

Aus der Gastroenterologischen Praxis Priv. Doz. Dr. E. Bayerdörffer in Köln

**"Wertigkeit der Zoom-Endoskopie  
in der Diagnostik  
nicht-erosiver Veränderungen im Rahmen  
der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit"**

D i s s e r t a t i o n

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dietmar Wetzchewald

aus

Neheim - Hüsten

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. E. Bayerdörffer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Wagner

Prof. Dr. med. K. Hallfeldt

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2007

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Klinische Erscheinungsformen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit (GERD)	6
1.2. Risikofaktoren der GERD	9
1.3. Epidemiologie der GERD	11
1.4. Pathophysiologie der GERD	13
1.5. Diagnostik der GERD	14
1.6. Endoskopische Klassifikationen der Refluxkrankheit	17
1.6.1. Savary-Miller-Klassifikation	17
1.6.2. MUSE-Klassifikation	17
1.6.3. Los Angeles-Klassifikation	22
1.7. Therapie der GERD	22
<b>2. Fragestellung</b>	<b>23</b>
2.1. Hauptfragestellung	23
2.2. Nebenfragestellungen	23
<b>3. Methode und Patienten</b>	<b>24</b>
3.1. Patientenkollektiv	24
3.1.1. Einschlusskriterien	24
3.1.2. Ausschlusskriterien	24
3.2. Endoskopische Untersuchungen	26
3.3. Klassifikationen der Refluxösophagitis	29
3.3.1. Los-Angeles-Klassifikation	29
3.3.2. Minimale nicht-erosive Veränderungen	32

3.4.	Histologische Untersuchung	34
3.5.	Statistische Auswertung	36
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1.	Patientenkollektiv	38
4.2.	Endoskopische Befunde	42
4.2.1.	Normalbefunde an der Z-Linie	42
4.2.2.	Nicht-erosive reflux-bedingte Läsionen an der Z-Linie	44
4.2.3.	Unterscheidung z-liniennahes Zylinderepithel vs. Cardia-Epithel	48
4.2.4.	Seltene Befunde mit der Zoom-Gastroskopie	48
4.2.5.	Refluxsymptome und endoskopischer Befund	52
4.3.	Histologischer Nachweis der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie - Endoskopischer Befund und Histologie -	53
4.4.	Vergleich von Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie - Sensitivität und Spezifität -	54
4.5.	Nachweis von Barrettepithel	57
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen</b>	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>

## Abkürzungen

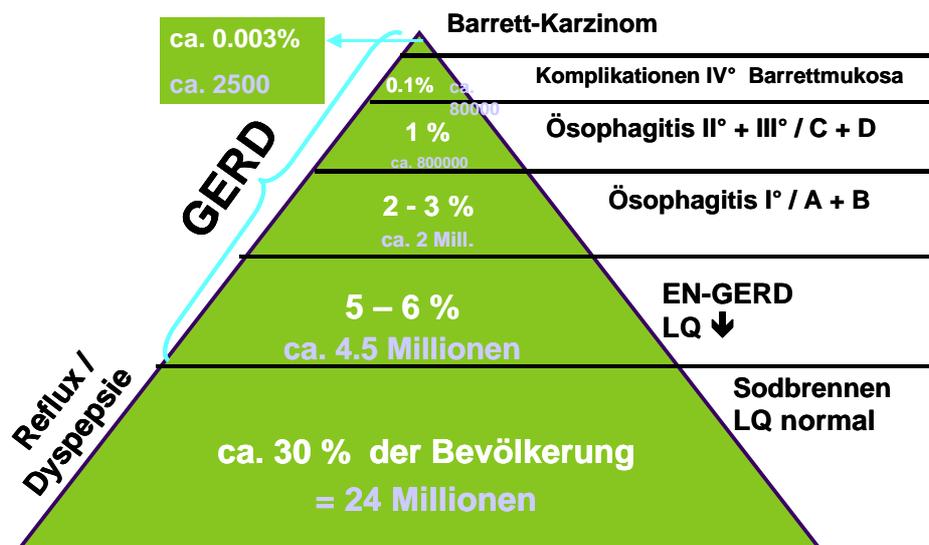
<b>BE</b>	<b><u>B</u>arrett <u>E</u>sophagus</b>
<b>GERD</b>	<b><u>G</u>astro-<u>e</u>sophageal <u>r</u>eflux <u>d</u>isease</b>
<b>EN-GERD</b>	<b><u>E</u>ndoscopy <u>n</u>egative <u>g</u>astro-<u>e</u>sophageal <u>r</u>eflux <u>d</u>isease - Synonym zu NERD</b>
<b>ENRD</b>	<b><u>E</u>ndoscopy <u>n</u>egative <u>r</u>eflux <u>d</u>isease - Synonym zu NERD</b>
<b>HP</b>	<b><u>H</u>elicobacter <u>p</u>ylori</b>
<b>H. pylori</b>	Helicobacter pylori
<b>LSBE</b>	long segment <b>B</b> arrett esophagus
<b>LQ</b>	Lebensqualität
<b>NERD</b>	<b><u>N</u>on-<u>e</u>rosive <u>r</u>eflux <u>d</u>isease Synonym zu ENRD</b>
<b>PPI</b>	<b><u>P</u>rotonen<u>p</u>umpen<u>i</u>nhibitor</b>
<b>SSBE</b>	short segment <b>B</b> arrett esophagus
<b>USSBE</b>	ultrashort segment <b>B</b> arrett esophagus

# 1. Einleitung

## 1.1. Klinische Erscheinungsformen der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit ist heute die häufigste Diagnose im oberen Verdauungstrakt (21). Sie ist nach den aktuellen pathophysiologischen Vorstellungen die Grunderkrankung für das Adenokarzinom der Cardia bzw. des distalen Ösophagus. Abbildung 1 zeigt, dass die Prävalenz der erosiven Refluxkrankheit, traditionell als 'Refluxösophagitis' bezeichnet, ca. 3 – 4 % in der deutschen Bevölkerung beträgt. Weitere 5 – 6 % leiden an der nicht-erosiven Form der Erkrankung (NERD, synonym EN-GERD, synonym ENRD, Ref. 37).

Abb. 1: Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit



Die Prozentzahlen und die absoluten Zahlen zur Prävalenz der verschiedenen Stadien der Refluxkrankheit der Speiseröhre und des Barrett-Ösophagus beziehen sich auf die deutsche Bevölkerung von ca. 82 Millionen Menschen (modifiziert nach Hotz et al., Ref. 37). Die Stadien der Refluxösophagitis werden in den Abschnitten 1.6.1. – 1.6.3. erklärt.

Das Leitsymptom der Refluxkrankheit der Speiseröhre (GERD) ist das Sodbrennen. Weitere Symptome sind saures Aufstossen und Dysphagie bzw.

**Tabelle 1: Symptome der GERD**

**Symptome am oberen Gastrointestinaltrakt**

Sodbrennen, saures Aufstossen, epigastrische Schmerzen, Regurgitation von Mageninhalt, Dysphagie, Odynophagie, retrosternale Schmerzen (= nicht kardialer Thoraxschmerz, Ref. 7).

**Symptome an den Atemwegen**

Laryngeales Brennen, chronischer nicht-produktiver Husten, nächtliche Hustenanfälle, Asthma bronchiale (Ref. 98).

**Tabelle 2: Auslöser von GERD bzw. GERD-Symptomen**

**Ernährung**

Alkohol, *Carminative* (*spearmint*, *Pfefferminze*), Schokolade, Saft von Zitrusfrüchten, Kaffee, Fett, Tomaten.

**Lifestyle**

*Bending*, *stooping*, Fahrradfahren, Liegen oder Zurückbeugen nach den Mahlzeiten, enge *garments*.

**Medikamente**

Alpha-adrenerge Antagonisten, Anticholinergika, beta-adrenerge Agonisten, Calciumkanalblocker, Diazepam, Nitrate, Progesteron, auf die glatte Muskulatur wirkende Relaxantien, Tabakgenuss + Nikotin.

**Erkrankungen bzw. *Medizinische Konstellationen***

CREST, Diabetes mellitus, *Schwangerschaft*, länger verweilende Magensonde, Raynaud'sches Phänomen, Sklerodermie, Sjögren's Syndrom, Radiatio von Hals und Rachen, Zollinger-Ellison-Syndrom.

**Tabelle 3: Klinische Zeichen der GERD**

**Positiver Hämocultttest**

Bis zu 25 % der Patienten mit Barrettösophagus (Ref. 91).

**Hämatemesis**

Ca. 2 – 6 % mit akuter oberer Gastrointestinalblutung (Ref. 91).

**Eisenmangel**

Ein Eisenmangel kann auftreten sowohl als Folge der klinisch stummen, rezidivierenden Blutungen aus den Refluxläsionen selbst oder in Folge der mechanisch bedingten Läsionen am Zwerchfelldurchtritt einer grösseren Hernie (Ref. 16).

**Zahnschäden**

Durch das saure Refluat kann es zu Zahnschäden kommen (Ref. 91).

**Asthma bronchiale**

Ein gastro-ösophagealer Reflux kann ein Asthma bronchiale in bis zu 75% der Betroffenen entweder triggern oder aggravierern (Ref. 81, 98).

**Chronischer Reizhusten**

Ein gastro-ösophagealer Reflux kann einen trockenen, nicht produktiven Reizhusten verursachen (Ref. 64, 98).

**Adipositas**

Übergewicht ist nicht die Ursache von GERD, aber die damit assoziierten Symptome führen zu einer häufigeren Diagnose der Erkrankung in dieser Gruppe (z.B. Auslösen von Sodbrennen durch vermehrte Zufuhr fett-haltiger Speisen, Ref. 48).

Odynophagie. Darüber hinaus sind weitere Symptome auch ausserhalb des Verdauungstraktes möglich. Alle möglichen Symptome bzw. Auslöser und ihre Differentialdiagnose sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst. Neben Symptomen und Auslösern von GERD sind klinische Erscheinungsbilder zu nennen, die nicht zwingend an eine gastro-ösophageale Refluxkrankheit denken lassen, die aber als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen sind. Diese nicht ausschliesslich reflux-bezogenen Symptome bzw. Erscheinungsbilder sind in Tabelle 3 dargestellt.

## 1.2. Risikofaktoren der GERD

Das Auftreten von Sodbrennen insgesamt in der Bevölkerung wird mit 20 – 30 % beziffert. Die Grenze zwischen Reflux und Refluxkrankheit ist fließend und wird in der täglichen medizinischen Praxis vor allem durch die Notwendigkeit medizinischer Behandlung bestimmt. Die Risikofaktoren für die Entwicklung bzw. für ein klinisches in Erscheinung Treten von GERD-Symptomen sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Risikofaktoren der GERD**

### **Adipositas**

Übergewicht wird mindestens so häufig wie die Hiatushernie als Risikofaktor oder Auslöser von GERD genannt und kann eine Hernie mit verursachen. Epidemiologische Populationsstudien haben jedoch gezeigt, dass die Prävalenz von GERD bei Übergewichtigen nicht höher als bei normalgewichtigen Personen ist. Erklärt wird die Diskrepanz damit, dass Übergewichtige wegen multipler abdomineller Symptome häufiger untersucht werden (48, 95).

**Tabelle 4: Risikofaktoren der GERD (Teil 2)**

### **Alkoholkonsum**

Der Alkoholkonsum wirkt mengenabhängig auf die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters und auf die Motilität des Ösophagus und trägt somit zumindest zu einer Aggravierung der Refluxsymptomatik bei (91).

### **Hiatushernie**

Die Hiatushernie ist der Hauptrisikofaktor für GERD. Pathophysiologisch führt sie zur Minderung oder dem Verlust der Funktion des unteren Ösophagussphinkters. Das Vorhandensein und die Grösse einer Hiatushernie korrelieren mit dem Schweregrad der Refluxösophagitis (55).

### **Magensonde**

Die naso-gastrale Sonde bei intensivmedizinisch betreuten Patienten verstärkt den gastroösophagealen Reflux durch Störung der Schliessfunktion des unteren Ösophagussphinkters und führt zusätzlich zur mechanischen Irritation der Mukosa (91).

### **Medikamente**

Medikamente können gastro-ösophagealen Reflux auslösen oder verstärken durch Minderung des Drucks des unteren Ösophagussphinkters, durch Beeinflussung der Ösophagusmotilität oder eine Verzögerung der Magenentleerung (55). Zu den in Frage kommenden Medikamenten zählen: Theophyllin, Calcium-Kanal-Blocker wie Diltiazem, Verapamil, Nifedipin und Benzodiazepine wie Alprazolam (91).

### **Rauchen**

Auch das Rauchen wirkt als verstärkender Faktor eines gastro-ösophagealen Refluxes durch Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (91).

**Tabelle 4: Risikofaktoren der GERD (Teil 3)**

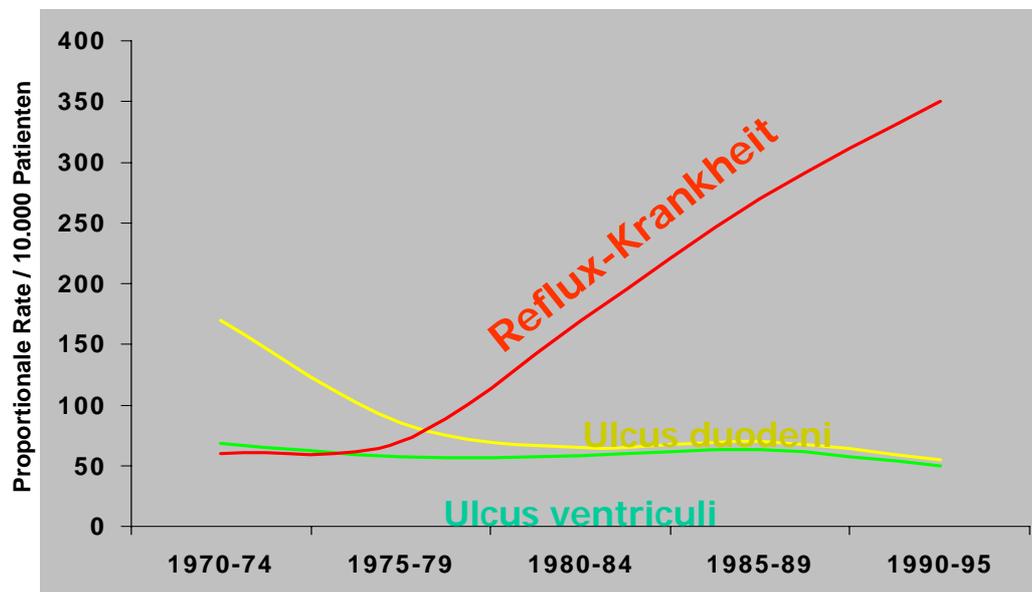
### **Schwangerschaft**

Sodbrennen wird während der letzten Schwangerschaftsmonate von 40 – 70% der Frauen angegeben. Pathophysiologisch wird dies durch den erhöhten intraabdominellen Druck erklärt (55).

### **1.3. Epidemiologie der GERD**

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit (= GERD = gastro esophageal reflux disease) ist nach Rückgang der Helicobacter pylori assoziierten peptischen Ulkuskrankheit die häufigste Erkrankung des oberen Verdauungstraktes geworden. Mit einer Prävalenz von 8 – 10 % für die nicht-erosive Refluxkrankheit der Speiseröhre und die klassische Refluxösophagitis zusammen genommen ist die GERD nicht nur die häufigste Erkrankung des oberen Verdauungstraktes, sondern eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt. Da es sich um eine chronische, ab Diagnosestellung meist lebenslange Erkrankung handelt, ist es auch eine Erkrankung von enormer medizinischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Abbildung 2 zeigt am Beispiel der USA, wie sich die Prävalenz der 3 häufigsten Diagnosen des oberen Verdauungstraktes während der letzten 25 Jahre vor der Publikation entwickelt hat. Diese Entwicklung gilt prinzipiell auch für die Verhältnisse in Deutschland, nur dass diese Entwicklung hier um ca. 10 Jahre später stattgefunden hat.

**Abbildung 2: Prävalenz von peptischen Ulzera als Folgeerkrankungen der *Helicobacter pylori*-Infektion und der Refluxösophagitis von 1970 - 1995**



Die Graphik zeigt modifiziert nach HB El-Seraq und A. Sonnenberg (21) epidemiologische Daten aus den USA, die mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 10 Jahren auch exemplarisch für die Verhältnisse in Deutschland sind.

In Deutschland leiden ca. 30 % der Bevölkerung unter gelegentlichem Sodbrennen, dem Leitsymptom der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit, was einer Bevölkerungszahl von ca. 24 Millionen Menschen entspricht. Da die Lebensqualität dieser Menschen nicht herabgesetzt ist, ist eine spezifische Therapie hier nicht erforderlich. Weitere ca. 5 – 6 % der Bevölkerung – das entspricht ca. 4,5 Millionen Menschen in Deutschland – leiden regelmässig unter Refluxsymptomen, weisen aber endoskopisch (noch) keine Läsionen auf, weshalb man hier von nicht-erosiver Refluxkrankheit spricht (Akronym: NERD = non erosive reflux disease oder ENRD = endoscopy negative reflux disease = Untergruppe der GERD = gastro-ösophageal reflux disease). Ca. 2 – 3 % der Bevölkerung – entsprechen ca. 2 Millionen Menschen in Deutschland - leiden unter einer erosiven Refluxösophagitis im Stadium I nach der Savary-Miller-Klassifikation bzw. A & B entsprechend der neueren Los Angeles-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.6.1. &

3.3.1.). Etwa 1 % der Bevölkerung entwickelt ein fortgeschrittenes Stadium der erosiven Refluxkrankheit – Stadium II & III nach der Savary-Miller-Klassifikation bzw. C & D entsprechend der neueren Los Angeles-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.6.1. & 3.3.1.). Dies entspricht ca. 800.000 Menschen in Deutschland. Eine schwere Komplikation der GERD, wie die Barrett-Zylinderzell-Metaplasie, entwickeln etwa 0,1 % der Bevölkerung, was ca. 80.000 Menschen ausmacht (Hotz et al., Ref. 37). Auf der Grundlage dieser Präkanzerose entwickeln in Deutschland jährlich etwa 2500 Personen ein Adenokarzinom des Ösophagus oder das sogenannte 'Barrett-Karzinom' (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Daten für das Jahr 2000). Das Barrett-Karzinom ist derzeit zahlenmässig der am schnellsten zunehmende Tumor in den industrialisierten Ländern (66, 74, 91).

Aufgrund dieses grossen Anteils der Bevölkerung, welcher mehr oder weniger unter den Symptomen der Refluxkrankheit leidet, kann man ähnlich wie in den USA von einer Volkskrankheit sprechen (91).

#### **1.4. Pathophysiologie der GERD**

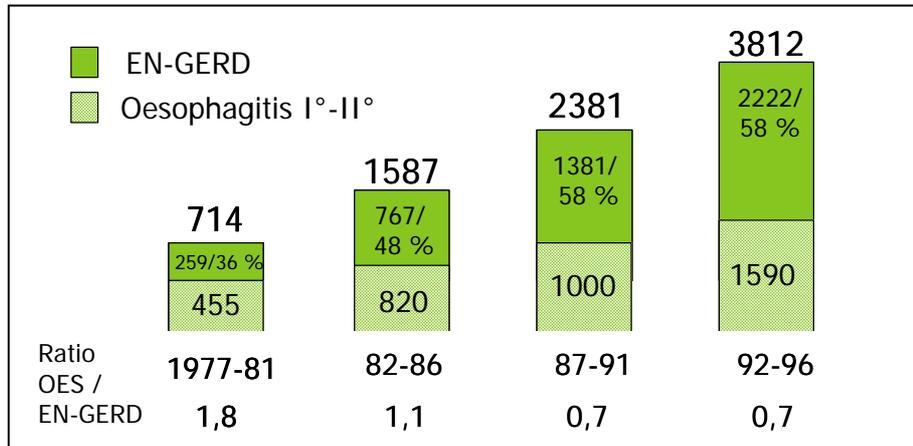
Die normalen physiologischen Verhältnisse verhindern einen gastro-ösophagealen Reflux durch die Funktion des unteren Ösophagussphinkter (= LES, lower esophageal sphinkter) und die propulsive Motilität des Ösophagus. Kurze Relaxationen des LES mit Reflux von Mageninhalt in den Ösophagus sind normal und können mit der 24h pH-Metrie quantifiziert werden. Als normal gilt, wenn der pH-Wert im Bereich der Z-Linie während 24h in nicht mehr als 4% der Zeit unter 4 liegt, was als Fraktionszeit bezeichnet wird. Je länger diese Fraktionszeit ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Symptomen und mukosalen Defekten. Faktoren, die dies begünstigen, sind vor allem eine Hiatushernie (96), aber auch andere Faktoren wie eine gestörte Motilität (7, 8, 27, 90, 99) oder eine Hypersensitivität des Ösophagus (70, 90) können dazu beitragen.

