemmung mit 3 x 40 mg Omeprazol tgl. bis einschließlich der endoskopischen Kontrolle nach der letzten Therapiesitzung, bei welcher eine komplette Reepithelialisierung dokumentiert wurde.

2.8. Nachbeobachtung der Patienten

Nach Erreichen des Behandlungsziels, der kompletten Barrett-Epithel-Ablation und einer anschließenden Auswaschungsperiode von einer Woche, erfolgte eine Manometrie (Syntetics Medical, Schweden) und eine 24 h pH-Metrie (Gastrograph Mark III, Fresenius, Germany) unter 40 mg Omeprazol. Auf der Grundlage der Ergebnisse der pH-Metrie wurde die Omeprazol-Dosis auf 20 bzw. 40 mg Erhaltungsdosis täglich festgelegt. Bei Patienten, deren Gesamtrefluxzeit in 24 Stunden ($\text{pH} < 4$) unter 7 % lag, wurde die Omeprazoldosis auf 20 mg täglich reduziert. Patienten, die in der 24h-pH-Metrie eine Gesamtrefluxzeit von mehr als 7 % aufwiesen oder über persistierende Refluxsymptome klagten, erhielten auch weiterhin 40 mg Omeprazol.

Endoskopische Kontrolluntersuchungen wurden sechs Monate nach APC-Therapie und dann in einjährigen Intervallen durchgeführt. Bei jeder endoskopischen Kontrolle erfolgten Probeentnahmen in vier Quadranten ($n = 6-18$) im Intervall von 2 cm, abhängig von der vorbehandelten Länge der Barrett-Mukosa, in den ehemaligen Regionen des Barrett-Epithels, abhängig von der Anfangsausdehnung des Barrett-Epithels mit anschließender histologischer Aufarbeitung.

2.9. Statistische Auswertung

Eine logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluß verschiedener erfaßter Faktoren auf das Rezidivieren von Barrettepithel zu analysieren (die Vorbereitung der Daten für die statistische Auswertung erfolgte durch den Verfasser der Arbeit).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Die Patienten dieser prospektiven Studie wurden ambulant in der Gastroenterologischen Schwerpunktpraxis Dr. med. Heinrich Schulz in Bremen im Zeitraum von Januar 1994 bis einschließlich März 1998 rekrutiert und therapiert. 73 Patienten mit histologisch gesichertem Barrett-Epithel (n= 73; 45 Männer und 28 Frauen), die aus Bremen oder Umgebung mit gastroösophagealen Refluxsymptomen kamen, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Der Altersmedian lag bei 55 Jahren (28 bis 77 Jahre). Alle Patienten berichteten über leichte bis mittel-schwere Symptome eines gastroösophagealen Refluxes, die bereits mehr als ein Jahr bestanden oder über mindestens den gleichen Zeitraum rezidierten.

Tab. 4: Geschlechtsverteilung der Patienten

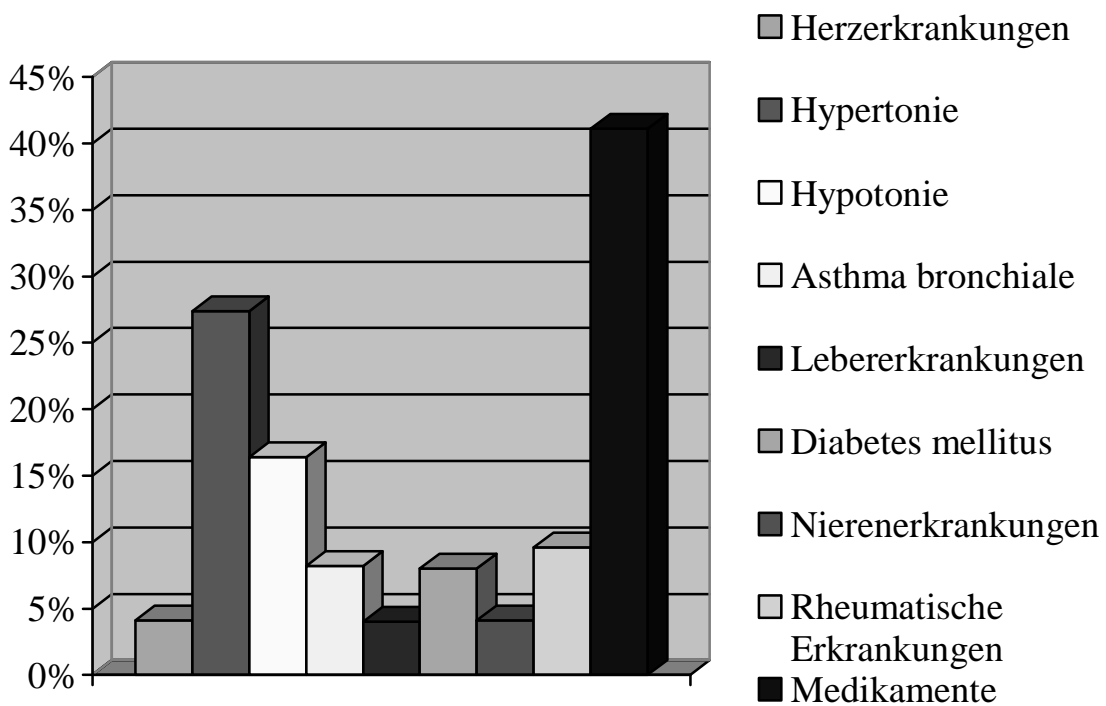
	Absolutzahl	Angaben in %
Frauen	28	38,4
Männer	45	61,6

Durch anamnestische Erhebungen mittels standardisiertem Anamnesebogen wurden bei 3 Patienten (4,1%) Herzerkrankungen, bei 20 Patienten (27,4%)

Hypertonie, bei 12 Patienten (16,4%) Hypotonie, bei 6 Patienten (8,2%) Asthma bronchiale, bei 3 Patienten (4,1%) Lebererkrankungen, bei 6 Patienten (8,2%) Diabetes mellitus, bei 3 Patienten (4,1%) Nierenerkrankungen, bei 7 Patienten (9,6%) rheumatische Erkrankungen als Begleiterkrankungen erfaßt. 30 Patienten (41,1%) gaben eine regelmäßige Medikamenteneinnahme an (Abb. 12).

Abb. 12: Begleiterkrankungen der Patienten - Daten des Anamnesebogens

Herzerkrankungen (n = 3)	4,1%
Hypertonie (n = 20)	27,4%
Hypotonie (n = 12)	16,4%
Asthma bronchiale (n = 6)	8,2%
Lebererkrankungen (n = 3)	4,1%
Diabetes mellitus (n = 6)	8,2%
Nierenerkrankungen (n = 3)	4,1%
Rheumatische Erkrankungen (n = 7)	9,6%
Dauerhafte Einnahme von Medikamente (n = 30)	41,1%



3.2. Endoskopische Untersuchungen

Endoskopisch wurde die Länge des Barrett-Epithels erfaßt. Es wurden Ausdehnungen des Barrett-Epithels von der Kardial nach proximal von 1 cm bis 12 cm festgestellt, der Median lag bei 4 cm. Während bei 17 Patienten (23,3 %) ein SSBE (≤ 2 cm) gefunden wurde, ließ sich bei 56 Patienten (76,7 %) ein LSBE (> 2 cm) feststellen.

Bei keinem dieser Patienten wurde eine Dysplasie des Barrett-Epithels festgestellt. Bei 3 Patienten (4,1 %) waren Ulzerationen im Barrett-Epithel, ein sogenanntes Barrett-Ulkus, nachweisbar. Hier wurde die Ablation mit APC erst nach Abheilung des Ulkus unter hochdosierter Omeprazol-Medikation durchgeführt.

Tab. 5: Anzahl der Patienten mit SSBE (≤ 2 cm) und mit LSBE (> 2 cm)

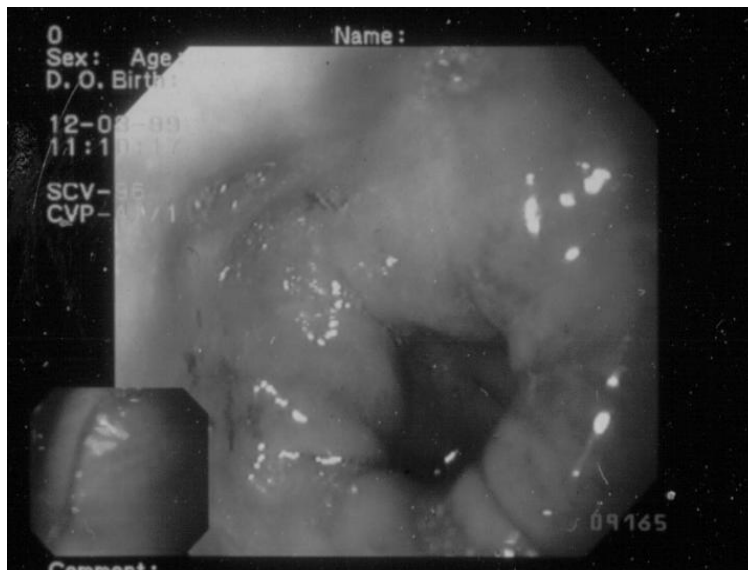
	Absolutzahl	Angaben in Prozent
SSBE	17	23,3%
LSBE	56	76,7%

3.3. Ergebnisse der Argon-Plasma-Koagulation

Bei 70 Patienten, die ihre Therapie bis zum Ende durchführten, wurden im Median 2 APC-Therapiesitzungen (Bereich 1-5) durchgeführt (Abb 13a-c).

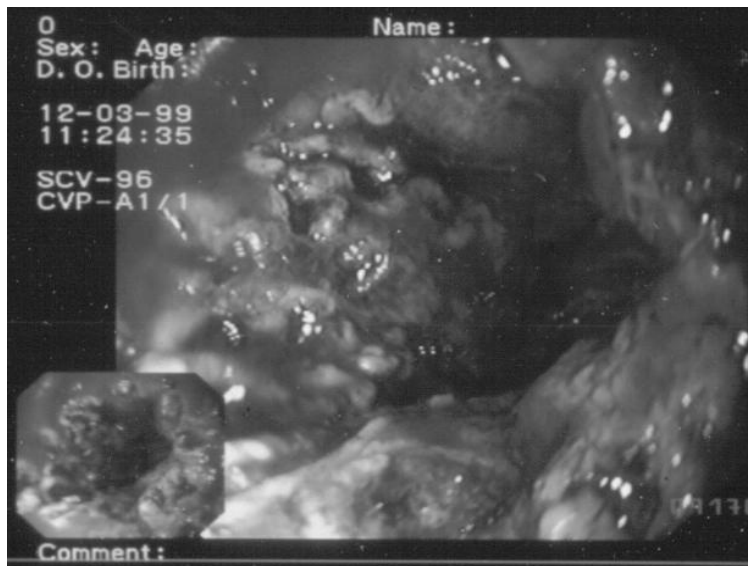
Eine komplette endoskopisch und histologisch gesicherte Schleimhautregeneration konnte bei 69 von 70 Patienten (98,6 %) nach durchschnittlich 6 Wochen (1 bis 24 Wochen) erzielt werden.

Abb. 13a: Endoskopische Aufnahme des Status vor APC-Therapie



Der endoskopische Befund zeigte eine kleine axiale Hiatushernie mit anschließendem ca. 3 cm langen Segment mit Barrettmukosa. In diesem Segment sind einige kleine, wahrscheinlich mechanisch induzierte akute Erosionen ohne Fibrinbelag erkennbar.

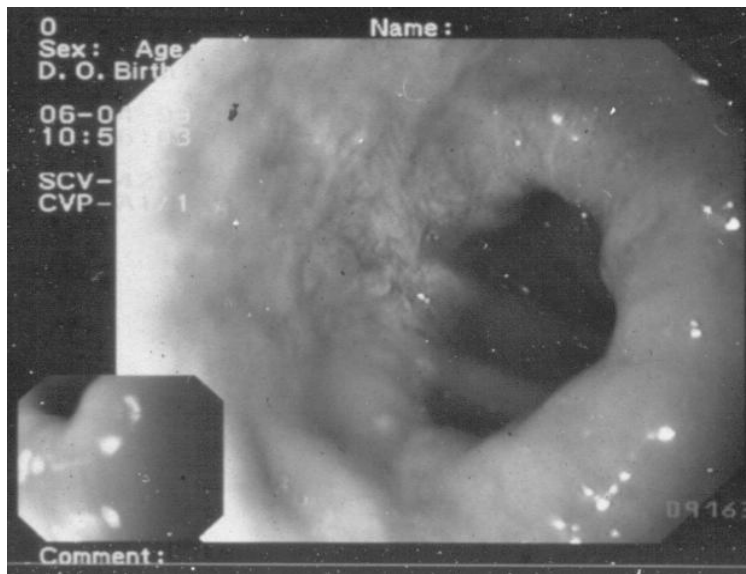
Abb. 13b: Endoskopische Aufnahme bei Ende der APC-Therapiesitzung



Das gesamte Areal des in Abb. 13a sichtbaren Barrettepithels wurde in einer Therapiesitzung von 15 min Dauer koaguliert.

Bei 1 Patienten führten 3 APC zu einer Verminderung der Längenausdehnung des Barrett-Epithels von 8 cm auf 2 cm. Nach 1 Jahr Säuresuppression mit

Abb. 13c: Endoskopische Aufnahme nach 3-wöchiger Heilungsphase



Drei Wochen nach dem Therapieende hat sich unter Säuresuppression mit tgl. 3 x 40 mg Omeprazol (Antra 40 mups^R) im gesamten zuvor mit Zylinderzellmetaplasie ausgekleidetem Areal neues Plattenepithel in dünner Schicht gebildet.

Tab. 6: Schleimhautregeneration nach APC

Komplette Schleimhautregeneration	69 Patienten	98,6%
Inkomplette Schleimhautregeneration	1 Patient	1,4%

Omeprazol (40 mg/tgl.) war in der Kontroll-Endoskopie ein histologisch bestätigtes Barrett-Segment von nur noch 2 cm nachweisbar. Nach Durchführung von 3 weiteren APC-Behandlungen konnte bei diesem Patienten eine Plattenepithelregeneration mit einer kleinen Restinsel von Barrett-Epithel, welches aber keine Dysplasien aufwies, erreicht werden (Tab. 6).

28 der 73 Patienten (38,4 %) beschrieben milde retrosternale Schmerzen oder Odynophagie in den ersten 1 - 3 Tagen nach der ersten APC (Tab. 7). Diese Beschwerden waren durch die hochdosierte Säure-Suppression, ergänzt durch milde Analgesie mit Tramadolol in einigen Fällen, problemlos beherrschbar.

3 Patienten (4,3 %) wiesen eine leichte Striktur des distalen Ösophagus nach 10, 13 und 16 Monaten auf. Diese konnte durch einmalige Bougierung mit dem Bougierset nach Savary beseitigt werden. Weitere nennenswerte Komplikationen, die im Zusammenhang mit der APC zu sehen sind, traten nicht auf.

