

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

**Die Entwicklung des malignen Barrett-Ösophagus
anhand von Langzeitverlaufskontrollen
von 1438 Patienten**

Jonas J. Meier

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. Priv.-Doz. Dr. A. G. Meining
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 25.04.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.

meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Historischer Überblick	5
1.1.1. Der Begriff „Barrett-Ösophagus“	5
1.2. Definition und Diagnose des Barrett-Ösophagus	6
1.3. Pathogenese und Pathophysiologie	9
1.3.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit	9
1.3.2. Barrett-Metaplasie	10
1.3.3. Intraepitheliale Neoplasie und Adenokarzinom	13
1.4. Management	16
1.4.1. Therapie	16
1.4.1.1. Medikamentöse Therapie	16
1.4.1.2. Antirefluxchirurgie	17
1.4.1.3. Ablative Therapie	18
1.4.1.4. Chemoprävention	19
1.4.2. Screening	19
1.4.3. Überwachung	21
2. Problemstellung	25
3. Methodik	26
3.1. Patientendaten	26
3.2. Definition des „malignen Barrett-Ösophagus“	27
3.3. Statistische Analysen	27

4. Ergebnisse	28
4.1. Anzahl von Endoskopien bei nicht-neoplastischem BE und LG-IN	28
4.2. Maligne Progression zu HG-IN oder Karzinom	28
4.3. Analyse mit dem Kaplan-Meier-Modell	31
5. Diskussion	34
Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis	43
Verzeichnis der Abkürzungen	53
Lebenslauf	55

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

1.1.1. Der Begriff „Barrett-Ösophagus“

Im Jahre 1950 beschrieb der Londoner Chirurg Norman Barrett erstmals den Zustand, der heute seinen Namen trägt: den sogenannten Barrett-Ösophagus (BE).⁴ Er glaubte damals, einen kurz angelegten Ösophagus und einen intrathorakalen Magen zu beobachten.⁴ Drei Jahre später konnte Philip Allison anhand von Ösophagektomie-Präparaten überzeugend darlegen, dass es sich dabei in Wirklichkeit um tubulären Ösophagus handelte, der mit Zylinderepithel ausgekleidet war.¹ Dies konnte 1963 von Cohen *et al.* bestätigt werden. Sie wiesen an der Grenze zwischen ösophagealem Platten- und Zylinderepithel eine kontinuierliche Peristaltik nach.¹⁹

Seither setzt sich die Wissenschaft zunehmend mit dem Barrett-Ösophagus auseinander, und inzwischen hat er sich in der gastroenterologischen Praxis und Forschung fest etabliert.

Heute, über 50 Jahre nach seiner Erstbeschreibung wird der Barrett-Ösophagus als eine Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) verstanden, bei der metaplastisches Epithel vom intestinalen Typ, welches Schleim produzierende und charakteristisch anfärbbare Becherzellen enthält, normales Plattenepithel des distalen Ösophagus ersetzt.¹²⁹

Darüber hinaus gilt der Barrett-Ösophagus heute als prämaligener Zustand für die meisten Adenokarzinome der Speiseröhre.^{12,54,113} Dabei handelt es sich um Karzinome, deren Inzidenz unter hellhäutigen Männern seit Mitte der 70er Jahre um über 350% gestiegen ist.³² Obwohl die Prävalenz dieser Karzinome im Vergleich zu anderen Karzinomen niedrig ist, steigt das Malignitätsrisiko bei Personen mit häufigem Sodbrennen (mehr als dreimal pro Woche oder über mehr als 20 Jahre) auf das etwa 45-fache an.⁶⁹ Bei geschätzten 20% der Bevölkerung mit regelmäßiger Refluxsymptomatik⁷² wird dies zu einem wichtigen Krankheitsprozess. Heute wird fast jeder Aspekt des Barrett-Ösophagus kontrovers und heftig diskutiert,²⁸ inklusive Definition,¹⁶ Pathophysiologie,¹¹⁵ Prävalenz,¹⁰² Signifikanz,¹²² Behandlung¹¹⁴ und Nutzen von Screening und Überwachung.³⁵ Dementsprechend wirft das Management von Patienten mit Verdacht auf oder nachgewiesenem Barrett-Ösophagus für den behandelnden

Gastroenterologen eine Reihe von Problemen auf, z.B. welche Behandlungsoption die beste ist, ob, und wenn ja, welche Patienten zu screenen sind, oder ob, und wenn ja, wer (und wie) nachkontrolliert werden soll.

1.2. Definition und Diagnose des Barrett-Ösophagus

Die Definition des Barrett-Ösophagus hat sich über die letzten drei Jahrzehnte hinweg entwickelt. Vorgeschlagene Definitionen beinhalteten die direkte Beobachtung von „ausgedehnter Zylinderepithelmetaplasie“ im Jahre 1975,⁸⁰ eine Kombination aus endoskopischen, histologischen und manometrischen Kriterien (1987)¹³³ und, erst kürzlich, eine Kombination aus endoskopischen und histologischen Kriterien, bestehend aus abnormal erscheinender Auskleidung des distalen Ösophagus (endoskopischer Barrett-Ösophagus, *siehe Abbildung 1*) und dem histologischen Nachweis einer intestinalen Metaplasie (bestätigter/histologischer Barrett-Ösophagus, *siehe Abbildung 2*).⁹⁸

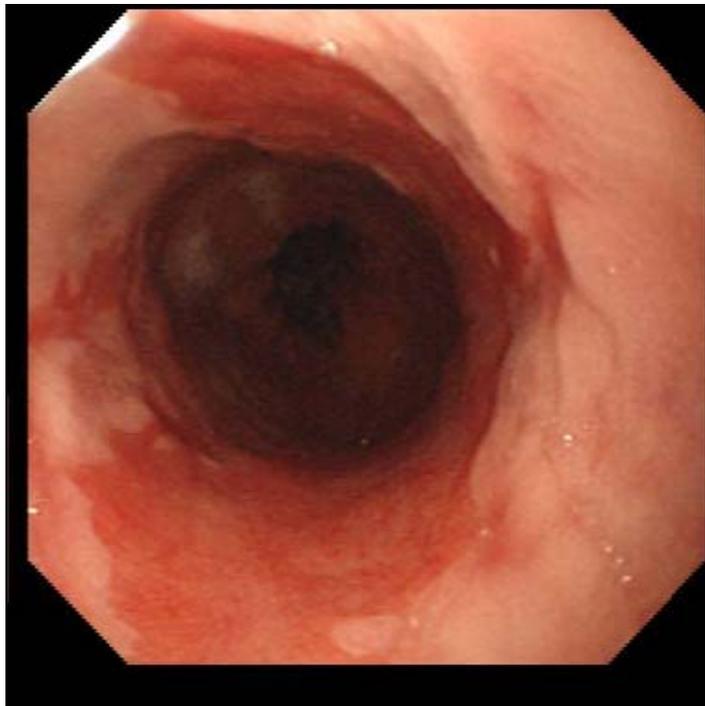


Abbildung 1: Endoskopischer Aspekt eines Barrett-Ösophagus mit typischen lachsfarbenen Schleimhautausläufern

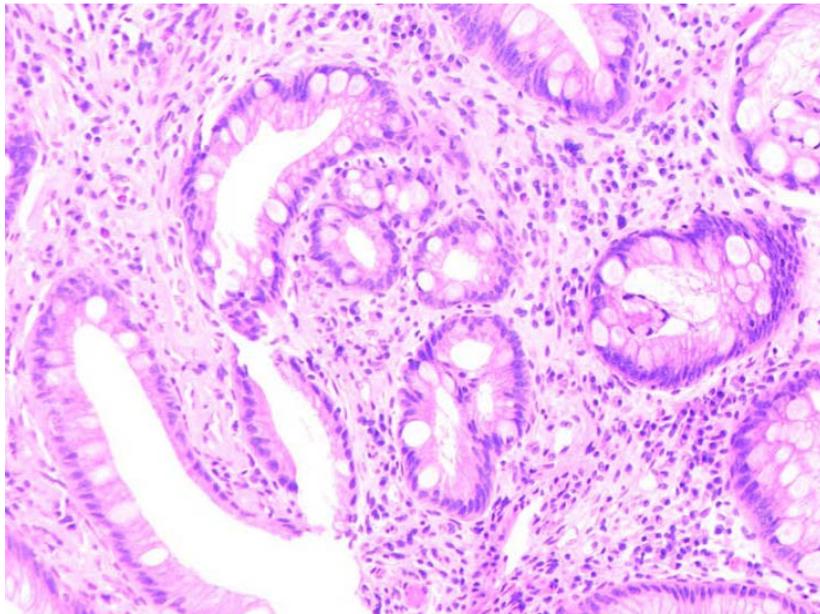


Abbildung 2: Histopathologisches Präparat intestinaler Metaplasie des distalen Ösophagus mit zahlreichen Becherzellen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)

Da der Barrett-Ösophagus erwiesenermaßen mit erhöhtem Risiko für ein ösophageales Adenokarzinom behaftet ist,^{54,113,32} spielt seine Definition eine wichtige Rolle. Das Ziel dabei ist die Erstellung einer anwendbaren, akzeptierten und standardisierten Methode zur Identifikation dieses prämaligen Zustands.^{127,128} Die momentan praktikabelste Definition des BE formulierte Sampliner 1998 im American Journal of Gastroenterology:

Die Diagnose des Barrett-Ösophagus ist gesichert, wenn der Übergang von Platten- zu Zylinderepithel (Z-Linie) nach proximal vom gastroösophagealen Übergang verschoben ist, und wenn intestinale Metaplasie, charakterisiert durch muzinhaltige Becherzellen, nach Biopsieentnahme histologisch nachgewiesen werden kann.⁹⁷

Dies ist jedoch leichter gesagt als getan. Denn das Dilemma des Endoskopikers besteht in der Festlegung auf eindeutige anatomische Orientierungspunkte, die den tubulären Ösophagus von der Kardia des Magens abgrenzen. Da es entscheidend ist, nur verdächtige Mukosabezirke proximal des gastroösophagealen Übergangs zu biopsieren, ist ein solcher Orientierungspunkt von großer Wichtigkeit. Anfärbungen mit Lugol'scher Lösung, Toluidinblau, Indigokarmin und Methylenblau wurden erprobt, um die Identifizierung des

Übergangs zu erleichtern und/oder hervorzuheben.^{107,13,21,88} Jedoch haben sich diese Methoden nicht weit verbreitet und sind gegenwärtig nicht Standard der Praxis. Sinnvoller erscheint es, den Orientierungspunkt zu verwenden, den 1987 McClave und Kollegen vorgeschlagen haben.⁷⁵ Sie definierten das Ende des tubulären Ösophagus als den Punkt am proximalen Ende der Magenfalten, zu sehen in dekomprimiertem Magen und Ösophagus. Zylinderepithel oberhalb dieses Punktes sollte zu Biopsien herangezogen werden, Gewebe unterhalb dieses Punktes jedoch nicht, da die meisten Forscher auf diesem Gebiet glauben, dass intestinale Metaplasie der Kardie eher ein Zustand ist, der mit einer Infektion durch *Helicobacter pylori* zusammenhängt als mit GERD, und dass dieser nicht zu Krebs fortzuschreiten scheint.¹⁰⁹

Eine angemessene histopathologische Diagnose ist daher von einer sorgfältigen Identifizierung dieses Orientierungspunktes vor Biopsieentnahme abhängig. Sorgfalt ist hierbei umso mehr geboten, da es aufgrund der dynamischen Verhältnisse, einer Hiatushernie oder Entzündung problematisch sein kann, die genaue Grenze zwischen Ösophagus und Magen endoskopisch auszumachen.

Sampliners Definition wird momentan favorisiert, denn sie kombiniert die primären endoskopischen und histologischen Eigenschaften, die normalerweise mit erhöhtem Krebsrisiko einhergehen,¹¹ und legt einheitliche Orientierungspunkte fest, mit deren Hilfe eine endoskopische Lokalisation des gastroösophagealen Übergangs und Messung der Z-Linien-Verschiebung relativ gut reproduzierbar werden.

Histologische Voraussetzung für die Diagnose „Barrett-Ösophagus“ ist die Anwesenheit von intestinaler Metaplasie. Deren Nachweis erfordert multiple gezielte Biopsien von abnormal erscheinender Ösophaguskosa, da intestinale Metaplasie nicht gleichmäßig verteilt ist.¹⁷ Es hat sich gezeigt, dass selbst bei Patienten mit langen Barrettsegmenten in über 20% der Fälle keine intestinale Metaplasie nachgewiesen werden kann, wenn bei Endoskopie nur ein Probensatz entnommen wird.^{64,17,60} Daher sollten innerhalb eines auf ösophageale intestinale Metaplasie verdächtigen Segments stets multiple Biopsien entnommen werden,¹⁷ und zwar unter Verwendung eines 4-Quadrantenbiopsie-Protokolls alle 2 cm.⁷¹

Um die Gefahr von Stichprobenfehlern zu verringern, wurden nicht-biopsische endoskopische Verfahren wie Chromo- und Vergrößerungsendoskopie entwickelt, die mit Hilfe von Farbstoffen metaplastische Bezirke selektiv darstellen bzw. durch mehrfache Vergrößerung

mukosale Details hervorheben und so eine Identifizierung metaplastischer Bezirke erleichtern sollen. Allerdings konnte ein klinischer Nutzen dieser Techniken noch nicht nachgewiesen werden. Einer prospektiven Studie von Meining *et al.* zufolge sind die Kriterien zur Identifikation intestinaler Metaplasie mit Hilfe der Vergrößerungsendoskopie stark vom Untersucher abhängig. Darüber hinaus ergab die Verwendung von Färbetechniken keine signifikant erhöhte Ausbeute im Nachweis intestinaler Metaplasie.⁷⁶

1.3. Pathogenese und Pathophysiologie

1.3.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist Folge eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes und äußert sich in Ösophagitis und/oder subjektiven ösophagealen Beschwerden. Hier dominieren zwei klassische und sehr spezifische Symptome: Sodbrennen, welches durch Bücken, Liegen, Nahrungsaufnahme, Alkoholkonsum, Rauchen, physische und psychische Belastungen und Medikamente ausgelöst oder verstärkt wird, und Regurgitation von Magensäure. Zeigt ein Patient nur diese beiden Symptome ohne weitere Beschwerden, so kann die Diagnose allein aufgrund der Anamnese gestellt werden.⁶⁵ Epidemiologischen Studien zufolge klagen fast 20% der erwachsenen Bevölkerung regelmäßig über Sodbrennen und/oder Regurgitation von Magensäure.⁷²

In der Pathogenese der Refluxkrankheit spielt die Inkompetenz des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) die wichtigste Rolle. Normalerweise bildet der UÖS eine Druckbarriere zwischen Magen und Ösophagus. Dabei ist der Ruhedruck im UÖS 10-25 mm Hg höher als der intragastrale Druck. Nur während des Schluckens kommt es zu einer kurzen reflektorischen Erschlaffung des UÖS.

Bei der Refluxkrankheit kommt es zu so genannten transienten Relaxationen des UÖS, d.h. der Sphinkter erschlafft zu einem Zeitpunkt außerhalb eines Schluckaktes und lässt dann einen gastroösophagealen Reflux zu.^{57,33} Ein erhöhter intraabdomineller Druck, der den myogenen Sphinkterdruck überwindet und so einen Reflux ermöglicht, fördert die Sphinkterinkompetenz bei Refluxpatienten zusätzlich. Umso mehr, je geringer der Druck im UÖS ist.

Ein weiterer begünstigender Faktor für die Sphinkterinkompetenz scheint das Vorliegen einer axialen Hiatushernie zu sein, die nach klinischer Erfahrung bei den meisten Refluxpatienten darstellbar ist. Aus einer Studie von M.G. Patti *et al.* geht hervor, dass größere Hiatushernien mit einer schwächeren Funktion des UÖS und einer größeren Refluxmenge einhergehen, und dass die Herniengröße mit dem Ausmaß einer Refluxösophagitis positiv korreliert.⁸⁵

Einige Patienten zeigen außerdem tertiäre, nichtperistaltische Kontraktionen im unteren Ösophagus, die im Gegensatz zu den gerichteten, peristaltischen Kontraktionen im gesunden Ösophagus dessen Selbstreinigungsfunktion verzögern oder ganz aufheben.³¹

Sphinkterinsuffizienz und abnorme Kontraktionen führen zu einer verlängerten Kontaktzeit zwischen aggressivem, HCl-haltigem Refluat und Ösophagusschleimhaut, wodurch es zu einer Schädigung der Ösophaguskosa und damit als fakultative Folge des pathologischen Refluxes zur Refluxösophagitis kommen kann, deren Schweregrad mit dem der Säureeinwirkung positiv korreliert.²⁷ Mikroskopisch besteht die Refluxösophagitis in einer entzündlichen Infiltration der Lamina propria mit Granulozyten, makroskopisch sind Epitheldefekte, Erosionen, lineare Nekrosen und Ulzera typische Refluxfolgen.

Einer Studie von 1998 zufolge liegt in 90 % der Fälle von Refluxkrankheit eine milde Form vor, die von häufigen Sphinkterrelaxationen und geringgradiger Ösophagitis gekennzeichnet ist. In 10 % der Fälle kommt es jedoch zu einem schwereren Verlauf, der durch einen erniedrigten Sphinktertonus und eine gleichzeitig bestehende große Hiatushernie hervorgerufen wird. Hier treten stärker ausgeprägte Ösophagiden auf, mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus.³¹

1.3.2. Barrett-Metaplasie

Es wird angenommen, dass der Barrett-Ösophagus eine Folge der chronischen Refluxkrankheit ist. 5-15% der Patienten mit chronischer Refluxkrankheit scheinen einen Barrett-Ösophagus zu beherbergen.^{22,133,26} Allerdings ist unklar, warum einige Patienten mit schwerer und rekurrender erosiver Ösophagitis nie einen Barrett-Ösophagus entwickeln, während andere mit relativ wenigen Symptomen und wenig oder gar keiner Begleitentzündung bei oberer Endoskopie lange Segmente einer neoplastischen Veränderung entwickeln. Es wurde diskutiert, ob eine genetische Disposition für die Entwicklung eines

Barrett-Ösophagus notwendige Voraussetzung für diese Krankheit sein könnte. Allerdings sind bis heute ein Barrett-Gen oder -Gene schwer auszumachen. Mehrere Gruppen haben versucht, die Vererbbarkeit des Barrett-Ösophagus als vermuteten Hinweis auf eine genetische Komponente der Krankheit zu untersuchen. Kohortenstudien von Familien haben gezeigt, dass der Barrett-Ösophagus in Familiengruppen häufiger auftritt als es bei zufälliger Verteilung zu erwarten wäre.¹⁴ Wenn es allerdings ein „Barrett-Gen“ gibt, muss die Penetranz des Phänotyps niedrig sein, da die meisten erstgradigen Verwandten von Barrett-Patienten selbst keinen Barrett-Ösophagus haben.⁹⁴

Generell ist bekannt, dass Patienten mit Barrett-Ösophagus im Vergleich zu GERD-Patienten ohne Barrett-Ösophagus verminderte Drücke des unteren ösophagealen Sphinkters zeigen,¹⁸ eine erhöhte Prävalenz ösophagealer Motilitätsstörungen¹¹⁸ (verstärkte peristaltische Dysfunktion oder ineffektive Peristaltik) und üblicherweise damit einhergehender schwerer Ösophagitis, und eine im Vergleich zu GERD-Patienten ohne Barrett-Ösophagus erhöhte ösophageale Säureexposition aufweisen.⁴⁸ Diese Zunahme der ösophagealen Säureexposition ist das Ergebnis längerer Expositionszeit bei einem pH von weniger als 4 und einer längeren Refluxdauer beim liegenden Patienten.⁴⁸ Der Anstieg ösophagealer Säureexposition (vor allem Nachts) steht vermutlich in Zusammenhang mit der mechanischen Dysfunktion des unteren Ösophagussphinkters und der verstärkten Motilitätsstörung.

Zudem ist die Ösophagusschleimhaut von Barrett-Trägern im Vergleich zu Kontrollen, GERD-Patienten ohne Ösophagitis und GERD-Patienten mit „nur“ erosiver Ösophagitis verstärkt Gallensäuren ausgesetzt. Dies wird deutlich anhand einer Studie von Vaezi und Richter,¹²¹ die bei zunehmendem Schweregrad einer Refluxkrankheit einen Anstieg der Gesamtexposition gegenüber Magensäure und Gallenflüssigkeit verzeichneten. Es ist anzumerken, dass, obwohl die Exposition gegenüber Galle bei der Pathogenese des Barrett-Ösophagus eine wichtige Rolle spielen könnte, die Eliminierung von Galle (wie z.B. mit Hilfe der Antirefluxchirurgie) gegenüber alleiniger Säuresuppressionstherapie offensichtlich keinen Gesamteinfluss auf die Langzeittherapie ausübt.

Wie bereits erwähnt, ist der Barrett-Ösophagus gekennzeichnet durch metaplastische Umwandlung normalen Plattenepithels des distalen Ösophagus in ein sogenanntes „intestinalisiertes“, einschichtiges Zylinderepithel, welches charakteristischerweise Becher-

zellen enthält (inkomplette intestinale Metaplasie).⁸⁶ Nach Stolte wird die intestinale Metaplasie in 3 Typen unterteilt:⁷⁴

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

Eine komplette intestinale Metaplasie der Kardial- oder normalen oder entzündlich veränderten Kardial-, Fundus- oder Korpuschleimhaut wird nicht als Barrett-Mukosa klassifiziert.

Es gibt signifikante Hinweise darauf, dass die Entwicklung des Barrett-Ösophagus in zwei Schritten abläuft. Der metaplastische Prozess am gastroösophagealen Übergang beginnt wahrscheinlich mit der Umwandlung von Plattenepithel des distalen Ösophagus in Epithel vom Kardial-Typ, welches bisher am gastroösophagealen Übergang als Normalbefund angesehen wurde.^{82,25} Dieser Vorgang ist vermutlich eine Folge der Säureexposition des Plattenepithels des unteren Ösophagus, wie sie vor allem nach Mahlzeiten auftritt, ein Phänomen, welches erst kürzlich in einer Studie aus Glasgow nachgewiesen werden konnte.⁴⁷

Einige recht unterschiedliche Beobachtungen lassen von einer Barrett-Entwicklung in zwei Schritten ausgehen:

Erstens ist Epithel vom Kardial-Typ bei etwa 25% der Erwachsenen, die eine obere Endoskopie erhalten, am direkten Übergang von Fundus- zu Plattenepithel nicht vorhanden, des Weiteren nimmt die Segmentlänge von Kardial-Epithel am gastroösophagealen Übergang mit dem Alter zu, und dieses Epithel vom Kardial-Typ ist, sofern vorhanden, fast immer entzündet.⁸²

Zweitens nimmt die Länge von Kardial-Epithel oberhalb des gastroösophagealen Übergangs mit einem Anstieg des GERD-Schweregrades zu.²⁵

Drittens, es wurde gut dokumentiert, dass sich oberhalb neu geschaffener Anastomosen von Fundus- und Plattenepithel bei Patienten nach Ösophagogastrektomie und Mageninterposition Epithel vom Kardial-Typ entwickelt (wie auch Barrett-Schleimhaut).

Zusammengenommen unterstützen diese Beobachtungen sehr die Ansicht, dass der primäre metaplastische Prozess nicht die Entwicklung von Barrett-Mukosa, sondern die eines Vorläuferepithels, nämlich des bisher als normal eingestuften Epithels vom Kardia-Typ, ist.

Der zweite Schritt besteht dann in der intestinalen „Prägung“ dieses zugrundeliegenden Kardia-Epithels. Faktoren, die zur Entwicklung intestinaler Metaplasie in einem von Zylinderepithel ausgekleideten Segment prädisponieren, werden langsam bekannt und schließen

1. die Dauer der Refluxkrankheit und
2. die Anwesenheit duodенaler Bestandteile im Refluat

ein, wobei wahrscheinlich die Unterbrechung der anatomischen gastroösophagealen Grenze die Länge und das Ausmaß des intestinalisierten Segmentes bestimmt.

Wo genau die Vorläuferzellen, die zu einem Barrett-Ösophagus führen, entstehen wird noch diskutiert.

Studien, bei denen Zellmarker verwendet wurden, legen nahe, dass der Barrett-Ösophagus aus pluripotenten Vorläuferzellen, die im Ösophagus gefunden werden und sich in Anwesenheit eines sauren Milieus zu Zylinderepithel umwandeln, entsteht.^{6,110} Eine neuere Arbeit von Sarosi *et al.*⁹⁹ unterstützt allerdings ein anderes Modell: Anhand von Ratten konnte diese Gruppe zeigen, dass die Vorläuferzellen des Barrett-Ösophagus im Knochenmark der Tiere entstanden. Der Mechanismus, wie sich diese Zellen differenzieren und die Faktoren, die zu einer Ausbreitung von Zylinder- anstatt Plattenepithel führen, sind noch immer weitgehend unbekannt.

1.3.3. Intraepitheliale Neoplasie und Adenokarzinom

Der Barrett-Ösophagus ist bekannt als prämaligne Kondition, welche das Potential hat, sich zu einem Adenokarzinom zu entwickeln.^{54,113,32} Die Inzidenz dieses Tumors ist seit Mitte der 70er Jahre stark angestiegen, vor allem unter hellhäutigen Männern; Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 20%.⁴⁴ Allerdings haben neuere epidemiologische Studien das Karzinomrisiko für Barrett-Patienten mit annähernd 0,5% pro Jahr und Patient viel niedriger eingestuft als bisher angenommen.^{103,83} Obwohl Faktoren wie längere Dauer, höhere Frequenz und eventuell ein erhöhter Schweregrad von Refluxsymptomen mit einem erhöhtem

Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms assoziiert sind,⁹⁸ ist es schwierig, jene Barrett-Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für maligne Progression zu identifizieren. Als zusätzliche Risikofaktoren gelten die Anwesenheit einer großen Hiatushernie (>3-5 cm),¹⁰⁴ ein Body-Mass-Index von mehr als 30 Kg/m²,⁶⁸ die Anwesenheit von Dysplasie bei initialer Endoskopie¹³⁰ und eventuell die Abwesenheit von *Helicobacter pylori*. Einige Studien legen nahe, dass eine Infektion mit dem cagA-Stamm von *Helicobacter pylori* eventuell vor der Progression eines Barrett-Ösophagus zu Dysplasie und Adenokarzinom schützt.^{104,124}

Es wird angenommen, dass sich der Barrett-Ösophagus schrittweise von einer intestinalen Metaplasie über Sequenzen von Low-grade-Dysplasie und High-grade-Dysplasie hin zum Adenokarzinom entwickelt, wobei der zeitliche Verlauf solch einer Progression hochvariabel ist. An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass sich die bisherige Einteilung in Dysplasiegrade als problematisch erwiesen hat: Bei der diagnostischen Differenzierung von reaktiven Veränderungen, Dysplasien und hochdifferenzierten Adenokarzinomen in biopsiertem Material aus dem Gastrointestinaltrakt haben sich zwischen japanischen und westlichen Pathologen beträchtliche Unterschiede gezeigt. Läsionen, die von den meisten westlichen Pathologen als Dysplasie eingestuft wurden, galten in Japan oft als Adenokarzinome. Ein Vergleich von Diagnosen, die auf Biopsien beruhten mit solchen, die anhand resezierter Mukosa gestellt wurden, enthüllte eine nennenswerte diagnostische Unerfahrenheit bei einem Teil der westlichen Pathologen mit signifikanten Unterschieden zwischen ihren Diagnosen, die auf Biopsien basierten und denen, die nach Mukosaresektion gestellt wurden. Vor diesem Hintergrund wurde 1998 anlässlich des Weltkongresses der Gastroenterologen in Wien eine neue Klassifikation von epithelialen Neoplasien des Gastrointestinaltrakts entworfen.¹⁰⁰ Durch Zusammenlegung der Diagnosen „High-grade-Dysplasie“, „Carcinoma in situ“ und „Verdacht auf invasives Karzinom“ in eine einzige Kategorie „nichtinvasive High-grade-Neoplasie“ sollten im Wesentlichen die diagnostischen Diskrepanzen zwischen westlichen und japanischen Pathologen ausgeschaltet werden. Nach Einführung der Vienna-Klassifikation¹⁰⁰ veröffentlichte auch die WHO eine neue Klassifikation von Neoplasien des Gastrointestinaltrakts, in welcher der Begriff „Dysplasie“ durch „intraepitheliale Neoplasie“ (IN) ersetzt wurde. Infolgedessen wurde die Vienna-

Klassifikation entsprechend angepasst. Nach der überarbeiteten Vienna-Klassifikation werden nun die prämaligen ösophagogastralen Läsionen histopathologisch in die zwei Gruppen „low-grade intraepitheliale Neoplasie“ (LG-IN) und „high-grade intraepitheliale Neoplasie“ (HG-IN) eingeteilt.⁷⁰

Zellbiologisch zeichnet sich der Metaplasie-IN-Karzinom-Prozess durch eine zunehmende Proliferationsrate, Differenzierungsverlust, die Expression von Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmolekülen sowie durch abnormale Apoptose aus. Ruhende, nicht-neoplastische Barrett-Mukosa zeigt erhöhte Proliferationsindizes⁵⁸ und exprimiert sowohl eine induzierbare Nitrat-Oxid-Synthetase¹³² (iNOS) als auch Cyclooxygenase-2 (COX-2).¹¹¹ Wenn der metaplastisch-neoplastische Prozess fortschreitet, rufen epigenetische Veränderungen eine gesteigerte Expression einiger Genprodukte inklusive epidermaler Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren hervor und verursachen so eine genetische Instabilität und histologisch erkennbare zelluläre Veränderungen, die charakteristisch für intraepitheliale Neoplasie sind.⁴⁶ Schließlich verhindern der Verlust von Regulatorgenen wie p53 und Cadherin/Catenin-Komplexe eine Apoptose, was zum Karzinom und zu einer Gewebsinvasion führt.^{67,3}

Weiterhin wurden im Rahmen der Metaplasie-IN-Karzinom-Sequenz chromosomale Verluste,⁹³ DNA-Mutationen und Genstilllegungen durch DNA-Methylierung⁶⁶ beschrieben. Inzwischen können diese molekularen Prozesse nicht nur identifiziert sondern auch quantifiziert werden, was genauere Diagnosen, präziseres Staging und neue Behandlungsoptionen ermöglicht. Mit dem Wissen über die molekularen Abläufe eröffnen sich klinische Anwendungen wie Chemoprävention,⁸ molekulares Staging und biomarkergebundene Vorhersagen bezüglich eines erhöhten Risikos für eine neoplastische Progression der Krankheit.⁹² Jede dieser Anwendungen wird derzeit klinisch erprobt. So laufen gerade Versuche der Chemoprävention mit Aspirin und/oder selektiven COX-2-Hemmern, da man annimmt, dass die Cyclooxygenase-2 eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation spielt und eine (schrittweise zunehmende) Überexpression dieses Enzyms in allen Sequenzen von Metaplasie, IN und Adenokarzinom beobachtet werden kann.⁷⁹ Ob der Anstieg von Cyclooxygenase-2 auf eine erhöhte Säure- und/oder Gallenexposition zurückzuführen ist oder ein De-novo-Phänomen im Barrett-Gewebe darstellt, ist noch nicht klar. Dennoch hat die Fähigkeit, dieses Enzym zu supprimieren zu einem Interesse an der Verwendung von Inhibitoren dieses Enzyms zur Vermeidung eines Adenokarzinoms bei

Barrett-Patienten geführt. Fall-Kontroll-Studien haben gezeigt, dass Patienten, die nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Aspirin einnehmen, ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms haben.⁴¹

1.4. Management

1.4.1. Therapie

Es gibt vier Therapieziele für Barrett-Patienten, und diese sollten sowohl für die operative als auch für die nichtoperative Behandlung gelten:

1. Gewährleistung langfristiger Symptomlinderung
2. Abheilung refluxinduzierter Schädigung von Ösophagasmukosa, inklusive Strikturbildung
3. Vermeidung einer Progression zu fortgeschrittener Mukosaschädigung, intraepithelialer Neoplasie oder Karzinom
4. Induktion einer Regression von intraepithelialer Neoplasie zu intestinaler Metaplasie oder von intestinaler Metaplasie zu nicht-intestinalisiertem Zylinderepithel

Wie diese Ziele am besten zu realisieren sind, wird allerdings noch diskutiert. Vor allem auf lange Sicht ist eine erfolgreiche Behandlung des Barrett-Ösophagus schwierig.

1.4.1.1. Medikamentöse Therapie

Angemessene Säuresuppression bei Patienten mit Barrett-Ösophagus bleibt ein therapeutisches Dilemma. Zwar können Protonenpumpenhemmer und H₂-Blocker bei Barrett-Patienten die Symptome kontrollieren und Ösophagitiden abklingen lassen. Allerdings führen sie, selbst in hohen Dosen, entweder zu keiner Regression von Barrett-Epithel oder nur zu einer mäßigen Regression von unklarer klinischer Bedeutung.^{53,96} Der momentane Standard empfiehlt, dass Patienten mit Barrett-Ösophagus ähnlich wie Patienten mit typischer Refluxkrankheit behandelt werden sollten, d.h. mit sekretionshemmenden Substanzen in einer Dosierung, die ein völliges Verschwinden der Symptome erreicht. Die neuesten Richtlinien des ACG besagen, dass es keine prospektiven Studien gibt, die eine Alternativtherapie

unterstützen. So wiesen z.B. weder hochdosierte Säuresuppression noch Antirefluxchirurgie auf ein verringertes Risiko für die Entwicklung einer IN oder eines Adenokarzinoms des Ösophagus hin. Allerdings häufen sich Hinweise darauf, dass eine alleinige Kontrolle der Symptome nicht ausreichend ist. Einige Arbeiten haben gezeigt, dass ein Großteil der Barrett-Patienten trotz Symptommfreiheit weiterhin eine abnormale ösophageale Säureexposition aufweist, vor allem nachts. Dies wird deutlich anhand einer Studie von 42 Barrett-Patienten, die mit Dosen von 15 - 60 mg Lansoprazol pro Tag bis zur Symptommfreiheit behandelt wurden. Während der Therapie wurden ihre pH-Werte mittels ambulantem Monitoring überprüft.⁸⁴ 18 von 42 hatten unter Dosen von bis zu 60 mg Lansoprazol eine erhöhte Säureexposition, obwohl sie asymptomatisch waren. Zwei weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen unterstützen diese Beobachtung.^{62,43} Insofern garantiert die Kontrolle von Symptomen nicht unbedingt eine Beseitigung des Refluxes.

1.4.1.2. Antirefluxchirurgie

Die Antirefluxchirurgie ist eine gute Alternative zur pharmakologischen oder endoskopischen Therapie, um eine dauerhafte Entlastung von Symptomen der Refluxkrankheit aufrechtzuerhalten. Studien, die sich mit der Symptomentwicklung nach Antirefluxchirurgie bei Barrett-Patienten befassen, dokumentieren exzellente bis gute Ergebnisse.^{56,40} Geeignet für dieses Verfahren sind Patienten, die entweder einen schweren Krankheitsverlauf zeigen oder voraussichtlich langfristig auf Medikamente angewiesen sein werden, was bei Barrett-Patienten fast immer beides der Fall ist. Allerdings sollten Patienten mit Barrett-Ösophagus nicht erwarten, dass Antirefluxchirurgie die Entwicklung eines Adenokarzinoms verhindert oder verlangsamt. Eine gut konzipierte Kohortenstudie von Ye *et al.* zeigte, dass die Inzidenzrate für die Entwicklung eines Adenokarzinoms sich zwischen chirurgisch und medikamentös behandelten Patienten kaum unterscheidet.¹³⁴ Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Langzeit-follow-up-Studie von Spechler *et al.*,¹¹⁷ wo in der Patientengruppe mit erosiver Ösophagitis, die willkürlich einer chirurgischen Behandlung zugeteilt wurde, im Vergleich zur Gruppe, die medikamentös behandelt wurde, über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Adenokarzinomen beobachtet wurde. In der aktuellsten Studie, einer Metaanalyse von Corey

und Kollegen,²³ wurde die Follow-up-Dauer von 4678 Patientenjahren in einer chirurgischen Gruppe mit 4906 Patientenjahren in einer medikamentösen Gruppe verglichen. Die Inzidenz von Krebs in der chirurgischen Gruppe betrug 3,8 pro tausend Patientenjahre, verglichen mit 5,3 in der pharmakologischen Gruppe, ähnlich den Ergebnissen der Spechlerstudie. Obwohl kleinere chirurgische Studien auf eine Regression von Barrett-Epithel und sogar Dysplasie hinweisen, sollte die Antirefluxchirurgie nicht als Methode zur Vermeidung des ösophagealen Adenokarzinoms angeboten werden.

1.4.1.3. Ablative Therapie

In Anbetracht der oben beschriebenen Einschränkungen konventioneller medikamentöser und chirurgischer Therapie wurde eine Reihe mukosaler Ablationstechniken untersucht. Das Prinzip der Mukosa-Ablation beruht auf einer Abtragung metaplastischen Epithels und konsekutiver Regeneration normalen Plattenepithels. Die Re-Epithelialisierung gelingt am besten in einem weniger sauren Milieu, weshalb dieses Verfahren in vielen Studien erfolgreich mit Säuresuppression oder Antirefluxchirurgie kombiniert wurde.^{5,95} Es stehen einige verschiedene Techniken zur Verfügung: Thermoablation, Photodynamische Therapie und endoskopische Mukosaresektion. Alle Techniken können viel oder sämtliches Barrett-Epithel eliminieren, allerdings ist residuale intestinale Metaplasie, die unter dem neuen Plattenepithel liegt,¹⁰⁵ ein wiederkehrendes Thema der meisten bekannten Ablationsstudien. Die bisherigen Ablationsstudien mit Barrett-Patienten ohne IN zielten auf eine Regression von Länge oder Fläche der Barrett-Mukosa ab,^{105,7} der Studienendpunkt „Tumorprävention“ dagegen wurde noch nicht evaluiert. Daher gibt es keinen direkten Hinweis darauf, dass diese Patienten nach mukosaler Ablationstherapie einem verminderten Tumorrisiko ausgesetzt sind. Zwar scheint es eine Korrelation zwischen Krebsrisiko und der Länge eines Barrett-Ösophagus zu geben, allerdings gibt es derzeit keine Anzeichen dafür, dass Mukosa-Ablation, die eine reduzierte Länge/Fläche von Barrett-Schleimhaut zur Folge hat, auch zu einem verringerten Krebsrisiko führt.

1.4.1.4. Chemoprävention

Hierbei handelt es sich um eine aussichtsreiche Option, um bei Barrett-Patienten das Risiko für die Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms zu senken. Verglichen mit anderen Managementstrategien könnte sich die chemopräventive Therapie mit nicht-selektiven COX-2-Hemmern wie Aspirin und NSAR als kostengünstiger und besser patientenverträglich erweisen und die Begleitmorbidität senken. Eine aktuelle Datenprüfung weist darauf hin, dass Chemoprävention die vielversprechendste Methode zur Senkung des Karzinomrisikos sein könnte.^{24,120} Es wurde eine 2003 publizierte Meta-Analyse vorheriger Kohortenstudien diskutiert, die zeigte, dass selbst gelegentliche Einnahme von Aspirin zu einer signifikanten Senkung des Risikos für die Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms führt.²⁴ Wie bereits erwähnt, ist die COX-2 in epitheliale Anpassungsvorgänge bei geschädigter/entzündeter Ösophagusschleimhaut involviert und wird entlang der Metaplasie-IN-Karzinom-Sequenz zunehmend exprimiert (*siehe S. 15*). Im Vergleich zu nicht-neoplastischer Barrett-Mukosa ist die COX-2-Expression bei LG-IN leicht erhöht und mehrfach erhöht bei HG-IN.⁷⁹

1.4.2. Screening

Das Ziel eines Screeningprogramms sollte sein, Neoplasien oder Läsionen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Neoplasie aufzuspüren und so eine Intervention oder Überwachung zu ermöglichen, welche zu verbesserten Ergebnissen wie einer verminderten Karzinominzidenz oder -mortalität führt. Das American College of Gastroenterology (ACG) erklärt dazu, dass Patienten mit chronischen GERD-Symptomen am wahrscheinlichsten einen Barrett-Ösophagus aufweisen und daher eine obere Endoskopie erhalten sollten.⁹⁸ Umgekehrt kam man vor kurzem in Chicago auf einer American Gastroenterological Association (AGA) Konsens-Konferenz, einem multidisziplinären Forum von 18 Barrett-Spezialisten, zu dem Schluss, dass es nicht genügend Hinweise für die Behauptung gibt, Screening auf Barrett-Ösophagus senke die Mortalität des ösophagealen Adenokarzinoms oder sei kosteneffektiv.¹⁰⁸ Konträr zu den klinischen Richtlinien des ACG hielten die AGA-Teilnehmer die Datenlage für nicht ausreichend, um Screening für eine bestimmte Gruppe zu unterstützen.

Angaben, die endoskopisches Screening unterstützen, sind spärlich: Karzinome, die im Rahmen von endoskopischem Screening oder Überwachung entdeckt werden, befinden sich in einem früheren Stadium und sind öfter geeignet für chirurgische Resektion. Auch ist die Lebenserwartung in solchen Fällen höher als bei Patienten, die erst mit Symptomen vorstellig werden.^{49,30} Obwohl solche Zahlen überzeugend klingen, akzentuieren hier eventuell systematische Fehler die scheinbaren Vorteile endoskopischen Screenings: Eine scheinbar verlängerte Überlebensdauer bei Patienten mit ösophagealen Adenokarzinomen, die im Rahmen eines endoskopischen Screenings entdeckt wurden, könnte einen früheren Nachweis unheilbarer Karzinome im präklinischen Stadium wiedergeben, ohne tatsächliche Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer (Lead-time bias). Außerdem erfassen Screeningprogramme zu einem beliebigen Zeitpunkt relativ mehr langsam progrediente als rasch progrediente Tumorformen und können so eine längere Überlebenszeit vortäuschen (Length bias). Darüber hinaus sprechen erhebliche theoretische Bedenken gegen die Wirksamkeit endoskopischen Screenings bei GERD-Patienten. Erstens: Bei Anwendung auf die geschätzten 20% der Bevölkerung mit regelmäßigen Refluxsymptomen⁷² wäre der Pool an zu screenenden Individuen enorm hoch. Zweitens ist das zu verhindernde Karzinom trotz steigender Inzidenz relativ selten.⁵⁹ Drittens: Fall-Kontroll-Studien legen nahe, dass etwa 40% der Patienten mit Adenokarzinom vor ihrer Krebsdiagnose niemals irgendwelche Refluxsymptome hatten.^{69,42} Auch asymptomatische Barrett-Patienten stellen ein Problem dar: Einer Publikation von Gerson *et al.* zufolge hatten fast 25% beschwerdefreier Personen, die zum Zeitpunkt eines kolorektalen Screenings auch eine obere Endoskopie erhielten, einen nicht bekannten Barrett-Ösophagus.⁵⁰ Natürlich würden diese Gruppen nicht von Screeningprogrammen profitieren, die auf Personen mit Refluxsymptomen ausgerichtet sind. Außerdem tritt das ösophageale Adenokarzinom in den meisten Versuchsreihen erst jenseits des 70. Lebensjahres auf. Viele Patienten dieses Alters haben bereits signifikante Begleiterkrankungen, die eine effektive Intervention schwierig gestalten und die Anzahl an Lebensjahren, die gerettet werden können, begrenzen, selbst wenn ein wirksamer Eingriff erzielt wird.^{105,123} Tatsächlich zeigen zwei neuere Arbeiten, dass Barrett-Patienten die gleiche Überlebenszeit besitzen wie geschlechts- und altersadaptierte Kontrollen aus der Allgemeinheit ohne Barrett-Ösophagus.^{2,36} Diese Einschränkungen effektiven Screenings werden noch verstärkt durch die Tatsache, dass unser Screeningtest, die obere Endoskopie,

relativ teuer ist. Und (obwohl es ein sehr sicherer Test ist) da die Ausbeute in Bezug auf Krebs so gering ist, könnte die Anzahl abgewendeter Karzinome mit der Anzahl an Komplikationen infolge Endoskopie konkurrieren.^{63,15}

Angesichts der bereits erwähnten Problematiken ist es daher nötig, entweder ein besseres Profil von Personen mit erhöhtem Risiko für Barrett-Ösophagus und IN zu entwerfen oder eine viel preiswertere und komplikationsärmere Methode zum Massenscreening zu entwickeln. So wurde ein einfacher Fragebogen zur Vorhersage eines Barrett-Ösophagus bei Patienten mit GERD-Symptomen beschrieben,⁵¹ allerdings betrug seine Sensitivität nur 77% bei einer Spezifität von 63%. Diese Variante wäre sicher kostensparend, würde aber offenbar Barrett-Patienten verfehlen.⁵²

In der Zwischenzeit werden Kliniker die Risiken und potentiellen Vorteile des Screenings individuell abwägen müssen, und allen Entscheidungen in dieser Sache sollte eine offene Diskussion mit dem Patienten über den Mangel an harten Indizien für solch eine Strategie vorausgehen.

1.4.3. Überwachung

Aktuelle Praxisrichtlinien des American College of Gastroenterology (ACG) empfehlen endoskopisch-bioptische Nachkontrollen von Barrett-Patienten in regelmäßigen, je nach histologischem Ausgangsbefund unterschiedlichen Zeitabständen, um Neoplasien in einem frühen und potentiell heilbaren Stadium zu erfassen (*siehe Tabelle 1*).⁹⁸

Allerdings sind Nutzen und Modus dieser Strategie umstritten, und sie basiert auf einigen ebenfalls umstrittenen Annahmen:

1. Barrett-Patienten ohne endoskopische Überwachung haben eine verkürzte Überlebensdauer aufgrund von Todesfällen durch das ösophageale Adenokarzinom
2. Endoskopische Überwachung von Barrett-Patienten weist zuverlässig heilbare Neoplasie (IN oder Früh-Karzinom) nach.
3. Die Behandlung einer per Überwachung festgestellten ösophagealen Neoplasie verlängert die Überlebenszeit.

Tabelle 1: endoskopische Überwachungsstrategie (nach Sampliner 2002)

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: Intervention

So gibt es kaum Hinweise, dass ein Barrett-Ösophagus die Überlebenszeit verkürzt. In Längsstudien wurde in Bezug auf die Gesamt-Überlebenszeit kein Unterschied zwischen Barrett-Patienten und entsprechend angepassten Kontrollen aus der Gesamtbevölkerung gefunden.³⁶ Allerdings machen Befürworter der Überwachung geltend, dass diese Studien hauptsächlich aus älteren Patienten zusammengesetzt waren, die häufig aus anderen Gründen starben, und dass jüngere Patienten wahrscheinlich von Nachkontrollen profitieren würden.^{36,123} Strittig ist auch die Frage, ob die Therapie von im Rahmen der Überwachung gefundenen Neoplasien lebensverlängernd ist. Zwar haben retrospektive Studien gezeigt, dass im Zuge von Nachkontrollen entdeckte Karzinome mit einer höheren Überlebensdauer assoziiert sind als Karzinome, die durch Symptome auffallen, allerdings sind diese Studien anfällig für einige systematische Fehler, die den tatsächlichen Nutzen der Überwachung abschwächen könnten.^{45,73,81} Obwohl es wissenschaftlich vernünftig wäre, auf Hinweise zu warten, die eine endoskopische Überwachung absichern, befindet sich der Kliniker immer noch im Dilemma, wie er mit dem individuellen Barrett-Patienten, der ja einem erhöhtem Karzinomrisiko ausgesetzt ist, umgehen soll.

Generell kommen Barrett-Patienten für Nachkontrollen in Frage, wenn ihre Lebenserwartung mittels therapeutischer Intervention bei subklinischen Neoplasien potentiell verlängert werden kann. Daher sind Alter und Begleiterkrankungen wichtige Faktoren, die abgewogen werden müssen. Allerdings könnten die neuen, noch im Versuchsstadium befindlichen Ablationstechniken mehr Patienten für eine Überwachung qualifizieren, da diese auch auf Patienten anwendbar sein könnten, deren Zustand eine Ösophagektomie ausschließt.

Ziel einer Überwachung ist der Nachweis intraepithelialer Neoplasie. Da aktive Entzündungszustände die histologische Unterscheidung zwischen IN und reparativen Veränderungen erschweren, sollte eine endoskopische Nachkontrolle erst durchgeführt werden, nachdem sämtliche GERD-bezogene aktive Entzündung mit Hilfe antisekretorischer Therapie kontrolliert worden ist. Bei der Probenentnahme wird die Verwendung eines systematischen 4-Quadranten-Protokolls alle 2 cm entlang der gesamten Länge des Barrett-Segmentes empfohlen,⁹⁸ da neoplastische Bezirke oft makroskopisch unauffällig und ungleichmäßig verstreut sind. Mukosale Abnormalitäten wie Ulzeration, Erosion, Plaque, Knoten, Striktur oder andere luminale Irregularitäten des Barrett-Segmentes sollten ebenso biopsiert werden. Bei Patienten mit HG-IN kann ein 4-Quadranten-2-cm-Protokoll koexistierende Karzinome auslassen.^{10,89} Das Aufspüren von frühen Karzinomen bei Patienten mit bekannter HG-IN erfordert daher die Entnahme einer großen Anzahl von Biopsien unter Verwendung eines 4-Quadranten-1-cm-Protokolls.⁸⁹

Das ACG empfiehlt je nach Anwesenheit und Grad einer IN unterschiedliche Überwachungsintervalle (*siehe Tabelle 1, S. 22*). Allerdings basieren diese Intervalle auf unserem begrenzten Verständnis vom natürlichen Verlauf der Metaplasie-IN-Karzinom-Sequenz und sind bisher noch keiner klinischen Prüfung unterzogen worden. So wird für Patienten, die nach 2 Endoskopien mit systematischer Biopsieentnahme keine IN aufweisen, ein Untersuchungsintervall von 3 Jahren vorgeschlagen. Diese Empfehlung basiert jedoch auf einer Inzidenzrate des Adenokarzinoms von 1 bis 2% pro Jahr. Angesichts neuerer Studien, die eine tatsächliche Inzidenz von 0,5% pro Jahr berichten,³⁴ hält S.J. Spechler ein verlängertes Intervall von 3 – 5 Jahren für angemessener.¹¹⁴ Bei Vorliegen einer LG-IN sollte laut ACG eine Kontrollendoskopie mit forcierter Biopsieentnahme erfolgen und anschließend jährlich nachuntersucht werden. Wenn eine HG-IN gefunden wird, sollte die Diagnose zuerst von einem erfahrenen Pathologen bestätigt werden. Die Untersuchung sollte unter

Verwendung eines intensivierten Protokolls innerhalb eines Monats wiederholt werden, um ein unvermutetes Karzinom auszuschließen. Nach Bestätigung der HG-IN empfehlen die ACG-Richtlinien im Falle eines fokalen Geschehens vierteljährliche Nachkontrollen, bei multifokaler Ausbreitung hingegen eine Resektion. In Fachkreisen ist diese Einteilung jedoch umstritten,^{108,116} da sie auf einer einzigen, bisher unbestätigten Follow-up-Studie basiert, in der Patienten mit fokaler HG-IN eine längere Überlebensdauer zeigten als solche mit diffuser HG-IN.⁹

Welche Strategie ist nun bei Vorliegen einer bestätigten HG-IN angemessen? Viele Autoren empfehlen eine Ösophagektomie, um das Krebsrisiko zu eliminieren oder, wegen der großen Variabilität im Nachweis von unvermuteten Karzinomen bei Patienten mit HG-IN, die von 0% – 73% reicht, um Krebs in einem frühen, heilbaren Stadium zu finden und zu behandeln.^{39,87} Allerdings sollte dieser riskante Eingriff, dessen Mortalitätsrate zwischen 3% (in High-volume-Einrichtungen) und 12,2% (in Low-volume-Einrichtungen) liegt,¹¹⁹ ansonsten gesunden Patienten mit einer Mindestlebenserwartung von 10 Jahren vorbehalten sein.¹¹⁶ Angesichts der erheblichen OP-Sterblichkeit und eines variablen natürlichen Verlaufs der HG-IN empfehlen andere Gesellschaften stattdessen ein fortgesetztes, engmaschiges Überwachungsprogramm, um eine definitive Behandlung hinauszuzögern, bis Biopsien ein Adenokarzinom enthüllen.^{71,101} Dafür geeignet wären laut Spechler vor allem alte oder schwache Patienten, die dieses Programm einhalten können und psychologisch auf die Unsicherheiten einer solchen Methode vorbereitet sind.¹¹⁶ Die Rolle endoskopischer Ablationstechniken in diesem Rahmen bleibt Gegenstand laufender Recherchen. Obwohl unterstützenswert, sollten solche Prozeduren allerdings noch als experimentelle Therapien verstanden werden.

Die endoskopische Überwachung des Barrett-Ösophagus unterliegt, so wie sie momentan praktiziert wird, einigen Mängeln: IN und frühe Karzinome sind endoskopisch von intestinaler Metaplasie ohne IN schwer zu unterscheiden. Die Verteilung intraepithelialer Neoplasie ist hochvariabel, und selbst das gründlichste Überwachungsprogramm ist anfällig für Stichprobenfehler. Bei der Interpretation intraepithelialer Neoplasie bestehen Probleme der Qualitätskontrolle sowie eine erhebliche Variabilität zwischen den Gutachtern.^{78,90} Derzeitige Überwachungsprogramme sind zeitaufwändig und teuer. Techniken und Intervalle

der praktizierten Follow-up-Strategien entsprechen oft nicht den aktuellen Richtlinien und schwanken beträchtlich.^{38,87}

2. Problemstellung

Expertengremien wie der bereits erwähnte AGA Chicago Workshop und die aktuellen Praxisrichtlinien des American College of Gastroenterology stimmen überein, dass Patienten mit nachgewiesenem Barrett-Ösophagus endoskopisch-bioptisch nachkontrolliert werden sollten, um neoplastische Läsionen in einem frühen und möglicherweise heilbaren Stadium zu erfassen. Über den Modus einer effektiven Follow-up-Strategie wird jedoch kontrovers diskutiert. Zwar empfiehlt das ACG in seinen aktuellen Richtlinien je nach Anwesenheit und Grad einer intraepithelialen Neoplasie differenzierte Überwachungsintervalle (*siehe Tabelle 1, S. 22*), allerdings basieren diese zum einen auf mittlerweile überholten Inzidenzraten für das Barrett-Karzinom, zum anderen auf unserem begrenzten Verständnis der Metaplasie-IN-Karzinom-Sequenz. Diese zeigt sich in ihrem natürlichen Verlauf bezüglich Reihenfolge, Richtung und Tempo sehr variabel, und es ist weder geklärt, welche Barrett-Patienten intraepitheliale Neoplasien und Karzinome entwickeln, noch, wann sie dies tun. So erscheint es zwar nachvollziehbar, dass die ACG-Richtlinien regelmäßige Nachkontrollen für alle Barrett-Patienten vorsehen, bis ein resektionsbedürftiger, maligner Barrett-Ösophagus vorliegt. Allerdings werden im Rahmen der Nachsorge nur wenige solcher Fälle entdeckt, was bei einem hohen Zeit- und Kostenaufwand jeder endoskopisch-bioptischen Untersuchung und jahrelangen Überwachungszeiträumen auf eine relative Ineffizienz des aktuellen Modells hindeutet. Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit anhand von Langzeitverlaufskontrollen von 1438 Barrett-Patienten die Entwicklung des malignen Barrett-Ösophagus untersucht werden.

3. Methodik

3.1. Patientendaten

Daten von insgesamt 6972 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Barrett-Ösophagi aller Kategorien (keine IN, LG-IN, HG-IN, invasives Karzinom) wurden an verschiedenen Instituten prospektiv erfasst, in einer großen Datenbank zusammengeführt und anschließend retrospektiv ausgewertet. Das Kollektiv setzt sich zusammen aus den Barrett-Registern der II. medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München, der chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München und des Instituts für Pathologie am Klinikum Bayreuth.

Die endoskopischen Untersuchungen wurden von verschiedenen Gastroenterologen, überwiegend aus der niedergelassenen Praxis, durchgeführt.

Die histologische Beurteilung der Biopsien wurde von insgesamt drei Pathologen vorgenommen, entweder am Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth (Prof. Dr. med. Manfred Stolte und PD Dr. med. Michael Vieth) oder am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie am Klinikum rechts der Isar in München (Prof. Dr. med. Mario Sarbia).

Ein Barrett-Ösophagus wurde als solcher definiert, wenn bei oberer Endoskopie rötlich gefärbtes Zylinderepithel im Bereich des distalen Ösophagus vorgefunden wurde und in Biopsien aus diesem Bereich spezialisierte intestinale Metaplasie histologisch nachgewiesen werden konnte. Intraepitheliale Neoplasien wurden nach aktuellen WHO-Kriterien klassifiziert.⁵⁵

Von den erfassten 6972 Barrett-Patienten erfüllten 1438 Patienten die entsprechend der Fragestellung notwendigen Einschlusskriterien:

- Mindestens eine Follow-up-Endoskopie und -Histologie
- Kein Hinweis auf einen malignen Barrett-Ösophagus bei Erstuntersuchung
(siehe Definition S. 27)

Die Daten dieser 1438 Patienten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysiert.

1028 Patienten waren männlich, 410 Patienten waren weiblich, was einem Geschlechterverhältnis von 2.5 : 1 entspricht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59.4 ± 12.7 Jahre. Im Mittel wurde jeder dieser Patienten zweimal endoskopisch-biopsisch nachkontrolliert (Spannweite: 2-15 Endoskopien), und die mittlere Follow-up-Dauer betrug 24 Monate (Spannweite: 1-225 Monate). Die Patientendaten sind in der ersten Spalte von *Tabelle 2* zusammengefasst.

3.2. Definition des „malignen Barrett-Ösophagus“

Ein Barrett-Ösophagus wurde als maligne definiert wenn entweder high-grade intraepitheliale Neoplasie oder ein invasives Karzinom vorlag. Eine maligne Progression hin zum malignen Barrett-Ösophagus wurde als „Studienendpunkt“ bestimmt, da der Nachweis einer HG-IN oder eines invasiven Karzinoms eine Indikation zum Abbruch der Überwachung und zur Einleitung einer definitiven, möglichst kurativen Therapie darstellt, z.B. durch chirurgische oder endoskopische Resektion.^{98,77}

3.3. Statistische Analysen

Die Progression eines nicht-malignen Barrett-Ösophagus (keine IN oder LG-IN) zum malignen Barrett-Ösophagus (HG-IN oder Karzinom) wurde berechnet. Für statistische Vergleiche zwischen Gruppen wurden je nach Eignung der Chi-Quadrat-Test, Fisher's exakter Test und der Student's t-Test verwendet. Analysen des zeitlichen Ablaufs von Ereignissen (Inzidenz eines malignen Barrett-Ösophagus) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.⁶¹ Statistische Signifikanz wurde dabei mit dem Log-Rank-Test überprüft. Für alle statistischen Auswertungen wurde das SPSS Software-Paket verwendet (SPSS für Windows 13.0.1, Chicago, Illinois). P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Häufigkeit von Endoskopien bei nicht-neoplastischem BE und bei LG-IN

Patienten mit LG-IN wurden häufiger endoskopisch nachkontrolliert (im Mittel dreimal, Spannweite: 2-13 Endoskopien) als Patienten mit nicht-neoplastischem Barrett-Ösophagus (im Mittel zweimal, Spannweite: 2-15 Endoskopien). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.001$, Mann-Whitney U Test; *siehe Tabelle 2*).

Von den 1438 Patienten mit nicht-malignem Barrett-Ösophagus hatten bei initialer Biopsie 57 Patienten (4.0%) eine low-grade intraepitheliale Neoplasie, die verbleibenden 1381 Patienten (96.0%) zeigten initial einfache Barrett-Ösophagi ohne intraepitheliale Neoplasie (*siehe Tabelle 2*).

4.2. Maligne Progression zum malignen Barrett-Ösophagus (HG-IN oder CA)

Eine maligne Progression (die Entwicklung eines malignen Barrett-Ösophagus) wurde im Verlauf einer mittleren Follow-up-Dauer von 24 Monaten (Spannweite 1-225) in insgesamt 28 Fällen (1.9%) festgestellt, was einer Inzidenz von 0.95% pro Jahr entspricht. Eine gruppenangepasste Analyse ergab eine signifikant höhere Inzidenz ($p < 0.001$, Chi-Quadrat-Test) eines malignen Barrett-Ösophagus in der Patientengruppe mit initialer LG-IN ($n=11$, 19.3%) als in der Gruppe initial nicht-neoplastischer Barrett-Patienten ($n=17$, 1.2%), *siehe Tabelle 3*.

Tabelle 2: Patientendaten aller überwachten Patienten und Verteilung von BE ohne Neoplasie gegenüber BE mit LG-IN

		<u>Alle Patienten</u>	<u>Gruppen</u>		Statistischer Vergleich der Gruppen
			BE ohne Neoplasie	BE mit LG-IN	
n		1438	1381 (96.0%)	57 (4.0%)	
Geschlecht	männlich weiblich	1028 (71.5%) 410 (28.5 %)	993 (71.9%) 388 (28.1%)	35 (61.4%) 22 (38.6%)	p = n.s. (Chi-Quadrat-Test)
Alter (in Jahren)	(Durchschnitt ± Standardabweichung)	59.4 ± 12.7	59.3 ± 12.7	62.0 ± 11.4	p = n.s. (t-Test)
Anzahl der Endoskopien	(Median und Spannweite)	2 [2-15]	2 [2-15]	3 [2-13]	p < 0.001 (Mann-Whitney U test)
Follow-up (in Monaten)	(Median und Spannweite)	24 [1 – 225]	24 [1 – 225]	29 [1 - 138]	p = n.s. (Mann-Whitney U test)

Tabelle 3: Entwicklung eines malignen BE (HG-IN oder invasives Karzinom) während des Follow-ups in der Patientengruppe mit nicht-neoplastischem BE und in der Patientengruppe mit BE und LG-IN

	Alle Patienten	nicht-neoplastischer BE	BE mit LG-IN	Statistischer Vergleich der Gruppen
n	1438	1381	57	
maligner BE	28 (1.9%)	17 (1.2%)	11 (19.3%)	p < 0.001 (Chi-Quadrat-Test)
keine maligne Progression	1410 (98.1%)	1364 (98.8%)	46 (80.7%)	

4.3. Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode

Der zeitliche Verlauf maligner Progression wurde mit der von Kaplan und Meier beschriebenen Methode⁶¹ untersucht. *Abbildung 3* zeigt den zeitlichen Ablauf von Ereignissen (maligne Progression) bei Patienten unter endoskopischer Überwachung, entweder mit initial nicht-neoplastischem Barrett-Ösophagus oder mit initialer low-grade intraepithelialer Neoplasie.

Die nach Gruppen (initial keine IN vs. initiale LG-IN) geschichtete Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Zeitraumes, in dem eine maligne Progression nachgewiesen werden konnte ($p=0.05$, Fisher's exakter Test): In der Gruppe initial nicht-neoplastischer Barrett-Patienten wurde eine maligne Progression überwiegend innerhalb des ersten Follow-up-Jahres entdeckt (12 von 17 Fällen; 70.6%). Dagegen wurde in der Gruppe mit initialer low-grade IN eine maligne Progression zur high-grade IN oder zum Adenokarzinom überwiegend nach einem Überwachungszeitraum von 12 Monaten beobachtet (8 von 11 Fällen; 72.7%). *Siehe Tabelle 4.*

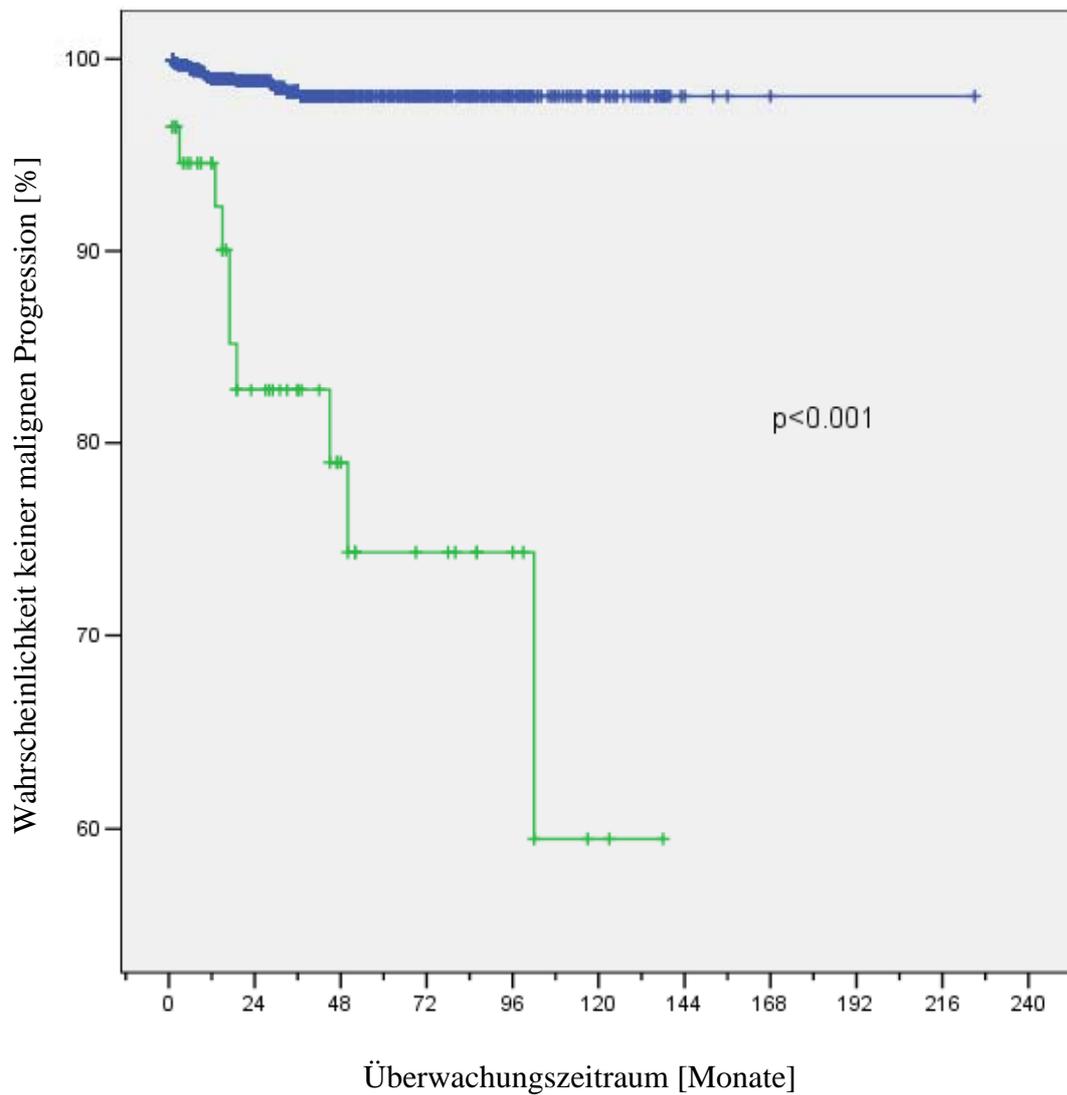


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Modell für die Wahrscheinlichkeit, *keinen* malignen BE zu entwickeln in der Gruppe von Barrett-Patienten mit LG-IN (n=76, grüne Kurve) gegenüber der Gruppe von Patienten mit nicht-neoplastischem BE (n=1338, blaue Kurve)

Tabelle 4: Entwicklung eines malignen BE je nach Überwachungszeitraum (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) in der Patientengruppe mit nicht-neoplastischem BE und in der Patientengruppe mit BE und LG-IN

Follow-up	Alle Patienten	nicht-neoplastischer BE	BE mit LG-IN	Statistischer Vergleich der Gruppen
≤ 12 Monate	15/ 28 (54.6%)	12 von 17 (70.6%)	3 von 11 (27.3%)	p=0.05 (Fisher's exakter Test)
> 12 Monate	13/ 28 (46.4%)	5 von 17 (29.4%)	8 von 11 (72.7%)	

5. Diskussion

Für den methodischen Ansatz dieser Arbeit, high-grade intraepitheliale Neoplasie und invasives Karzinom zum malignen Barrett-Ösophagus zusammenzufassen gibt es mehrere Argumente.¹²⁶ Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung endoskopischer Überwachungsstrategien für den Barrett-Ösophagus wurden beide Zustände - HG-IN ebenso wie das invasive Karzinom - als Endpunkte betrachtet, die zur Beendigung der Überwachung und zur Einleitung einer definitiven, resezierenden Therapie führen sollten. Der Grund dafür ist, dass die HG-IN ähnlich wie das Karzinom weitestgehend als deutlich maligner Zustand anerkannt ist. Nur einige spezielle Zentren, die bei HG-IN ein nicht-chirurgisches Langzeitmanagement empfehlen, etwa im Sinne einer intensivierten endoskopischen Überwachung¹⁰¹ würden diese Ansicht vermutlich nicht teilen. Die Befürworter der intensivierten endoskopischen Überwachung gehen davon aus, dass ein superfizielles Adenokarzinom des Ösophagus nur selten Lymphknoten befällt. Daher sollte bei genügend intensiven Bemühungen, solche Läsionen frühzeitig zu entdecken, die Gesamtüberlebensdauer nicht negativ beeinflusst sein, selbst wenn ein erheblicher Teil der Kohorte zum Karzinom fortschreitet. Diese Patienten bekämen schließlich die kurative Chirurgie, die sie ohnehin erhalten hätten, während dem Rest der Kohorte eine schwere Operation und anschließend der mit einer Ösophagektomie verbundene Verlust an Lebensqualität erspart bliebe. Allerdings wurde bisher nur 1 große Kohorte mit dieser Methode untersucht: Schnell *et al.* unterzogen 75 Personen mit HG-IN einer intensiven endoskopischen Überwachung (alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate im zweiten Jahr, danach jährlich).¹⁰¹ Nach einer durchschnittlichen Follow-up-Dauer von 7,3 Jahren hatten nur 16% der Kohorte ein Karzinom entwickelt, der restliche Teil der Gruppe war karzinomfrei mit intaktem Ösophagus. Es ist unklar, warum bei Schnell *et al.* die Prognose der HG-IN besser war als in bisherigen Arbeiten mit HG-IN-Gruppen.⁹¹ Da in ihrer Kohorte ausgiebig nach metachronen Karzinomen gesucht worden war, bevor Patienten dem Überwachungsprogramm zugeteilt wurden, könnte die Gruppe besser von metachronen Karzinomen „bereinigt“ worden sein als andere beschriebene Gruppen. Eine andere Erklärung wäre, dass interinstitutionell unterschiedliche histologische Definitionen von HG-IN zu diesen Ergebnissen geführt haben. Dafür spricht auch die Tatsache, dass in der Schnell-Studie bei fast 70% von über 1000 nachkontrollierten Barrett-Patienten eine low-grade intraepitheliale

Neoplasie gefunden wurde. Offensichtlich sind hier regenerative Veränderungen überinterpretiert worden.¹²⁵ Die Methode der intensivierten endoskopischen Überwachung könnte vor allem für sehr alte oder für einen chirurgischen Eingriff ungeeignete Patienten eine attraktive Option sein. Für alle anderen Barrett-Patienten mit nachgewiesener HG-IN scheint diese Strategie aber nicht angemessen zu sein: Es hat sich deutlich gezeigt, dass HG-IN häufig multifokal vorliegt und mit koexistierenden invasiven Karzinomen vergesellschaftet ist.^{116,20,29,135} In 30-40% der Ösophagi, die reseziert worden waren, nachdem präoperative endoskopische Untersuchungen HG-IN ohne sichtbare Tumormasse ergeben hatten, konnten invasive Karzinome nachgewiesen werden.²⁰ HG-IN ist häufig ungleichmäßig verteilt und makroskopisch unauffällig. Daher kann selbst ausgiebiges Biopsieren eines Barrett-Ösophagus die Gefahr von Stichprobenfehlern höchstens reduzieren, aber nicht beseitigen.^{71,39} Auch mit modernen Techniken wie der Chromo- oder Vergrößerungsendoskopie, lassen sich wesentliche Stichprobenfehler nicht vermeiden.³⁷ Hinzu kommt, dass es laut J. S. Spechler bei 10-30% der Barrett-Patienten mit HG-IN innerhalb von 5 Jahren nach initialer Diagnose zu einer nachweislich malignen Progression kommt.¹¹⁶ Darüber hinaus gestaltet sich die histopathologische Unterscheidung zwischen HG-IN und invasivem Karzinom - selbst mit klar definierten Kriterien wie in der Vienna-Klassifikation¹⁰⁰ - oft schwierig und nicht sehr zuverlässig; ein Umstand, der durch intra- und interpersonelle Variabilität bei der histopathologischen Beurteilung der Präparate zusätzlich erschwert wird. Aus all diesen Gründen wird hier eine HG-IN innerhalb eines Barrett-Ösophagus als klare Indikation zur chirurgischen oder endoskopischen Resektion angesehen, soweit Alter und Allgemeinzustand des Patienten dies zulassen.

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analyse von Daten einer großen deutschen Barrett-Datenbank spiegeln die endoskopisch-biopsische Überwachung von Barrett-Patienten wieder, wie sie hauptsächlich in der niedergelassenen Praxis, aber auch in spezialisierten Zentren Deutschlands praktiziert wird. Die dabei ermittelte Progressionsrate vom nicht-malignen zum malignen Barrett-Ösophagus von 1% pro Patient und Follow-up-Jahr stimmt gut überein mit dem Ergebnis einer kürzlich veröffentlichten Überwachungsstudie von Sharma *et al.*, die analog eine Progressionsrate von 1.3% pro Patient und Jahr beobachtet haben.¹⁰⁶ Darüber hinaus bezifferten Sharma *et al.* in derselben

Arbeit das Karzinomrisiko für Barrett-Patienten auf 0.5% pro Jahr und bestätigen damit die Ergebnisse zweier großer Kohorten, die auf eine jährliche Karzinomentwicklung in 0.4% - 0.5% hindeuten.^{83,34} Die den ACG-Richtlinien zugrunde liegenden Inzidenzraten des Adenokarzinoms wurden mit 1% - 2% pro Jahr offensichtlich zu hoch angesetzt. Shaheen *et al.* führen solche Differenzen auf Unterschiede im Umfang der jeweiligen Studien zurück. Anhand einer Literaturanalyse stellten sie eine starke Korrelation zwischen Karzinomrisiko und Studiengröße fest; kleine und vermutlich stärker selektionierte Studien berichteten viel höhere Karzinomrisiken als größere Studien.¹⁰³

Der aus den Ergebnissen dieser Arbeit hervorgehende statistisch signifikante Unterschied in der malignen Progressionsrate zwischen initial nicht-neoplastischen Barrett-Patienten (1.2%) und Barrett-Patienten mit initialer LG-IN (19.3%) innerhalb einer mittleren Follow-up-Dauer von 2 Jahren bestätigt klar die derzeitige Meinung, dass Barrett-Ösophagi mit LG-IN mehr Aufmerksamkeit erfordern als Barrett-Ösophagi ohne intraepitheliale Neoplasie. Die aktuellen Richtlinien des American College of Gastroenterology⁹⁸ empfehlen, dass Patienten mit nicht-neoplastischem Barrett-Ösophagus alle 3 Jahre nachkontrolliert werden sollten, während bei Vorliegen einer LG-IN eine Kontrollendoskopie mit forcierter Biopsieentnahme erfolgen und anschließend jährlich nachuntersucht werden sollte. Diese Empfehlungen basieren auf einer Metaanalyse von Follow-up-Studien, in denen insgesamt 783 Patienten über einen Zeitraum von 2.7-7.3 Jahren überwacht wurden. 5 von 72 Patienten mit LG-IN (7%) entwickelten in dieser Zeit ein Adenokarzinom, während von den 382 Barrett-Patienten ohne intraepitheliale Neoplasie lediglich 9 Patienten (2%) zum Karzinom fortschritten.⁹⁸ Skacel *et al.* verfolgten 25 Patienten mit LG-IN über durchschnittlich 26 Monate hinweg und stellten fest, dass sich in 28% der Fälle ein maligner Barrett-Ösophagus entwickelte, während in 62% der Fälle eine Regression stattfand und in 12% der Fälle die LG-IN persistierte.¹¹² Weston *et al.* überwachten 48 Patienten mit LG-IN durchschnittlich 41 Monate lang und wiesen in 10% der Fälle eine Progression zu multifokaler HG-IN oder zum Karzinom, in 65% der Fälle eine Regression und in 25% der Fälle eine persistierende LG-IN nach.¹³¹ Anhand dieser neueren Studien lässt sich abschätzen, dass etwa 7-28% der Patienten mit LG-IN zum malignen Barrett-Ösophagus fortschreiten, während ein etwa 60-65% eine Regression stattfindet. In den restlichen Fällen ist von einer persistierenden LG-IN auszugehen.

Obwohl diese Zahlen darauf hindeuten, dass es sich bei der LG-IN oftmals um einen regredienten Befund handelt, sollte diese Läsion nicht vernachlässigt werden. Zudem könnte das Progressionsrisiko der LG-IN noch weitaus höher liegen als vermutet; Aus der Arbeit von Skacel *et al.*¹¹² geht nämlich außerdem hervor, dass die histologische Diagnose der LG-IN stark vom Untersucher abhängig ist, was sich wiederum auf epidemiologische Kennzahlen, auf die veranschlagte Progressionsrate von LG-IN hin zu HG-IN oder Karzinom und damit auf die empfohlenen Untersuchungsintervalle bei LG-IN und auswirkt. Skacel registrierte eine positive Korrelation zwischen einer Übereinkunft der beurteilenden Pathologen über die Diagnose einer LG-IN und dem Risiko für eine entsprechende Progression von LG-IN zu HG-IN oder Karzinom: Wenn sich mindestens zwei erfahrene GI-Pathologen über eine LG-IN einig waren, bestand eine signifikante Assoziation mit Progression, 41% der Patienten entwickelten in der Folge einen malignen Barrett-Ösophagus. Wenn unter den GI-Pathologen über ein LG-IN-Präparat kein Konsens gefunden wurde, fand auch keine Progression statt. Wenn sich dagegen 3 GI-Pathologen über die Diagnose einer LG-IN einig waren, schritten 80% der Patienten zum malignen Barrett-Ösophagus fort.

Auch unterschiedliche Techniken bei der Entnahme von Gewebeproben können zu systematischen Fehlern führen: Die in den aktuellen Praxisrichtlinien des American College of Gastroenterology empfohlenen Überwachungsintervalle basieren auf Daten von Instituten mit speziellem Interesse am Barrett-Ösophagus, wo mit Zangen hoher Fassungskapazität systematische 4-Quadranten-biopsien in geringen Abständen entnommen werden. Allerdings verwenden die praktizierenden Gastroenterologen in der niedergelassenen Praxis bei der Untersuchung von Barrett-Patienten in der Regel weniger umfangreiche und daher vermutlich weniger präzise Biopsieprotokolle, was sowohl daraus abgeleitete Kennzahlen und deren Implikationen beeinflusst, als auch die Übertragbarkeit der ACG-Richtlinien auf die allgemein üblichen Bedingungen einer endoskopischen Untersuchung in Frage stellt.

Möglicherweise führen Interobservervariabilität und Stichprobenfehler zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Progressionsrisikos der LG-IN, und es könnte diskutiert werden, ob jährliche Nachkontrollen bei LG-IN ausreichend sind.

Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die überwiegende Mehrheit (96%) der überwachten Barrett-Patienten initial keine intraepitheliale Neoplasie aufwies, und dass von dieser überwiegenden Mehrheit im weiteren Verlauf nur 1.2% einen malignen Barrett-Ösophagus (HG-IN oder Karzinom) entwickelten. Analog zu diesem Ergebnis waren sich auch die Teilnehmer der bereits erwähnten AGA-Konsens-Konferenz, eines interdisziplinären Forums von 18 Barrett-Spezialisten, darüber einig, dass nur eine kleine Fraktion der Barrett-Patienten ohne IN zum Karzinom fortschreitet.¹⁰⁸ Bei strikter Anwendung der aktuellen ACG-Richtlinien müssten aber die allermeisten Barrett-Patienten auf unbestimmte Dauer alle 3 Jahre mit hohem Aufwand endoskopisch-bioptisch überwacht werden, obwohl deutlich weniger als 1% von ihnen pro Jahr einen malignen Barrett-Ösophagus entwickeln. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass bei richtliniengemäßer Überwachung von Patienten ohne IN die anfallenden Kosten (Zeit, Personal, Material) gemessen am erbrachten Nutzen (Anzahl gefundener Neoplasien) zu hoch liegen. Spechler führt dieses Missverhältnis zurück auf zu engmaschige Untersuchungsintervalle, die auf einer Progressionsrate des Barrett-Ösophagus zum Adenokarzinom von 1% - 2% pro Jahr beruhen.⁹⁸ Angesichts neuerer Studien, die eine tatsächliche Inzidenz von 0.5% berichten, empfiehlt er eine Ausdehnung des Intervalls von 3 Jahren auf 3 – 5 Jahre.¹¹⁴

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten bezüglich des Zeitraumes maligner Progression (Kaplan-Meier-Analyse von Ereignissen) legen nahe, dass das erste Follow-up-Jahr mehr Aufmerksamkeit erfordert, da 54.6% der Ereignisse (Entwicklung eines malignen Barrett-Ösophagus, bezogen auf die Gesamtpopulation beider Patientengruppen, keine IN und LG-IN) innerhalb des ersten Überwachungsjahres auftraten. Diese Beobachtung war besonders ausgeprägt in der Patientengruppe mit nicht-neoplastischem Barrett-Ösophagus, wo 70.6% der Ereignisse innerhalb des ersten Überwachungsjahres auftraten. Dagegen entwickelten *nach* Ablauf des ersten Jahres nur noch 5 Personen dieser Gruppe einen malignen Barrett-Ösophagus. Dies entspricht einem Progressionsrisiko von nur 0.3% pro Patient und Jahr. Überraschenderweise fand in der LG-IN-Gruppe die Mehrheit der Ereignisse (72.7%) nach dem ersten Überwachungsjahr statt, innerhalb dessen nur 27.3% der malignen Progressionen beobachtet wurden. Allerdings könnte dieses Ergebnis durch die geringe

Patientenzahl in dieser Gruppe und durch das nicht-systematische Design dieser Untersuchung verzerrt sein. Die Patienten der hier verwendeten Datenbank wurden von unterschiedlichen, hauptsächlich niedergelassenen Gastroenterologen endoskopiert, ohne dass einheitliche Untersuchungsmethoden oder Dokumentationskriterien bestimmt worden wären, wie es bei der anschließenden histopathologischen Beurteilung der Präparate der Fall war. Im Rahmen einer Evaluierung tatsächlich praktizierter Überwachungsstrategien in den vereinigten Staaten befragten Falk *et al.* 1000 zufällig ausgewählte, klinisch tätige Gastroenterologen der American Gastroenterological Association über deren Techniken, Follow-up-Intervalle und Managementansätze bei Patienten mit Barrett-Ösophagus, und es stellte sich heraus, dass sie sich in diesen deutlich voneinander unterschieden.³⁸ Obwohl sich Experten über die Verwendung eines systematischen 4-Quadranten, 2 cm-Protokolls mit großer Faszange einig sind, führten 23% der befragten Ärzte Zufallsbiopsien durch. Die meisten Mediziner (83%) benutzten Zangen mit Standardkapazität, die empfohlenen Follow-up-Intervalle wurden oftmals nicht eingehalten. Eine ähnliche Variabilität könnte auch die Endoskopien des hier behandelten Kollektivs betreffen. Dennoch weisen die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass es möglicherweise gerechtfertigt ist, dem ersten Überwachungsjahr mehr Aufmerksamkeit zu schenken.

Der Grund, warum in der initial nicht-neoplastischen Gruppe die meisten malignen Progressionen innerhalb des ersten Überwachungsjahres beobachtet wurden, könnte sein, dass sie nicht etwa de novo entstanden, sondern bei der initialen Untersuchung schlicht übersehen wurden. Dies weist darauf hin, dass bei Verdacht auf Barrett-Ösophagus der Eingangsuntersuchung eine bedeutende Rolle zukommt.

Um einen vermuteten Barrett-Ösophagus initial umfassender und zuverlässiger beurteilen zu können, empfiehlt sich eine sorgfältige Methodik: Um das Risiko histologischer Fehlinterpretationen zu minimieren, sollte der Patient vor einer klärenden Endoskopie großzügig mit Protonenpumpenhemmern behandelt werden, um entzündliche Läsionen abheilen zu lassen, die Differentialdiagnosen zu neoplastischen Veränderungen erschweren können. Anschließend sollte ein strenges, systematisches Biopsieprotokoll verwendet werden, um Stichprobenfehler zu vermeiden. Der Endoskopiker sollte sehr genau auf minimale Läsionen achten und diese zusätzlich biopsieren.

Solange nicht klar ist, ob und inwieweit ungenaue Einganguntersuchungen oder tatsächliche Progressionen für die im Rahmen dieser Arbeit festgestellte Häufung maligner Barrett-Ösophagi innerhalb des ersten Überwachungsjahres verantwortlich sind, könnte es außerdem gerechtfertigt sein, die endoskopische Überwachung während dieses Zeitraumes für alle Barrett-Patienten zu intensivieren. Bei entsprechender Erfahrung könnten Chromo- oder Vergrößerungsendoskopie helfen, metaplastisch veränderte Bereiche zu identifizieren.

Nach einem Jahr sollten Patienten mit LG-IN weiterhin und möglicherweise noch engmaschiger kontrolliert werden als in den aktuellen ACG-Richtlinien vorgesehen. Alternativ könnten Ablationstechniken wie die endoskopische Mukosaresektion eingesetzt werden, die im Vergleich zu anderen Methoden neben einer Eliminierung von Barrett-Epithel eine histologische Bestätigung des Behandlungserfolges zulässt. Dieser Vorschlag basiert auf folgenden Annahmen: Der natürlichen Verlauf der LG-IN ist hochvariabel; Stichprobenfehler können dazu führen, dass neoplastische Bezirke ausgelassen werden; LG-IN ist gegenüber intestinaler Metaplasie mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit maligner Progression assoziiert; möglicherweise liegt infolge histopathologischer Klassifikationsfehler das Progressionsrisiko dieser Läsion noch weitaus höher als angenommen.

Dagegen könnte es bei Barrett-Patienten ohne intraepitheliale Neoplasie gerechtfertigt sein, nach einem Jahr intensivierter Beobachtung die endoskopisch-biopsische Überwachung möglicherweise einzustellen, da in dieser Patientengruppe nach einem Jahr nur 5 Progressionen zum malignen Barrett-Ösophagus gefunden wurden. Bezogen auf die Gesamtpopulation von Barrett-Patienten entspricht dies einer äußerst niedrigen Progressionsrate von 0.3% pro Patient und Überwachungsjahr.

Zur Zeit wird mit allen Barrett-Patienten ähnlich verfahren, sofern keine IN vorliegt. Allerdings haben die meisten Patienten keine IN und werden niemals ein Karzinom entwickeln. Daher ist es notwendig, unsere Follow-up-Techniken wirksamer zu machen, sei es durch Prüfung größerer Flächen Barrett-Gewebes, durch gezielte Biopsientnahmen aus Bereichen höherer Neoplasiewahrscheinlichkeit, durch das Finden eines optimalen und kosteneffektiven Intervalls, um intraepitheliale Neoplasien oder Karzinome zu nachzuweisen, oder durch die Entwicklung risikosichtender Methoden, die es erlauben, unsere Bemühungen auf Individuen mit dem höchsten Malignitätsrisiko zu konzentrieren, während

Häufigkeit und Intensität der Überwachung bei Individuen mit geringerem Risiko reduziert werden können. Darüber hinaus kommen Barrett-Patienten für Nachkontrollen nur in Frage, wenn die Möglichkeit besteht, ihre Lebenserwartung bei Nachweis eines malignen Barrett-Ösophagus durch eine wirksame Therapie zu verlängern. Daher sind Alter und Begleitmorbidität eines Patienten wichtige Faktoren, die abgewogen werden und die Entscheidung mitbestimmen sollten, ob Nachkontrollen durchgeführt werden oder nicht. Ein Nachweis über die Effektivität endoskopischer Ablationstechniken könnte dazu führen, dass mehr Patienten für eine Überwachung in Frage kommen, da endoskopische Therapien unter Umständen auch auf Patienten anwendbar sind, deren funktioneller oder kardiopulmonaler Status eine chirurgische Resektion nicht zulässt.

Zusammenfassung

Die Inzidenz des prognostisch ungünstigen Adenokarzinoms des distalen Ösophagus nimmt weiterhin zu. Da der Barrett-Ösophagus als wichtigster Risikofaktor für dessen Entstehung gilt, werden für alle Barrett-Patienten mindestens alle 3 Jahre endoskopisch-biopsische Nachkontrollen empfohlen, um Neoplasien frühzeitig zu erfassen. Allerdings zeigen neuere Studien, dass nur 0.4%-0.5% aller Barrett-Patienten pro Jahr ein Karzinom entwickeln. Daher wird zunehmend über Angemessenheit und Nutzen der endoskopisch-biopsischen Überwachung diskutiert, und viele Experten sind sich einig, dass das aktuelle Modell einer generellen und regelmäßigen Nachsorge aller Barrett-Patienten nicht kosteneffektiv ist. Die Rigidität dieses Modells ist unter anderem eine Folge unseres mangelnden Verständnisses darüber, welche Personen bevorzugt eine maligne Progression erfahren und in welchem Zeitraum sie dies tun.

Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand von Langzeitverlaufskontrollen von 1438 Barrett-Patienten die Entwicklung des malignen Barrett-Ösophagus zu dokumentieren und in zeitlicher und anteiliger Hinsicht zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten an, dass Patienten mit initialer low-grade intraepithelialer Neoplasie (LG-IN) signifikant häufiger einen malignen Barrett-Ösophagus entwickeln als Patienten ohne initiale intraepitheliale Neoplasie (IN). Darüber hinaus ergibt eine Zeitraumanalyse, dass maligne Progressionen bevorzugt während des ersten Überwachungsjahres entdeckt werden. Besonders ausgeprägt war diese Beobachtung innerhalb der Patientengruppe ohne initiale IN. Nach Ablauf des ersten Jahres war in dieser Gruppe dagegen nur noch eine jährliche Progressionsrate von 0.3% zu verzeichnen.

Anhand dieser Ergebnisse könnte es gerechtfertigt sein, die endoskopische Überwachung aller Barrett-Patienten während des ersten Follow-up-Jahres zu intensivieren. Die initiale „Mapping“-Untersuchung scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen. Nach einem Jahr sollten Patienten mit LG-IN aufgrund eines erhöhten Malignitätsrisikos endoskopisch therapiert werden und/oder weiterhin engmaschige Nachkontrollen erhalten, während eine Überwachung von Patienten mit wiederholt nachgewiesenem nicht-neoplastischem Barrett-Ösophagus nach einem Jahr intensiver Überwachung unter Umständen in Abhängigkeit von Alter und Comorbidität des Patienten abgesetzt werden kann.

Literaturverzeichnis

- ¹ Allison P, Johnstone A
The esophagus lined with gastric mucous membrane
Thorax 1953;8:87-101
- ² Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, Fitzpatrick DA, Johnston BT, Watson RG
Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study
Gut 2003;52:1081-1084
- ³ Bailey R, Biddlestone L, Shepard N, Barr H, Warner P, Jankowski J
Altered cadherin and catenin complexes in the Barrett's esophagus dysplasia-adenocarcinoma sequence: Correlation with disease progression and dedifferentiation
Am J Pathol 1998;152:135-144
- ⁴ Barrett NR
Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis"
Br J Surg 1950;38:175-182
- ⁵ Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS
Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium
Gastroenterology 1993;104:1686-1691
- ⁶ Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS
Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium
Gastroenterology 1997;112:760-765
- ⁷ Bryne JP, Armstrong GR, Attwood SE
Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation
Am J Gastroenterol 1998;93:1810-1815
- ⁸ Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, Krishnadath KK, Lutzke LS, Burgart LJ
Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus
Gastroenterology 2002;122:1101-1112
- ⁹ Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Petterson TM, Burgart LJ
Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma
Gastroenterology 2001;120:1630-1639
- ¹⁰ Cameron AJ, Carpenter HA
Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study
Am J Gastroenterol 1997;92:586-591
- ¹¹ Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA
Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus
Gastroenterology 1995;109:1541-1546
- ¹² Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS
The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus
N Engl J Med 1985;313:857-859
- ¹³ Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MV Jr.
Methylene-blue-directed biopsies can improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus
Gastrointest Endosc 2000;51:560-568

-
- ¹⁴ Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J
Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults
Gut 2002;51:323-328
- ¹⁵ Chan MF
Complications of upper gastrointestinal endoscopy
Gastrointest Endosc Clin North Am 1996;6:287-303
- ¹⁶ Chandrasoma P
Norman Barrett: So close, yet 50 years from the truth
Gastrointest Surg 1999;3:7-14
- ¹⁷ Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, Kobayashi G, Ma Y, Peters J, Demeester T
Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus
Am J Surg Pathol 2001;25:1188-1193
- ¹⁸ Coenraad M, Masclee A, Straathof JW, Ganesh S, Griffioen G, Lamers CB
Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis?
Am J Gastroenterol 1998;93:1068-1072
- ¹⁹ Cohen BR, Wolf BS, Som M, Janowitz HD
Correlation of manometric, oesophagoscopy, and radiological findings in the columnar-lined gullet (Barrett syndrome)
Gut 1963;4:406-412
- ²⁰ Collard JM
High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy.
Chest Surg Clin N Am. 2002;12:77-92
- ²¹ Connor MJ, Sharma P
Chromoendoscopy and magnification endoscopy in Barrett's esophagus
Gastrointest Clin N Am 2003;13:269-277
- ²² Corder AP, Jones RH, Sadler GH, Daniels P, Johnson CD
Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self-medicating patients in general practice
Br J Clin Pract 1996;50:245-248
- ²³ Corey KE, Schmitz SM, Shaheen JF
Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis
Am J Gastroenterol 2003;98:2390-2394
- ²⁴ Corley KA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P
Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis
Gastroenterology 2003;124:47-56
- ²⁵ Csendes A, Maluenda F, Braghetto I, Csendes P, Henriquez A, Quesada MS
Location of the lower esophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic esophagitis
Gut 1993;34:21-27
- ²⁶ Csendes A, Smok G, Burdiles P, Quesada F, Huertas C, Rojas J
Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux
Dis Esophagus 2000;13:5-11

-
- ²⁷ De Caestecker JS, Blackwell JN, Pryde A, Heading RC
Daytime gastro-oesophageal reflux is important in oesophagitis
Gut 1987;28:519-526
- ²⁸ DeMeester SR, DeMeester TR
Columnar lined mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: Fifty years of controversy
Ann Surg 2000;231:303-321
- ²⁹ DeMeester TR
Surgical therapy for Barrett's esophagus: prevention, protection and excision.
Dis Esophagus. 2002;15:109-116
- ³⁰ DeMeester TR, Zaninotto G, Johansson KE
Selective therapeutic approach to cancer of the lower esophagus and cardia
J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:42-54
- ³¹ Dent J
Gastro-Oesophageal reflux disease
Digestion 1998;59:433-445
- ³² Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF
Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States
Cancer 1998;83:2049-2053
- ³³ Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS
Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis
N Engl J Med 1982;307:1547-1552
- ³⁴ Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS
The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4,8 years
Am J Gastroenterology 1997;92:212-215
- ³⁵ Dulai GS
Surveying the case for surveillance
Gastroenterology 2002;122:820-825
- ³⁶ Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G
Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation
Am J Med 2001;111:33-37
- ³⁷ Egger K, Werner M, Meining A, Ott R, Allescher HD, Höfler H, Classen M, Rösch T
Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques.
Gut 2003;52:18-23
- ³⁸ Falk GW, Ours TM, Richter JE
Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States
Gastrointest Endosc 2000;52:197-203
- ³⁹ Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, Richter JE
Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia
Gastrointestinal Endosc 1999;49:170-176
- ⁴⁰ Farrell TM, Smith CD, Metreveli RE, Johnson AB, Galloway KD, Hunter JG
Fundoplication provides effective and durable symptom relief in patients with Barrett's esophagus
Am J Surg 1999;178:18-21

-
- ⁴¹ Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD
Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:97-102
- ⁴² Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA
Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer
Cancer Causes Control 2000;11:231-238
- ⁴³ Fass R, Sampliner RE, Malagon IB, Hayden CW, Camargo L, Wendel CS, Garewal HS
Failure of esophageal acid control in candidates for Barrett's esophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor
Aliment Pharmacol Ther 2000;14:597-602
- ⁴⁴ Fitzgerald RC
Barrett metaplasia: reassessment of treatment and follow-up
Curr Opin Oncol 2004;16:372-377
- ⁴⁵ Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJG, Burnham WR
Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus
Dig Dis Sci 2001;46:1892-1898
- ⁴⁶ Fitzgerald R, Triadafilopoulos G
Recent developments in the molecular characteristics of Barrett's esophagus
Dig Dis 1998;16:63-80
- ⁴⁷ Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KEL
Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal
Gastroenterology 2001;121:775-783
- ⁴⁸ Frazzoni M, DeMicheli E, Savarino V
Different patterns of esophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux esophagitis or non-erosive reflux disease
Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1091-1098
- ⁴⁹ Galandiuk S, Hermann RE, Cosgrove DM, Gassman JJ
Cancer of the esophagus. The Cleveland Clinic experience
Ann Surg 1986;203:101-108
- ⁵⁰ Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G
Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals
Gastroenterology 2002;123:461-467
- ⁵¹ Gerson L, Edson R, Lavori PW, Triadafilopoulos G
Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux
Am J Gastroenterol 2001;96:2005-2012
- ⁵² Gerson L, Edson R, Lavori PW, Triadafilopoulos G
Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux
Am J Gastroenterol 2001;96:2005-2012
- ⁵³ Gore S, Healy LJ, Sutton R, Eyre-Brook IA, Gear MW, Shepherd NA, Wilkinson SP
Regression of columnar-lined (Barrett's) esophagus with continuous omeprazole therapy
Aliment Pharmacol Ther 1993;7:623-628
- ⁵⁴ Hameeteman W, Tytgat GN, van Houthoff HF, van den Tweel JG
Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma
Gastroenterology 1989;96:1249-1256

-
- ⁵⁵ Hamilton SR, Asltonen LS
Pathology and genetics of tumors of the digestive system, Tumors of small intestine
IARC Press: Lyon 2000: 69-91
- ⁵⁶ Hofstetter WA, Peters JH, DeMeester TR, Hagen JA, DeMeester SR, Crookes PF, Tsai P, Banki F, Bremner C
Long term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus
Ann Surg 2001;234:532-539
- ⁵⁷ Holloway RH, Penagini R, Ireland AC
Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation
Am J Physiol 1995;268:G128-G133
- ⁵⁸ Iftikhar SY, Steele RJC, Watson S, James PD, Dilks K, Hardcastle JD
Assessment of proliferation of squamous, Barrett's and gastric mucosa in patients with columnar lined Barrett's esophagus
Gut 1992;33:733-737
- ⁵⁹ Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E
Cancer statistics, 2004
CA Cancer J Clin 2004;54:8-29
- ⁶⁰ Jones TF, Sharma P, Daaboul B, Cherian R, Mayo M, Topalovski M, Weston AP
Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short-segment Barrett's esophagus (SSBE) on repeat endoscopy
Dig Dis Sci 2002;47:2108-2111
- ⁶¹ Kaplan EL, Meier P
Nonparametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc 1958;75:457-487
- ⁶² Katzka DA, Castell DO
Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 1995;90:672-673
- ⁶³ Kavic SM, Basson MD
Complications of endoscopy
Am J Surg 2001;181:319-332
- ⁶⁴ Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, Sampliner RE, Doos WG, Krol WF, Williford WO
Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus
Gastroenterology 1994;107:945-949
- ⁶⁵ Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA
Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease
Lancet 1990;335:205-208
- ⁶⁶ Klump B, Hsieh CJ, Holzman K, Gregor M, Porschen R
Hypermethylation of the CDKN2/p16 promoter during neoplastic proliferation in Barrett's esophagus
Gastroenterology 1998;115:1381-1386
- ⁶⁷ Kubba AK, Poole NA, Watson A
Role of p53 assessment in management of Barrett's esophagus
Dig Dis Sci 1999;44:659-667
- ⁶⁸ Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O
Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus
Ann Intern Med 1999;130:883-890

-
- ⁶⁹ Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O
Symptomatic gastroesophageal reflux as a factor for esophageal adenocarcinoma
N Engl J Med 1999;340:825-831
- ⁷⁰ Lambert R, Hainaut P, Parkin DM
Premalignant lesions of the esophagogastric mucosa
Semin Oncol 2004;31:498-512
- ⁷¹ Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ
An endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus
Gastroenterology 1993;105:40-50
- ⁷² Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ
Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota
Gastroenterology 1997;112:1448-1456
- ⁷³ Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ
Final results from 10-year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's esophagus: observational study
BMJ 2000;321:1252-1255
- ⁷⁴ Mas de CR, Krämer M, Seifert E, Vieth M, Stolte M
Short Barrett: prevalence and risk factors
Scand J Gastroenterol 1999;34:1065-1070
- ⁷⁵ McClave SA, Boyce HW, Gottfried MR
Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic criterion
Gastrointest Endosc 1987;33:413-416
- ⁷⁶ Meining A, Rösch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W
Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction
Endoscopy 2004;36:160-164
- ⁷⁷ Messmann H, Ell C, Fein M, Kiesslich R, Ortner M, Porschen R, Stolte M
[Topic Complex VI: Barrett esophagus]
Z Gastroenterol 2005;43:184-190
- ⁷⁸ Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Toleadano AY, Washington K
Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: A reaffirmation
Hum Pathol 2001;32:368-378
- ⁷⁹ Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE
Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence
Am J Gastroenterol 2001;96:990-996
- ⁸⁰ Naef AP, Savary M, Ozello L
Columnar lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinoma
J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:826-835
- ⁸¹ Nilsson J, Skobe V, Johansson J, Willen R, Johnsson F
Screening for oesophageal adenocarcinoma: an evaluation of a surveillance program for columnar metaplasia of the oesophagus
Scand J Gastroenterol 2000;35:10-16

-
- ⁸² Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, Ritter MP, Mason RJ, Crookes P, Bremner CG
Inflammation and metaplasia of the cardia are manifestations of gastroesophageal reflux disease
Ann Surg 1997;226:522-532
- ⁸³ O'Connor JB, Falk GW, Richter JE
The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's esophagus registry
Am J Gastroenterol 1999;94:2037-2042
- ⁸⁴ Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G
Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 1998;93:711-716
- ⁸⁵ Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Way LW
Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury
Am J Surg 1996;171:182-186
- ⁸⁶ Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK
The histologic spectrum of Barrett's esophagus
N Engl J Med 1976;295:476-480
- ⁸⁷ Pellegrini CA, Pohl D
High-grade dysplasia in Barrett's esophagus: surveillance or operation?
J Gastrointest Surg 2000;4:131-134
- ⁸⁸ Poneros JM, Brand S, Bouma BE, Tearney GJ, Compton CC, Nishioka NS
Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography
Gastroenterology. 2001;120:7-12
- ⁸⁹ Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS
Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia
Am J Gastroenterol 2000;95:3089-3096
- ⁹⁰ Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE
Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus
Hum Pathol 1988;19:166-178
- ⁹¹ Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS
Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets
Am J Gastroenterol 2000;95:1669-1676
- ⁹² Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, Blount PL, Rabinovitch PS
Predictors of progression in Barrett's esophagus II; baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic Progression
Am J Gastroenterol 2001;96:2839-2848
- ⁹³ Riegman PH, Vissers KJ, Alers JC, Geelen E Hop WC, Tilanus HW, van Dekken H
Genomic alterations in malignant transformation of Barrett's esophagus
Cancer Res 2001;61:3164-3170
- ⁹⁴ Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Hardtke CL
Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives
Am J Gastroenterol 2002;97:1127-1132

-
- ⁹⁵ Salo JA, Salminen JT, Kiviluoto TA, Nemlander AT, Ramo OJ, Farkkila MA, Kivilaakso EO, Mattila SP
Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery
Ann Surg 1998;227:40-44
- ⁹⁶ Sampliner RE
Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 1994;89:1844-1848
- ⁹⁷ Sampliner RE
Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 1998;93:1028-1032
- ⁹⁸ Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology
Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 2002;97:1888-1895
- ⁹⁹ Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, Lee E, Crook T, Sousa R
Reflux-damaged epithelium is replaced by cells derived from the bone marrow in a rat model of Barrett's esophagus (abstr)
Gastroenterology 2004;126:307A
- ¹⁰⁰ Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flefou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwshita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H
The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia.
Gut 2000;47:251-255
- ¹⁰¹ Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A
Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia
Gastroenterology 2001;120:1607-1619
- ¹⁰² Shaheen N
Is there a Barrett's iceberg?
Gastroenterology 2002;123:636-639
- ¹⁰³ Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM
Is there publication bias in the reporting of cancer risk of Barrett's esophagus?
Gastroenterology 2000;119:333-338
- ¹⁰⁴ Sharma P
Risk of cancer in Barrett's esophagus
Clin Perspect Gastroenterol 2002;5:248-250
- ¹⁰⁵ Sharma P, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE
Durability of new squamous epithelium following endoscopic reversal of Barrett's esophagus
Gastrointest Endosc 1999;50:159-164
- ¹⁰⁶ Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE
Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:566-572
- ¹⁰⁷ Sharma P, Mayo M, Topalovski M, Weston AP
Methylene blue chromoendoscopy for the detection of patients with short-segment Barrett's esophagus
Gastrointest Endosc 2001;54:289-293
- ¹⁰⁸ Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S
A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop
Gastroenterology 2004;127:310-330

-
- ¹⁰⁹ Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE
Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in distal esophagus and gastric cardia
Gut 2000;46:9-13
- ¹¹⁰ Shields HM, Rosenberg SJ, Zwas FR, Ransil BJ, Lembo AJ, Odze R
Prospective evaluation of multilayered epithelium in Barrett's esophagus
Am J Gastroenterol 2001;96:3268-3273
- ¹¹¹ Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G
Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex-vivo induction by bile salts and acid exposure
Gastroenterology 2000;118:487-496
- ¹¹² Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR
The diagnosis of low grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression
Am J Gastroenterol 2000;95:3383-3387
- ¹¹³ Spechler SJ
Adenocarcinoma in Barrett's esophagus
Comp Ther 1987;13:57-60
- ¹¹⁴ Spechler SJ
Barrett's esophagus
N Engl J Med 2002;346:836-842
- ¹¹⁵ Spechler SJ
Carcinogenesis at the gastroesophageal junction: Free radicals at the frontier
Gastroenterology 2002;122:1518-1532
- ¹¹⁶ Spechler SJ
Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies
Am J Gastroenterol 2005;100:927-935
- ¹¹⁷ Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W
Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Follow up of a randomized controlled trial
JAMA 2001;285:2231-2238
- ¹¹⁸ Stein HF, Joeft S, DeMeester TR
Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus
J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105:107-111
- ¹¹⁹ Swisher SG, DeFord L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A, Ajani JA, Brown T, Komaki R, Roth JA, Putnam JB
Effects of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer
J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:1126-1134
- ¹²⁰ Thun MJ
NSAIDs and esophageal cancer: ready for trials but not yet broad clinical application
Gastroenterology 2003;124:246-257
- ¹²¹ Vaezi MF, Richter JE
Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease
Gastroenterology 1996;111:1192-1199
- ¹²² Van Blankenstein M
Barrett's esophagus: So what!
Dis Esoph 2002;15:1-4

-
- ¹²³ Van der Burgh A, Dees J, Hop WC, Van Blankenstein M
Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus
Gut 1996;39:5-8
- ¹²⁴ Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, Perez-Perez GI, Halter SA, Rice TW, Blaser MJ, Richter JE
The seroprevalence of cagA positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease
Gastroenterology 1998;115:50-57
- ¹²⁵ Vieth M, Stolte M
Barrett's esophagus and neoplasia: data from the Bayreuth Barrett's archive
Gastroenterology 2002;122:590-591
- ¹²⁶ Von Rahden BHA, Stein HJ
Barrett's esophagus with High-grade Intraepithelial Neoplasia: Observation, Ablation or Resection?
European Surgery 2006; in print
- ¹²⁷ Wallner B, Sylvan A, Janunger KG
Endoscopic assessment of the „Z-line“ appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists
Gastrointest Endosc 2002;55:65-69
- ¹²⁸ Wallner B, Sylvan A, Stenling R, Janunger KG
The Z-line appearance and prevalence of intestinal metaplasia among patients without symptoms or endoscopical signs indicating gastroesophageal reflux
Surg Endosc 2001;15:886-889
- ¹²⁹ Weinstein WM, Ippoliti AF
The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets
Gastrointest Endosc 1996;44:91-95
- ¹³⁰ Weston AP, Badr AS, Hassanein RS
Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma
Am J Gastroenterol 1999;94:3413-3419
- ¹³¹ Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R
P53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression
Am J Gastroenterol 2001;96:1355-1362
- ¹³² Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ
Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas
Cancer Res 1998;58:2929-2934
- ¹³³ Winters C, Spurling TJ, Chobanian S, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD, Gurney MS
Barrett's esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease
Gastroenterology 1987;92:118-124
- ¹³⁴ Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O
Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after surgery
Gastroenterology 2001;121:1286-1293
- ¹³⁵ Zaninotto G, Parenti AR, Ruol A, Costantini M, Merigliano S, Ancona E.
Oesophageal resection for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus
Br J Surg 2000;87:1102-1105

Verzeichnis der Abkürzungen

ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gastroenterological Association
BE	Barrett-Ösophagus
CagA	Zytotoxinassoziiertes Antigen
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HG-IN	High-grade intraepitheliale Neoplasie
IN	Intraepitheliale Neoplasie
LG-IN	Low-grade intraepitheliale Neoplasie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter

Folgenden Personen möchte ich für ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen:

Herrn PD Dr. med. A. Meining für die Überlassung des Themas und seine hervorragende Betreuung und Hilfe;

Herrn Dr. med. A. Weber für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. J. Stein und Herrn Prof. Dr. med. M. Stolte für die Bereitstellung ihrer Patientendaten.

Lebenslauf

Name: Jonas Meier

Geburtsdatum: 14.06.1977

Geburtsort: München

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1984-1987 Grundschule an der Ludwig-Uhland-Schule in Nürnberg

1987-1991 Melanchthon-Gymnasium Nürnberg

1991-1997 Maximiliansgymnasium München

07/97-10/97 Grundwehrdienst in Germersheim

Hochschulbildung:

1998-2000 Studium der Humanmedizin an der LMU München

August 2000 Ärztliche Vorprüfung

2000-2005 Studium der Humanmedizin an der TU München

August 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

September 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2004-2005 Praktisches Jahr

Chirurgie: Bombay Hospital, Indien und Klinikum rechts der Isar in München

Innere Medizin: Klinikum rechts der Isar in München

Augenheilkunde: Klinikum rechts der Isar in München

Mai 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Seit September 2006 Assistenzarzt für Augenheilkunde in Hamburg