## 1.5. Diagnostik der GERD

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit ist die häufigste und wichtigste Erkrankung des oberen Verdauungstraktes geworden (siehe Abbildung 2). Die Diagnostik und Graduierung der endoskopisch diagnostizierbaren Veränderungen ist schwierig und zudem beeinflusst von der unterschiedlichen Erfahrung verschiedener Untersucher. Die Zunahme der Diagnose GERD ist nicht nur bedingt durch die epidemiologisch erklärte tatsächliche Zunahme der Erkrankung, sondern auch relativ durch die Verbesserung der endoskopischen Diagnostik, was vor allem in der überproportionalen Zunahme der leichten Stadien der Erkrankung zum Ausdruck kommt (siehe Abbildung 3, Ref. 4). Die neueste Klassifikation zur Graduierung der endoskopischen Veränderungen der Refluxkrankheit wurde 1994 formuliert (2). Eines ihrer Ziele war die Verbesserung der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern. Während der Erarbeitung dieser Klassifikation wurden auch nicht-erosive Veränderungen diskutiert. Aufgrund mangelnder Übereinstimmung zwischen den Experten der Arbeitsgruppe wurden diese minimalen nicht-erosiven Veränderungen nicht in die neue Klassifikation aufgenommen (2, 53).

Inzwischen sind 10 Jahre vergangen und die Qualität des endoskopischen Bildes hat sich weiter verbessert. Die Diagnose der nicht-erosiven Refluxkrankheit ist nach wie vor schwierig und hat vor allem aufgrund der zunehmenden Häufigkeit eine erhebliche ökonomische Bedeutung, da alle diese Patienten einer medikamentösen Therapie bedürfen. Aus diesen Gründen wurde in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie anhand endoskopischer Kriterien für die Diagnose einer nicht-erosiven oder endoskopie-negativen Refluxkrankheit (1) untersucht, ob mit dem Einsatz der Zoom-Gastroskopie die Diagnostik bei Patienten mit NERD verbessert werden kann. Als Referenz für die endoskopisch beobachteten Veränderungen dient die histologische Aufarbeitung und

**Abb. 3: Häufigkeitsentwicklung der Diagnose GERD und des Anteils nicht-erosiver Fälle von 1970 - 1995**

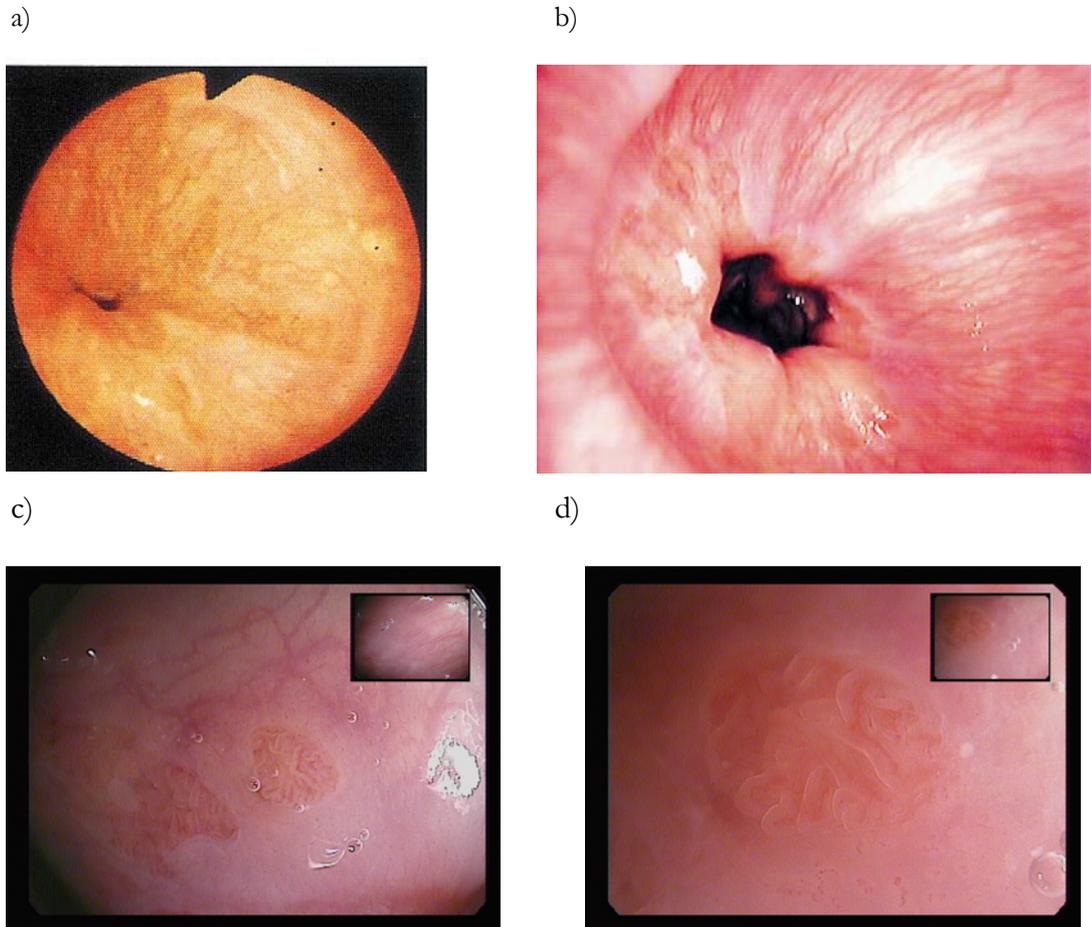


Die Graphik zeigt die Entwicklung der Diagnose GERD am Beispiel von Rotherham, einer englischen Grossstadt mit ca. 250.000 Einwohnern. Auffällig ist insbesondere der sich verändernde Anteil der Patienten mit 'endoskopie-negativer' Refluxkrankheit. (modifiziert nach Ref. 4). OES = erosive oesophagitis, EN-GERD = endoscopy negative gastroesophageal reflux disease.

Auswertung von Biopsaten der Epithelgrenze. Die im Zusammenhang mit der nicht-erosiven Refluxkrankheit beschriebenen histologischen Veränderungen sind heute unter Experten zum Teil akzeptiert (14, 15, 25, 35, 38, 39, 50, 76, 82). Andere Veränderungen des Ösophagusepithels sind nicht im Zusammenhang mit einem pathologischen gastro-ösophagealen Reflux zu sehen (89, 97).

**Abbildung 4: Qualitative Entwicklung der Endoskopischen Bildgebung  
von 1988 bis 2006 –**

**Aspekte des gastro-ösophagealen Epithelübergangs im distalen  
Ösophagus**



Die Abbildung zeigt in a) eine Aufnahme der Epithelgrenze im distalen Ösophagus, aufgenommen mit einem Olympus Fibergastroskop GIFQ10 aus dem Jahr 1988 und in b) die Aufnahme des gleichen anatomischen Bezirks mit einem Videoendoskop (Pentax EG2970K) Baujahr 2003. In c) ist die gleiche anatomische Region zu sehen, aufgenommen mit dem Pentax Zoom-Videogastroskop EG3470ZK Baujahr 2006 ohne Vergrößerung und in d) mit Vergrößerung (Quelle aller Aufnahmen: Priv. Doz. Dr. E. Bayerdörffer).

Es wird viel spekuliert, welche Ursachen die Zunahme der Refluxkrankheit in den letzten 3 Jahrzehnten haben könnte. Ein Grund wird sicher in der verbesserten Diagnostik durch technisch weiterentwickelte Endoskope sowie deren

zunehmenden Einsatz liegen (4, 68). Mit der Video-Endoskopie hat sich die optische Auflösung des endoskopischen Bildes signifikant gegenüber der Fiber-Endoskopie verbessert (siehe Abbildung 4), die heute immer seltener eingesetzt wird.

Ein weiterer Grund für die zunehmende Diagnostik vor allem niedriger Krankheitsstadien (4) kann neben dem zunehmenden Interesse für das Krankheitsbild auch die verbesserte Ausbildung im endoskopischen Bereich sein (68).

## **1.6. Endoskopische Klassifikationen der Refluxkrankheit**

### **1.6.1. Savary-Miller-Klassifikation**

Bei einem Teil der Patienten mit GERD ist eine Refluxösophagitis endoskopisch nachweisbar, diese ist durch pathologische Mukosaläsionen in der Speiseröhre definiert. Auch heute ist in der Routine-Diagnostik die Klassifikation nach Savary und Miller noch die meist verwandte Klassifikation zur Beschreibung des Schweregrades der Ösophagitis einer GERD (72). Die einzelnen Graduierungen mit ihrer Beschreibung sind in Tabelle 5 gezeigt (siehe nächste Seite).

### **1.6.2. MUSE-Klassifikation**

Die MUSE-Klassifikation (Abbildung 5, Ref. 3) beurteilt als wesentlichen Unterschied zu allen anderen Klassifikationen der Refluxösophagitis auch graduell den Schweregrad der Zylinderzell-Metaplasie von MO = fehlend, über M1 = geringfügig mit dem Auftreten von metaplastischen Inseln, bis M2 = schwer mit zirkumferentiell auftretenden Metaplasien.

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.

Auch die Komplikation einer Strikturen wird nur in dieser Klassifikation berücksichtigt. Bei fehlender Strikturen erfolgt die Einteilung in das Stadium S0. Ist

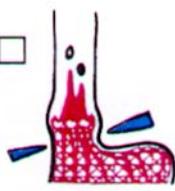
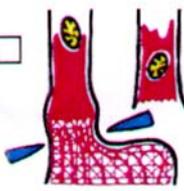
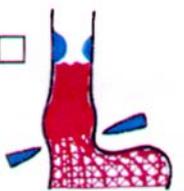
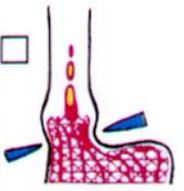
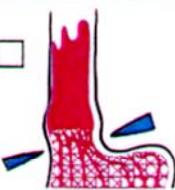
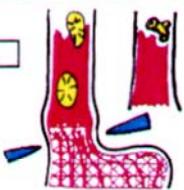
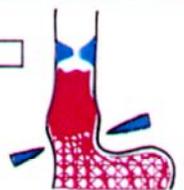
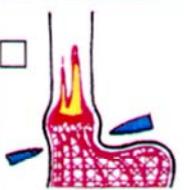
eine geringfügige Strikturen vorhanden, die aber die Passage mit einem Standardfiberoendoskop mit ca. 9 mm Durchmesser noch erlaubt, ist der Schweregrad der Strikturen S1 erreicht, im Stadium S2 ist eine Stenose von  $\leq 9$  mm mit einem Standardfiberoendoskop nicht mehr passierbar.

**Tabelle 5: Graduierung der Refluxösophagitis nach Savary und Miller:**

Grad	
↓	
<b>0</b>	Keine refluxbedingten Schäden; normale Schleimhaut mit feinmaschigem Gefässnetz (Abbildung 4b, Seite 16 und Abbildung 11a, Seite 29).
<b>I</b>	Isolierte, erosive Epitheldefekte im Plattenepithel nahe der Epithelgrenze (Z-Linie)(Abbildung 11b, Seite 29).
<b>II</b>	Längsgestellte, nach proximal sich ausbreitende Erosionen mit und ohne Fibrinbelag (Abbildung 11c, Seite 30).
<b>III</b>	Konfluierende Läsionen mit longitudinaler und ringförmiger Ausbreitung im Ösophagus (Abbildung 11d, Seite 30).
<b>IV</b>	Komplikationen der Refluxkrankheit: Zylinderepithelmetaplasie (Abbildung 6, Seite 20), Ulkus, peptische Stenose (Abbildung 7, Seite 21).

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 die Berücksichtigung, ob eine Hiatushernie vorhanden ist (3).

Abbildung 5: MUSE-Klassifikation nach Armstrong et al. (3)

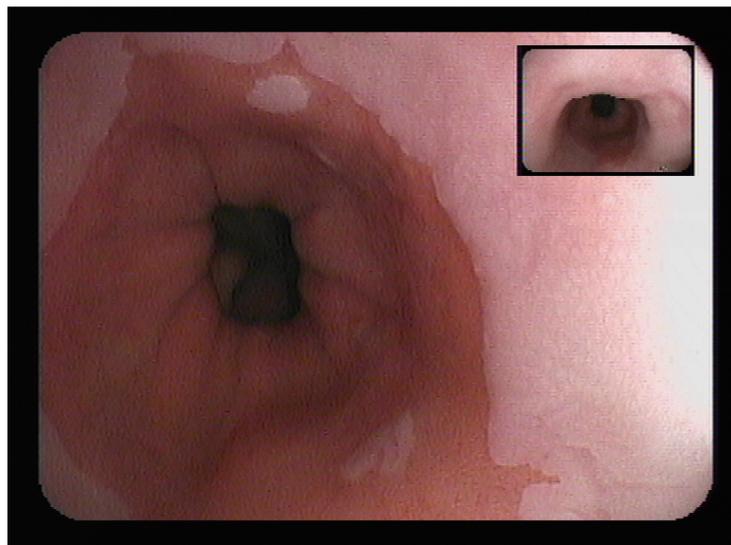
		Metaplasie	Ulcus	Striktur	Erosion
SCHWEREGRAD	0. fehlend	<b>M<sub>0</sub></b> <input type="checkbox"/> fehlend	<b>U<sub>0</sub></b> <input type="checkbox"/> fehlend	<b>S<sub>0</sub></b> <input type="checkbox"/> fehlend	<b>E<sub>0</sub></b> <input type="checkbox"/> fehlend
	1. geringfügig	<b>M<sub>1</sub></b> <input type="checkbox"/>  Finger +/- Inseln	<b>U<sub>1</sub></b> <input type="checkbox"/>  1 Ulcus	<b>S<sub>1</sub></b> <input type="checkbox"/>  > 9 mm mit Standard-Fiberendoskop passierbar	<b>E<sub>1</sub></b> <input type="checkbox"/>  nur auf Falten- kämmen
	2. schwer	<b>M<sub>2</sub></b> <input type="checkbox"/>  zirkumferentiell	<b>U<sub>2</sub></b> <input type="checkbox"/>  ≥ 2 Ulcera oder konfluierende Ulceration	<b>S<sub>2</sub></b> <input type="checkbox"/>  ≤ 9 mm mit Standard-Fiberendoskop nicht passierbar	<b>E<sub>2</sub></b> <input type="checkbox"/>  konfluierend (auch in Falten- tälern)
		Hiatushernie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	

Die MUSE-Klassifikation ist die intellektuell am weitesten entwickelte Klassifikation der Refluxkrankheit und sie ist die einzige, die eine vom Stadium der akuten Erosionen unabhängige Bewertung des Barrettepithels erlaubt (3).

Die mit Abstand wichtigste und heute auch häufigste Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist die Entwicklung von Barrettepithel (siehe Abbildung. 6, Seite 20), das einzig in der MUSE-Klassifikation Berücksichtigung findet. Etwa zeitgleich wurde diese pathologische Veränderung von Norman Ruppert Barrett aus London und einer französischen Arbeitsgruppe aus Paris beschrieben (5, 6, 52). Dabei ist nicht abschliessend geklärt, ob sich Barrettepithel

ausschliesslich als Folge eines pathologischen gastro-ösophagealen Reflux entwickelt, oder ob es auch eine Entwicklung von Barrettepithel ohne pathologischen Reflux gibt. Gesichert ist eine genetische Komponente in der Genese von Barrettepithel, wie man unter anderem aus Zwillingsstudien erfahren hat (9, 23, 40). Gesichert ist jedoch auch, dass es sich bei Barrettepithel um eine Präkanzerose handelt, die zu einem Adenokarzinom des Ösophagus fortschreiten kann (30, 51, 71, 88, 91, 95). Dabei scheint die Stärke des Symptoms Sodbrennen ein wesentlicher Protagonist zu sein (13, 47).

#### **Abbildung 6: Barrettepithel als Komplikation der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit**

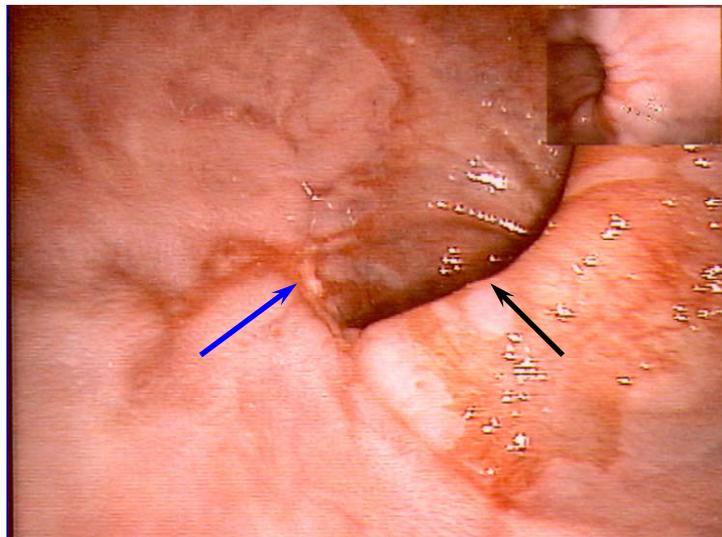


Diese endoskopische Aufnahme zeigte einen ausgeprägten Befund von Barrettepithel im distalen Ösophagus. Die Cardia steht offen und gemessen vom Ende der erkennbaren Magenfalten erstreckt sich der Befund eines Zylinderzellmetaplasie-Segmentes über eine Länge von ca. 3 cm bei diesem Patienten. Bei ausgeprägten 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.

In der Los Angeles Klassifikation ist dieses Stadium der Refluxkrankheit nicht berücksichtigt. Nach der MUSE-Klassifikation entspricht dieser Befund einem Stadium  $M_2U_0S_0E_0$  und nach der Savary-Miller-Klassifikation dem Stadium IV.

Weitere mögliche Komplikationen sind die Entwicklung einer Striktur sowie die Entwicklung eines Ulkus in der Speiseröhre mit konsekutiver Blutung daraus und sind beispielhaft in Abbildung 7 gezeigt (Seite 21). Die beiden letztgenannten Komplikationen sind allerdings im Zeitalter der medikamentösen Säureblockade selten geworden (16).

**Abbildung 7: Striktur und Ulkus des Ösophagus als Komplikation der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit**



Diese endoskopische Aufnahme zeigt eine Striktur des Ösophagus als Folge des chronischen Reflux. Die lichte Weite des Ösophagus beträgt nur noch ca. 5 mm und war bei der endoskopischen Untersuchung mit dem Standardgerät zunächst nicht passierbar (schwarzer Pfeil). Ferner ist im Bereich der Engstellung ein Ulkus zu erkennen und mit blauem Pfeil markiert. In der MUSE-Klassifikation entspricht dieser Befund einem Stadium  $M_1U_1S_2E_2$  und nach der Savary-Miller-Klassifikation dem Stadium IV. In der Los Angeles Klassifikation ist dieses Stadium der Refluxkrankheit nicht berücksichtigt.

### **1.6.3. Los Angeles-Klassifikation**

Die Los Angeles-Klassifikation wurde anlässlich des gastroenterologischen Weltkongresses 1994 in Los Angeles formuliert und ist die neueste Klassifikation, die heute zunehmend verwandt wird, insbesondere in wissenschaftlichen Studien. Sie kommt auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie zum Einsatz und wird ausführlich im Abschnitt Methoden unter Punkt 3.3.1. beschrieben (2, 53).

### **1.7. Therapie der GERD**

Die GERD gilt heute als säure-induzierte Erkrankung (88), auch wenn eine mögliche Bedeutung der Galle im Refluat noch immer kontrovers diskutiert wird (12). Die Therapie der Wahl ist somit die Säurehemmung, die am effektivsten mit Protonenpumpeninhibitoren durchgeführt wird (16, 30, 37). Ziel der Therapie ist zunächst die Symptombefreiung und die Heilung der erosiven Schleimhautdefekte. Langfristig besteht das Ziel der Therapie in der Verhinderung von Komplikationen wie der Entwicklung von Barrett-epithel (11, 85, 93). Bei Patienten mit bereits vorhandenem Barrett-epithel wurde gezeigt, dass eine konsequente Säuresuppression die Progression der mukosalen Veränderungen zur Dysplasie und das Risiko der Entwicklung eines invasiven Karzinoms vermindern kann (63).