Tab. 7: Beschwerden nach erster APC

Beschwerdesymptomatik	28 Patienten	38,4%
Beschwerdefreiheit	45 Patienten	61,6%

Drei Patienten haben die Behandlung nach der ersten APC-Therapiesitzung abgebrochen und sind aus der Nachbeobachtung ausgeschieden, wobei 2 Patienten noch leben und 1 Patient vier Wochen nach der ersten APC einen Myokardinfarkt erlitten hatte. Diese drei Patienten wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

3.4. Nachbeobachtung

Von diesen 70 Patienten nahmen 66 an dem weiteren Follow-up mit jährlicher endoskopisch-bioptischer Kontrolle teil (= 94,3 %, 40 Männer, 26 Frauen). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate (= 4¼ Jahre, Bereich 9 bis 85 Monate). Insgesamt umfaßte die Nachbeobachtung 280,5 Patientenjahre. Zusammen wurden bei den 66 Patienten 220 Endoskopien mit durchschnittlich 6 Biopsien in den ehemaligen Barrett-Arealen durchgeführt. Aufgrund persistierender bzw. rezidivierender Refluxsymptome erhielten 33 Patienten (= 50 %) eine Dauertherapie mit 20 – 40 mg Omeprazol (Tab. 8) und 22 Patienten (= 33,3 %) erhielten eine chirurgische Antirefluxtherapie in

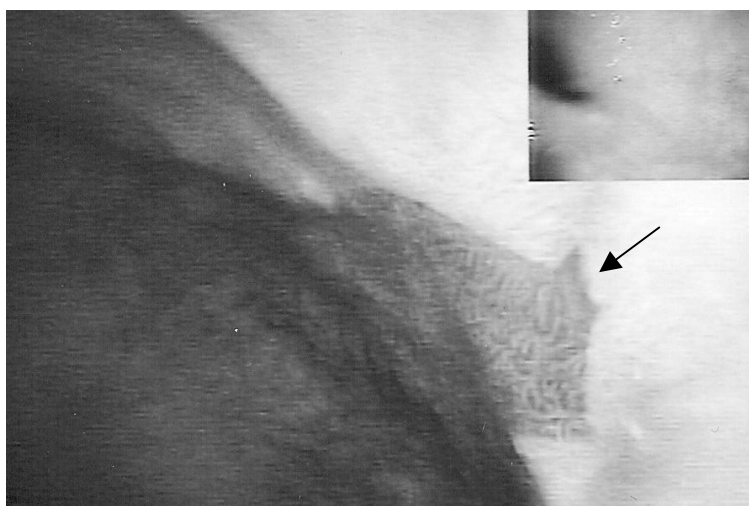
Form einer laparoskopisch durchgeführten Fundoplicatio. Bei 11 Patienten war keine Antirefluxtherapie erforderlich.

Tab. 8: Antirefluxmaßnahmen während der Nachbeobachtung

	Absolutzahl	Prozentzahl
20-40 mg Omeprazol/d -Dauertherapie	33 Patienten	50%
Laparoskopische Fundoplikatio	22 Patienten	33,3%
Keine Therapie	11 Patienten	16,7%

Während des endoskopisch-bioptischen Follow-up wurden bei 13 von 66 Patienten (= 19,7 %) Mukosaareale entdeckt, die verdächtig auf ein Rezidiv von Barrettepithel waren (Abb. 14). Die histologische Aufarbeitung von gezielt aus diesen Arealen entnommenen Biopsaten hat bei 8 der 13 Patienten

Abb. 14: Endoskopische Aufnahme eines Rezidiv von Barrettepithel nach Argon-Plasma-Koagulation



Das mit Pfeil markierte Areal ergibt endoskopisch-makroskopisch den Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs von BE, was in diesem Fall histologisch anhand von 3 gezielten Biopsaten bestätigt werden konnte.

histologisch das Vorliegen eines Rezidivs von Zylinderzellmetaplasie bestätigt. Daraus errechnet sich eine histologische Rezidivrate des BE von 12,1%, die einer Rezidivrate von ca. 3 % pro Jahr entspricht.

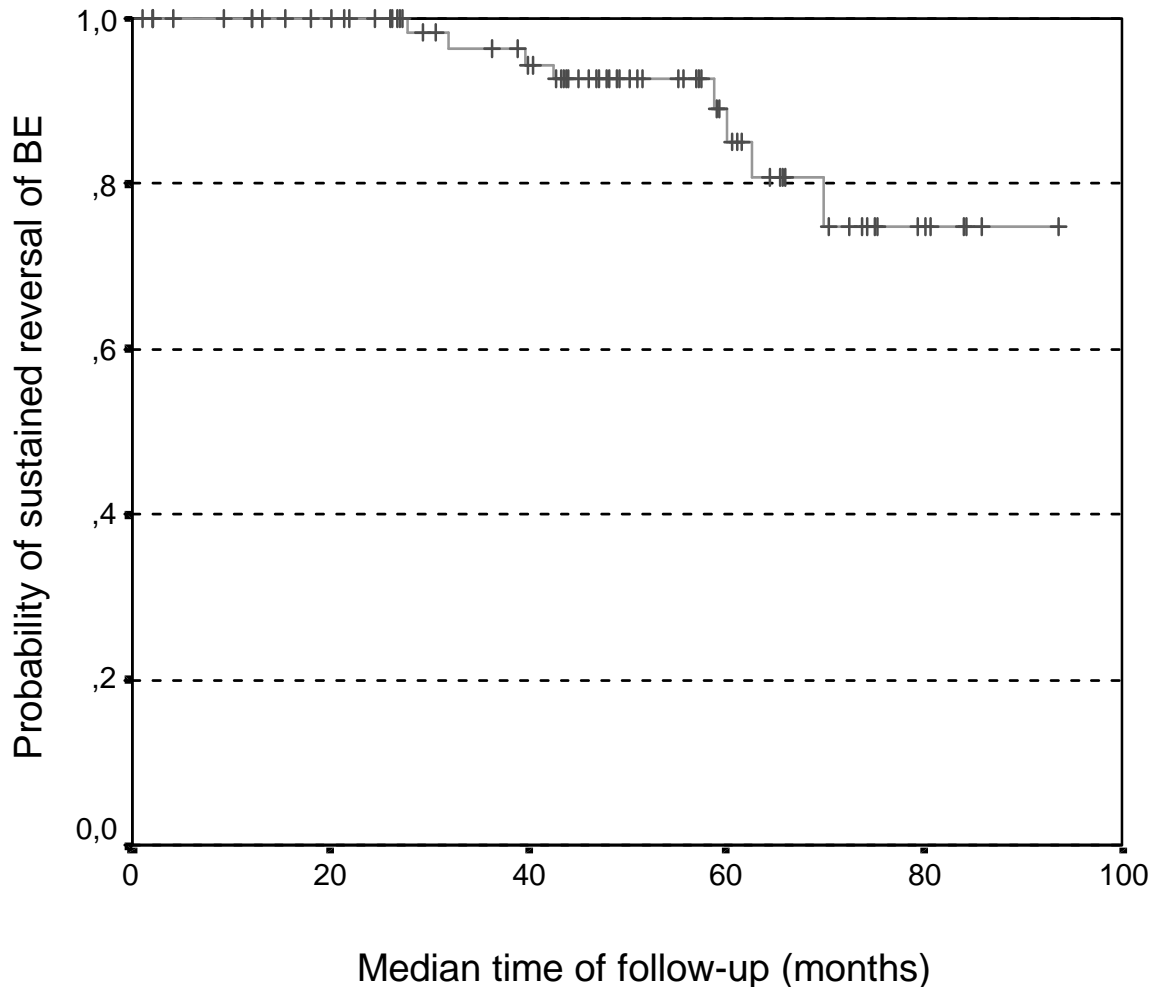
Sieben der 8 Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv von Barrettepithel aufwiesen, standen unter einer Antirefluxtherapie; sieben hatten eine laparoskopische Fundoplicatio erhalten und ein Patient stand auch nach Antireflux-Operation unter PPI-Dauertherapie. Während des endoskopisch-bioptischen Follow-up wurde bei keinem der 66 Patienten eine intra-epitheliale Neoplasie (früher: Dysplasie) in den ehemaligen Arealen von Barrettepithel nachgewiesen. Das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse bezüglich des Einflusses verschiedener Faktoren auf ein Auftreten eines Rezidivs von Barrettepithel ist in Tab. 9 und Abb. 15 dargestellt.

Tab. 9: Variable als Prädiktoren für das Rezidivieren von BE nach APC

Variable	Logistische Regressions-Analyse
	p-Wert*
Alter	0,57
Geschlecht	0,11
Hiatushernie	0,15
Zahl der APC-Therapiesitzungen	0,22
Länge des BE	0,10
Endoskopischer V.a. Vorliegen eines Rezidivs von BE	0,0004
PPI-Therapie	0,96
Antireflux-Chirurgie	0,73

*Signifikanz bei $p < 0,05$

Abb. 15: Variable mit Einfluß auf das Rezidiv von BE nach APC



Bei keinem der 69 Patienten, bei denen eine komplette Wiederherstellung des Plattenepithels erreicht wurde, wurde in den Kontroll-Biopsien ein erneutes Auftreten des Barrett Epithels festgestellt. Auch zurückgebliebenes metaplastisches Zylinderepithel neben neu gebildetem Plattenepithel trat nicht auf. Ebenso konnten keine Dysplasien festgestellt werden.

Bei einem Patienten wurde bei anhaltender Refluxsymptomatik nach 16-monatiger Nachbeobachtungszeit eine Fundoplikatio durchgeführt, wobei kein Barrett-Epithel nachweisbar war. Ein Patient erwickelte ein Magenfrühkarzinom, welches ein Jahr nach Abschluß der APC diagnostiziert

wurde. Die kontinuierlichen Kontrollen nach Magenteilresektion ergaben bisher kein Rezidiv des Barrett-Epithels.

4. Diskussion

Auf der Basis von epidemiologischen, histopathologischen und molekularbiologischen Studien wird das Barrett-Epithel heute als Präkanzerose eingestuft.

Dies wirft die Frage nach dem richtigen Konzept für die Überwachung der Patienten und dem Zeitpunkt einer Intervention auf. Ferner wird zur Zeit intensiv erforscht, ob es möglich ist, Barrettepithel interventionell und präventiv zu beseitigen, was auch Gegenstand der hier beschriebenen Arbeit ist (27). Unter medikamentöser Therapie, das heisst kontinuierlicher Säuresuppression, wurde nur eine teilweise Regression von Barrettepithel beobachtet, was im Hinblick auf die pathogenetische Bedeutung keinesfalls als befriedigende Therapie anzusehen ist (50, 70, 74). Dieser Teilerfolg konservativer medikamentöser Therapie wurde ohnehin nur unter kontinuierlicher und hochdosierter Therapie von 40 mg Omeprazol täglich beobachtet. Ferner wurde diese partielle Regression des BE in der Arbeit von Wilkinson et al. (102) auch nur in den ersten 2 Jahren einer 5-jährigen Nachbeobachtung nachgewiesen. Da die konventionelle Behandlung der GERD mit PPI bei nachgewiesenem Barrett-Epithel keine komplette Regression des Barrett-Epithels bewirkt, ist es eine dringende Notwendigkeit, neue therapeutische, interventionelle Wege einzuschlagen. Ziel der Maßnahmen soll eine Beseitigung der prä-kanzerösen Kondition Barrettepithel sein. Die alternative chirurgische Therapie der GERD führt ebenfalls nicht zu einem Rückgang von Barrettepithel.

Der Einsatz von Laser-Therapie (9, 18), PDT (36), APC (12, 50, 51, 66, 78)

und EMR (23, 95) haben gezeigt, daß mit diesen Methoden eine mehr oder weniger effektive Ablation des Barrett-Epithels möglich ist. Voraussetzung für ein dauerhaften Erfolg ist in jedem Fall ein effektives Antirefluxregime nach Therapieende (13).

Über die erfolgreiche Anwendung der APC berichteten Dumoulin et al. (21). Weitere drei Studien, die eine größere Anzahl von Patienten beinhalten, sind in Tabelle 10 zusammengefaßt. Van Laethem et al. sowie Kahaleh et al. (46, 50) erreichten bei 61% der Patienten eine komplette Ablation des Barrett-Epithels mit durchschnittlich 2 APC-Anwendungen mit einer Energie von 60 W. Diese Patienten hatten eine durchschnittliche Länge des Barrett- Epithels von 4,5 cm, sieben dieser Patienten wiesen BE mit LGD auf. Die Arbeitsgruppe um van Laethem (46, 50, 51) wies bei einigen Patienten metaplastische Epithelinseln unterhalb des Plattenepithels während der Nachbeobach-tungszeit nach. Komplikationen traten bei zwei Patienten in Form der Entwicklung von Ösophagusstrikturen auf. Ein Patient benötigte auf Grund einer Ösophagusblutung eine Bluttransfusion (50, 51). Byrne et al. sowie Morris et al. (12, 66) berichteten in einer weiteren Studie an 30 Patienten, daß durch APC bei Patienten mit Barrett-Epithel bei 70 % eine komplette Re-generation des Plattenepithels erzielt wurde. Bei 30 % dieser Patienten blieb unterhalb des Plattenepithels metaplastisches Epithel zurück. Bei zwei Patienten gab es Komplikationen in Form von Ösophagusperforationen, einer dieser Patienten verstarb postoperativ an respiratorischen Komplikationen (12). Im Gegensatz zu diesen beiden Studien wurde bei dem jetzt vorliegenden Patientenkollektiv mit 98,6 % eine deutlich höhere Rate an Re-epithelialisierung mit Plattenepithel erreicht. Dieser Unterschied in der Effektivität kann durch Einsatz höherer Energie von 90 Watt in dieser Studie erklärt werden. Im Gegensatz dazu wurde in den anderen Studien mit einer Energie von 60 Watt gearbeitet. Es muß diskutiert

werden, daß die APC mit

Tabelle 10: Studien über endoskopische APC bei BE

Autoren	Kahaleh et al. (46) *	Morris et al. (66) **	Mörk et al. (65)	Schulz et al. (86)
Patienten (n)	39	55	15	73
Längenausdehnung des BE (cm)	3-11 (Mittel 4,5)	3-17 (Median 5)	2-8 (Median 4)	1-12 (Median 4)
n > 3 cm	15	55	k.A.	37
Anzahl der APC (n) (Median)	1-4 (2)	2-7 (2)	1-8 (3)	1-4 (2)
Energie (W)	60	60	60	90
Säuresuppression (Omeprazol (mg/d))	1x 40	1x 20-60	1x 20-60	3x 40
Nachbeobachtungszeit (Monate, Median)	36	38.5	6-13	12
Komplette Ablation des BE (%)	61	70	87	98,6
Dauertherapie mit PPI n (%)	37 (100)	33 (60)	k.A.	33 (50)
Laparoskopische Fun- doplikatio n. APC (%)	k.A.	22 (40)	k.A.	22 (33)
Barrett-Rezidiv n (%) ***	23 (62,1)	16 (30)	1 (6,7)	8 [#] (12,1)

* einschließlich 7 Patienten mit LGD, ** einschließlich 9 Patienten mit LGD und 9 Patienten mit HGD, *** endoskopisch/histologisch, [#] histologisch, k.A. = keine Angabe

einer höheren Energie zu einer tieferen Destruktion der metaplastischen

Mukosa führt und deshalb eine Minimierung der Gefahr von zurückbleibendem metaplastischen Gewebe unterhalb des regenerierten Plattenepithels erzielt werden kann. Als zweite mögliche Erklärung kommt die deutlich stärkere Säuresuppression während der APC mit 3 x 40 mg Omeprazol täglich, wo eine praktisch vollständige Suppression der Säure bei mehr als 90% der Patienten anzunehmen ist, als Ursache für die fast vollständige Reepithelialisierung mit Plattenepithel in Frage. In den anderen Studie kamen im Gegensatz dazu meist 40 mg Omeprazol oder weniger oder äquivalente Dosen eines anderen PPI zum Einsatz (12, 37, 51, 65, 78). Die potentielle Bedeutung einer kompletten Säuresuppression unter Berücksichtigung des Behandlungserfolges wird durch Studien bestätigt, die zeigen, daß der Grad der metaplastischen Proliferation vom Ausmaß des gastroösophagealen Refluxes abhängig ist (30, 72).

Die Effektivität der APC mit dem Ziel der kompletten Entfernung des Barrett-Epithels hängt aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im wesentlichen von zwei Faktoren ab: 1. der Höhe der applizierten Energie und 2. der Dosis von Omeprazol.

Es kann angenommen werden, daß der zweite Faktor sogar gewichtiger ist. Eine weitgehende Anacidität gestattet unter Simulation ursprünglicher Bedingungen die vorgesehene Differenzierung der pluripotenten Stammzellen zu Plattenepithel. Die Höhe der Energie erhöht zwar die Tiefe und das Ausmaß der Gewebedestruktion, doch dies kann durch die Kontaktzeit während der Therapie beeinflußt werden, bzw. hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab. Eine weitere mögliche Erklärung wäre, daß Restgewebe des Barrett-Epithels unterhalb des regenerierten Plattenepithels bei den endoskopischen Biopsien übersehen worden ist. Dies wird aufgrund der zahlreichen in dieser Studie untersuchten Biopsate als sehr unwahrscheinlich erachtet.

Das maligne Potential von restlichem metaplastischen Epithel unter dem regenerierten Plattenepithel sollte in zukünftigen Untersuchungen mit dem Ziel der Optimierung von Dosis und Dauer der PPI-Therapie untersucht werden. In allen erwähnten Studien wurde gezeigt, daß die APC-Therapie sehr sicher ist. Die Komplikationsrate lag in dieser Studie bei 4,3 %, van Laethem et al. (51), Grade et al. (37) sowie Porthun et al. (78) berichten über ähnliche Komplikationsraten. Drei der Patienten entwickelten leichte Strikturen im distalen Ösophagus. Allerdings zeigt die Studie von Byrne et al. (12), daß auch Komplikationen wie eine Perforation nicht ausgeschlossen werden können. Es muß gefordert werden, daß die Technik der APC zunächst in spezialisierten Zentren unter kontrollierten Studienbedingungen eingesetzt werden sollte. Um das Risiko an Komplikationen während der APC zu reduzieren, erscheint es wichtig, eine suffiziente Sedierung der Patienten zu gewährleisten sowie eine Überblähung mit Argongas zu vermeiden.

Im Unterschied zu anderen Studien mit der Methode der APC trat bei den in dieser Studie untersuchten Patienten nur in 8 Patienten (12.1%) ein Rezidiv auf. Verbliebenes metaplastisches Gewebe unterhalb des neu entwickelten Plattenepithels nach initialer Therapie wurde bei keinem der Patienten nachgewiesen. Als genauso wichtig wie die Technik der APC wird die Säurehemmung während der APC angesehen, weil der Grad der metaplastischen Proliferation von der Stimulation durch den Säurereflux abhängig ist (30, 71, 72).

Derzeit gibt es noch keine aktuellen Daten aus prospektiven Studien, die zeigen, ob die Ablation von Barrett-Epithels die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus tatsächlich senken kann. Eine aktuelle Studie von van der Burgh et al. (11) berichtet eher gegenteilig, daß das Ösophaguskarzinom eine seltene Todesursache bei Patienten mit long-segment-Barrett-Ösophagus (LSBE) ist. In der genannten Studie wurden

Patienten von 1973 bis 1986 über 14 Jahre verfolgt. Andererseits hat sich die Datenlage bereits seit 1970 deutlich dahingehend verändert, daß die Inzidenz des BE und des Barrett-Karzinoms auf das 5- bis 6-fache zugenommen hat (79, 92). Es ist ferner noch unklar, welche Ausdehnung des Barrett-Epithels Ziel präventiver interventioneller Therapien sein sollte, entweder nur der LSBE, welcher nach Weston et al. (98) ein höheres relatives Karzinomrisiko aufweist, oder auch der SSBE, der zwar ein geringeres relatives Risiko besitzt, jedoch absolut eine größere Zahl unter den neu diagnostizierten Adenokarzinomen der Speiseröhre ausmacht, weil die Zahl der Patienten mit einem SSBE ein vielfaches größer ist als die derjenigen mit LSBE. Ferner ist unbekannt, ob die Regeneration mit Plattenepithel über eine längere Nachbeobachtungszeit beständig ist. Deshalb müssen Studien mit noch längerem Follow-up abgewartet werden.

Auch heute noch gilt die Ösophagusresektion als Standardtherapie für den BE mit schweren Dysplasien und für das auf die Mukosa begrenzte Frühkarzinom. Trotz ausgefeilter Techniken treffen wir immer noch aus den verschiedensten Gründen auf eine hohe Letalitätsrate von 5 % und eine Komplikationsrate von 20 - 50 % (33). Jedoch hat die Einführung neo-adjuvanter Therapien die 5-Jahres-Überlebensrate deutlich verbessert.

Verschiedene lokale endoskopische Verfahren wie die endoskopische Mukosaresektion und die verschiedenen thermischen Behandlungsverfahren können zur Schleimhautablation im Ösophagus zum Einsatz gelangen. Die Arbeitsgruppe um Ell (23) konnte in einer größeren Studie mit 64 Patienten mit BE mit HGD und Barrett-Frühkarzinom zeigen, dass die EMR sicher und effektiv ist, die Ergebnisse über einen Beobachtungszeitraum von über einem bis 2 Jahren sind erfolgversprechend.

Die niedrige Komplikationsrate der APC von 4,3% in vorliegender Arbeit (3 Patienten mit leichten Strikturen am distalen Ösophagussphinkter) demons-

Tabelle 11: Vor- und Nachteile der APC gegenüber der Laser-Ablation

Vorteile der APC	Nachteile der APC
Effektive Koagulation bei konstant geringer Eindringtiefe von max. 3 mm	Distension des GI-Traktes durch Argon-Gas
ausgeprägter Desikkationseffekt	Kein echter Vaporisationseffekt
kontaktfreie Anwendung (2-10 mm Abstand)	Bei Gewebe-/ Wandkontakt Gasemphysem der Darmwand möglich
punktförmige oder großflächige Anwendung möglich	
Koagulation in axialer, lateraler und radiärer Richtung sowie „um die Ecke“	
keine Beschädigung von Metallgitterstents	
Applikatorsonden robust und kostengünstig	
niedrige Gasinsufflation als beim Nd:YAG-Laser	
hohe Mobilität (lediglich Netzsteckdose notwendig)	
moderate Anschaffungs- und Betriebskosten	
keine aufwendigen Sicherheitsmaßnahmen	

Modifiziert nach Farin & Grund (29).

triert die Überlegenheit der APC gegenüber anderen endoskopischen Behandlungsmethoden des Barrett-Epithels wie z.B. der Laser-Ablation. Aktuelle Studien unter Anwendung der Laser-Ablation berichten über eine Komplikationsrate von 10 - 15 % einschließlich schwerster Komplikation wie der Perforation (48). Aufgrund schneller und hocheffizienter Koagulation auch größerer Flächen mit konstanter und vorhersehbarer Eindringtiefe erscheint die APC besonders für den LSBE geeigneter als die Laser-Ablation (8, 9). Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da der LSBE mit einem höheren Risiko des Auftretens hochgradiger Dysplasien oder eines Adenokarzinoms assoziiert ist (8). Im Vergleich zur Laser-Ablation ist die Volumenbelastung durch das Argon-Gas geringer als die CO₂-Distension während einer Laseranwendung (29).

Die PDT mittels Laser stellt eine minimal-invasive, lokalendoskopische Therapiemöglichkeit dar, die ohne die Risiken der Ösophagektomie erfolgreich Barrett-Mukosa abladieren kann (35). Jedoch sind die Ergebnisse der Studien zur Beurteilung der Effizienz der PDT uneinheitlich. So zeigten jüngste Studien, daß die PDT ein sinnvoller Weg in der Behandlung des BE einschließlich BE mit HGD ist (1, 36). Nach oraler Gabe von 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) und anschließender endoskopischer Farblaserbestrahlung erreichten Barr et al. (4) bei 5 Patienten eine Entfernung des Barrett-Epithels mit HGD. Es wurde bei 2 Patienten während der Nachuntersuchung nicht dysplastisches Barrett-Epithel unterhalb des regenerierten Plattenepithels gefunden. Eine aktuellere Studie von Gossner et al. konnte überzeugend demonstrieren, daß die PDT unter Verwendung von 5-ALA-induziertem Protoporphyrin IX hocheffektiv bei der Behandlung von BE mit HGD und auch bei Ösophagus-Frühkarzinom im BE ist (36). HGD des BE wurden bei allen 10 Patienten und Adenokarzinome des distalen Ösophagus in 77% von 22 Patienten bei einer durchschnittlichen

Nachuntersuchungszeit von 9,9 Monaten beseitigt. Die Mortalitäts- und Morbiditätsrate unter Einbeziehung der PDT betrug 0 % (36). Weiterhin berichten die Autoren (36) über 8 von 16 Fällen im Frühstadium eines Adenokarzinoms der Speiseröhre, die erfolgreich mit PDT behandelt wurden. Andere Studien, die die PDT zur Behandlung des Barrett-Epithels mit und ohne Dysplasie einsetzten, berichten über niedrigere Erfolgsraten (1, 70, 97, 104). Nach PDT beobachtete Wang (97) bei 29 Patienten nur eine Abnahme der durchschnittlichen Länge des BE von 7 auf 3 cm. Interessant ist, daß die Regression der Barrett-Schleimhaut nach PDT bei Patienten ohne Dysplasie höher war als bei solchen mit niedrig- oder hochgradiger Dysplasie (104).

Ortner et al. (70) berichteten nach PDT über eine komplette Ablation der Barrett-Schleimhaut bei 4 von 9 Patienten (45 %), über eine partielle Regression bei 3 Patienten (33 %) und keine Veränderung bei 2 Patienten (22%). Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie an 36 Patienten durch Ackroyd et al (1) zeigte, daß unter der Gabe von 5-ALA und anschließender Bestrahlung mit grünem Laserlicht ein Erfolg bei 18 Patienten zu verzeichnen war mit Verkleinerung des Barrett-Epithels um 31 %. In der Vergleichsgruppe, die anstelle von 5-ALA Placebo erhielten, trat nur bei 2 Patienten eine minimale Verkleinerung des Barrett-Epithels auf (Mittel 1 %, $p < 0,001$).

Obwohl die Ergebnisse zur Effizienz der APC und der PDT bei der Behandlung des Barrett-Epithels mit und ohne Dysplasie unterschiedlich sind, kann zusammenfassend eingeschätzt werden, daß beide Methoden ihre spezifischen Indikationen haben.

Es werden weitere Studien folgen müssen, um relevante Faktoren einer erfolgreichen Therapie zu formulieren. Der hohe Kostenfaktor der Langzeittherapie mit PPI muß Berücksichtigung finden. Die APC kann auch bei ambulanten Patienten durchgeführt werden, wohingegen die PDT eine

stationäre Durchführung erfordert.

Die hier durchgeführte Studie zeigt, daß die APC eine adäquate Methode für die komplette Ablation des Barrett-Epithels in einer akzeptablen Zeit und zu akzeptablen Kosten ist.

Ob die Ablation des dysplastischen Barrett-Epithels durch andere Techniken als die APC, wie zum Beispiel die EMR und die PDT, die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus reduzieren kann, ist noch unklar.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die APC eine vielversprechende neue Behandlungsmethode für Patienten mit nichtdysplastischem Barrett-Epithel ist (12, 51). In dieser Studie erwies sich die endoskopische APC in Kombination mit zusätzlicher hochdosierter Omeprazol-Behandlung zur Säuresuppression als eine effektive und sichere Methode zur Ablation des Barrett-Epithels. Verbliebene Reste von BE unter neu gebildetem Plattenepithel wurden gar nicht beobachtet und die Rezidivrate im Verlauf der Nachbeobachtung war mit 12% sehr gering.

5. Zusammenfassung

Barrett-Epithel ist eine metaplastische Umwandlung des normalerweise vorkommenden unverhornten Plattenepithels durch spezialisiertes Zylinderepithel im distalen Ösophagus. Der BE ist eine schwere Komplikation der Refluxerkrankung und gilt heute als Präkanzerose. Patienten mit einem BE haben ein 30- bis 125-fach erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Adenokarzinom der Speiseröhre zu entwickeln.

Die Inzidenz des BE und des Barrett-Karzinoms hat seit Anfang der 70er Jahre auf das 5- bis 6-fache zugenommen. Da sich Barrett-Epithel unter konservativer medikamentöser Therapie, d.h. Säuresuppression, allenfalls teilweise zurück bildet, wird zur Zeit intensiv über interventionelle, meist thermo-ablative Verfahren zur Beseitigung von BE geforscht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die APC eingesetzt, die zu den Verfahren der monopolaren endoskopischen Hochfrequenzchirurgie gehört. Sie stellt eine komplikationsarme, unproblematische Koagulationstechnik ohne störende Nebeneffekte dar. Es werden ausreichende Temperaturen zum Zwecke der Devitalisierung pathologischer Gewebeabschnitte bei gleichmäßiger Koagulationstiefe und zur Blutstillung erzielt. Weitere Vorteile sind die niedrigen Kosten und die ambulante Durchführbarkeit.

In dieser Studie wurde die Kombination der APC mit hochdosierter Omeprazol-Medikation von 3 x 40 mg tgl. zur vollständigen Säuresuppression und mit dem Ziel der kompletten Entfernung des Barrett-Epithels eingesetzt.

An 73 Patienten, 45 Männer und 28 Frauen mit histologisch gesichertem Barrett-Epithel wurden die therapeutischen Ergebnisse hinsichtlich der vollständigen Beseitigung des metaplastischen BE mittels APC und hochdosierter Omeprazol-Therapie untersucht sowie die Rezidivrate im Langzeitverlauf über 4 Jahre. Die APC erfolgte mit dem Gerät ERBOTOM

ICC200 und bei einer Leistung von 90 Watt.

Bei 69 von 70 Patienten (98,6 %) wurde initial, im Median nach 2-maliger APC (1- bis 5-malig) eine komplette Schleimhautregeneration erzielt. Die Komplikationsrate war äußerst gering, so entwickelten nur 3 Patienten (4,3 %) eine leichte Striktur im distalen Bereich des Ösophagus, welche durch eine einmalige Bougierung dauerhaft behandelt werden konnte.

Drei Patienten haben die Ablationstherapie nicht zu Ende durchführen lassen und konnten daher nicht weiterverfolgt werden. Weitere 4 Patienten gingen im Verlauf des Follow-up verloren bzw. verweigerten weitere Kontroll-Endoskopien. Während eines medianen Untersuchungs-zeitraumes von 51 Monaten (9 bis 85 Monate) gab es Rezidiv von Barrettepithel in 8 Patienten (12.1%). Reste von verbliebenem BE unter dem neu gebildeten Plattenepithel wurden bei keinem Patienten nachgewiesen.

Die APC in Kombination mit hochdosierter Omeprazol-Therapie ist aufgrund vorliegender Daten als eine hocheffektive und sichere Methode zur kompletten Entfernung des nicht dysplastischen Barrett-Epithels einzuschätzen. Die Wiederherstellung des normalen unverhornten Plattenepithels scheint in der überwiegenden Mehrheit der Patienten dauerhaft zu sein unter fortgesetzter Säuresuppression mit 20 – 40 mg Omeprazol tgl.. Da die APC außerdem auch eine kostengünstige und ambulant durchzuführende Therapie ist, erscheint sie als eine geeignete Methode zur Prävention des Barrettkarzinoms.

Die Kombination aus APC und hochdosierter Omeprazol-Medikation kann schon jetzt als sicheres und risikoarmes Behandlungsregime bei Barrett-Epithel empfohlen werden. Ob sie tatsächlich zur Reduktion der Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus führt, muß Gegenstand von Studien mit noch längerem Follow-up bleiben.

6. Literaturverzeichnis

1. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, Johnson AG, Reed MWR. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's esophagus: a prospective double blind randomised placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47:612-7.
2. Allison PR, Johnston AS. The esophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-101.
3. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, de Dombal FT, Galniche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Tytgat GNJ, Wallin L, Spechler SJ. The endoscopic assessment of the esophagus: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
4. Barham CP, Jones RL, Biddlestone LR, Hardwick RH, Sheperd NH, Barr H. Photothermal laser ablation of Barrett's esophagus: endoscopic and histological evidence of squamous re-epithelialisation. *Gut* 1997; 41:281-4.
5. Barr H, Sheperd NA, Dix A, Roberts DJH, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) esophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348:584-5.
6. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 1950; 38:175-82.
7. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41:881-94.
8. Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104:1686-91.
9. Boogert van den J, van Hillegersberg R, Siersema PD, de Bruin RWF, Tilanus HW. Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: a review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1153-60.
10. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: Congenital or aquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the

- dog. Surgery 1970; 68:209-16.
11. Burgh van der A, Dees J, Hop WC, van Blankenstein M. Esophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's esophagus. *Gut* 1996; 39:5-8.
 12. Byrne JP, Armstrong GR, Attwood SEA. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1810-5.
 13. Clark GWB, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinoma of the gastric cardia? *Arch Surg* 1994; 129:609-14.
 14. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus: Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99:918-22.
 15. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109:1541-6.
 16. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia and early adenocarcinoma: A pathological study. *Am J Gastroenterology* 1997; 92:586-91.
 17. Cameron AJ. Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2054-9.
 18. Carazzone A, Bonavina L, Segalin A, Antoniazzi L, Ceriani C, Peracchia A. Endoscopic laser ablation of Barrett's mucosa followed by Nissen fundoplication: results of a pilot study. *Gastroenterology* 1998; 114:A1381.
 19. Dent J, Brun J, Fenrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management – The Genval workshop report. *Gut* 1999; 44(suppl 29):1S-16S.
 20. Deviere J, Buset M, Dumonceau JM, Rickaert F, Cremer M. Regression of Barrett's epithelium with omeprazole. *N Engl J Med* 1989; 320:1497-8.

21. Dumoulin FL, Terjung B, Neubrand M, Scheurlen C, Fischer HP, Sauerbruch T. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy* 1997; 29:751-3.
22. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, Gotfried M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:27-31.
23. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H, Seitz H, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118:670-7.
24. El Seraq HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327-33.
25. Eng C, Spechler SJ, Ruben R, Li FP. Familial Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:397-9.
26. Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1262-5.
27. Falk GW, Richter JE. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 1998; 30:61-72.
28. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:914-20.
29. Farin G, Grund KE. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications. *Endosc Surg Allied Technol* 1994; 1:71-7.
30. Fass R, Yalam JM, Camargo L, Johnson C, Garewal H S, Sampliner RE. Increased esophageal chemoreceptor sensitivity to acid in patients after successful reversal of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1997; 9:1853-8.
31. Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: Implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:824-9.

32. Ferriolli E, Olivera RB, Matsuda NM, Braga FJ, Dantas RO. Aging, esophageal motility and gastroesophageal reflux. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1534-7.
33. Freston JW, Malagelada JR, Petersen H, Mc Cloy RF. Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:577-86.
34. Geisinger KR, Teot LA, Richter JE. A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer* 1992; 69:8-16.
35. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998; 114:448-55.
36. Gossner L, Stolte M, Sroka R, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic destruction of high-grade dysplasia and early cancer of the esophagus after oral administration of 5-aminolaevulinic acid. *Cancer* 1999; 86:1921-8.
37. Grade AJ, Shah IA, Medlin SM, Ramirez FC. The efficacy and safety of argon plasma coagulation therapy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:AB30.
38. Gray JR, Coldman AJ, Mac Donald WC. Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. *Cancer* 1992; 69:2227-31.
39. Gore S, Healey SJ, Sutton R, Eyre-Brook IA, Gear MWL, Sheperd NA. The regression of columnar lined (Barrett's) esophagus with continuous omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:623-8.
40. Hackelsberger A, Schultze V, Günther T, von Arnim U, Manes G, Malfertheiner P. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 6:465-8.
41. Hameeteman W, Tytgat GNJ, Houtjoff HJ, van den Theel JG. Barrett's

- esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96:1249-56.
42. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Höfler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* 1995; 118:845-55.
 43. Hotz J, Madisch A, Classen M, Malfertheiner P, Rösch W. Internationaler Konsens zur Refluxkrankheit der Speiseröhre. *DMW* 2000; 125:1308-12.
 44. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1992; 102:1400-2.
 45. Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1507-11.
 46. Kahaleh M, Van Laethem JL, 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 ;34:950-5.
 47. Kim R, Clarke MR, Melhem MF, Young MA, Vanbibber MM, Safatle-Tibeiro AV, Ribeiro U, Reynolds JC. Expression of p53, PCNA and C-erb-2 in Barrett's metaplasia and adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2453-62.
 48. Krevsky B, Horwitz B, Cohen S, Fisher RS. Long-term effects of acid suppression on NdYAG laser-treated Barrett's esophagus: ongoing studies. *Gastroenterology* 1998, 114:A188.
 49. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1442-7.
 50. Laethem van JL, Deviere J, Peny MO, Cremer M. One year follow-up after complete eradication of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation (APC). *Gastrointest Endosc* 1998; 47:AB78.
 51. Laethem van JL, Cremer M, Peny MO, Delhaye M, Deviere J. Eradication of

- Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression; immediate and mid term results. *Gut* 1998; 43:747-51.
52. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
 53. Lagergren J, Bergström R, Adami H-O, Nyren O. Association between medication that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000; 133:165-75.
 54. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47:26-9.
 55. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105:40-50.
 56. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M, and the GORGE Consortium. Risk factors for Barrett's esophagus in a community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1293-7.
 57. Lortat-Jacob JL. L'endo-brachy-oesophage. *Ann Chir* 1957; 11:1247-54.
 58. Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ* 2000; 321:1252-5.
 59. Manes G, Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Malfertheiner P. Pathogenese der gastroösophagealen Refluxkrankheit: Rolle des *Helicobacter pylori*. *Chir Gastroenterol* 1997; 13: 92-96.
 60. Mas de CR, Krämer M, Seifert E, Vieth M, Stolte M. Short Barrett: prevalence and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1065-70.
 61. Mendes de Almeida JC, Chaves P, Dias Pereira A, Altorki NK. Is Barrett's esophagus the precursor of most adenocarcinomas of the esophagus and cardia? A biochemical study. *Ann Surg* 1997; 226:725-33.
 62. Menke-Pluymers MBE, Schoute NW, Mulder AH, Hop WC, van Blankenstein

- M, Tilanus HW. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1992; 33:1454-8.
63. Menke-Pluymers MBE, Hop WC, Dees J, van Blankenstein M, Tilanus HW. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993; 72:1155-8.
 64. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:414-8.
 65. Mörk H, Barth T, Kreipe HH, Kraus M, Al Zaje 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; 33:1130-4.
 66. Morris CD, Byrne JP, Armstrong GR, Attwood SE. Prevention of the neoplastic progression of Barrett's esophagus by endoscopic argon beam plasma ablation. *Br J Surg.* 2001; 88:1357-62.
 67. O'Connor HJ. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease – clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:117-27.
 68. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2037-42.
 69. Ortiz-Hidalgo C, De La Vega G, Aguirre-Garcia J. The histopathology and biologic prognostic factors of Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26:324-33.
 70. Ortner M, Zumbusch K, Liebetruh J, Ernst H, Weber J, Wirth J, Wedel S, Fleige B, Lochs H. Photodynamic therapy of Barrett's esophagus after topical administration of 5-aminolaevulinic acid. *Endoscopy* 1997; 29:E19.
 71. Ottenjann R. Kurze Barrett-Segmente (Mini-Barrett) am Übergang von der Cardia zum Ösophagus. *Endoskopie heute* 1997; 10:306-8.
 72. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's Esophagus and the effects of acid suppression.

- Gastroenterology 1999; 117:327-35.
73. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A Prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3131-8.
 74. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104:510-3.
 75. Peters FTM, Kuipers EJ, Ganesh S, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CBHW, Kleibeuker JH. The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:921-6.
 76. Peters FTM, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CBHW, Kleibeuker JH. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45:489-94.
 77. Phillips RW, Wong RKH. Barrett's esophagus: natural history, incidence, etiology and complications. *Gastroenterol Clin N Am* 1991; 20:791-816.
 78. Porthun M, Brand B, Thonke F, Bohnacher S, Seitz U, Binmoeller KF, von Schrenck T, Matsui U, Soehendra N. Endoscopic therapy of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation (APC). *Gastroenterology* 1998; 114: A 260.
 79. Prach AT, Mac Donald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's esophagus: education, enthusiasm or epidemiology? *Lancet* 1997; 350:933.
 80. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood van Meerveld B, Miner Jr PB. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:628-31.
 81. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR, Schaid DJ, Slezak JM, Branch CD, Melton LJ. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 1997;

113:1449-56.

82. Sampliner RE, Hixson LJ, Fennerty B, Garewal HS. Regression of Barrett's esophagus by laser ablation in an anacid environment. *Dig Dis Sci* 1993; 38:365-8.
83. Sandick van JW, Bartelsmann JFW, Lanschot van JB, Tytgat GNJ, Obertop H. Surveillance of Barrett's oesophagus: physicians' practices and review of current guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:111-7.
84. Sandick van JW, Lanschot van JB, Tytgat GNJ, Offerhaus GJ, Obertop H. Barrett oesophagus and adenocarcinoma: an overview of epidemiologic, conceptual and clinical issues. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(suppl 234):51-60.
85. Savary M, Miller G. L'oesophage. Manuel et atlas d'endoscopie. Solothurn, Switzerland: Editions Gassmann SA; 1977.
86. 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 Endosc* 2000; 51:659-63.
87. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, Fried M. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2001; 357:1738-42.
88. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus - the need for standardisation of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1033-6.
89. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo S, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46:9-13.
90. Shepherd NA. Barrett's oesophagus and proton pump inhibitors: a pathological perspective. *Gut* 2000; 46:147-9.
91. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antoniolo DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. *Lancet* 1994; 344:1533-6.
92. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia

- and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110:614-21.
93. Spechler SJ. The Role of Gastric Carditis in Metaplasia and Neoplasia at the Gastroesophageal Junction. *Gastroenterology* 1999; 217:218-28.
 94. Stüker D, Dopieralski A, Zinchl C, Farin G, Grund K.-E. APC for ablation of Barrett's epithelium / first clinical results in 21 patients. *Digestion* 1998; 59(Suppl. 3):589.
 95. Takeshita K, Inoue H, Saeki I, Hayashi S, Honda T, Kando F, Saito N, Endo M. Endoscopic treatment of early oesophageal or gastric cancer. *Gut* 1997; 40:123-7.
 96. Tilestone W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci* 1906; 132: 240-65.
 97. Wang KK, Wong Kee Song M, Nijhawan P, Nourbakhsh A, Balm R. Does nondysplastic Barrett's epithelium respond better to mucosal ablation? *Gastroenterology* 1998; 114:A700.
 98. Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective longterm endoscopic and histological follow-up of Barrett's esophagus: comparison with traditional long-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:407-13.
 99. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3413-9.
 100. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3420-6.
 101. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1888-93.
 102. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S, Shepherd NA. Regression of columnar lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: results of 5 years continuous therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1205-9.

103. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2840-4.
104. Wolfson HC, Woodward TA, Raimondo M. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1176-81.

7. Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
APC	Argon-Plasma-Koagulation
BE	Barrett-Esophagus
CIM	cardia intestinal metaplasia
EHT	Elektro-Hydro-Thermo-Koagulation
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
GERD	gastro-eosophageal reflux disease
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
HGD	high grade dysplasia
HP	Helicobacter pylori
LA-Klassifikation	Los Angeles-Klassifikation
LGD	low grade dysplasia
LSBE	long segment Barrett-Esophagus
MUSE-Klassifikation	Metaplasie-Ulkus-Striktur-Erosion-Klassifikation
NdYAG-Laser	Neodymium Yttrium Aluminium Garnet-Laser
PDT	Photodynamische Therapie
PE	Probeexcision = Biopsie
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
SSBE	short segment Barrett-Esophagus

8. Danksagung

Für die Gelegenheit an vorliegender Studie mitzuarbeiten und für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich vor allem und an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Ekkehard Bayerdörffer bedanken, der mir stets und geduldig und fachkompetent beratend zur Seite stand.

Ich danke auch Herrn Dr. med. Heinrich Schulz in Bremen, ohne dessen Engagement für diese Fragestellung das Projekt nicht zustande gekommen wäre.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Manfred Stolte, Klinikum Bayreuth, Institut für Pathologie, für die histologische Aufarbeitung und Beurteilung der Biopsate.

Allen Arzhelferinnen der Praxis Dr. Schulz und technischen Assistent(inn)en des Instituts für Pathologie danke ich für ihre wertvolle Arbeit bei den endoskopischen bzw. histologischen Untersuchungen.

9. Lebenslauf

Personalien:

- Name David Antoř
- Geburt 03.06.1974 in řumperk, Tschechoslowakei
- Eltern MUDr. Jaroslav Antoř, Jaroslava Antořov
- Staatsangehörigkeit tschechisch
- Familienstand ledig

Schulischer Werdegang:

- Volksschule 1980 – 1988 in řumperk, Tschechoslowakei
- Gymnasium 1988 – 1992 in řumperk, absolviert *cum laude*

Beruflicher Werdegang:

- Biologiestudium 1992 – 1993 Karl’s Universität Prag
- Medizinstudium 1995 – 2002 LMU München
 - rztliche Vorprüfung September 1997
 - 1. rztliches Staatsexamen September 1998
 - 2. rztliches Staatsexamen April 2001
 - 3. rztliches Staatsexamen Juni 2002
- Arzt im Praktikum 2002/03 in Dr. von Haunerschem Kinderspital der LMU München
- Assistenzarzt seit 12/2003 in Dr. von Haunerschem Kinderspital der LMU München