

II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München  
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

# Ablation heterotoper Magenschleimhaut des zervikalen Ösophagus zur Eliminierung von atypischen Refluxsymptomen

Martin Hellmut Preeg

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. Bajbouj
2. Univ.-Prof. Dr. J. H. Kleeff

Die Dissertation wurde am 28.09.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Definition und Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit .....	1
1.2	Endoskopische Klassifikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit .....	1
1.3	Symptomspektrum der gastroösophagealen Refluxkrankheit.....	1
1.4	Ursachen und Pathophysiologie der typischen GERD.....	2
1.5	Diagnostik.....	3
1.5.1	Anamnese .....	3
1.5.2	Endoskopie .....	4
1.5.3	Langzeit-pH-Metrie-Messung .....	4
1.5.4	Ösophagusmanometrie .....	5
1.5.5	Röntgenvideokinematographie .....	5
1.6	Differentialdiagnose der extraösophagealen Manifestation .....	5
1.7	Heterotope gastrale Mukosa.....	6
1.7.1	Definition und Morphologie .....	6
1.7.2	Pathogenese der heterotopen gastralen Mukosa .....	7
1.7.3	Epidemiologie und klinische Relevanz der heterotopen gastralen Mukosa .....	7
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Ziel</b> .....	9
<b>3</b>	<b>Patienten, Material und Methoden</b> .....	10
3.1	Patienten .....	10
3.1.1	Einschlusskriterien.....	10
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	10
3.2	Ablauf der Studie .....	11
3.3	Material und Methoden .....	12
3.3.1	Ösophagogastroduodenoskopie .....	12
3.3.2	Argon-Plasma-Koagulations-Therapie .....	13
3.3.3	Ösophagusmanometrie .....	14
3.3.4	Zweikanalige 24h-pH-Metrie-Messung .....	15
3.3.5	Röntgenvideokinematographie .....	17
3.3.6	Phoniatrie und Laryngoskopie .....	17
3.3.7	Standardisierter Fragebogen .....	18
3.4	Statistische Auswertung .....	18

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	19
4.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	19
4.2	Ergebnisse der Ösophagogastroduodenoskopie	20
4.3	Größe und Anzahl der heterotopen gastralen Mukosa	21
4.4	Auswertung des Fragebogens	21
4.5	Ergebnisse der Diagnostik	23
4.5.1	Manometrie	23
4.5.2	Zweikanal-24h-pH-Metrie	24
4.5.3	Röntgenvideokinematographie:	24
4.5.4	Phoniatrie	24
4.5.5	Laryngoskopie	25
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	26
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	34
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	36
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	44

**Abkürzungsverzeichnis**

APC	Argon Plasma Coagulation (Argon-Plasma-Koagulation)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EÖM	Extraösophageale Manifestation
ERD	erosive reflux disease (erosive Refluxkrankheit)
GERD	gastroesophageal reflux disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
HGM	heterotope gastrale Mukosa
LES	lower esophagus sphincter (unterer ösophagealer Sphinkter)
NERD	non-erosive reflux disease (nicht-erosive Refluxkrankheit)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
VAS	Visuelle Analogskala

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verschiedene Formen der HGM in der endoskopischen Betrachtung .....	6
Abb. 2: Histopathologisches HE-Präparat einer HGM und ösophageales Epithel.....	7
Abb. 3: Schematische Darstellung des Studienablaufes .....	12
Abb. 4: Flexible APC-Sonde.....	14
Abb. 5: Flexible APC-Sonde mit Argon-Plasmastrahl.....	14
Abb. 6: Endoskopisches Bild einer ektope Magenschleimhautinsel im zervikalen Ösophagus vor APC-Therapie. ....	14
Abb. 7: Ektope Magenschleimhaut unmittelbar nach der APC-Therapie.....	14
Abb. 8: 24h-pH-Metrie-Messgerät mit angeschlossener Sonde .....	16
Abb. 9: Vergleich der Intensität der Symptome Globussensation und Halsschmerz bei 9 von insgesamt 10 Studienteilnehmern vor der Therapie und 8 Wochen später.....	22
Abb 10: Box-Plots, welche den Verlauf der Symptome Sodbrennen, Husten und Heiserkeit vor der APC-Therapie, vier und acht Wochen danach bei 9 von 10 Studienpatienten aufzeigen (VAS von 0 bis 10).....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung und Charakteristika der Patientenpopulation.....	20
Tabelle 2: Intensität der Symptome von 9 Patienten vor und nach der APC-Therapie. Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte anhand der visuellen Analogskala.....	21

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease, GERD) ist eine Erkrankung bei der durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux organische Komplikationen entstehen. Die Refluxbeschwerden können zu einer signifikanten Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) führen (Koop *et al.* 2005). Mit einer Prävalenz von 20 - 40 % ist die GERD in den westlichen Industrieländern eine häufige chronische Erkrankung (Locke *et al.* 1997, Kulig *et al.* 2004).

## 1.2 Endoskopische Klassifikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Mithilfe der endoskopischen Diagnostik kann zwischen einer erosiven (ERD, erosive reflux disease) und einer nicht erosiven (NERD, nonerosive reflux disease) Refluxkrankheit unterschieden werden. Die NERD hat in den westlichen Industrieländern eine Prävalenz von bis zu 70 % (Lind *et al.* 1997). Obwohl bei dieser Form endoskopisch keine erosiven Läsionen im Bereich des gastroösophagealen Überganges nachgewiesen werden können, lässt sich funktionsdiagnostisch ein pathologischer gastroösophagealer Reflux und/oder eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Sodbrennen oder saures Aufstoßen nachweisen (Hershcovici and Fass 2010). Bei den verbleibenden 30 % liegt demnach eine ERD vor; hier können endoskopisch visualisierbare Läsionen der Mukosa nachgewiesen und entsprechend ihrem Ausmaß und Schweregrad eingeteilt werden. Die Los-Angeles-Klassifikation (LA-Klassifikation) teilt die ERD in vier Schweregrade (A bis D) ein (Lundell *et al.* 1999). Sie hat sich im klinischen Alltag und wissenschaftlich gegenüber anderen, insbesondere der Savary-Miller-Klassifikation durchgesetzt, da das Komplikationsstadium (Strikturen, Ulzerationen und Barrettmetaplasie) bei der LA-Klassifikation gesondert beschrieben wird.

## 1.3 Symptomspektrum der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Symptombasiert kann sich die GERD in zwei Formen manifestieren. Bei der typischen GERD verspüren die Patienten Sodbrennen und saures Aufstoßen. Bei der atypischen oder der extraösophagealen Manifestation (EÖM) kann eine Vielzahl

von Symptomen vorliegen (Heidelbaugh *et al.* 2008), die unter anderem Larynx, Pharynx, Trachea und Lunge betreffen. Jeder dritte GERD-Patient berichtet von extraösophagealen Symptomen (Malfertheiner und Schreiber 2008). Vor allem Asthma bronchiale, Heiserkeit, die chronische Laryngitis und Husten werden als mögliche Folgen von GERD diskutiert (Vakil *et al.* 2006). Hingegen werden Symptome wie Globussensationen, chronisches Räuspern, chronische Otitis media, Sinusitis, dentale Erosionen oder das Schlafapnoe-Syndrom, insbesondere wenn sie isoliert ohne typische Refluxsymptome vorkommen, eher als unwahrscheinliche Folge einer GERD eingestuft (Kahrilas *et al.* 2008).

#### **1.4 Ursachen und Pathophysiologie der typischen GERD**

Der menschliche Organismus verfügt über drei physiologische gastroösophageale Antirefluxbarrieren. Der untere Ösophagussphinkter (Lower Esophagus Sphincter, LES) repräsentiert den effektivsten physiologischen Mechanismus zwischen dem positiven intraabdominellen Druck im Magen und dem negativen intrathorakalen Druck. Im Ruhezustand ist der LES kontrahiert und verhindert so den Rückfluss von Mageninhalt in den Ösophagus. Bei den meisten GERD-Patienten ist eine Fehlfunktion des unteren Ösophagus-Schließmuskels die Ursache der Symptome. Dabei treten pathologisch gehäuft sogenannte transiente Sphinkterrelaxationen auf (Schneider *et al.* 2010). Diese werden insbesondere durch Schluckakte und körperliche Aktivität getriggert und treten vor allem tagsüber auf. Im Gegensatz hierzu haben Patienten mit einem inkompetenten Schließmuskel ihre refluxassoziierten Beschwerden eher nachts bzw. in liegender Position. Dieser sogenannte „freie“ Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre findet sich, entgegen der weitläufigen Meinung, nur in Ausnahmefällen (nur circa 10 % aller GERD-Patienten). Hierbei liegt ein durch insuffizienten Ruhetonus inkompetenter LES vor, der v. a. in liegender Position zur Manifestation von Symptomen führt (Broeders *et al.* 2009). Ebenso ist der „freie“ Reflux durch Voroperationen mit konsekutiver Entfernung des LES (z. B. Gastrektomie, Ösophagusresektion mit Magenhochzug etc.) möglich.

Die zweite physiologische Antirefluxbarriere umfasst eine suffiziente und zeitgerechte Entleerung des Mageninhaltes in das Duodenum. Diese wird mit einer postprandial einsetzenden und nach aboral gerichteten Peristaltik induziert.

Drittens sorgt eine geregelte, propulsive Kontraktion des tubulären Ösophagus für eine Selbstreinigung (Clearance) nach physiologisch aufgetretenen Refluxepisoden. Diese besteht aus einer sekundären Kontraktionssequenz, welche mit dem Verschluss des oberen Ösophagussphinkters beginnt und sich anschließend propulsiv über die gesamte Länge der tubulären Speiseröhre fortsetzt (Martínek *et al.* 2008). Eine Fehlfunktion in mindestens einem oder in einer Kombination dieser drei Mechanismen ist die Ursache der typischen GERD, die sich klinisch in Sodbrennen und/oder saurem Aufstoßen manifestiert.

Die Pathophysiologie der atypischen Manifestation der GERD ist hingegen weitestgehend ungeklärt. Aufgrund des verzögerten Einsetzens atypischer Symptome im Vergleich zu Sodbrennen und saurem Aufstoßen nach einer abgelaufenen Refluxperiode wird ein unterschiedlicher Pathomechanismus vermutet (Agrawal *et al.* 2009). Zwei verschiedene Erklärungsansätze werden am häufigsten diskutiert. Zum einen geht man davon aus, dass durch den chronischen Reiz der distalen Ösophaguskosa durch Mageninhalte vagale Afferenzen aktiviert werden, die zu einer Bronchokonstriktion führen, die in der Folge asthmaähnliche und oropharyngeale Symptome auslösen könnte (Vaezi *et al.* 2003). Diesem „indirekten“ Erklärungsansatz steht der „direkte“ gegenüber. Hier werden atypische GERD-Symptome mit einer unmittelbaren Schädigung des Oropharynx durch refluierten Mageninhalt und möglichen Mikroaspirationen durch Säure mit einer darauf folgenden Bronchokonstriktion erklärt (Ulualp *et al.* 1999). Eine weitere interessante Theorie ist eine bei Ratten nachgewiesene Schädigung der laryngealen Mukosa durch ortsständig produzierte Säure aus Protonenpumpen von Speicheldrüsen (Roussa *et al.* 1998).

## **1.5 Diagnostik**

### **1.5.1 Anamnese**

Die Abgrenzung zwischen einer typischen und einer atypischen Manifestation der GERD erfolgt mittels der Anamnese. Die dabei erhobenen klinischen Daten wie Alter, Geschlecht, Gewichtsverlauf, Symptombdauer, individueller Lifestyle, Komorbiditäten, begleitende Symptome sowie Informationen über bereits erfolgte interventionelle Therapien sind wegweisend und essentiell für die Einleitung einer rationalen und gezielten Diagnostik (Meining and Classen 2000).

### 1.5.2 Endoskopie

Wird aufgrund anamnestischer Daten eine GERD vermutet, ist eine einmalige Spiegelung des oberen Gastrointestinaltraktes mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) obligat. Sie dient insbesondere dem Ausschluss einer komplikativen GERD. Neben dem Tumorausschluss können erosive Veränderungen, Ulzerationen und Stenosierungen im Bereich des gastroösophagealen Überganges sowie durch die Entnahme von Gewebeproben auch präkanzeröse Veränderungen im Sinne einer Barrettmetaplasie ausgeschlossen werden. Neuere Generationen von Endoskopen, verschiedene Färbetechniken und Abbildungsmodi haben in den letzten Jahren sehr viel zur Verbesserung dieser bildgebenden Diagnostik beigetragen (Venkatesh *et al.* 2012).

### 1.5.3 Langzeit-pH-Metrie-Messung

Zur Sicherung der Diagnose einer gastroösophagealen Refluxerkrankung bei einem unauffälligen endoskopischen Befund und fehlenden Ansprechen auf eine säuresuppressive Therapie kann eine Langzeit-pH-Metrie-Messung durchgeführt werden. Sie bietet die Möglichkeit, die pH-Werte im Ösophagus über 24 Stunden hinweg zu messen. Die Ergebnisse geben Aufschluss über die Häufigkeit und das Ausmaß des Säuremilieus sowie dessen Beziehung zur Nahrungsaufnahme und dem Auftreten in aufrechter und/oder liegender Körperposition. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wird die Methode als sogenannter Goldstandard zur Objektivierung einer GERD bei fehlendem endoskopischen Nachweis geführt (Koop *et al.* 2005).

Gemessen wird die Refluxdauer bei pH-Werten  $< 4$  in Prozent der Gesamtmesszeit (Müller-Lissner *et al.* 2005). Zur weiteren Befundung dienen verschiedene Scores. Davon ist der DeMeester-Score der wissenschaftlich bedeutungsvollste (Johnson and DeMeester 1986). Der Ort der pH-Messung ist variabel. Für die Identifizierung von GERD-Patienten hat sich die Position der pH-Antimonsonde 5 cm oberhalb des unteren Ösophagussphinkters etabliert. Zur Erfassung einer pathologischen pH-Metrie im zervikalen Ösophagus kann eine zweite pH-Antimonsonde unmittelbar unterhalb des oberen Ösophagussphinkters platziert werden (Ghoshal *et al.* 2008).

#### **1.5.4 Ösophagusmanometrie**

Die Ösophagusmanometrie spielt in der Diagnostik der Refluxkrankheit nur eine untergeordnete Rolle. Sie dient vornehmlich dem Ausschluss höhergradiger Motilitätsstörungen des Ösophagus. Ferner kann mit ihr eine Dysfunktion des oberen und unteren Ösophagus-Sphinkters festgestellt werden (Keller *et al.* 2009).

#### **1.5.5 Röntgenvideokinematographie**

Zur Darstellung des Schluckaktes werden mittels digitaler Röntgenkinematographie (Schluckkinematographie) bis zu 30 Bilder pro Sekunde aufgenommen. Während der Durchleuchtung wird ein röntgendichtes Kontrastmittel (zumeist Barium) oral verabreicht. Zeitgleich werden verschiedene Aufnahmen von Mundhöhle, Naso- und Oropharynx, dem orohypopharyngealen und pharyngoösophagealen Übergängen und des Ösophagus bis zum Magen durchgeführt (Hannig *et al.* 1998). So können verschiedene Pathologien der pharyngealen sowie der ösophagealen Schluckphase dokumentiert werden. Wie die Manometrie dient auch die Röntgenvideokinematographie in erster Linie zur Diagnostik von Motilitätsstörungen der Speiseröhre oder Alterationen des pharyngealen Schluckakts. Zur primären Abklärung einer GERD ist sie jedoch ungeeignet. Dies hat neben der mangelhaften Sensitivität insbesondere mit der Strahlenbelastung, dem hohen gerätetechnischen Aufwand und der notwendigen Kooperationsfähigkeit und Belastbarkeit des Patienten zu tun (Hölscher *et al.* 2005).

#### **1.6 Differentialdiagnose der extraösophagealen Manifestation**

Atypische oder extraösophageale GERD-Symptome können verschiedenste Ursachen haben. Aufgrund der Heterogenität des Symptomspektrums ist eine isolierte, auf nur ein Fachgebiet begrenzte Betrachtung daher häufig nicht ausreichend; ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten von Psychosomatikern, Pulmologen, HNO-Ärzten, Kardiologen, Pädiatern, Radiologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und Strahlentherapeuten ist unabdingbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem atypischen GERD-Symptom der Globussensationen und der ubiquitär vorkommenden ektopen Magenschleimhaut des zervikalen Ösophagus (heterotope gastrale Mukosa, HGM) gibt.

## 1.7 Heterotope gastrale Mukosa

### 1.7.1 Definition und Morphologie

Die heterotope Magenschleimhaut wurde von Schmidt erstmals im Jahre 1805 beschrieben (Rector and Connerley 1941). Es handelt sich dabei um eine inselförmige, funktionell wirksame im zervikalen Ösophagus auftretende Magenschleimhaut. Sie imponiert endoskopisch als lachsfarbene Schleimhaut und grenzt sich vom umgebenden Plattenepithel des Ösophagus ab und kann in Größe, Anzahl, Morphologie und Ausmaß sehr variieren (siehe Abbildung 1, A bis H). Sie können singularär oder multipel auftreten, rund oder oval sein und sich in vertikaler oder zirkumferenzieller Richtung ausdehnen. Die heterotope Magenschleimhaut ist histopathologisch zumeist vom Kardiatyp und enthält vornehmlich schleimproduzierende Nebenzellen (Akbayir *et al.* 2004). Die Abbildung 1 zeigt endoskopische Bilder von histologisch nachgewiesener heterotoper Magenschleimhaut des zervikalen Ösophagus in der Technik des Narrow Band Imaging (NBI) (Abbildung A bis G) und in Weißlicht (Abbildung H). Die NBI-Technik erlaubt eine genauere Beurteilung und Charakterisierung der Mukosa durch kontrastreichere Gewebedarstellung und dadurch eine bessere Detektion von Schleimhautveränderungen im Vergleich zur konventionellen (Weißlicht-) Endoskopie (Sharma *et al.* 2007).

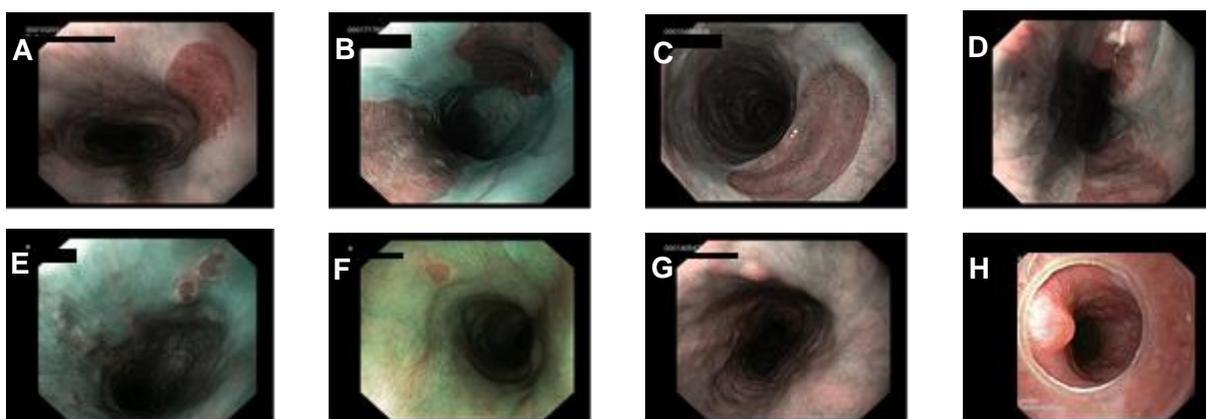


Abb. 1: Verschiedene Formen der HGM in der endoskopischen Betrachtung  
(Quelle: Institutsdatenbank der II. Medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar, München)

Die Abbildung 2 zeigt ein histopathologisches Hämatoxylin-Eosin (HE) - Präparat einer Biopsie einer ektopen Magenschleimhaut aus dem zervikalen Ösophagus (Pfeil) und ösophageales Plattenepithel.

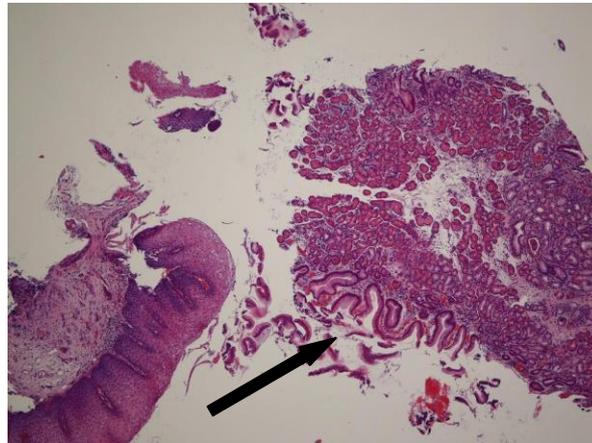


Abb. 2: Histopathologisches HE-Präparat einer HGM und ösophageales Epithel (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. M. Sarbia).

### 1.7.2 Pathogenese der heterotopen gastralen Mukosa

Die HGM wird zumeist als harmlose kongenitale Alteration betrachtet, die ihre Ursache in einem inkompletten embryologischen ösophagealen Epithelisationsprozess hat. Das Zylinderepithel des embryonalen Ösophagus wird schrittweise durch mehrschichtiges Epithel ersetzt. Dieser Vorgang beginnt im mittleren Ösophagus und erstreckt sich vertikal in beiden Richtungen, wobei der zervikale Ösophagus von diesem Umbauvorgang als letzter Abschnitt „heimgesucht“ wird. Es wird vermutet, dass an den Stellen, an denen die Epithelisation unvollständig ist, die Zylinderzellen als heterotope Magenschleimhautinsel verbleiben (von Rahden *et al.* 2004).

### 1.7.3 Epidemiologie und klinische Relevanz der heterotopen gastralen Mukosa

Endoskopischen Studien zufolge liegt die Prävalenz der heterotopen Magenschleimhautinseln bei bis zu 11 % (Akbayir *et al.* 2004). Aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens ist eine klinische Relevanz mit konsekutiven Symptomen sehr unwahrscheinlich. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen HGM und oropharyngealen Refluxsymptomen wird bis heute kontrovers diskutiert (Weickert *et al.* 2011, Alaani *et al.* 2007). Verschiedene Studien zogen jedoch in Betracht, dass

heterotope Magenschleimhautinseln im Bereich des zervikalen Ösophagus einen laryngopharyngealen Reflux bzw. entsprechende atypische GERD-Symptome verursachen könnten (Akbayir *et al.* 2005, Alaani *et al.* 2007, Galan *et al.* 1998).

## **2 Fragestellung und Ziel**

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob durch eine ablativ Behandlung der heterotropen gastralen Mukosa mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) gleichzeitig bestehende oropharyngeale Symptome, die auf eine extraösophageale Manifestation einer GERD hinweisen, suffizient behandelt werden können. Dazu wurde eine Pilotstudie mit 10 Patienten durchgeführt und geprüft, ob sich endoskopische, funktionsdiagnostische, radiologische oder phoniatische Veränderungen vor und nach der ablativen Therapie nachweisen lassen. Begleitend zu den diagnostischen Tests wurde eine Anamnese per Fragebogen durchgeführt, um den klinischen Verlauf zu objektivieren.

### **3 Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren in der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar behandelt worden. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Patienten wurden vorab über Inhalt und Ablauf der Studie sowie der Untersuchungen von einem Arzt aufgeklärt. Jeder Studienteilnehmer willigte schriftlich in die Studie ein. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität genehmigt (Nummer 1260/05).

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

In die Studie wurden Patienten mit histologisch gesicherter ektopter Magenschleimhaut des zervikalen Ösophagus aufgenommen, bei denen gleichzeitig oro-pharyngeale Symptome einer atypischen Refluxkrankheit vorlagen. Diese umfassten Globussensationen, Halsschmerzen, Husten, Heiserkeit, Asthma und Brennen im Mund und Rachen.

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- Fehlende Einverständniserklärung
- Kontraindikationen zur Biopsieentnahme (z. B. kompromittierte plasmatische Gerinnung, Thrombozytopenie, Varizen im oberen Ösophagus)
- Kontraindikation einer Argonbeamertherapie
- Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren 14 Tage vor dem Studienbeginn
- Einnahme von motilitätsbeeinflussenden Medikamenten (z. B. Nitraten, Calcium-Antagonisten und Betablockern)
- Patient in schlechtem Allgemeinzustand oder mit maligner Erkrankung
- Fehlende Zustimmungsfähigkeit zur Studie aufgrund sprachlichen oder mentalen Unverständnisses
- Frauen mit bestehender oder möglicher Schwangerschaft
- Magenschleimhautinseln, welche mehr als 50 % der Zirkumferenz des proximalen Ösophagus einnahmen, um Strikturen nach der APC-Therapie auszuschließen.

### **3.2 Ablauf der Studie**

Der Studienablauf ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt. Nach Rekrutierung der Studienteilnehmer wurden folgende Voruntersuchungen durchgeführt, auf deren Methodik in den folgenden Kapiteln ausführlich eingegangen wird: Phoniatrie, Laryngoskopie, Videokinematographie, 24h-pH-Metrie und Ösophagusmanometrie. Mittels eines standardisierten Fragebogens mit visueller Analogskala (0 = keine Beschwerden, 10 = maximale Beschwerden) wurden die Symptome der Patienten präinterventionell objektiviert. Im Anschluss daran wurde die APC-Therapie zur Entfernung der ektopen Magenschleimhaut durchgeführt und eine vierwöchige PPI-Therapie mit Pantoprazol 40 mg einmal täglich begonnen. Nach Beendigung der Einnahme (Tag 28) erfolgte eine ÖGD, um festzustellen, ob die ektope Magenschleimhaut in der Speiseröhre vollständig entfernt worden war und sich an dieser Stelle „neoplastenepitheliale“ Schleimhaut gebildet hatte. Bei endoskopischer Bestätigung von verbliebener ektoper Magenschleimhaut wurde die APC-Therapie und die sich anschließende PPI-Therapie wiederholt, wodurch sich die Studiendauer um weitere vier Wochen verlängerte. Am Tag 56 wurde dann nochmals eine ÖGD-Kontrolle durchgeführt. Um die Effizienz der APC-Therapie beurteilen zu können, schlossen sich weitere vier Wochen mit PPI-Karenz an sowie eine abschliessende ÖGD-Kontrolle (Tag 56 bzw. 84) zur Schleimhautkontrolle und Überprüfung auf etwaige unerwünschte Nebeneffekte wie zum Beispiel einer Striktur. Zum Zeitpunkt aller durchgeführten ÖGD-Kontrollen wurden die Symptome der Patienten jeweils erneut mittels des standardisierten Fragebogens evaluiert.

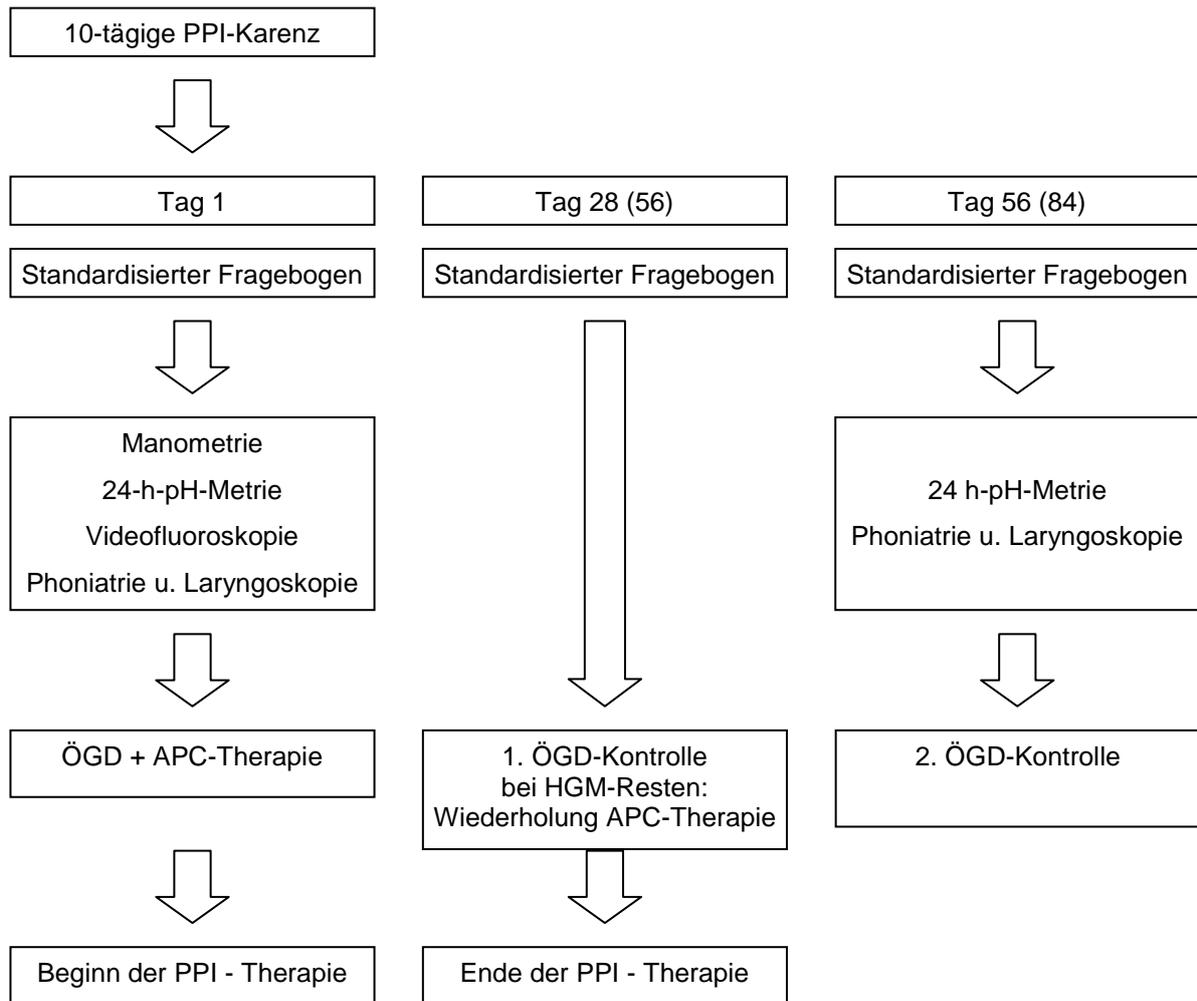


Abb. 3: Schematische Darstellung des Studienablaufes. Nähere Erläuterung siehe Text.

### 3.3 Material und Methoden

#### 3.3.1 Ösophagogastroduodenoskopie

Bei der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wurde bis in das Pars descendens des Duodenum vorgespiegelt und im Rückzug die Schleimhaut des Duodenum, des Magens, der Speiseröhre und des Larynx inspiziert. Das flexible, schlauchförmige Endoskop enthält einen Arbeitskanal zum Beispiel für Zangen und zum Einführen der APC-Sonde für die Argon-Plasma-Koagulations-Therapie (siehe Kapitel 3.3.2). Für die ÖGD und APC-Therapie wurden Endoskopiegeräte der Marke OLYMPUS (GIF Q 140 oder GIF Q 160) verwendet. Nach Sedierung mit 2,5 mg Midazolam (Dormicum) und bolusweise Disoprivan (Propofol) 50 mg - 500 mg erfolgte die Einführung des Endoskops. Während der gesamten Untersuchungszeit (circa 10 min – 20 min) wurden Pulsfrequenz, Blutdruck und die Sauerstoffsättigung

monitorüberwacht. Das Endoskop wurde unter Sicht in die Speiseröhre über den Magen in das Duodenum vorgeschoben. Insbesondere der zervikale Ösophagus wurde im Rückzug genau inspiziert und die vorbekannte HGM hinsichtlich Ausmaß, Muster, Größe und Lokalisation untersucht und bilddokumentiert.

### **3.3.2 Argon-Plasma-Koagulations-Therapie**

Die APC-Therapie wird in der klinischen Routine zur Behandlung von dysplastisch veränderter Schleimhaut angewendet. Es handelt sich um ein monopolares Elektrokoagulationsverfahren bei dem spezifisches Gewebe, hier die ektope Magenschleimhaut im Ösophagus, durch thermische Energie koaguliert wird. Es entsteht eine Koagulationsnekrose, welche in den Wochen nach der Behandlung durch regelrechte Schleimhaut des Ösophagus (mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel) ersetzt wird. Die Ösophagusschleimhaut wächst aus der Umgebung in die Koagulationszone ein. Mögliche Risiken des Eingriffs sind Hohlorganperforation, Infektion, Blutung und postinterventionelle Stenosen.

Die monopolare Technik ist charakterisiert durch zwei getrennt am Körper anliegende Elektroden: die aktive Elektrode (Argonplasma-Applikator) und die großflächige Neutralelektrode, die am Oberschenkel oder Oberarm des Patienten angebracht wird. Die Neutralelektrode schließt den Stromkreis zwischen dem Hochfrequenz-Chirurgiegerät und der aktiven Elektrode. Voraussetzung für das APC-Verfahren sind eine hohe Spannung (mehrere 1000 V) und ein entsprechend geringer Abstand zum Gewebe.

Für diese Studie wurde das Argon-Plasma-Koagulationsgerät APC 300 (Fa. Erbe, Tübingen) in Kombination mit dem Hochfrequenz-Chirurgiegerät ERBOTOM ICC 350 (Fa. Erbe, Tübingen) verwendet. Die flexiblen APC-Sonden mit Arbeitskanal (Seriennummer 20132-049, Fa. Erbe, Tübingen) hatten eine Instrumentenerkennung sowie skalierte Sondenenden. Der Durchmesser betrug 2,3 mm, die Länge 2,2 m (vgl. Abbildungen 4 und 5). Das APC-Gerät wurde mit einer Leistung von 40 W betrieben. Das Endoskop trug an der distalen Spitze eine Schutzkappe, um das Verletzungsrisiko für gesunde Schleimhautanteile zu verringern. Die Kappe war durchsichtig, um gleichzeitig eine optimale Visualisierung zu gewährleisten.

Das Ziel der APC-Therapie war die Ablation der kompletten HGM in einer einzigen Sitzung.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen eine ektope Magenschleimhaut vor und nach der Beamerablationstherapie.



Abb. 4: Flexible APC-Sonde (Fa. ERBE).



Abb. 5: Flexible APC-Sonde mit Argon-Plasmastrahl

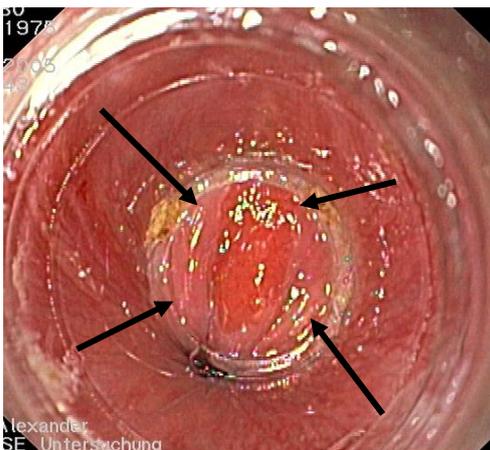


Abb. 6: Endoskopisches Bild einer ektopen Magenschleimhautinsel im zervikalen Ösophagus vor APC-Therapie; Größe der HGM 12 x 6 mm. Die Pfeile markieren die lachsfarbene HGM, die sich durch diese Färbung deutlich von der umgebenden regulären Schleimhaut abhebt.



Abb. 7: Schleimhaut Abb. 6 unmittelbar nach der APC-Therapie. Links im Bild ist das distale Ende der APC-Sonde zu sehen.

### 3.3.3 Ösophagusmanometrie

Die Ösophagusmanometrie wird zur Messung der Speiseröhrenmotilität bzw. des Speiseröhrendruckes verwendet. Es werden die Druckschwankungen bzw. Druckwellen in der Speiseröhre gemessen, welche durch die Bewegungen und

Kontraktionen entstehen. Es können zudem Aussagen über die Position und die Funktion des oberen und unteren Ösophagussphinkters gemacht werden.

Für die Studie wurde ein Manometriegerät der Firma Standard Instruments verwendet. Das Gerät wurde vor jeder Untersuchung durch Positionierung des Katheters in Höhe der Druckaufnehmer (Nullwert) sowie 50 cm und 1 m oberhalb der Druckaufnehmer geeicht (37 - 74 mmHg). Voraussetzung für die manometrische Untersuchung der Patienten war eine mindestens sechsstündige Nahrungskarenz. Die mit Lokalanästhetikum (Xylocaingel) bestrichene Messsonde wurde den liegenden Patienten über die Nase in die Speiseröhre eingeführt bis alle Druckpunkte im Magen platziert waren. Die korrekte Lage wurde anhand der Druckkurven auf dem Monitor überprüft. Der intragastrale Druck galt als Referenzdruck und wurde auf Null gesetzt. Es handelte sich bei der Sonde um einen mehrlumigen Perfusionskatheter mit Austrittsöffnungen in definierten Abständen (1 - 5 cm), welche die Funktion von Messpunkten und Messfühlern (Kanäle) hatten. Die Sonde wurde in Zeitintervallen von jeweils 30 Sekunden sukzessiv in Schritten von 1 cm zurückgezogen. Durch langsames Zurückziehen der Sonde konnten Lage, Länge und der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters bestimmt werden. Die schluckkoordinierte Relaxation des Sphinkters wurde durch willentlich hervorgerufene Nass- und Trockenschlucke untersucht. Beim Nassschluck wurde dem Patienten oral 5 ml raumtemperiertes Wasser mithilfe einer Spritze verabreicht, beim Trockenschlucken schluckte der Patient lediglich eigenen Speichel. Nach Passage aller Messöffnungen durch den unteren Ösophagussphinkter veranlasste der Untersucher alle 30 Sekunden Trocken- und Nassschlucke zur Untersuchung der Peristaltik des tubulären Ösophagus. Die Werte für den basalen Druck des unteren ösophagealen Sphinkters (10 - 45 mmHg), die Relaxation des unteren ösophagealen Sphinkters während des Schluckvorganges (< 8 mmHg oberhalb des Druckes im Magen), die Ausdehnungsgeschwindigkeit der Peristaltikwelle vom oberen über den unteren ösophagealen Sphinkter (2 - 8 cm/Sekunde) und die Amplitude der Ausdehnungswelle im distalen Ösophagus (30 - 180 mmHg) waren entsprechend genormt (Spechler and Castell 2001).

### **3.3.4 Zweikanalige 24-h-pH-Metrie-Messung**

Für die zweikanalige 24h-pH-Metrie-Messung wurde das Gerät DL 70 und Antimon-2-Kanal-Messsonden (2,1/2,3 mm 15 cm, Artikelnummer 01-211-21-2015) der Firma

Standard Instruments GmbH (Karlsruhe) verwendet (Abbildung 8). Es wurden die pH-Werte 5 cm oberhalb des manometrisch prädefinierten unteren Ösophagus-sphinkters sowie 15 cm oberhalb der unteren Messstelle aufgezeichnet. Die Sonde ist aus zwei Schenkeln aufgebaut, wobei einer der Schenkel dem Patient über die Nase zunächst bis in den Magen vorgeschoben wurde. Die Sonde wurde dann 5 cm oberhalb des manometrisch bestimmten unteren Ösophagus-sphinkters platziert. Der zweite Schenkel der Messsonde wurde dem Patienten als Ableitungselektrode auf der Haut fixiert.

Vor jeder Untersuchung wurden beide Schenkel der Messsonde mittels Eichpuffer (Fa. MERCK, Darmstadt) für pH 7 und pH 4 kalibriert. Die Kalibrierung erfolgte für je 1 Minute bei Zimmertemperatur. Vor Platzierung der Sonde durch die Nase wurde die Sondenspitze mit einem lokal wirksamen Anästhetikum (Xylocaingel) bestrichen. Die Studienteilnehmer mussten mindestens vier Stunden vor Untersuchungsbeginn nüchtern sein. Für den Tag der Messung war ein standardisierter Tagesablauf mit festgelegten Zeiten für drei Hauptmahlzeiten vorgegeben, um eine Vergleichbarkeit mit Normalwerten zu gewährleisten. Während der 24-stündigen Messung mussten die Patienten über Eingabetasten am Gerät Ereignisse wie Hinlegen, Aufstehen nach vorherigem Liegen und Essen/Trinken eingeben. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Intestinal Data Acquisition and Analysis, die für Daten aus mehrkanaliger pH-Metrie geeignet ist (IDAA/xPHt). Die Ergebnisse wurden als pathologisch gewertet, wenn der pH-Wert in mehr als 4 % der gesamten Aufzeichnungsdauer  $< 4$  war. Dieser Wert entspricht der relativen Refluxzeit und gilt als ein valider Messparameter (Allescher 2002).



Abb. 8: 24h-pH-Metrie-Messgerät mit angeschlossener 2-Kanal-Sonde

### 3.3.5 Röntgenvideokinematographie

Die Untersuchungseinheit setzt sich aus einem Röntgenbildverstärker, einer 100-mm-Kamera, einer Kinokamera, einem Lichtverteiler und einem Sichtgerät zusammen. Bei der Kinokamera handelte es sich um die Arriflex-35R der Firma Arnold und Richter (München). Die Entwicklung der Filme wurde im Arrilab 35-Labor der Firma Arnold und Richter durchgeführt. Das zur Beurteilung des Filmmaterials notwendige Auswertegerät ist ein ARRI - 35R - Cine - Analyzer der Firma Arnold und Richter, München. Die Patienten erhielten oral 200 ml des Kontrastmittels mit den CO<sub>2</sub>-Bildnern Weinsäure und Natriumtartrat.

Die Auswertung wurde anhand einer Bild-zu-Bild-Analyse nach folgenden Beurteilungskriterien durchgeführt: Veränderungen morphologischer Strukturen, Auslösbarkeit, Geschwindigkeit, Amplitude und Koordination von Bewegungsabläufen, Nachweis von Kontrastmittelresiduen, Penetration von Kontrastmittel beispielsweise auf die laryngeale Epiglottisfläche und Aspiration des Kontrastmittels in die Atemwege (Hannig und Wuttge-Hannig 1999).

### 3.3.6 Phoniatrie und Laryngoskopie

Bei einer phoniatischen Untersuchung werden Störungen der Stimme, des Sprechens, der Sprache und des Schluckens untersucht. Es erfolgte eine Überprüfung der Beweglichkeit der Epiglottis sowie der Stimmlippen. Man ließ hierfür den Patienten die Silbe „hi“ sagen (Phonation). Hierbei stellt sich die Epiglottis steiler. Die Stimmbänder legen sich in der Mitte der Glottis aneinander und verschließen sie. Laryngoskopisch erfolgte die Überprüfung einer symmetrischen Stimmlippenmotilität und Inspektion der *Valleculae epiglottica* und der *Sinus piriformes*. Bei der Laryngoskopie wird eine Untersuchung zur Beurteilung der anatomischen Verhältnisse des Kehlkopfes, der Oberflächenbeschaffenheit und Funktion des Kehlkopfeinganges, der Stimmlippenenebene und der Subglottis vorgenommen. Als wichtigste Differentialdiagnose sollte vom HNO-Arzt ein pathologischer Befund wie z. B. Kehlkopftumore ausgeschlossen werden. Auch Rötungen, Schwellungen, Ulcera und Bewegungseinschränkungen der Stimmlippen wurden dokumentiert. Zur Beurteilung des Kehlkopfes wurde die Zunge mit der linken Hand und einem Mullläppchen vorgezogen; mit der rechten Hand wurde der zur Untersuchung angewärmte Kehlkopfspiegel sowie nacheinander das Lupenlaryngoskop (vergrößernde Weitwinkeloptik) zur Rachenhinterwand eingeführt und der Kehlkopf

eingestellt. Es wurden sogenannte 90°-Lupenlaryngoskope vom Typ 4450.47 (Fa. Wolf, Knittlingen) verwendet. Die Untersuchungen wurden durchweg von einer speziell ausgebildeten phoniatisch tätigen HNO-Fachärztin vor und nach der APC-Therapie durchgeführt.

### **3.3.7 Standardisierter Fragebogen**

Zur Evaluation des klinischen Beschwerdebildes füllten alle Patienten vor Beginn der Voruntersuchungen und der APC-Therapie einen standardisierten Fragebogen mit visueller Analogskala aus. Des Weiteren sollte dieser Fragebogen erneut vier Wochen nach der APC-Therapie und nach vierwöchiger PPI-Karenz von jedem Patienten ausgefüllt werden, um Veränderungen im Beschwerdebild des Patienten erfassen zu können. Die Patienten beurteilten hierbei die Intensität jedes Beschwerdebildes auf einer visuellen Analogskala im Zahlenbereich von 0 bis 10 (0 = keine Beschwerden, 10 = sehr starke Beschwerden) sowie die Quantität des Auftretens pro Woche. Anbei wurde die aktuelle Medikation der Patienten, insbesondere der Protonenpumpeninhibitoren, dokumentiert. Der verwendete Fragebogen ist im Anhang der Dissertation abgebildet.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung für den paarweisen Vergleich der Symptome und pH-Kurven (prozentualer Anteil des pH < 4 im proximalen und distalen Ösophagus) vor und nach der APC-Therapie erfolgte mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test. Als Signifikanzschwelle wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Für die Datenanalyse wurde das SPSS 13.0.1 Software Paket (SPSS Inc.) verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 01.09.04 bis zum 31.08.05 wurden in der Abteilung für Endoskopie der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München (Klinikum rechts der Isar) insgesamt 3052 Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD) durchgeführt. Bei 49 (1,61 %) der untersuchten Patienten wurde eine heterotope Magenschleimhaut (HGM) im zervikalen Ösophagus diagnostiziert. Davon hatten 18 Patienten keine atypischen Refluxbeschwerden, während weitere 4 Personen darunter litten. Letztere konnten jedoch nicht in die Studie eingeschlossen werden, da zwei der Patienten eine maligne Erkrankung aufwiesen, ein Patient nicht in der Lage war der Einverständniserklärung zuzustimmen und bei einer Person die HGM mehr als 50 % der Zirkumferenz des zervikalen Ösophagus einnahm. Weitere 17 Patienten beantworteten nicht die schriftliche oder telefonische Anfrage zur Studienteilnahme und sandten den Fragebogen zum Beschwerdebild nicht zurück. Zehn Patienten mit HGM und atypischen Refluxbeschwerden entsprachen allen Einschlusskriterien (Kapitel 3.1.1) und konnten in die Studie eingeschlossen werden. In Tabelle 1 sind Zusammensetzung und relevante Charakteristika des Patientenkollektivs (Geschlecht, Alter, dominierendes Symptom, Größe der HGM-Inseln sowie weitere endoskopische Befunde) zusammengefasst. Bei allen Patienten bestanden die Beschwerden bereits seit mindestens einem Monat trotz Protonenpumpeninhibitoren-Therapie in Standarddosierung.

Von der Patientin SKA waren nur die Daten der ersten vier Wochen vorhanden, weil sie bereits 6 Wochen nach der APC-Therapie aus der Studie ausgeschlossen werden musste. Sie litt an Sodbrennen als prädominantem Symptom und konnte daher die PPI-Therapie nicht bis zur Durchführung der letzten Kontrolluntersuchung absetzen. Der Patient HBE verweigerte die Laryngoskopie und Phoniatrie 8 Wochen nach der APC-Therapie. Patientin CAS lehnte die 24h-pH-Metrie zur Nachuntersuchung ab und wegen eines starken Infektes im Nasen- und Rachenbereich konnte die Nachuntersuchung der Laryngoskopie und Phoniatrie keine validen Daten liefern. Der Patient WSO lehnte die Manometrie und 24h-pH-Metrie sowohl für die Vor- als auch für die Nachuntersuchung ab. Es verblieben somit

insgesamt 6 Patienten, bei denen alle Untersuchungen laut Studienprotokoll komplett durchgeführt werden konnten.

Tabelle 1: Zusammensetzung und Charakteristika der Patientenpopulation.

<b>Patienten (Initialien)</b>	<b>Geschlecht</b> w = weiblich m = männlich	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Dominantes Symptom</b>	<b>Durchmesser HGM-Insel (mm)</b>	<b>Weitere endoskopische Befunde</b>
EBA	w	72	Halsschmerz	5	-
CAS	w	39	Heiserkeit	15	--
SKA	w	33	Sodbrennen	6	--
HBE	m	58	Heiserkeit	5	--
HCO	w	60	Globusgefühl	6	--
MRE	w	59	Globusgefühl	15	Submuköse Vorwölbung im Antrum
WBU	m	53	Halsschmerz	10	Barrett- Ösophagus
FPF	m	30	Sodbrennen	10	Refluxösophagitis
WSC	m	68	Heiserkeit	20	--
WSO	m	35	Globusgefühl	10	Duodenale Erosionen

#### 4.2 Ergebnisse der Ösophago-Gastroduodenoskopie

Die Ablation der HGM war bei 3 der 10 Teilnehmer bereits nach der ersten Sitzung vollständig. Bei sechs Teilnehmern waren in der Kontroll-Untersuchung noch Restinseln auffindbar. Drei der Patienten mit restlichen Magenschleimhautinseln wurden nach 4 Wochen einer zweiten APC-Therapie unterzogen und die weiteren Kontrolluntersuchungen an den Tagen 56 und 84 durchgeführt. Die APC-Therapie wurde sehr gut toleriert. Es traten keine Komplikationen im Sinne einer Strikturbildung oder einer Perforation auf.

Durch die vierwöchige PPI-Karenz vor der abschließenden ÖGD-Kontrolle (Tag 56 bzw. 84) wurde die Vollständigkeit der Eradikation der HGM durch die APC-Therapie kontrolliert. Dabei konnte die APC-Therapie als tatsächliche Ursache der Symptombesserung bestätigt werden. Andernfalls hätte die Besserung der Symptomatik auch in der Verabreichung der PPIs begründet sein können.

### 4.3 Größe und Anzahl der heterotopen gastralen Mukosa

Die Größe der heterotopen Magenschleimhaut (HGM) betrug vor der Therapie im Median 10,5 mm und bei endoskopischer Kontrolluntersuchung im Median 4 mm. Bei sechs Patienten wurde nur eine HGM in der zervikalen Speiseröhre diagnostiziert, bei vier Patienten zwei. Bei allen Patienten konnte eine vollständige Ablation der HGM erreicht werden.

### 4.4 Auswertung des Fragebogens

Der Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll von 10 Patienten ausgefüllt. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Befragung von 9 Patienten bzgl. der Intensität der einzelnen Symptome vor der APC-Therapie und nach vierwöchiger PPI-Karenz zusammengefasst. Die Ergebnisse sind Mittelwerte, welche anhand der visuellen Analogskala berechnet wurden.

Der Median für die Globussensationen sank von ursprünglich 2,7 vor der APC-Therapie auf 0,9 vier Wochen und 0,0 acht Wochen nach der Therapie ab. Dies entspricht einem Wilcoxon-Testergebnis (vor der APC-Therapie versus acht Wochen danach) von  $p = 0,015$ .

Der Median der Halsschmerzen sank von 2,8 vor der Therapie auf jeweils 0,0 vier und acht Wochen nach der Therapie; diese Abnahme war signifikant ( $p = 0,018$ , Wilcoxon-Test).

Tabelle 2: Intensität der Symptome von 9 Patienten vor und nach der APC-Therapie. Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte anhand der visuellen Analogskala des Fragebogens.

Symptome	Vor APC-Therapie	Nach APC-Therapie
Globussensationen	2,9	0,3
Husten	1,1	0,9
Heiserkeit	2,4	1,2
Sodbrennen	2,7	1,8
Halsschmerzen	3,4	0,7
Brennen im Mund	3,5	1,7
Asthma	0,0	0,0

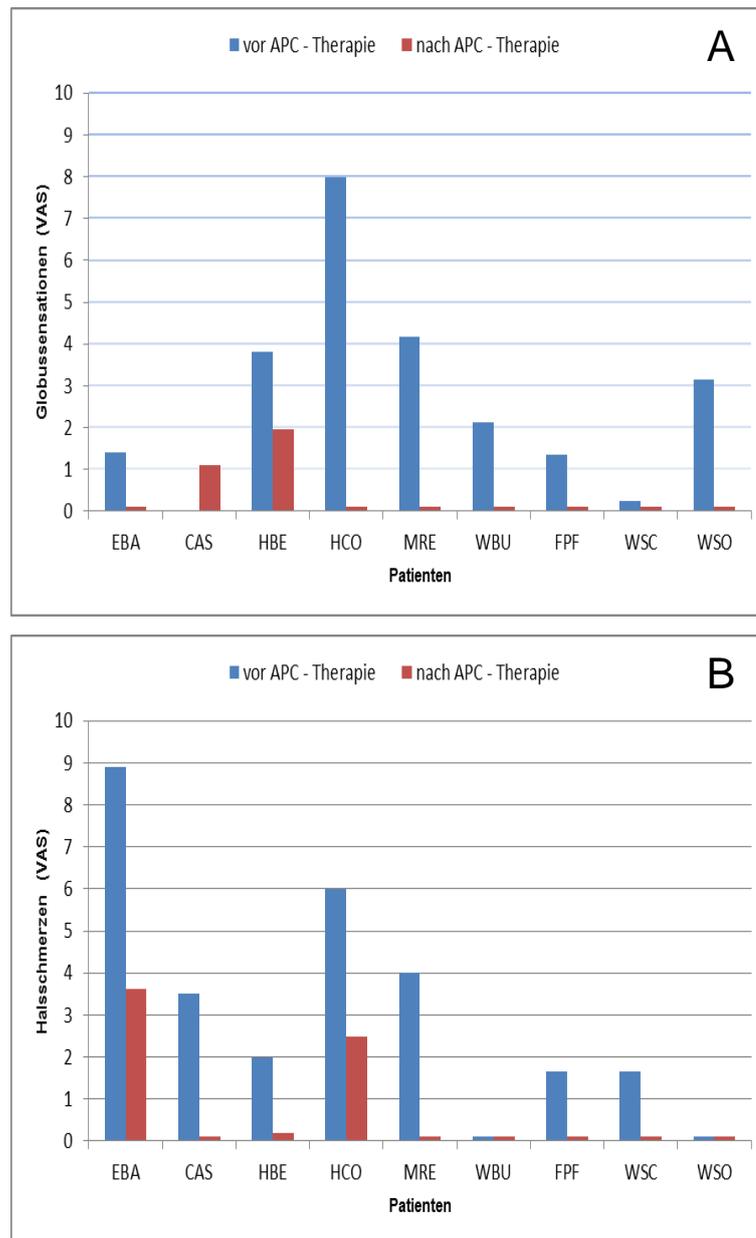


Abb. 9: Vergleich der Intensität der Symptome Globussensation (A) und Halsschmerz (B) bei 9 von insgesamt 10 Studienteilnehmern vor der Therapie und 8 Wochen später. Die Intensität wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) aus dem Fragebogen ermittelt.

Im Gegensatz zu Globussensation und Halsschmerzen gab es für die anderen Symptome nur einen Trend zur Besserung. Aufgrund der PPI-Therapie verbesserten sich insbesondere das Sodbrennen und das saure Aufstoßen. Wurde jedoch die PPI-Therapie abgesetzt, lag die Symptomatik bei Studienende auf demselben Niveau wie vor der Therapie. Dieser Symptomverlauf ist in Abbildung 10 für 9 Patienten in Form eines Box-Plot dargestellt.

Bei der Patientin (CAS) konnte zwar eine deutliche Verbesserung der Halsschmerzen erreicht werden, jedoch kam es nach der APC-Therapie zur Entstehung von Globussensationen. Bei den übrigen 8 Teilnehmern war eine wesentliche Reduktion der Intensität der Globussensation zu verzeichnen; auch das Symptom Halsschmerz konnte wesentlich reduziert werden. Zwei Studienteilnehmer hatten bereits zu Beginn der Studie keinen Halsschmerz.

Der Erfolg der APC-Therapie wird auch anhand der atypischen Refluxsymptome Husten und Heiserkeit ersichtlich. Sie verblieben 8 Wochen nach der Therapie auf einem niedrigeren Niveau als zu Beginn der Studie.

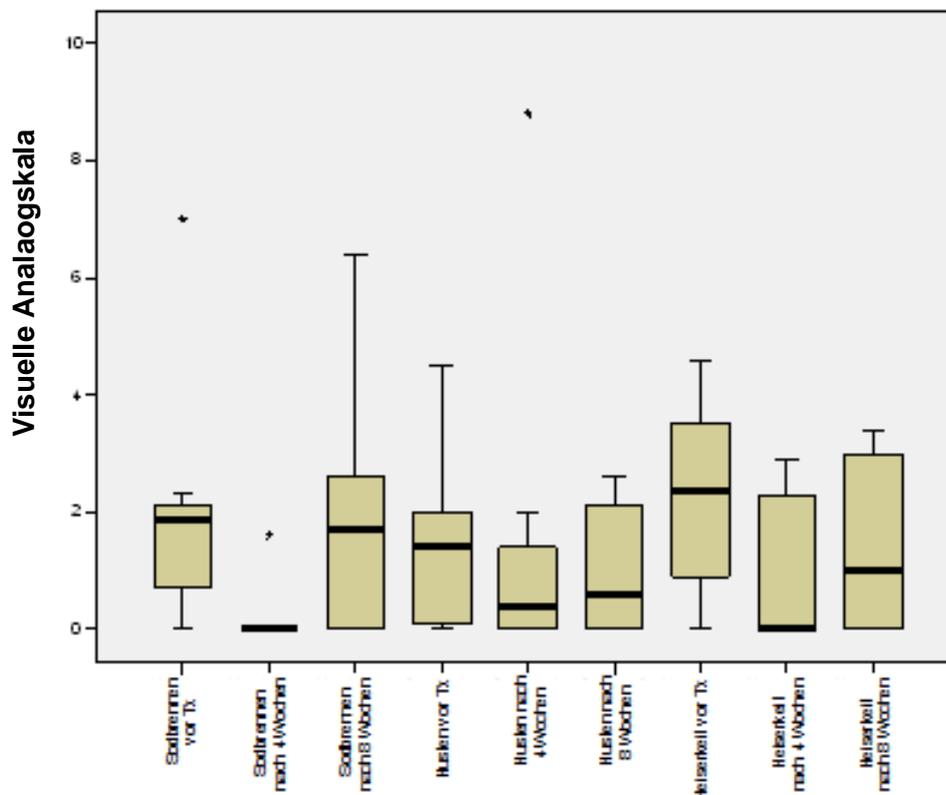


Abb. 10: Box-Plots, welche den Verlauf der Symptome Sodbrennen, Husten und Heiserkeit vor der APC-Therapie, vier und acht Wochen danach bei 9 von 10 Studienpatienten aufzeigen (VAS von 0 bis 10).

## 4.5 Ergebnisse der Diagnostik

### 4.5.1 Manometrie

Bei 6 Patienten war die Speiseröhrenperistaltik propulsiv und die Sphinktere der Speiseröhre waren normoton. Bei zwei Patienten stellten sich bei der Untersuchung

ein hypotensiver unterer Sphinkter sowie eine propulsive Peristaltik dar. Bei einem Patienten zeigte sich eine hypotensive tubuläre Ösophagusperistaltik. Ein Patient (WSO) lehnte diese Untersuchung ab, verblieb jedoch in der Studie, da bei der pH-Metrie der Sphinkter mittels pH-Sprung lokalisiert wurde. Dies bedeutet, dass bei keinem der manometrisch untersuchten Teilnehmer eine höhergradige Motilitätsstörung vorlag.

#### **4.5.2 2-Kanal-24h-pH-Metrie**

Von 7 Teilnehmern gab es pH-Messergebnisse aus der Follow-up-Untersuchung. Der gastroösophageale Säurereflux war durch die APC-Therapie nicht wesentlich beeinflusst worden. Die relative distale Refluxzeit betrug vor der APC-Therapie 3,6 % und 8 Wochen danach 15,4 % (jeweils Medianwerte). Der entsprechende Wert für den proximalen Ösophagus lag bei 0,7 % vor und 1,3 % nach der Therapie. Der Mittelwert der relativen Refluxzeit (%) des distalen Refluxes betrug vor der APC-Therapie 13,7 % und nach der Therapie 30,5 %. Im proximalen Ösophagus lag der Mittelwert vor der Therapie bei 1,5 % und nach 8 Wochen bei 5,1 %.

#### **4.5.3 Röntgenvideokinematographie**

Auch bei der Röntgen-Videokinematographie konnten keine signifikanten Motilitätsstörungen festgestellt werden. Der tubuläre Ösophagus wies bei 2 Patienten allenfalls nur eine leichte Hypomotilität auf, des Weiteren lag bei diesen Patienten eine geringe Motilitätsstörung, eine Hernie sowie ein hernio-ösophagealer Reflux vor. Bei einem dieser beiden Patienten war die Reinigungsfunktion gestört. Ein weiterer Patient zeigte eine geringe Motilitätsstörung in Zusammenhang mit einer Hernie und einem Reflux. Insgesamt ergab die Untersuchung bei 4 Patienten eine diskrete Motilitätsstörung, bei 7 Patienten eine Hernie und bei 5 Patienten einen Reflux. Die Sphinkterfunktionen waren bei allen 10 Patienten ohne pathologischen Befund.

#### **4.5.4 Phoniatrie**

Die Phoniatrie zeigte bei insgesamt 3 Studienteilnehmern 8 Wochen nach der APC-Therapie eine Verbesserung des Befundes im Vergleich zur Untersuchung vor der Behandlung. Bei 4 Teilnehmern war der Befund vor und nach der APC-Therapie

identisch. Das heißt, dass bei einer Patientin eine Dysphonie fortbestand und bei den anderen anatomisch und funktionell Normalbefunde vorlagen.

#### **4.5.5 Laryngoskopie**

Keiner der Studienteilnehmer hatte Neoplasien im HNO-Bereich. Bei 4 Patienten wurden in der Eingangsuntersuchung typische Befunde eines laryngopharyngealen Reflux (Erytheme, Injektionen der Stimmbänder) diagnostiziert. Die restlichen 6 Patienten wiesen keine pathologischen Befunde auf. In der Follow-up-Untersuchung 8 Wochen nach der APC-Therapie wurden bei keinem der untersuchten Patienten pathologische Befunde festgestellt.

## 5 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals gezeigt, dass durch eine thermische Behandlung der heterotopen Magenschleimhaut (HGM) im zervikalen Ösophagus bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden oropharyngealen Symptomen eine signifikante Verringerung der Symptomintensität erreicht werden kann. Derzeit existieren nur zwei Kasuistiken (Klaase *et al.* 2001, Sauvé *et al.* 2001), welche von der therapeutischen Ablation der HGM im zervikalen Ösophagus berichteten. Diese verfolgten jedoch das Ziel der Behandlung von Neoplasien, welche auf dem Boden von heterotopen Magenschleimhautinseln entstanden waren.

Bei 10 Patienten mit histologisch nachgewiesener HGM und gleichzeitig bestehenden oropharyngealen Symptomen wurde eine vollständige Ablation der HGM mittels Argon-Plasma-Koagulation angestrebt. Nach Ausschluss anderer Ursachen der Beschwerden durch unter PPI-Karenz durchgeführter Videofluoroskopie, Laryngoskopie, Ösophagusmanometrie, sowie distaler - und proximaler pH-Metrie wurden die Symptome vor und nach der Ablation mit einem standardisierten Fragebogen mit visuellen Analogskalen objektiviert. Acht Wochen nach der Ablation erfolgten die Follow-up-Untersuchungen mit auch zuvor angewendeten Methoden (24h-pH-Metrie, Phoniatrie und Laryngoskopie) sowie einer endoskopischen Dokumentation des Ablationserfolges. Es zeigte sich, dass alle Patienten klinisch von der APC-Therapie profitiert hatten. Interessanterweise zeigten die Messergebnisse mit den anderen angewendeten Methoden keine Änderung nach erfolgter Ablation der HGM. Insbesondere gab es keine signifikante Änderung im S uremilieu des proximalen Ösophagus.

Es ist jedoch ein Schwachpunkt der vorliegenden Pilotstudie, dass ein potentieller Placeboeffekt nach der interventionellen Entfernung der HGM nicht ausgeschlossen werden konnte. Trotz der eindrucksvollen Ergebnisse könnte das Ansprechen auf die Therapie zumindest teilweise auf einen Placeboeffekt zurückzuführen sein. Daten aus einer plazebokontrollierten Studie zeigten, dass es bei Patienten mit atypischen Refluxsymptomen hinsichtlich des Therapieansprechens keinen relevanten Unterschied zwischen einer PPI-Therapie und Placebo gab (Dumper *et al.* 2008). Der Placeboeffekt nach einer interventionellen endoskopischen Therapie wird von Louis and Deviere (2010) sogar als besonders hoch eingeschätzt.

Aus diesem Grund sollten die Resultate durch eine kontrollierte Anschlussstudie überprüft werden. Eine multizentrische, scheinkontrollierte Studie wurde initiiert, abgeschlossen und bereits publiziert (Bajbouj *et al.* 2009). Analog zur hier vorgelegten Pilotstudie waren Patienten eingeschlossen, die unter oropharyngealen Refluxsymptomen litten und endoskopisch eine koexistente HGM im zervikalen Ösophagus aufwiesen. Die Patienten wurden 1:1 in einen APC-Therapie-Arm (Verum-Gruppe) und einen Scheineingriff-Arm (Sham-Gruppe) mit anschließendem Cross-over nach 3 Monaten randomisiert. Vor und nach der Scheinintervention wurde der klinische Benefit der Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens (Deary *et al.* 1995) objektiviert. Von den 10 Patienten des Verum-Arms zeigten 90 % eine signifikante Besserung, wohingegen keiner der scheintherapierten Patienten einen klinischen Benefit erfuhr. Inklusiv Cross-over zeigte sich bei einer Nachbeobachtungsdauer von 17 Monaten (Median) bei 76 % der behandelten Patienten ein anhaltender Therapieeffekt. Somit wurden die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie durch die scheinkontrollierte Studie bestätigt. Die Tatsache, dass durch die Ablation der HGM die Beschwerden bei allen Patienten unserer Studie sistierten bzw. signifikant verbessert werden konnten, lässt einen Zusammenhang der Beschwerden zu den HGM vermuten. Die Sistierung bzw. Besserung der Beschwerden bei allen Patienten der vorliegenden Studie könnte möglicherweise auf eine Änderung der Perzeption zurückzuführen sein, wenn angenommen wird, dass die Unterbrechung der plattenepithelialen Schleimhaut durch das schleimproduzierende Zylinderepithel als – unangenehmer – Reiz wahrgenommen werden kann. Nach einer Ablation würde die Ursache für diesen Reiz entfallen.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen HGM des zervikalen Ösophagus und oropharyngealen Symptomen, der unabhängig vom gastroösophagealen Reflux ist, scheint aufgrund der hier präsentierten Ergebnisse zwar plausibel, ein Beweis durch eine prospektive, kontrollierte Studie wurde jedoch noch nicht erbracht. Alaani *et al.* (2007) fanden bei 5 Patienten mit Globussensationen jeweils eine HGM im zervikalen Ösophagus; einer dieser Patienten entwickelte auf dem Boden einer HGM ein Adenokarzinom. Hori *et al.* (2010) sahen aufgrund der Daten einer retrospektiven Studie mit > 2000 Patienten eher einen pathologischen gastroösophagealen Reflux (Refluxösophagitis, hypersensitiver Ösophagus) als ursächlich für die Globussensationen an.

Die Rolle der HGM bei der Entwicklung atypischer Refluxsymptome sollte zukünftig in multizentrischen und kontrollierten Studien untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf der Zusammensetzung der Patientenpopulation liegen, weil es kontinentale Unterschiede der Inzidenz der Refluxerkrankung gibt: sie ist in der westlichen Welt nahezu doppelt so hoch wie in Japan (Kinoshita *et al.* 2011, Locke *et al.* 1997, Nocon *et al.* 2009).

Trotz der erfolgreichen Therapie der Globussensationen und der Halsschmerzen hat auch die APC-Therapie von HGM Limitationen. Die APC-Behandlung von Barrettmukosa im Ösophagus kann durch Vernarbungen zu postinterventionellen Strikturen führen (May *et al.* 2002, Peters *et al.* 2006). Wenn diese eine klinische Relevanz aufweisen, ziehen sie endoskopische Dilatationsbehandlungen nach sich. Daher wurden Patienten, bei denen mehr als die Hälfte der Zirkumferenz durch Zylinderepithel betroffen war, nicht mittels APC behandelt. Bei einer Radiofrequenzablation treten hingegen kaum postinterventionelle Stenosen auf (Pouw *et al.* 2008). Sie ist eine neue endoskopische Methode zur Entfernung von pathologischen Schleimhautarealen. Das Ablationssystem umfasst einen Radiofrequenzgenerator und verschiedene Ablationskatheter. Sie könnten zukünftig eventuell alternativ zur APC bei Patienten angewendet werden, die eine symptomatische HGM im zervikalen Ösophagus aufweisen und bei denen die Läsion mehr als die Hälfte der Zirkumferenz umfasst. Eine Therapie mit Radiofrequenzablation gewährleistet, dass eine suffiziente Ablation des Zylinderepithels mit nachfolgender Reepithelialisierung durch Plattenepithel in Gang gesetzt wird, wodurch die Entwicklung postinterventioneller Stenosen unwahrscheinlicher wird (Herrero *et al.* 2011, Van Vilsteren *et al.* 2011).

HGM galten lange Zeit als harmloser Zufallsbefund, weil sie ubiquitär sind und auch bei beschwerdefreien Patienten auftreten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass der Endoskopiker bei Patienten mit einer verdächtigten EÖM einer GERD den zervikalen Abschnitt des Ösophagus besonders aufmerksam untersuchen sollte, da die HGM-Inseln aufgrund ihrer Lokalisierung im proximalen Ösophagus - oft unmittelbar am oder gar im oberen Ösophagussphinkter - leicht übersehen werden könnten. Es ist belegt, dass Untersucher HGM häufiger histologisch sichern können, wenn sie explizit danach suchen (Azar *et al.* 2007, Korkut *et al.* 2009). Die Genese der HGM ist nicht geklärt. Nach der gängigen

---

Lehrmeinung hat sie ihren Ursprung in einem inkompletten ösophagealen Epithelisationsprozess in der Embryonalzeit (Liebermann-Meffert *et al.* 2002). Diese Hypothese wurde bislang jedoch weder durch klinische Studien noch durch molekularbiologische Analysen untermauert. Eine andere Hypothese besagt, dass HGM-Inseln durch eine schrittweise Entwicklung von okkludierten Zysten des zervikalen Ösophagus zu Retentionszysten entstehen (Meining *et al.* 2010). Diese sind in ihrer inneren Schicht mit mukusproduzierendem Zylinderepithel ausgekleidet und haben das Potential zu rupturieren und eine Zylinderepithelinsel „zurückzulassen“. Nach dieser noch unbewiesenen Annahme werden Patienten nach der Ruptuation der Zyste und der konsekutiv freigelegten funktionell wirksamen Magenschleimhaut im zervikalen Ösophagus symptomatisch.

Wie HGM und die beobachteten Symptome zusammenhängen wurde pathophysiologisch weder durch diese Pilotstudie noch durch die scheinkontrollierte Folgestudie (Bajbouj *et al.* 2009) geklärt. Hierfür war zum einen in keiner der beiden Studien die Fallzahl ausreichend, zum anderen verfolgten die beschriebenen Studien diese Fragestellung nicht als prädefinierten Endpunkt. Es ergaben sich jedoch Aspekte, die bei dem Design neuer prospektiver Studien berücksichtigt werden sollten. Die Koinzidenz von Magenschleimhautheterotopien im Bereich des zervikalen Ösophagus und oropharyngealen Symptomen wurde in der Vergangenheit bereits vereinzelt diskutiert (Alaani *et al.* 2007, Kim *et al.* 2001, Lancaster *et al.* 2006). Es liegt nahe, anzunehmen, dass bei vorhandener funktionell wirksamer Magenschleimhaut im zervikalen Ösophagus die Säureproduktion von Parietalzellen der entscheidende pathophysiologische Trigger für die konsekutiven Symptome ist (Galan *et al.* 1998, Odze 2009). Es wurde diskutiert, dass die Säure im Oropharynx analog zu den säureinduzierten Schleimhautschäden der plattenepithelialen Schleimhaut des distalen Ösophagus bei der klassischen erosiven Refluxösophagitis ähnliche Schäden auf dem Plattenepithel des Pharynx und Larynx hinterlassen und letztlich zu einer reflux-assoziierten Laryngitis führen können (Akbayir *et al.* 2005). Auch Nakajima *et al.* (1993) konstatierten, dass die Symptome Globusgefühl und Halsschmerzen ihre Ursache in der Säuresekretion einer HGM haben müssten. Die Folge dieses pathophysiologischen Ablaufs wäre die Entstehung von chronischen Schleimhautentzündungen, Ulzerationen, Knorpelschäden und sogar Gewebsneoplasien im Sinne von malignen plattenepithelialen Tumoren (Basseri *et al.* 2009). Dem potentiellen Zusammenhang zwischen der mutmaßlich vorliegenden Säureproduktion aus einer

HGM und atypischen Refluxbeschwerden widerspricht jedoch die Tatsache, dass im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung der bioptisch gesicherten HGM unserer Patienten keine Parietalzellen detektiert werden konnten; es war ausschließlich Kardiamukosa mit schleimproduzierenden Nebenzellen zu erkennen. Diese Tatsache wurde durch die funktionsdiagnostischen Daten der ausgewerteten 2-Kanal-24h-pH-Metriem untermauert. Die Ablation der Magenschleimhautinseln hatte keine signifikante Änderung des pH-metrisch ermittelten Säuremilieus im proximalen Ösophagus zur Folge. Die zu diesem Tatbestand bereits publizierten Daten sind sehr heterogen. Jedoch wird in den größeren und vor allem aktuelleren Patientenserien das Vorhandensein von vorwiegend schleimproduzierenden Nebenzellen ähnlich der Kardiaschleimhaut des Magens beschrieben, wohingegen die älteren Publikationen Zellen aus dem Magenfundus mit Parietalzellen beschreiben (Akabayir *et al.* 2004, Borhan-Manesh and Farnum 1991, Jabbari *et al.* 1985).

Weder die Ergebnisse dieser Arbeit noch der bereits beschriebenen Folgearbeit wiesen einen Zusammenhang zwischen einer säureproduzierenden Magenschleimhautinsel und den dadurch ausgelösten extraösophagealen Symptomen nach. Das Nicht-Ansprechen auf die Protonenpumpeninhibitoren und die Ergebnisse der pH-Metrie sprechen gegen eine signifikante Säureproduktion im zervikalen Ösophagus. In einer Metaanalyse wurde hinsichtlich des Ansprechens auf die PPI-Therapie bei Patienten mit unspezifischen Husten kein signifikanter Unterschied zur Placebothherapie gefunden (Chang *et al.* 2011). Es gibt jedoch Empfehlungen, zur suffizienten Behandlung einer atypischen Manifestation einer GERD eine hochdosierte (doppelte Standarddosis) und bis zu 6 Monate prolongierte Therapie durchzuführen (Park *et al.* 2005, Koufman *et al.* 2002). Jedoch wiesen verschiedene Metaanalysen keinen Nutzen einer hochdosierten mehrmonatigen PPI-Therapie im Vergleich zu Placebo nach und die Autoren halten ihren Einsatz unter ökonomischen Gesichtspunkten daher für nicht gerechtfertigt (Chan *et al.* 2011, Qadeer *et al.* 2006). Da eine Vielzahl von Patienten trotz fehlender HGM oropharyngeale Symptome mit entsprechendem Leidensdruck verspürt, bleibt die Ursache von Globussensationen und Halsschmerzen, die keine wegweisenden pathologischen pulmonologischen, endokrinologischen, psychiatrischen oder HNO-Befunde aufweisen, weiterhin unklar. Derzeit ist die EÖM einer GERD mit atypischen Symptomen die am häufigsten

gestellte Differentialdiagnose (Chevalier *et al.* 2003, Jaspersen 2004, Moser *et al.* 1998).

Die pathophysiologischen Mechanismen der extraösophagealen Manifestation der GERD sind noch ungeklärt. Möglicherweise ist die gemeinsame embryologische Entwicklung des Ösophagus und des Tracheobronchialbaumes als Ursache zu sehen (Agrawal *et al.* 2009). Beide entwickeln sich aus demselben Darmrohrabschnitt, so dass auch die autonome Innervation durch den *Nervus vagus* denselben Ursprung aufweist. Die Autoren vermuteten aufgrund des verzögerten Einsetzens der atypischen Symptome nach einer abgelaufenen Refluxepisode im Vergleich zum Auftreten des Sodbrennens und sauren Aufstoßens einen unterschiedlichen Pathomechanismus. Andere Autoren gingen davon aus, dass durch den chronischen entzündlichen Reiz auf den distalen Ösophagus, durch schädigende saure Mageninhalt oder nicht saure duodenale Valenzen (Gallensäuren, Bauchspeicheldrüsensekret, etc.) vagale Afferenzen aktiviert werden, die zu einer Bronchokonstriktion führen, welche asthmaähnliche und oropharyngeale, sowie laryngeale Symptome auslösen könnten (Vaezi *et al.* 2003). Diesem „indirekten“ Erklärungsansatz steht der „direkte“ gegenüber. Er erklärt die atypischen GERD-Symptome mit einer unmittelbaren Schädigung des Plattenepithels des Larynx und Oropharynx durch über den oberen Ösophagusschließmuskel hinaus hochgeflossenen Mageninhalt und konsekutive Mikroaspirationen durch Säure mit nachfolgender Bronchokonstriktion (Ulualp *et al.* 1999). Eine weitere Hypothese bezog sich auf eine bei Ratten nachgewiesene Schädigung der laryngealen Mukosa durch ortsständig produzierte Säure aus Protonenpumpen von Speicheldrüsen (Roussa *et al.* 1998). Immunhistochemische Untersuchungen des humanen Larynxepithels bestätigten diese tierexperimentellen Ergebnisse (Altman *et al.* 2011).

Bei den Untersuchungen wiesen Altman *et al.* (2011) Protonenpumpen im menschlichen Larynx und den submandibulären Speicheldrüsen nach. Filipi *et al.* (2011) dagegen vermuteten, dass in der Mund- und Rachenflora pathologische säureproduzierende Lactobazillen vorhanden sind. Aufgrund der Heterogenität der atypischen GERD-Symptome sind die therapeutischen Möglichkeiten bei fehlender HGM im zervikalen Ösophagus in ihrem Ansprechen sehr limitiert. Eine erfolgreiche Therapie zu entwickeln ist jedoch sehr wichtig, weil es Hinweise auf relevante Folgeerkrankungen gibt (Nason *et al.* 2011). Ein methodischer Schwachpunkt der vorliegenden Studie war die verwendete zweikanalige 24h-pH-Metrie. Bis zum

Zeitpunkt der Erstellung des Studiendesigns galt diese Methode als Goldstandard (Reichel *et al.* 2007, Reichel *et al.* 2006). Inzwischen wird kritisiert, dass durch die standardisierte Positionierung der distalen pH-Antimonmesssonde 5 cm oberhalb des unteren Ösophagussphinkters eine standardisierte Platzierung der oberen Probe nicht mehr möglich ist. Ebenso fehlt es an verlässlichen Referenzwerten und der diagnostische Benefit der Untersuchung ist sehr limitiert (Bajbouj *et al.* 2007). Jedoch führten die Limitationen der proximalen pH-Metrie durch z. B. fehlende Referenzbereiche, mangelnde Reproduzierbarkeit und fehlende Korrelation zur Klinik zur weiteren Verbesserung der Funktionsdiagnostik (Vaezi *et al.* 1997, Noordzij *et al.* 2002). Derzeit werden pH-Antimonsonden in klinischen Studien getestet, die nicht den oberen Ösophagussphinkter passieren und im Oropharynx bzw. an der Rachenhinterwand platziert werden. Nach der inzwischen erfolgten Festlegung von Referenzwerten (Sun *et al.* 2009) sollten Ergebnisse klinischer Vergleichsstudien abgewartet werden, um die Wertigkeit der pharyngealen pH-Metrie abschätzen zu können (Muderris *et al.* 2009).

In der klinischen Routine wird seit vielen Jahren neben der pH-Metrie zunehmend auch die Impedanzmessung (Sifrim *et al.* 1999) eingesetzt. Mit der Impedanz wird die elektrische Leitfähigkeit eines Organs und seines Inhaltes gemessen. Hierfür wird an zwei Elektroden eines Katheters, der über die Nase in die Speiseröhre eingeführt wird, eine geringe Spannung angelegt und der resultierende Strom gemessen. Die Impedanz ist umgekehrt proportional zur elektrischen Leitfähigkeit von Organinhalt und Organdurchmesser. Das grundlegende Prinzip der Impedanzmessung beruht auf der Tatsache, dass durch die Passage eines Bolus durch die Speiseröhre eine Änderung der Impedanz hervorgerufen wird. Da die elektrische Leitfähigkeit von Luft fast Null beträgt, die Leitfähigkeit eines Flüssigkeitsbolus hingegen relativ hoch ist, sinkt die Impedanz während der Passage der Flüssigkeit. Auch die Richtung des Bolustransports kann bestimmt werden, da an einem Katheter mehrere Elektroden an prädefinierten Stellen platziert werden können. Des Weiteren kann bei einem Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre die genaue Lokalisation der maximal erreichten Höhe des Refluats angegeben werden. Durch eine begleitende pH-Metrie kann bestimmt werden, ob es sich bei den refluiierenden Inhalten um saure, schwach saure oder nicht saure Valenzen handelt (Tack and Sifrim *et al.* 2000). Die Kombination aus pH-Metrie und Impedanzmessung zur Erfassung sämtlicher Refluxepisoden, insbesondere auch der nicht sauren, wurde zum zentralen

---

diagnostischen Mittel zur Objektivierung einer Refluxkrankheit (Meining *et al.* 2005). Retrospektiv lässt sich kritisieren, dass die nicht sauren Refluxepisoden, welche möglicherweise für die im Rahmen dieser Pilotstudie von den Patienten geäußerten Symptome verantwortlich sind, nicht durch die angewandte Methodik erfasst wurden. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls und der Initiierung der Studie war die kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung in der klinischen Routine noch nicht verfügbar. Daher können hier keine validen Aussagen über die eventuelle Rolle des pathologischen nicht sauren Refluxes gemacht werden.

Weitere Differentialdiagnosen der von den Patienten geäußerten Beschwerden sind insbesondere psychische Alterationen wie Depression (Deary *et al.* 1992, Moser *et al.* 1998), ein hypertensiver oberer ösophagealer Sphinkter (Cook *et al.* 1989, Chevalier *et al.* 2003), ösophageale Motilitätsstörungen, Hiatushernien und lokale anatomische Abnormalitäten der Speiseröhre sowie Tumore im Bereich des Larynx oder Pharynx (Corso *et al.* 1998). Aufgrund der vielfältigen Symptome wurden bei den im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten vor der Durchführung der APC-Therapie Differentialdiagnosen wie zum Beispiel Motilitätsstörungen oder Tumore des Pharynx oder Larynx mittels Manometrie, Videokinematographie und Laryngoskopie ausgeschlossen. Im klinischen Alltag werden diese Patienten zumeist als funktionell erkrankt angesehen und eine fassbare bzw. therapierbare Ursache der Symptome nicht identifiziert.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit und der scheinkontrollierten Folgestudie wird empfohlen, Patienten mit einem atypischen Refluxbeschwerdebild einer gründlichen ÖGD zu unterziehen und bei der Inspektion ein besonderes Augenmerk auf den zervikalen Ösophagus und die sehr häufig vorkommende HGM zu legen. Im Falle einer HGM kann bei symptomatischen Patienten eine sichere und effektive Therapie durch die APC-Behandlung angestrebt werden.

## 6 Zusammenfassung

Die gastroösophagale Refluxkrankheit hat in der deutschen Bevölkerung mit 20 bis 40 % eine hohe Prävalenz und die Lebensqualität vieler Patienten ist nicht nur durch das typische Sodbrennen und saure Aufstoßen, sondern auch durch atypische Refluxsymptome wie chronisches Globusgefühl und häufige Halsschmerzen beeinträchtigt. Nicht alle Betroffenen sprechen auf die Standardtherapie mit Protonenpumpeninhibitoren an. Die Symptome sind nicht grundsätzlich als Folge einer GERD anzusehen, sondern werden auch mit heterotopen Magenschleimhautinseln des zervikalen Ösophagus in Verbindung gebracht. Diese kommen mit bis zu 11 % in der Normalbevölkerung vor. Ob und wie sie kausal zur Ausprägung des Globusgefühls und der Halsschmerzen beitragen, ist nicht geklärt. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit gab es keine Berichte darüber, ob die Entfernung der Magenschleimhautinseln eine Symptomverbesserung mit sich brachte.

Um dieser Frage nachzugehen, wurden 10 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Magenschleimhautinseln im zervikalen Ösophagus und chronischen Globusgefühl und Halsschmerzen einer Ablation der Magenschleimhautzellen mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) unterzogen. Alle Teilnehmer wurden sowohl vor als auch acht Wochen nach der APC mittels Laryngoskopie, Phoniatrie und 24h-pH-Metrie untersucht und mit einem Fragebogen mit visueller Analogskala (0 bis 10) über die Ausprägung der typischen und atypischen Refluxsymptome befragt. Vor Studienbeginn waren zusätzlich eine Röntgenvideokinematographie und eine Manometrie durchgeführt worden. Die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wurde während des Studienzeitraums ausgesetzt, um sie als Ursache einer eventuellen Symptomverbesserung ausschließen zu können.

Acht Wochen nach der APC-Therapie hatten sich die medianen Symptom-Scores für das Globusgefühl und die Halsschmerzen signifikant reduziert ( $p < 0,05$ ): Das Globusgefühl sank von 2,7 auf 0 und die Halsschmerzen von 2,8 auf 0. Andere Refluxsymptome verbesserten sich jedoch nicht. Der mittels 24h-pH-Metrie-Messung kontrollierte Säure-Reflux im distalen und proximalen Ösophagus hatte sich nach der Therapie nicht geändert.

Die hier vorgelegte Arbeit zeigte, dass die Ablation von Magenschleimhautinseln im Ösophagus mittels APC die Symptome chronisches Globusgefühl oder Halsschmerzen signifikant lindern kann. Durch die PPI-Karenz und die Kontrolle des Säurereflux mittels 24h-pH-Metrie konnte ausgeschlossen werden, dass dieses Ergebnis ursächlich auf anderen Faktoren als der APC beruhte. Eine nach Fertigstellung dieser Arbeit durchgeführte randomisierte, sham-kontrollierte und verblindete Studie mit 20 Patienten bestätigte diese Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Argon-Plasma-Koagulation eine erfolgreiche Therapie bei Refluxpatienten mit atypischen/oropharyngealen Symptomen und mit heterotoper Magenschleimhautinsel repräsentiert und im klinischen Alltag Berücksichtigung finden muss.

## 7 Literaturverzeichnis

- Agrawal, A., Roberts, J., Sharma, N., Tutuian, R., Vela, M., Castell, D.O. Symptoms with acid and nonacid reflux may be produced by different mechanisms. *Dis. Esophagus*. 22 (2009) 467 - 470
- Akbayir, N., Alkim, C., Erdem, L., Sökmen, H.M., Sungun, A., Başak, T., Turgut, S., Mungan, Z. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 19 (2004) 891 - 896
- Akbayir, N., Sökmen, H.M., Caliş, A.B., Bölükbaş, C., Erdem, L., Alkim, C., Sakiz, D., Mungan, Z. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus: could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis? *Scand. J. Gastroenterol.* 40 (2005) 1149 - 1156
- Alaani, A., Jassar, P., Warfield, A.T., Gouldesbrough, D.R., Smith, I. Heterotopic gastric mucosa in the cervical oesophagus (inlet patch) and globus pharyngeus – an under-recognized association. *J. Laryngol. Otol.* 121 (2007) 885 - 888
- Allescher, H.D. Diagnosis of gastroesophageal reflux. *Praxis* 91 (2002) 779 - 790
- Altman, K.W., Kinoshita, Y., Tan, M., Burstein, D., Radosevich, J.A. Western Blot Confirmation of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase Proton Pump in the Human Larynx and Submandibular Gland. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 145 (2011) 783 - 788
- Azar, C., Jamali, F., Tamim, H., Abdul - Baki, H., Soweid, A. Prevalence of endoscopically identified heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: endoscopist dependent? *J. Clin. Gastroenterol.* 41 (2007) 468 - 471
- Bajbouj, M., Becker, V., Eckel, F., Miehlke, S., Pech, O., Prinz, C., Schmid, R.M., Meining, A. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology*. 137 (2009) 440 - 444
- Bajbouj, M., Becker, V., Neuber, M., Schmid, R.M., Meining, A. Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion*. 76 (2007) 223 - 228
- Basseri, B., Conklin, J.L., Mertens, R.B., Lo, S.K., Bellack, G.S., Shaye, O.A. Heterotopic gastric mucosa (inlet patch) in a patient with laryngopharyngeal reflux (LPR) and laryngeal carcinoma: a case report and review of literature. *Dis. Esophagus*. 22 (2009) E1 - 5
- Borhan - Manesh, F., Farnum, J.B. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut*. 32 (1991) 968 - 972

- Broeders, J.A., Draaisma, W.A., de Vries, D.R., Bredenoord, A.J., Smout, A.J., Gooszen, H.G. The preoperative reflux pattern as prognostic indicator for long-term outcome after Nissen fundoplication. *Am. J. Gastroenterol.* 104 (2009) 1922 - 1930
- Chan, W.W., Chiou, E., Obstein, K.L., Tignor, A.S., Whitlock, T.L. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 171 (2011) 620 - 629
- Chang, A.B., Lasserson, T.J., Gaffney, J., Connor, F.L., Garske, L.A. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 19 (2011) CD004823
- Chevalier, J.M., Brossard, E., Monnier, P. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 260 (2003) 273 - 276
- Cook, I.J., Dent, J., Collins, S.M. Upper esophageal sphincter tone and reactivity to stress in patients with a history of globus sensation. *Dig. Dis. Sci.* 34 (1989) 672 - 676
- Corso, M.J., Pursnani, K.G., Mohiuddin, M.A., Gideon, R.M., Castell, J.A., Katzka, D.A., Katz, P.O., Castell, D.O. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Digest. Dis. Sci.* 43 (1998) 1513 - 1517
- Deary, I.J., Smart, A., Wilson, J.A. Depression and hassles in globus pharyngis. *Br. J. Psychiatry* 161 (1992) 115 - 117
- Deary, I.J., Wilson, J.A., Harris, M.B., MacDougall, G. Globus pharyngis: development of a symptom assessment scale. *J. Psychosom. Res.* 39 (1995) 203 - 213
- Dejonckere, P.H., Bradley, P., Clemente, P., Cornut, G., Crevier - Buchman, L., Friedrich, G., Van de Heyning, P., Remacle, M., Woisard, V. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially investigating the efficacy of phonosurgical treatments and evaluating new assessment techniques. *European Archives of Otorhinolaryngology* 258 (2001) 77 - 82
- Dumper, J., Mechor, B., Chau, J., Allegretto, M. Lansoprazole in globus pharyngis: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 37 (2008) 657 - 663
- Filipi, K., Halackova, Z., Filipi, V. Oral health status, salivary factors and microbial analysis in patients with active gastro-oesophageal reflux disease. *Int. Dent. J.* 61 (2011) 231 - 237
- Galan, A.R., Katzka, D.A., Castell, D.O. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology* 115 (1998) 1574 - 1576

- Ghoshal, U.C., Chourasia, D., Tripathi, S., Misra, A., Singh, K. Relationship of severity of gastroesophageal reflux disease with gastric acid secretory profile and esophageal acid exposure during nocturnal acid breakthrough: a study using 24-h dual-channel pH-metry. *Scand. J. Gastroenterol.* 43 (2008) 654 - 661
- Hannig, C., Wuttge-Hannig, A., Hess, U. Roentgen cinematography assessment of normal values of pharyngeal motility as a principle in diagnosis of pathologic changes. *Röntgenpraxis* 51 (1998) 141 - 149
- Hannig, C., Wuttge-Hannig, A. Radiologische Diagnostik der Schluckfunktion. In: „Schluckstörungen – Diagnostik und Rehabilitation“, Bartolome, G., Schröder - Morasch, H. (Hrsg.), Urban & Fischer-Verlag, München, 1999, 2. Auflage, 65 - 110
- Heidelbaugh, J.J., Gill, A.S., Van Harrison, R., Nostrant, T.T. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Am. Fam. Physician.* 78 (2008) 483 - 488
- Herrero, L.A., van Vilsteren, F.G., Pouw, R.E., ten Kate, F.J., Visser, M., Seldenrijk, C.A., van Berge Henegouwen, M.I., Fockens, P., Weusten, B.L., Bergman, J.J. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest. Endosc.* 73 (2011) 682 - 690
- Herscovici, T., Fass, R. Nonerosive Reflux Disease – An Update. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 16 (2010) 8 - 21
- Hölscher, A.H., Bollschweiler, E., Gutschow, Ch., Malfertheiner, P. Correct diagnosis for indication in gastroesophageal reflux disease. *Chirurg.* 76 (2005) 345 - 352
- Hori, K., Kim, Y., Sakurai, J., Watari, J., Tomita, T., Oshima, T., Kondo, C., Matsumoto, T., Miwa, H. Non-erosive reflux disease rather than cervical inlet patch involves globus. *J. Gastroenterol.* 45 (2010) 1138 - 1145
- Jabbari, M., Goresky, C.A., Lough, J., Yaffe, C., Daly, D., Côté, C. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology.* 89 (1985) 352 - 356
- Jaspersen, D. Extra-esophageal disorders in gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis.* 22 (2004) 115 - 119
- Johnson, L.F., DeMeester, T.R. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J. Clin. Gastroenterol.* 8 (1986) 52 - 58
- Kahrilas, P.J., Shaheen, N.J., Vaezi, M.F., Hiltz, S.W., Black, E., Modlin, I.M., Johnson, S.P., Allen, J., Brill, J.V. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 135 (2008) 1383 - 1391
- Keller, J., van der Voort, I., Pehl, C., Nicolaus, M., Schirra, J., Fox, M., Fuchs, K., Storr, M. Performance and interpretation of esophageal manometry. *Z. Gastroenterol.* 47 (2009) 830 - 845

- Kim, E.A., Kang, D.H., Cho, H.S., Park, D.K., Kim, Y.K., Park, H.C., Kim, J.H. Acid secretion from a heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus demonstrated by dual probe 24-hour ambulatory pH monitoring. *Korean. J. Intern. Med.* 16 (2001) 14 - 17
- Kinoshita, Y., Adachi, K., Hongo, M., Haruma, K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Japan. J. Gastroenterol.* 46 (2011) 1092 - 1103
- Klaase, J.M., Lemaire, L.C.J.M., Rauws, E.A.J., Offerhaus, G.J.A., van Lanschot, J.J.B. Heterotopic gastric mucosa of the cervical esophagus: a case of high grade dysplasia treated with argon plasma coagulation and a case of adenocarcinoma. *Gastrointestinal. Endosc.* 53 (2001) 101 - 104
- Koop, H., Schepp, W., Müller – Lissner, S., Madisch, A., Micklefield, G., Messmann, H., Fuchs, K.H., Hotz, J. Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux. *Z. Gastroenterol.* 43 (2005) 163 – 164
- Korkut, E., Bektas, M., Savas, B., Memmedzade, F., Oztas, E., Ustün, Y., Idilman, R., Ozdena, A. Awareness of the endoscopist affects detection rate of heterotopic gastric mucosa in esophagus. *Indian. J. Gastroenterol.* 28 (2009) 75 - 76
- Koufman, J.A., Aviv, J.E., Casiano, R.R., Shaw, G.Y. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck surgery. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 127 (2002) 32 - 35
- Kulig, M., Nocon, M., Vieth, M., Leodolter, A., Jaspersen, D., Labenz, J., Meyer - Sabellek, W., Stolte, M., Lind, T., Malfertheiner, P., Willich, S.N. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J. Clin. Epidemiol.* 57 (2004) 580 - 589
- Lancaster, J.L., Gosh, S., Sethi, R., Tripathi, S. Can heterotopic gastric mucosa present as globus pharyngeus? *J. Laryngol. Otol.* 120 (2006) 575 - 578
- Liebermann –Meffert, D., Duranceau, A., Stein, H.J. Anatomy and embryology of the esophagus. In: "Shackelford`s surgery of the alimentary tract", Vol I., Zuidema G., Yeo Ch.J. (Ed.), Mosby Co, 2001, fifth edition, 3 - 39
- Lind, T., Havelund, T., Carlsson, R., Anker-Hansen, O., Glise, H., Hernqvist, H., Junghard, O., Lauritsen, K., Lundell, L., Pedersen, S.A., Stubberöd, A. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand. J. Gastroenterol.* 32 (1997) 974 - 979
- Locke, G.R. 3rd, Talley, N.J., Fett, S.L., Zinsmeister, A.R., Melton, L.J. 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 112 (1997) 1448 - 1456
- Louis, H., Devière, J. Endoscopic - endoluminal therapies. A critical appraisal. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 24 (2010) 969 - 979

- Lundell, L.R., Dent, J., Bennett, J.R., Blum, A.L., Armstrong, D., Galimiche, J.P., Johnson, F., Hongo, M., Richter, J.E., Spechler, S.J., Tytgat, G.N., Wallin, L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 45 (1999) 172 - 180
- Malfertheiner, M.V., Schreiber, J. Extraösophageale Manifestationen der Refluxerkrankung an den Atmungsorganen. *Gastroenterologe*. 3 (2008) 309 - 315
- Martínek, J., Benes, M., Hucl, T., Drastich, P., Stirand, P., Spicák, J. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux diseases: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scand. J. Gastroenterol.* 43 (2008) 794 - 800
- May, A., Gossner, L., Pech, O., Fritz, A., Günter, E., Mayer, G., Müller, H., Seitz, G., Vieth, M., Stolte, M., Ell, C. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 14 (2002) 1085 - 1091
- Meining, A., Bajbouj, M., Stein, H.J., Schmid, R.M. Diagnosis and therapy of weakly-acid/non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130 (2005) 2266 - 2269
- Meining, A., Bajbouj, M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest. Endosc.* 72 (2010) 603 - 605
- Meining, A., Classen, M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 95 (2000) 2692 - 2697
- Moser, G., Wenzel–Abatzi, T.A., Stelzeneder, M., Wenzel, T., Weber, U., Wiesnagrotzki, S., Schneider, C., Schima, W., Stacher–Janotta, G., Vacariu–Granser, G.V., Pokieser, P., Bergmann, H., Stacher, G. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. *Arch. Intern. Med.* 158 (1998) 1365 - 1373
- Muderris, T., Gokcan, M.K., Yorulmaz, I. The clinical value of pharyngeal pH monitoring using a double-probe, triple-sensor catheter in patients with laryngopharyngeal reflux. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 135 (2009) 163 - 167
- Müller–Lissner, S., Fibbe, C., Frieling, T., Jung, M. Themenkomplex II: Diagnostik. *Z. Gastroenterol.* 43 (2005) 168 - 175
- Nakajima, H., Munakata, A., Sasaki, Y., Yoshida, Y. pH profile of esophagus in patients with inlet patch of heterotopic gastric mucosa after tetragastrin stimulation. An endoscopic approach. *Dig. Dis. Sci.* 38 (1993) 1915 - 1919
- Nason, K.S., Wichienkuer, P.P., Awais, O., Schuchert, M.J., Luketich, J.D., O'Rourke, R.W., Hunter, J.G., Morris, C.D., Jobe, B.A. Gastroesophageal reflux

- disease symptom severity, proton pump inhibitor use, and esophageal carcinogenesis. *Arch. Surg.* 146 (2011) 851 - 858
- Nocon, M., Labenz, J., Jaspersen, D., Leodolter, A., Richter, K., Vieth, M., Lind, T., Malfertheiner, P., Willich, S.N. Health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease under routine care: 5-year follow-up results of the ProGERD study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29 (2009) 662 - 668
- Noordzij, J.P., Khidr, A., Desper, E., Meek, R.B., Reibel, J.F., Levine, P.A. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 112 (2002) 2192 - 2195
- Odze, R.D. Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6 (2009) 478 - 90
- Park, W., Hicks, D.M., Khandwala, F., Richter, J.E., Abelson, T.I., Milstein, C., Vaezi, M.F. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 115 (2005) 1230 - 1238
- Pearson, J.P., Parikh, S., Orlando, R.C., Johnston, N., Allen, J., Tinling, S.P., Johnston, N., Belafsky, P., Arevalo, L.F., Sharma, N., Castell, D.O., Fox, M., Harding, S.M., Morice, A.H., Watson, M.G., Shields, M.D., Bateman, N., McCallion, W.A., van Wijk, M.P., Wenzl, T.G., Karkos, P.D., Belafsky, P.C. Review article: reflux and its consequences-- the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston - upon - Hull, UK, 21 - 23 April 2010. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 33 (2011) 1 - 71
- Peters, F.P., Kara, M.A., Rosmolen, W.D., ten Kate, F.J., Krishnadath, K.K., van Lanschot, J.J., Fockens, P., Bergman, J.J. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.* 101 (2006) 1449 - 1457
- Pouw, R.E., Sharma, V.K., Bergman, J.J., Fleischer, D.E. Radiofrequency ablation for total Barrett's eradication: a description of the endoscopic technique, its clinical results and future prospects. *Endoscopy.* 40 (2008) 1033 - 40
- Qadeer, M.A., Phillips, C.O., Lopez, A.R., Steward, D.L., Noordzij, J.P., Wo, J.M., Suurna, M., Havas, T., Howden, C.W., Vaezi, M.F. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 101 (2006) 2646 - 2654
- Rahden von, B.H.A., Stein, H.J., Becker, K., Liebermann - Meffert, D., Siewert, J.R. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: Literature Review and Proposal of a Clinicopathologic Classification. *American J. Gastroenterol.* 99 (2004) 543 - 551
- Rector, L.E., Connerley, M.L. Abberant mucosa in the esophagus in infants and children. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 31 (1941) 285 - 294

- Reichel, O., Durst, F., Rasp, G., Berghaus, A. Repeated dual-probe pH monitoring as a diagnostic tool to control therapy for laryngopharyngeal reflux. *HNO* 55 (2007) 798 - 803
- Reichel, O., Hagedorn, H., Berghaus, A. Diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux. *Laryngorhinootologie* 85 (2006) 919 - 924
- Roussa, E., Thévenod, F., Sabolic, I., Herak - Kramberger, C.M., Nastainczyk, W., Bock, R., Schulz, I. Immunolocalization of vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase in rat submandibular gland and adaptive changes induced by acid-base disturbances. *J. Histochem. Cytochem.* 46 (1998) 91 - 100
- Sauvé, G., Croué, A., Denez, B., Boyer, J. High-grade dysplasia in heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus after radiotherapy: successful eradication 2 years after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Endoscopy* 33 (2001) 732
- Schneider, J.H., Küper, M.A., Königsrainer, A., Brücher, B.L. Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor response. *J. Surg. Res.* 159 (2010) 714 - 719
- Sharma, P., Wani, S., Bansal, A., Hall, S., Puli, S., Mathur, S., Rastogi, A. A feasibility trial of Narrow Band Imaging Endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 133 (2007) 454 - 464
- Sifrim, D., Silny, J., Holloway, R.H., Janssens, J.J. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut.* 44 (1999) 47 - 54
- Spechler, S.J. and Castell, D.O. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut.* 49 (2001) 145 - 151
- Sun, G., Muddana, S., Slaughter, J.C., Casey, S., Hill, E., Farrokhi, F., Garrett, C.G., Vaezi, M.F. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope* 119 (2009) 1639 - 1643
- Tack, J., Sifrim, D. New techniques for the detection of gastro-oesophageal reflux. *Dig. Liver Dis.* 32 (2000) S245 - S248
- Ulualp, S.O., Toohill, R.J., Hoffmann, R., Shaker, R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 13 (1999) 197 - 202
- Vaezi, M.F., Hicks, D.M., Abelson, T.I., Richter, J.E. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 1 (2003) 333 - 344
- Vaezi, M.F., Schroeder, P.L., Richter, J.E. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 92 (1997) 825 - 829

- Vakil, N., Zanten van, S.V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 101 (2006) 1900 - 1920
- Venkatesh, K., Cohen, M., Abou - Taleb, A., Thomas, S., Taylor, C., Thomson, M. A new method in the diagnosis of reflux esophagitis: confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest. Endosc.* 75 (2012) 864 - 869
- Vilsteren van, F.G., Pouw, R.E., Seewald, S., Alvarez Herrero, L., Sondermeijer, C.M., Visser, M., Ten Kate, F.J., Yu Kim Teng, K.C., Soehendra, N., Rösch, T., Weusten, B.L., Bergman, J.J. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut.* 60 (2011) 765 - 773
- Weickert, U., Wolf, A., Schröder, C., Autschbach, F., Vollmer, H. Frequency, histopathological findings, and clinical significance of cervical heterotopic gastric mucosa (gastric inlet patch): a prospective study in 300 patients. *Dis. Esophagus* 24 (2011) 63 - 68

## Anhang

Fragebogen des Klinikums rechts der Isar, der im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde.

Prof. Dr. med. Alexander Meining, II. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaningerstr. 22, D-81675 München

E-Mail: [alexander.meining@lrz.tum.de](mailto:alexander.meining@lrz.tum.de) Tel.: 089-XXX (Funk) Fax: 089-4140-4905

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

ID-Nummer:

Datum der ÖGD:

Aktuelle Medikation:

Vorerkrankungen:

Lokalisation der HGM:

Größe der HGM:

LA-Klassifikation:

Welche PPI nehmen Sie ein, um weitestgehend beschwerdefrei zu sein?

Wie häufig klagen Sie über Sodbrennen pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Wie häufig klagen Sie über Husten pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Wie häufig klagen Sie über Heiserkeit pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Wie häufig klagen Sie über ein Fremdkörpergefühl pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Wie häufig klagen Sie über Asthmaanfälle pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Wie häufig klagen Sie über Halsschmerzen pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Wie häufig klagen Sie über Brennen im Mund/Rachenraum pro Woche?

Bewerten Sie Ihren Leidensdruck auf einer Skala von 1-10

Nie 0 ..... 10 unerträglich

Sonstige Beschwerden: .....

## **Vorveröffentlichung**

Meining, A., Bajbouj, M., Preeg, M., Reichenberger, J., Kassem, A. M., Huber, W., Brockmeyer, S. J., Hannig, C., Höfler, H., Prinz, C., Schmid, R. M., Argon Plasma Ablation of gastric inlet patches in the cervical esophagus may alleviate globus sensation: a pilot trial. *Endoscopy*. 38 (2006) 566 - 570

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. R. M. Schmid, ärztlicher Direktor der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München danke ich recht herzlich für die Zustimmung zu diesem Thema.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Meining, Oberarzt der II. Medizinischen Klinik und Herrn PD Dr. M. Bajbouj für die freundliche Überlassung des Themas, die verständnisvolle und fachlich ausgezeichnete Betreuung sowie für die Anleitung während der Arbeit. Ihr kompetenter Rat war mir bei der Durchführung und Abfassung der Studie stets eine große Hilfe.

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. C. Hannig von der Röntgenabteilung des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München für die Durchführung der Schluckkinematographien.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Sarbia des Pathologischen Institutes des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München für die freundliche und schnelle Übersendung des histologischen Bildes eines heterotopen Magenschleimhaut-Präparates aus seinem Archiv.

Herzlichen Dank an Frau Dublencz und Frau Herda, die mir bei der Durchführung der Manometrien und der Zweikanal-24h-pH-Metriem eine große Hilfe waren.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die durch die freiwillige Teilnahme und ihr immer verständnisvolles und aktives Mitmachen diese Studie erst ermöglichten.