Die Therapie der GERD ist wie die Diagnostik heute in Konsensusvereinbarungen standardisiert (16, 30, 37).

## **2. Fragestellung**

Die Entwicklung der Diagnostik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit zeigt, dass bei einem zunehmenden Anteil dieser Patientengruppe eine nicht-erosive oder sogenannte 'endoskopie-negative' Erkrankung festgestellt wird. Da diese Diagnose bislang eine Ausschlussdiagnose darstellt, ist die Erarbeitung objektiver Kriterien medizinisch sinnvoll.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wird daher versucht, endoskopische Kriterien zu erfassen, zu formulieren und zu dokumentieren, sowie eine mögliche Korrelation mit dem histologischen Nachweis reflux-assoziiierter Veränderungen im Bereich des gastro-ösophagealen Schleimhautübergangs aufzuzeigen (1).

### **2.1. Hauptfragestellung**

Wie hoch ist die Sensitivität der endoskopischen Diagnose minimaler nicht-erosiver Veränderungen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit mit der Zoom-Gastroskopie im Vergleich mit der Standard-Videogastroskopie unter Bezug auf den Nachweis histologischer Kriterien der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit als Goldstandard?

### **2.2. Nebenfragestellungen**

2.2.1 Wie hoch ist die Spezifität der endoskopischen Diagnose minimaler nicht-erosiver Veränderungen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit mit der Zoom-Gastroskopie im Vergleich mit der Standard-Videogastroskopie unter Bezug auf den Nachweis histologischer Kriterien der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit als Goldstandard?

2.2.2. Wie hoch ist die Sensitivität der endoskopischen Diagnostik mit dem Zoom-Gastroskop bezüglich des Nachweises von Barrett-Zylinderzellmetaplasie unter Bezug auf die histologische Diagnose und im Vergleich mit der Standard-Videogastroskopie ?

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Die Patienten wurden konsekutiv aus der Routine-Tätigkeit von Priv. Doz. Dr. med. E. Bayerdörffer in der Gastroenterologischen Fachpraxis in Köln rekrutiert. Die Patienten willigten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mit einem Patienten-Informationsblatt in die Durchführung der Biopsien ein. Alle Patienten füllten einen standardisierten Anamnesebogen aus (siehe Tab. 6). Die Angaben und deren Vollständigkeit wurden durch den Verfasser dieser Arbeit überprüft und ergänzt.

##### **3.1.1. Einschlusskriterien:**

- a.) männliche und weibliche ambulante Patienten  $\geq 18$  Jahre,  $\leq 80$  Jahre
- b.) gastroösophageale Refluxsymptomatik über mindestens 4 Wochen rezidivierend oder Schmerzen im Oberbauch bzw. Epigastrium
- c.) erste endoskopisch-biopsische Diagnostik der gastro-ösophagealen Epithelgrenze
- d.) Vorliegen eines vom Patienten ausgefüllten kompletten Anamnesebogens

##### **3.1.2. Ausschlusskriterien:**

- a.) männliche und weibliche ambulante Patienten  $< 18$  Jahre,  $> 80$  Jahre
- b.) Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen (z.B. Marcumar<sup>®</sup>) oder Thrombozytenaggregationshemmer ( $> 100$  mg Acetylsalicylsäure/Tag)
- c.) Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen, die die während der Untersuchung erhobenen Ergebnisse beeinflussen könnten (z.B. Malignome, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, u.v.a.), wurden ausgeschlossen.

Als Kontrollen wurden Patienten mit einer Autoimmun-Gastritis (A-Gastritis) im atrophischen Endstadium untersucht, die keine Säureproduktion mehr aufweisen. Diese Patienten stellten sich zu den empfohlenen, jährlichen

**Tabelle 6: Anamnesebogen**

<b>Krankengeschichte</b>			
von ➔	Name .....	Vorname .....	
	Telefon - privat .....	beruflich .....	
Sehr geehrte(r) Patient(in),			
Um die bei Ihnen geplante Untersuchung optimal durchführen zu können, benötigen wir Informationen zu Ihrer persönlichen Vorgeschichte:			
<b>Bestehen bei Ihnen</b>	der Speiseröhre ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
<b>Erkrankungen</b>	des Magens ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	des Darms ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	der Leber ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	der Bauchspeicheldrüse ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	der Gallenblase, Gallenwege ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	des Herzens (z.B. Herzklappenfehler, Schrittmacher)	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	der Lunge (z.B. Asthma)	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
	andere Erkrankungen	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>
Haben Sie eine der Fragen mit "ja" beantwortet, nennen Sie die Erkrankung(en) hier:			
.....			
Besteht bei Ihnen eine vermehrte Blutungsneigung ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>	
Besteht bei Ihnen eine Schwangerschaft ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja</b>	
Sind Sie operiert worden ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, welches Organ ?</b>	.....
.....			
Bestehen bei Ihnen Allergien ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, welche ?</b>	?
.....			
Nehmen Sie Medikamente ?	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, welche ?</b>	?
.....			

**Tabelle 6: Anamnesebogen (Teil 2)**

Haben oder hatten Ihre <u>Eltern, Geschwister, Grosseltern oder Kinder</u> eine der folgenden Erkrankungen?		
<input type="checkbox"/> Magenkrebs	<input type="checkbox"/> Darmkrebs	<input type="checkbox"/> Speiseröhrenkrebs
<input type="checkbox"/> Brustkrebs	<input type="checkbox"/> andere Krebserkrankungen, welche ?	
.....		
<input type="checkbox"/> andere Erkrankungen von Magen, Darm oder Leber, welche ?		
.....		

Kontrolluntersuchungen vor.

### 3.2. Endoskopische Untersuchungen

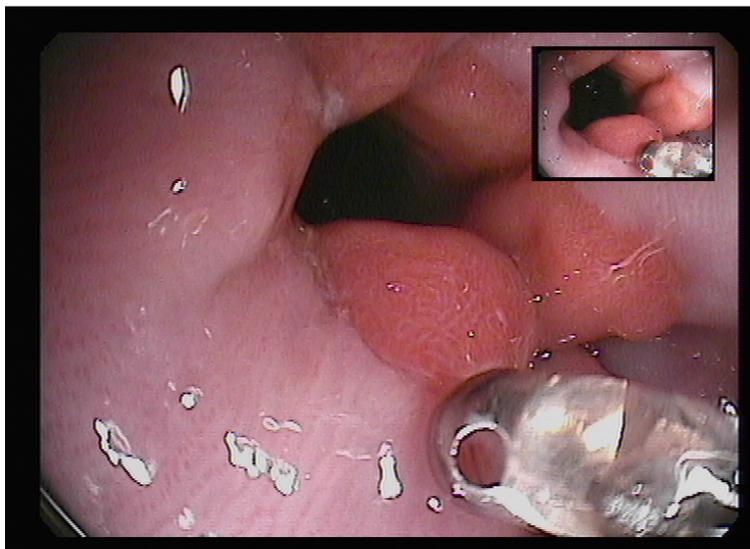
In der Indexendoskopie wurde der Verlauf der Epithelgrenze beurteilt mit eventuellen Veränderungen des unmittelbar angrenzenden Platten- oder Zylinderepithels. Dabei wurden die Refluxösophagitis, soweit vorhanden, nach der Los Angeles Klassifikation graduiert (siehe Abbildungen 10, 11a-d, Ref. 2, 53). Die endoskopisch sichtbaren, minimalen nicht-erosiven Veränderungen wurden anhand der unter 3.3.2. beschriebenen Merkmale als vorhanden oder nicht vorhanden graduiert.

Ferner wurde bei der Indexendoskopie beurteilt, ob an der Epithelgrenze Zylinderepithelausläufer nachzuweisen sind, die möglicherweise einer Zylinderzellmetaplasie (= Barrettepithel) entsprechen. Bei kleinen Zungen bis 1 cm Länge wurden diese in die Bilddokumentation und auch in die Quadrantenbiopsien in der Z-Linie einbezogen. Bei längeren Zungen > 1 cm wurden zusätzliche Biopsiepartikel gewonnen und in separatem Gefäss zur histologischen Beurteilung gegeben. Um die Ausdehnung eventuell vorhandener längerer Zylinderepithelsegmente im distalen Ösophagus genau zu bestimmen, wurden bei solchen Patienten in Anlehnung an Levine et al. (51) die Biopsien nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt:

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

Die Länge eventuell vorhandener kleiner Zylinderepithelzungen im Bereich der Epithelgrenze wurde anhand der geöffneten Biopsiezange vermessen. Es wurde eine Biopsie-Zange mit einem Öffnungs-Durchmesser von 7 mm (MTW Endoskopie, Wesel, Germany) für die Schleimhaut-Biopsien verwendet. Dabei war wichtig, dass bei Biopsien der Z-Linie die Zange mit ihrer Öffnung in Längsrichtung gestellt wurde und in einem Biopsiepartikel nach Möglichkeit sowohl Plattenepithel als auch Zylinderepithel erfasst wurde (siehe Abbildung 8).

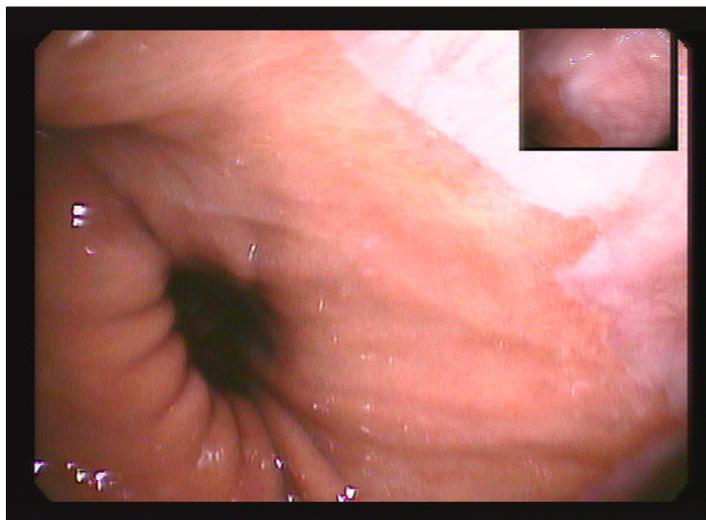
**Abb. 8: Endoskopische Aufnahme einer geöffneten Biopsiezange an der gastro-ösophagealen Schleimhautgrenze**



Um möglichst sicher das epithelgrenzenahe Epithel zu erfassen wird versucht, mit im senkrechten Winkel zur Epithelgrenze geöffneter Zange zu biopsieren.

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 (siehe Abbildung 9).

**Abb. 9: Endoskopische Aufnahme einer Hiatushernie**



Durch die Atemexkursionen ist der Hiatus während der Untersuchung deutlich zu erkennen. Wenn die Magencorpusfalten über den Hiatus nach proximal ziehen, wie im Fall dieser endoskopischen Aufnahme, wird eine Hernie diagnostiziert.

Für die endoskopische Diagnostik der Refluxkrankheit gehört es heute zum Standard, dass histologische Begleituntersuchungen durchgeführt werden, die für eine umfassende Erfassung des Krankheitsstadiums und für die zukünftige Optimierung der Therapie notwendig sind. Dazu gehören eine histologische Gastritis-Diagnostik, für die je 2 Biopsate aus makroskopisch unauffälliger Antrum- und Corpusmukosa gefordert werden (37, 91). Ferner sind Biopsien durchzuführen bei auffälligem Verlauf der Z-Linie des distalen Ösophagus bzw.

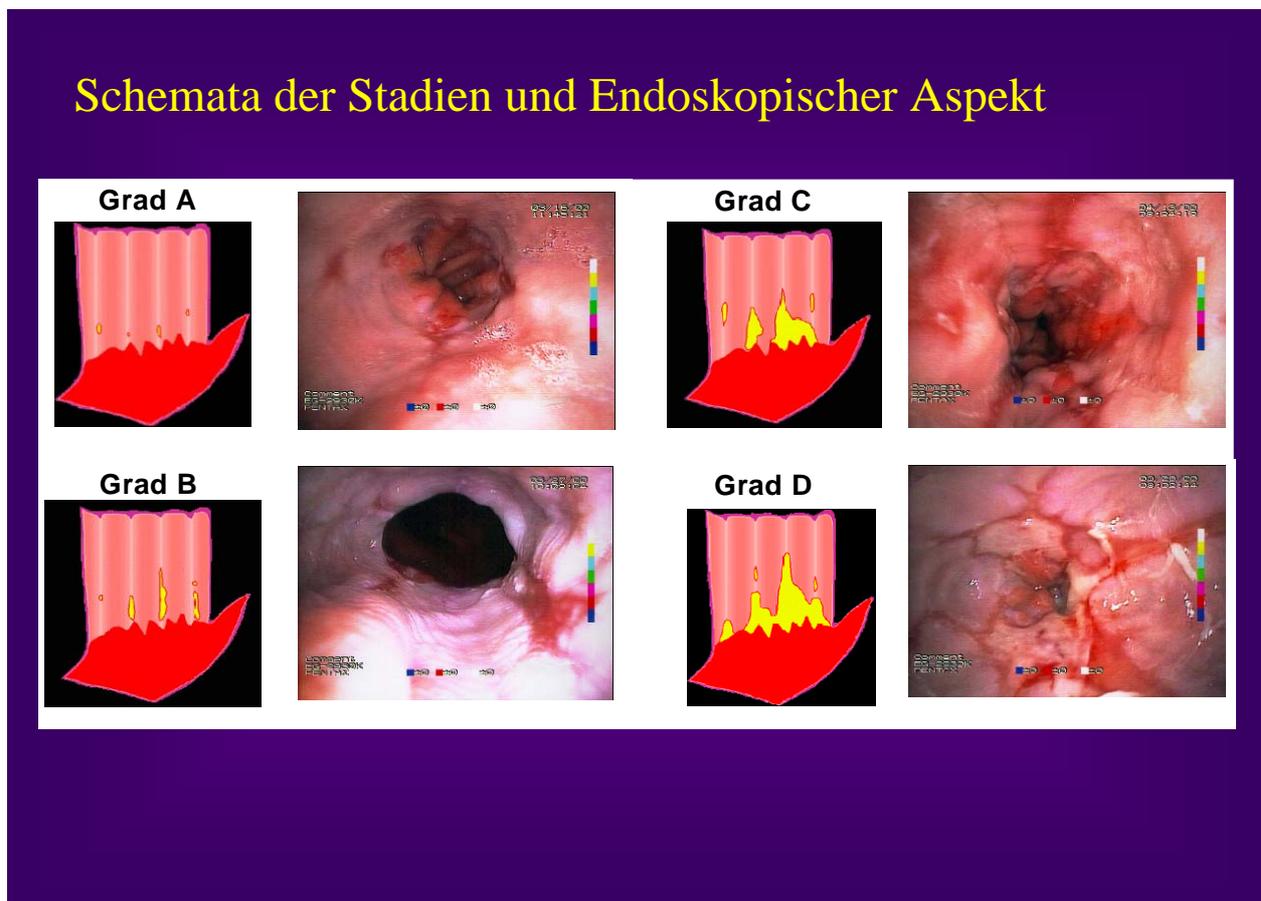
wenn dort bereits zungenförmige Ausläufer des Zylinderepithels zu erkennen sind.

### 3.3. Klassifikationen der Refluxösophagitis

#### 3.3.1. Graduierung der Refluxösophagitis nach der Los Angeles-Klassifikation

Die Los Angeles-Klassifikation wurde anlässlich des gastroenterologischen Weltkongresses 1994 in Los Angeles formuliert und ist die neueste Klassifikation, die heute zunehmend verwandt wird, insbesondere in wissenschaftlichen Studien (2, 53). Sie wird auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie angewandt. Der Schwerpunkt der Los Angeles Klassifikation (LA-Klassifikation) liegt auf der

Abb. 10: Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis



## Abb. 11: Endoskopische Aspekte der Refluxösophagitis

a)

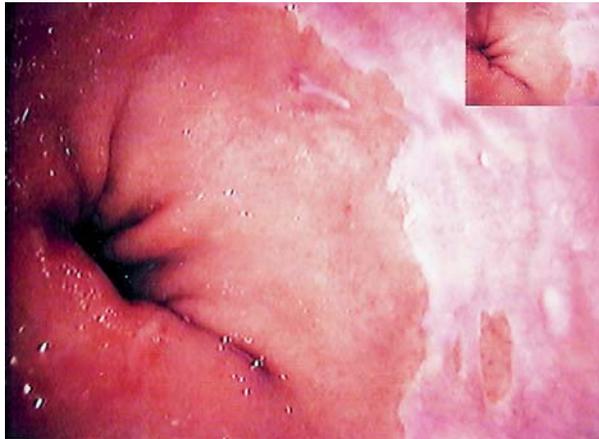
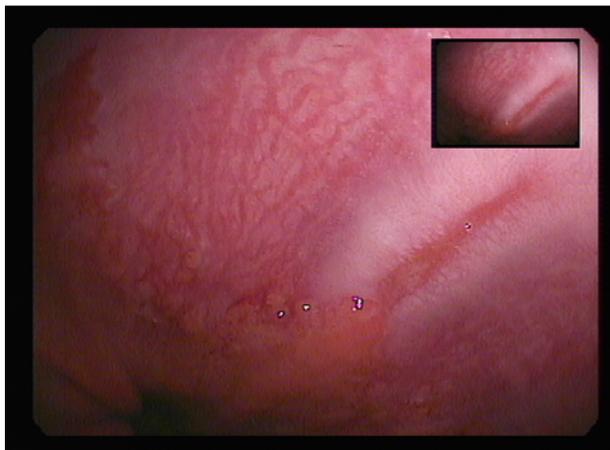


Abbildung 11a zeigt einen endoskopischen Normalbefund der Epithelgrenze im distalen Ösophagus. Die kleinen Unregelmässigkeiten des Verlaufs der Z-Linie und die kleinen Zylinder-epithelinseln werden aufgrund ihrer spezifischen Form als Variante der Norm interpretiert.

b)



Der in Abbildung 11b gezeigte endoskopische Befund entspricht dem Stadium A der Los Angeles Klassifikation bzw. dem Stadium I nach Savary Miller und dem Stadium  $M_0U_0S_0E_1$  der MUSE-Klassifikation.

Beurteilung der endoskopisch sichtbaren erosiven Defekte im Bereich des epithelgrenzennahen Plattenepithels.

## Abb. 11: Endoskopische Aspekte der Refluxösophagitis (Teil 2)

c)

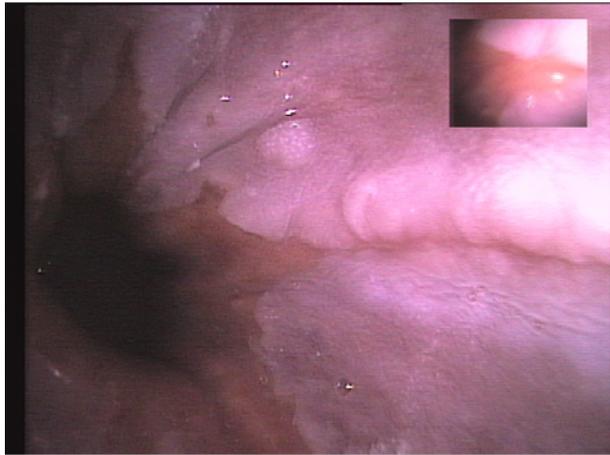


Abbildung 11c zeigt ein Stadium B der der Los Angeles Klassifikation, ein Stadium II nach Savary Miller und ein Stadium  $M_0U_0S_0E_1$  der MUSE-Klassifikation.

d)



Abbildung 11d zeigt ein Stadium C der der Los Angeles Klassifikation, ein Stadium II nach Savary Miller und ein Stadium  $M_0U_0S_0E_2$  der MUSE-Klassifikation.

**Tab. 7: Stadieneinteilung der GERD nach der Los Angeles-Klassifikation:**

<b>Schweregrad A:</b> Eine oder mehrere Schleimhautläsionen, begrenzt auf die Schleimhautfalten, jede Läsion nicht länger als 5 mm.
<b>Schweregrad B:</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.
<b>Schweregrad C:</b> Mindestens eine Schleimhautläsion konfluiert mit den Spitzen von zwei oder mehr Schleimhautfalten, die mindestens 25%, aber weniger als 75% der Zirkumferenz ausmachen.
<b>Schweregrad D:</b> Zirkumferent umlaufende Schleimhautläsionen, die mehr als 75% der Zirkumferenz erfassen.

### **3.3.2. Minimale nicht-erosive Veränderungen**

Die Erkenntnis, dass es nicht- bzw. prä-erosive Veränderungen im Bereich der gastro-ösophagealen Epithelgrenze gibt, ist nicht neu. Sie wurde bereits in der Publikation der Beratungen zum Entwurf der Los Angeles Klassifikation diskutiert. Da die Inter-Observer-Variation in diesem Bereich zu hoch war, hat man letztendlich auf die Aufnahme der Merkmale in die Los Angeles-Klassifikation verzichtet (2, 53). Die zeitlich nächsten endoskopischen Untersuchungen und Beschreibungen prä-erosiver Veränderungen durch gastro-ösophagealen Reflux erfolgten in der Vorarbeit der Arbeitsgruppe von Priv. Doz. Dr. Bayerdörffer (1) sowie der Arbeit von Edebo et al. (18). Die Beschreibung bzw. die Klassifikation der nicht-erosiven endoskopischen Merkmale ist in Tabelle 8 aufgezeigt.

In die Kategorie der minimalen nicht-erosiven Veränderungen wurden alle Befunde an der gastro-ösophagealen Epithelgrenze eingeordnet, die zwischen einer völlig normalen Epithelgrenze (siehe Abbildung 11a) und einem Befund Stadium A entsprechend der Los Angeles Klassifikation lagen (siehe Abbildung 11b).

**Tabelle 8: Endoskopische Kriterien minimaler nicht-erosiver reflux-induzierter Veränderungen an der gastro-ösophagealen Epithelgrenze (Z-Linie) nach Antos et al. (1)**

C = Zylinderepithel

C1 = vergrößertes und hypertrophes Schleimhautrelief des Zylinderepithels

C2 = fleckförmige gerötete Schleimhautareale des Zylinderepithels

C3 = intraepitheliale Blutung

J = Veränderungen der gastro-ösophagealen Epithelgrenze (Z-Linie)

J1 = ausgefranste oder irreguläre Z-Linie ohne eindeutige Zylinderepithelzungen, die verdächtig auf Barrettepithel sind

J2 = Unschärfe zumindest eines Teils der Z-Linie

J3 = dreieckige Vertiefung mit fokaler Rötung direkt an der Z-Linie

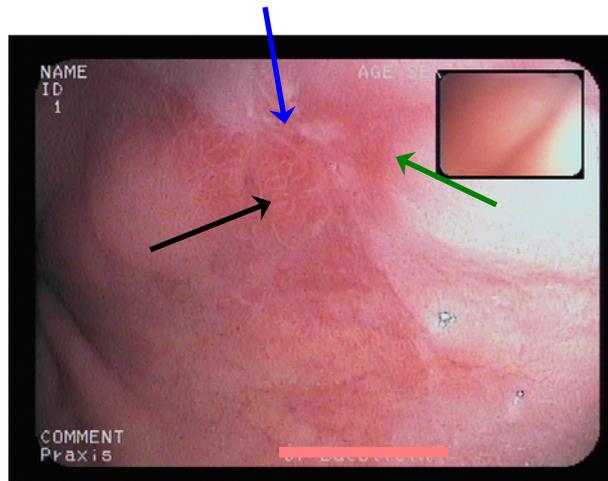
S = Plattenepithel

S1 = fleckförmige gerötete Schleimhautareale des Plattenepithels, die keine Erosionen repräsentieren

S2 = intraepitheliale Blutung

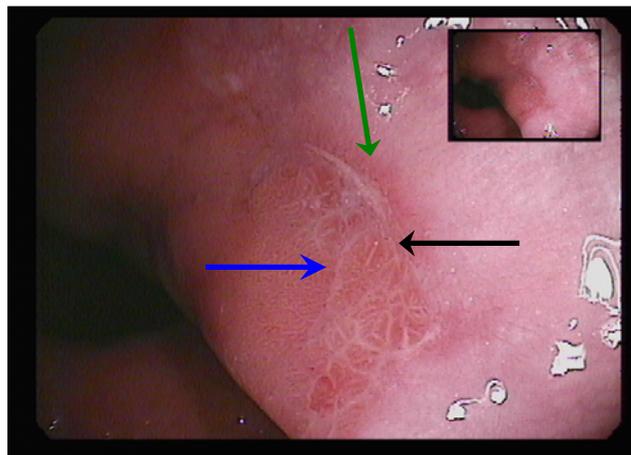
Anhand endoskopischer Aufnahmen sind die Kategorien der minimalen nicht-erosiven reflux-induzierten Veränderungen beispielhaft in den Abbildungen 12 a und b gezeigt.

**Abb. 12a: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme zeigt einen Befund, der alle Kategorien der endoskopisch sichtbaren minimalen nicht-erosiven Veränderungen betrifft. Der schwarze Pfeil markiert die Vergrößerung und vermehrte Rötung des Zylinderepithels (Merkmale C1 und C2). Der blaue Pfeil zeigt den unscharfen Verlauf der Z-Linie (Merkmal J2) und der grüne Pfeil die fleckige Rötung im Bereich des Plattenepithels (Merkmal S1).

**Abb. 12b: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme zeigt mit schwarzem Pfeil markiert eine Unschärfe im Verlauf der Z-Linie, (Merkmal J2). Ferner zeigt sich grün markiert im Plattenepithel noch ein winziges, vermehrt gerötetes Areal (Merkmal S1). Ferner besteht eine Vergrößerung und vermehrte Rötung des Zylinderepithels (Merkmale C1 und C2, blauer Pfeil).

### **3.4. 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 des epithelgrenzen-nahen Zylinderepithels der Cardia. Die Bewertung von Barrettepithel wurde ebenfalls vorgenommen, soweit nachgewiesen.

Die aus dem Ösophagus entnommenen Biopsate wurden fixiert in 10%igem Formalin. Nach dem Eintreffen im histopathologischen Labor erfolgte die Dehydrierung mittels Alkoholen und Xylol und die Einbettung in Paraffin. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Biopsate so ausgerichtet waren, dass ein senkrechter Schnitt durch die Schichten der Mukosa möglich war. Nach Entfernung des Paraffins wurden 4µm dicke Scheiben von den Blöcken geschnitten und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Unter Verwendung dieser HE-Färbung erfolgte die histologische Differenzierung der Biopsate. Die Bewertung der 'Hyperregenerativen Ösophagopathie' des Plattenepithels erfolgte durch Errechnung der prozentualen Dicke der Basalzellschicht und der Verlängerung der Papillen im Verhältnis zur Dicke der gesamten Epithelschicht entsprechend den früheren Arbeiten von Ismail-Beigi et al. (38, 39).

Die histologische Diagnose des Barrettepithels wurde nur gestellt, wenn das spezielle intestinale Zylinderepithel nachgewiesen wurde (57, 91). 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. Eine komplette intestinale Metaplasie der Kardial- oder Fundus- oder Korpus Schleimhaut wird nicht als Barrett-Mukosa klassifiziert.

Die histologische Graduierung der *Helicobacter pylori*-Gastritis gehört heute zum Standard der Index-Gastroskopie, insbesondere weil epidemiologisch (21) und pathogenetisch eine Beziehung zwischen beiden Erkrankungen besteht. Ferner spielt die Charakterisierung der HP-Gastritis eine Rolle in der Therapie der GERD (16, 54).

Die histologischen Veränderungen der HP-Gastritis wurden im Wesentlichen mit kleinen Modifikationen nach den Kriterien der auf dem Weltkongress für Gastroenterologie 1990 in Sydney entworfenen Gastritis-Klassifikation, dem „Sydney-System“, und ihrer 1994 revidierten Form, dem „Updated Sydney-System“, beurteilt (17).

Um auch sehr spärliche Veränderungen der Parameter graduieren zu können, wurde in der semiquantitativen Beurteilung neben den im „Sydney-System“ verwendeten Kategorien „geringgradig“, „mittelgradig“ und „hochgradig“ die Kategorie „minimal“ eingeführt. Diese Kategorie wäre im „Sydney-System“ der Graduierung „geringgradig“ zuzuordnen. Diese Graduierung wurde im einzelnen für Parameter HP-Besiedlung, Grad der Gastritis (= Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen) und Aktivität der Gastritis (= Infiltration mit Granulozyten) durchgeführt. Da normalerweise erhebliche Unterschiede in der Ausprägung der HP-Gastritis zwischen Antrum und Korpus bestehen, wurden beide Kompartimente getrennt ausgewertet.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Software-Programm Systat 8.0, 1998 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Zusammenstellung der Daten sowie die Vorbereitung der Daten für die statistische Auswertung erfolgte durch den Verfasser der Arbeit D.W.

Für den Vergleich der Gruppen wurde  $\chi^2$ -Test für Häufigkeitsmerkmale bzw. der nicht parametrische Wilcoxon Signed Rank Test verwendet. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant eingestuft.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Die Patienten dieser prospektiven Studie wurden konsekutiv aus der Routine-Tätigkeit von Priv. Doz. Dr. med. E. Bayerdörffer in der Gastroenterologischen Fachpraxis in Köln im Zeitraum zwischen Mai und November 2006 rekrutiert.

**Tab. 9a: Rekrutierung der Patienten und Geschlechtsverteilung**

	Absolutzahl	Angaben in %
Gesamt	205	100%
⇒ Geschlechtsverteilung M / w	85 / 120	41,5 % / 58,5 %
Normale Epithelgrenze = <b>Gruppe 1</b>	36	17,6 %
⇒ Geschlechtsverteilung M / w	9 / 27	25 % / 75 %
Nicht-erosive Läsionen = <b>Gruppe 2</b>	152	74,1 %
⇒ Geschlechtsverteilung M / w	74 / 78	48,7 % / 51,3 %
Kontrollen A-Gastritis = <b>Gruppe 3</b>	17	8,3 %
⇒ Geschlechtsverteilung m / w	2 / 15	11,8 % / 88,2 %

m = männlich, w = weiblich

**Tab. 9b: Rekrutierung der Patienten und Geschlechtsverteilung gesplittet in Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie**

	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	Absolutzahl	Angaben in %	Absolutzahl	Angaben in %
Gesamt	102	100 %	103	100 %
⇒ Geschlechtsverteilung m / w	43 / 59	42,2 % / 57,8 %	42 / 61	40,8 % / 59,2 %
Normale Epithelgrenze = <b>Gruppe 1</b>	15	14,7 %	21	20,4 %
⇒ Geschlechtsverteilung m / w	3 / 12	25 % / 75 %	6 / 15	28,6 % / 71,4 %
Nicht-erosive Läsionen = <b>Gruppe 2</b>	85	83,3 %	67	65,1 %
⇒ Geschlechtsverteilung m / w	40 / 45	47,1 % / 52,9 %	34 / 33	50,8 % / 49,2 %
Kontrollen A-Gastritis = <b>Gruppe 3</b>	2	8,3 %	15	14,6 %
⇒ Geschlechtsverteilung m / w	0 / 2	0 % / 100 %	2 / 13	13,3 % / 86,7 %

Insgesamt wurden 205 Patienten untersucht, die sich mit Refluxsymptomen oder einer anderen in Abschnitt 3.1.1. aufgeführten Indikation zur Gastroskopie

vorstellten. Davon hatten 17 Patienten eine bekannte Autoimmungastritis und stellten sich im Rahmen einer routinemässigen Kontrolle vor. Von 188 Patienten mit Refluxsymptomen oder epigastrischen Schmerzen zeigten 152 Patienten nicht-erosive reflux-bedingte Läsionen und 36 hatten eine endoskopisch gänzlich normale Epithelgrenze.

Von den insgesamt 205 untersuchten Patienten waren 85 Männer und 120 Frauen (siehe Tabelle 9). Die Altersverteilung in den Patienten-Gruppen ist in Tabelle 10 gezeigt. Der Altersmedian lag bei 56 Jahren (18 bis 80 Jahre), die Details bezüglich der Patientengruppe zeigt Tabelle 10.

**Tabelle 10a: Altersverteilung der Patienten**

Gruppe	Median <sup>#</sup>	Bereich
<b>Alle Patienten</b>	n = 205	
⇒ Alter	56	18 – 80 <sup>#</sup>
Normale Epithelgrenze <b>= Gruppe 1</b>	n = 36	
⇒ Alter	55	21 – 79
Minimale Veränderungen <b>= Gruppe 2</b>	n = 152	
⇒ Alter	55	18 – 80
Kontrollen A-Gastritis <b>= Gruppe 3</b>	n = 17	
⇒ Alter	64	47 – 80

<sup>#</sup> = Jahre

Dreizehn Patienten aus der Gruppe 1 und 128 aus der Gruppe 2 berichteten über leichte bis mittelschwere Symptome eines gastro-ösophagealen Refluxes, die in

den meisten Fällen bereits länger als 3 Monate bestanden oder über diesen Zeitraum rezidierten. Die übrigen stellten sich mit Oberbauchschmerzen (17 bzw. 19), Anämie (2 bzw. 3), oder positivem Hämoccult-Test nach unauffälliger Koloskopie vor (1 bzw. 2).

**Tabelle 10b: Altersverteilung der Patienten gesplittet in Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie**

	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	n	(Bereich)	n	(Bereich)
Alle Patienten	102		103	
⇒ Alter <sup>#</sup> Median	56	(21 – 80)	56	(18 – 80)
Normale Epithelgrenze = <b>Gruppe 1</b>	15		21	
⇒ Alter <sup>#</sup> Median	55	(21 – 72)	56	(24 – 79)
Nicht-erosive Läsionen = <b>Gruppe 2</b>	85		67	
⇒ Alter <sup>#</sup> Median	56	(28 – 80)	53	(18 – 80)
Kontrollen A-Gastritis = <b>Gruppe 3</b>	2		15	
⇒ Alter <sup>#</sup> Median	68	(67 – 69)	64	(47 – 80)

<sup>#</sup> = Jahre

Die Patienten der Kontrollgruppe ohne Säuresekretion kamen routinemässig im Rahmen eines Nachsorgeprogramms und zum Teil hatten sie Symptome, die bei der anamnestischen Erhebung nicht als reflux-assoziiert eingestuft wurden. Durch anamnestische Erhebungen mittels standardisiertem Anamnesebogen wurden die Patienten bezüglich ihrer Begleiterkrankungen befragt. Dabei gab es keine früheren und möglicherweise malignen Erkrankungen des Ösophagus, oder andere in den Ausschlusskriterien genannten Erkrankungen, die diese diagnostische Studie hinsichtlich ihrer Aussage hätten beeinflussen können.

Die Geschlechts- und Altersverteilung der Patientengruppen wird in den Tabellen 9a & b und 10a & b im Detail gezeigt.

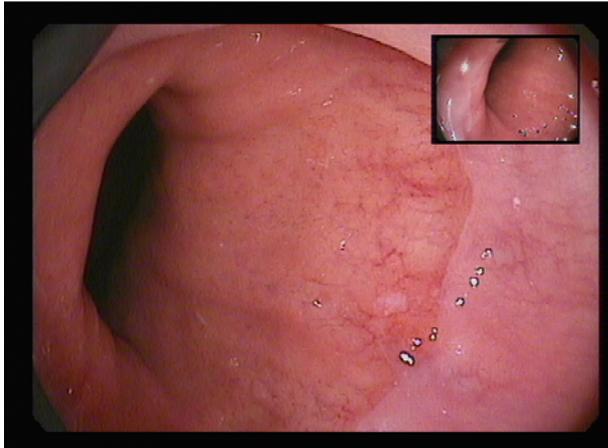
## **4.2. Endoskopische Befunde**

### **4.2.1. Normalbefunde an der Z-Linie**

Von den insgesamt 188 untersuchten und analysierten symptomatischen Patienten wiesen 36 eine endoskopisch 'völlig' normale Epithelgrenze auf (Tabelle 9). 152 zeigten Veränderungen, die im Sinne der Fragestellung als minimale nicht-erosive reflux-induzierte Läsionen einer möglichen Refluxkrankheit der Speiseröhre eingestuft wurden.

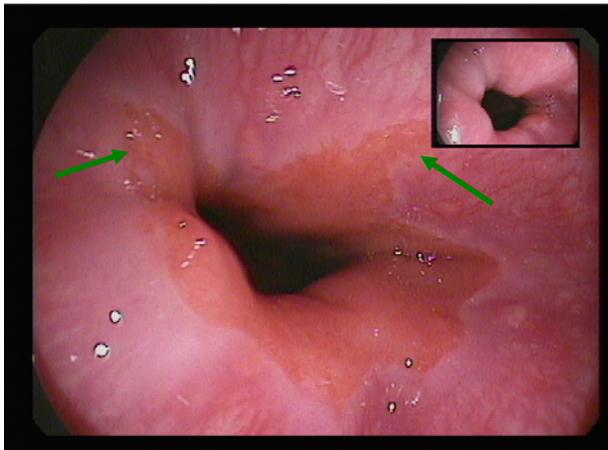
Aus der Gruppe der 36 Patienten, die endoskopisch eine 'völlig' normale Epithelgrenze aufwiesen, wird in der Abbildung 13a ein Befund exemplarisch gezeigt, der 'völlig' normal ist. Weitere Befunde, wie in den Abbildungen 11a und 13b weisen kleine Unregelmässigkeiten des Verlaufs der Z-Linie auf, die bei normalem histologischem Befund aber als Variante der Norm eingestuft werden.

**Abb. 13a: Endoskopischer Normalbefund der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme zeigte einen 'völligen' Normalbefund der Z-Linie, der von den 'minimalen' Veränderungen der folgenden Abbildungen 14 - 18 unterschieden wurde.

**Abb. 13b: Variante des endoskopischen Normalbefunds der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme zeigte eine Variante des Normalen mit kleinen Zylinderepithelausläufern (grüne Pfeile). Entzündliche Veränderungen zeigen sich weder im Zylinder- noch im angrenzenden Plattenepithel und wurden auch histologisch nicht nachgewiesen.

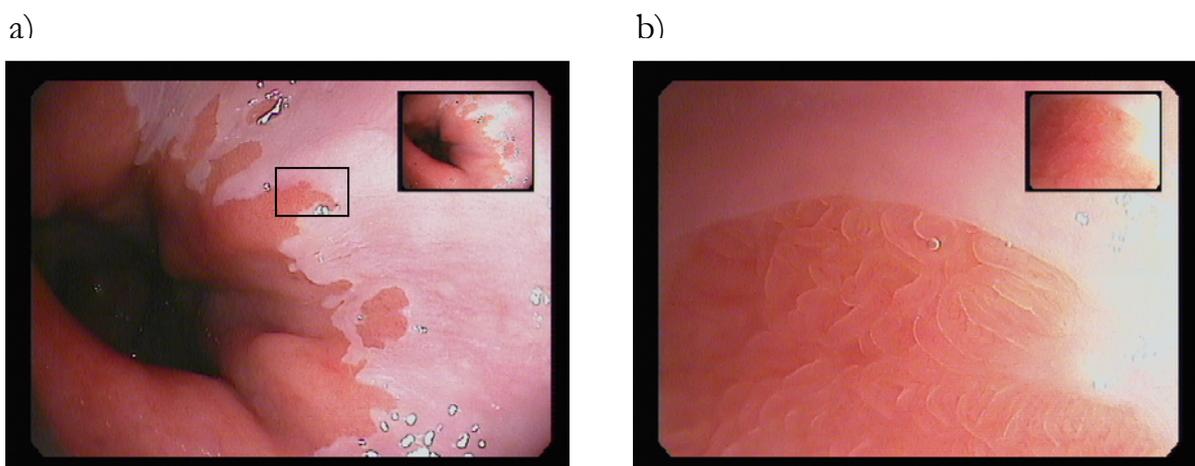
#### 4.2.2. Nicht-erosive reflux-bedingte Läsionen an der Z-Linie

##### - Befunde mit dem Zoom-Gastroskop -

152 Patienten zeigten Befunde an der Z-Linie, die nicht als normal oder als Variante des Normalen eingestuft werden konnten. Dies waren zum einen Befunde, die den Eindruck erweckten, dass hier zu einem früheren Zeitpunkt erosive Defekte vorgelegen haben, oder solche, die eindeutig Veränderungen im Sinne der unter 3.3.2. beschriebenen Mini-Läsionen aufwiesen. Endoskopische Beispiele der mit dem Pentax-Zoom-Gastroskop aufgenommenen nicht-erosiven Veränderungen werden in den Abbildungen 14 – 18 a & b jeweils in der Standardgrösse als auch in der Zoomeinstellung gezeigt.

Dabei werden die Veränderungen in 3 Kategorien eingeteilt. Es konnte das grenznahe Zylinderepithel, der Verlauf der Epithelgrenze selbst, oder das grenznahe Plattenepithel, oder auch 2 bzw. alle 3 Bereiche betroffen sein. Die Kategorie 'C' betrifft Veränderungen im z-liniennahen Zylinderepithel. 'C' steht für 'Columnar epithelium'. Die Kategorie 'J' betrifft Veränderungen der Z-Linie selbst. 'J' steht für 'Junction'. Die das Plattenepithel betreffende Kategorie der

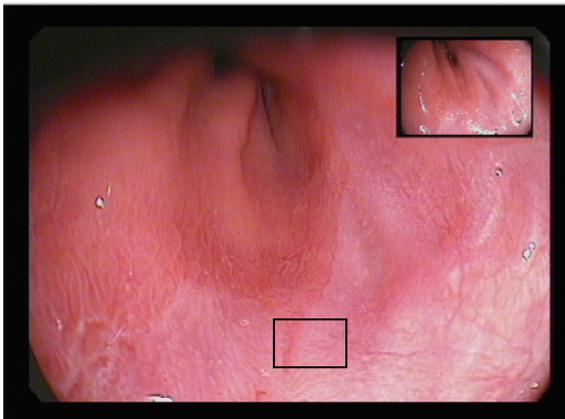
Abb. 14a & b: Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie



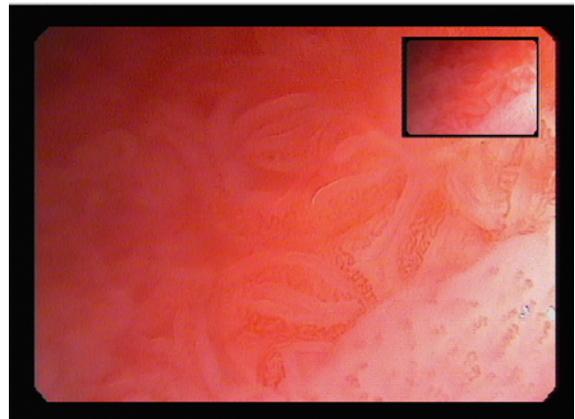
Diese endoskopische Aufnahme zeigt links nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Zylinderepithels. Das mit schwarzem Rahmen markierte Areal ist in der Zoom-Einstellung rechts gezeigt. Hier sieht man eine Vergröberung der Epithelstruktur (Merkmal C1).

### Abb. 15a & b: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie

a)



b)



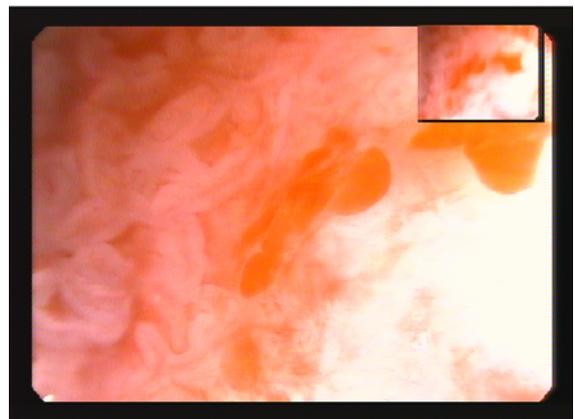
Diese endoskopische Aufnahme zeigt links nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Zylinderepithels. Der mit schwarzem Rahmen markierte Bereich ist rechts mit dem Zoom-Gastroskop untersucht. Gezeigt wird eine Vergrößerung der Epithelstruktur (Merkmal C1) und eine vermehrte Rötung in diesem Bereich (Merkmal C2).

### Abb. 16a & b: Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie

a)



b)

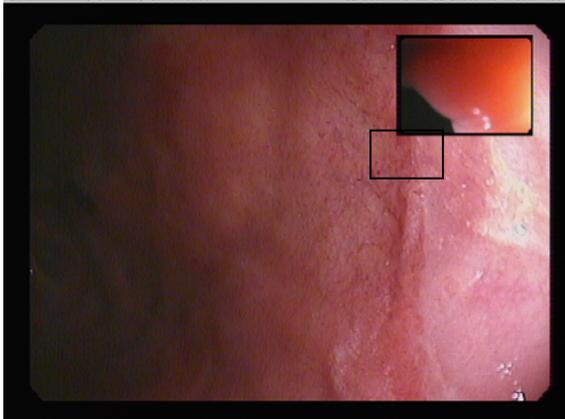


Diese endoskopische Aufnahme zeigt links nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Zylinderepithels. Das mit Rahmen markierte Areal ist rechts mit Zoom-Einstellung dargestellt. Es zeigt sich eine winzige Einblutung an der Z-Linie (Merkmal C3) in diesem Bereich.

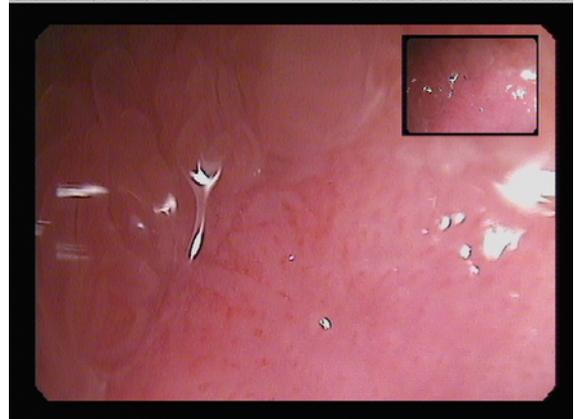
Veränderungen wird mit 'S' für 'Squamous epithelium' bezeichnet.

### Abb. 17a & b: Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie

a)



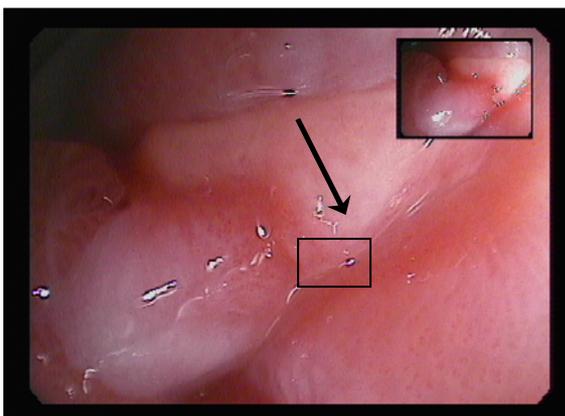
b)



Diese endoskopische Aufnahme zeigt links nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Zylinderepithels, die nicht ohne weitere Vergrößerung zu erkennen sind. Der mit schwarzem Rahmen markierte Bereich ist rechts mit dem Zoom-Gastroskop untersucht. Hier zeigt sich eine Unschärfe der Z-Linie (Merkmal J2). Der Befund ist zu vergleichen mit den Abbildungen 19b und 20a, wo auch mit dem Zoom-Gastroskop in der Vergrößerung eine scharfe Z-Linie erkennbar ist.

### Abb. 18a & b: Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie

a)



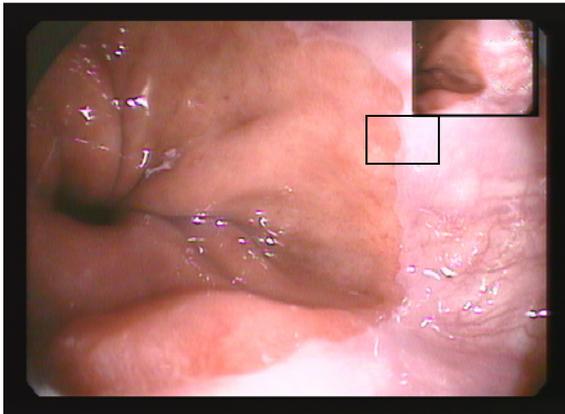
b)



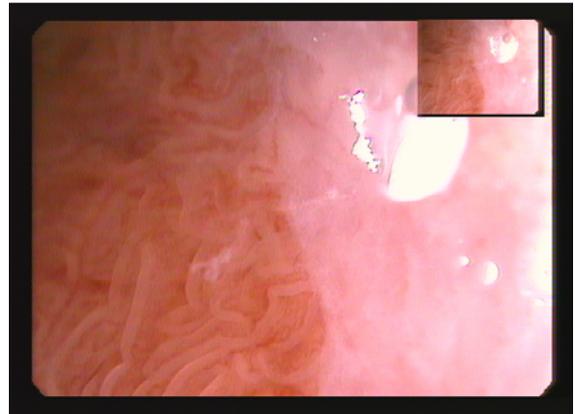
Diese endoskopische Aufnahme zeigt links nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Plattenepithels (siehe Pfeil). Der mit schwarzem Rahmen markierte Bereich ist rechts mit dem Zoom-Gastroskop untersucht. Hier zeigt sich eine fleckförmige Rötung des Plattenepithels (Merkmal S1).

### Abb. 19a & b: Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie

a)

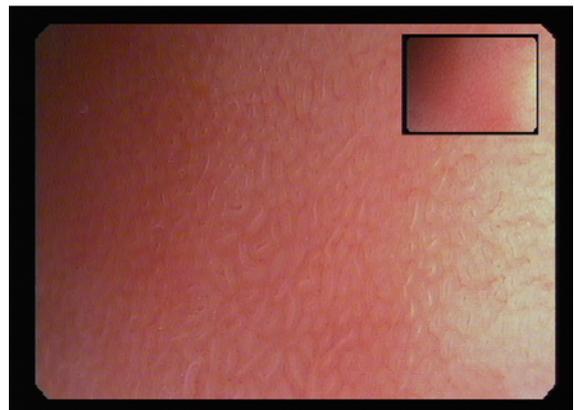
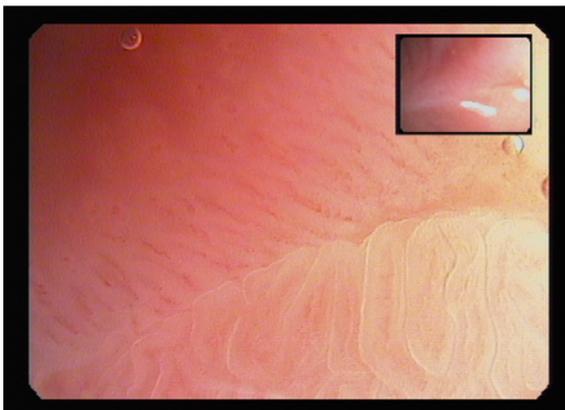


b)



Diese endoskopische Aufnahme zeigt links nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Zylinderepithels, die nicht ohne weitere Vergrößerung zu erkennen sind. Der mit schwarzem Rahmen markierte Bereich ist rechts mit dem Zoom-Gastroskop untersucht. Hier zeigt sich eine Vergrößerung der Epithelstruktur (Merkmal C1) und ebenfalls eine vermehrte Rötung in diesem Bereich (Merkmal C2).

### Abb. 20a & b: Zoom-Darstellung von Cardia- bzw. z-liniennahem Zylinderepithel



Das z-liniennahe Zylinderepithel verändert durch Reflux (linke Abbildung a) stellt sich mit dem Zoom-Endoskop anders dar als das Zylinderepithel der Cardia (rechte Abbildung b).

### 4.2.3. Unterscheidung z-liniennahes Zylinderepithel vs. Cardiaepithel

Mit der Zoom-Endoskopie ist es gemessen an der histologischen Referenz in einem hohen Prozentsatz möglich, nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie zu diagnostizieren. Diese Veränderungen lassen sich mittels Zoom-Gastroskop klar von dem Erscheinungsbild des regulären Cardia-Epithel unterscheiden, das ja auch ein Zylinderepithel ist (siehe Abbildung 20a & b, vorhergehende Seite).

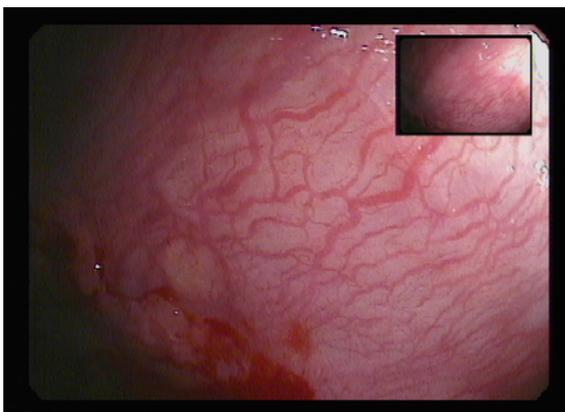
### 4.2.4. Seltene Befunde mit dem Zoom-Gastroskop

Bedingt durch die verbesserte optische Leistung des Zoom-Gastroskops konnten verschiedentlich Befunde erhoben werden, die in dieser Form vorher nicht möglich waren.

Im Verlauf der Diskussion, die anlässlich der Erarbeitung der Los Angeles

### Abb. 21a & b: Gefäßdarstellung im z-liniennahen Zylinder- und Plattenepithel

a)



b)

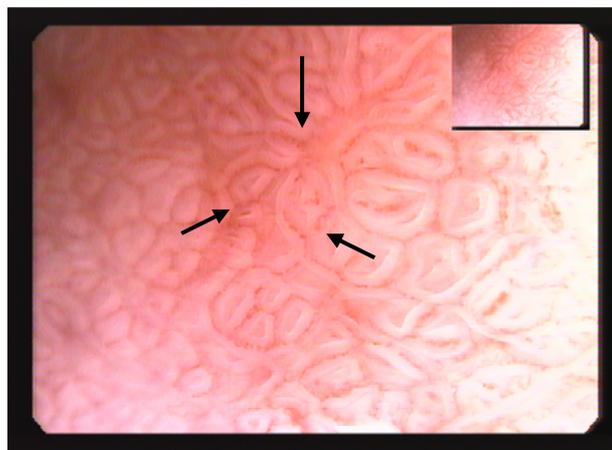


Diese endoskopische Aufnahme zeigt links (a) eine sehr deutliche ('verstärkte') Zeichnung der epithelialen Gefäße des Plattenepithels aufgenommen mit dem Pentax Zoom-Gastroskop EG3430ZK und rechts (b) ein Beispiel für das Zylinderepithel, aufgenommen mit dem Pentax Standard-Videogastroskop EG2970K.

Klassifikation bezüglich Aufnahme von endoskopischen Kriterien nicht-erosiver reflux-bedingter Veränderungen geführt wurde (siehe Abschnitt 3.3.2., Seite 32), wurde auch das Sichtbarwerden der epithelialen Gefäße als mögliche Folge des sauren Reflux diskutiert. Dieses Charakteristikum wird heute immer häufiger sowohl im z-liniennahen Platten- als auch im z-liniennahen Zylinderepithel beobachtet (siehe Abbildung 21a & b, vorhergehende Seite).

Weiterhin wurden mit dem Zoom-Gastroskop Befunde erhoben im Rahmen der vorgeschlagenen Klassifikation der nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen aus der Arbeit von Antos et al. (1). Hier wurde die Einblutung in das Epithel sowohl für das z-liniennahe Zylinder- als auch das Plattenepithel als Kriterium formuliert. Ein Beispiel einer sehr feinen Einblutung zeigt Abbildung 22.

#### **Abb. 22: Einblutungen in das Zylinderepithel**

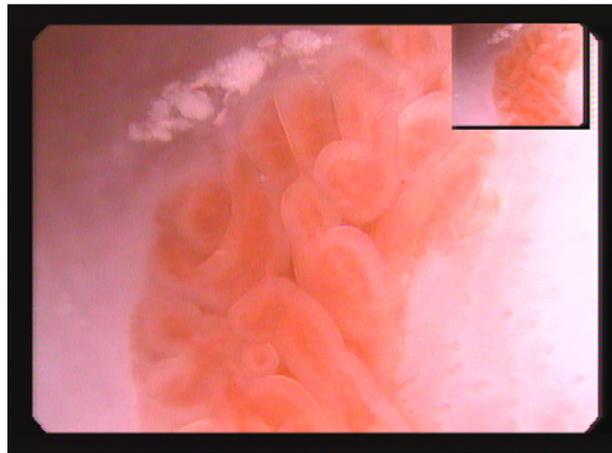


In dem mit schwarzen Pfeilen markierten Areal sind feinste rote Punkte zu erkennen, die als Einblutungen in die Mukosa interpretiert werden.

Die nächsten 3 Abbildungen zeigen Details aus dem Bereich der Z-Linie, die die hohe optische Leistung des Zoom-Gastroskops dokumentieren. Sie stehen nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit einer der in dieser Arbeit diskutierten Klassifikationen und werden daher rein deskriptiv behandelt. In Abbildung 23 wird

eine winzige Zylinderepithelinsel im z-liniennahen Plattenepithel gezeigt. Abbildung 24 zeigt 2 einzelne Drüsen des Zylinderepithels umgeben von Plattenepithel.

**Abb. 23: Zylinderepithelinsel nahe der Z-Linie**



Die endoskopische Aufnahme mit dem Pentax EG-3470ZK Zoom-Gastroskop zeigt eine nur wenige Drüsen breite Zylinderepithelinsel nahe der Z-Linie.

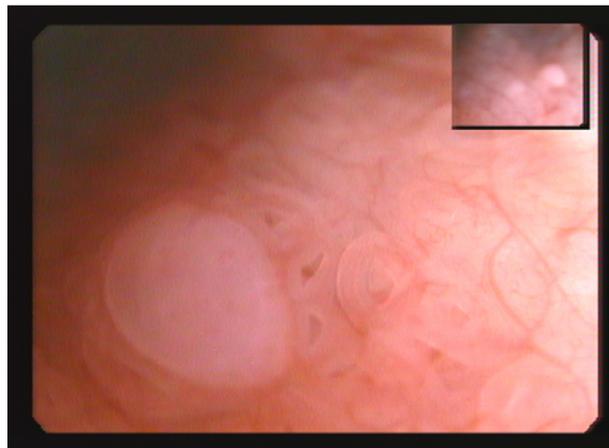
**Abb. 24: Zylinderepithelinsel nahe der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme mit dem Pentax EG-3470ZK Zoom-Gastroskop zeigt 3 vereinzelt im Plattenepithel gelegene Drüsen, die man regelhaft nur im Zylinderepithel antrifft.

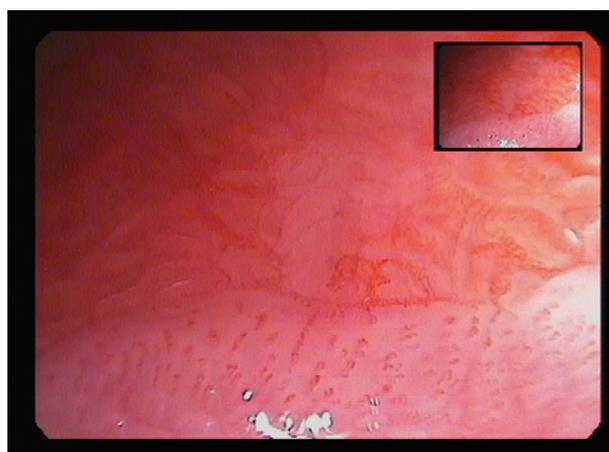
In Abbildung 26 ist eine sehr detailgenaue Aufnahme der Z-Linie mit Platten- und Zylinderepithel zu sehen.

**Abb. 25: Plattenepithelinsel nahe der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme mit dem Pentax EG-3470ZK Zoom-Gastroskop zeigt eine winzige Plattenepithelinsel gelegen im z-liniennahen Zylinderepithel.

**Abb. 26: Detailaufnahme der Z-Linie**



Diese endoskopische Aufnahme mit dem Pentax EG-3470ZK Zoom-Gastroskop zeigt eine starke Vergrößerung der Z-Linie, die Details aller drei Regionen Zylinderepithel, Z-Linie und Plattenepithel darstellt.

#### 4.2.5. Refluxsymptome und endoskopischer Befund

Indikation für die endoskopische Untersuchung war bei allen Patienten eine Refluxsymptomatik oder eine Oberbauchsymptomatik, die die Präsenz einer Refluxkrankheit nicht ausschliesst. Aus diesem Grund wurde auch die Häufigkeit reflux-assoziiertes Symptome in den endoskopischen Befund-Gruppen ausgewertet (Tabelle 11). Es zeigt sich, dass bei endoskopisch 'normaler' Z-Linie Refluxsymptome seltener bestehen als bei nicht-erosiven Läsionen.

**Tabelle 11: Häufigkeit von Sodbrennen in den Patientengruppen Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie**

	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	Anzahl	Sodbrennen n / %	Anzahl	Sodbrennen n / %
Normale Epithelgrenze = <b>Gruppe 1</b>	15	3 / 20,0 %	21	8 / 38,1 %
Nicht-erosive Läsionen = <b>Gruppe 2</b>	85	40 / 47,1 %	67	37 / 55,2 %
Kontrollen A-Gastritis = <b>Gruppe 3</b>	2	0 / 0 %	15	0 / 0 %

Es wurde bewusst nur nach der Häufigkeit von Refluxsymptomen gefragt, da die Schwere noch subjektiver und mehr untersucherabhängig ist, als dies bisher angenommen wurde (37). Tabelle 12 zeigt den Nachweis histologischer refluxbedingter Veränderungen in Bezug zur Häufigkeit von Sodbrennen. Während zwischen Sodbrennen und dem endoskopischen Befund eine gewisse Korrelation besteht, war eine solche für die Häufigkeit von Sodbrennen und einem positiven histologischen Befund nicht festzustellen (Tabelle 12, nächste Seite).

**Tabelle 12: Häufigkeit des Nachweises nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen und histologischer Refluxkriterien in Abhängigkeit der Häufigkeit der Refluxsymptomatik**

Refluxsymptomatik	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	N	n / %	n	n / %
Kein Sodbrennen	57	53 / 93,0 %	43	42 / 97,7 %
Bis 3 Tage / Woche	16	15 / 93,8 %	19	18 / 94,7 %
Bis 5 Tage / Woche	22	22 / 100 %	21	20 / 95,2 %
Tägliche Symptome	5	4 / 80 %	5	4 / 80 %

### 4.3. Histologische Diagnose der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie

#### 4.3.1. Endoskopischer Befund und Histologie

Die histologische Diagnose einer 'hyperregeneratorischen Ösophagopathie' wurde gestellt bei Nachweis der im Abschnitt 3.4. beschriebenen Parameter. Auf die Analyse der Einzelparameter wurde bewusst verzichtet, da nicht alle international akzeptiert sind und damit eine erhebliche Problematik in der Interpretation der Resultate entstehen würde.

Die histologisch nachgewiesenen Veränderungen im Sinne einer Refluxkrankheit werden mit dem Begriff 'Hyperregeneratorische Ösophagopathie' zusammengefasst und sind qualitativ in Tabelle 8 dargestellt (Seite 33). Es zeigte sich, dass in der Zoom-Endoskopie-Gruppe mit nicht-erosiven reflux-bedingten Verän-

derungen in 94,1 % auch histologisch Zeichen einer hyperregeneratorischen Ösophagopathie nachgewiesen wurden, in der Kontroll-Gruppe waren es 94 %.

**Tabelle 13: Häufigkeit der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie in den endoskopischen Patientengruppen**

	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	Anzahl	n Hyperregeneratorische Ösophagopathie / %	Anzahl	n Hyperregeneratorische Ösophagopathie / %
Normale Epithelgrenze	15	14 / 93,3 %	21	21 / 100 %
Nicht-erosive refluxbedingte Läsionen	85	80 / 94,1 %	67	63 / 94,0
Kontrollen A-Gastritis	2	0 / 0 %	15	0 / 0 %

#### **4.4. Vergleich von Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie - Sensitivität und Spezifität -**

Die formulierten endoskopischen Kriterien für nicht-erosive refluxbedingte Läsionen wurden durch die Zoom-Endoskopie mit einer Sensitivität von 91 % unter Bezug auf den histologischen Nachweis reflux-assoziiierter Veränderungen des Plattenepithels des distalen Ösophagus nachgewiesen. Mit der Standard-Videoendoskopie gelang dies in 79 % der Fälle (Tabelle 14). Berechnet man den Unterschied zwischen der Sensitivität der Zoom-Endoskopie und der Standard-Videoendoskopie bezüglich der Diagnose nicht-erosiver refluxbedingter Läsionen mit dem  $\chi^2$ -Test, so ergibt sich ein deutlicher Trend zugunsten der Zoom-Endoskopie mit einem p-Wert von 0,29.

Die Spezifität betrug mit der Zoom-Endoskopie ein von 6 Patienten, das entspricht 16,6 % und mit der Standard-Videoendoskopie null von 4 Patienten (Tabelle 14).

Der positive Vorhersagewert (engl. 'positive predictive value', PPV) und der negative Vorhersagewert (engl. 'negative predictive value', NPV) sind in der Tabelle 15 dargestellt (nächste Seite).

**Tabelle 14: Sensitivität und Spezifität der Zoom-Endoskopie und der Standard-Videoendoskopie für die Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen**

	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	Endoskopische Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen n / %	Histologischer Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie	Endoskopische Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen N / %	Histologischer Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie
<b>Sensitivität</b>	85 / <b>91,4 %</b>	93	67 / <b>79,8 %</b>	84
	Endoskopische Diagnose <b>normale</b> Z-Linie n / %	Histologisch <b>kein</b> Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie	Endoskopische Diagnose <b>normale</b> Z-Linie n / %	Histologisch <b>kein</b> Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie
<b>Spezifität</b>	1 / <b>16,7 %</b>	6	0 / <b>0 %</b>	4

Die Sensitivität ist die Anteil der Patienten von mit histologisch bestätigten reflux-bedingten Veränderungen, die mit der Zoom-Endoskopie bzw. der Standard-Videoendoskopie als solche diagnostiziert werden. Die Spezifität meint die Patienten, die das histologische Merkmal der 'Hyperregeneratorischen Ösophagopathie' nicht aufweisen und endoskopisch auch als 'normal' diagnostiziert werden.

**Tabelle 15: Positiver und negativer Vorhersagewert der Zoom-Endoskopie und der Standard-Videoendoskopie für die Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen**

	Zoom-Endoskopie		Standard-Videoendoskopie	
	<b>Gruppe 1</b> Patienten mit nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen		<b>Gruppe 1</b> Patienten mit nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen	
	Endoskopische Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen	Histologischer Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie n / %	Endoskopische Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen n / %	Histologischer Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie
<b>Positiver Vorhersagewert</b>	85	80 / <b>94,1 %</b>	67	63 / <b>94,0 %</b>
	<b>Gruppe 2</b> Patienten mit endoskopisch normaler Z-Linie		<b>Gruppe 2</b> Patienten mit endoskopisch normaler Z-Linie	
	Endoskopische Diagnose <b>normale</b> Z-Linie n / %	Histologisch <b>kein</b> Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie	Endoskopische Diagnose <b>normale</b> Z-Linie n / %	Histologisch <b>kein</b> Nachweis von Hyperregeneratorischer Ösophagopathie
<b>Negativer Vorhersagewert</b>	15	1 / <b>6,7 %</b>	21	0 / <b>0 %</b>

Der positive Vorhersagewert ist die Anzahl der Patienten, die das mit der Zoom-Endoskopie bzw. der Standard-Videoendoskopie diagnostizierte Merkmal der nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen histologisch tatsächlich aufweisen. Der negative Vorhersagewert meint die Patienten mit endoskopisch als 'normal' eingestufte Z-Linie, die histologisch tatsächlich keine 'Hyperregeneratorischen Ösophagopathie' aufweisen.

#### **4.5. Nachweis von Barrettepithel**

Ziel der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung war es, zu prüfen, ob kleine Veränderungen im Bereich der Z-Linie mit der neuen Zoom-Endoskopie häufiger und richtiger diagnostiziert werden können als mit der bisher ausschliesslich in der Routinediagnostik eingesetzten Standard-Videoendoskopie. Es wurden daher bezüglich der Nebenfragestellung 'Barrettepithel' nur Patienten ausgewertet, deren Befund im Bereich der Z-Linie aufgrund ihres unregelmässigen Verlaufs nicht für eine frühere erosive Refluxkrankheit sprach oder deren Zylinderepithelausläufer nicht länger als 1 cm waren. Solche Befunde, die endoskopisch nicht eindeutig den Verdacht auf das Vorliegen von Barrettepithel erwecken, werden definitionsgemäss als 'Mikro-Barrett' oder 'ultra short segment Barrett's esophagus' (= USSBE) bezeichnet (30, 57, 60, 61, 91).

Barrettepithel wurde in wenigen Fällen bereits endoskopisch aufgrund kleiner Zylinderepithelzungen an der Epithelgrenze bis ca. 5 mm Länge vermutet.

Aufgrund des endoskopischen Aspekts wurde Barrettepithel bei 9 Patienten mit minimalen nicht-erosiven Veränderungen der Gruppe 2 vermutet (9 von 152 = 5,9 %). Endoskopisch wurde Barrettepithel bei 3 Patienten der Gruppe 1 mit normaler Epithelgrenze vermutet, (3 von 36 = 8,3 %) und bei keinem Patienten der Kontroll-Gruppe 3 mit A-Gastritis.

Histologisch wurde Barrettepithel in 5 von 36 Patienten der Gruppe 1 mit 'normaler' Epithelgrenze nachgewiesen (13,9 %). In der Gruppe 2 der 152 Patienten mit minimalen nicht-erosiven Veränderungen im Bereich der Z-Linie wurde in 15 Fällen Barrettepithel histologisch diagnostiziert (9,9 %). In der Gruppe 3 der 17 Patienten mit Autoimmungastritis, die als Kontrollen dienten, wurde in keinem Fall histologisch Barrettepithel nachgewiesen (0 %).

Aufgeteilt in die Gruppen der mit Zoom-Endoskopie bzw. Standard-Videoendoskopie untersuchten Patienten wurden mit der Zoom-Endoskopie in Gruppe 1 ein von 2 histologisch belegten Fällen von Mikro-Barrett und mit der Standard-Video-Endoskopie 2 von 3 histologisch bestätigten Fällen erkannt. In der

Gruppe 2 mit nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen waren es 5 von 8 mit der Zoom-Endoskopie und 4 von 7 mit der Standard-Videoendoskopie.

Insgesamt wurden mit der Zoom-Endoskopie 6 von 10 Patienten mit Mikro-Barrett erkannt und ebenfalls 6 von 10 mit der Standard-Videoendoskopie ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$ -Test).

## 5. Diskussion

Die Refluxkrankheit der Speiseröhre ist während der zurückliegenden 15 Jahre zur häufigsten Diagnose am oberen Verdauungstrakt geworden. Noch in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts war das peptische Ulkusleiden, insbesondere das *Ulcus duodeni*, die häufigste Diagnose am oberen Verdauungstrakt. Es stellt sich nun die Frage, wie es zu diesem grundlegenden Wandel in der Häufigkeit der Diagnosen 'Refluxkrankheit' und 'Peptisches Ulkus' kommen konnte. Zu erklären ist diese schnelle und gegensätzliche Entwicklung durch den Rückgang der Prävalenz der *Helicobacter pylori* –Infektion (HP). Dieser ist nicht, wie man glauben mag, bedingt durch die heute etablierte Therapie der HP-Infektion, sondern durch die verbesserten hygienischen Lebensbedingungen. Während die Generation der Eltern und Grosseltern in Deutschland noch zu 70% mit HP infiziert waren, sind es heute nur noch ca. 40% (34). In den USA, wo die Refluxkrankheit der Speiseröhre noch häufiger ist als in Deutschland, liegt die Prävalenz der HP-Infektion bei nur 30% und betrifft dort vor allem die sozial schlechter gestellten Afroamerikaner und Hispanics (21). Pathophysiologisch wird der Zusammenhang zwischen der HP-Infektion und der Refluxkrankheit durch die Säuresekretion erklärt (55). Die HP-Infektion ist fast ausnahmslos auch im Magencorpus präsent und führt dort zu einer reduzierten Säuresekretionskapazität. Somit können Personen, die prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Refluxkrankheit aufweisen, wie z.B. eine Hiatushernie, wegen der verminderten Säureproduktion keine Refluxkrankheit entwickeln (91). Umgekehrt wird derzeit kontrovers diskutiert, ob eine Heilung der chronischen HP-Infektion durch eine antibiotische Eradikationstherapie zu einer Neuentwicklung oder Verschlechterung einer bestehenden Refluxkrankheit führt (24, 46, 54, 75).

Diese Entwicklung der immer weiter rückläufigen Prävalenz der HP-Infektion und der damit zunehmenden Refluxkrankheit der Speiseröhre macht es erforderlich, insbesondere auch wegen des überproportional wachsenden Anteils nicht-erosiver Erkrankungsfälle, eine verbesserte Diagnostik zu entwickeln für eine optimale Therapie.

Im Rahmen der zunehmenden Verbreitung der endoskopischen Diagnostik wurden auch zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen zur Refluxkrankheit durchgeführt. Diese haben unter anderem gezeigt, dass zwischen dem Schweregrad der Symptome, die von den Patienten angegeben werden und dem Nachweis als auch dem Schweregrad der endoskopisch sichtbaren Läsionen keine Korrelation besteht (30, 37). Ferner hat der zunehmende Einsatz der Endoskopie in Verbindung mit der sich ständig verbessernden Technik dazu geführt, dass heute ca. 60 % der Patienten mit Refluxsymptomen keine erosiven Veränderungen aufweisen und daher als NERD-Patienten eingestuft werden (4, 88). Weiterhin haben Follow-up Studien gezeigt, dass die allermeisten GERD-Patienten in dem initial diagnostizierten Stadium der Refluxkrankheit verbleiben und dass eine allgemeine Progression, so wie man früher angenommen hat, nicht statt findet (16, 37). Aufgrund der eben aufgeführten Erkenntnisse und der fehlenden Korrelation zwischen Beschwerdesymptomatik und endoskopisch nachweisbaren Läsionen wird heute die sogenannte Indexendoskopie gefordert, die möglichst jedem Patienten mit Refluxsymptomatik zuteil werden sollte (37). Diese sollte umfassend sein mit Biopsien für die Gastritis-Diagnostik sowie zur histologischen Diagnose eventuell vorhandener Barrett-Zylinderepithelmetaplasien im distalen Ösophagus (91). Im Gegenzug kann auf die früher häufig durchgeführten endoskopischen Kontrollen weitgehend verzichtet werden, sie sind aus heutiger Sicht nur bei fortgeschrittenen Stadien einer Refluxösophagitis erforderlich (Stadium C & D der Los Angeles Klassifikation oder Stadien II und III der Savary-Miller Klassifikation). Bei der endoskopischen Kontrolle dieser schweren Stadien einer Refluxösophagitis geht es nicht vordergründig um die Frage der Heilung der Läsionen, sondern vor allem um die Frage, ob sich Barrettepithel als mögliche Folge und Komplikation entwickelt hat (91). Während Biopsien zum Nachweis von Barrettepithel inzwischen zum diagnostischen Standard bei der erosiven Refluxösophagitis gehören, sind sie bei den in dieser Arbeit hauptsächlich untersuchten Patienten mit nicht-erosiven Stadien der Refluxkrankheit noch nicht abschliessend wissenschaftlich bearbeitet. Im Unterschied zu den erosiven Stadien

der Refluxkrankheit, wo meistens entweder lange (syn. 'long segment Barrett esophagus = LSBE',  $\geq 3\text{cm}$ ) oder kurze (syn. 'short segment Barrett esophagus = SSBE',  $< 3\text{ cm}$ , Ref. 77) endoskopisch sichtbare Segmente von Barrettepithel gefunden werden, handelt es bei dem bei Patienten mit nicht-erosiver Refluxerkrankung nachgewiesenen Barrettepithel ganz überwiegend um makroskopisch nicht sicher zu identifizierende Areale, die nur histologisch verifiziert werden können und daher als 'Mikro-Barrett' oder 'ultra short segment Barrett esophagus' = 'USSBE' bezeichnet werden (61, 91). Die schwerwiegendste Komplikation der Refluxkrankheit ist die Entwicklung von Barrettepithel und dessen Progression zum Barrett-Adenokarzinom (siehe Einleitung, Ref. 78, 91, 95). Mit der hier erstmals in der Diagnostik der nicht-erosiven Formen der Refluxkrankheit eingesetzten Zoom-Endoskopie wurden nicht nur die frühen nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen besser erkannt als mit der Standard-Videoendoskopie, sondern auch das Barrettepithel als wichtigste Komplikation und Präkanzerose.

Die ultra-kurzen Segmente von Barrettepithel wurden bereits in früheren Studien nachgewiesen, wenn routinemässig Quadrantenbiopsien an der Z-Linie entnommen wurden (57, 60, 62). Mit der verbesserten optischen Leistung der Zoom-Endoskope konnten Veränderungen an der Z-Linie, die reflux-bedingt oder auch eine Zylinderzellmetaplasie sein konnten, erstmals gezielt in die Quadrantenbiopsien einbezogen werden. Dies führte zu einer höheren Nachweisquote und zu einer verbesserten Übereinstimmung zwischen endoskopischem Verdacht und dem histologischen Goldstandard in dieser Arbeit, was in einer anderen aktuellen Studie aber nicht gefunden wurde (26).

Hauptsächliche Forschungsrichtung bisheriger Arbeiten mit der Zoom-Gastroskopie war das Bestreben, Barrettepithel als wichtigste Komplikation von GERD früher und präziser diagnostizieren zu können (26, 33, 49, 58, 59). Bei der Mehrheit der mit der Zoom- bzw. Vergrößerungsendoskopie durchgeführten Untersuchungen wurde gleichzeitig eine Färbetechnik mit Methylenblau (22, 33, 44,

59, 84, 100) oder Essigsäure (49, 69) angewandt, die die Beurteilung der der Zoom-Gastroskopie zuordenbare Leistung erschwert. Mit Einsatz der Zoom-Endoskopie war von japanischen Autoren vor kurzem eine endoskopische Klassifikation für das Barrettepithel vorgeschlagen worden, allerdings auch mit gleichzeitigem Einsatz von Färbetechniken (22).

Die richtige Wahl der Patientengruppen ist für eine Untersuchung der Leistungsfähigkeit einer neuen Technik, wie die der Zoom-Endoskopie, von zentraler Bedeutung. Geeignet sind Erkrankungen, bei deren Diagnose mit den herkömmlichen Methoden eine grosse Unsicherheit besteht. Die nicht-erosiven Veränderungen der Speiseröhre wurden genau aus diesem Grund einer zu hohen Interobserver-Variation im Jahr 1994 nicht in die neu formulierte Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis aufgenommen (2), die auch schon in einer früheren Untersuchung aufgezeigt worden war (10). Ein wichtiges Ziel dieser anlässlich des Gastroenterologischen Weltkongresses in Los Angeles neu formulierten Klassifikation der Refluxösophagitis war es, eine Vereinfachung in der Beurteilung zu erzielen, die die Interobserver-Variation zwischen verschiedenen Untersuchern reduzieren würde. Die mangelnde Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern war schon bei Klassifikationen der Refluxösophagitis, wie der von Savary-Miller und auch der MUSE-Klassifikation, problematisch (10) und das Problem scheint mit der neuen Los Angeles-Klassifikation weiter zu bestehen (18, 45).

Ein wichtiger Schritt der Los Angeles Klassifikation hin zur Verbesserung der Interobserver-Variation war die Einführung des Begriffs 'Mucosal Break'. Dieser versuchte zu umgehen, dass man endoskopisch nicht exakt zwischen einer Erosion, die nur die oberflächlichen Schichten der Mukosa betrifft, und einer Ulzeration, die die Schicht der Muscularis propria erfasst, unterscheiden kann.

Neben der Neufassung der Kriterien für die Beurteilung eindeutiger Verletzungen der oberflächlichen Mukosaschichten wurden mit der Erarbeitung der Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis erstmals auch nicht-erosive Veränderungen

der Refluxkrankheit im Bereich der Z-Linie in einem internationalen Experten-Gremium diskutiert. Dabei wurden die endoskopisch sichtbaren nicht-erosiven Veränderungen in Einzelkriterien aufgeteilt, d.h. Veränderungen der Z-Linie wie: Lokales Erythem, Unschärfe oder 'Friability', was man wahrscheinlich am besten mit 'ausgefranstem Verlauf' übersetzen kann (2, 53). Die Veränderungen im Bereich des z-liniennahen Plattenepithels wurden als: Diffuses oder fleckiges Erythem, vermehrte Gefäßzeichnung oder Ödem beschrieben (2, 53). Veränderungen im Bereich des Cardia-Epithels wurden als: 'Exzessive Rötung' beschrieben (2, 53). Zur Evaluierung wurden diese neu formulierten Kriterien minimaler nicht-erosiver Veränderungen anhand von endoskopischen Dokumentationen von erfahrenen Endoskopikern (> 3000 Gastroskopien), als auch von Endoskopikern in Ausbildung (< 500 Gastroskopien) beurteilt. Dabei ergaben sich für die Übereinstimmung Kappa-Werte, die zwischen 0.19 und 0.83 schwankten, je nach Merkmal und Erfahrung des Untersuchers (2, 53). Dieses Ergebnis der Evaluation, das auf der Basis der Anfang der 90er Jahre zur Verfügung stehenden, fiberoptischen endoskopischen Technik gewonnen wurde, würde sich heute im Licht der in dieser Studie mit Hilfe der Zoom-Endoskopie gewonnenen Resultate sehr wahrscheinlich revidieren bzw. neu bewerten lassen.

Bereits in der mit der Standard-Videoendoskopie im Jahr 2003 durchgeführten Voruntersuchung dieser Arbeitsgruppe um Priv. Doz. Dr. Bayerdörffer wurde gezeigt, dass die Qualität der Diagnostik gegenüber der des Zeitraums der Erarbeitung der Los Angeles Klassifikation deutlich verbessert wurde (1).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die neue Zoom-Endoskopie mit ihrer verbesserten optischen Leistung eine verbesserte Diagnostik im Bereich der nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre erbringen kann. Mit dieser Fragestellung sind die 'nicht'- oder auch 'prä-erosiven' Veränderungen die am besten geeignete Zielgruppe. Die Hauptfragestellung kann für den Einsatz des Zoom-Gastroskops klar mit ja beantwortet werden. Die Sensitivität der Zoom-Gastroskopie war mit 91% ca. 12% höher als die der Standard-Videoendoskopie.

Die Sensitivität der Standard-Videoendoskopie war mit 79% sehr ähnlich mit der in der Voruntersuchung, die 76% betrug (1). Die von Kiesslich et al. mit der Zoom-Endoskopie durchgeführten Studie zu nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen, die ebenfalls wie hier von einem Endoskopiker durchgeführt wurde, ergab eine Sensitivität von 64 % (43), sie lag um 27 % niedriger als in der vorliegenden Untersuchung. In einer Arbeit von Edebo et al. (18) wurden mit der Zoom-Endoskopie angefertigte Bilddokumente von mehreren Untersuchern beurteilt. Hier ergab sich eine so hohe Interobserver-Variation (18), die eine Aufnahme von Kriterien für nicht-erosive reflux-bedingte Läsionen in eine verbindliche Klassifikation nach wie vor nicht sinnvoll erscheinen lassen (2, 53).

Als Bezug bzw. 'Goldstandard' für die neuen Kriterien der minimalen nicht-erosiven endoskopisch sichtbaren Läsionen wurde in dieser Studie der Nachweis histologischer Veränderungen gewählt. Die histologischen Veränderungen des Plattenepithels werden seit den Siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts untersucht (15, 25, 35, 38, 39, 62, 73, 76, 83) und sind seit der Formulierung der Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis verstärkt in die Diskussion geraten (8, 12, 14, 18, 36, 43, 85, 86, 92, 94). Die histologischen Veränderungen, die man in diesen Untersuchungen beschrieben findet, gliedern sich in mehrere Einzelkriterien, die nicht alle allgemein akzeptiert sind (12, 25, 35, 38, 39, 73, 82, 89, 97). Daher werden sie in der vorliegenden Studie unter dem Begriff 'Hyperregeneratorische Ösophagopathie' zusammengefasst (91). Der Pathologe der vorliegenden Studie – Prof. Manfred Stolte – besitzt grosse Erfahrung und Kompetenz auf diesem Gebiet und war an zahlreichen grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet histologischer Veränderungen bei GERD beteiligt (92, 93, 94). Zu den histologischen Kriterien im Einzelnen gehören: Hyperplasie der Basalzellschicht, Verlängerung der Papillen, Infiltration des Plattenepithels mit neutrophilen Granulozyten, Infiltration mit eosinophilen Granulozyten, Infiltration mit Lymphozyten, vermehrte Angioneogenese, Glykogenakanthose des Plattenepithels, Auftreten von sogenannten Ballon-Zellen, erweiterte Interzellularräume des

Plattenepithels (92, 94). In einer systematischen Untersuchung der Arbeitsgruppe von Stolte und Vieth konnte gezeigt werden, dass nur die Verlängerung der Papillen (40 – 55%) und die Hyperplasie der Papillen (12 – 23 %) häufig genug auftreten, um als relevanter Parameter der histologischen reflux-bedingten Läsion eingestuft zu werden (94). Andere Parameter wie die Infiltration mit Eosinophilen (97), Glykogenakanthose (89) und mikro-vaskuläre Läsionen (73) haben sich nicht etablieren können. Der Wert der in dieser Untersuchung verwandten histologischen Parameter zur Diagnose reflux-bedingter Veränderungen wird unter anderem durch die Ergebnisse von Therapiestudien untermauert, die eine weitgehende bis vollständige Rückbildung zeigen konnten (11, 83, 85, 86, 93).

Als Kontrollen wurde eine Patientengruppe verwandt, die definitiv keine Säureproduktion aufweist. Diese als 'Negativ-Kontrollen' ausgewerteten Patienten mit einer Autoimmungastritis im atrophischen Endstadium, die definitiv keine Säure haben, sollten daher sowohl die endoskopischen als auch die histologischen Kriterien einer säure-induzierten Refluxkrankheit nicht aufweisen können. In allen Fällen mit einer Autoimmungastritis war die vollständige Atrophie der Parietalzellen histologisch durch den Studienpathologen dokumentiert. Der Endoskopiker war zum Zeitpunkt der gastroscopischen Untersuchung 'verblindet' bezüglich der Vordiagnose und des Anlasses der aktuellen Endoskopie. In keinem Fall der untersuchten 17 Patienten wurden die endoskopischen Kriterien nicht-erosiver reflux-induzierter Läsionen festgestellt und auch histologisch waren alle 17 Patienten völlig unauffällig. Dieser Befund bestätigt die in einer früheren Untersuchung gefundenen Ergebnisse (1) und bekräftigt die Verwendbarkeit von anaciden Patienten mit A-Gastritis als Kontrollen für die histologische Untersuchung säure-bedingter Läsionen.

Die in dieser Arbeit angewandten Kriterien für nicht-erosive reflux-bedingte Läsionen sind exakt die, die in der Voruntersuchung der Arbeitsgruppe erstmals vorgestellt wurden (Antos et al., Ref. 1). Diese Kriterien unterscheiden

endoskopisch sichtbare Veränderungen im Bereich der Z-Linie, die entweder im z-liniennahen Zylinderepithel oder im z-liniennahen Plattenepithel lokalisiert sind oder die Z-Linie selbst betreffen. Grundlage für die Formulierung dieser Kriterien waren die bereits bei der Entwicklung der Los Angeles Klassifikation diskutierten nicht-erosiven Veränderungen (2, 53). Es wurden jedoch nicht alle Begriffe, die 1994 diskutiert worden waren, übernommen in die Vorarbeit aus dem Jahr 2003. Verwendet werden die Begriffe 'lokales Erythem' sowohl im Zylinder- als auch im Plattenepithel sowie der Begriff der 'Unschärfe' bzw. des 'ausgefranzten Verlaufs' der Z-Linie (= friability). Nicht verwendet wurden Begriffe wie 'diffuses Erythem', weil die Rötung generell auch von der Geräteeinstellung abhängt, der Begriff des 'Ödems', weil hierzu nie ein histologisches Korrelat gefunden wurde und die 'vermehrte Gefäßzeichnung', weil diese zum einen Folge einer verbesserten optischen Auflösung ist (siehe Abbildung 21a & b, Seite 48) und zum anderen auch für diesen Befund nie ein histologisches Korrelat beschrieben wurde.

Die Frage, die sich aufgrund dieser Arbeit mit der Zoom-Endoskopie und auch früheren Arbeiten mit anderen Fragestellungen aus diesem Gebiet ergibt, ist, ob ein genereller Einsatz der Zoom-Endoskopie in der Routine- und Primärdiagnostik sinnvoll ist und diese zukünftig der neue diagnostische Standard werden sollte. Eine Verbesserung der diagnostischen Sensitivität um 12% bedeutet eine deutliche Verbesserung gegenüber der Standard-Videoendoskopie, da die Kurve eines Plots von technischem Aufwand und Sensitivität im oberen Bereich sehr flach und asymptotisch verläuft und niemals 100% erreichen wird. Eine schlichte Umstellung auf die Zoom-Endoskopie ist aber allein aus wirtschaftlichen Gründen schwierig, da zur Zeit die Anschaffungskosten für Zoom-Endoskope doppelt so hoch sind wie für Standard-Videoendoskope. Da bedarf es einer sorgfältigen Kosten-Nutzen-Abwägung, wofür zunächst weitere Studien erforderlich sind, die die hier vorgestellten Ergebnisse bestätigen und erweitern. Auch sind multi-zentrische Untersuchungen und schliesslich ein Konsens unter Experten erforderlich, ähnlich wie bei der Formulierung der Los Angeles Klassifikation.

Gegenüber dem bisherigen Standard in der Diagnostik der nicht erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre (NERD) stellen sowohl die endoskopische Klassifizierung von nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen im Bereich der Z-Linie mit der Standard-Videoendoskopie als auch mit der Zoom-Endoskopie einen deutlichen Fortschritt dar. Bislang war die Diagnose von NERD-Patienten eine Ausschlussdiagnose aus der Kombination des Fehlens endoskopisch sichtbarer erosiver Defekte und einer vom Patienten berichteten Refluxsymptomatik (siehe Tabelle 1, Seite 7). Hier bedeutet eine Sensitivität von 79 % mit der Standard-Videoendoskopie bzw. von 91% mit der Zoom-Endoskopie bereits einen deutlichen Fortschritt, auch wenn die Spezifität mit 0% bzw. 17 % sehr niedrig lag.

Im bisherigen Standard der Diagnostik von NERD war die 24-Stunden-pH-Metrie im distalen Ösophagus die einzige für eine positive Diagnosestellung einer nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre zur Verfügung stehende Technik. Da diese Methode einen pathologischen Reflux nur mit einer Sensitivität von ca. 65 % nachweisen kann, hat sie sich in der diagnostischen Routine nicht etablieren können (8, 16, 28, 37). Ferner ist die Untersuchung zeitaufwendig und ihre Akzeptanz ist bedingt durch die für 24h platzierte transnasale Sonde bei den Patienten nicht besonders hoch. Somit stand bislang kein einfaches Kriterium bzw. eine einfache Methode zur Verfügung, um die nicht-erosive Refluxkrankheit positiv diagnostizieren zu können.

Man hat weiterhin versucht, durch eine differenziertere Symptomerhebung zwischen Patienten mit GERD und NERD zu unterscheiden, was einen zweifelhaften Erfolg hatte (56) und für die Routine ohnehin zu aufwendig ist. Das heute in der Praxis am meisten angewandte Instrument zur Unterscheidung zwischen GERD- und NERD-Patienten ist die probatorische Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI). Dieses Vorgehen ist bei Vorliegen einer Konstellation aus negativer Endoskopie und positiver Refluxsymptomatik die einfachste, schnellste und kostengünstigste Vorgehensweise, zumal eine

symptomatische Therapie ohnehin unumgänglich ist. Spricht der Patient auf die probatorische Therapie mit einem PPI in der Standarddosis, über ein bis zwei Wochen verabreicht, mit einem Verschwinden der Symptomatik an, wird dies als positives Ergebnis für die Diagnose von NERD gewertet. Wissenschaftliche Untersuchungen dieses pragmatischen Ansatzes haben sehr unterschiedliche Resultate ergeben, so dass dieses Vorgehen trotz der suggestiven Aussage nicht wirklich empfohlen werden kann (16, 29, 30, 37).

Die meisten bislang mit der Zoom-Endoskopie am oberen Verdauungstrakt durchgeführten Untersuchungen hatten als Ziel die frühe bzw. präzise Erkennung und Erforschung von Barrettepithel (26, 33, 58, 59, 69, 79, 100) sowie dessen Progression über die Dysplasie hin zum invasiven Adenokarzinom (69, 80, 87).

Bereits einige Jahre vor der Einführung der Zoom- oder Vergrößerungs- endoskopie hatte man begonnen, Färbetechniken zu evaluieren, um die Diagnostik von kleinen Arealen von Barrettepithel zu verbessern bzw. die Entwicklung von dysplastischen Arealen und kleinen Adenokarzinomen früher erkennen zu können (31, 44, 88). Die meisten heute publizierten Studien mit der Zoom-Endoskopie haben diese in Kombination mit einer Färbetechnik eingesetzt (49, 59, 69, 80). Färbetechniken, meist unter Verwendung von Methylenblau (31, 59, 79), aber auch Essigsäure (49, 69) oder Crystalviolett (87) oder Indigokarmin (31), dienen auch dazu, lokal begrenzte Befunde einer endoskopischen Resektion zuzuführen (20). Ferner ist die Chromoendoskopie erforderlich, um Zufallsbefunde einer schweren Dysplasie oder eines Adenokarzinoms bei Routine- bzw. Screening-Biopsien sichtbar zu machen, um dann ggf. einer lokalen Therapie zuzuführen (32, 87). Häufig sind kleine lokalisierte Areale von Dysplasien oder kleinen Karzinomen mit der Standard-Videoendoskopie nicht zu erkennen. Ob dies mit der Zoom-Endoskopie allein möglich ist, werden zukünftige Untersuchungen zeigen müssen. Die Färbetechniken haben damit einen festen Platz für bestimmte Indikationen, ob sie sich für die Routineuntersuchung ohne oder zusammen mit der Zoom-Endoskopie etablieren werden, bleibt abzuwarten. So beträgt der Zeitaufwand

einer Inspektion suspekter Areale an der Z-Linie nur wenige Sekunden bis maximal 2 Minuten, wenn eine spezifische Bilddokumentation nicht erforderlich ist. Der zusätzliche Zeitaufwand für eine Färbung ist eher grösser und hinzu kommen die Kosten für die Vorhaltung mehrerer Sprühkatheter für einen routinemässigen Einsatz.

Für die Fragestellung 'Barrettepithel' liegen mit der Zoom-Endoskopie bereits einige Arbeiten vor. So wurde neben den oben genannten Arbeiten für das Barrettepithel von Endo et al. eine endoskopische Klassifikation mit der Zoom-Endoskopie entwickelt (22). In dieser Arbeit bestand allerdings nicht die Fragestellung bezüglich der Sensitivität bei der Erstdiagnostik, sondern Endo hat bereits bekannte Fälle mit Barrettepithel untersucht und endoskopische Kriterien formuliert für eine Subtypisierung des Barrettepithels (22).

Weitere Untersuchungen mit der Zoom-Endoskopie am oberen Verdauungstrakt zielten auf die Mukosa des Magens. So hat eine japanische Arbeitsgruppe die Technik für eine bessere Erkennung einer abnormen mukosalen Gefäßarchitektur bei Magenfrühkarzinomen eingesetzt (101). Eine weitere Arbeit von Peitz et al. hat die Mukosa der Cardia-Region mit der Vergrößerungs-Endoskopie analysiert (65). Eine Modifikation der Vergrößerungs-Endoskopie stellt die confokale Laser-Endoskopie dar, mit der es möglich ist, sogar eine Kolonisation der gastralen Mukosa mit *Helicobacter pylori* zu erkennen (42). Auch wenn die intravitale Diagnostik mukosaler Veränderungen sich in den letzten Jahren permanent verfeinert hat, bleibt bis heute die histologische Aufarbeitung von Biopsaten für die Erkennung von Dysplasien und Frühkarzinomen unverzichtbar (19).

Bewertet man die bisher publizierten Ergebnisse bezüglich der Diagnostik von nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen und auch von kleinen Arealen mit Barrettepithel mittels Zoom-Endoskopie kritisch, so scheint es, dass diese Technik in der Hand einzelner erfahrener Untersucher (Ref. 43, vorliegende Arbeit) eine verbesserte Diagnostik ermöglicht, die Ergebnisse multizentrischer Studien aber eine zu geringe Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Untersuchern zeigen (58, 59).

Bezüglich der untersuchten Patientengruppe mit nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen müssen weitere Untersuchungen klären, ob die angewandten Kriterien nützlich sind und die Diagnostik sinnvoll bereichern. Ferner müssen multi-zentrische Studien mit mehreren Untersuchern klären, ob für bestimmte endoskopische Kriterien eine akzeptable Interobserver-Variation zu erzielen ist (18).

Als Schlussfolgerung der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse kann gefolgert werden, dass der Einsatz der Zoom-Endoskopie in erfahrenen Händen einen weiteren Fortschritt in der Diagnostik der nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen der Speiseröhre ermöglicht im Vergleich mit der Standard-Videoendoskopie.

## 6. Zusammenfassung

Die Zoom- oder Vergrößerungsendoskopie, die seit wenigen Jahren zur Verfügung steht, vergrößert die endoskopisch sichtbaren Areale ca. 100fach gegenüber der Ansicht mit dem Standard-Videoendoskop. Diese verbesserte optische Auflösung hat Fragestellungen unter anderen in der Diagnostik der frühen Veränderungen der Refluxkrankheit einschliesslich der Diagnostik von frühen Zylinderzellmetaplasien (= Barrettepithel) ermöglicht.

Die Diagnose der nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre (NERD) war bislang eine Ausschlussdiagnose und basierte auf einem endoskopischen Befund ohne nachweisbare erosive Defekte des z-liniennahen Plattenepithels. Erste Versuche, auch bei Patienten mit NERD endoskopische Veränderungen nachzuweisen, wurden bereits mit der Standard-Videoendoskopie untersucht (Antos et al., Gastroenterology 2005; 128(suppl 2):A382). Es zeigte sich, dass mit der Standard-Videoendoskopie (Fa. Pentax EG2970K, Modelljahr 2003) ein ganze Reihe von nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen diagnostiziert werden können, die in dieser Vorarbeit in 3 Gruppen klassifiziert wurden; Veränderungen des z-liniennahen Zylinder-Epithels (= Cardia-Epithel), der Z-Linie selbst und des z-liniennahen Plattenepithels. Die neueste und derzeit für wissenschaftliche Studien und die Praxis geforderte Klassifikation der Refluxösophagitis ist die 1994 anlässlich des gastroenterologischen Weltkongresses in Los Angeles vorgestellte "Los Angeles Klassifikation". Bei der Erarbeitung dieser Klassifikation wurden auch minimale reflux-assoziierte nicht-erosive Veränderungen des distalen Ösophagus anhand von endoskopischen Aufnahmen evaluiert, die angefertigt wurden mit Fiberendoskopen dieser Zeit aber aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität nicht in die neue Klassifikation aufgenommen werden konnten.

Aufbauend auf den Resultaten der Arbeit Antos et al. (Gastroenterology 2005, 128(suppl 2):A382) wurde in der vorliegenden diagnostischen Studie die Fragestellung untersucht, ob die neue Zoom-Endoskopie mit ihrer verbesserten optischen Auflösung in der Diagnostik nicht-erosiver reflux-bedingter Veränderungen eine höhere Sensitivität aufweist, gemessen an der histologischen

Diagnostik reflux-bedingter Veränderungen, als die Standard-Videoendoskopie. Nebenfragestellung war die nach der Sensitivität bezüglich der Diagnostik der endoskopisch nicht oder nicht sicher erkennbaren kleinen Barrettepithelsegmente (sog. Mikro-Barrett oder USSBE).

Die Erhebung der Daten erfolgte in dem Zeitraum Mai bis November 2006 und die Endoskopien wurden durchgeführt von einem erfahrenen Untersucher mit einer Zahl von mehr als 5000 durchgeführten Gastroskopien. Eingeschlossen wurden konsekutiv erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit reflux-verdächtigen Symptomen oder anderen Indikationen zur Gastroskopie.

Die Endoskopien wurden mit dem Zoom-Videogastroskop EG3470ZK der neuesten Generation der Fa. Pentax (Modelljahr 2006) durchgeführt. Die Vergleichsgruppe bezüglich der Untersuchungstechnik wurde mit einem Standard-Videogastroskop der Serie EG2970K (Modelljahr 2003) untersucht. Die Dokumentation der minimalen nicht-erosiven Veränderungen an der Epithelgrenze erfolgte mit dem Dokumentationssystem 'Medistar' mittels des PC. Die endoskopischen Aufnahmen wurden als bmp.Datei mit einer Dateigrösse von ca. 1.4 MB gespeichert. Anschliessend wurden 4 Quadrantenbiopsien an der Epithelgrenze durchgeführt, die Zylinderepithel, die Z-Linie und Plattenepithel möglichst in einem Partikel erfassen sollten. Die in der zeitlichen Abfolge erste Biopsie wurde dabei in dem Areal durchgeführt, das ggf. verdächtig auf das Vorliegen eines Mikro-Barrett (= USSBE) war.

Die histologische Graduierung erfolgte entsprechend den in der Arbeit von Vieth et al. (Scand J Gastroenterol 2001; 36:1123) publizierten Kriterien der Arbeitsgruppe von M. Stolte. Die histologischen Veränderungen im z-liniennahen Plattenepithel wurden unter dem Begriff 'hyperregeneratorische Ösophagopathie' zusammengefasst. Anacide Patienten mit atrophischer Autoimmungastritis im Endstadium wurden als Negativ-Kontrollen verwendet.

Insgesamt wurden 205 Patienten untersucht. Davon hatten 36 eine endoskopisch 'normale' Z-Linie (= Gruppe 1), davon wurden 15 mit dem Zoom-Gastroskop untersucht. 152 Patienten hatten nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen im

Bereich der Z-Linie (= Gruppe 2), davon wurden 85 mit dem Zoom-Gastroskop untersucht. Als anacide Kontrollen wurde 17 Patienten mit atrophischer Autoimmungastritis evaluiert (= Gruppe 3), davon wurden zwei mit dem Zoom-Gastroskop untersucht.

Mit der Zoom-Endoskopie wurden bei 85 der 93 Patienten die histologischen reflux-bedingte Veränderungen richtig erkannt und als Patienten mit nicht-erosiven reflux-bedingten Veränderungen diagnostiziert, das ergibt eine Sensitivität von 91 %. Von 6 mit dem Zoom-Gastroskop untersuchten Patienten, die histologisch keine reflux-bedingten Veränderungen aufwiesen, wurde einer richtig als negativ erkannt, das ergibt eine Spezifität von 17 %. In der Gruppe von 84 Patienten, die mit dem Standard-Videoendoskop untersucht wurden und die histologisch reflux-bedingte Veränderungen aufwiesen, wurden 67 richtig positiv erkannt mit einer Sensitivität von 79 %. Die Sensitivität bezüglich der Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen zeigte mit der Zoom-Endoskopie einen deutlichen Trend zur Überlegenheit ( $p = 0,29$ ,  $\chi^2$ -Test). Von 4 histologisch negativen der mit der Standard-Videoendoskopie untersuchten Patienten wurde keiner richtig negativ erkannt. Ultrakurze Segmente von Barrettepithel wurden mit der Zoom-Endoskopie in 6 von 10 histologisch bestätigten Fällen richtig positiv erkannt (Sensitivität 60 %) und in der Gruppe, die mit der Standard-Videoendoskopie untersucht wurde waren es ebenfalls 6 von 10 Fällen (Sensitivität 60 %,  $p > 0,05$ ,  $\chi^2$ -Test).

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass mit Hilfe der Zoom-Endoskopie die Sensitivität des Nachweises von nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen des distalen Ösophagus gegenüber der Standard-Videoendoskopie deutlich gesteigert werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bedürfen der Bestätigung durch weitere multizentrische Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen.

## 7. Literatur

1. Antos D, Bayerdörffer E, Bästlein E, Elkhader A, Leick H, Alter J, Vieth M, Stolte M. New evaluation of endoscopic criteria in NERD patients. *Gastroenterology* 2005; 128(suppl 2): A382.
2. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, de Dombal FT, Galmiche 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.
3. Armstrong D, Monnier P, Nicolet M, Blum AL, Savary M. Endoscopic assessment of oesophagitis. *Gullet* 1991; 1:63-7.
4. Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! An essay witnessing a disease in evolution? *Dig Liver Dis* 2006; 38:163-8.
5. Barrett, N. R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 1950; 38:175-82.
6. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41:881-94.
7. Bennett J. ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: Atypical chest pain and motility disorders. *BMJ* 2001; 323:791-4.
8. Bowrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring. *J Clin Pathol* 2003; 56:205-208.
9. 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.
10. Bytzer P, Havelind T, Moller Hansen J. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:119-25.

11. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:537-42.
12. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Areni A, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:525-32.
13. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2000; 46:754-5.
14. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Peters J, Demeester T. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:929-36.
15. Collins JS, Watt PC, Hamilton PW, Collins BJ, Sloan JM, Elliott H, Love AH. Assessment of oesophagitis by histology and morphometry. *Histopathology.* 1989;14:381-9.
16. 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.
17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
18. Edebo A, Tam W, Bruno M, Van Berkel AM, Jonson C, Schoeman M, Tytgat G, Dent J, Lundell L. Magnification endoscopy for diagnosis of nonerosive reflux disease: a proposal of diagnostic criteria and critical analysis of observer variability. *Endoscopy* 2007; 39:195-201.

19. Egger K, Werner M, Meining A, Ott R, Allescher HD, Höfler H, Classen M, Rösch T. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques. *Gut* 2003; 52:18-23.
20. 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.
21. El Seraq HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327-33.
22. Endo T, Awakawa T, Takahashi H, et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:641-7.
23. 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.
24. 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.
25. Ferey L, Herlin P, Marnay J, Jacob JH, De Raucourt D, Gignoux M, Segol P, Ollivier JM, Mandard AM. Histology and ultrastructure of the human esophageal epithelium. I. Normal and parakeratotic epithelium. *J Submicrosc Cytol.* 1985; 17:651-65.
26. Ferguson DD, Devault KR, Krishna M, Leob DS, Wolfsen HC, Wallace MB. Enhanced magnification-directed biopsies do not increase the detection on intestinal metaplasia in patients with GERD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1611-6.
27. Ferrioli E, Olivera RB, Matsuda NM, Braga FJ, Dantas RO. Aging, esophageal motility and gastroesophageal reflux. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1534-7.

28. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KEL. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004; 53:168-173.
29. Frazzoni M, Micheli de E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1091-1098.
30. Gossner L, Ell C. Refluxösophagitis und prämaligene Läsionen des Ösophagus. In: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. Demeter Verlag 2002, pp 57-64.
31. Gossner L, Pech O, May A, Stolte M, Ell C. Methylene blue staining for the detection of dysplasia or mucosal cancer in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1999; 116:G1812.
32. 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.
33. Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:559-65.
34. 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.
35. Heilmann KL, Siewert JR, Ottenjann R, Neiss A, Döpfer H. Histomorphology of esophageal reflux disease: results of biopsy histology in a multicentre trial with cimetidine. In: Siewert JR, Hölscher AH (eds) *Diseases of the esophagus*. Springer Verlag Berlin, 1987.
36. Hongo M. Minimal changes in reflux esophagitis: red ones and white ones. *J Gastroenterol* 2006; 41:95-9.

37. Hotz J, Madisch A, Classen M, Malfertheiner P, Rösch W. Internationaler Konsens zur Refluxkrankheit der Speiseröhre. *DMW* 2000; 125:1308-12.
38. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*. 1970; 58:163-74.
39. Ismail-Beigi F, Pope CE 2nd. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology*. 1974; 66:1109-13.
40. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barrett`s esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1992; 102:1400-2.
41. 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.
42. Kiesslich R, Götz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Mäurer M, Thomas S, Strand D, Galle PR, Neurath MF. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128:2119-23.
43. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, Moehler M, Neidig J, Thanka Nadar BJ, Schilling D, Burg J, Nafe B, Neurath MF, Galle F. Minimal change esophagitis: Prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004; 22:221-7.
44. Kiesslich R, Neurath MF, Galle PR. Chromoendoscopy and magnifying endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004; 22:142-7.
45. Kusano M, Ino K, Yamada T, Kawamura O, Toki M, Ohwada T, Kikuchi K, Shirota T, Kimura M, Miyazaki M, Nakamura K, Igarashi S, Tomizawa M, Tamura T, Sekiguchi T, Mori M. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:700-4.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Lambert R, Rey JF, Sankaranarayanan R. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy* 2003; 35:437-45.
50. Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML. Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg*. 1981; 16:379-84.
51. 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.
52. Lortat-Jacob JL. L`endo-brachy-oesophage. *Ann Chir* 1957; 11:1247-54.
53. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-80.
54. Malfertheiner P, Megraud F, O`Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat GNT & The European *Helicobacter pylori* Study Group. (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
55. Manes G, Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Malfertheiner P. Pathogenese der gastroösophagealen Refluxkrankheit: Rolle des *Helicobacter pylori*. *Chir Gastroenterol* 1997; 13: 92-6.

56. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:537-45.
57. Mas de CR, Krämer M, Seifert E, Vieth M, Stolte M. Short Barrett: prevalence and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1065-70.
58. Mayinger B, Oeztürk Y, Stolte M, Faller G, Benninger J, Schwab D, Maiss J, Hahn EG, Mühldorfer S. Evaluation of sensitivity and inter- and intra-observer variability in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus with enhanced magnification endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:349-56.
59. Meining A, Rösch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W. Inter- and intra-observer variability of magnification chromo-endoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia in the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004; 36:160-4.
60. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng TH, Adams S. Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1997; 40:710-5.
61. Ottenjann R. Kurze Barrett-Segmente (Mini-Barrett) am Übergang von der Cardia zum Ösophagus. *Endoskopie heute* 1997; 10:306-8.
62. Ottenjann R, Seib HJ. Endoscopic biopsy study for staging of reflux esophagitis. *Z Gastroenterol*. 1991; 29:360-2.
63. 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.
64. 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.
65. Peitz U, Vieth M, Kahl S, Roessner A, Malfertheiner P. The magnified endoscopic view of cardia-type mucosa. *Z. Gastroenterol* 2004; 42:371-7.

66. 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.
67. 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.
68. Prach AT, Mac Donald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's esophagus: education, enthusiasm or epidemiology? *Lancet* 1997; 350:933.
69. Reaud S, Croue A, Boyer J. Diagnostic accuracy of magnifying chromoendoscopy with detection of intestinal metaplasia and dysplasia using acetic acid in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:217-23.
70. 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.
71. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on the risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 18:612-20.
72. Savary M, Miller G. L'oesophage. Manuel et atlas d'endoscopie. Solothurn, Switzerland: Editions Gassmann SA; 1977.
73. Sbarbati A, Ricci F, Inaspettato G, Lazzara G, Cordiano C, Osculati F. Microvascular lesions in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *J Pathol* 1994; 173:61-4.
74. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992; 37:137-43.
75. 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.

76. Seefeld U, Krejs GJ, Siebenmann RE, Blum AL. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. *Am J Dig Dis.* 1977; 22:956-64.
77. 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.
78. 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.
79. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:289-93.
80. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003; 52:24-7.
81. Shimizu Y, Dobashi K, Kobayashi S, Ohki I, Tokushima M, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Utsugi M, Mori M. High prevalence of gastroesophageal reflux disease with minimal mucosal change in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209:329-36.
82. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, Fiocca R. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch.* 2000; 436:207-16.
83. Sonnenberg A, Lepsien G, Müller-Lissner SA, Koelz HR, Siewert JR, Blum AL. When is esophagitis healed? Esophageal endoscopy, histology and function before and after cimetidine treatment. *Dig Dis Sci* 1982; 27:297-302.
84. Stevens PD, Lightdale CJ, Green PHR, Siegel LM, Garcia-Carrasquillo RJG. Rotterdam H. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 1994; 40:747-9.

85. Stolte M, Vieth M, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E. Effects of long-term treatment with proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease on the histological findings in the lower oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1125-30.
86. Stolte M, Vieth M; Schmitz JM, Funken Ch, Fuchs W, Hotz J. Comparative investigation of the effects of lansoprazole and ranitidine on the histological findings of gastro-oesophageal reflux disease. *Leber Magen Darm* 1998; 28:24-32.
87. Tabuchi M, Sueoka N, Fujimori T. Videoendoscopy with vital double dye staining (crystal violett and methylene blue) for detection of a minute focus of early stage adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a case report. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:385-8.
88. Tytgat GN. Esophagology: challenges and achievements in 2006. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:396-8.
89. Vadva MD, Triadafilopoulos G. Glycogenic acanthosis of the esophagus and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17:79-83.
90. Van Handel D, Fass R. The pathophysiology of non-cardiac chest pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(suppl):S6-13.
91. Vieth M, Gossner L, Stolte M. Volkskrankheit Reflux: Bestandsaufnahme, Konsequenzen für die Praxis, Blick in die Zukunft. *Leber Magen Darm* 2000; 30(Suppl. II):1-28.
92. Vieth M, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, Dent J, Tytgat GN, Stolte M, Lundell L. Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1123-7.
93. Vieth M, Kulig M, Leodolter A, Naucler E, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Lind T, Willich S, Malfertheiner P, Stolte M. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium on the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:313-9.

94. Vieth M, Peitz U, Labenz J, Kulig M, Naucler E, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Willich S, Lind T, Malfertheiner P, Stolte M. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? *Dig Dis Sci* 2004; 22:196-201.
95. Weston, A. P., Sharma, P., Topalovski, M. et al. Long-term Follow-up of Barrett's High-Grade-Dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1888-93.
96. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2840-4.
97. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83:818-23.
98. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(suppl 3):S33-43.
99. Xing J, Chen JD. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res* 2004; 12:1723-32.
100. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Accuracy of magnifying endoscopy with methylene blue in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia and short-segment Barrett's esophagus in Japanese patients without *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:189-95.
101. Yao K, Iwashita A, Kikuchi Y, Yao T, Matsui T, Tanabe H, Nagahama T, Sou S. Novel zoom endoscopy technique for visualizing the microvascular architecture in gastric mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 7(Suppl 1):S23-6.

## 8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### 1. Einleitung

- Abb. 1 / Seite 6: Prävalenz der GERD
- Tab. 1 / Seite 7: Symptome der GERD
- Tab. 2 / Seite 7: Auslöser von Symptomen der GERD
- Tab. 3 / Seite 7: Klinische Zeichen von GERD
- Tab. 4 / Seite 9: Risikofaktoren von GERD
- Abb. 2 / Seite 10: Prävalenz von peptischen Ulzera als Folgeerkrankungen der Helicobacter pylori-Infektion und der Refluxösophagitis von 1970 - 1995
- Abb. 3 / Seite 13: Häufigkeitsentwicklung der Diagnose GERD und des Anteils nicht-erosiver Fälle von 1970 - 1995
- Abb. 4 / Seite 14: Qualitative Entwicklung der Endoskopischen Bildgebung von 1988 bis 2006 – Aspekte des gastro-ösophagealen Epithelübergangs im distalen Ösophagus
- Tab. 5 / Seite 16 Savary-Miller-Klassifikation der Refluxösophagitis
- Abb. 5 / Seite 17 MUSE-Klassifikation der Refluxösophagitis
- Abb. 6 / Seite 18 Barrettepithel als Komplikation der Refluxkrankheit
- Abb. 7 / Seite 19 Strikturen als Komplikation der Refluxkrankheit

### 3. Patienten & Methoden

- Tab. 6 / Seite 22/23 Anamnesebogen
- Abb. 8 / Seite 24 Endoskopischer Blick auf eine geöffnete Biopsiezange
- Abb. 9 / Seite 25 Endoskopische Aufnahme einer Hiatushernie
- Abb. 10 / Seite 26 Los Angeles Klassifikation der Refluxkrankheit
- Abb. 11 / Seite 27/28 Stadien 0 – C der LA – Klassifikation
- Tab. 7 / Seite 29 Definition der Stadien A – D der LA - Klassifikation
- Tab. 8 / Seite 30 Klassifikation der nicht-erosiven reflux-bedingten Läsionen des distalen Ösophagus nach Antos et al.
- Abb. 12a-b / Seite 31: Beispiele nicht-erosiver reflux-bedingter Veränderungen an der Z-Linie

#### 4. Ergebnisse

Tab. 9a / Seite 38	Rekrutierung der Patienten und Geschlechtsverteilung
Tab. 9b / Seite 39	Rekrutierung der Patienten und Geschlechtsverteilung - gesplittet in Zoom-Endoskopie und Standard- Videoendoskopie
Tab. 10a / Seite 40	Altersverteilung der Patienten
Tab. 10b / Seite 41	Altersverteilung der Patienten gesplittet in Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie
Abb. 13a-c / Seite 43:	Endoskopische Aufnahme einer normalen Z-Linie
Abb. 14a-b / Seite 44:	Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 15a-b / Seite 45:	Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 16a-b / Seite 45:	Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 17a-b / Seite 46:	Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 18a-b / Seite 46:	Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 19a-b / Seite 47:	Nicht-erosive reflux-bedingte Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 20a-b / Seite 47:	Zoom-Darstellung von Cardia- bzw. z-liniennahem Zylinderepithel
Abb. 21a-b / Seite 49:	Gefäßdarstellung im z-liniennahen Zylinder- und Plattenepithel
Abb. 22 / Seite 49:	Einblutungen in das Zylinderepithel
Abb. 23 / Seite 50:	Zylinderepithelinsel nahe der Z-Linie
Abb. 24 / Seite 50:	Zylinderepithelinsel nahe der Z-Linie
Abb. 25 / Seite 51:	Plattenepithelinsel nahe der Z-Linie
Abb. 26 / Seite 51:	Detailaufnahme der Z-Linie
Tab. 11 / Seite 52:	Häufigkeit von Sodbrennen in den Patientengruppen Zoom-Endoskopie und Standard-Videoendoskopie

- Tab. 12 / Seite 53: Häufigkeit des Nachweises nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen und histologischer Refluxkriterien in Abhängigkeit der Häufigkeit der Refluxsymptomatik
- Tab. 13 / Seite 54: Häufigkeit der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie in den endoskopischen Patientengruppen
- Tab. 14 / Seite 55: Sensitivität und Spezifität der Zoom-Endoskopie und der Standard-Videoendoskopie für die Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen
- Tab. 15 / Seite 56: Positiver und negativer Vorhersagewert der Zoom-Endoskopie und der Standard-Videoendoskopie für die Diagnose nicht-erosiver reflux-bedingter Läsionen

## **9. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. E. Bayerdörffer für die Gelegenheit an vorliegender Studie mitzuarbeiten und für die Überlassung des Themas und der Daten. Insbesondere bedanke ich mich für seine geduldige Beratung und Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Ich danke auch der beteiligten Praxis von Frau Dr. med. Elke Bästlein in Köln und Prof. Dr. med. M. Stolte am Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth für die Unterstützung dieser Studie.

## 10. Lebenslauf

**Dietmar Wetzchewald**, geb. am 17.05.1956 in Neheim - Hüsten

Familienstand : Verheiratet, 2 Kinder

Anschrift : Buchenweg 15, 59519 Möhnesee

Schulische Ausbildung : Allgemeine Hochschulreife 1977  
Franz-Stock-Gymnasium in Arnsberg

Studium : 1979 – 1984 Studium der Medizin an der  
Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

Praktisches Jahr : 10/84 – 10/85 am Städt. Klinikum Dortmund

Berufliche Tätigkeit : 12/85 – 11/91 Weiterbildung Innere Medizin am  
Städtisches Klinikum Dortmund bei Prof. Klaus -  
Schwerpunkt Kardiologie und Intensivmedizin

12/91 – 11/92 Weiterbildung Innere Medizin am  
Städtischen Klinikum Dortmund bei Prof. Matthias  
in der Klinik für Diagnostische Radiologie

12/92 – 11/93 Weiterbildung Innere Medizin am  
Städtischen Klinikum Dortmund bei Prof. Hausamen -  
Schwerpunkt Gastroenterologie & Endoskopie

Seit 01/94 Gutachter in der Sozialverwaltung des  
Landes NRW

7 / 1999 Prüfung zum Facharzt für Innere Medizin

7 / 1999 Zusatzbezeichnung Spezielle Intensivmedizin

10 / 2005 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin