

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Die Münchner Barrett-Studie

**Charakteristika und Verlauf der intestinalen Metaplasie am
gastroösophagealen Übergang**

Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Verlaufsstudie

Stefan Hahn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Th. Rösch

2. Univ.-Prof. Dr. F. Fend

Die Dissertation wurde am 05.11.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Historischer Überblick	6
1.1.1. Begriff Barrett-Ösophagus	6
1.1.2. Fortschritte im Verständnis des Barrett-Ösophagus	6
1.2. Definitionen und Pathogenese	8
1.2.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit	8
1.2.2. Barrett-Ösophagus	10
1.2.3. Intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang	13
1.3. Barrett-Ösophagus: Screening und Überwachung	14
1.4. Helicobacter pylori-Infektion und Barrett-Ösophagus	17
2. Problemstellung	18
2.1. Endoskopisch unauffälliger gastroösophagealer Übergang mit Nachweis von Becherzellen	19
2.2. Histologisch nicht bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus	20
2.3. Histologisch bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus	20
3. Methodik	21
3.1. Patienten	21
3.1.1. Rekrutierung von Patienten	21
3.1.2. Auswahl der für ein Follow-up vorgesehenen Patienten (Einschlusskriterien)	22
3.1.3. Ausschlusskriterien	22

3.1.4. Einteilung der Patienten in Gruppen	23
3.1.4.1. Gruppe A (= histologisch bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus)	23
3.1.4.2. Gruppe B (= histologisch nicht bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus)	23
3.1.4.3. Gruppe C (= endoskopisch unauffälliger gastroösophagealer Übergang mit Nachweis von Becherzellen)	23
3.2. Durchführung	24
3.2.1. Rekrutierung der für das Follow-up vorgesehenen Patienten	24
3.2.2. Zusätzliche Datenerhebung vor der Untersuchung	24
3.2.3. Endoskopische Untersuchung	24
3.2.4. Biopsieregeln	25
3.2.5. Histopathologische Untersuchung	26
3.3. Statistik	27
3.4. Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Initiale Anamnesedaten und Untersuchungsergebnisse der Patienten	28
4.2. Follow-up-Patienten	32
4.3. Untersuchungsergebnisse	35
4.4. Zeitlicher Verlauf der initialen Befunde	40
4.4.1. Verlauf des histologisch bestätigten endoskopischen Verdachts auf Barrett-Ösophagus (Gruppe A)	41
4.4.2. Verlauf des histologisch nicht bestätigten endoskopischen Verdachts auf Barrett-Ösophagus (Gruppe B)	42

4.4.3. Verlauf des endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergangs mit Nachweis von Becherzellen (Gruppe C)	43
4.5. Histopathologische Referenzuntersuchung	44
5. Diskussion	47
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	60
Anhang	68
Anhang 1: Brief an Patient der Gruppe A bzw. an dessen Hausarzt	68
Anhang 2: Brief an Patient der Gruppe B bzw. an dessen Hausarzt	69
Anhang 3: Brief an Patient der Gruppe C bzw. an dessen Hausarzt	70
Anhang 4: Fragebogen zu Refluxbeschwerden und Medikation	72
Anhang 5: Standardisiertes Endoskopie-Protokoll	73
Verzeichnis der Abkürzungen	74
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	75
Dankvermerk	77
Lebenslauf	78

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

1.1.1. Begriff Barrett-Ösophagus

Der Begriff „Barrett-Ösophagus“ geht auf den englischen Chirurgen Norman Barrett zurück. In der von ihm 1950 verfassten Publikation „Chronic peptic ulcer of the oesophagus and `oesophagitis`“ beschäftigte er sich mit Sektionspräparaten des Ösophagus von Patienten, die an einer Ulcusperforation oder einer Ulcusblutung gestorben waren [1]. Barrett war der Ansicht, von Zylinderepithel des Magens umgebene ösophageale Ulcera würden in Wirklichkeit keine Ulcera der Speiseröhre sein, sondern auf dem Boden eines sogenannten Endobrachyösophagus entstehen. Dadurch dass ein Teil des Magens in das Mediastinum verlagert sei, könne sich ein typisches chronisches Magenulcus ausbilden. Barrett war also der Meinung, das aufgrund einer Entzündung entstandene Ulcus des Ösophagus und das aufgrund eines Endobrachyösophagus entstandene Ulcus seien zwei verschiedene Entitäten mit einer jeweils eigenen Pathogenese. Es müsse daher zwischen ösophagealen Ulcera und solchen des Magens unterschieden werden [1, S.182].

1957 veröffentlichte Norman Barrett einen Artikel mit dem Titel „The lower esophagus lined by columnar epithelium“ [2]. Er hatte inzwischen festgestellt, dass das untersuchte Zylinderepithel kontinuierlich in einem Stück nach kranial zieht [2, S.883], wobei er nun das Auftreten von Zylinderepithel anstelle von Plattenepithel nicht mehr auf eine Verlagerung eines Teils des Magens in das Mediastinum, sondern auf einen fehlerhaften Prozess in der Embryogenese des distalen Ösophagus zurückführte [2, S.885].

1.1.2. Fortschritte im Verständnis des Barrett-Ösophagus

Im Jahr 1963 bestätigten Cohen et al., dass das bis ins Mediastinum reichende Zylinderepithel tatsächlich aus dem Ösophagus stammt und nicht aus dem Magen. Sie konnten eine

kontinuierliche Peristaltik ohne Unterbrechung am Übergang von plattenepithelial und zylinderepithelial ausgekleideten Anteilen der Speiseröhre nachweisen [12, S.412].

Naef und Savary werteten neun Jahre später 4950 endoskopische Untersuchungen des Ösophagus aus, die von 1963 bis 1971 in den Krankenhäusern Yverdon und Lausanne in der Schweiz durchgeführt worden sind [42, S.544]. 62 Patienten wiesen einen zylinderepithelial ausgekleideten distalen Ösophagus auf. Davon zeigten die Speiseröhren von 57 Patienten Zeichen einer Ösophagitis, eine Hiatushernie bestand in 59, ein Adenokarzinom in neun von 62 Fällen. Diese Zahlen legten einen Zusammenhang zwischen einem Barrett-Ösophagus und der Entwicklung eines Adenokarzinoms in der Speiseröhre nahe.

Ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Pathogenese des Barrett-Ösophagus stammt von Iacone et al. aus dem Jahr 1983, indem ein geringerer Druck des unteren Ösophagussphinkters und eine höhere Säureexposition des unteren Abschnittes der Speiseröhre bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus als bei Patienten mit Ösophagitis nachgewiesen werden konnte. Dabei hatten alle Patienten einen geringeren Sphinkterdruck und eine höhere Säureexposition als ein asymptomatisches Vergleichskollektiv [29, S.546f.]. Sowohl Refluxösophagitis als auch Barrett-Ösophagus sind also Folge einer mechanischen Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters und einer daraus resultierenden gesteigerten Säureeinwirkung auf die plattenepithelial ausgekleidete Ösophaguskosa. Ein Therapieansatz wäre demnach in einer Wiederherstellung des physiologischen Sphinkterdruckes zu suchen [29, S.548].

Schon 1970 lieferten Bremner et al. einen Beweis für die Entstehung von Zylinderepithel im distalen Ösophagus als eine Antwort auf eine erhöhte Säureexposition. Grundlage hierfür war ein Tierexperiment mit 35 Hunden, denen die Mukosa des distalen Ösophagusabschnittes operativ entfernt wurde und die abhängig von An- oder Abwesenheit von gastroösophagealem Reflux und einer Hypersekretion des Magens in drei Gruppen eingeteilt wurden [5, S.209f.]. Als 425 Tage nach der Operation die Reepithelialisierung untersucht wurde, stellte sich heraus, dass sich bei einem intakt gelassenen unteren Ösophagussphinkter, d.h. ohne Reflux,

wieder Plattenepithel nachgebildet hatte, wohingegen sich Zylinderepithel ausbildete, wenn man gastroösophagealen Reflux und gesteigerte Magensekretion zuließ [5, S.215].

Modifiziert wurde dieser Versuch 1988 von Gillen et al. durchgeführt. Sie bestätigten die Ergebnisse von Bremner und konnten zudem die Entwicklung des entstandenen Zylinderepithels aus Zellen des Ösophagus nachweisen [22, S.115].

Zusammenfassend kann man feststellen, dass durch Norman Barrett vor mehr als 50 Jahren der Grundstein für intensive Forschungsarbeit auf dem Gebiet des nach ihm benannten „Barrett-Ösophagus“ gelegt wurde, was in der Vielzahl der bisher erschienenen Publikationen deutlich wird. Der Begriff „Barrett-Ösophagus“ ist dabei schließlich zu einem Synonym für die metaplastische Umwandlung von Plattenepithel der Speiseröhre in spezialisiertes intestinalisiertes Epithel geworden und hat seit vielen Jahren einen festen Stellenwert in der gastroenterologischen Forschung und Praxis eingenommen.

1.2. Definition und Pathogenese

1.2.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit

Die gastroösophageale Refluxkrankheit weist eine Vielzahl von klinischen Manifestationen auf und kann zu ernsthaften Komplikationen wie Strikturen, Blutungen oder Barrett-Ösophagus führen. Die zwei vorherrschenden Symptome der gastroösophagealen Refluxkrankheit, die eine hohe Spezifität aufweisen, sind Sodbrennen und Regurgitation von Magensäure. Klagt ein Patient über diese zwei klassischen Symptome und hat er keine weiteren Beschwerden, so kann die Diagnose allein aufgrund der Anamnese gestellt werden [32, S.208]. Besonders häufig treten genannte Symptome bei 25-74jährigen Männern und Frauen weißer Hautfarbe auf [35, S.1448]. Studien haben gezeigt, dass 10-20 % der erwachsenen Bevölkerung über mindestens einmal in der Woche auftretendes Sodbrennen und 4-10 % über tägliches Sodbrennen klagen [49, S.1449]. Eine Ösophagoskopie wird häufig durchgeführt, um Komplikationen sicher zu diagnostizieren [38, S.18]. Doch kann man anhand eines endoskopischen Befundes einen pathologischen Reflux und damit eine

gastroösophageale Refluxkrankheit aufgrund mangelnder Sensitivität nicht zuverlässig ausschließen. Trotz einer unauffälligen Endoskopie kann eine Refluxkrankheit vorliegen [31, S.714]. Ergebnissen einer finnischen Studie neueren Datums zufolge wiesen 33 % der Patienten in der Speiseröhre endoskopisch keine Zeichen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit auf, obwohl Symptome wie Sodbrennen und/oder Regurgitation über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bestanden haben [66, S.11].

Der Pathomechanismus der gastroösophagealen Refluxkrankheit beruht neben weiteren Faktoren wie etwa eine gestörte Selbstreinigungsfunktion der Speiseröhre durch eine unkoordiniert ablaufende Peristaltik [16, S.439] im wesentlichen auf einer Dysfunktion der Antirefluxbarriere der Speiseröhre, die normalerweise durch den unteren Ösophagusphinkter gewährleistet wird und so eine unphysiologische Einwirkung von Säure auf die Ösophagasmukosa verhindert. Kommt es zu einem Kontakt zwischen Magensäure und Schleimhaut, so entzündet sich diese, wobei der Schweregrad der Säureeinwirkung mit dem der Refluxösophagitis positiv korreliert [7, S.519].

Ein prädisponierender Faktor für eine Insuffizienz des unteren Ösophagusphinkters scheint das Vorliegen einer Hiatushernie zu sein. Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen Größe der Hernie und Sphinktertonus und damit dem Ausmaß des Reflux nachgewiesen werden [45, S.182].

Bezüglich der Dysfunktion des unteren Ösophagusphinkters hatte man erst vor wenigen Jahren erkannt, dass bei der Mehrheit der Refluxpatienten nicht ein erniedrigter Grundtonus des Sphinkters den Übertritt von Säure in die Speiseröhre ermöglicht, sondern dass der Tonus normal oder sogar höher als bei beschwerdefreien Personen ist [39, S.926]. Meist entsteht Reflux durch häufigere schluckunabhängige intermittierende Relaxationen des Muskels, welche „transiente Relaxationen des unteren Ösophagusphinkters“ genannt werden. Diese häufigeren Relaxationen werden als hauptsächlicher Mechanismus für den gastroösophagealen Reflux angesehen [28, S.G128; 19, S.1551].

Dent kommt in einem 1998 veröffentlichten Artikel zu dem Schluss, dass in 90 Prozent der Fälle von Refluxkrankheit eine mildere Form vorliegt, der häufigere Sphinkterrelaxationen

zugrunde liegen und die zu einer geringeren Ausprägung einer Ösophagitis führt. Zehn Prozent der Fälle sind jedoch durch einen schwereren Verlauf gekennzeichnet, der durch einen erniedrigten Sphinktertonus und einer gleichzeitig bestehenden großen Hiatushernie hervorgerufen wird [16, S.442]. Es kommt zu stärker ausgeprägten Ösophagitiden mit der Folge eines möglichen Barrett-Ösophagus.

1.2.2. Barrett-Ösophagus

Eine wichtige Komplikation von chronischem gastroösophagealen Reflux ist die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus. Der Barrett-Ösophagus ist gekennzeichnet durch den Ersatz des normalen Plattenepithels des distalen Ösophagus durch ein intestinalisiertes Epithel. Dieses enthält einschichtiges Zylinderepithel mit Becherzellen und wird auch als spezialisiertes Epithel bezeichnet [46, S.477] (Abbildung 1a.). Es entsteht vermutlich durch Metaplasie des Plattenepithels in Zylinderepithel aus pluripotenten Stammzellen [4, S.760]. Die Definition eines Barrett-Ösophagus beruht endoskopisch auf einem lachsfarbenen Schleimhautausläufer oberhalb der Cardiafalten und unterhalb des weisslichen Plattenepithels der Speiseröhre (Abbildung 1b.).

Abbildung 1a.: histopathologisches Präparat eines spezialisierten intestinalen Epithels am gastroösophagealen Übergang (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)

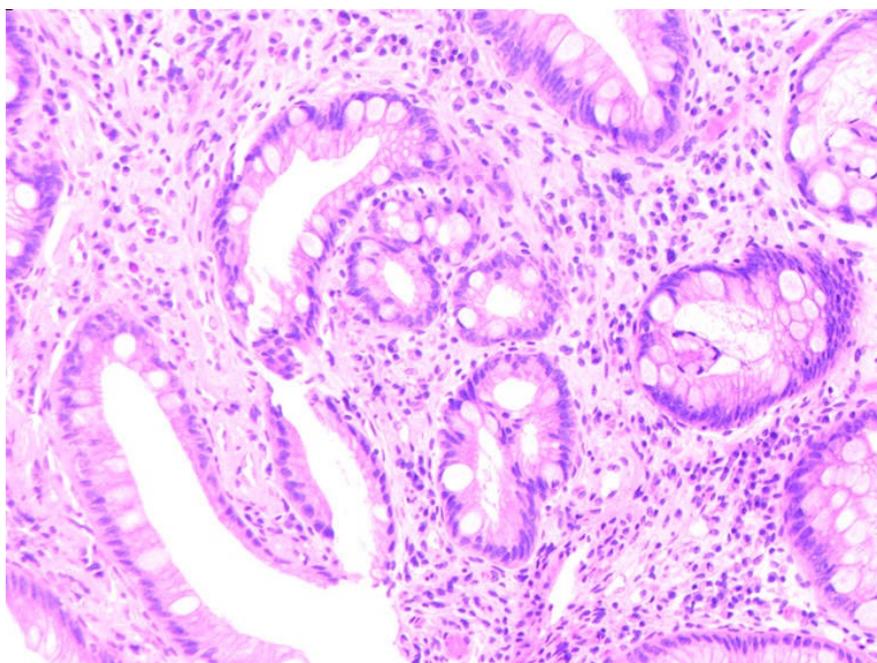
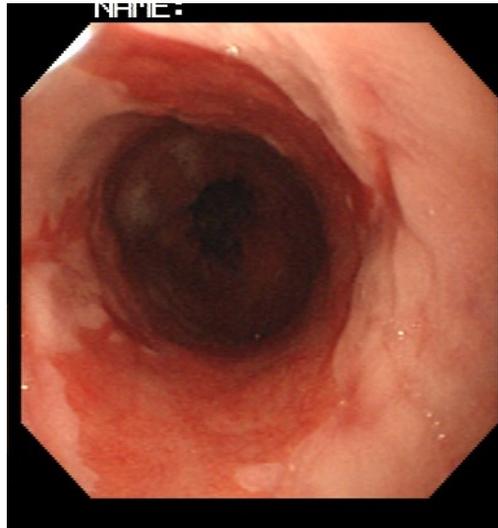


Abbildung 1b.: endoskopischer Aspekt eines Barrett-Ösophagus



Beträgt die Ausdehnung des Schleimhautausläufers drei Zentimeter oder mehr, so handelt es sich um einen „klassischen“ Barrett-Ösophagus und man spricht von einem „Long-Segment-Barrett“: Ursprünglich wurde zwar von Skinner 1983 definiert, nur Segmente von über drei Zentimetern Länge seien als „Barrett-Ösophagus“ zu bezeichnen [59, S.555], doch als man im Laufe der Zeit erkannte, dass auch in kürzeren Segmenten Dysplasie- und Karzinomentwicklung stattfinden kann, prägte und definierte man den Begriff „Short-Segment-Barrett“ [56, S.1033]. Zu einer Erweiterung dieser Einteilung führte eine Arbeit von Spechler aus dem Jahr 1994. Er zeigte an einem Kollektiv von 142 Patienten, dass auch an einem endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergang in 18 Prozent der Fälle eine intestinale Metaplasie nachgewiesen werden kann, eben jene, wie sie für den klassischen Barrett-Ösophagus typisch ist [61, S.1533]. Dieser Befund wird in der Literatur als „Ultra-short-Barrett“, „mikroskopischer Barrett“ oder „intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang“ bezeichnet [44, S.804]. Auf die Bedeutung dieser Entität wird unter Punkt 1.2.3 näher eingegangen.

Als erwiesen gilt ein für Patienten mit einem Barrett-Ösophagus erhöhtes Risiko, Dysplasien und Adenokarzinome zu entwickeln [47, S.510; 8, S.1541]. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Adenokarzinoms bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus verglichen mit dem Risiko der Normalbevölkerung um den Faktor 75 erhöht [68, S.2214].

Das Risiko scheint dabei bei Vorliegen eines Long-Barrett größer zu sein als bei einem Short-Barrett, bei einem Short-Barrett wiederum größer als bei intestinaler Metaplasie am gastroösophagealen Übergang. So betrug in Studien die Prävalenz einer Dysplasie / eines Adenokarzinoms bei Long-Barrett-Patienten 24,4 % / 15,4 % gegenüber 8,1 % / 0 % bei Short-Barrett-Patienten [67, S.411]. Die Dysplasie-Prävalenz lag bei Vorliegen einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang bei 1,3 % [57, S.12].

Shaheen et al. konnten in einer im Jahr 2000 veröffentlichten Literaturanalyse jedoch zeigen, dass das in der bisherigen Literatur beschriebene Karzinomrisiko beim Barrett-Ösophagus mit der Größe der Fallzahl in der jeweiligen Studie korreliert. Kleinere und vermutlich mehr selektionierte Studien gaben insgesamt ein deutlich höheres Risiko an als Studien mit größeren Patientenkollektiven [55, S.335]. Shaheen et al. vermuten, das bisher beschriebene Karzinomrisiko könnte deshalb zu hoch liegen und veranschlagen es anhand ihrer Daten auf annähernd 0,5 % pro Patient und Jahr [55, S.337].

Anhand von histopathologischen Untersuchungen fand man in einem Zylinderepithelial ausgekleidetem Ösophagus drei verschiedene Typen von Zylinderepithel: Epithel vom Cardia-Typ (Epithel der normalen Cardia), Epithel vom Fundus-Typ und spezialisiertes Zylinderepithel (eine Form einer inkompletten intestinalen Metaplasie). Nur bei letzterem kommen Becherzellen vor und somit wird nur diese Form als eigentlicher Barrett im Sinne einer Karzinom-Risikoerkrankung anerkannt. [46, S.476; 50, S.1062]. Mittlerweile hat sich herausgestellt, dass das spezialisierte Zylinderepithel in Form einer intestinalen Metaplasie in einem Barrett-Epithel am häufigsten vorkommt und mit dem höchsten Risiko einer Dysplasie- oder Karzinomentwicklung assoziiert ist [60, S.432].

Sanchez et al. gibt die Prävalenz des Barrett-Ösophagus in der Bevölkerung eines spanischen Bezirkes mit 0,53 % an. Untersucht wurden retrospektiv 5303 Endoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts [53, S.353]. Cameron geht basierend auf einer 1990 veröffentlichten Autopsiestudie davon aus, dass die Prävalenz etwa ein Prozent beträgt. Unter 733 Autopsien fand Cameron damals sieben Fälle von Barrett-Ösophagus, wobei nur zwei zu Lebzeiten

diagnostiziert worden waren [9, S.921]. Nur die wenigsten Fälle eines Barrett-Ösophagus werden also überhaupt entdeckt.

Unter Patienten mit den Symptomen eines gastroösophagealen Reflux wird die Prävalenz eines Barrett-Ösophagus mit 11-12 % angegeben [69, S.118; 37, S.1494].

1.2.3. Intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang

Die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang ist definiert durch den histologischen Nachweis von Becherzellen am endoskopisch unauffälligen ösophago-gastralen Übergang und wird in der Literatur gelegentlich auch als „Ultra-Short-Barrett“ oder „mikroskopischer Barrett“ bezeichnet. Ihre Ursache ist nicht vollständig geklärt. Sie kommt gehäuft vor bei gleichzeitig vorliegender Refluxösophagitis [43, S.529; 65, S.913] und Carditis [24, S.1072; 65, S.913], doch auch ein Zusammenhang mit einer Helicobacter pylori-Infektion konnte festgestellt werden [27, S.280]. Eine Assoziation mit höherem Lebensalter [61, S.1534; 41, S.417; 62, S.585], sowie mit männlichem Geschlecht [61, S.1534; 41, S.417] konnten mehrere Arbeiten zeigen.

Wie bereits erwähnt, ist die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang in der Bevölkerung keine Seltenheit. Die Prävalenz beträgt bei Patienten, die sich einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes unterzogen haben 18-23 % [61, S.1533; 41, S.417].

Über die pathogene Bedeutung dieser Entität ist man sich bis heute uneinig. Studien neueren Datums zeigten jedoch, dass die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang wie der klassische Barrett-Ösophagus möglicherweise auch mit einem erhöhten Risiko einer Dysplasie oder eines Adenokarzinoms behaftet zu sein scheint [57, S.9; 51, S.2520].

Vermutet wird, das Adenokarzinom des distalen Ösophagus und das der Cardia könnten sich beide auf dem Boden eines aufgrund derselben Pathogenese entstandenen spezialisierten intestinalen Epithels entwickeln [51, S.2520]. Einige Argumente sprechen für diese Ansicht: Seit einigen Jahren ist sowohl ein ständiger Anstieg der Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus als auch des ösophago-gastralen Übergangs [47, S.510] sowie ein starker Abfall

der Inzidenz von Magenkarzinomen (alle Lokalisationen außer Cardia und Fundus) zu verzeichnen [6, S.88]. Außerdem gelten für Adenokarzinome des Barrett-Ösophagus ähnliche epidemiologische Daten, Risikofaktoren sowie Patienten- und tumorbezogene Charakteristika wie für das der Cardia [51, S.2522f.; 3, S.1288f.].

Zusammenfassend lässt sich jedoch feststellen, dass die derzeitigen Erkenntnisse zur intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang immer vor dem Hintergrund einer eher als spärlich zu bezeichnenden Datenlage zu betrachten sind. Insbesondere fehlt es an weiteren Follow-up-Daten auch zur Einschätzung eines eventuellen Dysplasie- und Karzinomrisikos: In einer Follow-up-Studie wurde bei einem von 34 Patienten mit intestinaler Metaplasie am gastroösophagealen Übergang eine low-grade-Dysplasie gefunden, nur ein Jahr nach der initialen Diagnose [57, S.11]. Eine weitere Studie von Goldstein deckte in einem Kollektiv von 85 Patienten nach einer mittleren Zeitspanne von zwei Jahren keine einzige Entwicklung einer Dysplasie auf [24, S.1072].

Demnach ist derzeit nicht klar, ob Patienten, die eine intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang bzw. an der Cardia ohne endoskopische Anzeichen eines Barrett-Ösophagus aufweisen, in ein endoskopisches Überwachungsprogramm ähnlich dem der Patienten mit einem histologisch bestätigten Barrett-Ösophagus aufgenommen werden müssen.

1.3. Barrett-Ösophagus: Screening und Überwachung

Die Maßnahmen zur Früherkennung eines Barrett-Ösophagus sind derzeit nicht ausreichend. So war nach Ergebnissen einer Studie von Dulai et al. nur bei einem sehr geringen Anteil (etwa 5 %) von Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus ein Barrett-Ösophagus zuvor bekannt gewesen [20, S.29].

Nach den Richtlinien des American College of Gastroenterology sollte bei Patienten, die unter chronischen gastroösophagealen Refluxbeschwerden leiden, eine endoskopische Unter-

suchung durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die das fünfzigste Lebensjahr überschritten haben [52, S.1888]. Wird endoskopisch am ösophago-gastralen Übergang ein sich nach proximal ausdehnender lachsfarbener Schleimhautausläufer festgestellt, so ist zur Diagnose eines Barrett-Ösophagus eine gezielte Biopsieentnahme festgelegter Anzahl erforderlich. Als vorteilhaft erwiesen hat sich dabei besonders in Hinblick auf die Früherkennung maligner Läsionen die Durchführung einer Vier-Quadranten-Biopsie (Entnahmen bei 12 Uhr, 3 Uhr, 6 Uhr und 9 Uhr) in mehreren Etagen im Barrett-Segment mit etwa zwei Zentimeter Abstand sowie die zusätzliche Biopsie auf Malignität suspekter Areale zur Früherkennung dysplastischer Veränderungen [34, S.42,48f.]. Patienten, bei denen ein endoskopischer Barrett-Ösophagus histologisch bestätigt werden kann, sollten dann in ein Überwachungsprogramm eingeschlossen werden, dessen Hauptziel es ist, Dysplasien frühzeitig zu erkennen. Überwacht werden sollten grundsätzlich diejenigen Patienten, deren Lebenserwartung potentiell verlängert werden kann und bei denen ein Karzinom im Frühstadium behandelbar erscheint [52, S.1890].

Die Notwendigkeit einer endoskopischen Überwachung verdeutlichen zwei Studien: Ein Barrett-Ösophagus wurde nur bei 16 von 70 Patienten mit einem Barrett-Karzinom vor der Krebsdiagnose festgestellt, bei den restlichen 54 Patienten zeitgleich mit dem Karzinom. Dabei war bei den Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ein signifikant niedrigeres Stadium und eine höhere Zwei-Jahres-Überlebensrate (86 % vs. 43 %) zu verzeichnen [54, S.216]. Corley et al. verglichen 23 Patienten, bei denen über ein halbes Jahr vor Diagnose eines Adenokarzinoms ein Barrett-Ösophagus festgestellt worden war. Dies geschah bei 15 Patienten im Gegensatz zu den restlichen acht Patienten im Rahmen einer Kontrolluntersuchung. Nach einem Beobachtungszeitraum von acht Jahren haben von den überwachten 15 Patienten noch 11 (73 %) gelebt, jedoch keiner mehr der nicht überwachten Patienten. Außerdem war bei ersterer Gruppe das Karzinom in geringerem Grad fortgeschritten und in keinem Fall war die Todesursache direkt auf dieses zurückzuführen [13, S.635-637].

Eine Studie von Eckardt et al. aus dem Jahr 2001 zeigte allerdings anhand einer Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Long-Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie, Achalasie, Schatzki-Ring und der Gesamtbevölkerung eine annähernd gleiche 10-Jahresüberlebensrate. Aus diesen Daten folgern die Autoren ein Karzinomrisiko für den Barrett-Ösophagus von etwa einem Fall pro 300 Patientenjahre und stellen ein bisher zu hoch angenommenes Risiko fest [21, S.33]. Desweiteren lies sich zeigen, dass über 90 % der diese Studie betreffenden Todesfälle aus der Gruppe der Patienten mit Barrett-Ösophagus nicht auf diesen zurückzuführen waren [21, S.36].

Nachdem für längere Zeit Überlegungen angestellt worden sind, einen Barrett-Ösophagus unabhängig von der Ausdehnung in bestimmten Abständen endoskopisch zu überwachen [48, S.2050], werden den Richtlinien des American College of Gastroenterology entsprechend mittlerweile nicht mehr nur Patienten, die einen Long-Segment-Barrett-Ösophagus aufweisen, in ein endoskopisches Überwachungsprogramm eingeschlossen, sondern auch Patienten mit einem Short-Barrett [52, S.1890]. Dabei sollte wiederum eine Vier-Quadranten-Biopsie in mehreren Etagen mit etwa zwei Zentimeter Abstand im Barrett-Segment erfolgen [52, S.1891]. Die Strategie ist abhängig vom eventuellen Nachweis einer Dysplasie und deren Grad (Tabelle 1). Liegt in einem Barrett-Ösophagus keine Dysplasie vor, so kann das Untersuchungsintervall nach zwei Endoskopien mit systematischer Entnahme von Biopsien auf drei Jahre festgelegt werden. Besteht bei einem Patienten eine low-grade Dysplasie, so sollte nach einer Follow-up-Endoskopie mit forcierter Biopsieentnahme im Gebiet der Dysplasie jährlich endoskopiert werden. Nach Diagnose einer high-grade Dysplasie ist nach deren Bestätigung durch einen zweiten Pathologen („second opinion“) nach erfolgter Kontrollendoskopie bei Vorliegen eines fokalen Geschehens vierteljährlich eine Endoskopie durchzuführen, bei multifokaler Ausbreitung hingegen eine Resektion [52, S.1891].

Tabelle 1: endoskopische Überwachungsstrategie (nach Sampliner 2002 [52])

Befund	Endoskopie-Intervall
Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie: – nach zwei Endoskopien ohne Dysplasie	3 Jahre
Barrett-Ösophagus mit low-grade Dysplasie: – nach Kontrollendoskopie	jährlich
Barrett-Ösophagus mit high-grade Dysplasie: – nach Kontrollendoskopie und “second opinion”	fokal: vierteljährlich multifokal: Resektion

1.4. Helicobacter pylori-Infektion und Barrett-Ösophagus

Gegenstand von Diskussionen ist derzeit, ob eine Infizierung des Magens mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), insbesondere mit den zytotoxischen (CagA-positiven) Stämmen, möglicherweise protektiv auf die Entstehung von Refluxkrankheit, Barrett-Ösophagus und Adenokarzinomen des Ösophagus sowie der Cardia wirkt. Beobachtet wurde, dass bei Patienten nach Eradikation von *H. pylori* häufiger Refluxläsionen auftraten als bei Patienten, deren Infektion nicht therapiert wurde [33, S.1444]. Eine andere Studie verglich die Prävalenz von *H. pylori* in Antrum und Corpus zwischen Patienten mit einem Barrett-Ösophagus, Reflux-Patienten ohne Barrett-Ösophagus und einem gesunden Vergleichskollektiv. Alle drei Gruppen waren zwar gleich häufig mit *H. pylori* infiziert, jedoch war bei den Barrett-Patienten weniger häufig der zytotoxische Stamm zu finden (Short-Barrett 20 %, Long-

Barrett 0 %) als bei den Reflux-Patienten ohne Barrett-Ösophagus (36 %) und der Kontrolle (44 %) [63, S.2206]. Eine Besiedelung des Magens mit zytotoxischen *Helicobacter pylori*-Stämmen scheint demzufolge ein Schutzfaktor gegenüber der Entwicklung eines Barrett-Ösophagus darzustellen.

Bezüglich der Ausbildung eines Adenokarzinoms des Ösophagus und der Cardia zeigten Publikationen ebenfalls eine protektive Wirkung von *H. pylori* [11, S.588; 64, S.50]. Die Arbeit von Vicari ergab eine je nach Schwere der Komplikation einer gastroösophagealen Refluxkrankheit absteigende Prävalenz von zytotoxischen *H. pylori* (Refluxkrankheit 36,7 %, Barrett-Ösophagus 13,3 %, Barrett-Ösophagus mit Adenokarzinom/Dysplasie 0 %) [64, S.50].

Die Fragestellung des Einflusses von *H. pylori* auf die Mukosa der Cardia ist von Goldblum untersucht worden. Er wies eine signifikant höhere Prävalenz einer Carditis bei einem Kontrollkollektiv (30 %) als bei Refluxpatienten (23 %) und Short- bzw. Long-Barrett-Patienten (11 %) nach. 82 % der Patienten mit einer Carditis waren dabei mit *H. pylori* infiziert. Bei 13 Patienten fand sich histologisch eine intestinale Metaplasie an der Cardia, davon hatten 12 eine Carditis, 10 waren *H. pylori*-infiziert und 7 hatten eine intestinale Metaplasie im übrigen Magen. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang assoziiert mit einer *H. pylori*-induzierten Entzündung der Cardia und einer intestinalen Metaplasie an einer anderen Stelle des Magens [23, S.302].

2. Problemstellung

Fasst man die bisher genannten Aspekte der Einleitung bezüglich Ätiologie und Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit, des Barrett-Ösophagus und der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang zusammen, so lassen sich folgende Punkte festhalten:

1. Chronisches Sodbrennen ist ein häufig vorkommendes Leiden, demzufolge ist auch die gastroösophageale Refluxkrankheit in der Bevölkerung weit verbreitet.
2. Barrett-Karzinome dagegen sind relativ selten anzutreffen, doch ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten ein dramatischer Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen gewesen.
3. Ob die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang wirklich einem „Ultra-Short-Barrett-Ösophagus“ entspricht, ist derzeit unklar. Einerseits sprechen für diese Annahme ähnliche epidemiologische Daten und Risikofaktoren sowie ähnliche patienten- und tumorbezogene (Barrett-Karzinom bzw. Cardiakarzinom) Charakteristika, andererseits ist die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang ein häufiger Befund und mit unterschiedlichen, zum Teil widersprüchlichen Faktoren (H. pylori, Refluxösophagitis,...) assoziiert. Auch das eventuelle maligne Potential der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang betreffend ist die Datenlage bisher ungenügend.

Die genaue Bedeutung eines Nachweises von Becherzellen am endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergang ist daher bis heute letztlich ungeklärt. Daten aus größeren prospektiven Follow-up-Studien über die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang sind bislang nicht ausreichend. Demnach ist unklar, ob Patienten, die einen makroskopisch regelrechten gastroösophagealen Übergang und mikroskopisch ein spezialisiertes intestinales Epithel aufweisen, in ein Überwachungsprogramm eingeschlossen werden sollten, ähnlich dem, wie es für Patienten mit diagnostiziertem Barrett-Ösophagus durchgeführt wird.

Folgende Fragestellungen sollten daher untersucht werden:

2.1. Endoskopisch unauffälliger gastroösophagealer Übergang mit Nachweis von Becherzellen

Es wird das Verhalten des spezialisierten intestinalisierten Epithels und die Entwicklung des endoskopischen Aspekts beim mikroskopischen Barrett-Ösophagus beurteilt:

- Treten im Überwachungszeitraum Dysplasien auf ?
- Gibt es Hinweise dafür, dass der Gebrauch von säurehemmenden Medikamenten einen Einfluss auf den histologischen Verlauf und/oder den endoskopischen Aspekt hat ?
- Gibt es andere Faktoren, welche mit einem Regress oder Progress dieses Befundes assoziiert sind ?
- Wie stellt sich die Konsistenz des histologischen Nachweises dieses Befundes in einer histopathologischen Referenzuntersuchung dar ?

2.2. Histologisch nicht bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus

- Wie gestaltet sich Verlauf und Konsistenz der Befunde ?
- Wie hoch ist die Quote der endoskopisch fälschlicherweise vermuteten Barrett´s ?
- Gibt es andere Faktoren, welche mit einem Regress oder Progress dieses Befundes assoziiert sind ?
- Wie stellt sich die Konsistenz des histologischen Nachweises dieses Befundes in einer histopathologischen Referenzuntersuchung dar ?

2.3. Histologisch bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus

- Haben sich im Beobachtungszeitraum Dysplasien entwickelt ?
- Wie gestaltet sich Verlauf und Konsistenz der Befunde ?
- Gibt es andere Faktoren, welche mit einem Regress oder Progress dieses Befundes assoziiert sind ?
- Wie stellt sich die Konsistenz des histologischen Nachweises dieses Befundes in einer histopathologischen Referenzuntersuchung dar ?

3. Methodik

3.1. Patienten

3.1.1. Rekrutierung von Patienten

An der Patientenrekrutierung und am Follow-up beteiligten sich vier gastroenterologische Praxen in München (Dres. med. B. Birkner/W. Schattke, Dres. med. M. Henke/M. Strauch, Dres. med. W. Höchter/J. Weingart, Dr. med. P. Janetschek) sowie vier Münchner Kliniken (II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar (Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Classen), Medizinische Klinik und Poliklinik Innenstadt der Universität München (Kommissarischer Direktor Prof. Dr. med. D. Schlöndorff), 1. Medizinische Abteilung Städtisches Krankenhaus Neuperlach (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schmitt), II. Medizinische Abteilung Städtisches Krankenhaus Bogenhausen (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schepp)).

Prospektiv erfasst wurde im Rahmen einer vorangegangenen Studie ein Kollektiv von 1014 Patienten, die sich in den Jahren 1998 und 1999 aufgrund von dyspeptischen Beschwerden bei einem der oben genannten Gastroenterologen oder in einer der Kliniken vorstellten und sich einer Ösophagogastroduodenoskopie mit Routinebiopsie des Magens sowie am ösophago-gastralen Übergang unterzogen haben. Dabei wurden jeweils die ersten drei untersuchten Patienten pro Tag und Klinik bzw. Praxis je nach Verfügbarkeit einer studentischen Hilfskraft bei Erfüllung der Einschlusskriterien (Zustimmung des Patienten, kein vorbekannter Barrett-Ösophagus, Alter über 18 Jahre) in das Studienkollektiv aufgenommen. Zum Ausschluss aus der Studie führten damals folgende Kriterien: Ablehnung des Patienten, benigne oder maligne Tumoren im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts, Operationen am Ösophagus bzw. Gastrektomie, Fundusvarizen, Ösophagus-Varizen oder verstärkte Venenzeichnung im distalen Ösophagus, bekannter Barrett-Ösophagus, Immunsuppression, Gerinnungsstörungen (Quick < 50 % und Thrombozyten < 100.000/ μ l), Unmöglichkeit einer Follow-up-

Untersuchung aufgrund der persönlichen Situation des Patienten, z.B. Durchreise oder kein fester Wohnsitz.

3.1.2. Auswahl der für ein Follow-up vorgesehenen Patienten (Einschlusskriterien)

Aus dem Kollektiv der über 1000 untersuchten Patienten waren die Histologien von 929 Patienten mit vollständig erhobenem Datensatz für die Studie verwertbar. Es wurden 235 Patienten, die zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung während der Rekrutierungsphase entweder einen histologisch gesicherten Barrett-Ösophagus, einen endoskopischen Barrett-Verdacht ohne histologischen Nachweis oder einen unauffälligen gastroösophagealen Übergang mit Nachweis von Becherzellen aufwiesen, selektiert und je nach Befund in drei Gruppen eingeteilt, die unter Punkt 3.1.4. näher beschrieben werden. Dabei sollten die zwei Gruppen mit entweder histologisch bestätigtem oder „nur“ endoskopischem Barrett-Ösophagus als Kontrollgruppen zur Gruppe der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang dienen.

3.1.3. Ausschlusskriterien

Die Kriterien, die zum Ausschluss eines Patienten aus der Studie führten, wurden wie folgt festgelegt:

- Ablehnung des Patienten
- Neu aufgetretene maligne Erkrankungen oder benigne Tumore im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts (neu entstandene Barrettkarzinome wurden aber eingeschlossen)
- Operationen am Ösophagus bzw. Gastrektomie
- Ösophagus-Varizen oder verstärkte Venenzeichnung im distalen Ösophagus; Fundusvarizen
- Immunsupprimierte Patienten

- Gerinnungsstörungen (Quick < 50 % und Thrombozyten < 100.000/ μ l)
- Bekannter Barrett-Ösophagus

3.1.4. Einteilung der Patienten in Gruppen

Aus dem Kollektiv der über 1000 Patienten umfassenden Studie sollten für ein Follow-up bei Erfüllung folgender Bedingungen ausgewählt werden:

3.1.4.1. Gruppe A (= histologisch bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus)

Die Gruppe A: Patienten, bei denen initial endoskopisch ein Barrett-Ösophagus (Short-Barrett oder Long-Barrett) diagnostiziert wurde und dieser Befund histologisch durch Nachweis von intestinaler Metaplasie bestätigt wurde.

3.1.4.2. Gruppe B (= histologisch nicht bestätigter endoskopischer Verdacht auf Barrett-Ösophagus)

Die Gruppe B: Patienten, die initial einen endoskopisch festgestellten Barrett-Ösophagus aufwiesen, der sich aber histologisch trotz einer Vier-Quadranten-Biopsie nach Protokoll nicht bestätigen lies.

3.1.4.3. Gruppe C (= endoskopisch unauffälliger gastroösophagealer Übergang mit Nachweis von Becherzellen)

Die Gruppe C umfasst folgende Fälle: Am gastroösophagealen Übergang war endoskopisch initial kein Hinweis auf einen Barrett-Ösophagus gegeben, wobei in den Biopsaten des gastroösophagealen Übergangs Becherzellen nachzuweisen waren.

3.2. Durchführung

3.2.1. Rekrutierung der für das Follow-up vorgesehenen Patienten

Die Rekrutierung der Follow-up-Patienten erfolgte schriftlich je nach Praxis/Klinik zeitlich gestaffelt zwischen Februar 2001 und Dezember 2001. Es wurden sowohl die Patienten selbst, als auch -soweit bekannt- deren Hausärzte direkt von derjenigen Praxis oder Klinik angeschrieben, die auch die initiale Untersuchung zwei bis drei Jahre zuvor durchgeführt hatte. Für die Anschreiben an die Patienten und die Hausärzte wurden jeweils je nach Gruppe drei verschieden formulierte Anschreiben verschickt (siehe Anhang 1-3).

Diejenigen Patienten, die sich allein aufgrund der schriftlichen Empfehlung zu einer Nachuntersuchung ihres Befundes nicht innerhalb von mehreren Wochen bei der zuständigen Sprechstundenhilfe gemeldet hatten, wurden -falls erreichbar- telefonisch zu den Gründen hierfür befragt. Außerdem wurde eine Anamnese bezüglich gastrointestinaler Beschwerden und deren medikamentöse Behandlung, eventueller Operationen im Bereich des Magens und Ösophagus sowie zwischenzeitlicher Kontrollendoskopien erhoben.

3.2.2. Zusätzliche Datenerhebung vor der Untersuchung

Daten zur Anamnese der Patienten wurden mittels Fragebogen (siehe Anhang 4) erhoben. Alle Patienten hatten Fragen zur Dauer, Häufigkeit, Regelmäßigkeit und zum Schweregrad ihrer Refluxsymptomatik (Sodbrennen, Regurgitation) sowie zu ihrer Medikamentenanamnese bzgl. Reflux- bzw. Oberbauchbeschwerden (Säurehemmung durch Protonenpumpeninhibitoren bzw. H₂-Rezeptorantagonisten; Antazida; Prokinetika) zu beantworten.

3.2.3. Endoskopische Untersuchung

Nach der endoskopischen Untersuchung war der gastroösophageale Übergang durch den Untersucher auf einem standardisiertem Endoskopie-Protokoll (siehe Anhang 5) zu

beschreiben. Zu dokumentieren war der Grad der Refluxösophagitis nach Savary und Miller, ferner das eventuelle Vorliegen einer Hiatushernie. Zusätzlich hatte der Gastroenterologe zu beurteilen, ob nach endoskopischen Gesichtspunkten ein Barrett-Ösophagus vorliegt. Zur Auswahl standen hierfür die Möglichkeiten „Long-Barrett“ / „Short-Barrett“ / „Nein“ / „Fraglich“: Letztere wurde in der Auswertung der Ergebnisse als vorhandener Barrett-Ösophagus (Short-Barrett) gewertet.

Bei erster Passage des Ösophagus sowie bei Zurückziehen des Endoskops waren jeweils folgende anatomische Beschreibungen gefordert:

- § Lokalisation der distalen und (falls Schleimhautausläufer vorhanden) der proximalen Schleimhautgrenze (Plattenepithel-Zylinderepithel) in Zentimeter ab Zahnreihe
- § Lokalisation des proximalsten Endes der Cardiafalten ab Zahnreihe in Zentimeter
- § Lokalisation des Zwerchfelldurchtritts (= Erweiterung des Ösophaguslumens nach distal) ab Zahnreihe in Zentimeter

3.2.4. Biopsieregeln

Je nach makroskopischem Befund wurde nach folgendem Schema biopsiert: Bei endoskopisch unauffälligem ösophago-gastralem Schleimhautübergang wurden vier Probeexcisionen unmittelbar distal des gastroösophagealen Schleimhautüberganges entnommen. Sofern am Schleimhautübergang zungenförmige Ausläufer nach oralwärts vorhanden waren, so sollten die Biopsien jeweils aus den proximalen Bereichen dieser „Zungen“ erfolgen.

Bei endoskopischem Verdacht bzw. bei Kontrolle eines bekannten Barrett-Ösophagus wurde im „Barrett-Segment“ eine Vier-Quadranten-Biopsie in mehreren Etagen mit etwa zwei Zentimeter Abstand (jeweils eine Etage kam in ein Pathologie-Gefäß) durchgeführt.

In beiden Fällen waren jeweils fakultativ zwei Biopsien aus der Cardia zum Ausschluss bzw. zum Nachweis einer Carditis zu entnehmen sowie je zwei Biopsien aus Antrum und Corpus.

3.2.5. Histopathologische Untersuchung

Alle Biopsate wurden routinemäßig in 4 % Formalin fixiert und an die Pathologie der jeweiligen Praxis oder Klinik zur histopathologischen Untersuchung weitergeleitet. Es beteiligten sich folgende niedergelassene Pathologen bzw. Institute für Pathologie:

- Prof. Dr. med. B. Kaduk, Pathologe, München
- Institut für Pathologie am Städt. Krankenhaus Bogenhausen (Chefarzt Prof. Dr. med. A. Nerlich, ehem. Dr. med. E. Keiditzsch)
- Institut für Pathologie am Städt. Krankenhaus Neuperlach (Chefarzt Dr. med. H. Pitzl)
- Institut für Pathologie am Klinikum rechts der Isar (Direktor Prof. Dr. med. H. Höfler)
- Pathologisches Institut der Universität München (Direktor Prof. Dr. med. U. Löhrs)

Zusätzlich zur Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurde eine Färbung der Präparate mit Alcianblau zur spezifischen Darstellung von Becherzellen durchgeführt [70, S.1932]. Eine Klassifikation und Graduierung einer Gastritis in Antrum und Corpus wurde analog dem updated Sydney System durchgeführt [18].

Nach Abschluss der Follow-up-Untersuchungen wurden während Rekrutierungsphase und Follow-up gewonnene Proben zentral gesammelt und zum Zweck einer Referenz-Befundung durch einen einzigen Pathologen (Frau Priv.DoZ. Dr. med. I. Becker, Institut für Pathologie am Klinikum rechts der Isar) an diesen weitergeleitet. Der Referenzpathologe hatte weder Kenntnisse über die klinische Anamnese der Patienten noch über Ergebnisse endoskopischer Untersuchungen oder vorheriger histologischer Befunde. Es wurden sowohl bereits vorhandene Histologien aus der Rekrutierungsphase als auch die der Follow-up-Untersuchungen nochmals befundet und jeweils mit den entsprechenden histologischen Befunden des Voruntersuchers verglichen. Der Referenzpathologe hatte bezüglich der Magenbiopsien nach dem Sydney-System Grad und Aktivität einer Gastritis, *Helicobacter pylori*-Status, sowie ein eventuelles Vorliegen einer intestinalen Metaplasie oder Dysplasie zu beurteilen. Der ösophago-gastrale Übergang war ebenfalls analog der Sydney-Klassifikation hinsichtlich Entzündung, Nachweis von Becherzellen, Nachweis eines Alcianblau-positiven

Epithels, einer kompletten oder inkompletten intestinalen Metaplasie, einer Dysplasie und einer sichtbaren Nachbarschaft von Plattenepithel und intestinaler Metaplasie zu beschreiben.

3.3. Statistik

Eine statistische Auswertung wurde anhand des χ^2 -Tests bzw. des Fisher-exact-Tests vorgenommen. Der Wilcoxon signed rank test wurde verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der initialen Untersuchungen und den Follow-up-Untersuchungen festzustellen. Eine Kappa-Statistik wurde berechnet, um die Übereinstimmung der histopathologischen Befundung durch die Pathologen der jeweiligen Klinik bzw. Praxis mit einem verblindeten Referenzpathologen insbesondere bezüglich des Nachweises von Becherzellen am gastroösophagealen Übergang zu ermitteln. Dabei wurde ein Kappa-Wert unter 0,4 als Hinweis auf eine fehlende Übereinstimmung gewertet. Als akzeptabel wurde eine Übereinstimmung bei einem Kappa-Wert von 0,4-0,75 angesehen, ein hohes Maß an Übereinstimmung hingegen war bei einem Kappa-Wert von 0,75-1,0 gegeben. Zusätzlich wurden voneinander unabhängige anamnestische, histologische oder endoskopische Kriterien für das Vorliegen von intestinaler Metaplasie am gastroösophagealen Übergang mittels einer multiplen Regressionsanalyse aufgefunden gemacht. Diese wurde sowohl bezogen auf die Ergebnisse der initialen Untersuchungen durchgeführt, als auch bezogen auf die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen für alle drei Gruppen in Hinblick auf einen Regress oder Progress der initialen Befunde. Für alle p-Werte wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Für die statistischen Berechnungen wurde die Software SPSS für Windows 10.1 (SPSS inc., Chicago, Ill., USA) verwendet.

3.4. Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

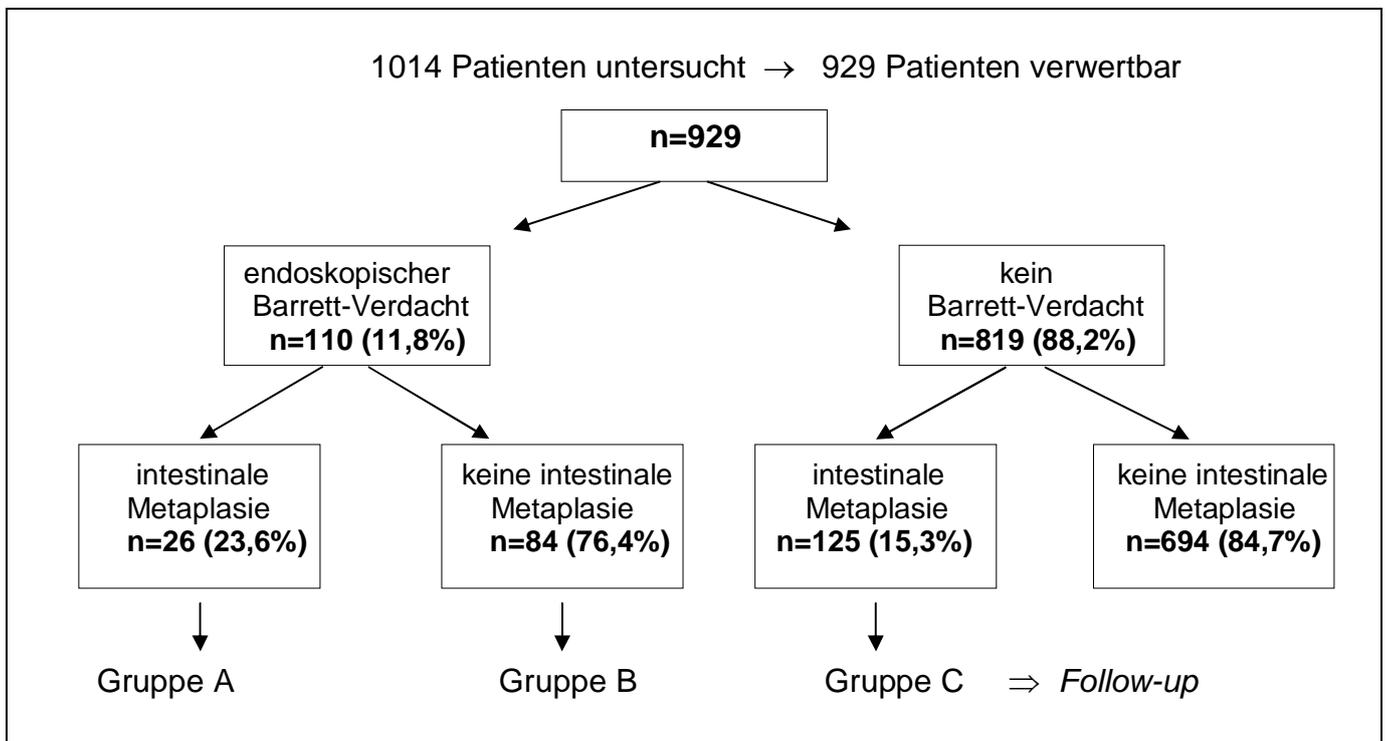
Die Studie wurde im Jahr 1998 von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt.

4. Ergebnisse

4.1. Initiale Anamnesedaten und Untersuchungsergebnisse der Patienten

Aus dem Kollektiv der über 1000 Patienten umfassenden Studie wurden für das Follow-up 26 Patienten der Gruppe A, 84 Patienten der Gruppe B und der Gruppe C 125 Patienten zugeteilt (Abbildung 2).

Abbildung 2: Einteilung der Patienten in Gruppen

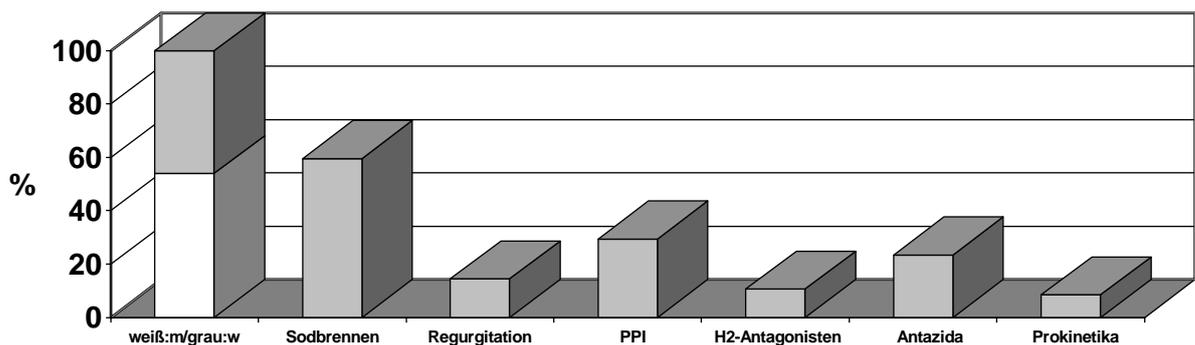


Die wesentlichen Daten zur Anamnese der 235 in die Gruppen A, B und C aufgeteilten Patienten waren zur Zeit der initialen Untersuchungen in den Jahren 1998/99 wie folgt (Abbildung 3):

- Altersmedian der Patienten: 54 Jahre (Spannbreite: 18 - 81 Jahre)
- 127 männliche (54,0 %) und 108 weibliche (46,0 %) Patienten
- 140 Patienten (59,6 %) gaben Beschwerden in Form von Sodbrennen an

- 34 Patienten (14,5 %) gaben gelegentliche Regurgitation unverdauter Speisen an
- Bei 112 Patienten bestehen die Beschwerden seit Jahren, bei 23 seit Monaten
- 69 Patienten (29,4 %) gaben regelmäßige Einnahme von Protonenpumpenhemmern an, davon 55 täglich, 8 wöchentlich, 6 unregelmäßig
- 25 Patienten (10,6 %) gaben regelmäßige Einnahme von H₂-Rezeptorantagonisten an, davon 13 täglich, 4 wöchentlich, 1 monatlich, 7 unregelmäßig
- 55 Patienten (23,4 %) gaben regelmäßige Einnahme von Antazida an
- 20 Patienten (8,5 %) gaben regelmäßige Einnahme von Prokinetika an

Abbildung 3: Anamnesedaten 1998/99



Anhand der endoskopischen Untersuchung konnten folgende Befunde erhoben werden:

Endoskopische Zeichen einer Refluxösophagitis fanden sich bei 63 von 235 Patienten (26,8 %) (Abbildung 4). Eine Hiatushernie war bei 131 von 235 Patienten festzustellen (55,7 %) (Abbildung 5a.), dabei bei Patienten mit einem histologisch bestätigten Barrett-Ösophagus (Gruppe A) in 76,9 % der Fälle (20 von 26 Patienten). Bei Patienten mit „nur“ endoskopischem Barrett-Ösophagus, der sich histologisch jedoch nicht bestätigen ließ (Gruppe B), lag eine Hiatushernie in 77,4 % der Fälle vor (65 von 84 Patienten). Bei Patienten der Gruppe C mit nachgewiesenen Becherzellen am endoskopisch unauffälligen gastro-

ösophagealen Übergang war der Anteil mit Vorliegen einer Hernie mit 36,8 % (46 von 125 Patienten) deutlich geringer (Abbildung 5b).

Abbildung 4: Anzahl der Refluxösophagitiden nach Grad (Savary&Miller) 1998/99

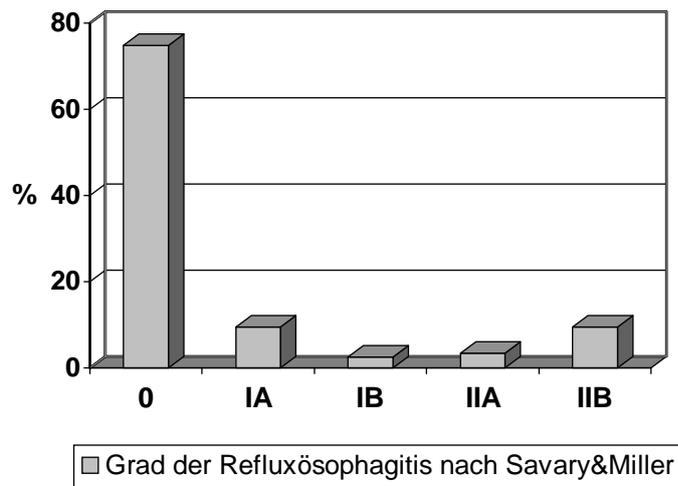


Abbildung 5a.: Anzahl der Hiatushernien 1998/99 insgesamt

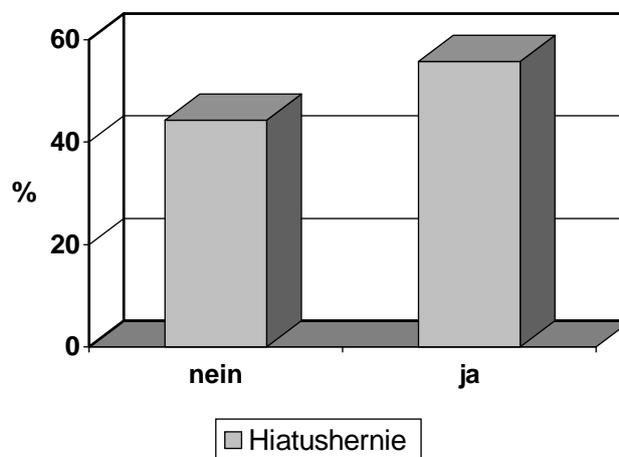
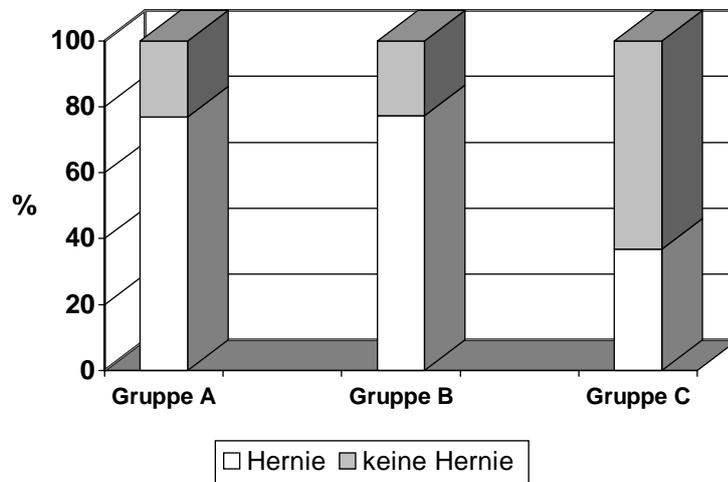


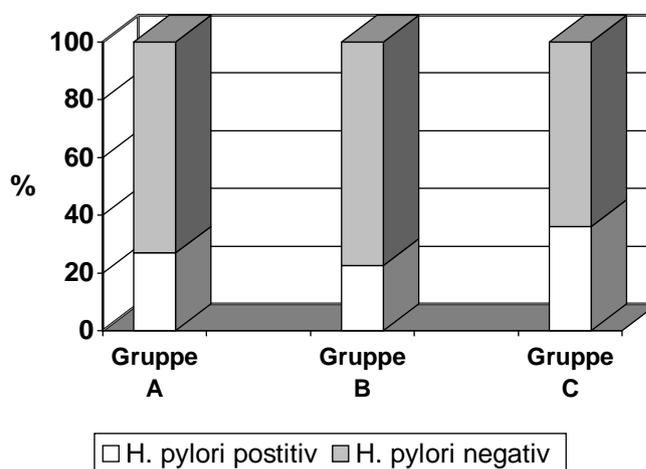
Abbildung 5b.: Anzahl der Hiatushernien 1998/99 aufgeteilt nach Gruppen



Bei allen Patienten der Gruppen A und B mit endoskopischen Anzeichen eines Barrett-Ösophagus vermutete der Endoskopiker einen Short-Barrett-Ösophagus. Ein Long-Barrett-Ösophagus wurde dagegen in keinem Fall beschrieben.

Anhand entnommener Biopsien aus dem Magen konnte von 224 Patienten bei 71 Patienten *H. pylori* nachgewiesen werden (31,7 %), 153 Patienten waren dagegen *H. pylori*-negativ (68,3 %) (Abbildung 6).

Abbildung 6: Nachweis von H. pylori 1998/99 aufgeteilt nach Gruppen



Die Follow-up-Dauer, also die vergangene Zeit zwischen der initialen Untersuchung während der Rekrutierungsphase im Rahmen vorausgegangener Studie und der Nachuntersuchung der Follow-up-Studie, betrug im Mittel $30,54 \pm 6,14$ Monate.

4.2. Follow-up-Patienten

Von den 235 potentiellen Follow-up-Patienten konnten 148 (63,0 %) für die Datenerhebung gewonnen werden, 87 (37,0 %) standen für Follow-up-Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung (Tabelle 2): 70 (29,8 %) Personen waren entweder nicht mehr auffindbar oder telefonisch nicht zu erreichen. Sechs (2,5 %) haben eine telefonische Auskunft abgelehnt. Drei Patienten (1,3 %) wurden aufgrund einer Grunderkrankung von der Studie ausgeschlossen, davon einer wegen eines operierten Papillenkarzinoms, einer wegen Zustandes nach einer Lungenembolie und einer wegen multiplen schweren Allergien. Im Zeitraum zwischen der Rekrutierungsphase 1998/99 und der Durchführung der Follow-up-Untersuchungen sind acht Patienten verstorben (3,4 %), keiner davon an einer Erkrankung der Speiseröhre oder sogar an einer Komplikation eines Barrett-Ösophagus.

Tabelle 2: Gründe für fehlende Follow-up-Untersuchungen

Anzahl der nicht in das Follow-up eingegangenen Patienten:	87/235 (37,0 %)
Verstorbene Patienten*:	8/87 (9,2 %)
verzogen/nicht erreichbar:	70/87 (80,5 %)
weitere Untersuchung abgelehnt:	6/87 (6,9 %)
Ausschluss wegen Grunderkrankung^o:	3/87 (3,4 %)

*: Todesursachen waren: Z.n. Antrum-Karzinom (V.a. Rezidiv), Nierenversagen, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herz-/Niereninsuffizienz, Ateminsuffizienz bei Aspiration, Z.n. Larynx-Karzinom, „Alterschwäche“

^o: Grunderkrankungen waren: Z.n. Lungenembolie, Papillen-Karzinom, Allergie

17 Personen hatten sich geweigert, eine erneute ÖGD vornehmen zu lassen, ein klinisches Follow-up liegt von diesen allerdings vor: Zum Zeitpunkt der Befragung waren 12 bezüglich des oberen Gastrointestinaltraktes beschwerdefrei. Die restlichen fünf jedoch gaben dyspeptische Beschwerden an, einer der Gruppe A (bestätigter Barrett-Ösophagus) und jeweils zwei der Gruppen B (nicht bestätigter Barrett-Ösophagus) und C (endoskopisch unauffälliger gastroösophagealer Übergang mit Nachweis von Becherzellen).

Aufgeteilt in diese drei Gruppen, konnten von den 148 der ursprünglich 235 Follow-up-Patienten von 16 der Gruppe A, von 49 der Gruppe B und von 83 der Gruppe C Untersuchungsergebnisse und/oder Angaben auf den Fragebögen im Rahmen der Follow-up-Studie ausgewertet werden (Tabelle 3). Von 134 von 235 Patienten (57,0 %) liegt ein

klinisches Follow-up vor (Gruppe A: 14, Gruppe B: 41, Gruppe C: 79). Endoskopierte wurden im Rahmen der Studie 126 von 235 Patienten (53,6 %; Gruppe A: 15, Gruppe B: 40, Gruppe C: 71), von denen 115 von 235 (48,9 %) am gastroösophagealen Übergang biopsiert wurden (Gruppe A: 13, Gruppe B: 36, Gruppe C: 66).

Tabelle 3: Anzahl der in das jeweilige Follow-up eingegangenen Patienten

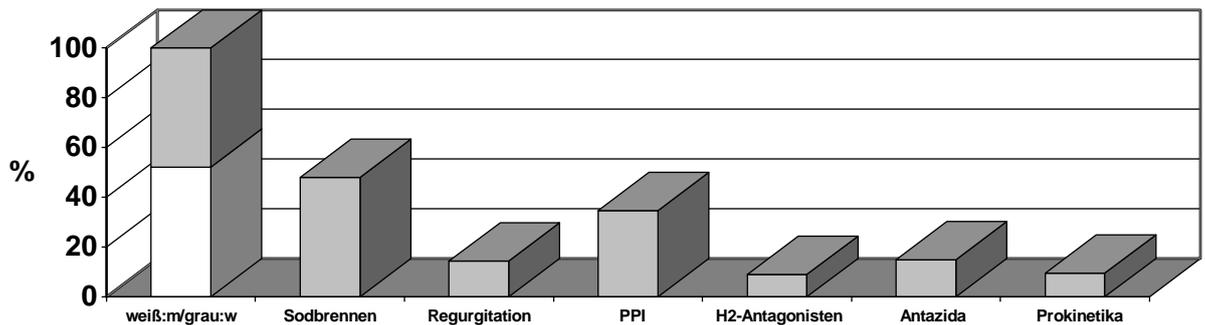
	Patienten	Follow-up insgesamt	klinisch	endoskopisch / bioptisch
Gruppe A bestätigter Barrett	26/235 (11,1 %)	16/26 (61,5 %)	14/26 (53,8 %)	15/26 (57,7 %) / 13/26 (50,0 %)
Gruppe B unbestätigter Barrett	84/235 (35,7 %)	49/84 (58,3 %)	41/84 (48,8 %)	40/84 (47,6 %) / 36/84 (42,9 %)
Gruppe C IM am GöÜ	125/235 (53,2 %)	83/125 (66,4 %)	79/125 (63,2 %)	71/125 (56,8 %) / 66/125 (52,8 %)

Die Daten zur Anamnese waren wie folgt (Abbildung 7):

- Altersmedian der Patienten: 59 Jahre (Spannbreite: 28 - 81 Jahre)
- 77 männliche (52,0 %) und 71 weibliche (48,0 %) Patienten
- 71 Patienten (48,0 %) gaben Beschwerden in Form von Sodbrennen an
- 21 Patienten (14,2 %) gaben gelegentliche Regurgitation unverdauter Speisen an
- Bei 44 Patienten (29,7 %) traten Beschwerden regelmäßig auf
- Bei 64 Patienten bestehen die Beschwerden seit Jahren, bei 6 seit Monaten
- 51 Patienten (34,5 %) gaben regelmäßige Einnahme von Protonenpumpenhemmern an, davon 32 täglich, 14 wöchentlich, 5 monatlich

- 13 Patienten (8,8 %) gaben regelmäßige Einnahme von H₂-Rezeptorantagonisten an, davon 10 täglich, 1 wöchentlich, 2 monatlich
- 22 Patienten (14,9 %) gaben regelmäßige Einnahme von Antazida an
- 14 Patienten (9,5 %) gaben regelmäßige Einnahme von Prokinetika an

Abbildung 7: Anamnesedaten der Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen



4.3. Untersuchungsergebnisse

Wie unter Punkt 4.1. bereits erwähnt, wurden im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen 126 Patienten endoskopiert, von denen 115 am gastroösophagealen Übergang biopsiert wurden. Es konnten folgende Befunde erhoben werden:

Nur einmal vermutete der Endoskopiker einen Long-Barrett-Ösophagus (0,8 %), 49 mal einen Short-Barrett-Ösophagus (38,9 %). Nach endoskopischen Kriterien war in 76 Fällen kein Barrett-Ösophagus festzustellen (60,3 %) (Abbildung 8).

Gemessen am Kollektiv von 113 biopsierten Patienten, von denen auch eine endoskopische Beschreibung des ösophago-gastralen Überganges vorliegt, wurde ein endoskopischer Barrett-Verdacht nur in 24 Fällen von 49 Verdachtsäußerungen (49,0 %) histologisch bestätigt. Andererseits konnte in 19 von 64 Fällen (29,7 %) trotz endoskopisch negativen Barrett-Verdachts in der Histologie Becherzellen nachgewiesen werden (Tabelle 4).

Abbildung 8: endoskopischer Barrett-Ösophagus-Befund der Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen

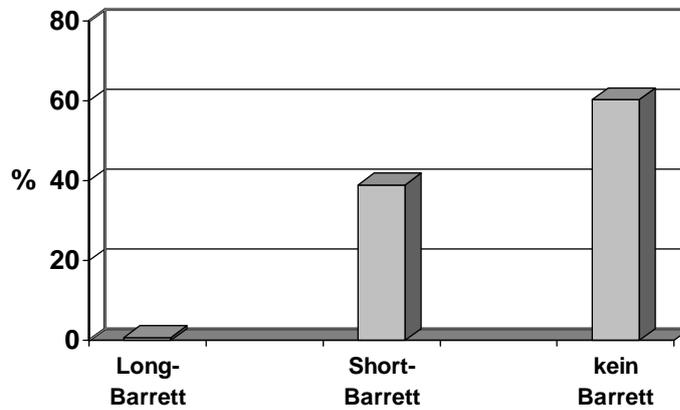


Tabelle 4: Korrelation Endoskopie – Histologie der Follow-up-Untersuchungen

	endoskopisch Barrett	endoskopisch kein Barrett
histologisch Barrett	24 (49,0 %)	19 (29,7 %)
histologisch kein Barrett	25 (51,0 %)	45 (70,3 %)

Endoskopische Zeichen einer Refluxösophagitis fanden sich bei 28 von 122 Patienten (23,0 %) (Abbildungen 9a. und 9b.), eine Hiatushernie bei 78 (63,9 %) (Abbildung 10a.). Am häufigsten bestand eine Hiatushernie bei Patienten, deren Nachuntersuchung einen

histologisch gesicherten Barrett-Ösophagus ergab (18 von 24 Patienten, 75,0 %). Unter den Patienten mit „nur“ endoskopischem Barrett-Ösophagus war bei 70,8 % (17 von 24) eine Hiatushernie zu finden, weniger häufig bei den Patienten mit intestinaler Metaplasie am gastroösophagealen Übergang (52,6 %, 10 von 19) und bei den Patienten mit einer sowohl endoskopisch als auch histologisch unauffälligen Mukosa (64,4 % , 29 von 45) (Abbildung 10b.).

Abbildung 9a.: Anzahl der Refluxösophagiden bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen nach Grad (Savary&Miller)

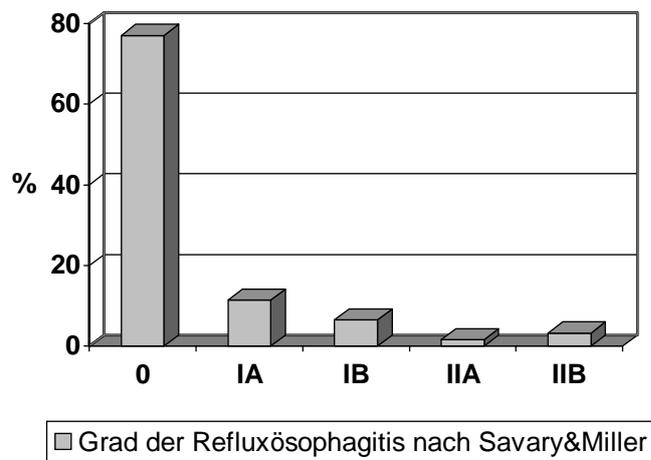


Abbildung 9b.: Anzahl der Refluxösophagitiden bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen nach Grad (Savary&Miller) und endoskopischem bzw. histologischem Barrett-Befund

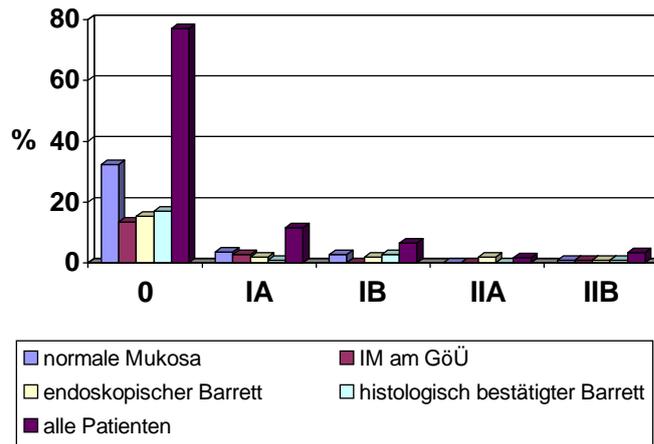


Abbildung 10a.: Anzahl der Hiatushernien bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen insgesamt

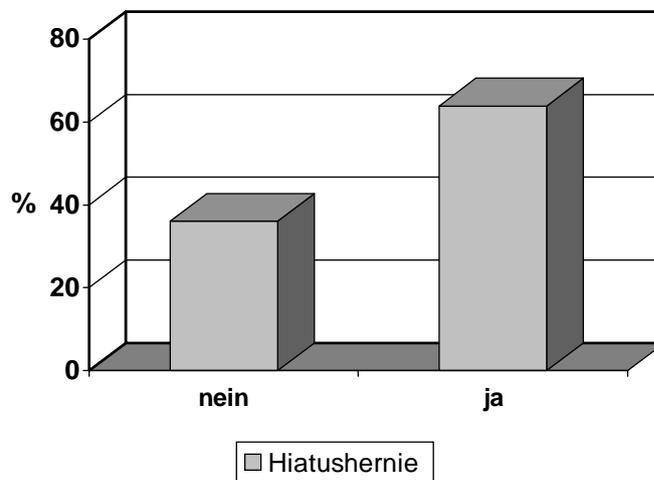
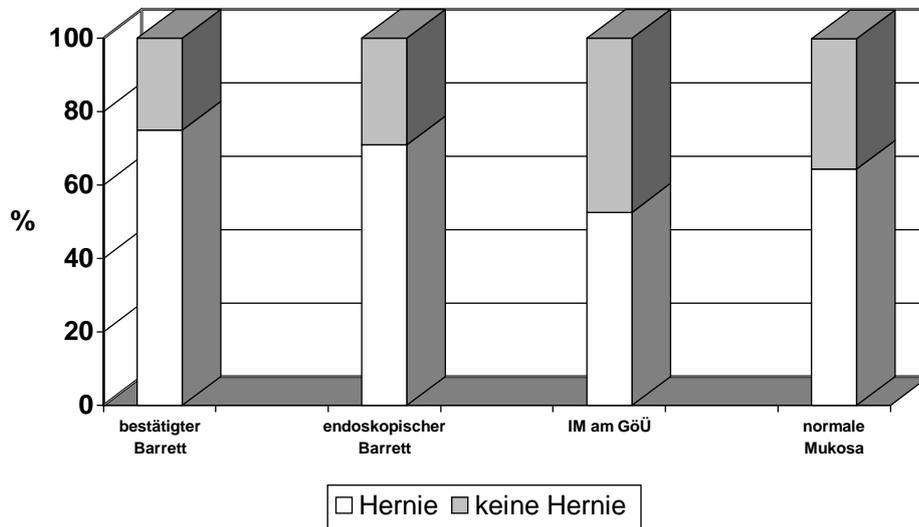
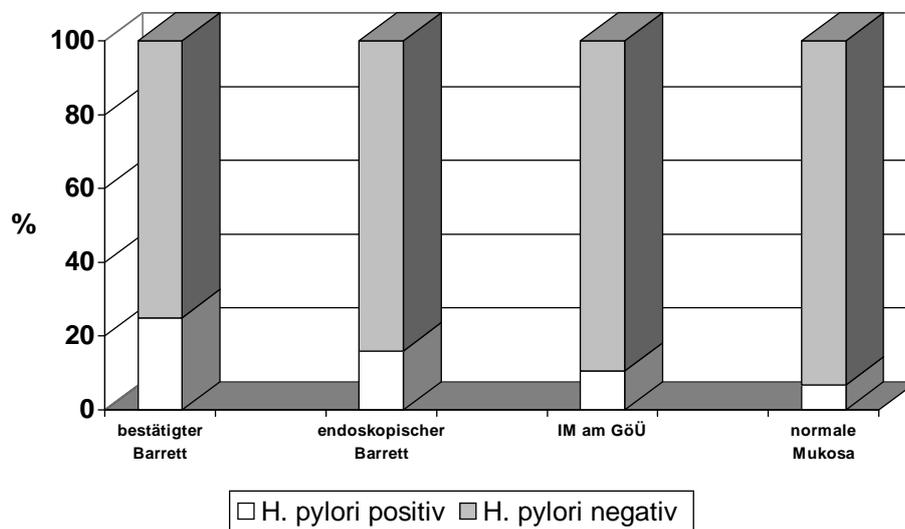


Abbildung 10b.: Anzahl der Hiatushernien bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen aufgeteilt nach den jeweiligen Befunden



Der Nachweis über eine eventuelle Infektion mit *H. pylori* liegt von 91 Follow-up-Patienten vor. Bei 74 (81,3 %) war *H. pylori* nicht nachzuweisen, 17 Patienten hingegen (18,7 %) waren *H. pylori*-positiv (Abbildung 11).

Abbildung 11: *H. pylori*-Status der Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen



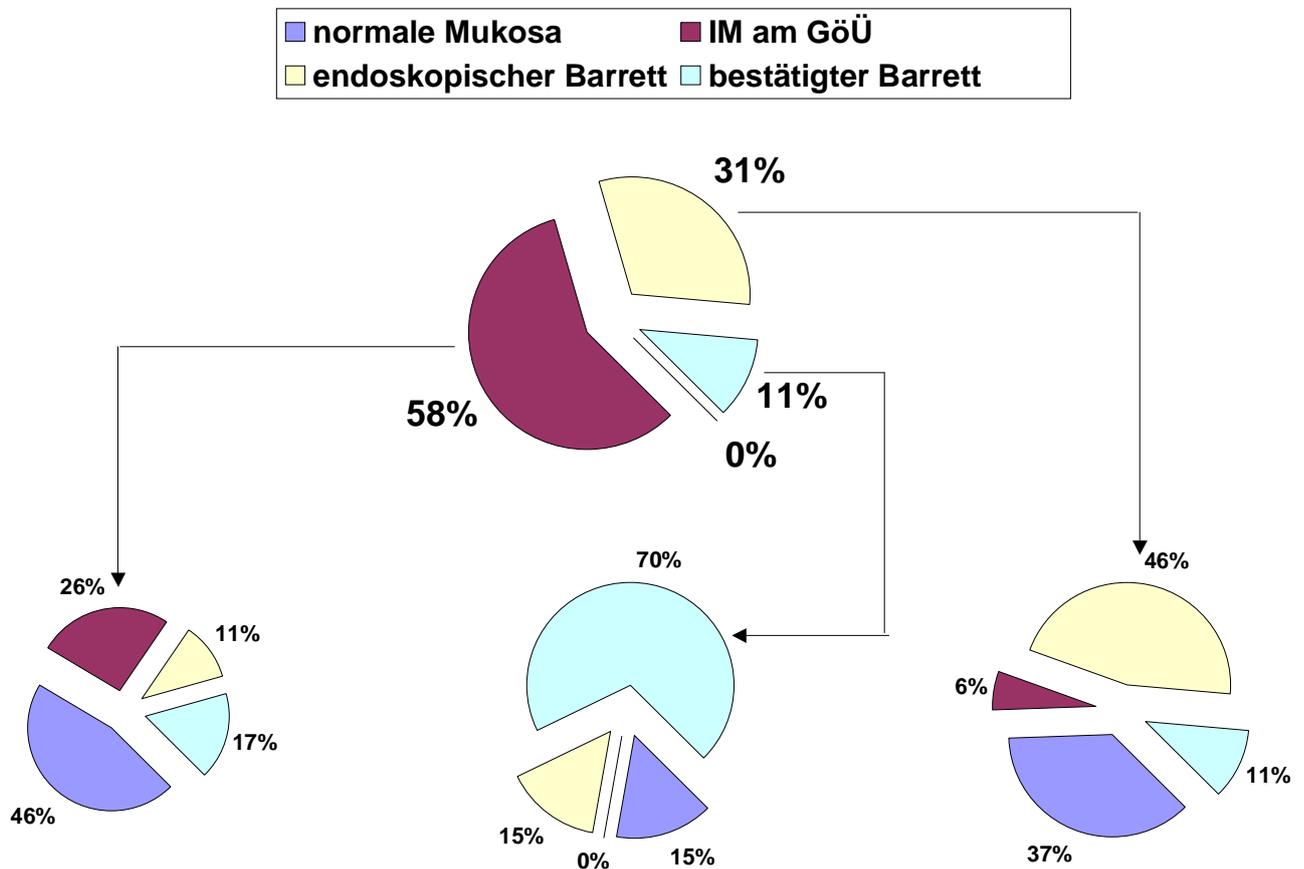
4.4. Zeitlicher Verlauf der initialen Befunde

Bezüglich eines eventuellen Potentials intestinaler Metaplasie zur Entwicklung von Dysplasien ist festzuhalten, dass bei keinem einzigen Patienten der Gruppen A, B und C zu irgendeinem Zeitpunkt dysplastische Zellen in den histologischen Präparaten nachweisbar waren. Dieses Ausbleiben einer malignen Transformation innerhalb des durchschnittlich zweieinhalbjährigen Beobachtungszeitraumes wurde ebenso bestätigt durch den Referenzpathologen, dem keinerlei klinische oder anamnestische Angaben bekannt waren.

Der zeitliche Verlauf des initial bestätigten Barrett-Ösophagus, des nicht bestätigten Barrett-Ösophagus und der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang („mikroskopischer Barrett“) stellt sich jedoch sehr heterogen dar und ist in Abbildung 12 zusammenfassend dargestellt.

Die Inkonstanz zwischen den initialen Befunden und denen der Follow-up-Untersuchungen erwies sich als stark signifikant (Wilcoxon-Test: $p < 0,001$). Fasst man alle drei Gruppen zusammen, so konnten die initialen Untersuchungsergebnisse nur in 37,2 % der Fälle bestätigt werden. Anamnestische Angaben wie Sodbrennen, Einnahme von Protonenpumpen-inhibitoren, Alter oder Geschlecht waren nicht signifikant assoziiert mit von initialen Untersuchungsergebnissen abweichenden Resultaten der Follow-up-Untersuchungen (multiple logistische Regressionsanalyse: jeweils $p > 0,1$).

Abbildung 12: endoskopische (Barrett-Ösophagus) und histologische Befunde (Becherzellen) zum Zeitpunkt der initialen bzw. der Follow-up-Untersuchungen



4.4.1. Verlauf des histologisch bestätigten endoskopischen Verdachts auf Barrett-Ösophagus (Gruppe A)

Der Anteil von Patienten der Gruppe A an den insgesamt 115 am gastroösophagealen Übergang biopsierten Patienten betrug 11,3 % (13 Patienten). Nach im Mittel $30,54 \pm 6,14$ Monaten zeigten sich folgende Befunde:

Bei neun dieser 13 Patienten konnte ein aufgrund des endoskopischen Aspektes geäußerter Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus wiederum histologisch gesichert werden. Damit ist in 70 % der Fälle der initiale Befund eines Barrett-Ösophagus in der Kontrolle nach durchschnittlich 30 Monaten bestätigt worden.

Bei zwei Barrett-Patienten (15 %) wurde anhand der endoskopischen Nachuntersuchung ebenfalls ein mögliches Fortbestehen des Befundes diagnostiziert, was sich jedoch anhand der entnommenen Gewebeproben nicht verifizieren ließ: mikroskopisch war kein spezialisiertes intestinales Epithel nachzuweisen.

Zwei weitere Patienten (15 %) wiesen weder makroskopisch noch mikroskopisch Anzeichen eines Barrett-Ösophagus auf. Der Endoskopiker hatte am distalen Ösophagus keine Barrett-charakteristischen Zeichen festgestellt und auch die Biopsien aus dieser Region stellten sich in der histologischen Untersuchung bezüglich einer metaplastischen Umwandlung des Epithels unauffällig dar.

Keiner der 13 Personen hatte eine Veränderung des ösophago-gastralen Überganges im Sinne einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang, also einen endoskopisch regelrechten gastroösophagealen Übergang mit Nachweis von Becherzellen.

4.4.2. Verlauf des histologisch nicht bestätigten endoskopischen Verdachts auf Barrett-Ösophagus (Gruppe B)

36 der 115 (31,3 %) im Rahmen der Studie untersuchten und an der Z-Linie biopsierten Patienten waren initial der Gruppe B zugeordnet worden, d. h. der endoskopische Aspekt eines Barrett-Ösophagus war histologisch nicht bestätigt worden.

Bei 16 von 35 Patienten (ein fehlender makroskopischer Befund), das entspricht einem Anteil von 46 %, wurde abermals ein endoskopischer Barrett-Verdacht geäußert, der sich jedoch in den gewonnenen Gewebeproben wiederum nicht nachweisen ließ.

Vier mal (11 %) vermutete der Endoskopiker auch in der Kontrolluntersuchung einen möglichen Barrett-Ösophagus, was jetzt im Gegensatz zur initialen Untersuchung durch den

Pathologen bestätigt werden konnte: die Diagnose „Barrett-Ösophagus“ konnte gestellt werden.

Zwei Patienten (6 %) wiesen am diesmal endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergang ein spezialisiertes intestinales Epithel auf, also eine intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang.

13 Patienten (37 %) wiesen weder makroskopisch noch mikroskopisch Anzeichen eines Barrett-Ösophagus auf. Es waren am distalen Ösophagus keine Barrett-spezifischen Zeichen festzustellen, auch die Biopsien stellten sich histologisch bezüglich einer metaplastischen Umwandlung des Epithels unauffällig dar.

4.4.3. Verlauf des endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergangs mit Nachweis von Becherzellen (Gruppe C)

Ein endoskopisch-biopsisches Follow-up der Gruppe C liegt von 66 der 115 biopsierten Patienten (57,4 %) vor. Die Nachuntersuchungen ergaben folgende Verteilung:

17 von 65 Patienten (ein fehlender makroskopischer Befund), das entspricht einem Anteil von 26 %, wiesen wiederum eine endoskopisch unauffällige Cardia mit Becherzellen auf.

Bei 11 Patienten (17 %) vermutete der Endoskopiker in der Kontrolluntersuchung einen möglichen Barrett-Ösophagus, was anhand der Histologie gesichert werden konnte. Bei 17 % der Patienten der Gruppe C war nun ein manifester Barrett-Ösophagus nachzuweisen.

Sieben mal (11 %) bestand ein endoskopischer Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus, den der Pathologe jedoch anhand der an der Z-Linie entnommenen Biopsien nicht bestätigen konnte.

Am häufigsten war der Fall einer normalen Mukosa am gastroösophagealen Übergang. 30 mal (46 %) waren weder endoskopisch Anzeichen eines möglichen Barrett-Ösophagus vorhanden, noch nach histologischen Kriterien Veränderungen im Sinne einer intestinalen Metaplasie festzustellen.

4.5. Histopathologische Referenzuntersuchung

Nach Abschluss der Follow-up-Untersuchungen wurden die während der Rekrutierungsphase und Follow-up gewonnenen histologischen Präparate zentral gesammelt und durch einen einzigen Pathologen (Frau Priv.Doz. Dr. I. Becker, Institut für Pathologie am Klinikum rechts der Isar) ohne Kenntnisse über klinische, endoskopische oder schon vorhandene histologische Befunde nochmals untersucht. Es wurden 109 Präparate der Jahre 1998/99 und 103 der Jahre 2001/02 nachbefundet, dabei kam es zu einer unterschiedlichen Beurteilung insbesondere bezüglich der Festlegung einer Präsenz von Becherzellen am gastroösophagealen Übergang im Sinne einer intestinalen Metaplasie.

123 mal hatte der zuständige Pathologe der jeweils die Endoskopie durchführenden Praxis bzw. Klinik an der Grenze zwischen Ösophagus und Magen das Vorhandensein von Becherzellen beschrieben (die Daten der initialen Untersuchungen und der Follow-up-Untersuchungen zusammengenommen). Nur in 95 Fällen konnten Becherzellen durch den Referenzpathologen bestätigt werden (77,2 %), was bedeutet, dass sich in 22,8 % der Fälle eine Diskrepanz bezüglich der Diagnose einer intestinalen Metaplasie ergab.

Andererseits waren für den jeweils zuständigen Pathologen in 89 histologischen Präparaten keine Becherzellen nachweisbar, womit die Referenzbefundung 77 mal übereinstimmte (86,5 %). In 13,5 % der Fälle hatte also der Referenzpathologe trotz vorheriger negativer Befundung eine intestinale Metaplasie diagnostizieren können. Bei 10 von den 12 betroffenen Patienten war während der vorausgehenden endoskopischen Untersuchung ein Barrett-Ösophagus festgestellt worden.

Vergleicht man die initialen Diagnosen einer intestinalen Metaplasie mit denen der Follow-up-Endoskopien, so zeigt sich eine deutlich geringere Inter-Observer-Varianz bei den Follow-up-Untersuchungen. Die Diskrepanz reduzierte sich von initial 23,9 % der Fälle (26 voneinander abweichende Befunde) auf 13,6 % (14 voneinander abweichende Befunde).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es bei der histopathologischen Fragestellung einer möglichen intestinalen Metaplasie der Ösophagasmukosa in 40 von 212 Fällen (18,9 %)

zu voneinander abweichenden Befunden zwischen den initial untersuchenden Pathologen und dem Referenzpathologen kam. Die entsprechenden Kappa-Werte jeweils für initiale Untersuchung und Follow-up-Untersuchung waren als akzeptabel zu bewerten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Übereinstimmung zwischen den zuständigen Pathologen der jeweiligen Praxis bzw. Klinik und dem Referenzpathologen bezüglich des Nachweises einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang (aufgeteilt nach initialer Untersuchung und Follow-up-Untersuchung)

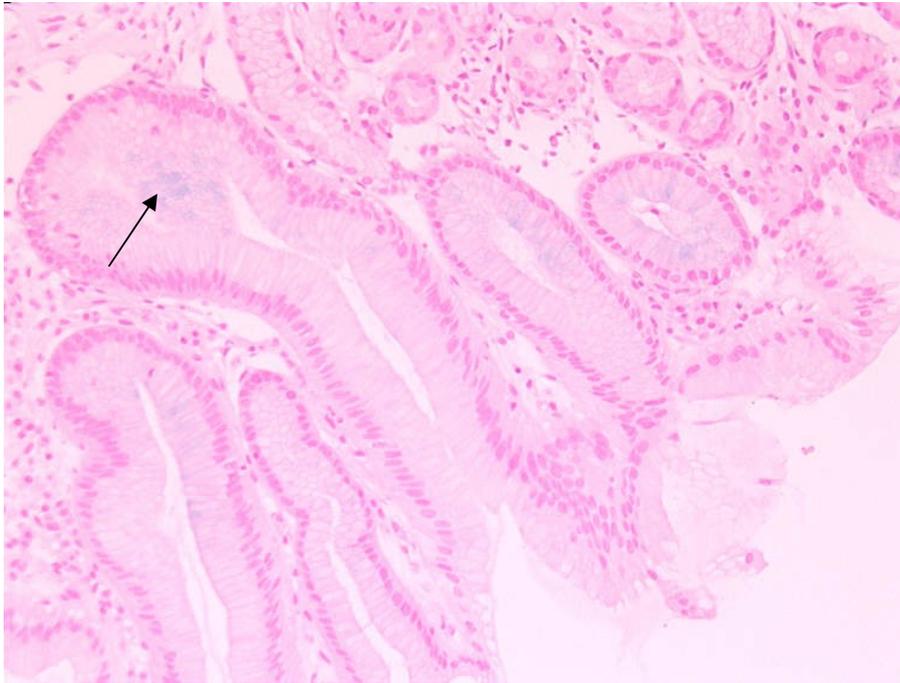
	Kappa	P
Initiale Untersuchung	0,443	<0,001
Follow-up-Untersuchung	0,712	<0,001

Ursächlich für diese Abweichungen ist der uneinheitliche Nachweis von Becherzellen. Auf diesem Problem beruhen 95,4 % aller voneinander abweichenden Befunde.

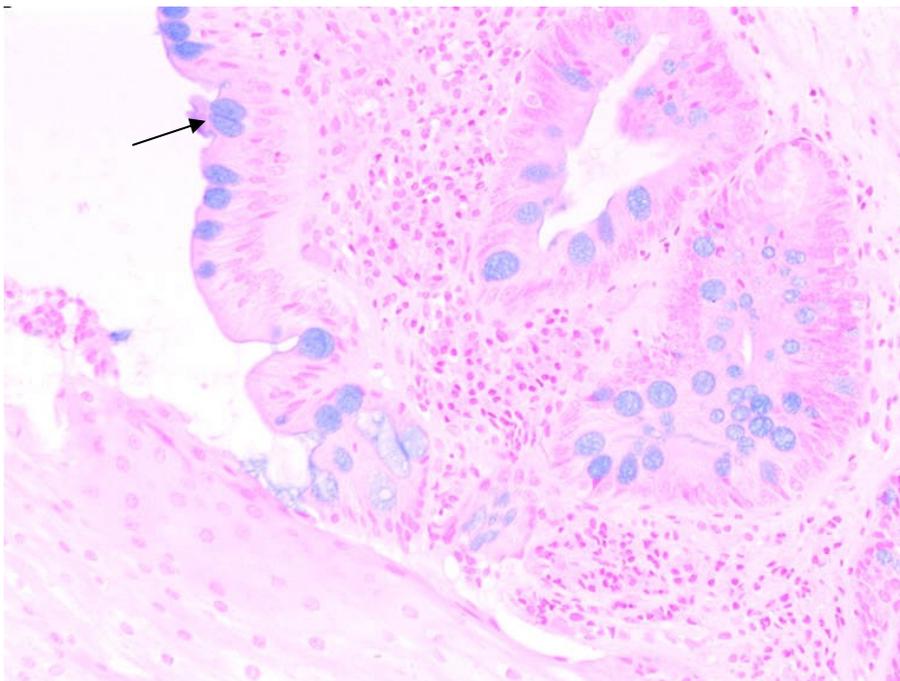
Die Abbildungen 13a. und 13b. zeigen die Ähnlichkeit von Alcianblau-positivem Epithel ohne Becherzellen mit inkompletter intestinaler Metaplasie und sollen die oben beschriebene Problematik veranschaulichen.

Abbildung 13: histopathologische Alcianblau-gefärbte Präparate eines fälschlicherweise als Barrett-Metaplasie beschriebenen Alcianblau-positiven Epithels (Pfeil) ohne Becherzellen (a.) sowie einer inkompletten intestinalen Metaplasie mit Becherzellen (Pfeil) am gastroösophagealen Übergang mit angrenzendem Plattenepithel (b.)

13a.



13b.



5. Diskussion

Die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung der initialen Befunde über einen mittleren Zeitraum von 30 Monaten und der histopathologischen Referenzuntersuchung von 212 im Rahmen der Studie gewonnenen Präparaten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Der zeitliche Verlauf der intestinaler Metaplasie am gastroösophagealen Übergang, des endoskopischen sowie des manifesten Barrett-Ösophagus stellt sich sowohl endoskopisch als auch histologisch sehr heterogen dar.
- Meist war ein Regress der initialen Befunde zu verzeichnen.
- Makroskopisch sichtbare Anzeichen, die endoskopisch auf einen Barrett-Ösophagus schließen lassen (d.h. zylinderepitheliale Schleimhautausläufer im distalen Ösophagus) wurden nur zur Hälfte (49,0 % der Fälle) histologisch bestätigt. Andererseits konnten bei einem Drittel der Patienten ohne endoskopisches Korrelat (29,7 %) mikroskopisch Becherzellen (d.h. eine intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang) nachgewiesen werden.
- Das Risiko einer dysplastischen Transformation von intestinaler Metaplasie am gastroösophagealen Übergang scheint zumindest in einem Beobachtungszeitraum von zweieinhalb Jahren vermutlich eher gering zu sein.
- Diskrepanzen bestehen bezüglich der histopathologischen Beurteilung einer möglichen intestinalen Metaplasie der Ösophaguskosa anhand der Erkennung und Beschreibung einer Becherzellmetaplasie. Doch war im Vergleich zur initialen Diagnose die Inter-Observer-Varianz bei den Follow-up-Endoskopien deutlich geringer, was auf einen Lerneffekt schließen lässt (Kappa 0,443 vs. 0,712).

Interessante Erkenntnisse haben die aus den Follow-up-Untersuchungen gewonnenen Daten darüber erbracht, wie sich der zeitliche Verlauf sowohl der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang als auch des „nur“ endoskopischen bzw. des histologisch bestätigten Barrett-Ösophagus gestaltet. So zeigten sich erhebliche Befundabweichungen zwischen den initialen histologischen und endoskopischen Untersuchungsergebnissen und den Kontrollen durchschnittlich 30 Monate später. Abweichungen von den initial erhobenen Befunden bestanden insgesamt in 62,8 % der Fälle, nur 37,2 % der Befunde konnten bestätigt werden.

Vergleicht man nur die endoskopische Befunderhebung der Follow-up-Untersuchungen mit der ursprünglichen, so zeigt sich, dass sich bei einem initial als unauffällig beschriebenen gastroösophagealen Übergang (Gruppe C) bei mehr als einem Viertel (28 %) der Patienten im Laufe der Zeit ein endoskopisch sichtbarer Barrett-Ösophagus nachweisen lies (Abbildung 12). Nun kann man argumentieren, die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus sei ein zeitlich determinierter dynamischer Prozess der metaplastischen Umwandlung der Mukosa des distalen Ösophagus nach proximal; hierzu gibt es allerdings keine zuverlässigen Langzeit-Follow-up-Studien. Jedoch zeigen die beiden anderen Gruppen mit initial bestehendem endoskopischen Barrett-Ösophagus A und B ein gegensätzliches Bild: Bei 15 % der Patienten mit histologisch bestätigtem Barrett und bei 43 % mit „nur“ endoskopischem Barrett-Ösophagus war ein Barrett-typisches Epithel in der Kontrolluntersuchung für den Endoskopiker nicht mehr erkennbar. In diesem Fall kann zwar wiederum das Argument angeführt werden, die Rückbildung von Barrett-Mukosa sei durch Faktoren wie eine verminderte Säuresekretion etwa durch Einnahme von Protonenpumpenhemmern verursacht [36, S.700], in vorliegender Studie war jedoch weder ein Progress noch ein Regress initialer Befunde mit solchen anamnestischen Gesichtspunkten assoziiert.

Die Ergebnisse der Studie stützen die Vermutung, der äußerst heterogene Verlauf endoskopischer Befunde könnte zumindest teilweise damit zusammenhängen, dass eine

exakte endoskopische Beschreibung und Vermessung von zylinderepithelialen Schleimhautausläufern im distalen Ösophagus schwierig ist. Beispiele hierfür sind etwa Probleme bei der Unterscheidung zwischen einer axialen Hiatushernie und einem Barrett-Ösophagus oder Patientenbewegungen während der Untersuchung.

Zusätzlich zu Schwierigkeiten der endoskopischen Erkennung eines Barrett-Ösophagus bestehen auch Probleme seitens einer exakten Entnahme von Gewebeproben. Dies betrifft vor allem eine repräsentative Biopsieentnahme aus makroskopisch suspekten Arealen. Hierbei scheint es nicht selten zu „falsch-negativen“ Diagnosestellungen durch den Pathologen zu kommen, was durch fleckförmig ausgeprägte intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus begründet ist. In diesen Fällen wird von „Sampling error“ gesprochen, welcher ebenfalls als eine Erklärung für die Inkonstanz der Befunde im Beobachtungszeitraum herangezogen werden kann.

Auch wenn im Rahmen dieser Studie die Z-Linie eines unauffälligen ösophago-gastralen Überganges nach dem Schema einer Vier-Quadranten-Biopsie biopsiert wurde (Entnahmen bei 12 Uhr, 3 Uhr, 6 Uhr und 9 Uhr), so unterliegt auch die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang wegen ihrer fokalen Ausbreitung einem sogenannten Sampling error [30, AB655; 26, S.584]. Auch müssen Schwierigkeiten und Ungenauigkeiten bei der Biopsieentnahme am gastroösophagealen Übergang durch patientenbezogene Faktoren wie Bewegungen, Peristaltik und Atmung berücksichtigt werden. Zusätzlich wird eine exakte Entnahme von Gewebe an definierten Stellen nicht unwesentlich erschwert durch leichte Blutungen aus vorangegangenen Biopsiewunden.

Überraschend war die schlechte Übereinstimmung der endoskopischen Barrett-Diagnostik mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung: Die Beschreibung eines für den Barrett-Ösophagus typischen lachsfarbenen Schleimhautausläufers im distalen Ösophagus durch den Untersucher konnte nur in der Hälfte der Fälle durch den Pathologen anhand der

aus diesem Areal entnommenen Biopsien bestätigt werden. Bestätigt wurde dabei der Long-Barrett-Ösophagus, hingegen aber nur 47,9 % der Fälle eines beschriebenen kleiner als drei Zentimeter messenden Schleimhautausläufers im Sinne eines Short-Barrett-Ösophagus. Berücksichtigt man auch die während der Rekrutierungsphase der dieser Arbeit vorangegangenen Studie gewonnenen Gewebeprobe, so wurden 31,4 % der endoskopischen Verdachtsfälle histologisch verifiziert. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer korrekten Biopsieentnahme aus makroskopisch suspekten Arealen, denn offen bleibt die Frage, ob es bei den nicht bestätigten Fällen zu einer tatsächlichen „Überdiagnose“ durch den Endoskopiker kam oder ob nicht ausreichend bzw. an den falschen Stellen biopsiert wurde. Auch die häufige „falsch-negative“ endoskopische Barrett-Diagnose ist beweisend für die mangelnde Korrelation zwischen Endoskopie einerseits und Histologie andererseits: Bei einem Drittel der Patienten ohne makroskopische Kriterien eines Barrett-Ösophagus waren mikroskopisch dennoch Becherzellen nachzuweisen. Ein endoskopisch unauffälliger ösophago-gastraler Übergang kann also eine intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang (oft auch bezeichnet als „mikroskopischer Barrett“) nicht unbedingt ausschließen. Die Bedeutung dieser intestinalen Metaplasie am ösophagogastralen Übergang – intestinale Metaplasie des proximalen Magens oder Barrett-Metaplasie – ist jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert. Immunhistochemische Methoden zur Differenzierung zwischen intestinaler Metaplasie des proximalen Magens und der des distalen Ösophagus haben sich bislang nicht etabliert und werden routinemäßig noch nicht eingesetzt [40, S.759]. Doch tragen unsere Befunde dazu bei, die Wahrscheinlichkeit eines sogenannten „mikroskopischen Barrett“ mit Malignitätspotential eher gering zu veranschlagen.

Desweiteren ergab die Verlaufsbeobachtung von 115 am gastroösophagealen Übergang biopsierten Patienten folgendes Ergebnis: Nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 30 Monaten war weder eine Dysplasie noch ein Adenokarzinom im distalen Ösophagus nachweisbar. Insbesondere bezüglich der Follow-up-Patienten mit einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang und das von dieser Entität ausgehende

maligne Potential betreffend decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den wenigen bisher publizierten Daten. Auch unter Patienten der Gruppe C hatte sich nach durchschnittlich zweieinhalb Jahren keine Dysplasie entwickelt.

Fasst man die Zahlen vorliegender Studie mit den bereits veröffentlichten Resultaten von Sharma et al. [57] und Goldstein [24] zusammen, so hat sich bezogen auf ein 185 Patienten umfassendes Kollektiv mit dem Befund einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang nur bei einem einzigen Patienten eine low-grade-Dysplasie im Verlauf von Follow-up-Untersuchungen entwickelt.

Unsere Daten legen ein geringes Risiko nahe, dass sich auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang (also ohne endoskopische Hinweise auf einen Barrett-Ösophagus) ein Karzinom entwickelt. Eine Entnahme von Routine-Biopsien aus einem endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergang zum Screening auf intestinale Metaplasie scheint daher nicht empfehlenswert, auch wenn diese Entität von manchen Autoren als ein möglicher Vorläufer eines Adenokarzinoms angesehen wird [51, S.2520]. Desweiteren erscheint es anhand unserer Daten auch nicht notwendig, Patienten, bei denen ein „mikroskopischer Barrett“ bereits festgestellt wurde, in ein Überwachungsprogramm einzuschließen.

Ein weiterer Gesichtspunkt der Studie ist die stark voneinander abweichende Erkennung und Beschreibung einer Becherzellmetaplasie durch die jeweiligen Histopathologen. Insbesondere bei der histopathologischen Fragestellung einer möglichen intestinalen Metaplasie der Ösophagasmukosa kam es in 18,9 % der Fälle zu voneinander abweichenden Befunden zwischen den initial untersuchenden Pathologen und dem Referenzpathologen. Meist wurde diese Unstimmigkeit verursacht durch die Fehlinterpretation mit Alcianblau anfärbarer Foveolae als Becherzellen (Abbildung 13). Dabei stellt das Alcianblau-positive Epithel

möglicherweise eine Art Vorstufe einer sich entwickelnden intestinalen Metaplasie mit Becherzellen dar, darf aber nicht mit einem solchen verwechselt werden.

12 mal (13,5 % der Fälle, die Daten der initialen Untersuchungen und der Follow-up-Untersuchungen zusammengenommen) hatte der Referenzpathologe trotz vorheriger negativer Befundung von Biopsaten aus dem distalen Ösophagus eine intestinale Metaplasie diagnostizieren können, davon war bei zehn Patienten während der vorausgehenden endoskopischen Untersuchung ein Barrett-Ösophagus festgestellt worden. Daraus lässt sich ableiten, dass es in der täglichen Praxis der histopathologischen Barrett-Diagnostik vermutlich oftmals auch zu „Unterdiagnosen“ kommt. Verständlicherweise hat dies erhebliche Konsequenzen für die betroffenen Patienten. So wäre bei korrekt gestellter Diagnose ein Einschluss in ein Überwachungsprogramm erfolgt, mit dem Ziel, maligne Läsionen frühzeitig zu erkennen und weitere Komplikationen wie etwa ein Karzinom zu verhindern.

Es bleibt letztlich zu diskutieren, was medizinökonomisch schädlicher ist – dass ein solcher Befund in einem Biopsat aus dem distalen Ösophagus als Barrett-Epithel „überdiagnostiziert“ wird und sich der Patient daraufhin einer späteren Kontrolluntersuchung zur Beobachtung eines grenzwertigen Befundes unterzieht, oder wenn tatsächlich präsenzte Becherzellen als mögliche Barrett-Frühform nicht als solche interpretiert werden und der Patient nicht weiter überwacht wird. Da die Langzeitfolgen einer solchen übersehenen Metaplasie nicht bekannt sind, kann an dieser Stelle aber nur spekuliert werden.

Das Ergebnis der endoskopischen Follow-up-Untersuchungen und der histopathologischen Referenzuntersuchung kann folgendermaßen zusammengefasst werden: Offensichtlich kommt es sowohl bei der endoskopischen als auch bei der histologischen Diagnostik eines Barrett-Ösophagus und einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang in bemerkenswertem Ausmaß zu diagnostischen Schwierigkeiten. Dabei werfen die Resultate vorliegender Arbeit eine Vielzahl von Fragen auf, insbesondere die heute übliche Praxis des

Screenings von Patienten auf einen Barrett-Ösophagus sowie die aktuellen Überwachungsempfehlungen zur Früherkennung maligner Entartungen (Tabelle 1) betreffend. Derzeit werden Patienten, die sich mit andauernden Refluxbeschwerden vorstellen, auf das Vorliegen eines zylinderepithelialen Schleimhautausläufers im distalen Ösophagus endoskopisch untersucht [38, S.18]. Sollte dann die folgende histologische Untersuchung des Biopsiematerials aus einer solchen lachsfarbenen „Zunge“ eine Umwandlung des physiologischen Plattenepithels in ein spezialisiertes intestinales Epithel ergeben, so wird empfohlen, diesen Befund in der Folge nach den Richtlinien des American College of Gastroenterology in definierten Zeitabständen sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zu kontrollieren [52].

Vor allem eine Tatsache darf nicht außer Acht gelassen werden, will man nun diese Richtlinien kritisch hinterfragen: Wären sie als Maßstab für die Überwachung des Patientenkollektivs vorliegender Arbeit angewendet worden, so wären die Angehörigen der Gruppen B und C in ein solches Überwachungsprogramm gar nicht eingeschlossen worden. Das hätte einen Anteil von 89 % bedeutet. Die Konsequenz wird dann klar, wenn man sich den zeitlichen Verlauf der Befunde derjenigen Patienten, die initial während der Rekrutierungsphase einen „nur“ endoskopischen Barrett-Ösophagus ohne histologisches Korrelat aufwiesen oder bei denen sich Barrett-typische Kriterien „nur“ mikroskopisch zeigten, vergegenwärtigt (Abbildung 12): Bei 11 % der Gruppe B und bei 17 % der Gruppe C hatte sich nach einer Zwischenzeit von im Mittel 30 Monaten ein Barrett-Ösophagus nachweisen lassen, der auch histologisch gesichert werden konnte. Trotzdem ist das langfristige Risikopotential solcher Grenzwertbefunde nicht abzusehen, vermutlich aber eher gering einzuschätzen.

Folglich muss die Frage gestellt werden, ob angesichts oben beschriebener ungenauer endoskopischer und histologischer Methoden zur Erkennung eines Barrett-Ösophagus die bisherigen Überwachungsempfehlungen zu überdenken sind. Sollte man also auch einen

endoskopischen Barrett-Befund ohne Nachweis von Becherzellen kontrollieren? Ist es notwendig, eine intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang in geeigneten Zeitabständen zu überwachen, wenn gezeigt werden konnte, dass bei jedem Sechsten nach 2,5 Jahren ein Barrett-Ösophagus festgestellt werden konnte?

Wie soll man andererseits mit Patienten umgehen, die initial einen histologisch bestätigten Barrett-Ösophagus aufwiesen, dies jedoch nicht mehr bei der Follow-up-Untersuchung? Hiervon sind 30 % der überwachten Barrett-Patienten dieser Studie betroffen (Abbildung 12). 15 % davon mit abermals endoskopischem Barrett ohne diesmaligem Nachweis eines spezialisierten intestinalen Epithels und 15 % mit einer sich in Bezug auf einen Barrett-Ösophagus makro-/und mikroskopisch völlig unauffällig darstellenden Mukosa der distalen Speiseröhre. Kann bei diesen Patienten nun von weiteren Kontrolluntersuchungen abgesehen werden? Zur Beantwortung dieser Fragen sind Langzeituntersuchungen notwendig.

Bislang existieren keine eindeutigen Antworten auf oben formulierte Fragen. Trotzdem oder gerade deshalb spiegeln sie die alltäglichen Schwierigkeiten im adäquaten Umgang mit dem Barrett-Ösophagus. Möglicherweise tritt dabei eine grundsätzliche Schwäche von Richtlinien wie der des American College of Gastroenterology bezüglich der Überwachung von Barrett-Patienten offen zu Tage: ein mangelnder Bezug zur Praxis. Vermutlich haben solche Leitlinien eher wissenschaftlichen Charakter anstatt sich an Situationen und Erfahrungswerten der Realität zu orientieren. Der klinisch tätige Arzt steht somit insbesondere dann vor Problemen, wenn für bestimmte endoskopische und/oder bioptische Befundkonstellationen keine eindeutige Empfehlung seitens der Richtlinien vorgegeben wird. So überrascht es nicht, dass sich in der Folge Gastroenterologen häufig nicht an Vorgaben halten [15, S.2591], sondern in Fragen des Screenings und der Überwachung von Barrett-Patienten ihrer eigenen Erfahrung vor theoretisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen den Vorzug geben.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit liefern eindeutige Hinweise auf die Notwendigkeit einer Verbesserung der endoskopischen Barrett-Diagnostik. Veranschaulichen lässt sich die Problematik an folgendem Beispiel: 17 % der Patienten der Gruppe C mit einer initial festgestellten intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang ohne endoskopische Zeichen eines Barrett-Ösophagus wiesen anlässlich der Follow-up-Untersuchungen nun einen histologisch gesicherten Barrett-Ösophagus auf (Abbildung 12). Vorstellbar wäre es, dass dieser unerwartete Verlauf zum Teil nicht auf einer tatsächlichen Inkonstanz des initialen Befundes beruht, sondern auf einer ungenügend genauen endoskopische Beurteilung während der initialen Untersuchung. Ein manifester Barrett-Ösophagus hätte demnach schon über zwei Jahre zuvor bestanden, war aber durch den Endoskopiker nicht beschrieben worden. Davon betroffenen Patienten wäre somit nach gegenwärtigen Empfehlungen trotz vorliegendem Barrett-Ösophagus keinerlei Befundkontrolle zuteil geworden, was eine Früherkennung einer möglichen malignen Entartung eher unwahrscheinlich gemacht hätte. Um zukünftig präkanzeröse Veränderungen am ösophago-gastralen Übergang während der endoskopischen Untersuchung zuverlässiger erkennen zu können, sind weiterentwickelte Techniken nötig. Dazu gehören in endoskopischer Hinsicht etwa Färbemethoden und eine verbesserte Endoskoptechnik [44, S.806]. Durch die Färbung der distalen Ösophagumukosa mit Methylenblau resorbieren die Zellen des spezialisierten intestinalisierten Epithels den blauen Farbstoff. Nach Abspülen des Farbstoffbeschlages verbleiben nur die noch gefärbten Schleimhautinseln zurück. Durch gezielte Biopsie dieser Areale kann die Nachweisrate für den Barrett-Ösophagus möglicherweise deutlich erhöht werden [10, S.1]. Eine verbesserte Endoskoptechnik beinhaltet beispielsweise die Verwendung von hochauflösenden Videoendoskopen und insbesondere die Anwendung von Vergrößerungsendoskopen. Mit diesen ist es möglich, Details der Oberflächenstruktur der Mukosa im Bereich des distalen Ösophagus während der endoskopischen Untersuchung zu beurteilen. Hierbei kann eine zottige Oberfläche ein Hinweis auf spezialisiertes intestinales Epithel sein [25, S.559]. Eine Entnahme von Biopsien kann dann gezielt erfolgen.

Nachteile der Methoden sind allerdings die damit verbundenen höheren Kosten, die Voraussetzung eines erfahrenen Untersuchers für Interpretation und Durchführung, und nicht zuletzt vor allem für den niedergelassenen Bereich der größere Zeitaufwand für die Untersuchung. Außerdem fehlt es derzeit an einer genügenden Anzahl von kontrollierten Studien, so dass es noch weiterer Forschung bedarf, bis Methylenblau-Färbung sowie Vergrößerungsendoskopie auch routinemäßig eingesetzt werden.

Desweiteren werfen die heterogenen Resultate der hier abgehandelten Verlaufsstudie die Frage auf, ob die bislang durchgeführte Biopsiestrategie für die Diagnostik eines Barrett-Ösophagus wirklich ausreichend ist. Könnte durch eine ausgedehntere Biopsiestrategie ein möglicher Sampling error vermieden werden? Möglicherweise hätte sich von den 11 % der Patienten der Gruppe B, die initial einen „nur“ endoskopischen Barrett, doch später im Verlauf einen histologisch gesicherten Barrett-Ösophagus aufwiesen (Abbildung 12), durch eine großzügigere Biopsieentnahme bei einigen Patienten letzterer Befund schon initial feststellen lassen. Beruht andererseits in einigen Fällen der Befund des endoskopischen Barrett ohne histologische Bestätigung bei 15 % der Nachuntersuchungen der Gruppe A (initial gesicherter Barrett-Ösophagus) auf der Biopsie nicht repräsentativer Mukosa? Hätte sich also bei Vermeidung eines eventuellen Sampling errors durch Entnahme weiterer Proben ein ganz anderes Ergebnis gezeigt? Diese Vermutungen müssen in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Wie bei den endoskopischen Verbesserungsvorschlägen ergeben sich auch durch eine Erweiterung der Biopsiestrategie Nachteile. Ebenfalls erfordert sie einen größeren Zeitaufwand, hinzu kommt ein kumulativ höheres Komplikationsrisiko etwa durch Blutungen. In Hinblick auf die durch vorliegende Studie zu Tage getretene Diskrepanz zwischen den Histologie-Befunden der jeweils zuständigen Pathologen beteiligter Kliniken bzw. Praxen und dem Referenzpathologen durch voneinander abweichende Beurteilung gleicher histologischer Präparate müssen definierte verbindliche Diagnose-Standards gefordert werden. Diese sollen

es dem Pathologen ermöglichen, zuverlässig zwischen einer wirklichen intestinalen Metaplasie und Artefakten wie einem mittels Alcianblau anfärbaren Epithel ohne Becherzellen zu unterscheiden (Abbildung 13). Eine zukünftige Lösung könnte sein, in unklaren Fällen immunhistochemische oder molekularpathologische Untersuchungsmethoden anzuwenden, was durch vermutlich höhere Erkennungsraten zu treffenderen histopathologischen Diagnosen führen könnte [14, S.761].

Ein wesentliches Fazit dieser Arbeit ist also die Feststellung, dass sowohl endoskopische als auch bioptische sowie histopathologische Verbesserungen einer gegenwärtig zu ungenauen Barrett-Diagnostik zu fordern sind. Obwohl dies einerseits vor dem Hintergrund einer in den letzten Jahren und Jahrzehnten dramatisch ansteigenden Inzidenz von Barrett-Ösophagus und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [6, S.87; 47, S.511; 17, S.2050] zu sehen ist, hat unsere Studie doch auch gezeigt, dass sich bei keinem einzigen der Patienten eine Dysplasie finden ließ.

Erst kürzlich hatten Corley et al. zeigen können, dass weniger als vier Prozent aller Barrett-Karzinome anlässlich einer Kontrolluntersuchung aufgedeckt werden [13, S.633]. In Anbetracht dieser Tatsache und den Ergebnissen vorliegender Studie erscheint es daher notwendig, eine Verbesserung der diagnostischen Kriterien zur Erkennung und Überwachung eines Barrett-Ösophagus zu fordern.

Zusammenfassung

Studien haben gezeigt, dass die intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang mit einem erhöhten Risiko einer malignen Entartung assoziiert ist. Unsicherheit besteht jedoch hinsichtlich des Screenings auf diese Veränderung und gegebenenfalls der Überwachung von Patienten bei Nachweis einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, Erkenntnisse über den zeitlichen Verlauf der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang und diesen eventuell beeinflussende epidemiologische Faktoren zu gewinnen. Desweiteren sollte ermittelt werden, wie die Zuverlässigkeit der endoskopischen sowie der histologischen Barrett-Diagnostik einzuschätzen ist.

Dazu wurde eine prospektive multizentrische Verlaufsstudie durchgeführt. Aus einem Kollektiv von 1014 aufgrund von dyspeptischen Beschwerden endoskopisch untersuchten Patienten einer vorangegangenen Studie wurden selektiert: Patienten mit endoskopischem Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus und histologischem Nachweis eines spezialisierten intestinalen Epithels (Gruppe A), Patienten mit endoskopischem Barrett-Ösophagus aber ohne bioptischen Nachweis einer intestinalen Metaplasie (Gruppe B) und Patienten mit intestinaler Metaplasie nur am gastroösophagealen Übergang ohne endoskopischen Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus (Gruppe C).

Die Gruppe A umfasste 26, Gruppe B 84 und Gruppe C 125 Patienten. Eine Follow-up-Untersuchung erfolgte an 148 von insgesamt 235 selektierten Patienten (63,0 %) nach durchschnittlich $30,54 \pm 6,14$ Monaten.

Einen Fragebogen zu Refluxbeschwerden und antisekretorischer Therapie erhielten alle 148 Patienten. Von diesen wurden 126 endoskopisch untersucht, Biopsien am gastroösophagealen

Übergang wurden bei 115 Patienten entnommen. Hierbei erwies sich der zeitliche Verlauf der initial erhobenen Befunde als sehr heterogen. Diese wurden nur zu 69,2 % der Fälle aus Gruppe A, zu 45,7 % der Fälle aus Gruppe B und bei 26,2% der Patienten aus Gruppe C bestätigt. Kein Patient hatte im Beobachtungszeitraum eine Dysplasie oder ein Karzinom entwickelt.

Nach Abschluss der Follow-up-Untersuchungen wurden 109 histologische Präparate aus der Zeit vorangegangener Studie 1998/99 und 103 Präparate der Kontrolluntersuchungen der Jahre 2001/02 von Patienten der Gruppen A, B und C durch einen einzigen Pathologen nochmals histopathologisch untersucht. Bezüglich der Fragestellung eines spezialisierten intestinalen Epithels kam es dabei in 40 von 212 Fällen (18,9 %) zu voneinander abweichenden Befunden zwischen den jeweiligen initial untersuchenden Pathologen und dem Referenzpathologen. Als hauptsächliche Ursache für diese Abweichungen konnten Schwierigkeiten bei der Abgrenzung eines Alcianblau-positiven Epithels von Becherzellen verantwortlich gemacht werden.

Hinsichtlich des heterogenen Verlaufs der endoskopischen Befunde wird in weiteren Untersuchungen zu klären sein, inwieweit Diskrepanzen zwischen Erstuntersuchung und Kontrolle den Nachweis einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang betreffend durch ungenaue endoskopische Beurteilung oder durch tatsächliche Inkonstanz der Befunde bedingt sind.

Für ein erhöhtes Risiko einer dysplastischen Transformation ergibt sich kein Hinweis.

Literaturverzeichnis

1. Barrett, N.R.
Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis"
Br J Surg 38 (1950) 175-182
2. Barrett, N.R.
The lower esophagus lined by columnar epithelium
Surgery 41 (1957) 881-894
3. Blot, W.J., Devesa, S.S., Kneller, R.W., Fraumeni, J.F., Jr.
Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia
JAMA 265 (1991) 1287-1289
4. Boch, J.A., Shields, H.M., Antonioli, D.A., Zwas, F., Sawhney, R.A., Trier, J.S.
Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium
Gastroenterology 112 (1997) 760-765
5. Bremner, C.G., Lynch, V.P., Ellis, F.H., Jr.
Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog
Surgery 68 (1970) 209-216
6. Bytzer, P., Christensen, P.B., Damkier, P., Vinding, K., Seersholm, N.
Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study
Am J Gastroenterol 94 (1999) 86-91
7. Caestecker de, J.S., Blackwell, J.N., Pryde, A., Heading, R.C.
Daytime gastro-oesophageal reflux is important in oesophagitis
Gut 28 (1987) 519-526
8. Cameron, A.J., Lomboy, C.T., Pera, M., Carpenter, H.A.
Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus
Gastroenterology 109 (1995) 1541-1546
9. Cameron, A.J., Zinsmeister, A.R., Ballard, D.J., Carney, J.A.
Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus
Gastroenterology 99 (1990) 918-922
10. Canto, M.I.F., Setrakian, S., Petras, R.E., Blades, E., Chak, A., Sivak, M.V., Jr.
Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus
Gastrointest Endosc 44 (1996) 1-7

11. Chow, W.-H., Blaser, M.,J., Blot, W.J., Gammon, M.D., Vaughan, T.L., Risch, H.A., Perez-Perez, G.I., Schoenberg, J.B., Stanford, J.L., Rotterdam, H., West, A.B., Fraumeni, J.F., Jr.
An inverse relation between cagA⁺ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma
Cancer Res 58 (1998) 588-590
12. Cohen, B.R., Wolf, B.S., Som, M., Janowitz, H.D.
Correlation of manometric, oesophagosopic, and radiological findings in the columnar-lined gullet (Barrett syndrome)
Gut 4 (1963) 406-412
13. Corley, D.A., Levin, T.R., Habel, L.A., Weiss, N.S., Buffler, P.A.
Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study
Gastroenterology 122 (2002) 633-640
14. Couvelard, A., Cauvin, J.M., Goldfain, D., Rotenberg, A., Robaszkiewicz, M., Flejou, J.F., members of the Groupe d'Etude de l'Oesophage de Barrett
Cytokeratin immunoreactivity of intestinal metaplasia at normal oesophagogastric junction indicates its aetiology
Gut 49 (2001) 761-766
15. Cruz-Correa, M., Gross, C.P., Canto, M.I., Cabana, M., Sampliner, R.E., Waring, P., McNeil-Solis, C., Powe, N.R.
The impact of practice Guidelines in the management of Barrett esophagus
A national prospective cohort study of physicians
Arch Intern Med 161 (2001) 2588-2595
16. Dent, J.
Gastro-Oesophageal reflux disease
Digestion 59 (1998) 433-445
17. Devesa, S.S., Blot, W.J., Fraumeni, J.F., Jr.
Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States
Cancer 83 (1998) 2049-2053
18. Dixon, M.F., Genta, R.M., Yardley, J.H., 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 20 (1996) 1161-1181
19. Dodds, W.J., Dent, J., Hogan, W.J., Helm, J.F., Hauser, R., Patel, G.K., Egide, M.S.
Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis
N Engl J Med 307 (1982) 1547-1552

20. Dulai, G.S., Guha, S., Kahn, K.L., Gornbein, J., Weinstein, W.M.
Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review
Gastroenterology 122 (2002) 26-33
21. Eckardt, V.F., Kanzler, G., Bernhard, G.
Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation
Am J Med 111 (2001) 33-37
22. Gillen, P., Keeling, P., Byrne, P.J., West, A.B., Hennessy, T.P.J.
Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus
Br J Surg 75 (1988) 113-115
23. Goldblum, J.R., Richter, J.E., Vaezi, M., Falk, G.W., Rice, T.W., Peek, R.M.
Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa
Am J Gastroenterol 97 (2002) 302-311
24. Goldstein, N.S.
Gastric cardia intestinal metaplasia: biopsy follow-up of 85 patients
Mod Pathol 13 (2000) 1072-1079
25. Guelrud, M., Herrera, I., Essenfled, H., Castro, J.
Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus
Gastrointest Endosc 53 (2001) 559-565
26. Guelrud, M., Herrera, I., Essenfled, H., Castro, J., Antonioli, D.A.
Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a prospective study with enhanced magnification endoscopy
Am J Gastroenterol 97 (2002) 584-589
27. Hirota, W.K., Loughney, T.M., Lazas, D.J., Maydonovitch, C.L., Rholl, V., Wong, R.K.H.
Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data
Gastroenterology 116 (1999) 277-285
28. Holloway, R.H., Penagini, R., Ireland, A.C.
Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation
Am J Physiol 268 (1995) G128-G133
29. Iascone, C., DeMeester, T.R., Little, A.G., Skinner, D.B.
Barrett's esophagus
Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy
Arch Surg 118 (1983) 543-549

30. Jain, R., Aquino, D., Harford, W.V., Lee, E., Spechler, S.J.
Frequency of intestinal metaplasia at different sites in the esophagus and stomach
Gastroenterology 114 (1998) AB 655
31. Johnsson, F., Joelsson, B., Gudmundsson, K., Greiff, L.
Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease
Scand J Gastroenterol 22 (1987) 714-718
32. Klauser, A.G., Schindlbeck, N.E., Müller-Lissner, S.A.
Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease
Lancet 335 (1990) 205-208
33. Labenz, J., Blum, A.L., Bayerdörffer, E., Meining, A., Stolte, M., Börsch, G.
Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis
Gastroenterology 112 (1997) 1442-1447
34. Levine, D.S., Haggitt, R.C., Blount, P.L., Rabinovitch, P.S., Rusch, V.W., Reid, B.J.
An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus
Gastroenterology 105 (1993) 40-50
35. Locke, G.R., III, Talley, N.J., Fett, S.L., Zinsmeister, A.R., Melton, L.J.
Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota
Gastroenterology 112 (1997) 1448-1456
36. Malesci, A., Savarino, V., Zentilin, P., Belicchi, M., Mela, G.S., Lapertosa, G., Bocchia, P., Ronchi, G., Franceschi, M.
Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole
Gastrointest Endosc 44 (1996) 700-705
37. Mann, N.S., Tsai, M.F., Nair, P.K.
Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis
Am J Gastroenterol 84 (1989) 1494-1496
38. Meining, A., Driesnack, U., Classen, M., Rösch, T.
Management of gastroesophageal reflux disease in primary care: results of a survey in 2 areas in Germany
Z Gastroenterol 40 (2002) 15-20
39. Mittal, R.K., Balaban, D.H.
The esophagogastric junction
N Engl J Med 336 (1997) 924-932
40. Morales C.P., Spechler S.J.
Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Barrett's, bacteria, and biomarkers
Am J Gastroenterol 98 (2003) 759-62

41. Morales, T.G., Sampliner, R.E., Bhattacharyya, A.
Intestinal metaplasia of the gastric cardia
Am J Gastroenterol 92 (1997) 414-418
42. Naef, A.P., Savary, M.
Conservative operations for peptic esophagitis with stenosis in columnar-lined lower esophagus
Ann Thorac Surg 13 (1972) 543-551
43. Öberg, S., Peters, J.H., DeMeester, T.R., Chandrasoma, P., Hagen, J.A., Ireland, A.P., Ritter, M.P., Mason, R.J., Crookes, P., Bremner, C.G.
Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease
Ann Surg 226 (1997) 522-532
44. Ott, R., Lersch, C., Werner, M., Classen, M.
Barrett-Ösophagus- Diagnose und Management
Internist 41 (2000) 802-816
45. Patti, M.G., Goldberg, H.I., Arcerito, M., Bortolasi, L., Tong, J., Way, L.W.
Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury
Am J Surg 171 (1996) 182-186
46. Paull, A., Trier, J.S., Dalton, M.D., Camp, R.C., Loeb, P., Goyal, R.K.
The histologic spectrum of Barrett's esophagus
N Engl J Med 295 (1976) 476-480
47. Pera, M., Cameron, A.J., Trastek, V.F., Carpenter, H.A., Zinsmeister, A.R.
Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction
Gastroenterology 104 (1993) 510-513
48. Provenzale, D., Schmitt, C., Wong, J.B.
Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk
Am J Gastroenterol 94 (1999) 2043-2053
49. Romero, Y., Cameron, A.J., Locke, G.R., III, Schaid, D.J., Slezak, J.M., Branch, C.D., Melton, L.J., III
Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma
Gastroenterology 113 (1997) 1449-1456
50. Rothery, G.A., Patterson, J.E., Stoddard, C.J., Day, D.W.
Histological and histochemical changes in the columnar lined (Barrett's) oesophagus
Gut 27 (1986) 1062-1068

51. Ruol, A., Parenti, A., Zaninotto, G., Merigliano, S., Costantini, M., Cagol, M., Alfieri, R., Bonavina, L., Peracchia, A., Ancona, E.
Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia
Cancer 88 (2000) 2520-2528

52. Sampliner, R.E., and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology
Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 97 (2002) 1888-1895

53. Sanchez, R.C., Santalla, P.F., Retamero, O.
Barrett esophagus. An epidemiological study in an area of Spain
Rev Esp Enferm Dig 87(5) (1995) 353-355

54. Sandick van, J.W., Lanschot van, J.J.B., Kuiken, B.W., Tytgat, G.N.J., Offerhaus, G.J.A., Obertop, H.
Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma
Gut 43 (1998) 216-222

55. Shaheen, N.J., Crosby, M.A., Bozyski, E.M., Sandler, R.S.
Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus ?
Gastroenterology 119 (2000) 333-338

56. Sharma, P., Morales, T.G., Sampliner, R.E.
Short segment Barrett's esophagus –the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria
Am J Gastroenterol 93 (1998) 1033-1036

57. Sharma, P., Weston, A.P., Morales, T., Topalovski, M., Mayo, M.S., Sampliner, R.E.
Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia
Gut 46 (2000) 9-13

58. Shields, H.M., Rosenberg, S.J., Zwas, F.R., Ransil, B.J., Lembo, A.J., Odze, R.
Prospective evaluation of multilayered epithelium in Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 96 (2001) 3268-3273

59. Skinner, D.B., Walther, B.C., Riddell, R.H., Schmidt, H., Iacone, C., DeMeester, T.R.
Barrett's esophagus
Comparison of benign and malignant cases
Ann Surg 198 (1983) 554-566

60. Spechler, S.J.
Barrett's esophagus
Semin Oncol 21 (1994) 431-437

61. Spechler, S.J., Zeroogian, J.M., Antonioli, D.A., Wang, H.H., Goyal, R.K.
Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction
Lancet 344 (1994) 1533-1536
62. Trudgill, N.J., Suvarna, S.K., Kapur, K.C., Riley, S.A.
Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for
diagnostic gastroscopy
Gut 41 (1997) 585-589
63. Vaezi, M.F., Falk, G.W., Peek, R.M., Vicari, J.J., Goldblum,
J.R., Perez-Perez, G.I., Rice, T.W., Blaser, M.J., Richter, J.E.
CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's
esophagus
Am J Gastroenterol 95 (2000) 2206-2211
64. Vicari, J.J., Peek, R.M., Falk, G.W., Goldblum, J.R., Easley, K.A., Schnell, J.,
Perez-Perez, G.I., Halter, S.A., Rice, T.W., Blaser, M.J., Richter, J.E.
The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of
gastroesophageal reflux disease
Gastroenterology 115 (1998) 50-57
65. Voutilainen, M., Färkkilä, M., Juhola, M., Nuorva, K., Mauranen, K., Mäntynen,
T., Kunnamo, I., Mecklin, J.-P., Sipponen, P., and the Central Finland Endoscopy
Study Group
Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and
associations
Am J Gastroenterol 94 (1999) 913-918
66. Voutilainen, M., Sipponen, P., Mecklin, J.-P., Juhola, M., Färkkilä, M.
Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and
histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due
to dyspeptic and reflux symptoms
Digestion 61 (2000) 6-13
67. Weston, A.P., Krmpotich, P.T., Cherian, R., Dixon, A., Topalosvki, M.
Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment
Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's
esophagus
Am J Gastroenterol 92 (1997) 407-413
68. Williamson, W.A., Ellis, F.H., Jr., Gibb, S.P., Shahian, D.M., Aretz, H.T., Heatley,
G.J., Watkins, E., Jr.
Barrett's esophagus - Prevalence and incidence of adenocarcinoma
Arch Intern Med 151 (1991) 2212-2216
69. Winters, C., Jr., Spurling, T.J., Chobanian, S.J., Curtis, D.J., Esposito, R.L.,
Hacker, J.F. III, Johnson, D.A., Cruess, D.F., Cotelingam, J.D., Gurney, M.S.,
Cattau, E.L., Jr.
Barrett's esophagus - A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease
Gastroenterology 92 (1987) 118-124

70. Zwas, F., Shields, H.M., Doos, W.G., Antonioli, D.A., Goldman, H., Ransil, B.J., Spechler, S.J.
Scanning electron microscopy of Barrett's epithelium and its correlation with light microscopy and mucin stains
Gastroenterology 90 (1986) 1932-1941

Anhang

Anhang 1: Brief an Patient der Gruppe A bzw. an dessen Hausarzt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
bei Ihnen wurde vor einiger Zeit bei einer Magenspiegelung ein sogenannter „**Barrett-Ösophagus**“ festgestellt; dieser Befund ist zumeist Folge einer „gastroösophagealen Refluxkrankheit“ (= Rückfluß von Mageninhalt in die Speiseröhre), deren häufigstes Symptom das Sodbrennen ist. Der Barrett-Ösophagus ist eine Veränderung in der Innenwand der unteren Speiseröhre, die gutartig ist. Nur in sehr seltenen Fällen kann sich aus dieser veränderten Zellschicht ein Speiseröhrenkrebs bilden.
Werden die Vorläufer-Stadien rechtzeitig durch eine Kontroll-Magenspiegelung entdeckt, kann der Übergang in einen Speiseröhrenkrebs verhindert werden.
Zur Ihrer Sicherheit würden wir Ihnen deshalb zu einer Kontroll-Magenspiegelung raten. Bitte nehmen Sie mit Ihrem Hausarzt, denn wir in den letzten Tagen schon über die nötige Magenspiegelung informiert haben, Kontakt auf, damit er für Sie einen Termin bei uns vereinbaren kann.

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

oben genannter Patient wurde vor einiger Zeit bei uns gastroskopiert. Der endoskopische Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus wurde histologisch bestätigt.

Da sich in einem Barrett-Ösophagus mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 10% ein Adenokarzinom entwickeln kann, müssen diese Patienten endoskopisch überwacht werden.

Wir würden deshalb dazu raten, den o.g. Patienten/Patientin noch einmal zu einer Kontroll-Endoskopie mit Stufen-Biopsien im Barrett-Segment vorzustellen. Ein ähnlich lautendes Schreiben wird auch Ihr Patient bzw. Ihre Patientin in den nächsten Tagen von uns erhalten. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Anhang 2: Brief an Patient der Gruppe B bzw. an dessen Hausarzt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde vor einiger Zeit bei einer Magenspiegelung der Verdacht auf einen sogenannten „**Barrett-Ösophagus**“ geäußert. Die Untersuchung der Gewebeproben unter dem Mikroskop konnte den Verdacht aber noch nicht bestätigen. Der Barrett-Ösophagus ist zumeist Folge einer „gastroösophagealen Refluxkrankheit“ (= Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre), deren häufigstes Symptom das Sodbrennen ist. Es handelt sich um eine Veränderung in der Innenwand der unteren Speiseröhre, die gutartig ist. Nur in sehr seltenen Fällen kann sich aus dieser veränderten Zellschicht ein Speiseröhrenkrebs bilden. Werden die Krebsvorläufer-Stadien rechtzeitig durch eine Kontroll-Magenspiegelung entdeckt, kann der Übergang in einen Speiseröhrenkrebs verhindert werden.

Um ganz sicher zu gehen, dass bei Ihnen entweder **kein** Barrett-Ösophagus vorliegt oder dass man ihn **rechtzeitig entdeckt**, würden wir Ihnen zu einer Kontroll-Magenspiegelung raten. Bitte nehmen Sie mit Ihrem Hausarzt, den wir in den letzten Tagen schon über die nötige Magenspiegelung informiert haben, Kontakt auf, damit er für Sie einen Termin bei uns vereinbaren kann.

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

oben genannter Patient wurde vor einiger Zeit bei uns gastroskopiert. Trotz des endoskopischen Verdachts auf einen Barrett-Ösophagus fanden sich bei der Biopsie an der Cardia keine dafür typischen „Becherzellen“.

Da sich in einem Barrett-Ösophagus mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 10% ein Adenokarzinom entwickeln kann, müssen diese Patienten endoskopisch überwacht werden. Falls es sich nur um eine axiale Hiatushernie handelt, wäre eine Überwachung nicht nötig und der Patient könnte von der Angst, Krebs zu entwickeln, befreit werden.

Wir würden deshalb dazu raten, den o.g. Patienten/Patientin noch einmal zu einer Kontroll-Endoskopie mit ausgiebigen Stufen-Biopsien im vermeintlichen Barrett-Segment vorzustellen. Ein ähnlich lautendes Schreiben wird auch Ihr Patient bzw. Ihre Patientin in den nächsten Tagen von uns erhalten. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Anhang 3: Brief an Patient der Gruppe C bzw. an dessen Hausarzt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei der vor einiger Zeit stattgehabten Magenspiegelung fand sich ein regelrechter Schleimhaut-Übergang zwischen Magen und Speiseröhre. In den entnommenen Proben wurden unter dem Mikroskop jedoch sogenannte „Becherzellen“ nachgewiesen.

Man weiß heute, dass sich diese Becherzellen am Übergang zwischen Magen und Speiseröhre aus anderen Zellen bilden.

- Entweder stammen sie von „Magenzellen“ ab und stellen nach heutigem Kenntnisstand einen harmlosen Befund dar, der für Sie keine Folgen haben wird.
- Sie können aber auch von Zellen der Speiseröhre abstammen; diesen Befund bezeichnet man als sogenannten „Barrett-Ösophagus“. Dies ist eine Veränderung in der Innenwand der unteren Speiseröhre, die gutartig ist. Nur in sehr seltenen Fällen kann sich aus dieser veränderten Zellschicht ein Speiseröhrenkrebs bilden. Deshalb müssen diese Patienten in regelmäßigen Abständen endoskopisch überwacht werden.

Leider können die Pathologen derzeit diese beiden Typen in der Routinediagnostik noch nicht unterscheiden.

Zur Ihrer Sicherheit würden wir Ihnen deshalb zu einer Kontroll-Magenspiegelung raten. Bitte nehmen Sie mit Ihrem Hausarzt, den wir in den letzten Tagen schon über die nötige Magenspiegelung informiert haben, Kontakt auf, damit er für Sie einen Termin bei uns vereinbaren kann.

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

oben genannter Patient wurde vor einiger Zeit bei uns gastroskopiert. Trotz eines endoskopisch unauffälligen ösophago-cardialen Überganges fanden sich bei der Biopsie an der Cardia sogenannte „Becherzellen“. Diese Zellen sind die Schlüsselmarker des Barrett-Ösophagus.

Die unauffällige Cardia mit Becherzell-Nachweis wurde bis vor kurzem als sogenannter Ultrashort-Barrett bezeichnet (aktuelle Nomenklatur: „intestinale Metaplasie an der Cardia“). In der Literatur sind auch bei diesem Befund Einzelfälle von Dysplasien bzw. Karzinomen beschrieben worden. Man weiß, dass die Gesamtheit der am ösophago-gastralen Übergang zu findenden Becherzellen sich aus mindestens zwei Gruppen zusammensetzt:

1. Gruppe: klassischer Barrett-Ösophagus, bei dem die Becherzelle aus einer Ösophagus-Epithelzelle entsteht.
2. Gruppe: intestinale Metaplasie an der Cardia, bei der die Becherzellen von Magenzellen abstammen und nach heutigem Kenntnisstand kein relevantes Entartungsrisiko haben

Derzeit ist es mit der Routine-Histologie nicht möglich, diese beiden Gruppen exakt voneinander zu differenzieren. Die Frage, welche Patienten in ein Follow-up eingeschlossen werden müssen, ist deshalb derzeit nicht mit letzter Sicherheit zu beantworten.

Wir würden deshalb dazu raten, den o.g. Patienten/Patientin noch einmal zu einer Kontroll-Endoskopie mit Biopsien an der Cardia vorzustellen. Ein ähnlich lautendes Schreiben wird auch Ihr Patient bzw. Ihre Patientin in den nächsten Tagen von uns erhalten. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Anhang 4: Fragebogen zu Refluxbeschwerden und Medikation

Fragebogen..... -	Datum:.....200....
-------------------------	--------------------

Leiden Sie an Sodbrennen Ja r Nein r
Erbrechen Sie gelegentlich unverdaute Speisen? Ja r Nein r

F Falls Sie bei einer Frage „**Ja**“ angekreuzt haben, bitten wir Sie die folgenden Fragen noch zu beantworten:

F Falls **Nein** : bitte mit letzter Frage auf dieser Seite fortfahren

... treten die Beschwerden regelmäßig auf ? Ja r Nein r
... wie häufig ?

- etwa bis mal pro Tag
- etwa bis mal pro Woche
- etwa bis mal pro Monat

... wie lange bestehen die Beschwerden schon ?
seit etwa Tagen
seit etwa Wochen
seit etwa Monaten
seit etwa Jahren

... nehmen oder nahmen Sie in den letzten 3 Monaten eines der folgenden Medikamente ein ?

„starke Säureblocker“ wie z.B. Agopton, Rifun, Pantozol oder Antra ?

- Ja r Nein r
- etwa bis mal pro Tag
- etwa bis mal pro Woche
- etwa bis mal pro Monat

„andere Säureblocker“ wie z.B. Ranitidin (Zantic, Sostril), Cimetidin, Pepdul ?

- Ja r Nein r
- etwa bis mal pro Tag
- etwa bis mal pro Woche
- etwa bis mal pro Monat

Antazida wie z.B. Maaloxan, Riopan, Gelusil Ja r Nein r
Paspertin, Metoclopramid, Gastrosil oder Propulsin ? Ja r Nein r

Anhang 5: Standardisiertes Endoskopie-Protokoll

Pat.-Nummer: -

Datum:.....200....

ý **Bei unauffälliger Cardia:**

Entnahme von **4 Biopsien** aus dem distalen Ösophagus (unmittelbar distal der SH-Grenze, bei „Zungen“ aus deren proximalsten Bereich) und zwei Biopsien aus der Cardia

Bei Barrett-Verdacht oder Barrett-Follow-up:

Stufen-PE (2 cm Abstand, 4 Quadranten, pro Stufe ein Patho-Gefäß) incl. Zungen und zwei Biopsien aus der Cardia

ý ***Dokumentation nach Endoskopie:***

Grad der Refluxösophagitis nach Savary &M. 0 - 1a - 1b - 2a - 2b - 3 - 4

Hernie bzw. klaffende Cardia in Inversion Ja - Nein - Fraglich

Liegt ein Barrett-Ösophagus vor ? long-Barrett - short-Barrett“ - Nein - Fraglich

Beim Einführen und beim Zurückziehen des Endoskops sind zu beschreiben:

	Einführen	Zurückziehen
Lokalisation der prox. Schleimhautgrenze in „cm“ ab Zahnreihe
(F zungenförmiger Schleimhautausläufer ? Ja - Nein)		
falls Ja : Lokalisation der distalen Grenze in „cm“
Abstand zwischen Zahnreihe und dem proximalsten Ende der Cardiafalten in „cm“
Abstand zwischen Zahnreihe und dem Zwerchfelldurchtritt (= Erweiterung des Ösophaguslumens nach distal) in „cm“

Verzeichnis der Abkürzungen

CagA	Zytotoxin-assoziiertes Antigen
GöÜ	Gastroösophagealer Übergang
H. pylori	Helicobacter pylori
IM	Intestinale Metaplasie
m	männlich
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonenpumpenhemmer
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1a.: histopathologisches Präparat eines spezialisierten intestinalen Epithels am gastroösophagealen Übergang (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)

Abbildung 1b.: endoskopischer Aspekt eines Barrett-Ösophagus

Abbildung 2.: Einteilung der Patienten in Gruppen

Abbildung 3.: Anamnesedaten 1998/99

Abbildung 4.: Anzahl der Refluxösophagitiden nach Grad (Savary&Miller) 1998/99

Abbildung 5a.: Anzahl der Hiatushernien 1998/99 insgesamt

Abbildung 5b.: Anzahl der Hiatushernien 1998/99 aufgeteilt nach Gruppen

Abbildung 6.: Nachweis von H. pylori 1998/99 aufgeteilt nach Gruppen

Abbildung 7.: Anamnesedaten der Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen

Abbildung 8.: endoskopischer Barrett-Ösophagus-Befund der Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen

Abbildung 9a.: Anzahl der Refluxösophagitiden bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen nach Grad (Savary&Miller)

Abbildung 9b.: Anzahl der Refluxösophagitiden bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen nach Grad (Savary&Miller) und endoskopischem bzw. histologischem Barrett-Befund

Abbildung 10a.: Anzahl der Hiatushernien bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen insgesamt

Abbildung 10b.: Anzahl der Hiatushernien bei den Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen aufgeteilt nach den jeweiligen Befunden

Abbildung 11: H. pylori-Status der Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen

Abbildung 12: endoskopische (Barrett-Ösophagus) und histologische Befunde (Becherzellen) zum Zeitpunkt der initialen bzw. der Follow-up-Untersuchungen

Abbildung 13: histopathologische Alcianblau-gefärbte Präparate eines fälschlicherweise als Barrett-Metaplasie beschriebenen Alcianblau-positiven Epithels (Pfeil) ohne Becherzellen (a.) sowie einer inkompletten intestinalen Metaplasie mit Becherzellen (Pfeil) am gastroösophagealen Übergang mit angrenzendem Plattenepithel (b.)

Tabelle 1: endoskopische Überwachungsstrategie (nach Sampliner 2002 [52])

Tabelle 2: Gründe für fehlende Follow-up-Untersuchungen

Tabelle 3: Anzahl der in das jeweilige Follow-up eingegangenen Patienten

Tabelle 4: Korrelation Endoskopie – Histologie der Follow-up-Untersuchungen

Tabelle 5: Übereinstimmung zwischen den zuständigen Pathologen der jeweiligen Praxis bzw. Klinik und dem Referenzpathologen bezüglich des Nachweises einer intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang (aufgeteilt nach initialer Untersuchung und Follow-up-Untersuchung)

Dankvermerk

Bedanken möchte ich mich bei den Ärzten und dem Assistenzpersonal der Endoskopieabteilungen beteiligter vier Kliniken, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. Drs. h.c. M. Classen, Herrn Prof. Dr. med. W. Heldwein, Herrn Prof. Dr. med. W. Schmitt und Herrn Prof. Dr. med. W. Schepp für die Ermöglichung dieser Studie.

Dank gilt auch den niedergelassenen Gastroenterologen Herrn Dr. med. B. Birkner, Herrn Dr. med. W. Schattke, Herrn Dr. med. M. Henke, Herrn Dr. med. M. Strauch, Herrn Dr. med. W. Höchter, Herrn Dr. med. J. Weingart, Herrn Dr. med. P. Janetschek sowie deren Angestellte für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit.

Den Pathologen Herrn Prof. Dr. med. B. Kaduk, Herrn Prof. Dr. med. A. Nerlich, Herrn Dr. med. E. Keiditzsch, Herrn Dr. med. H. Pitzl, Herrn Prof. Dr. med. H. Höfler und Herrn Prof. Dr. med. U. Löhrs danke ich für die Bereitstellung der histologischen Präparate.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. A. Meining, Herrn Dr. med. R. Ott und Herrn Prof. Dr. med. T. Rösch für deren hervorragende Betreuung und Hilfe, sowie Herrn Dr. med. J. Reichenberger und Frau PD Dr. med. I. Becker für die freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Stefan Hahn

Geburtsdatum: 10.06.1976

Geburtsort: München

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1982-1986 Grundschule an der Wittelsbacherstraße Germering

1986-1987 Hauptschule an der Wittelsbacherstraße Germering

1987-1996 Carl-Spitzweg-Gymnasium Unterpfaffenhofen

1996 Abitur

Januar 1997 Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizieranwärter

Hochschulbildung:

1997-1999 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg

September 1999 Ärztliche Vorprüfung

1999-2003 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München

August 2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

September 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2002-2003 Praktisches Jahr

Dermatologie: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie am Biederstein-TU München

Innere Medizin: Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen

Chirurgie: Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen

Oktober 2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung