

**Aus der medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Häufigkeit des Barrett-Ösophagus mit und ohne Neoplasien**

–

**eine Querschnitts-Untersuchung in Berliner Praxen und Kliniken**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät**

**Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von**

**Herrn Nicco Krezdorn**

**aus München**

Gutachter/in:           1. Prof. Dr. med. T. Rösch  
                                  2. Prof. Dr. med. M. Zeitz  
                                  3. Prof. Dr. med. C. Röcken

Datum der Promotion: 18.11.2011

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung.....	11
1.1.1 Symptomatik.....	11
1.1.2 Definitionen und Epidemiologie .....	12
1.1.3 Pathophysiologie, Pathologie .....	14
1.1.4 Diagnostik.....	16
1.1.5 Therapie .....	20
1.2 Barrett-Ösophagus.....	21
1.2.1 Symptomatik.....	21
1.2.2 Definition und Epidemiologie .....	21
1.2.3 Pathophysiologie .....	23
1.2.4 Diagnostik.....	27
1.2.5 Therapie .....	30
1.3 Ösophageales Adenokarzinom .....	31
1.3.1 Symptomatik.....	31
1.3.2 Definition und Epidemiologie .....	32
1.3.3 Pathophysiologie .....	34
1.3.4 Diagnostik.....	36
1.3.5 Therapie .....	36
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>38</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>40</b>
3.1 Untersuchungsdesign.....	40
3.2 Teilnehmende Einrichtungen.....	40
3.2.1 Ambulante Praxen .....	40
3.2.2 Klinische Einrichtungen .....	41
3.3 Datenerhebung.....	42
3.3.1 Datenerfassungsbogen .....	43
3.3.2 Einschlusskriterien.....	43
3.3.3 Ausschlusskriterien.....	45
3.4 Untersuchte Parameter.....	45
3.4.1 Primäre Variablen.....	45
3.4.2 Prozessevaluation .....	46
3.5 Statistische Auswertung .....	51
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	53

4.2	BE-Bezogene Ergebnisse .....	54
4.3	Prozessevaluation .....	56
4.3.1	Qualität der BE-Untersuchungen.....	56
4.3.2	Qualität der Dokumentation .....	58
4.4	Bewertung der Primär-Variablen .....	59
4.4.1	Art und Verteilung der Schleimhautveränderungen .....	59
4.4.2	Prävalenz von fortgeschrittenen Neoplasien bei BE-Patienten ...	62
4.4.3	Inzidenz von Neoplasien bei BE-Patienten und Überwachung ...	64
4.5	Verwendung der Ergebnisse.....	64
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>65</b>
5.1	Patientenkollektiv .....	65
5.2	Prozessevaluation .....	67
5.3	Bewertung der Outcome-Variablen.....	71
5.4	Diskussion der Methodik der Untersuchung .....	75
5.5	Fazit – Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse.....	76
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>97</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>98</b>
	<b>Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>99</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Norman Ruppert Barrett.....	10
Abbildung 2: Ösophageale- und extraösophageale Refluxsymptome .....	17
Abbildung 3: Klassifikation nach Savary & Miller und Los-Angeles-Klassifikation .....	19
Abbildung 4: MUSE Klassifikation .....	20
Abbildung 5: Makro- und mikroskopische Darstellung von normalem und Barrett-Ösophagus .....	24
Abbildung 6: Prag-Kriterien zur Einteilung des BE .....	28
Abbildung 7: Pathophysiologisches Modell der ösophagealen Karzinomentstehung .....	35
Abbildung 8: Datenerfassungsbogen .....	44
Abbildung 9: Datenerhebung in klinischen Einrichtungen und im ambulanten Sektor.....	53
Abbildung 10: Anzahl der Biopsien pro 2 cm BE-Segment im AS und KE.....	57

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach Siewert ....	32
Tabelle 2: Teilnehmende Praxen mit gastroenterologischem Schwerpunkt.....	41
Tabelle 3: Teilnehmende klinische Einrichtungen mit gastroenterologischen Fachabteilungen...	42
Tabelle 4: Einrichtungen für die histopathologische Befundung .....	47
Tabelle 5: Charakteristika der Barrett-Ösophagus-Patienten nach Gruppen.....	55
Tabelle 6: Indikation der ÖGD im Vergleich .....	55
Tabelle 7: Dokumentation (Datenvollständigkeit) der Endoskopiebefunde in AS und KE.....	59
Tabelle 8: Verteilung der Patienten mit intraepithelialen Veränderungen .....	60
Tabelle 9: Anzahl der LGIN aufgeschlüsselt nach Einrichtung .....	61
Tabelle 10: Indikationen der ÖGD bei Patienten mit HGIN oder Karzinomen .....	63

## **Glossar**

AS	<b>A</b> mbulanter Sektor
BE	<b>B</b> arrett's esophagus (Barrett-Ösophagus)
EAC	<b>E</b> sophageal <b>a</b> deno <b>c</b> arcinoma (ösophageales Adenokarzinom)
ERD	<b>E</b> rosive <b>r</b> eflux <b>d</b> isease (erosive Refluxkrankheit)
GER	<b>G</b> astro <b>e</b> sophageal <b>r</b> eflux (gastroösophagealer Reflux)
GERD	<b>G</b> astro <b>e</b> sophageal <b>r</b> eflux <b>d</b> isease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
GI-Trakt	<b>G</b> astrointestinal-Trakt
HGD	<b>H</b> igh <b>g</b> rade <b>d</b> ysplasia (hochgradige Dysplasie)
HGIN	<b>H</b> igh <b>g</b> rade <b>i</b> ntraepithelial <b>n</b> eoplasia (hochgradige intraepitheliale Neoplasie)
Hp	<b>H</b> elicobacter <b>p</b> ylori
KE	<b>K</b> linische <b>E</b> inrichtungen
LA-Klassifikation	<b>L</b> os <b>A</b> ngeles <b>K</b> lassifikation
LGD	<b>L</b> ow <b>g</b> rade <b>d</b> ysplasia (geringgradige Dysplasie)
LGIN	<b>L</b> ow <b>g</b> rade <b>i</b> ntraepithelial <b>n</b> eoplasia (geringgradige intraepitheliale Neoplasie)
LSBE	<b>L</b> ong <b>s</b> egment <b>B</b> arrett's esophagus (langesegmentiger Barrett-Ösophagus)
MUSE-Klassifikation	<b>M</b> etaplasie <b>U</b> lkus <b>S</b> trikturen <b>E</b> rosion <b>K</b> lassifikation
NERD	<b>N</b> on-erosive <b>r</b> eflux <b>d</b> isease (nicht erosive Refluxkrankheit)

ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PE	Probeexzision
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitoren (Protonenpumpen-Hemmer)
SSBE	Short segment <b>B</b> arret's esophagus
TNM	Einteilung von Tumoren und ihrer Ausbreitung mit <b>T</b> =Tumor, <b>N</b> =Nodes=Lymphknoten und <b>M</b> =Metastasen
USBE	Ultra Short segment <b>B</b> arret's esophagus (ultrakurzsegmentiger Barrett-Ösophagus)
Z-Linie	„ <b>Z</b> ickzacklinie ( <a href="#">Ora serrata</a> ) als Grenze zwischen Plattenepithel der Speiseröhre [und] Zylinderepithel der Kardia.“, {Roche Lexikon Medizin 2003}



## 1 Einleitung

Der Barrett-Ösophagus stellt eine seltene, aber als Präkanzerose potentiell gefährliche Folge der chronischen Refluxkrankheit dar. Abgesehen von grundsätzlichen Erkenntnissen zur Pathophysiologie wie die einer Schleimhaut-Umdifferenzierung in ein einschichtiges intestinales Epithel mit Becherzellen sind Zeitablauf und Risikoprofil der Barrett-Entwicklung weitgehend unbekannt. Die Daten über die Risikobeurteilung bei Barrett-Patienten beruhen weitgehend auf Klinikskollektiven, wobei – abhängig von der Struktur des jeweiligen Gesundheitssystems – in vielen Ländern die primäre Diagnostik und oft auch Überwachung des Barrett-Ösophagus im niedergelassenen Bereich stattfinden und so die Klinikdaten einen beträchtlichen Bias aufweisen. Die vorliegende Arbeit soll sich mit möglichen Unterschieden zwischen Barrett-Patienten beschäftigen, solchen, die in Kliniken, und solchen, die in der niedergelassenen Praxis gesehen werden.

Peptische Schleimhautveränderungen im unteren Ösophagus wurden erstmalig im Jahre 1839 von Freiherr von Rokitansky und Albers beschrieben {Barr H 1996}. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde ein Zusammenhang zwischen azidem Reflux aus dem Magen und den Schleimhautveränderungen postuliert. 1906 veröffentlichte Tilestone seine post-mortem Untersuchungen zu „peptic ulcer of the oesophagus“ und stellte diese erstmalig im Zusammenhang mit der Karzinomentstehung im distalen Ösophagus {Tilestone 1906, Antos 2004} dar.

Der Erkenntnisfortschritt, in den sich durch Wissenszuwachs zunehmend aufteilenden, jedoch interdependenten Bereichen Chirurgie, Innere Medizin, Pathologie und Pathophysiologie war langwierig {Dent 2006}. 1934 wurde erstmals eine Korrelation zwischen Sodbrennen und dem gastroösophagealen Reflux (GER) sowie, der damit entstehenden Reflux-Ösophagitis nachgewiesen {Winkelstein 1935}. 1946 wurde von Allison die Hiatus Hernie als begünstigender Faktor für den GER erkannt {Allison PR 1948} und 1958 konnte die Entität der nicht erosiven Refluxerkrankung (NERD, non-erosive reflux disease) ohne sichtbare Schleimhautschädigung nachgewiesen werden {Bernstein LM 1958}.

Der Chirurg Norman Rupert Barrett definierte den Ösophagus als „den Teil des Intestinums, der distal des cricopharyngealen Sphinkters beginnend, in ganzer Länge bis zum ösophago-gastralen Übergang mit nichtverhorntem Plattenepithel ausgekleidet ist“ {Barr H 1996, Antos 2004}.

Abbildung 1: Norman Ruppert Barrett



Norman Rupert Barrett (1903–1979).

Quelle: From the National Library of Medicine

Barrett beschrieb das irreguläre Vorkommen von Zylinderepithel im distalen Anteil des Ösophagus als pathologischen Zustand. Aufgrund des dadurch funktionell verkürzten Ösophagus bezeichnete er diese Veränderung zunächst als Endobrachy-Ösophagus und ging primär von einer kongenitalen Genese aus {Barrett 1950}. Allison und Johnston postulierten in ihren Folgearbeiten eine erworbene Genese der Zylinderepithelialisierung und prägten erstmalig den Begriff des „Barrett’s esophagus“ (BE) für diese Schleimhautveränderung. Erst 1957 schloss Barrett selbst sich dieser Theorie und Nomenklatur an. Der in Europa noch lange Zeit verwendete Begriff des Endobrachy-Ösophagus ist inzwischen weltweit einheitlich dem des Barrett-Ösophagus gewichen. Dass diese Schleimhautveränderung hin zu einem Zylinderepithel als präkanzerotisch einzustufen ist, wurde 1975 das erste Mal von Naef et al. bei der Untersuchung von 140 BE-Patienten, bei denen in 12 Fällen Adenokarzinome festgestellt wurden, formuliert {Naef 1975}.

Die gängige Hypothese einer Entwicklung des Barrett-Ösophagus (Barrett’s esophagus, BE) von Reflux ohne sichtbare Schleimhautschädigung über die erosive Refluxerkrankung (ERD) bis hin zum Barrett-Ösophagus wurde kürzlich infrage gestellt: Aufgrund von allerdings begrenzten Fallzahlen über das Langzeit-Follow-up von Refluxpatienten und unterschiedlicher klinischer Charakteristika der drei Gruppen NERD, ERD und BE wurde die Gegenhypothese von drei verschiedenen unabhängigen Krankheitsentitäten aufgestellt {Fass 2003}. Verschiedene Studien haben sich seitdem damit beschäftigt und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Die deutsche ProGERD-Studie hat gezeigt, dass in einem geringen Prozentsatz von Fällen durchaus ein Gruppenwechsel stattfinden kann und damit sich bei bestimmten Patienten eine ERD zum BE entwickeln kann {Malfertheiner 2005}.

Der S3-Leitlinie der AWMF zufolge entwickeln 12% der GERD Patienten einen BE, wovon 4% eine epitheliale Neoplasie entwickeln. Von diesen 4% wurde der Übergang in eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIN) bei 12% festgestellt, von denen dann 40% in ein Karzinom übergehen {vgl. Z Gastroenterol 2005; 43: 163-164}.

In den folgenden Abschnitten werden die drei Hauptentitäten des GERD, BE und ösophageales Adenokarzinom (=esophageal adeno carcinoma = EAC) hinsichtlich Symptomen, Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapieoptionen betrachtet.

## **1.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung**

### **1.1.1 Symptomatik**

Die Symptomatik der Gastroösophagealen-Reflux-Erkrankung (GERD) wird in der Bevölkerung mit verschiedenen Bezeichnungen belegt (Reflux, Sodbrennen und Aufstoßen). Zusätzlich wird die Klinik meist diffus umschrieben mit Angaben, wie Engegefühl im Halsbereich, Halsschmerzen, stechender Brustschmerz, ausstrahlender Schmerz, Brechreiz oder das Gefühl einer Stange im Hals. Eine genaue Anamnese mit dem Versuch, den Patienten zu einer möglichst genauen Beschreibung zu bringen, aber nicht zu manipulieren, ist wichtig für eine zuverlässige Einteilung in typische Refluxbeschwerden wie „Sodbrennen“ und atypische Beschwerden.

Die Reflux-Symptome treten oft einige Zeit nach dem Essen auf; vielfach gibt es für den Patienten bestimmte Speisen oder Nahrungsmittelbestandteile, durch die die Beschwerden ausgelöst oder verstärkt werden. Dazu gehören stark azide oder basische Nahrungsmittel und Getränke und solche Lebensmittel, die die Magensäureproduktion anregen. Rauchen, Adipositas und vermehrter Alkoholkonsum verstärken nicht selten die Beschwerden. Einige Patienten klagen vermehrt über Beschwerden bei liegender Position.

Stärkere Refluxbeschwerden können als äußerst belastend empfunden werden und somit den Alltag der Betroffenen beträchtlich einschränken. Gelegentlich lassen die Symptome sogar nur eine bestimmte beschwerdefreie Sitz- oder Stehposition zu. Immer wieder werden Betroffene von den Symptomen aus dem Schlaf geweckt und oder am Einschlafen und Durch-

schlafen gehindert. Dies alles kann zu einem ausgeprägten subjektiven Leidensdruck der Patienten führen und die Lebensqualität deutlich einschränken.

### **1.1.2 Definitionen und Epidemiologie**

Refluxbeschwerden zählen zu den häufigsten und am weitesten verbreiteten Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung. Nahezu jedermann weiß aus eigenem Erleben, was das Symptom Sodbrennen bedeutet. Die Prävalenz der GERD kann für die meisten Länder nur geschätzt werden. Zudem beruhen Prävalenzschätzungen auf unterschiedlichen Definitionen der Erkrankung; neben der Entität der Reflux-Krankheit überschneiden sich zudem Teile des dyspeptischen Formenkreises mit Refluxsymptomen.

Während früher die Diagnose endoskopisch nur aufgrund von erosiven Veränderungen gestellt wurde, setzte sich zunehmend das Konzept der nicht-erosiven Refluxkrankheit durch. Eine Expertengruppe definierte im sogenannten Genval Workshop die Refluxerkrankung wie folgt: “These are individuals who satisfy the definition of GERD but who do not have either Barrett’s esophagus or definite endoscopic esophageal breaks.” {Dent 1999}. Zu einer ähnlichen Definition kommt Waring, nämlich “burning retrosternal discomfort for at least 3 months, but with normal esophageal mucosa on upper endoscopy” {Waring 2001}. Fass et al. legt in seiner Definition dagegen mehr Wert auf den Zusammenhang zwischen Symptomen und Reflux von Mageninhalt: „symptomatic GERD is defined as the presence of typical symptoms of GERD caused by intraesophageal gastric content reflux in the absence of visible esophageal mucosal injury upon endoscopy “ {Fass 2001}. Gemeinsam ist den Definitionen eine Mindestdauer typischer Symptome von mindestens einmal pro Woche, mit Nachweis des Refluxes ohne sichtbare Schädigung des oberen GIT.

Auf der Basis der genannten Definitionen haben neuere Studien aus verschiedenen Ländern herausgefunden, dass der Anteil der nicht-erosiven Refluxerkrankung am gesamten mit der Verdachtsdiagnose untersuchten Krankengut bei bis zu 70% liegt {Lind 1997, Jones 1995}. Zudem haben sich viele Patienten bereits mit säurehemmenden Medikamenten vorbehandeln

lassen oder, da Antazida und auch einige Protonenpumpenhemmer nur apotheken- und nicht rezeptpflichtig sind, oft schon zur Selbstmedikation gegriffen, wenn sie zur Endoskopie kommen, so dass die wahre Prävalenzverteilung von NERD und ERD schwierig zu eruieren ist.

In epidemiologischen Studien schwanken Prävalenzangaben für Refluxbeschwerden mindestens einmal pro Woche zwischen 11 und 18% {Locke 1997, Louis 2002}. Eine der wenigen europäischen Querschnittsstudien, die Kalixandra-Studie {Ronkainen 2005}, die die Population zweier schwedischer Dörfer auf Refluxbeschwerden hin untersuchte, zeigte eine Prävalenz der Reflux-Ösophagitis von 15%. Rund 30% dieser Betroffenen waren jedoch völlig beschwerdefrei. In einer anderen Studie von 1000 ambulant betreuten Patienten mit GERD-Beschwerden {Venables 1997}, wurden nur bei einem Drittel der Fälle entzündliche Veränderungen der ösophagealen Schleimhaut festgestellt. Noch ausgeprägter finden sich diese Unterschiede bei Patienten mit nicht-erosiver Refluxkrankheit (NERD). Zahlen aus den Vereinigten Staaten zeigen, dass bis zu 40% der Bevölkerung mindestens einmal im Monat an typischen Symptomen des gastroösophagealen Reflux leiden {Pohle 2006}. Die Kalixandra Studie belegt dazu eine Häufigkeit von ebenfalls etwa 40% {Ronkainen 2005}. Einschränkungen der Methodik der Datenerhebung - Telefoninterviews und Fragebögen in kleinen Gebieten – schränken eventuell auch die Übertragbarkeit der Daten ein. Andere europäische Studien zeigen – bei allerdings meist geringerer Fallzahl - eine deutlich geringere Prävalenz zwischen 8% und 28% auf {El-Serag 2007}.

Aufgrund des immensen Aufwandes gibt es wenige große Studien, die sich longitudinal mit dem Langzeitverlauf der Refluxerkrankung beschäftigen. Nur so könnte aber das Risiko, eine Schleimhautschädigung (ERD) oder einen Barrett-Ösophagus zu entwickeln, zuverlässig geklärt werden. Insgesamt scheinen aber nur wenige Patienten diese GERD-Komplikationen zu entwickeln {Pace 1991, Isolauri 1997, McDougall 1997}. Die deutsche ProGERD-Studie zeigte einen Wechsel zwischen den Refluxgruppen in bis zu 60% der Fälle: So entwickelten 25% der NERD-Patienten eine milde erosive Refluxerkrankung und bei 61% der Patienten bildete sich eine Refluxerkrankung Stadium C/D (Los Angeles-Klassifikation, siehe Abbildung 3) im Sinne einer NERD zurück. Die Entwicklung zum Barrett-Ösophagus hing vom Refluxstadium ab (2.5% LA C/D versus 0.5% NERD) {Labenz 2006}. Das Karzinomrisiko wird demgemäß auch unterschiedlich beschrieben: Nach einer im New England Journal of

Medicine publizierten Studie hatten Patienten mit starken Refluxbeschwerden ein deutlich erhöhtes (Adeno-)Karzinomrisiko {Lagergren 1999}. Insgesamt haben Refluxpatienten jedoch keine verminderte Lebenserwartung {Talley 2008}.

### **1.1.3 Pathophysiologie, Pathologie**

Es gibt mehrere pathophysiologische Erklärungsmodelle für die GERD, die sowohl einzeln als auch in Kombination wirksam werden können. Sie lassen sich auf drei Grundprinzipien zurückführen:

- (1) Insgesamt liegt zu viel Magensäure (Mageninhalt) im Ösophagus vor,
- (2) es besteht eine verminderte Clearance aus der Speiseröhre,
- (3) es besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit der Ösophagus-Schleimhaut für Säure.

Der gastroösophageale Übergang wird durch einen komplexen Mechanismus aus anatomischen Strukturen und physiologischen Gegebenheiten wirksam verschlossen. Der Ausfall eines oder mehrerer der beteiligten anatomischen Komponenten wie:

- (1) Tonus und Funktion des unteren Ösophagusphinkters,
- (2) Lage und Verschlussfunktion der Zwerchfell-Schenkel oder
- (3) regelrechte Ausbildung des His'schen Winkel zwischen Magendach und Ösophagus

führen genauso zum pathologischen Reflux, wie es auch funktionell bedingte Relaxationen des Ösophagusphinkters verursachen können. Das Vorhandensein einer Hiatushernie fördert den Reflux, ist aber keineswegs alleine hinreichend oder eine unabdingbare notwendige Voraussetzung. Die Größe der Hernie korreliert aber mit dem Schweregrad des Refluxes und begünstigt Mechanismen wie die Proximalverlagerung mit Druckänderung des Sphinkters, Erhöhung der Zahl der Refluxepisoden, vor allem auch bei transienten Sphinkterrelaxationen {Lehmann 2008}, und die gestörte Säureclearance {Penagini 2002}.

Magenausgangsstenosen können sekundär durch Abflussbehinderung und Rückstau Reflux induzieren. Ebenso können ausgedehntere Operationen an Ösophagus oder Magen eine Störung der physiologischen Sphinktermechanismen nach sich ziehen. Medikamente können über gesteigerte Sphinkterrelaxation zu vermehrtem Reflux führen. Dazu gehören unter anderen Betaadrenergika, Kalziumantagonisten, Nitropräparate, Theophyllin, Anticholinergika und orale Kontrazeptiva {Richter 1981}.

Typische Risikofaktoren des westlichen Lebenswandels werden ebenfalls mit der Entstehung der Refluxkrankheit in Verbindung gebracht. Dazu gehören Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Fettleibigkeit {La Anderson 2007}. Adipositas ist eindeutig mit Refluxsymptomen korreliert {Hampel 2005, Jacobson 2006}. Dass eine Gewichtsabnahme zuverlässig Refluxsymptome kurieren kann, ist wahrscheinlich {Anand 2010, Festi 2009}. Ernährungsspezifische Einflüsse sind im Gegensatz zur allgemeinen Vermutung schlecht belegt: Zwar wird berichtet, dass die Refluxsymptomatik durch eine fruchtearme Diät begünstigt wird {La Anderson 2007}, doch sind die Daten zu diätetischen Bestandteilen und der Refluxsymptomatik insgesamt widersprüchlich {Festi 2009}.

Diskutiert wird auch die Anwesenheit von *Helicobacter pylori* als protektiver Faktor {Geoffrey 2003}, sodass nach Eradikation vermehrt Reflux auftreten soll. Dies konnte jedoch in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse nicht generell bestätigt werden {Yaghoobi 2010}.

Refluxbedingte Schleimhautschädigungen zeigen sich makroskopisch als entzündliche/erosive Mukosaveränderungen; die Anwendung fortgeschrittener Endoskopiemethoden lässt auch diskrete Schäden besser erkennen {Hoffman 2009}, sodass sich hier Definitionsgrenzen zwischen NERD und ERD verschieben. Dies ist zukünftig bei Vergleich der Literatur zur berücksichtigen. Im Bereich mikroskopischer Schädigungen erfolgten die ersten histologischen Beschreibungen bereits in den 1970er Jahren {Ismail-Beigi 1970}. In Abwesenheit makroskopisch erkennbarer Schleimhautveränderungen (NERD) sind die beiden Hauptkriterien die Basalzell-Hyperplasie (> 15% der Breite des Epithelsaums) und die Verlängerung der Papillen (> 2/3 der Ausdehnung des Epithels). Die zusätzlich beschriebenen Ver-

änderungen, wie eine gering erhöhte Mitoserate, einer Verbreiterung des Interzellularraumes in der parabasilären Schicht und einer intraepithelialen Lymphozyteninfiltration sind jedoch auch bei asymptomatischen Patienten und bei normalen pH-Metrie-Werten zu finden {Seefeld 1977}.

Histologisch gelten die Kriterien der NERD auch für die erosive Refluxerkrankung. Hinzu kommen der histologische Nachweis der bereits endoskopisch sichtbaren Veränderungen, nämlich Erosionen und Ulzerationen mit fibrinoiden Nekrosen, Zelldetritus, neutrophilen Granulozyten und regenerativen Veränderungen.

#### **1.1.4 Diagnostik**

Die Anamnese (Sodbrennen, Regurgitation, Brustschmerzen) ist für die Diagnosestellung entscheidend, da Endoskopie und sogar pH-Metrie falsch unauffällig sein können. Zusätzlich sollte nach HNO- und respiratorischen Symptomen gefragt werden {Burton LK Jr 2005}, siehe auch Abbildung 2.

Grundsätzlich kann die Diagnose klinisch gestellt und mit einem Therapieversuch mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) zur Säureblockade über 13 Tage (PPI-Test) untermauert werden. Ein solcher Test hat eine Sensitivität von 68-80% verglichen mit dem Goldstandard Endoskopie oder pH-Metrie, bei Spezifitäten um die 80% {Kahrilas 2003}. Eine 2005 erschienene Metaanalyse berichtete aus 6 Studien eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 80% {Wang 2005}. Gerade die Einfachheit der Anwendung und der Mangel an Alternativen machen den PPI-Test nach wie vor zu einem weit verbreiteten Vorgehen {Gasiorowska 2008}, auch wenn der diagnostische Mehrwert weiterhin fraglich ist {Aanen 2006}.



Abbildung 2: Ösophageale- und extraösophageale Refluxsymptome



Quelle: [http://www.tellmed.ch/show\\_image.php?file\\_id=3615](http://www.tellmed.ch/show_image.php?file_id=3615)

Die diagnostische Wertigkeit invasiver Untersuchungen wird unterschiedlich bewertet: Insbesondere wird die Gastroskopie länderspezifisch unterschiedlich häufig eingesetzt: Die deutschen Leitlinien empfehlen den Einsatz der Endoskopie nicht nur bei unklaren Beschwerden zur Differentialdiagnose, sondern auch bei eindeutiger Symptomatik und bei fehlenden Alarmsymptomen. Eine Biopsie ist dagegen kein obligater Bestandteil der Endoskopie, auch nicht bei NERD {Müller-Lissner 2005}. Gerade im angelsächsischen Raum wird immer wieder die probatorische Therapie/PPI-Test der Endoskopie gegenüber gestellt; eine solche Strategie war in einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Studie gleich wirksam und kostensparend (38,72 € pro Patient und Behandlung){Giannini 2008}.

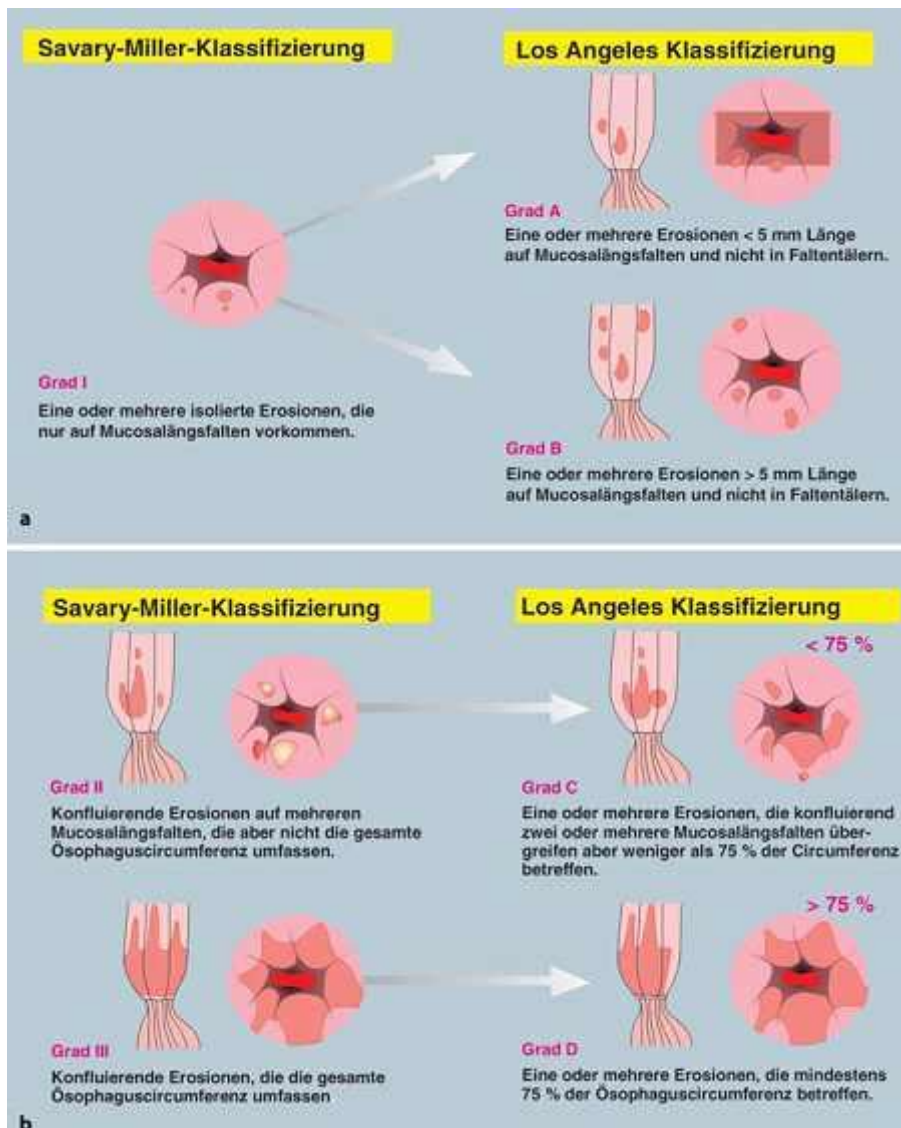
Die Endoskopie zeigt in der Mehrzahl der Patienten mit symptomatischer Refluxerkrankung keinen pathologischen Befund (NERD), des Öfteren jedoch eine axiale Hiatushernie. Nur wenige Refluxpatienten haben auch Zeichen einer sogenannten Reflux-Ösophagitis, die endoskopischen Befunde zeigen meist erosive Läsionen. Durch die frühzeitige und großzügig ein-

gesetzte PPI-Therapie - teilweise bereits als Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Präparaten - sind weitergehende Läsionen wie Ulzerationen und Strikturen deutlich seltener geworden und sollten eine intensiviertere Abklärung in Gang setzen. Strukturelle Refluxveränderungen gibt es im Einzelfall auch ohne die typische Symptomatik.

Die geläufigsten endoskopischen Klassifikationen von Refluxveränderungen sind die von Savary und Miller {Savary 1977} und die Los-Angeles-Klassifikation {Lundell 1999}. Bei der Einteilung nach Savary and Miller {Freitag 2002} spielt die Ausdehnung der Veränderungen eine entscheidende Rolle (siehe Abbildung 3).

- I = eine oder mehrere konfluierende Läsionen mit Erythem und Ödem
- II = konfluierende erosive und ödematöse Läsionen, die nicht die gesamte Zirkumferenz betreffen
- III = die Läsionen betreffen die gesamte Zirkumferenz
- IV = ösophageales Ulkus, Barrett-Schleimhaut, Strikturen und andere chronische Mukosalläsionen

Abbildung 3: Klassifikation nach Savary & Miller und Los-Angeles-Klassifikation



Quelle: <http://www.endo-praxis.com/krankheitsbilder/speiseroehre/refluxkrankheit/bild1.jpg>

Die Los-Angeles-Klassifikation (Abbildung 3) bezieht ebenfalls vorwiegend die Ausdehnung der Läsionen mit ein, während die sehr detaillierte MUSE-Klassifikation (Abbildung 4) wegen ihrer Komplexität kaum Anwendung findet {Armstrong 1992}.

Weiterführende Untersuchungen wie Ösophagus-pH-Metrie und Ösophagus-Mannometrie sind dagegen speziellen Fragestellungen wie z.B. bei anhaltender Symptomatik trotz adäquater Therapie und vor interventioneller und chirurgischer Refluxtherapie vorbehalten {Müller-Lissner 2005}.

Ältere Verfahren wie Röntgen, Szintigraphie und Bilirubindetektion spielen in der Routine keine Rolle mehr und sind als obsolet anzusehen {Müller-Lissner 2005}.

Abbildung 4: MUSE Klassifikation

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

Quelle: <http://1.1.1.5/bmi/www.endo-praxis.com/krankheitsbilder/speiserohre/refluxkrankheit/bild2.jpg>

### 1.1.5 Therapie

Im Fokus der GERD-Therapie stehen die Reduktion von Magensäure im unteren Ösophagus sowie die Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Symptombesserung. In der Therapie der GERD stehen säurehemmende Medikamente eindeutig im Vordergrund. Ziel ist, die Quantität an Magensäure zu verringern. Dazu werden vorwiegend Medikamente der Klasse der Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) eingesetzt. Mit diesen Medikamenten lässt sich innerhalb von ein bis zwei Wochen bei 80-90% der GERD-Patienten eine Symptombesserung oder ein Verschwinden der Symptome erreichen; die Raten für NERD-Patienten liegen etwas darunter. In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch eine längerfristige Therapie erforderlich {Koop 2005}. Insgesamt ist eine Step-down-Therapie (absteigende Dosen je nach Symptomkontrolle) einer Dosisescalation (Step-up) vorzuziehen {Tytgat 2002}. Andere und ältere Medikamente wie Histamin-2-Rezeptor-Blocker (H2-Blocker) sowie antiazidisch wirkende Substanzen werden noch unterschiedlich häufig verschrieben, sind aber eindeutig weniger wirksam. Aufgrund von Arzneimittel-Zulassungsproblemen (Cisaprid), aber auch aufgrund ungenügender alleini-

ger Wirksamkeit kommen Prokinetika wie Metoclopramid kaum mehr zum Einsatz. Auch klassische Antazida haben nur bei milden und intermittierenden Beschwerden Erfolg.

Die Beratung der Patienten zur Lebensweise zielt auf die Bereiche Gewichtsreduktion, Rauchentwöhnung, Alkoholkarenz und Diätumstellung (nach individuellen Gesichtspunkten) ab {Anand 2010, Festi 2009}. Insgesamt scheint dieser Ansatz vielversprechend zu sein {Advances in GERD 2010}.

## **1.2 Barrett-Ösophagus**

### **1.2.1 Symptomatik**

Prinzipiell unterscheidet sich die Symptomatik des Barrett-Ösophagus nicht von der einer GERD, da der Barrett-Ösophagus (BE) auf dem Boden dieser Vorerkrankung entsteht. Paradoxerweise findet sich jedoch auch häufig keinerlei GERD-Symptomatik bei BE-Patienten. Ein Erklärungsansatz hierfür ist – neben denen schon bei der GERD erwähnten – die Tatsache, dass sich das ösophageale Schleimhautepithel bereits metaplastisch umgewandelt hat und somit besser an Reflux und erhöhte Säureexposition angepasst ist {Pohle 2006}. Aber auch eine Hyposensitivität der ösophagealen Schleimhaut kann für dieses Phänomen des „silent GERD“ als mögliches Erklärungsmodell dienen {Miwa 2010}. Aber auch das Ignorieren oder Herunterspielen der Symptome durch den Patienten kann die Erkennung beeinträchtigen.

### **1.2.2 Definition und Epidemiologie**

Die Diagnose des Barrett-Ösophagus (BE) wird histologisch gestellt durch Nachweis von intestinalisiertem metaplastischen Zylinderepithel. Abhängig von der endoskopisch nachweisbaren Lage und Länge der Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus unterscheidet man einen Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSB) ( $\geq 3$  cm) und einen Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSB) ( $< 3$  cm) {Koop 2005}.

Verlässliche epidemiologische Aussagen über den Barrett-Ösophagus sind nicht einfach zu gewinnen. Zwar wird der BE aufgrund unterschiedlicher Längenausdehnung in den klassischen langsegmentigen ( $\geq 3$ cm), den Kurzsegment-BE ( $< 3$  cm){Sampliner 2002, Koop

2005} und den sogenannten mikroskopischen BE (ultrashort Barrett, USBE) unterteilt, diese Unterteilung wird allerdings nicht einheitlich allen Studien zugrunde gelegt. Auch deswegen lassen sich die vorhandenen epidemiologischen Daten nur schwer zusammenfassen und vergleichen. Insbesondere dem sogenannten Ultrashort-Barrett (histologische Veränderungen ohne sicheres endoskopisches Korrelat) wird heutzutage nur noch geringe Bedeutung beigemessen. Insgesamt wurde für den klassischen BE eine Prävalenz von 0,8-1% {Cameron 1997} bei nicht selektionierten Patienten festgestellt, für den Kurzsegment-BE eine Prävalenz von 7% {Meining 2004, Rex 2003, Ronkainen 2005}. Hayek et al. verwendeten ein von der EAC-Entwicklung der USA abgeleitetes Computer-Simulations-Modell, um eine BE Gesamtprävalenz von 5,6% für die USA bei weißen Männern zu berechnen {Hayeck 2010}.

Der BE gilt als Präkanzerose des ösophagealen Adenokarzinoms. Daher ist für das weitere Management der BE-Patienten die Unterscheidung des Schweregrades der zugrundeliegenden Zellveränderungen nach der WHO Definition aus dem Jahr 2000 in einfache Metaplasie, Low-Grade-Dysplasie (LGD; syn. low grade intraepitheliale Neoplasie, LGIN) und High-Grade-Dysplasie (HGD; syn. high grade intraepitheliale Neoplasie, HGIN) entscheidend. Der Begriff der intraepithelialen Neoplasie ist zu bevorzugen, da er die Tatsache einer „Neu“bildung eindeutiger beschreibt, als der allgemeinere Begriff der Dysplasie es tut. Da es erhebliche Schwankungen in den Häufigkeitsangaben zu LGIN und HGIN zwischen europäischem und angloamerikanischen Raum gibt, ist es schwierig sich auf die Aussagekraft der einzelnen Werte zu verständigen {Corley 2002}. Frühere Daten, die gezeigt haben, dass 10-15% der GERD-Patienten auch einen BE entwickeln {Stein 1993}, lassen sich so in der aktuellen Studienlage nicht wiederfinden. Die unbekannte Prävalenz bisher noch unentdeckter asymptotischer BE-Fälle in der Bevölkerung {Cameron 1990} beträgt einer Studie zu Folge bis zu 25% {Gerson 2002}. Zudem existiert noch ein nicht näher spezifizierbarer Prozentsatz an Patienten, die Symptome haben, jedoch in so geringem Maße, dass sie deswegen keinen Arzt aufsuchen.

In den letzten Jahren wurde insbesondere die Frage diskutiert, ob der beobachtete Zuwachs an BE-Patienten und der GERD tatsächlich einer realen Zunahme entspricht oder ob dieser auch anderen Faktoren geschuldet sein könnte. Dazu zählten neben der Entwicklung der hochauflösenden Endoskopie auch Faktoren wie verbesserte Ausbildung und erhöhtes Bewusstsein für diese Schleimhautveränderung {Prach 1997}. Die Studie von van Soest et al. aus den Nieder-

landen, die die Anzahl an entdeckten BE pro 1000 Endoskopien über einen längeren Zeitraum hin untersuchte, konnte eine tatsächliche Zunahme der Zahlen zeigen {van Soest 2005}.

Der Barrett-Ösophagus gilt als Vorstufe des ösophagealen Adenokarzinoms (EAC), vermutlich über die Sequenz BE →→ LGIN →→ HGIN →→ Karzinom. So zeigte sich ein unspezifisch erhöhtes ösophageales Krebsrisiko bei BE {Cook 2007}. Allerdings konnten Dulai et al. zeigen, dass bei Patienten, die wegen eines BE-assoziierten EAC operiert wurden, in weniger als 5% vorher eine BE-Diagnose bekannt war {Dulai 2002}. Inwieweit sich Überwachungsprogramme generell prognostisch günstig auswirken, ist auch aus diesem Grund nach wie vor umstritten.

Einerseits haben Patienten mit in der Überwachung entdeckten Karzinomen eine bessere Prognose als symptomatisch auffällige {Fountoulakis 2004}, andererseits ist offenbar die geschätzte 10-Jahre Überlebensrate bei neudiagnostizierten BE-Patienten gleich der Normalbevölkerung {Eckhardt 2001, Cameron 1985, van der Veen 1989}.

Bei epidemiologischer Betrachtung der demographischen Verteilung dieser Erkrankung zeigt sich, dass im Gegensatz zur GERD mit 60-70% {Cameron 1992} Anteil überproportional viele Männer betroffen sind. Die Erkrankung macht sich im Mittel um das 55. Lebensjahr {Spechler 1986} bemerkbar. Auch van Blankenstein {van Blankenstein M 2005}, Endlicher {Endlicher 2009}, {Banki 2005} und Jankowski {Jankowski 2010} konnten diese Unterschiede in Alter und Geschlecht bestätigen.

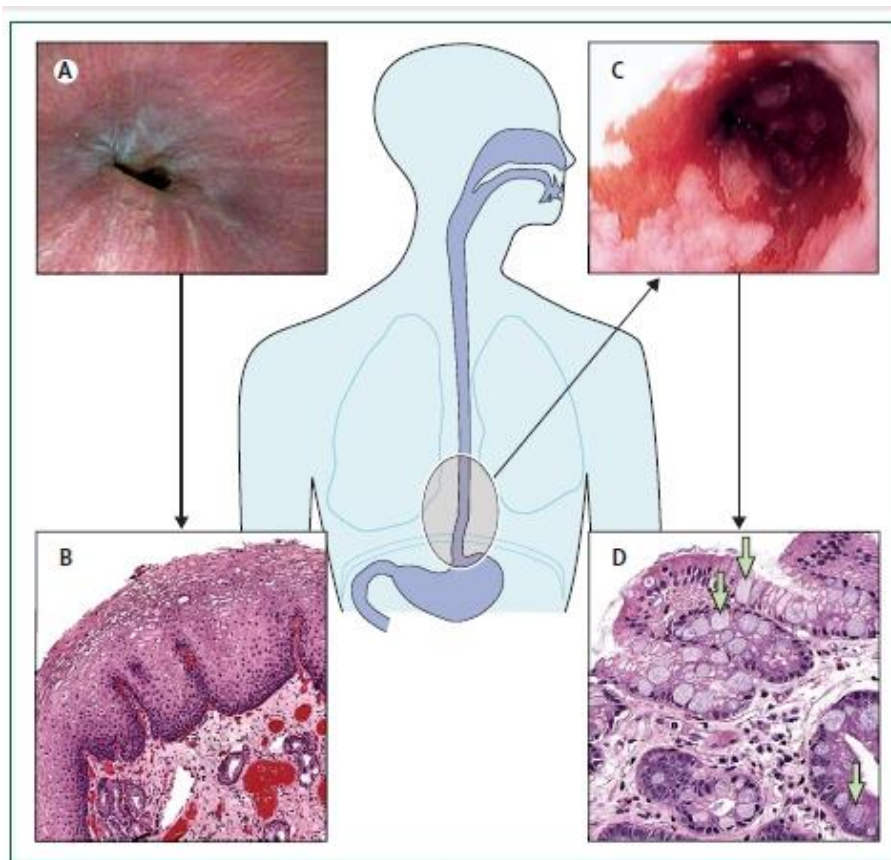
### **1.2.3 Pathophysiologie**

In den letzten Jahren hat sich das Wissen um den Barrett-Ösophagus und seinen pathophysiologischen Hintergrund stark erweitert. Makroskopisch betrachtet stellt sich der BE als zumeist leuchtend lachsfarbene oder scharf begrenzte gerötete Schleimhautläsion im unteren Ösophagusbereich dar. Diese Läsionen haben meist zungenförmigen oder zirkulären Charakter und werden makroskopisch nach Form und Größe – heutzutage nach der Prag-Klassifikation (CM, C = zirkuläre Barrett-Länge, M = maximale Barrett-Länge inkl. der längsten Zunge) - eingeteilt {Armstrong 2006, Sharma 2006}, siehe auch Abbildung 6.

Der BE ist auch in Form von mosaikartigen Strukturen zu finden.

Grundsätzlich ist der Barrett-Ösophagus morphologisch mikroskopisch durch die Anwesenheit von metaplastischen Veränderungen des ösophagealen Zylinderepithels definiert. In der Mikroskopie lassen sich in 92% der Fälle eine Duplicatio/Triplicatio der Muscularis Mucosae zeigen {Abraham 2007}. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Zusammenhänge von makro- und mikroskopischer Morphologie des BE im Vergleich zum gesunden Ösophagus.

Abbildung 5: Makro- und mikroskopische Darstellung von normalem und Barrett-Ösophagus



Quelle: {Shaheen 2009}. A = Normales Plattenepithel am gastroösophagealen Übergang; B = normales histologisches Bild der ösophagealen plattenepithelialen Schleimhaut; C = zungenförmige Barrett-Epithelausläufer nach oral vom gastroösophagealen Übergang; D = histologisches Bild einer intestinalen Metaplasie, die Pfeile markieren auf Becherzellen.



Die GERD gilt als dominierender Faktor in der Entstehung eines BE {Johansson 2007}. Ob beobachtete substantielle spontane Regression oder auch ein Wiederauftauchen des BE reell sind oder ungenügender Diagnostik zuzuschreiben sind, ist umstritten {Zaninotto 2005}. Die zur Zeit favorisierte pathophysiologische Erklärungshypothese geht von folgendem Ablauf aus:

- 1) histologisch nicht/kaum feststellbare Veränderung des Ausmaßes der Muzin produzierenden Mukosa beginnend an der Z-Linie
- 2) Änderung des epithelialen Zelltyps mit zum Beispiel Becherzellen oder absorbierenden Zellen und/oder möglicher Veränderung des Muzins (Umdifferenzierung in intestinales Epithel).

Sobald dieser Wechsel des Epithel-Zelltyps stattgefunden hat, spricht man von Metaplasie {Riddell 2005}. Bei den meisten BE-Patienten bleibt diese Konstellation nach Diagnose stabil. Um die Diagnose BE stellen zu können, sind aus Sicht des Pathologen Becherzellen zwingend erforderlich. Das Problem hierbei ist jedoch, dass aus Sicht des Klinikers bei 20% der klinisch manifesten BEs diese Becherzellen fehlen {Kim 1994}. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, versucht man Azida sezernierende detektierbare foveoläre Zellen nachzuweisen, da diese als Vorläufer der BE-Becherzellen {Riddell 2005} gelten. Die Anwesenheit von Becherzellen, die sogenannte Intestinalisierung, mit Muzin produzierenden foveolären Zellen könnte die Veränderungen hervorrufen, die als unvollständige Metaplasie bezeichnet wird. Metaplastische Zellen im BE haben eine erhöhte Proliferationsrate, bedingt durch Säurekontakt {Souza 2002, Ouatu-Lascar 1999, Chen 2001}. Auch Bilirubin als Bestandteil des Reflux wird als starker Reiz für die zelluläre Umwandlung diskutiert {Oberg 1998 und 1999}.

Es ergibt sich folgende mögliche Kausalkette:

Squamöse Mukosa →→ schleichende Metaplasie mit kolumnärer Mukosa →→ kolumnäre Metaplasie →→ saures Muzin →→ BE.

Ein Problem der histologischen Diagnostik sind die verschiedenen denkbaren Möglichkeiten der BE-Entwicklung:

- 1) "mutierte" Wiederherstellung nach Ulcera
- 2) Entzündung und Multi-Layered Epithelium
- 3) schleichende Metaplasie

Die unterschiedliche histopathologische Interpretation je nach Erfahrungsgrad und Einstellung des Pathologen erschwert die Früherkennung {Riddell 2005}.

Endoskopisch auffällige Schleimhautareale sollen nach der Montreal Definition erst dann als Barrett bezeichnet werden, wenn sie histologisch abgesichert sind. Ansonsten fallen sie unter den neu eingeführten Begriff der „Endoscopically-Suspected Endothelial Metaplasia“ {Vakil N 2007}.

Als weiterer Faktor bei der Entstehung des BE wird die Anwesenheit von *Helicobacter Pylori* (Hp) kontrovers diskutiert. Die generelle Durchseuchung mit Hp liegt bei ca. 40% wobei kein Unterschied zu Gruppen mit GERD festgestellt wurde. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass Hp nicht im spezialisierten BE-Epithel vorkommt. Da die Durchseuchung bereits seit Generationen besteht, vermutet man folgenden evolutionären Grund bzw. Vorteil: Die H<sup>+</sup> Ionenkonzentration im Magen wird durch Hp gesenkt wodurch die Refluxsymptomatik gemildert wird. Dadurch wiederum wird das Auftreten von BE und ösophagealem Adenokarzinom gesenkt. Bei einer Hp-Eradikation steigt die H<sup>+</sup> Ionenkonzentration wieder {Geoffrey 2003} an, allerdings gibt es auch eine Studie {Inadomi 2003}, die das Gegenteil nachweist.

Genetische Ursachen, die darüber hinaus noch für EAC und BE diskutiert werden, sind Alterationen in den Chromosomenbereichen 17p und 18q, entweder einzeln oder gemeinsam. Falls beide Bereiche betroffen waren, wurde bei diesen Patienten insgesamt eine schlechtere Prognose nachgewiesen {Wu 1998}. Darüber hinaus konnten in den letzten Jahren weitere

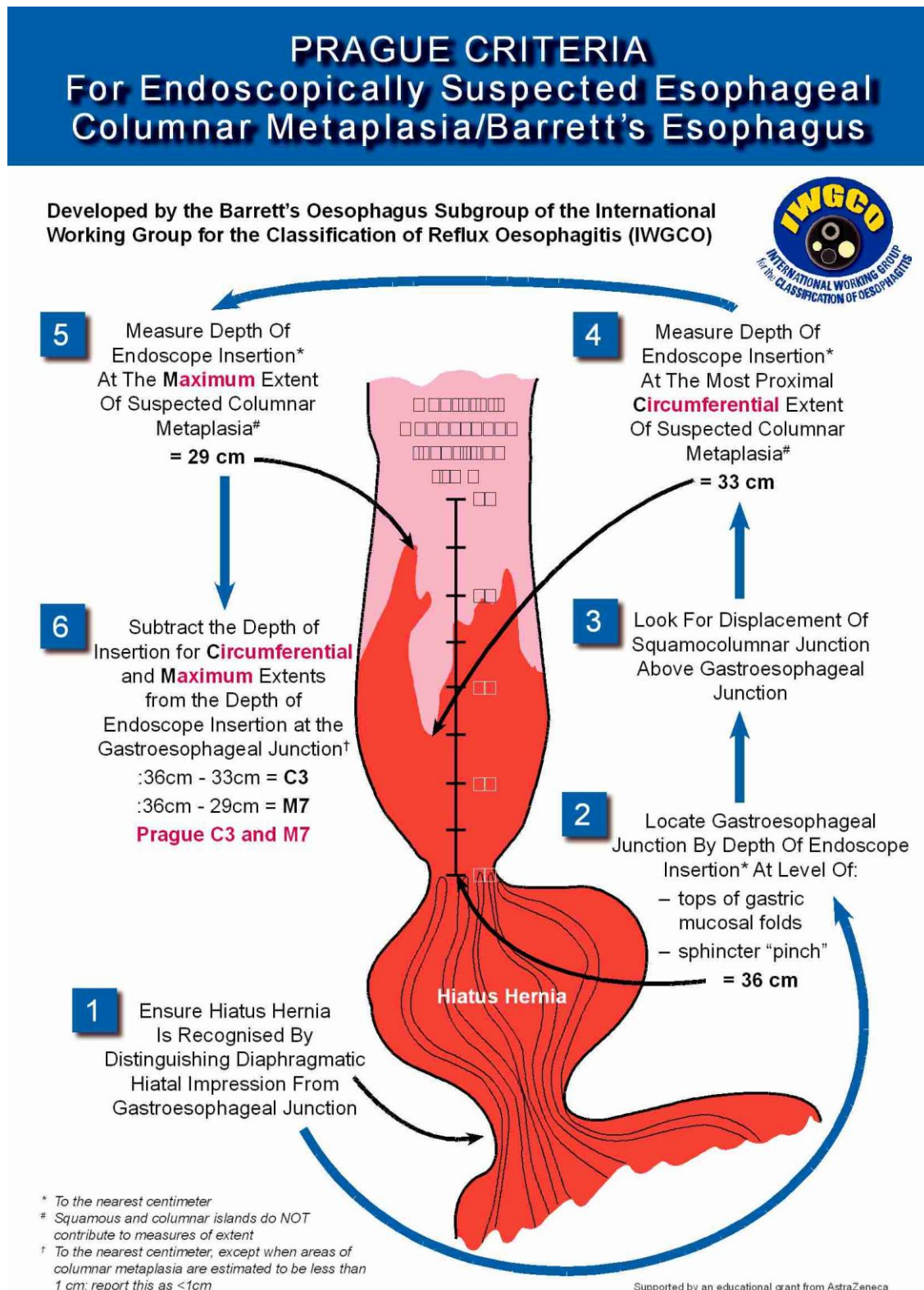
Marker (Cdx-1 & 2 Expression) und Polymorphismen insbesondere im Zytokin-Bereich (IL-1-Rezeptor-Antagonisten und IL-10) als weitere Faktoren bei der BE-Entstehung identifiziert werden {Faller G 2004, Fitzgerald RC 2002, Fitzgerald RC 2002, Gough MD 2005}, ihre klinische Bedeutung wird noch untersucht. Auch epigenetische Aspekte sowie die Faktoren NF- $\kappa$ B und Bmp-4 konnten als Einflussfaktoren insbesondere für die Cdx-1 und -2-Expression und damit die BE-Entstehung identifiziert werden (s. Abbildung 7) {di Pietro 2009}.

#### **1.2.4 Diagnostik**

Die endoskopisch-biopsische Untersuchung in Verbindung mit einer histopathologischen Befundung ist der momentane Goldstandard, sowohl bei der Erst- wie auch bei den Kontrolluntersuchungen. Obwohl die Aussagekraft und Sinnhaftigkeit von Screening- und Kontrolluntersuchungen nach wie vor kontrovers diskutiert wird {Sharma 2004, Sharma 2001, Provenzale 1999, Inadomi 2003}, wird das Vorgehen gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen {Zaninotto 2005, Sharma 2004, Hirota 2006, Koop 2005, Playford 2006, Reid 1988}. Dies wird auch durch die Arbeit von Olithselvan et al. aus dem Jahr 2007 gestützt {Olithselvan 2007}.

Diese sehen neben der klaren Indikation, dem Dokumentieren der Länge des jeweiligen Barrett-Segments und der Einhaltung des Seattle-Protokolls mit 4-Quadranten-Biopsie pro 1-2cm (= 1 Etage) Barrett auch regelmäßige Kontrolluntersuchungen in Abhängigkeit ihres BE-Gradings vor {Sharma 2004, Sampliner 2002, Cohen 2006}. Die Gefahr der Unterdiagnostizierung von BE bei GERD-Patienten ist sehr hoch, sofern man sich nicht an die Biopsie-Protokolle hält {Ofman 2001, Shaheen 2005}. Bei Verdacht auf eine intraepitheliale Neoplasie (IN) sollte nach einer initialen Therapie mit PPI eine erneute Kontroll-Gastroskopie mit Biopsieentnahme nach 4-6 Wochen erfolgen {Koop 2005}. Umfragen in verschiedenen Ländern haben allerdings eine geringe ärztliche Compliance gezeigt, was derartige Protokolle angeht {Amamra 2007, Amamra 2009, Levine 1993}.

Abbildung 6: Prag-Kriterien zur Einteilung des BE



Schematische Darstellung der Prager C&M-Kriterien der International Working Group for the Classification of Esophagitis (IWGCO) — Quelle: <http://www.iwgco.org>

Trotz vieler verbleibender Unklarheiten ist deswegen laut amerikanischem College of Gastroenterology dieses Protokoll momentan die sicherste und beste Methode {Zaninotto 2005}, denn nachweislich birgt das Biopsieren in Abständen  $\geq 2\text{cm}$  das Risiko, bis zu 50% der Karzinome nicht zu entdecken {Reid 2000}. Das männliche Geschlecht ist einer der Hauptrisikofaktoren HGIN oder EAC zu entwickeln {Nandurkar 1997, Hillman 2003}, das heißt, dass diese Gruppe – insbesondere weiße Männer – besonders sorgfältig zu beobachten ist. Anamnestisch von Relevanz sind insbesondere Fragen nach der Dauer der Refluxbeschwerden, bei Vorbefunden vor allem Länge des BE-Segmentes, da diese Faktoren mit einem größerem Dysplasierisiko bei Erstdiagnose verbunden sind {Anandasabapathy 2007}. Neoplastische Veränderungen erschließen sich stark abhängig von der Erfahrung und Sorgfalt (z.B. der Sedierung des Patienten) des Untersuchers als fokale oder diffus ausgebreitete Schleimhautunregelmäßigkeiten in Form und Farbe; auch mit modernen Endoskopen sind histologisch nachgewiesene Dysplasien nicht immer klar zu erkennen. Auch wenn die makroskopisch-endoskopische Neoplasieerkennung immer besser geworden ist, lautet deswegen die Empfehlung möglichst viele Biopsien zu entnehmen, um eine adäquate Einstufung des BE vornehmen zu können {Zaninotto 2005}. Histologisch sind low-grade Dysplasien (LGIN) als prädiktiver Marker der Tumorentwicklung nur bedingt geeignet, da sie unter antazider Therapie spontan remittieren können und es weiterhin quasi unmöglich ist, zweimal genau an derselben Stelle zu biopsieren und damit den Verlauf zu beobachten. Darüber hinaus können starke refluxbedingte Entzündungen histopathologisch Dysplasien ähneln, sodass bei LGIN Wiederholungs-Untersuchungen unter PPI-Therapie empfohlen werden {Hillman 2007}.

Zusammengefasst weisen einige Studien darauf hin, dass BE-Überwachungsuntersuchungen ähnlich wie dem der Mammographie zur Brustkrebsentstehung durchaus sinnvoll sein könnte {Spechler 2004}. Da die Prognose von BE-Ca Patienten stark mit dem Tumorstadium korreliert, sollte man ein solches Screening auf Früherkennung ausrichten {Pohle 2006, Olithselvan 2007}, sodass zurzeit die Endoskopie zur Dysplasie- und Karzinomfrüherkennung am besten geeignet scheint {Cameron 1995, Cameron 1997}.

Aktuell wird der BE nach folgendem Grading-Schema eingeteilt:

- BE ohne neoplastische Veränderungen
- BE mit Low Grade-Dysplasie (LGIN)
- BE mit High Grade-Dysplasie (HGIN)
- ösophageales Adenokarzinom (EAC)

Perspektivisch zeigen aber auch vor allem Entwicklungen auf dem Gebiet der Biomarker, insbesondere TP53 Mutationen, Aneuploidie, Cyclin A Immunopositivität und die Expression von  $\alpha$ -methylacyl Coenzyme A racemase, das mögliche Potential für die Erweiterung des aktuellen Diagnosespektrums. Zusammen mit möglichen Sputum- oder Serumtests sind dies Optionen, vor allem auch den großen Bereich der asymptomatischen BE-Risikopatienten zu entdecken {Shaheen 2009}.

### **1.2.5 Therapie**

Medikamentöser Ansatz zur Behandlung des BE ist - analog zur Refluxkrankheit - der Einsatz von säurehemmenden Substanzen. Ein eindeutig präventiver Effekt auf die Karzinomentstehung konnte bislang nicht direkt nachgewiesen werden, der letztendliche Beweis bedürfte einer sehr großen und sehr lange dauernden randomisierten Studie, die es so vermutlich nie geben wird. So konnte zwar nachgewiesen werden, dass die Klasse der Protonenpumpen-Inhibitoren die Zellteilungsrate stabilisieren {Ouatu-Lascar 1999, Peters 2000, Umansky 2001}, aber offenbar keinen Einfluss auf die Progression des BE haben {Anandasabapathy 2007}. Keine der momentan verfügbaren prophylaktischen Behandlungsformen senkt nachweislich das Risiko für BE-Patienten, ein EAC zu entwickeln. Rein rechnerisch beträgt die Number-Needed-to-Treat (NNT) über 400 {Spechler 2000}, d.h. erst auf 400 behandelte Patienten kommt statistisch ein Patient der von der Behandlung direkt profitiert.

Trotzdem werden aufgrund der indirekten Evidenz in der Regel säurehemmende Medikamente verordnet. Eine vergleichende Studie von Jankowski et al. {Jankowski 2010} gibt ein erfolgreiches Management von BE-Patienten mit PPI-Medikation von 90% an. Eine Antireflux-Chirurgie, z.B. mittels Fundoplikatio nach Nissen, nur mit der Zielsetzung der Tumorverhin-

derung bei BE-Patienten ist nachweislich nicht erfolgreich {Casson 2008, Wassenaar EB 2010}, auch wenn Einzelstudien einen Rückgang von Dysplasien berichtet haben {Bowers 2002, Gursky 2003}. Seit mehreren Jahren stehen für den neoplastischen BE mit frühen Veränderungen (HGIN, T1-Karzinome) endoskopisch-ablative Verfahren zur Verfügung – entweder Mukosektomie und/oder thermoablative Verfahren, wie neuerdings die Radiofrequenzablation {Shaheen 2009} Argon-Plasma-Koagulation oder photodynamische Therapieansätze. Diese sollten insbesondere Patienten mit multifokalen Dysplasien als Alternative angeboten werden {Jankowski 2010}. Da diese Verfahren nicht ohne Risiko sind, aber in der Regel die wesentlich invasivere Operation ersparen, sollte ihre Indikation im Einzelfall durch eine zweite histopathologische Begutachtung postinterventionell überprüft werden {Pohle 2006}. Nach wie vor unklar ist, inwieweit die Kontrolle eines unauffälligen BE sinnvoll ist {Sharma 2004}.

## **1.3 Ösophageales Adenokarzinom**

### **1.3.1 Symptomatik**

Das ösophageale Adenokarzinom (EAC) wird in den meisten Fällen erst spät und primär relativ unspezifisch klinisch auffällig. Zu den häufigsten Erstsymptomen gehören Schluckbeschwerden und ösophageales Engegefühl. Diese treten anfangs hauptsächlich bei fester Nahrung auf, in späteren Phasen auch bei Flüssigkeiten. Neben Schluckbeschwerden wird häufig auch Würgen beziehungsweise starker Würgereiz angeführt. Die Beschwerden sind in den meisten Fällen zeitlich eng mit der Nahrungsaufnahme verbunden. Als besonders starke Triggerfaktoren gelten heiße Speisen und Getränke, Alkohol, insbesondere hochprozentige Alkoholika und scharfe Speisen. Die Schmerzen, die dabei auftreten, reichen von starken Schmerzen bis zu unspezifischem retrosternalem Brennen. GERD-Symptomatik ist auch in vielen Fällen vertreten. Zu den Spätsymptomen gehören der Gewichtsverlust, sowie – vermutlich refluxbedingt – Heiserkeit und Husten.

### 1.3.2 Definition und Epidemiologie

Das Ösophagus-Adenokarzinom (EAC) gilt mit einem 3-6 fachen Anstieg {van Soest 2005, Pohl 2005, Devesa 1998} in den letzten drei Jahrzehnten als eine der am schnellsten zunehmenden malignen Neoplasien in der industrialisierten Welt. Mit einer Inzidenz von 2-3 pro 100.000 in den USA und Europa {Corley 2002} belegt das Ösophagus-Adenokarzinom Platz 12 der häufigsten Krebsarten bei Männern. Studien aus den USA zeigen zum Teil einen dramatischen Anstieg von EAC - eine Vervierfachung in den letzten 25 Jahren {Devesa 1998, Hesketh 1989, Ries 2000}. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Anteil der von EAC an ösophagealen Karzinomen zugenommen hat, die Gesamtinzidenz von ösophagealen Neoplasien aber im gleichen Zeitraum stagnierend war {Sayana 2007, Mazzucchelli 2001}. Auch ein ethnischer genetisch noch unklarer Faktor scheint dabei eine Rolle zu spielen. In der Studie von Hongo et al. {Hongo 2009} konnte den Anstieg von EAC und GERD insbesondere in den westlichen europäischen und in den angelsächsischen Ländern nachgewiesen werden. So wurden ca. 12.500 neue ösophageale Krebsfälle in den USA 1997 diagnostiziert, wovon 5.750 ein EAC waren {Spechler 2000}. Da die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose bei diesem aggressiven Tumor gerade einmal 13% beträgt {Shaheen 2005}, ist Erkennung in einem möglichst frühen Stadium für eine erfolgreiche Therapie und das Überleben des Patienten von besonderer Bedeutung {Pohle 2006}. Das ösophageale Adenokarzinom – auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus – muss vom eigentlichen Kardiakarzinom als am weitesten proximal gelegenen Magenkarzinom unterschieden werden, wozu die Klassifikation nach Siewert hilft (Typ I versus Typ II) {Shearer 2007}.

Tabelle 1: Einteilung der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach Siewert

Typ	Lokalisation im Verhältnis zur Z-Linie
I	1-5 cm oberhalb
II	1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb
III	2-5 cm unterhalb



Diese Einteilung wird in den meisten Studien nicht eingehalten, sodass die oben beschriebene Zunahme des Barrett-Karzinoms teilweise auch auf einer Zunahme proximaler Magenkarzinome beruhen kann. Das operative Management beider Tumore ist unterschiedlich, sodass die genaue Zuordnung von klinischer Bedeutung ist. Das eigentliche ösophageale Adenokarzinom (Typ I) entsteht, wie oben beschrieben, auf dem Boden eines sich neoplastisch verändernden BE. Diesem Umstand wurde in der neuesten Version (2010) der von der „Union for International Cancer Control“ (UICC) veröffentlichten TNM-Klassifikation Rechnung getragen. So werden nun alle Tumoren deren Haupttumormasse innerhalb von 5cm des gastroösophagealen Übergangs lokalisiert sind, wie Ösophaguskarzinome behandelt {Wittekind 2010}. Darunter fallen nun meist auch die Siewert Typ II Karzinome im Bereich der Kardia.

Im Lauf der letzten Jahre hat sich gezeigt, dass die ursprünglich angenommene 10er-Regel, wonach 10% der Gesamtbevölkerung eine GERD bekommen, wovon wiederum 10% einen BE entwickeln, aus dem in 10% der Fälle ein EAC entsteht, zumindest was die Transition von BE zu EAC angeht, obsolet ist. So schwanken die Ergebnisse, je nach betrachteter Studie zwischen 0,2-10% {Shaheen 2000, Pohle 2006, Eckhardt 2001, Drewitz 1997, Öberg 2005}. Aktuell nimmt man ein jährliches transitorisches Risiko von maximal 0,5% an {Lambert 2004, Shaheen 2000}, doch auch diese Zahl ist nicht wirklich gesichert. Systematische Fehler mancher Studien und Publikationsbias sind zwar inzwischen bekannt {Spechler 2000} und werden zum Teil berücksichtigt, dennoch stammen fast alle Studien zu Inzidenz und Prävalenz von BE und BE-Neoplasie ausschließlich aus größeren klinischen Zentren. Je nachdem, vor welchem Hintergrund die Daten erhoben werden, schwanken die Prävalenzen {Öberg 2005}. So wurde die EAC-Prävalenz bei aysmptomatischer Bevölkerung mit 4% angegeben. Das Lebenszeitrisiko von BE-Patienten ein EAC zu entwickeln, wird in einer Metaanalyse von Jankowski et al. {Jankowski 2010} mit 3-5% angegeben. Simulationsmodelle basierend auf den Daten des amerikanischen Krebsregisters zeigen mit 5,6% ähnliche Ergebnisse {Hayeck 2010}. Langanhaltende Episoden von GERD und der Nachweis von LGIN stellen ein 3,5fach erhöhtes Risiko dar, HGIN oder EAC zu bekommen. Chronisches Sodbrennen - was in den meisten Fällen einer GERD entspricht - birgt je nach Studie ein 8-43faches Risiko für die Entwicklung eines EAC {Lagergren 1999}. Die retrospektive Auswertung von 4 Studien durch Sampliner zeigte auch eine Abhängigkeit des EAC-Risikos von dem Grad einer intraepithelialen Neoplasie bei BE-Patienten. Ohne intraepitheliale Neoplasien wurde hier ein Risiko von 3% für die EAC-Entwicklung in einem Zeitraum von 2,4-10 Jahren gezeigt, wohingegen es bei LGIN bei 18% in 1,5-4,3 Jahren und sogar 34% bei HGIN innerhalb von 0,2-

4,3 Jahren lag {Weston 1999}. Es gibt Hinweise darauf, dass das EAC-Risiko für BE-Patienten an klinischen Einrichtungen erhöht ist {Spechler 2000, Sayana 2007}. Allerdings fehlen genauere Daten über die Anzahl und Charakteristika der untersuchten BE-Patienten aus dem ambulanten Sektor (AS).

Da diese Zahlen so stark schwanken, gestaltet es sich schwierig, adäquate Leitlinien zur Früherkennung zu erstellen. So hatten nur weniger als 5% der Patienten, die wegen eines BE-assoziierten EAC operiert wurden, vorher eine bekannte BE-Diagnose {Dulai 2002}. Genaue Zahlen sind jedoch wichtig, um eine Kosten-Nutzen-Relation von aktuellen BE-Überwachungsprogrammen zu ermitteln und adäquate zukünftige Modelle entwickeln zu können.

### **1.3.3 Pathophysiologie**

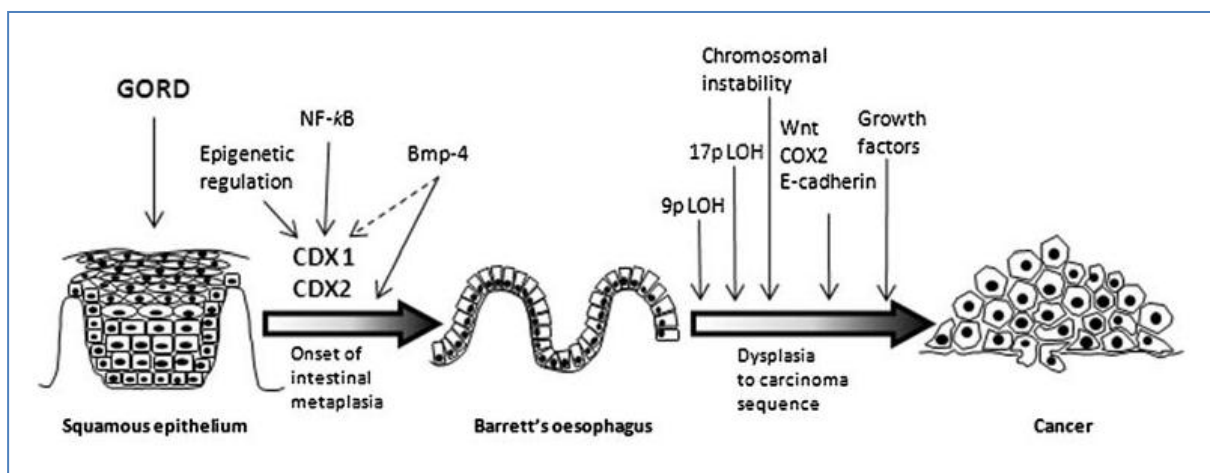
Die genaue Pathogenese des EAC ist nach wie vor unklar. Pathophysiologisch lässt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhter Proliferationsrate und schrittweiser Transition von BE zu HGD und EAC feststellen {Falk 2002, Chen 2001, Peters 2000}. Jedoch ist die zeitliche Komponente, in der die BE-Transition zu EAC stattfindet, unklar, da bei Diagnose nicht feststellbar ist, wie lange der Befund bereits existierte.

Die überwiegende Mehrzahl von BE-Patienten bleiben lange - über 10 Jahre - ohne Ausbildung neoplastischer Veränderungen. So ist auch bekannt, dass kaum ein BE-Patient an einem assoziierten Karzinom stirbt {van der Burgh 1996}. Man nimmt jedoch nach wie vor an, dass der Pathomechanismus gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) →→ ösophageale Barrett-Metaplasie →→ EAC, zu Grunde liegt. GERD ist nachgewiesenermaßen einer der Hauptrisikofaktoren für das EAC {Lagergren 1999} und die BE-Läsion gilt als präkanzerotische Vorläufererkrankung {Shaheen 2005, Cameron 1995, Cameron 1997} bei Ösophagus-Adenokarzinom-Patienten. Darüber hinaus ist auch eine genetische Komponente nachgewiesen worden. So beträgt das Risiko 56%, ein EAC zu entwickeln bei bestehender Tetraploidie von ösophagealen Epithelzellen, bei genereller Aneuploidie 43% und bei einer nachgewiesenen HGIN 59% {Reid 2000}.

Auch konnten in jüngeren Studien Veränderungen in den Wnt-, COX2- und E-cadherin-Signalwegen, sowie Alterationen in der Exprimierung von Wachstumsfaktoren (TGFβ, VEGF

und HGF) und ihren Rezeptoren (EGFR, erb-B2, met und VEGFR) als ursächlich für die Karzinomentstehung über die Dysplasie-zu-Karzinom-Sequenz aus BE nachgewiesen werden {di Pietro 2009}. Daraus ergibt sich folgender wahrscheinlicher Entwicklungsweg (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: Pathophysiologisches Modell der ösophagealen Karzinomentstehung



Quelle: {di Pietro 2009}, GORD = GERD = gastroösophageale Refluxkrankheit; Squamous epithelium = Plattenepithel; Cancer = Krebs; Onset of intestinal metaplasia = Beginn der intestinalen Metaplasie; Dysplasia to carcinoma sequence = Dysplasie zu Karzinom-Sequenz; epigenetic regulation = epigenetische Regulation; chromosomal instability = chromosomale Instabilität

Besondere Risikofaktoren für die Entwicklung von EAC sind {La Anderson 2007}:

- Genuss von Alkohol, heiße und scharfe Speisen
- Rauchen - ehemalig oder aktiv
- ein hoher BMI – wobei hier die Datenlage widersprüchlich ist
- fruchtearme Ernährung – die allerdings nur als Transitionsfaktor angesehen wird

### 1.3.4 Diagnostik

Da die Patienten mit EAC klinisch meist erst spät auffällig werden und es keine generellen Screening-Untersuchungen gibt, ist ein Großteil der Tumoren bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei früheren Befunden wird aufgrund von Refluxbeschwerden präoperativ oder aufgrund von anderen Fragestellungen endoskopiert. Der diagnostische Goldstandard ist auch in diesem Bereich bei Verdacht die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsieentnahme. Zur besseren Darstellung der makroskopischen Oberflächenstrukturen bei Frühformen und in der Überwachung sollten hochauflösende Geräte und ggf. spezielle endoskopische Anfärbungen verwendet werden. Nach der histopathologischen Verifikation der Diagnose wird mittels Endosonographie das weitere lokoregionäre Staging durchgeführt. Die Endosonographie hat sich gegenüber CT und MRT als signifikant {Aibe 1986, Bolondi 1986, Rösch 1995, Tio 1989} effektiveres Instrument erwiesen, was auch die Beurteilung der Lymphknoten in diesem Bereich betrifft. Mittels Kontrastmittelgestützter Computertomographie / MRT lassen sich zusätzlich Fernmetastasen oder seltene Komplikationen (z.B. Fisteln) darstellen.

### 1.3.5 Therapie

Die Therapie des EAC ist wie die vieler Tumoren abhängig vom Staging und Grading und mündet in einem interdisziplinären, individuellen Therapiekonzept von Internisten, Strahlentherapeuten und Chirurgen.

- Operation – Je nach Tumorausdehnung und Lokalisation bieten sich verschiedene Ansätze. Für einen kurativen Ansatz muss der Tumor komplett entfernt werden. In Carcinoma-in-situ und T1m-Situationen ist eine endoskopische Mukosektomie möglich. In fortgeschrittenen Stadien muss häufig der gesamte tumortragende Ösophagus mit Sicherheitsabstand entfernt und neu angeschlossen werden (Magenhochzug, ggf. Interponat). Neuere Studien deuten darauf hin, dass die endoskopische Entfernung nicht nur bei Frühkarzinomen effektiver und kosteneffizienter ist. Auch bei Tumoren mit Mukosainfiltration scheint die Mukosektomie von Vorteil zu sein, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko {Pohl 2009}.

- Strahlentherapie – Dieser Ansatz wird meist in nicht mehr operablen Stadien angewandt, die Wirksamkeit ist im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom begrenzt, wird aber gelegentlich in Kombination eingesetzt.
- Chemotherapie – das EAC spricht bedingt auf Chemotherapeutika an, doch ist die Chemotherapie die Methode der Wahl in der nicht-operativen Therapie. Außerdem wird diese Möglichkeit hauptsächlich palliativ bei nicht mehr operablen Tumoren angewandt. Zudem wird derzeit in Analogie zur perioperativen Chemotherapie beim Magenkarzinom {Cunningham 2006} ein solches Vorgehen auch beim EAC diskutiert, allerdings durchaus kontrovers.

Für Situationen in denen eine funktionierende Passage mit den angeführten Möglichkeiten nicht mehr erreicht werden kann, ist die endoskopisch Stenteinlage oder – selten – das Anlegen einer perkutanen Ernährungs-Fistel in den Magen (PEG) endoskopisch oder perkutan-radiologisch möglich.

Empfehlungen zu Kontrolluntersuchungen nach Therapie schwanken extrem, von keinmal bis zu fünf Mal pro Jahr, je nach angenommenem Rezidiv- Risiko und Studie {Provenzale 1999, Gursky 2003, Bowers 2002, Öberg 2005}.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich eine Vielzahl von Fragestellungen, insbesondere bei Betrachtung des deutschen Raumes.

## 2 Fragestellung

In Deutschland, wie auch in vielen anderen Ländern, werden Endoskopien sowohl im klinischen als auch im ambulanten Bereich durchgeführt. Die Inzidenz von Adipositas, GERD, BE und EAC zeigt eine starke Zunahme. Zum Teil haben die Erklärungsmodelle, die auf früheren Studien basieren, zu dem Zusammenspiel der einzelnen Krankheitsbilder und deren Genese noch immer hypothetischen Charakter. Für die umfassende Betrachtung von GERD, BE, EAC sind Untersuchungen aus allen Bereichen des medizinischen Sektors, ambulant wie klinikbezogen essentiell. Größter Kritikpunkt an der Vielzahl der bestehenden Untersuchungen und Publikationen ist das Setting der Datenerhebungen. Ein Großteil der untersuchten Patienten wurde dabei ausschließlich in klinischen Einrichtungen gesehen. Dies entspricht aber keineswegs den realen Verhältnissen bei der Versorgung der Patienten in Deutschland. Ein größerer Datenerhebungs- oder Zuweisungs-Bias ist zu vermuten.

Zusätzlich ist die Frage entscheidend, inwieweit bestehende Leitlinien zur Diagnostik und Betreuung von Barrett-Patienten und ihre Dokumentation praktikabel sind und tatsächlich in der gesamten medizinischen Versorgung angewendet werden. Der Vergleich der Inzidenzen von Neoplasien bei BE-Patienten im klinischen und ambulanten Bereich erleichtert zukünftige Entscheidungen zum Umgang mit diesen Patienten. Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war es im Rahmen eines regionalen Qualitätssicherungsprogramms insbesondere folgende Fragen im Vergleich von ambulantem Sektor zu klinischen Einrichtungen in Berlin zu beantworten und damit eine Prozessevaluierung im Umgang mit Barrett-Patienten zu ermöglichen:

- (1) Welche Charakteristika weisen die Patientenkollektive in den beiden Sektoren auf, gibt es Unterschiede?
- (2) Lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Qualität der Untersuchungen feststellen, insbesondere bezogen auf leitliniengerechtes Durchführen der Untersuchungen?
- (3) Bestehen Differenzen in der Art und Weise der Dokumentation der durchgeführten Eingriffe?

- (4) Wie gestaltet sich Art und Verteilung der Schleimhautveränderungen in den Kollektiven?
- (5) Lassen sich insbesondere bei fortgeschrittenen Neoplasien valide Aussagen über Inzidenz und Prävalenz treffen?
- (6) Sind Rückschlüsse auf die Qualität der Überwachung von BE-Patienten möglich?
- (7) Welchen Einfluss haben die aktuellen Leitlinien und ihre Einhaltung auf die Ergebnisse?

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Untersuchungsdesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Die Datengrundlage der Auswertung wurde über einen Zeitraum von 3 Jahren von 01.01.2003 bis 31.12.2005 erhoben.

Die Untersuchung wurde unter der Supervision von Prof. Dr. med. Thomas Rösch und unter der Leitung von Dr. med. Heiko Pohl an der Klinik für interdisziplinäre Endoskopie der Charité, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Der Autor war als studentische Hilfskraft im Rahmen der Datenerhebung, Verarbeitung und Auswertung an dieser Untersuchung maßgeblich beteiligt.

#### **3.2 Teilnehmende Einrichtungen**

Für den Vergleich von Daten aus dem klinischen und ambulanten Sektor war es notwendig, eine ausreichend hohe Zahl an teilnehmenden Einrichtungen und Patienten in die Datenerhebung einzubinden. Kliniken mit gastroenterologischen Fachabteilungen haben zuweisungsbedingt (Veldhuyzen van Zanten 2006, Jaspersen 2006) deutlich höhere Fallzahlen an Barrett-Patienten. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden mehr Praxen im ambulanten Sektor kontaktiert und ausgewertet als Kliniken. Insgesamt wurde bei 30 Praxen aus dem ambulanten Sektor mit speziellem Fokus auf Gastroenterologie und Endoskopie mit Bitte um Teilnahme an dieser Untersuchung im Raum Berlin angefragt. Diese wurden über den kassenärztlichen Verband erreicht.

Als Vertreter der klinischen Einrichtungen wurden sieben gastroenterologische Kliniken im Raum Berlin kontaktiert.

##### **3.2.1 Ambulante Praxen**

Von den 30 kontaktierten Praxen konnten 19 für eine Teilnahme an der Untersuchung gewonnen werden.



Alle teilnehmenden Praxen hatten einen gastroenterologischen Schwerpunkt und führten pro Jahr zwischen 500 und 3500 ÖGDs durch.

Tabelle 2: Teilnehmende Praxen mit gastroenterologischem Schwerpunkt

Praxen im ambulanten Sektor	
Dr. J. Aschenbeck	Dr. S. Müßig
Dr. P. Berndt	Dr. W. Rubatscher / Dr. C. Marten-Sparmann
Dr. R. Drossel	Dr. A. Ryschka
Dr. H.D. Gentz	Dr. A. Schröder
Dr. M. Gynz-Rekowski	Dr. N. Städtler
Dr. A. Hager	Dr. D. Treytnar / Dr. U. Finger
Dr. S. Hochfeld	Dr. B. Weber
Dr. V. Kaatz / Dr. V. Koch	Dr. W. Weber
Dr. F. Kater	Dr. E. Wolbergs
Dr. U. Kilian, Dr. H. Rodewald-Marx	

### 3.2.2 Klinische Einrichtungen

Für den klinischen Bereich wurden die Patientendaten von 7 gastroenterologischen Kliniken angefragt und ausgewertet. Mit 6 dieser Kliniken konnte für diese retrospektive Untersuchung kooperiert werden. Vonseiten der Charité Universitätsmedizin Berlin, konnten die Daten der Kliniken der Inneren Medizin aller drei Standorte, Campus Virchow, Campus Mitte und Campus Benjamin-Franklin für die Untersuchung verwendet werden. Die weiteren Daten aus dem klinischen Sektor stammten von den jeweiligen Fachabteilungen der drei Lehrkrankenhäuser der Charité, Maria Heimsuchung Caritas-Klinik Pankow, Oskar-Ziethen-Krankenhaus Lichtenberg, sowie Vivantes Humboldt-Klinikum.

Tabelle 3: Teilnehmende klinische Einrichtungen mit gastroenterologischen Fachabteilungen

Klinische Einrichtungen	
Campus Charité Virchow, Wedding	Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Lichtenberg
Campus Charité Mitte, Mitte	Vivantes Humboldt-Klinikum, Reinickendorf
Campus Benjamin Franklin, Steglitz	Maria Heimsuchung Caritas-Klinik, Pankow

### Abdeckung des Berliner Stadtgebietes

Schätzungen über die Durchführung von Endoskopien im Berliner Raum beruhen auf Daten aus dem Jahr 2005 {Berliner Senat für Gesundheit 2007, Kassenärztliche Vereinigung Berlin 2007}. 2005 führten die 19 Praxen insgesamt 26.591 Endoskopien des oberen Verdauungstraktes durch, was einem Drittel (35,9%) aller 74.000 in Berliner Praxen durchgeführten Endoskopien des oberen Verdauungstraktes entspricht. Dabei zeigten sich große Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten ÖGDs innerhalb der Praxen im AS von minimal 482 in einer Praxis bis zu 3418 ÖGDs maximal in einer anderen. In den 6 teilnehmenden Kliniken wurden im gleichen Zeitraum 17.159 Endoskopien des oberen GIT durchgeführt (geringste Anzahl 1351 vs. höchste Anzahl 4311 ÖGDs), was ebenfalls einem Drittel (32,9%) aller etwa 52.500 in diesem Sektor in Berlin durchgeführten Untersuchungen entspricht {Berliner Senat für Gesundheit 2007}. Für weitere Berechnungen nahmen wir ein Einzugsgebiet von 3.5 Millionen für den Großraum Berlin an.

### 3.3 Datenerhebung

Das untersuchte Patientenkollektiv rekrutierte sich aus dem Patientengut der oben aufgeführten Einrichtungen aus dem klinischen und ambulanten Sektor Berlins. Erfasst wurden primär alle dort gastroskopierten Patienten.

### **3.3.1 Datenerfassungsbogen**

Die Daten wurden von uns mittels eines eigens dafür entwickelten Datenbogens (Abbildung 8) aufgenommen. In den drei klinischen Einrichtungen der Charité Universitätsmedizin Berlin konnten die Patientendaten über Filterung des EDV-Systems dargestellt und in die Erfassungsbögen übertragen werden. In den teilnehmenden Lehrkrankenhäusern und Praxen wurde weitestgehend versucht, ebenfalls durch EDV-Unterstützung einen Teil der Daten zu erfassen. Der Großteil der Datenerfassung erfolgte jedoch manuell durch nachträgliche Durchsicht der Akten aus dem erhobenen Zeitraum in der jeweiligen Einrichtung. Diese Erfassung wurde durch den Autor und weitere Mitarbeiter der medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie Charité, Campus Virchow, durchgeführt. Jeder Einrichtung, das heißt allen Kliniken und allen untersuchten Praxen wurde eine zweistellige Zentrums-Nummer zugewiesen. Der Datenerhebungsbogen wurde für jeden Patienten mit einer verschlüsselten pseudonymisierenden Kodierung versehen. Darin war die Zentrums-Nummer, also die Einrichtung, in der der Patient gesehen worden war, sowie fortlaufend eine Patienten-Nummer enthalten. Der Name des Patienten wurde lediglich in Form von Initialen erfasst, neben dem Geschlecht und dem Geburtsdatum. Erfasst wurden die Barrett-spezifischen Parameter der endoskopischen Untersuchung und die Angaben zur Biopsatgewinnung und histologischen Befundung.

Auf Nachfrage hin war eine Freigabe der Studie durch die Ethikkommission nicht notwendig.

### **3.3.2 Einschlusskriterien**

Bei Sichtung der Unterlagen wurden Patienten, bei denen die folgenden Kriterien zutrafen, in die Untersuchung mit eingeschlossen.

- Patienten, die zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.12.2005 in der jeweiligen Einrichtung gesehen und endoskopiert worden waren,
- Bestehende Barrett-Diagnose oder Erst-Diagnose, die sowohl endoskopisch als auch histologisch durch den Nachweis einer „intestinale Metaplasie durch Biopsie des tubulären Ösophagus und Ausschluss einer intestinalen Metaplasie der Kardia“ {Sampliner 2002} bzw. durch Nachweis von „intestinalisiertem metaplastischem Zylinderepithel (intestinale Metaplasie III)“ {Koop 2005} gesichert worden waren.

Abbildung 8: Datenerfassungsbogen

<b>Barrett-Register Berlin</b>		Zentrum Nr. ____	
Patienten ID	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Initialen ____	Geschlecht <u>M/W</u>
		Geb.datum ____.	

Barrett	<b>1</b> neu diagnostiziert in diesem Zentrum <b>2</b> diagnostiziert auswärts und zugewiesen zum weiteren Management bekannt seit (Endoskopie) ____	k.A. k.A.
---------	--	--------------

<b>Index-Endoskopie</b> am ____.			
spezielle Techniken	<b>0</b> nein <b>1</b> ja (Färbung mit Essigsäure / Metylenblau / Indigokamin)		k.A.
Hernie	<b>0</b> nein <b>1</b> ja, <3 cm ( ____cm) <b>2</b> ja, ≥3 cm ( ____cm)		k.A.
Barrett-Länge (prox. Cardia-Falten bis Z-Linie) ____ cm			k.A.
Form	<b>1</b> zirkulär <b>2</b> zungenförmig (nur Zunge) <b>3</b> kombiniert: Zunge: ____cm, zirkulär ____cm		k.A. k.A. in cm
Fokale Läsionen im Barrett (ausser Refluxösophagitis)	<b>0</b> nein <b>1</b> Erosion <b>2</b> Ulcus <b>3</b> Erhabenheit/Polyp <b>4</b> Fokale Farbänderung (z.B. Rötung) <b>5</b> keine genaue Beschreibung	Zahl ____ Zahl ____ Zahl ____ Zahl ____	
Aussehen/Lokalisation _____ bei ____ cm ____Uhr			

<b>Histologie</b> (Biopsien aus fokalen Läsionen getrennt, 4-Quadrantenbiopsien 1 Topf pro Etage)	
Stufen-PE (Random), Anzahl der Biopsiestationen (Biopsietöpfe)	_____
Stufen-PE, Anzahl der PE's	_____
Läsionen, Anzahl der PE's	_____
Sonstiges	_____
<b>Ergebnis (IN=Intraepitheliale Neoplasie)</b>	
<b>0</b> normaler Barrett ohne Dysplasie (IN) <b>1</b> Low-grade IN (singulär) <b>2</b> Low-grade IN (multipel) <b>3</b> High-grade IN (singulär) <b>4</b> High-grade IN (multipel) <b>5</b> Frühkarzinom (singulär) <b>6</b> Frühkarzinom (multipel) <b>7</b> Karzinom, fortgeschritten	Helicobacter pylori <b>0</b> negativ <b>1</b> positiv
	k.A.

<b>Vorangegangene Endoskopien- und Histologiebefunde</b>			
Datum: _____	kein Barrett: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo* <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
Datum: _____	Barrett-Länge: ____cm	n-PE ____	Histo <b>0 1 2 3 4 5 6</b>
* 0=keine Dysplasie; 1=low-grade IN; 2= high-grade IN; 3=Frühkarzinom; 4=fortgeschrittenes Ca; 5=kein Barrett; 6=keine Histo entnommen			
			Helicobacter pylori <b>0</b> negativ <b>1</b> positiv
			k.A.

Bereich 1

Bereich 2

Bereich 3

Bereich 4

### **3.3.3 Ausschlusskriterien**

Von den eingeschlossenen Patienten wurden Patienten, die folgenden Kriterien entsprachen wieder von der Untersuchung ausgeschlossen.

- Fehlende histologisch gesicherte Diagnose

In diesen Fällen war nicht nachzuvollziehen, ob es sich tatsächlich um Patienten mit BE handelte,

- Fehlendes endoskopisch sichtbares Barrett-Segment

Endoskopisch sichtbare Zeichen eines BE sind essentiell für die Diagnose eines BE,

- Fehlende ÖGD- oder Histologie-Befunde

Diese Patienten müssen in Ermangelung einer gesicherten BE-Diagnose ausgeschlossen werden,

- Vorausgegangene Karzinom- oder HGIN-Therapie

Diese Patienten müssen aufgrund des Untersuchungsdesigns und der Fragestellung ausgeschlossen werden.

## **3.4 Untersuchte Parameter**

### **3.4.1 Primäre Variablen**

Als primäre Ergebnisvariable interessierte die Antwort auf die Frage: Wie viele Patienten mit fortgeschrittenen Neoplasien (HGIN oder EAC) gibt es im ambulanten Sektor im Verhältnis zu denen in klinischen Einrichtungen? Diese Frage galt zum einen für Befunde aus Index-Endoskopien, Patienten also, die erstmals gastroskopiert worden waren. Dieses Ergebnis ließ sich als Prävalenz-Parameter für fortgeschrittene Neoplasien in beiden Sektoren verwenden. Zum anderen wurde die Häufigkeit dieser Neoplasien bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus, die zur Kontrolle und zur Überwachung kamen, betrachtet. Daraus sollten Rückschlüsse über die Inzidenz dieser Neoplasien in unserem Patientengut gezogen werden.

In einem nächsten Schritt wurde die Stadieneinteilungen der gefundenen, neoplastischen Veränderungen ausgewertet. Damit waren Rückschlüsse auf Früherkennungsraten und aktuelle Überwachungsintervalle von Patienten mit BE möglich.

### **3.4.2 Prozessevaluation**

Für die Prozessevaluation wurde zum einen die Qualität der durchgeführten Barrett-Untersuchungen bezogen auf die Leitlinien-Vorgaben, als auch deren Dokumentation untersucht.

#### **3.4.2.1 Endoskopische Untersuchung**

Nur Patienten mit endoskopisch vorhandenen Zeichen eines Barrett-Ösophagus wurden eingeschlossen. Dazu zählten beide endoskopisch sichtbaren Formen des BE, der langsegmentige BE, long-segment BE (LSBE), sowie der kurzsegmentige BE, short-segment BE (SSBE).

Die endoskopischen Befunde wurden in den Bereichen 2 und 4 des Erhebungsbogens erfasst. Bei der Auswertung der gesichteten Endoskopie-Befunde wurde zunächst versucht, das Datum der Index-Endoskopie und der Befund dieser ersten ÖGD zu dokumentieren. Dabei erfassten wir den Einsatz von speziellen Techniken, insbesondere von Färbungen (Essigsäure, Methylenblau, Indigokarmin) bei der endoskopischen Untersuchung, sofern Informationen dazu vorlagen. Auch die Dokumentation von Hiatus Hernien in den gesichteten Befunden und ihre Ausdehnung –  $< 3$  cm und  $\geq 3$  cm – wurde für die Auswertung dokumentiert. Die Länge des Barrett-Segmentes wurde in cm, gemessen von den proximalen Kardialfalten oder der Z-Linie, aus dem Befund ermittelt. Daneben wurde die Beschreibung der Form des Barrett-Abschnitts und etwaige fokale Läsionen und ihre Häufigkeit und Lokalisation in dem BE-Segment aufgenommen, sofern detaillierte Beschreibungen vorhanden waren.

Dabei berücksichtigte mögliche BE-Formen:

- Zirkulär
- Zungenförmig
- Kombination aus Zirkulär und zungenförmig
- Erfasste Läsionen:
- Erosion
- Ulcus
- Erhabenheit/Polyp
- Fokale Farbänderung (z.B. Rötung)

Die Maßstäbe, die wir zur Bewertung des Vorgehens bei der Endoskopie verwendeten, basierten auf den publizierten Leitlinien {Sharma 2004, Sampliner 2002, Cohen 2006}, das heißt, wie beschrieben, die Bewertung und Dokumentation der eingesehenen Schleimhaut, eventuelle Färbetechniken für die weitere Diagnostik und die Lokalisation und Menge der Biopsieentnahmen.

### 3.4.2.2 Histopathologische Untersuchung

Insgesamt waren 20 verschiedene histopathologische Einrichtungen an der Diagnostik der untersuchten Patienten beteiligt. Der S3-Leitlinie {Koop 2005} folgend ist aufgrund der Interobservervariation eine Zweitbefundung des Histologiebefundes durch einen erfahrenen Pathologen empfohlen. Die Interobservervariation beschreibt dabei das Phänomen der z.T. unterschiedlichen Ergebnisse bei ein und demselben Befund bei Untersuchung durch unterschiedliche Observer, hier Pathologen.

Tabelle 4: Einrichtungen für die histopathologische Befundung

	Ambulanter Sektor	Klinische Einrichtungen
Pathologische Institute	15	5
Insgesamt befundende Pathologen	31	50

Auf Seiten der klinischen Einrichtungen waren 5 pathologische Institute mit insgesamt 50 Pathologen an der Befundung der Biopsien beteiligt.

Im ambulanten Sektor konnten insgesamt 31 Pathologen identifiziert werden, die für die Befundung verantwortlich waren. Diese waren zum Teil in größeren Pathologie-Praxen zusammengeschlossen.

Bei allen zur Verfügung gestellten Daten wurde bei Vorhandensein von histopathologischen Befunden Abschnitt 3 des Datenerhebungsbogens für die Erfassung verwendet.

Dabei wurde das leitliniengerechte Biopsieren {Sharma 2004, Sampliner 2002, Cohen 2006} mit 4 Quadranten-Biopsien pro Etage (= 2cm) und einem Biopsietopf pro Etage als Goldstandard zu Grunde gelegt.

Die histopathologischen Befunde der Index-ÖGD wurden auf Informationen zu:

- Anzahl der Biopsiestationen bzw. Biopsieetagen bzw. Biopsietöpfe,
- Anzahl von Probeentnahmen (PE) pro Etage,
- Anzahl von Probeentnahmen aus Läsionen sowie
- weitere Vermerke

hin untersucht. Darüber hinaus wird auch die Dokumentation eines Nachweises einer eventuellen *Helicobacter pylori*-Besiedelung miterfasst.

Das histopathologische Ergebnis der Biopsien wird nach folgendem Schema erfasst. Dabei zählt immer das schwerwiegendste Ergebnis:

- Normaler Barrett ohne Dysplasie (IN)
- Low-grade IN (singulär)
- Low-grade IN (multiple)
- High-grade IN (singulär)
- High-grade IN (multipel)
- Frühkarzinom (singulär)
- Frühkarzinom (multipel)
- Karzinom, fortgeschritten



Die histopathologische Beurteilung der Biopsien an und für sich ohne Vorliegen von Präparaten und fachkundigem Personal ist retrospektiv nicht möglich. Aus diesem Grund wird die Dokumentation der empfohlenen Zweitbefundung als Maßstab zur Bewertung herangezogen.

### 3.4.2.3 Dokumentation

Nicht nur die Ergebnisse der endoskopischen und histopathologischen Untersuchungen in den beiden Sektoren wurden ausgewertet. Ein weiterer Teil der Untersuchung erstreckte sich auch auf die Art und Weise und insbesondere auf die Qualität der Dokumentation des jeweiligen Falles. Als Qualitätsmarker wurde die Präzision und Menge an dokumentierter Information in folgenden Bereichen untersucht.

- Dokumentation der Indikation der ÖGD:

Gibt es Informationen über die Indikation der durchgeführten Gastroskopie? Ist eine Verdachtsdiagnose dokumentiert, Beschreibung von Symptomen, wenn ja welche? Die Menge an Information war nicht von Bedeutung, vielmehr das Vorhandensein einer Indikation.

- Dokumentation der Barrett-Segmentlänge:

Sind cm-Angaben über die Länge des gefundenen Barrett-Segmentes festgehalten? Dabei wurden Angaben sowohl ab der Cardia-Falte als auch ab der Z-Linie berücksichtigt. Bei Angaben mehrerer Längen, z.B. bei multiplen BE-Zungen, wurde die längste für die Auswertung zu Grunde gelegt. Ist das genaue makroskopische Aussehen (zungenförmig, zirkulär, Mischform) dokumentiert?

- Fokale Läsionen im Barrett-Segmentbereich:

Wurden Läsionen beschrieben; gibt es Angaben zu Ihrer Morphologie (Erosion, Ulcus, Erhabenheit, Farbveränderung), Lokalisation und Anzahl?

- Anwesenheit und Ausmaß einer Hiatushernie:

Sind cm-Angaben über das Ausmaß der Hiatus-Hernie zu finden? Bei lediglich deskriptiver Beschreibung der Größe mit z.B. Angaben wie „klein“ oder „groß“, wurden „kleine Hernien“ als  $< 3$  cm und „große Hernien“ als  $\geq 3$  cm gewertet.

- Anzahl der Biopsien pro 2cm Barrettsegment-Länge:

Dem Goldstandard nach sind 4 Biopsien pro 2 cm zirkulärem BE zu erwarten

- Vorhandensein von *Helicobacter pylori* (Hp):

Hierbei wurde nicht unterschieden zwischen einem histopathologischen Befund und Ergebnissen aus HP-Schnell-Tests, solange ein Befund hierzu dokumentiert war. Bei dem *Helicobacter*-Urease-Test (HUT) handelt es sich um einen gastroscopischen Bedside-Test zur Schnellbefundung von Biopstaten. Der Test basiert auf einer pH-abhängigen harnstoffhaltigen Farbindikatorlösung, die farblich das Vorhandensein der *Helicobacter* assoziierten Urease anzeigt.

Als Basis-Dokumentation eines BE-Patienten nahmen wir folgende drei der oben aufgeführten Parameter an:

- Dokumentation einer Indikation der ÖGD
- Dokumentation der Barrett-Segmentlänge
- Dokumentation der Biopsie-Anzahl insgesamt

Darüber hinaus untersuchten wir auch das Verhältnis der Patienten mit bekanntem BE bei der Indexendoskopie in Verbindung mit der Vollständigkeit der Dokumentation ihres BE-Krankheitsverlaufs.

Sofern ein Fall alle benötigten Informationen für die Kriterien der Basis-Dokumentation aufwies, wurde dieser Fall als vollständig dokumentiert gewertet. Dies galt sowohl für die Dokumentation der Index-Endoskopie als auch – sofern vorhanden – für die Dokumentation von endoskopischen Voruntersuchungen.

Insbesondere bei Papierakten mit handschriftlichen Vermerken und Dokumentationen war die Leserlichkeit und Nachvollziehbarkeit beziehungsweise das Verständnis von Bedeutung. Es wurde versucht unleserliche oder unklare Angaben mit dem jeweiligen Autor – sofern möglich – zu klären. In Fällen, in denen dies nicht möglich war, wurden diese Angaben mit fehlenden Angaben gleichgesetzt, um solide und nachvollziehbare Daten zu erheben.

Alle gewonnenen Daten wurden mit dem standardisierten Erhebungsbogen (siehe Abbildung 8) erfasst und dann in einem nächsten Schritt digital erfasst.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden die erhobenen Daten digitalisiert. Hierzu wurden die Daten zunächst in eine Microsoft Excel Tabelle (Microsoft Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) übertragen. Hierfür wurde die Kodierung der einzelnen Punkte, die aus dem Datenerfassungsbogen ersichtlich ist, verwendet.

Die so gewonnen Tabellen wurden nach den beiden betrachteten Sektoren, den klinischen Einrichtungen und dem ambulanten Sektor, gruppiert. Darüber hinaus werden die Daten in Blöcke zusammengefasst. So konnte die Auswertung für die einzelnen Fragestellungen und Teilauswertung vereinfacht werden.

Diese Daten wurden an das Software-Programm „Stata“ (Version 8.0, Stata Corporation, Texas, USA) übertragen und dort für die Auswertung verwaltet.

Die Ergebnisse bei fortlaufenden Variablen wurden zunächst auf ihre Normalverteilung geprüft. Dies war unter anderem bei der Auswertung der Daten von Alter und Anzahl der Biopsien der Fall.

Bei einer Normalverteilung wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Ein Vergleich der Mittelwerte der Stichproben erfolgt mit dem Student's t-Test.

Bei einer Nichtnormalverteilung der Werte wurden die Medianwerte und die Mittelwerte angegeben. Ein Vergleich der Stichproben erfolgt über den Vergleich der Mittelwerte mit dem U-Test nach Mann und Whitney für unverbundene Stichproben.

Kategoriale Variablen wurden über den Anteil der Proportionen entweder mit dem  $\chi^2$ -Test (z.B. Geschlechterverteilung) oder bei geringer absoluter Anzahl in eine der Proportionen ( $n \leq 6$ ) mit dem exakten Fisher-Test verglichen.

Um mögliche Confounder zu identifizieren und zu minimieren, wurde logistische Regressionsanalyse angewendet. Speziell wurden die folgenden Variablen als mögliche Confounder untersucht:

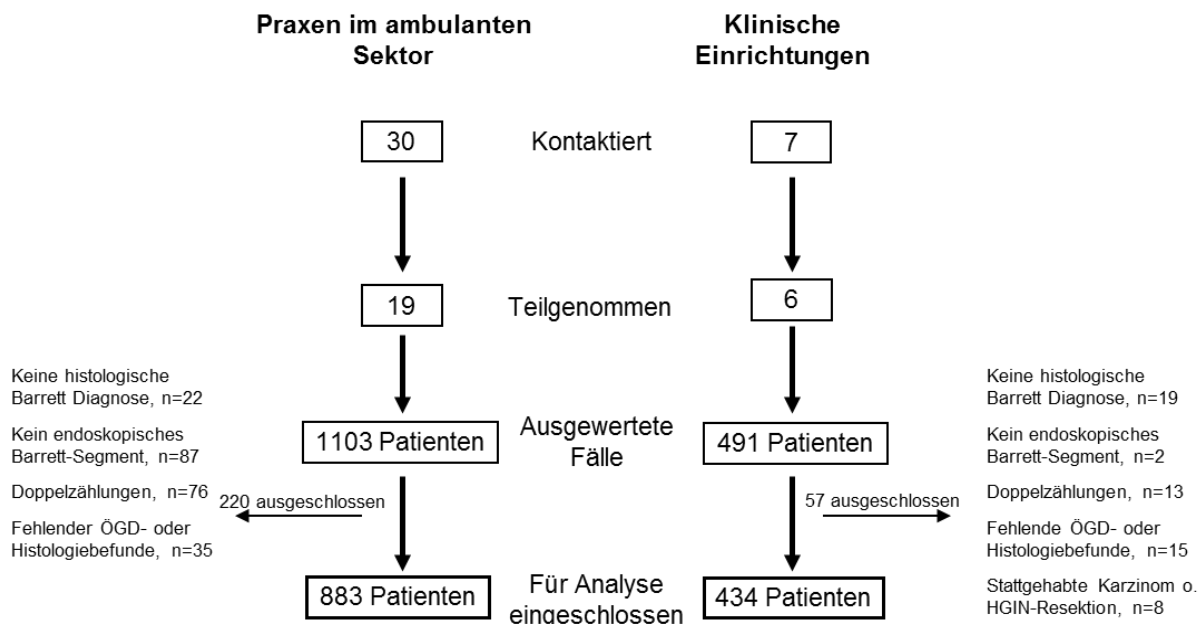
- Barrett-Segmentlänge,
- Anzahl der Biopsien
- Patientenalter

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Primär eingeschlossen werden insgesamt 1.594 Patienten. Davon entfallen 1.103 Patienten auf den ambulanten Sektor und 491 auf die klinischen Zentren. Aufgrund von unzureichender Dokumentation, mangelhafter oder fehlender Befunde sowie Doppelzählungen werden 220 Patienten aus dem AS sowie 57 aus den KE ausgeschlossen. Darunter fällt auch eine fehlende Übereinstimmung von histologischem und endoskopischem Befund, um eine einheitliche Definition von BE-Patienten zu gewährleisten. Die Indikation der ÖGD wurde bei der Prozessauswertung berücksichtigt, jedoch nicht bei der primären Patientenauswahl. Zusätzlich ausgeschlossen werden BE-Patienten, die entweder bereits chirurgisch mit einer Ösophagusresektion behandelt worden sind oder bereits eine endoskopische Therapie des BE erhalten haben.

Abbildung 9: Datenerhebung in klinischen Einrichtungen und im ambulanten Sektor



AS = Praxen im ambulanten Sektor, KE = Klinische Einrichtungen, ÖGD = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, HGIN = High-Grade intraepitheliale Neoplasie.

Insgesamt können wir 1.317 Patienten in die Auswertung einbeziehen, wovon 883 (67,0%) auf den AS und 434 (33,0%) auf KE entfallen. Abbildung 9 gibt einen Überblick über den Ablauf der Datenerhebung.

Insgesamt werden zwei Drittel der betrachteten Patienten im AS betreut. Ausgehend von der Zahl der erfassten Barrett-Patienten und der Gesamtzahl der in den jeweils teilnehmenden Einrichtungen der beiden Gruppen durchgeführten ÖGDs relativ im Verhältnis zu allen insgesamt in Berlin im Jahr 2005 durchgeführten ÖGDs, zeigt sich, dass ca. 80% aller Berliner Barrett-Fälle im AS betreut werden.

Bei der Analyse der Altersverteilung zeigen die Patienten aus dem AS einen Altersmedian von 59,3 Jahren (14 bis 98 Jahre), in den KE findet sich ein Altersmedian der Patienten von 63,4 Jahren (16 bis 98 Jahre). Dieser Altersunterschied von 4 Jahren ist signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Untersuchung der Geschlechtsverteilung ergibt in beiden untersuchten Gruppen ca. 70% männliche Patienten. Nur 273 der 883 Patienten im ambulanten Sektor und 136 der 434 Patienten in den klinischen Einrichtungen sind weiblich. Dieser Unterschied in der Geschlechtsverteilung ist jedoch nicht signifikant ( $p < 0,88$ ), siehe auch Tabelle 5.

## **4.2 BE-Bezogene Ergebnisse**

Die Daten zu BE der Patienten in beiden untersuchten Sektoren zeigen folgende Ergebnisse. Die durchschnittliche Barrett-Segmentlänge beträgt bei AS-Patienten 2,6 cm (im Bereich von 0,5 bis 20cm) im Vergleich zu 3,8 cm (im Bereich von 0,3 bis 18cm) in der klinischen Vergleichsgruppe. Der Anteil von langsegmentigen Barrett-Veränderungen (LSBE)  $\geq 3$ cm an den BE-Patienten beträgt 29,9% im AS und 46,7% im KE- Bereich. Endoskopisch weisen mit 41% in den KE fast doppelt so viele Patienten wie im AS (22,3%) eine Hiatushernie größer 3cm auf (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Charakteristika der Barrett-Ösophagus-Patienten nach Gruppen

	AS n=883	KE n=434	p
BE-Patienten (n=1317)	67.0%	33.0%	
Alter, Mittelwert (SD)	59.3 (13.0)	63,4 (13.1)	< 0,001
BE-Segmentlänge in cm, Durchschnitt (SD)	2,6 (2,1)	3,8 (3,2)	< 0,001
Langsegmentiger Barrett-Ösophagus ( $\geq 3$ cm)	29.9%	46,7%	< 0,001
Hiatus Hernie $\geq 3$ cm	22,3%	41,0%	< 0,001

AS = ambulanter Sektor; KE = klinische Einrichtungen; BE = Barrett's esophagus = Barrett-Ösophagus; SD = standard deviation = Standardabweichung

Die Untersuchung der Angaben zur Indikation der durchgeführten ÖGD zeigt ein unterschiedliches Bild im AS gegenüber den KE. So werden in den KE 60,6 % (n=263) der Patienten aufgrund eines BE und lediglich 16,4 % (n=71) aufgrund von GERD-Symptomatiken endoskopiert. Im AS finden sich 23,7 % (n=209) BE-assoziierte und 34,5% (n=305) GERD-induzierte Endoskopien, wie auch Tabelle 6 zeigt.

Tabelle 6: Indikation der ÖGD im Vergleich

Indikation der ÖGD	Ambulanter Sektor n=883	Klinische Einrichtungen n=434
Keine Indikation dokumentiert	369 (41,8)	100 (23,0)
BE	209 (23,7)	263 (60,6)
GERD / Sodbrennen	305 (34,5)	71 (16,4)

Werte in Klammern in Prozent. ÖGD = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, GERD = Gastroösophageale Refluxkrankheit.

### **4.3 Prozessevaluation**

Die Ergebnisse der Untersuchung der Prozessevaluation lassen sich in die Bereiche „Qualität der BE-Untersuchungen“ und „Qualität der Dokumentation“ unterteilen. Diese werden nun im Folgenden dargestellt.

#### **4.3.1 Qualität der BE-Untersuchungen**

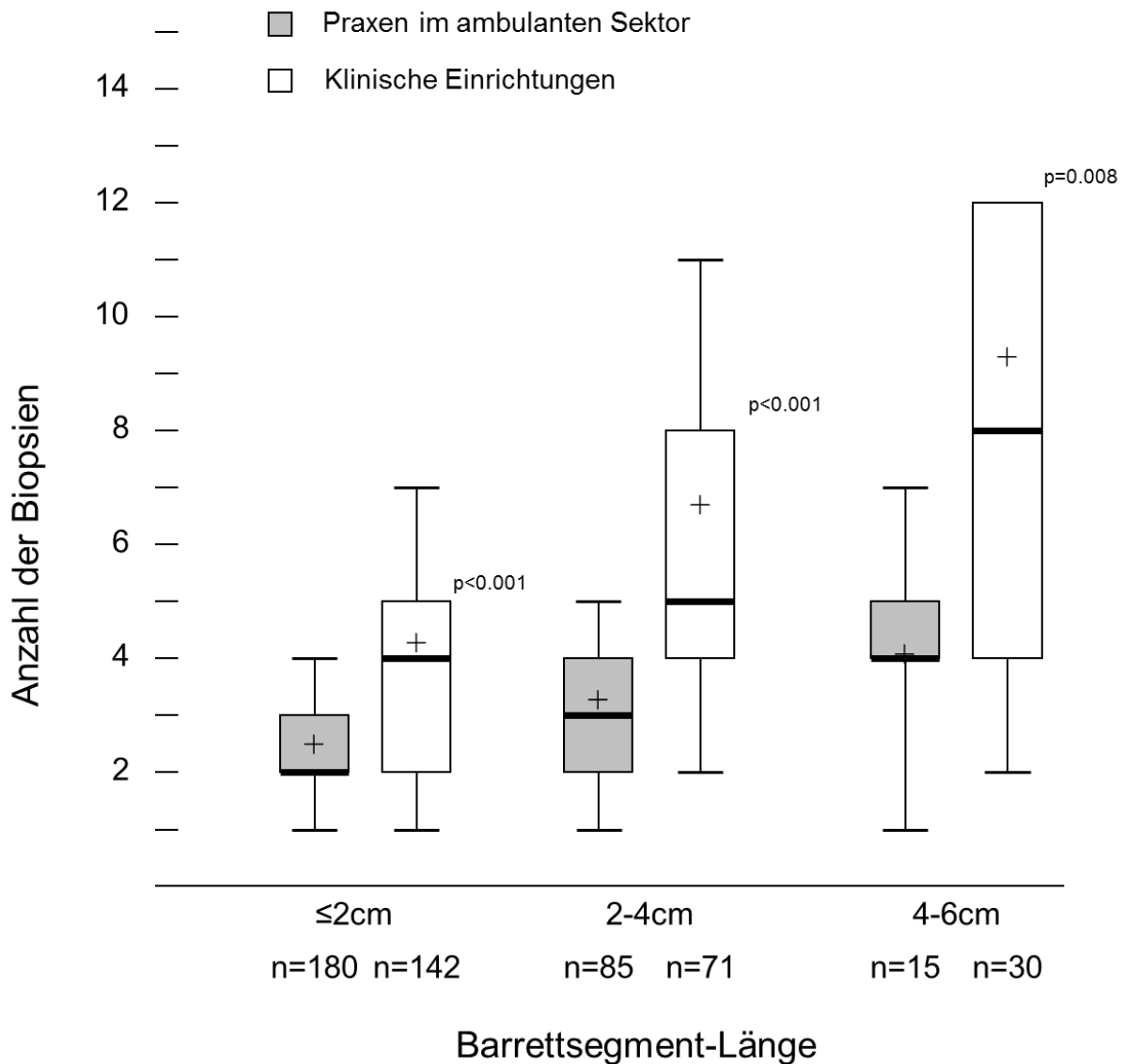
##### **4.3.1.1 Endoskopische Untersuchungen**

Zur Analyse der Qualität der BE-Untersuchungen wird zum einen die Anzahl der Biopsien pro 2 cm Länge des Barrettsegments herangezogen. Wobei Biopsien in 4 Quadranten pro 2 cm, also 4 Biopsien pro 2cm BE-Segment als Goldstandard gelten. In Abbildung 10 ist die Anzahl der durchgeführten Biopsien unabhängig von der Form der Barrett-Läsion in ihrem Verhältnis zu der Länge des betroffenen Segments in Form eines Boxplots dargestellt, soweit diese dokumentiert waren. In beiden betrachteten Sektoren sind die Patientengruppen mit dokumentierten Barrett-Segmenten von < 2 cm am häufigsten, 180 in den AS und 142 in den KE. Bis zu 7 Biopsien werden bei den 2 cm BE-Segmenten in den KE entnommen, bei einem Median von 4 Biopsien, wohingegen in den AS nur ein Bruchteil die geforderten 4 Biopsien entnimmt und der Median bei 2 Biopsien pro 2 cm liegt. Dieser Unterschied ist mit  $p < 0.001$  signifikant. Auch in den anderen beiden Patientengruppen mit BE-Segmentlängen von 2-4 cm und 4-6 cm zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. Die mittlere Anzahl von Biopsieentnahme liegt in den AS bei BE-Längen von 2-4 cm bei 3 Biopsien im Mittel. In den KE liegt der Median trotz der deutlich größeren Spannweite (zwischen 2 und 11 Biopsien) pro BE bei 5 Biopsien. Auch diese Differenz ist mit  $p < 0,001$  signifikant. Bei der Auswertung der BE-Segmente von 4-6cm ist eine deutliche Auffächerung der Anzahl der Biopsieentnahmen sowohl im AS als auch in den KE bei der geringsten Fallzahl dieser BE-Längen (15 im AS vs.30 in den KE) festzustellen. So werden in den AS zwischen 1 und 7 Biopsien bei BE dieser Ausdehnung entnommen, während es bei den KE zwischen 7 und 18 Biopsien sind. Der Unterschied ist mit  $p < 0,008$  signifikant. Die Auswertung zeigt, dass im AS signifikant weniger Biopsien pro 2cm Barrettlänge entnommen werden, als in der Gruppe der klinischen Einrichtungen. Dieser Unterschied bleibt über alle drei untersuchten Barrettsegment-Längen von < 2 cm, 2-4 cm und 4-6 cm erhalten.



Zum anderen fließt ein weiteres Kriterium in die Bewertung der Untersuchungsqualität mit ein: Die zusätzlich durchgeführten Anfärbungen bei der Endoskopie zur Diagnosesicherung, sofern erfolgt. Insgesamt werden diese nur sehr selten angewandt, mit 4,9% jedoch signifikant häufiger in den klinischen Einrichtungen im Vergleich zu 0,2% im AS ( $p < 0.001$ ).

Abbildung 10: Anzahl der Biopsien pro 2 cm BE-Segment im AS und KE



Boxplot der Mediane (-) mit 25% und 75% Spanne und Mittelwerten (+).

#### **4.3.1.2 Histopathologische Untersuchungen**

Die Befunde von allen im Bereich der KE diagnostizierten HGIN-Patienten werden von einem zweiten Pathologen begutachtet und bestätigt. In den klinischen Einrichtungen kann auf die klinikinternen histopathologischen Institute und damit gemittelt auf 8 Pathologen pro Klinik und eine standardisierte Dokumentation der Befundung zurückgegriffen werden.

Im Bereich der ambulanten Praxen, die ihre Biopsien extern befunden lassen, ist es aufgrund der Vielzahl der beteiligten pathologischen Institute (15 vs. 5) retrospektiv nicht möglich gewesen herauszufinden, wie viele der pathologischen Befunde zweitbefundet worden sind.

#### **4.3.2 Qualität der Dokumentation**

Für die Beurteilung der Qualität der Dokumentation wird die Vollständigkeit der Basis-Dokumentation (Indikation der ÖGD, Barrettsegmentlänge und Biopsie-Anzahl) der Endoskopiebefunde herangezogen. Nur ein Viertel (25,1%) der ausgewerteten Unterlagen aus dem ambulanten Sektor enthalten eine komplette Basis-Dokumentation im Vergleich zu 57,8% bei den Befunden aus den KE. Die Betrachtung der einzelnen Parameter zeigt eine signifikant schlechtere Dokumentation ( $p < 0,001$ ) im AS hinsichtlich der Indikation der ÖGD (58,2% zu 77%), der Barrett-Länge (42,2% zu 77,9%) und der Anzahl der durchgeführten Biopsien (74,4% zu 87,8%). Informationen zur Vorgeschichte der Barrett-Erkrankung finden sich nur bei einem Drittel aller erfassten Barrett-Patienten in beiden Sektoren - 33,3% im AS gegen 30,5% in den KE. Aus diesem Grund kann auch die inzidentelle Tumor-Detektions-Rate im Zeitraum dieser retrospektiven Untersuchung nicht sicher ermittelt werden.

Tabelle 7: Dokumentation (Datenvollständigkeit) der Endoskopiebefunde in AS und KE

Dokumentation der:	Ambulanter Sektor n=883	Klinische Einrichtungen n=434	p
Vollständigen Basisdokumentation <sup>1</sup>	25,1%	57,8%	< 0,001
Barrett bekannt bei	33,3%	30,5%	0.849
Indikation der ÖGD	58,2%	77,0%	< 0,001
BE-Segmentlänge	42,2%	77,9%	< 0,001
Anzahl der Biopsien	74,4%	87,8%	< 0,001

ÖGD = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie; <sup>1</sup>Bei Betrachtung der Basisdokumentation mit Angaben zur Indikation, BE-Segmentlänge und Anzahl der Biopsien

#### 4.4 Bewertung der Primär-Variablen

##### 4.4.1 Art und Verteilung der Schleimhautveränderungen

Von den 883 im AS untersuchten Patienten weisen 695 (78,7%) histologisch eine BE-Schleimhaut ohne intraepitheliale neoplastische Veränderungen auf im Vergleich zu 358 (82,5%) von 434 Patienten in den klinischen Einrichtungen.

Niedergradige intraepitheliale Veränderungen (LGIN) zeigen sich bei 8,3% der Patienten der KE (n=36). Im Vergleich zum AS stellt sich hier zunächst ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) dar, bei dort 20,5% Patienten mit LGIN (n=181). Nach Ausschluss einer Praxis aus dem AS, in der die Mehrzahl der Fälle mit LGIN (83%) befundet worden ist (siehe Tabelle 9), verringert sich der Unterschied auf 4,5% Patienten mit LGIN im ambulanten Sektor und ist mit  $p = 0,02$  nicht mehr signifikant verschieden.

Die höhergradigen Veränderungen teilen sich auf in HGIN und Karzinome. Letztere werden noch einmal in zwei Stadien, Frühstadium (T1) und fortgeschrittenes Stadium ( $\geq T2$ ), unterschieden. In den KE finden sich mit 1,8% (n=8) signifikant ( $p = 0,001$ ) mehr HGIN als im AS mit 0,3% (n=3). Auch was die Verteilung der Karzinome angeht, zeigt sich ein signifikanter

Unterschied von 7,4% (n=32) in den KE zum AS mit 0,5% (n=4). Innerhalb des ambulanten Sektors weisen 50% (n=2) der Patienten mit Karzinom ein solches im Frühstadium und 50% (n=2) in fortgeschrittenen Stadien auf. In den KE ist die Verteilung mit 43,8% (n=14) Frühstadium und 56,3% (n=18) der fortgeschrittenen Stadien nicht signifikant verschieden.

Bei kumulativer Betrachtung aller Patienten mit fortgeschrittenen Neoplasien über beide Gruppen (n=47) haben 57,4% (n= 27) neoplastische Veränderung der Frühstadien, also ein T1-Karzinom oder eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie.

Tabelle 8: Verteilung der Patienten mit intraepithelialen Veränderungen

	Ambulanter Sektor n=883	Klinische Einrichtungen n=434	p
Barrett-Ösophagus ohne IN	695 (78,7)	358 (82,5)	< 0,001
LGIN	181 (20,5) <sup>1</sup>	36 (8,3)	< 0,001
HGIN	3 (0,3)	8 (1,8)	< 0,001
Karzinom	4 (0,5)	32 (7,4)	< 0,001
Frühstadium (T1)	2 (0,2)	14 (3,2)	
Fortgeschritten (≥T2)	2 (0,2)	18 (4,1)	

Angaben in Klammern in Prozent; LGIN = Low grade intraepitheliale Neoplasie; HGIN = High grade intraepitheliale Neoplasie; <sup>1</sup>Bei Ausschluss einer Praxis aus dem AS erniedrigt sich der Anteil auf 4,5% (p = 0,02)

Tabelle 9: Anzahl der LGIN aufgeschlüsselt nach Einrichtung

Praxis im ambulanten Sektor	Anzahl LGIN (181)	Klinische Einrichtung	Anzahl LGIN (36)
Praxis 1	1	Campus Charité Virchow, Wedding	6
Praxis 2	11	Campus Charité Mitte, Mitte	12
Praxis 3	1	Campus Benjamin Franklin, Steglitz	13
Praxis 4	4	Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Lichtenberg	3
Praxis 5	2	Vivantes Humboldt-Klinikum, Reinickendorf	2
Praxis 6	1		
Praxis 7	2		
Praxis 8	2		
Praxis 9	1		
Praxis 10	1		
Praxis 11	2		
Praxis 12	150		
Praxis 13	3		

LGIN = Low Grade intraepitheliale Neoplasie; Die einzelnen Praxen sind aus Datenschutzgründen nur nummeriert aufgeführt; Praxen und Einrichtungen in denen keine Patienten mit LGIN gefunden worden sind, sind in der Darstellung nicht aufgeführt

#### 4.4.2 Prävalenz von fortgeschrittenen Neoplasien bei BE-Patienten

Fortgeschrittene neoplastische Veränderungen (HGIN oder Karzinom) werden in 0,8% des Patientenguts (n=7 von 883) in ambulanten Einrichtungen und in 9,2% der Patienten in KE (n=40 von 434) gefunden. Nach Herausrechnen der Faktoren Alter, Barrettsegmentlänge, Hiatushernie und Anzahl der Biopsien pro 2 cm, zeigt sich keine Veränderung hinsichtlich des Outcome.

Von den 40 Patienten mit fortgeschrittenen neoplastischen Veränderungen in den klinischen Einrichtungen sind 65% (n=26) zur weiteren Untersuchung und Behandlung von vermuteten oder bereits bestätigten Neoplasien aus dem allgemeinen AS an die KE überwiesen worden. Die Gründe der Überweisungen verteilen sich wie folgt:

- Bekanntes Karzinom (n=11)
- Verdacht auf Karzinom (n=4)
- BE mit HGIN, LGIN, Ulkus (n=4)
- GI-Blutung oder Anämie (n=2)
- Unbekannt (n=1)

Von den übrigen 14 Patienten erfolgt die endoskopische, diagnostisch relevante Untersuchung bei sieben Patienten aufgrund von akuten, zur Einweisung führenden Symptomaten außerhalb des BE/GERD-Symptomkreises (Sodbrennen, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen). Darunter fallen:

- akute Blutungen und Anämien (n=4)
- Untersuchung auf bösartige Veränderungen außerhalb des Gastrointestinal-Trakts (n=3)

Endoskopische Untersuchungen des oberen Verdauungstrakts werden bei den verbleibenden Patienten in 2 Fällen aus Gründen wie Übelkeit, Erbrechen und Dysphagie und nur in 3 Fällen zur Überwachung eines bekannten Barrett-Ösophagus durchgeführt, siehe Tabelle 10:

Daraus ergeben sich nach Abzug der Fälle mit unbekannter Indikation der ÖGD noch 5 Fälle mit fortgeschrittenen neoplastischen Veränderungen im Bereich der KE.

Von 7 Patienten mit Neoplasien aus dem ambulanten Sektor werden 5 wegen Beschwerden aus dem BE/GERD-Formenkreis gastroskopiert und ein Patient im Rahmen der Barrett-Überwachung. Nach Abzug der Patienten mit unbekannter Indikation der ÖGD ergibt sich eine Fallzahl von 6 Patienten.

Der Vergleich dieser Prävalenzen, 0,7% (n=6 von 882) im AS zu 1,3% (n=5 von 399) zeigt keine Signifikanz mehr (p=0,14). Angesichts der geringen Anzahl von Patienten mit Neoplasie war eine Untersuchung auf mögliche Confounder nicht weiter zielführend.

Tabelle 10: Indikationen der ÖGD bei Patienten mit HGIN oder Karzinomen

Indikation der ÖGD	Ambulanter Sektor n=883	Klinische Einrichtungen n=434
Überwiesen zur weiteren Evaluation	-	26 (65,0) <sup>1</sup>
Bekannter BE, Überwachung	1 (14,3) <sup>2</sup>	3 (7,5) <sup>3</sup>
Sodbrennen	2 (28,6)	-
Krebs unklarer Genese	-	3 (7,5)
Gastrointestinale Blutung, Anämie	-	4 (10,0)
Dysphagie	3 (42,8)	1 (2,5)
Übelkeit, Erbrechen	-	1 (2,5)
Unbekannt	1 (14,3)	2 (5,0)

Angaben in Klammern in Prozent; BE = Barrett-Ösophagus; ÖGD = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie; LGIN = Low grade intraepitheliale Neoplasie; HGIN = High grade intraepitheliale Neoplasie; <sup>1</sup>Gründe der Überweisung: Bekanntes Karzinom (11), Verdacht auf Karzinom (4), BE mit LGIN, HGIN oder Ulkus (4), Dysphagie (4), Gastrointestinale Blutung oder Anämie (2), Unbekannt (1); <sup>2</sup> BE bekannt seit 4 Jahren; <sup>3</sup> BE bekannt seit 0,5, 1 und 4 Jahren.

#### **4.4.3 Inzidenz von Neoplasien bei BE-Patienten und Überwachung**

Zur Bestimmung der Inzidenzrate in dem untersuchten Zeitraum werden die Fälle mit neoplastischen Veränderungen betrachtet, die eine gesicherte Historie der BE-Überwachung von mindestens einem Jahr aufweisen, siehe Tabelle 10.

Dies ist im AS bei einem der sieben Patienten der Fall (n=1). Bei den KE findet sich bei den drei Fällen aus dem klinischen BE-Überwachungsprogramm nur bei zwei Patienten ein mehr als einem Jahr bekannter BE (n=2). Von den 11 Patienten mit bekanntem Tumorleiden die in die klinischen Einrichtungen überwiesen worden sind, ist nur bei zweien ein BE mehr als einem Jahr bekannt beziehungsweise dokumentiert (n=2). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 5 Patienten mit fortgeschrittener neoplastischer Veränderung mit einer mehr als einjährigen BE-Historie. Bezogen auf die Gesamtmenge der Patienten mit neoplastischen Veränderungen (n=47) entspricht dies 10,6%. Die Inzidenz bezogen auf alle 1317 untersuchten Patienten bezogen beträgt 0,38%.

#### **4.5 Verwendung der Ergebnisse**

Ein großer Teil der gewonnenen Ergebnisse wurde 2008 von Herrn Dr. med. Heiko Pohl, meinem Betreuer bei der Promotionsarbeit, unter dem Titel „Endoscopy in Barrett’s esophagus: adherence to standards and neoplasia detection in the community practice versus hospital setting“ im Journal of INTERNAL MEDICINE veröffentlicht {Pohl 2008}. Die vorliegende Arbeit nimmt daher engen Bezug auf diese Veröffentlichung.



## **5 Diskussion**

Die Bedeutung des Barrett-Epithel in dem gesamten GERD- und EAC-Formenkreis wird seit Jahren immer wieder neu bewertet und diskutiert, insbesondere dabei auch der präkanzerotische Aspekt des BE. Vor diesem Hintergrund wurden national und international Leitlinien {Zaninotto 2005, Sharma 2004, Hirota 2006, Koop 2005, Playford 2006, Reid 1988} entwickelt, die den Umgang mit BE-Patienten standardisieren und vergleichbar machen sollten. Insbesondere sollte damit auch dem sprunghaften Anstieg der Häufigkeit des EAC der letzten Jahre in den westlichen Ländern durch ein früheres Entdecken von neoplastischen Veränderungen begegnet werden. BE-Patienten werden in Deutschland sowohl im ambulanten Sektor bei niedergelassenen Fachärzten als auch in den klinischen Einrichtungen betreut.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten zeigen, dass es deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Sektoren hinsichtlich der Umsetzung der Leitlinien gibt. Auch konnten Unterschiede hinsichtlich der Qualität der Untersuchungen und ihrer Dokumentation demonstriert werden. Auch bei der Prävalenz und Inzidenz von neoplastischen Veränderungen der untersuchten BE-Patienten zeigten sich zunächst Differenzen. Die einzelnen Untersuchungsergebnisse sollen nun im Folgenden diskutiert werden.

### **Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit bisherigen Ergebnissen**

#### **5.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen eines regionalen Qualitätssicherungsprogramms konnten retrospektiv die Daten von mehr als 1.300 Barrett-Patienten im ambulanten Sektor und in klinischen Einrichtungen in Berlin hinsichtlich Diagnostik und Überwachung des Barrett-Ösophagus ausgewertet werden. Das erfasste Endoskopie-Volumen entsprach in etwa einem Drittel aller in Berlin pro Jahr durchgeführten Endoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts, 43.850 von 2005 insgesamt 126.500 {Kassenärztliche Vereinigung Berlin 2007}. Zwei Drittel der Patienten der vorliegenden Studie wurden in Praxen des ambulanten Sektors betreut.

Bei der Beantwortung der Frage nach Unterschieden im Patientenkollektiv der beiden betrachteten Gruppen zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Geschlechtsverteilung war in beiden Settings mit ungefähr 70% männlichen Patienten in etwa ausgeglichen. Das deckt sich auch mit Ergebnissen anderer Studien. Wiewohl Dore et al. ein höheres Risiko für GERD für

Frauen nachweisen konnte {Dore MP 2008}. Dies gilt aber offenbar eher für die nicht erosiven Refluxpatienten (NERD). Für die erosiven Refluxerkrankungen (ERD), die auch als Präkursoren für den Barrett-Ösophagus gelten, ist eine männliche Prädominanz nachgewiesen worden {Endlicher E 2009, Ford 2005}. Für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede werden unter anderem weibliche Geschlechtshormone als protektiver Faktor diskutiert. Allerdings ist die Datenlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden nicht ausreichend, um Empfehlungen für Screening-Untersuchungen ableiten zu können. Für die erhöhten BE- und EAC-Zahlen in der kaukasischen Bevölkerung {Ford 2005, Hayeck 2010} werden aktuell hauptsächlich genetische Faktoren diskutiert, die jedoch noch weitgehend unbekannt sind {Hongo 2009}. Bei Betrachtung der Altersverteilung zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied von 4 Jahren im Median zwischen den untersuchten Gruppen, bei 59,3 Jahren im AS und 63,4 Jahren in den KE. Andere Studien legen einen Altersdurchschnitt bei BE-Patienten zwischen 55 und 63 Jahren nahe {Endlicher 2009, Cameron 1992, Spechler 1996}. Ein Erklärungsansatz für das höhere Alter der Patienten in den KE könnte zum einen in der Dauer des Betreuungsintervalls von BE-Patienten im ambulanten Sektor vor Überweisung an eine KE liegen. Auch besteht die Möglichkeit, dass Patienten aus dem AS häufig erst mit Komplikationen oder schwereren Krankheitsbildern in die KE überwiesen werden. Komorbiditäten bei älteren Patienten, wie zum Beispiel Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Infarkt, könnten ebenfalls aufgrund des erhöhten endoskopischen Schweregrads als Ursache diskutiert werden. Dafür sprechen auch die Zahlen der Indikation der Index-ÖGD in den beiden Gruppen. So wurden in den KE 40% der Patienten aufgrund eines bekannten BE endoskopierte, wohingegen dies nur in 23% der Fälle im AS der Fall war. Dieser Punkt lässt sich aber aufgrund der spärlichen Dokumentation insbesondere im AS - bei 40% im AS war die Indikation nicht ausreichend dokumentiert – nicht fundiert analysieren.

Unter den ausgeschlossenen Fällen fand sich im AS eine auffällige Anzahl von Befunden, die histologisch eine intestinale Metaplasie aufwiesen, jedoch ohne endoskopisches bildgebendes Korrelat, also ein Bild entsprechend einem ultrashort BE – USBE – (87 von 220 gegenüber 2 von 57 in KE). Anzunehmen ist, dass die Kollegen aus dem AS unsicherer hinsichtlich der Frage waren, ob sie die Z-Linie biopsieren sollten oder nicht, zum Beispiel bei einer unregelmäßigen Z-Linie, jedoch ohne endoskopischen Anhalt für einen Barrett-Ösophagus. Die Bedeutung für die EAC-Problematik des USBE ist gering {Trudgill 1997, Meining 2004, Padda 2001, Johnston 1996}. Und der Nachweis, dass ein Follow-up von endoskopisch negativen Metaplasien der Z-Linie nicht lohnenswert ist {Meining 2004}, bestätigt diese Annahme. Zu

diskutieren ist, ob diese wissenschaftliche Diskussion dem Gros der Endoskopiker im AS nicht bekannt war und daher im Zweifel und zur Absicherung eher für eine Biopsie der Z-Linie entschieden wurde.

## 5.2 Prozessevaluation

Für die Beantwortung der Fragen im Rahmen der Prozessevaluation wurde zum einen die Qualität der BE-Untersuchungen als auch die Dokumentation der Fälle untersucht. Die Untersuchung des Barrett-Ösophagus und die Dokumentations- und Biopsie-Disziplin wies in beiden Sektoren qualitative Mängel auf, sowohl in der Primärdiagnostik wie auch bei der Überwachung des Barrett-Ösophagus. Bei der Qualität der Untersuchungen wurde das Einhalten der Leitlinien hinsichtlich des endoskopischen und histologischen Prozederes betrachtet. Die Einhaltung der Leitlinien war, was die Anzahl der entnommenen Biopsien pro cm BE-Segment anbelangte signifikant niedriger im ambulanten Sektor, über alle betrachteten BE-Segmentlängen. Mögliche Gründe für diese Abweichungen – die in bisherigen Studien nahezu identisch dokumentiert wurden – lassen sich folgende diskutieren. Eine geringere Leitlinien-Kennntnis im ambulanten Bereich könnte einen möglichen Erklärungsansatz für dieses Ergebnis darstellen {Pohl 2008}. Dies ist insofern von Bedeutung, da die Schlussfolgerung nahe liegt, dass bei Unkenntnis der Leitlinien auch nicht leitliniengerecht, das heißt protokollgerecht endoskopiert und biopsiert wird. Ofman und Shaheen konnten zeigen, dass in diesem Fall die Gefahr einer Unterdiagnostizierung von BE und damit langfristig von EAC besteht {Ofman 2001, Shaheen 2005}. Unkenntnis von Leitlinien ist jedoch nur eine Möglichkeit von vielen, warum Leitlinien in der Praxis nicht oder nur schlecht umgesetzt werden. Cabana et al. stellten bei ihren Untersuchung zur Einhaltung von Leitlinien fest, dass auch mangelnde Vertrautheit mit den Leitlinien und Trägheit bei der Umsetzung und Veränderung von bisherigen Untersuchungspraktiken ein gewichtiger Faktor sind. In Fällen, in denen der Untersucher persönlich nicht mit bestimmten Leitlinien übereinstimmt und sich zudem von der Umsetzung der Leitlinien ohnehin wenig erwartet, ist es unwahrscheinlich, dass er sie in der Praxis auch umsetzt. {Cabana MD 1999, Weingarten 2000}. Aber auch die Art und Weise in der Leitlinien formuliert sind, scheint eine Auswirkung auf ihre Umsetzung zu haben. So zeigen Leitlinien, die ein bestimmtes untersucherisches Verhalten fördern, effektiver zu sein als solche, die ein bestimmtes Verhalten ächten {Carlsen B 2007, Natsch S 2003}. Trotz des hohen Aufwandes der in die Leitlinienerstellung investiert wird {Tillotson 2000}, sind sie rechtlich letztlich

nicht bindend, wobei Abweichungen als dokumentationswürdig eingestuft werden {Kuwatsch 2008} Befragungen haben gezeigt, dass Leitlinien oftmals von Seiten der Ärzte als autoritativ empfunden werden; einige befürchten eine Fremdbestimmung ihres ärztlichen Handelns durch Leitlinien, auch wenn diese nicht bindend sind {Harneit 2009}.

Darüber hinaus kann der Unterschied bei der leitliniengerechten Biopsie eventuell durch die bisher nur begrenzten Beweise für die tatsächliche Relevanz und die zum Teil fehlende Evidenz der Leitlinien bedingt sein. Denn auch die wissenschaftliche Basis auf der Leitlinien erstellt worden sind, beeinflusst ihre Umsetzung. Evidenzbasierte Leitlinien scheinen mit einer höheren Einhaltung einherzugehen {Woolf 1999, Smith 2000} bzw. umgekehrt bei fehlender Evidenz werden Leitlinien zum Teil nur zu 35-37% eingehalten, wie z.B. die Studie von Grol et al. zeigte. Dabei wurde die Einhaltung von 47 Leitlinien in 61 ambulanten Einrichtungen untersucht. Nur 61% von 13000 Entscheidungen waren leitlinienkongruent {Grol 1998}. Da die teilnehmenden Kollegen aus dem AS allesamt erfahrene Endoskopiker sind, die sich regelmäßig fortbilden und im Rahmen einer regelmäßigen gastroenterologischen Interessensgruppe Aspekte der Qualitätssicherung diskutieren, ist eine mangelnde Kenntnis oder Ablehnung der Leitlinien jedoch in unserem Setting eher unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher sind strukturelle Aspekte, wie ein erhöhter Zeitdruck beim Endoskopieren im AS und eventuell auch die mit einer erhöhten Biopsieanzahl verbundenen höheren Kosten, ausschlaggebend {Pohl 2008}. Im Gegenzug waren drei der teilnehmenden klinischen Einrichtungen Universitätskliniken mit besonderem wissenschaftlichem Interesse an Barrett-Ösophagus {Pohl 2008}. In Kliniken und hier insbesondere an Universitätskliniken tritt der betriebswirtschaftliche Aspekt des Endoskopierens - die Menge an Endoskopien pro Zeit des Untersuchers - im Vergleich zum niedergelassenen Endoskopiker deutlich in den Hintergrund. Es ist daher ein geringerer Zeitdruck pro Untersuchung in den KE im Verhältnis zum AS anzunehmen. Auch der Aus- und Weiterbildungsaspekt in den klinischen Einrichtungen sollte in diesem Zusammenhang betrachtet werden. So verlängert die Ausbildung von Ärzten einen gastrokopischen Eingriff um bis zu 37% {McCashland 2000}. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere bei der Ausbildung auf leitliniengerechtes Vorgehen besonders Wert gelegt wird. Auch kann spekuliert werden, dass in Kliniken durch standardisiert aushängende Checklisten und im Rahmen von klinischen Studien ein erhöhtes Bewusstsein für leitliniengerechtes Vorgehen vorhanden ist.

Medizinische Standards werden durch ein einheitliches und abgestimmtes Vorgehen verbessert, wie es Leitlinien vorschlagen; schon die umfassende Beschäftigung mit diesen Leitlinien hebt die Qualität per se {Erdmann 2010}. In einer neueren Übersicht zeigen Abrams et al., dass ein leitliniengerechtes Vorgehen essentiell für eine gute Diagnoserate ist. So konnte er zeigen, dass die Einhaltung von Biopsie-Leitlinien gerade im ambulanten Bereich gering ist und eine Nichteinhaltung mit signifikant geringeren Dysplasieentdeckungsraten einhergeht {Abrams 2009}. Bisherige Studien mit Befragungen von Gastroenterologen zeigten bereits, dass eine vollständige 4-Quadranten- Biopsie pro 2 cm Barrettsegment in nur 26-77% durchgeführt wird {Falk 2000, Mandal 2003, Moss 2003, Neil-Covin 2003, van Sandick 2000}.

Das endoskopisch-biopsische Vorgehen bei der Überwachung von BE-Patienten wird noch immer diskutiert {Inadomi 2003, Provenzale 1999}. So gilt dieses Vorgehen noch nach wie vor als Standard {Hirota 2006, Reid 1988, Playford 2006, Playford 2006, Koop 2005, Sharma 2004}. Verschiedene Autoren wie Pech plädieren dafür, der genauen Inspektion im Rahmen der Endoskopie eine größere Bedeutung beizumessen, vor allem da sich die Bildauflösung der Videoendoskopie in den letzten Jahren entscheidend verbessert hat {Pech 2009}. Insbesondere die Bereiche des Ösophagus auf 12 und 3 Uhr sollten als typische Prädilektionsstellen besonders genau bei der endoskopischen Untersuchung inspiziert werden {Pech 2007}. Eine Empfehlung der intensivierten endoskopischen Untersuchung bei adäquater Sedierung hatte auch Schnell et al. formuliert {Schnell 2001}. Eine ausreichende Sedierung ermöglicht ein genaueres Hinsehen bei einer ruhigeren Endoskopie. Das kann ein weiterer Aspekt sein, bei dem sich strukturelle Unterschiede zwischen dem AS und den KE identifizieren lassen {Pohl 2008}. Im Gegensatz zu Kliniken - vor allem solche mit wissenschaftlichem Interesse - fehlen in der niedergelassenen Praxis oft die zeitlichen und organisatorischen Voraussetzungen für eine längerdauernde Überwachungs-Endoskopie bei BE-Patienten. {Riphaus A 2008}. Aber auch Form und Ausdehnung des jeweils biopsierten Barrett-Segments können mögliche Erklärungsansätze darstellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Anzahl der Biopsien pro 2 cm legen nahe, dass die Länge des Barrett-Segments ausschlaggebend sein könnte. Ein Großteil der Patienten in beiden Sektoren (180 im AS vs. 142 in den KE) hatte relativ kleine Schleimhautläsionen im Sinne von zungenförmigen BE von < 2 cm bei denen bereits geringe Biopsiezahlen von 1-2 Biopsien ausreichend wären. Es ist eher unwahrscheinlich, dass ausschließlich im ambulanten Sektor ein überproportionaler Anteil an nichtzirkulären BE-Segmenten zu finden ist, um die dokumentierten geringen Biopsiezahlen zu rechtfertigen. Im Gegenzug lässt die sprunghafte Zunahme der Biopsien pro 2 cm im AS bei den BE

Segmenten  $\geq 4$  cm vermuten, dass mit zunehmender BE-Länge die Untersucher im AS eher der Überzeugung waren, mehr biopsieren zu müssen, unabhängig von den Empfehlungen der Leitlinien {Pohl 2008}.

Die endoskopische Qualität der Untersuchungen ließ sich retrospektiv nicht adäquat untersuchen, da dieser Aspekt nicht ausreichend dokumentiert wurde und nicht standardisiert auswertbar war. Aus diesem Grund wurde lediglich das endoskopische Anfärben der Ösophagus-Schleimhaut mit Essigsäure, Methylenblau oder Indigokarmin, die sogenannte Chromoendoskopie, im Vergleich betrachtet. Insgesamt wurde dieser Untersuchungszusatz nur selten eingesetzt, jedoch signifikant häufiger in den KE als im AS. Als Grund hierfür wurde zum einen die unterschiedliche technische Ausstattung und Vorhaltung der Färbematerialien vermutet. Zum anderen die Erfahrung mit der Anwendung dieser Technik. So mag ein Teil der Untersucher im AS in dieser Technik zum Zeitpunkt ihrer Niederlassung nicht oder nur unzureichend ausgebildet worden sein. Am ehesten erscheinen jedoch auch in diesem Zusammenhang wieder die Zeitknappheit und Kosten im ambulanten Bereich für diesen Unterschied verantwortlich zu sein. Aber auch die Tatsache, dass die Chromoendoskopie nach wie vor kontrovers diskutiert wird {Wo 2001, Sharma 2001, Canto 2000, Canto 1996, Kiesslich 2001, Dave 2001} und den Leitlinien der AWMF zufolge aktuell keinen Stellenwert für die Diagnose eines BE hat {Koop 2005}, muss in Betracht gezogen werden. In ihrer Übersichtsarbeit verweisen Shaheen und Richter auch insbesondere auf die Möglichkeiten, die der Bereich der Biomarker in den kommenden Jahren für die Diagnostik von insbesondere auch asymptomatischen Risikopatienten bietet {Shaheen 2009}. Modellstudien, wonach die Mukosektomie von nichtdysplastischen BE der endoskopischen Überwachung gegenüber kosteneffizienter sind, unterstreichen ebenfalls die Notwendigkeit der kritischen Evaluation der bisherigen Protokolle und Strategien {Das 2009}. Auch wenn diese Modelle erst noch durch klinische Studien verifiziert werden müssen.

Man kann aus der hier vorgelegten Arbeit schlussfolgern, dass eine Neubewertung und Anpassung der aktuellen Protokolle in einigen Bereichen sinnvoll erscheint. Insbesondere zu Gunsten einer genaueren videoendoskopischen Untersuchung.

Bei der Frage nach Differenzen in der Dokumentation zeigten sich bei der Bewertung der Qualität der Dokumentation in beiden Sektoren Mängel. Diese waren jedoch deutlich gravie-

render im AS, wie der Vergleich der Vollständigkeit der Basisdokumentation, Angaben zu BE-Segmentlängen und Biopsiezahlen zeigt. Insbesondere die mangelhafte Dokumentation der BE-Segmentlänge bei nur 42% der Fälle im AS mindert die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse. Als mögliche Ursachen für diese deutlichen Diskrepanzen in den beiden Sektoren lassen sich drei mögliche Hauptgründe diskutieren, die interdependent sind. So ist zum einen die bereits erwähnte Zeitknappheit im AS von Bedeutung, die eine ausführliche Dokumentation erschwert. Zum anderen ist die bessere Dokumentation in den KE unter Umständen auf das Plus an nichtärztlichem Personal bzw. sogar speziellen Dokumentationsfachkräften zurückzuführen. Aber auch Unterschiede in der EDV-Ausstattung und damit die Möglichkeit, Einfachheit und Handhabung der Dokumentation könnte mit diesem Ergebnis ursächlich zusammenhängen. Dafür spricht auch der hohe Anteil an noch rein oder überwiegend handschriftlichen Befunden im AS. Es lässt sich spekulieren, dass die Qualität der Dokumentation per se bereits ein Hinweis auf die Qualität der Untersuchung ist {Pohl 2008}. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung einer genormten EDV-Ausstattung auch und gerade im AS mit der Möglichkeit einer besseren Dokumentation dürfte dieser Aspekt nun mehr nur noch für unser Kollektiv der Jahre 2003 bis 2005 und weniger für die heutigen Verhältnisse gelten – zumindest, was die großen Schwerpunktpraxen des AS angeht.

### **5.3 Bewertung der Outcome-Variablen**

Eine der Fragen unserer Studie war, ob bessere Compliance mit den vorhandenen Leitlinien auch zu einem besseren Outcome führt. Das heißt zu einer höheren Detektionsrate von Barrett-Neoplasien in klinischen Einrichtungen KE im Vergleich zum ambulanten Sektor AS. Dazu wurden sowohl die Anzahl an diagnostizierten low- und high-grade intraepithelialen Neoplasien als auch die Karzinom-Entdeckungsrate zur Frage nach Unterschieden in Art und Verteilung der Schleimhautveränderungen untersucht. Der zunächst entdeckte deutliche Unterschied von 20,5% LGIN im AS zu 8,3% in den KE, konnte bei genauerer Betrachtung der einzelnen Praxen geklärt werden. So war eine einzelne Praxis für über 80% der diagnostizierten LGIN im AS verantwortlich. Nach Ausschluss dieser Praxis aus der Berechnung zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr hinsichtlich LGIN zwischen den beiden Sektoren. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese hohe Rate an LGIN in dieser einen Praxis ist vermutlich in der hohen Interobserver-Variabilität bei der histologischen Befundung zu suchen. Diese zeigt sich besonders ausgeprägt bei niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien {Yan-

tiss 2010, Goldblum 2010}, unter Umständen auch erschwert durch begleitende Entzündungsreaktionen des Gewebes. Aus diesem Grund ist bei der histologischen Untersuchung auch eine Zweitbefundung empfohlen {Koop 2005}.

Bei den hochgradigen Neoplasien, also HGIN oder Karzinomen, findet sich in erster Näherung zunächst eine mehr als zehnfach höhere Rate in KE, im Vergleich zum AS. Eine genauere Aufarbeitung dieser Fälle zeigt jedoch, dass 65% der KE-Fälle andernorts entdeckt und für weitere Untersuchungen und zur Therapieoptimierung an die Klinik überwiesen wurden. Es handelt sich also um eine ÖGD und Biopsierung im Rahmen einer Überweisung und ist damit als Zielauftrag und nicht als Screeninguntersuchung zu bewerten. Von den verbliebenen Patienten wurden in den KE 50% Indikationen außerhalb des GERD-Symptomkreises, wie z.B. Blutungen, Anämien oder Untersuchung auf bösartige Veränderungen außerhalb des Gastrointestinal-Trakts hin gastroskopiert. So scheint es sich zunächst bei den BE-Patienten mit Neoplasien in den klinischen Einrichtungen um die klinisch schwereren Fälle zu handeln. Entfernt man die Fälle mit diesen schwerwiegenden Einweisungsindikationen aus der Gruppe der KE, so war die Neoplasierate dort und im AS nicht mehr signifikant verschieden (1,3% zu 0,7%). Der Vertrauensbereich und die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser beschreibenden statistischen Feststellung sind aufgrund der geringen Fallzahl an Neoplasien so weit gespannt, dass hierzu keine definitive Aussage gemacht werden kann. Der gefundene Unterschied in der Umsetzung der Leitlinien zwischen beiden Sektoren spiegelt sich offenbar nicht in unterschiedlichen Neoplasieentdeckungsraten wieder. Dies ist erstaunlich und lässt vermuten, dass die Neoplasieprävalenzen zumindest zum Teil durch Überweisungs-Bias zu hoch angesetzt werden {Pohl 2008}. Der bereits von Shaheen und Spechler entdeckte Publikations-Bias in diesem Bereich muss in diesem Zusammenhang ebenfalls erwähnt werden {Shaheen 2000, Spechler 2000}. So ist die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Biopsiezahl pro 2 cm BE-Segment und einer vermehrten Entdeckung fortgeschrittener Neoplasien besteht, weiterhin offen.

Eine etwas höhere Neoplasierate im KE-Bereich könnte auch durch die Unterschiede in zugrundeliegenden Risikofaktoren, wie Alter oder Länge des Barrett-Segments erklärt werden. Wie einige frühere Studien gezeigt haben, sind cm-genaue Messungen der Barrettlänge wie auch die Größenangabe einer Hiatushernie unzuverlässig und werden in 21% der Fälle um mindestens 1 cm falsch angegeben {Egger 2004, Polymeros 2007}. Somit kann der Schluss gezogen werden, dass valide, allgemeingültige Aussagen zur Beantwortung nach Prävalenzen und Inzidenzen von fortgeschrittenen Neoplasien bei BE-Patienten nur begrenzt möglich sind.



Hier wäre es ein lohnenswerter Ansatz, der Frage nachzugehen, inwieweit in den KE tatsächlich genauere Ergebnisse gewonnen werden. Die Korrektur der Daten um die Faktoren Barrettsegmentlänge, Größe der Hiatushernie und Alter veränderten jedoch die Neoplasie-Häufigkeit nicht. Leider war die Dokumentation vor allem der Barrett-Vorgeschichte und bisheriger Endoskopien in unserer Studie sowohl im KE als auch im AS letztendlich sehr unvollständig. Nur bei einem Drittel der untersuchten Fälle ließen sich dazu Daten erheben, sodass die Beantwortung einer der Fragestellungen dieser Arbeit über Unterschiede und Ergebnisse der Überwachung von BE-Patienten nur eingeschränkt möglich war.

Insgesamt wurden nur 10,6% der Patienten, die eine HGIN oder ein Karzinom aufwiesen, im Rahmen einer Überwachungsuntersuchung entdeckt. Die Tatsache, dass von 5 Patienten, bei denen eine Neoplasie im Rahmen eines bekannten BE gefunden wurde, nur einer im ambulanten Sektor entdeckt wurde, wirft Fragen nach der diagnostischen Qualität auf. Bei der größeren Fallzahl im AS könnten die Ursachen zum einen in der Durchführung der Untersuchung zu suchen sein. Diese Annahme würde durch die durchweg schlechtere Dokumentation der Endoskopien im AS gestützt werden. Zum anderen könnte auch ein Unterschied in der technischen Ausstattung mit Videoendoskopen höherer Auflösung und Bildqualität in den KE eine mögliche Erklärung darstellen. Zumindest die Qualität der endoskopischen Untersuchung von diesen technischen Neuerungen profitieren soll {Pech 2009}. Die meisten Barrettkarzinome werden außerhalb von Überwachungsprogrammen diagnostiziert {Bytzer 1999}. Auch dies stellt einen möglichen Erklärungsansatz dar. Wiewohl diese Erkenntnis häufig als Argument gegen die Barrett-Überwachung generell angeführt wird.

Interessant ist jedoch hier die Betrachtung der Faktoren Überweisung und Zielauftrag vom AS an die KE. Zwei der vier überwachten HGIN- und Karzinomfälle waren an die KE überwiesen worden. Damit ergeben sich 3 Fälle aus dem AS und 2 aus den KE. Damit ist bei der Entdeckungsrate von Neoplasien bei der BE-Überwachung aufgrund der niedrigen Fallzahlen zumindest in dieser Untersuchung kein Unterschied zwischen dem AS und den KE festzustellen. Zu vermuten ist, dass Risikopatienten oder Patienten mit fortgeschritteneren oder schwerer zu beurteilenden BE aus dem AS an die KE überwiesen werden.

Fast 60% der in unserer Studie entdeckten Barrett-Neoplasien waren jedoch in einem frühen und potenziell heilbaren Stadium. Der Anteil der Karzinome im Frühstadium lag in unserer Studie deutlich höher als in den meisten anderen Erhebungen, in denen er mit ca. 30% beziffert wird {Pohl 2005}. Die zweijährige Überwachungs-Studie von BE-Patienten von Olithsel-

van zeigte einen Anteil von über 80% von Frühkarzinomen an den entdeckten Karzinomen {Olithselvan 2007}. Die Diskrepanz zwischen der ungenügenden Qualität der Barrett-Untersuchung und der Früherkennung der meisten Barrett-Karzinome erscheint zunächst frappierend und ist auf den ersten Blick nicht durch die vorliegenden Daten zu erklären {Pohl 2008}. Da jedoch unklar ist, wie hoch der Anteil an nicht entdeckten Karzinomen in fortgeschrittenen Stadien ist und in Anbetracht der letztendlich doch geringen Fallzahlen, ist eine Bewertung dieses Ergebnisses schwierig. Mögliche Erklärungsansätze könnten sein: Zum einen die verbesserte Darstellungsqualität der Endoskope, die ein früheres Erkennen von auffälligen Schleimhautarealen ermöglichen. Daneben spielt wahrscheinlich auch das erhöhte Bewusstsein der Untersucher für die pathophysiologischen Zusammenhänge und auch für die Bedeutung der Früherkennung von frühen Barrettläsionen, sowie Kenntnis um die fachliche Diskussion in diesem Bereich eine Rolle. Auch ein freierer Umgang mit der Open-Access-Endoskopie kann als mögliche Ursache diskutiert werden {Pohl 2008}. Open-Access-Endoskopie ist definiert als die Durchführung von endoskopischen Untersuchungen als Auftrag eines überweisenden Arztes, ohne vorherige klinische Untersuchung {American Society For Gastrointestinal Endoscopy 2002}.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung lassen sich folgende Hauptschlussfolgerungen ableiten.

- (1) Zum einen scheinen die bisher erhobenen Prävalenzdaten zu Neoplasien bei BE-Patienten zu hoch zu sein. Dies ist wahrscheinlich auch auf einen Überweisungs-Bias vom AS an die KE zurückzuführen.
- (2) Die primäre Diagnose wird – zumindest in diesem untersuchten Setting – häufiger im Bereich des ambulanten Sektors gestellt.
- (3) Auch die Feststellung, dass das leitliniengerechtere Untersuchen in den KE keinen signifikanten Einfluss auf die Neoplasieentdeckungsrate zu haben scheint, bestärkt die Forderungen in der aktuellen Diskussion nach Anpassung der Leitlinien – hin zu mehr Gewichtung des endoskopischen Teils der Untersuchung.

#### **5.4 Diskussion der Methodik der Untersuchung**

Die vorliegende Untersuchung stößt, wie auch ähnliche Untersuchungen, an Grenzen, die in der Natur einer retrospektiven Datenanalyse bedingt sind. So war es zum Beispiel nicht möglich valide Aussagen über das Verhältnis von ÖGD-Indikation zu den BE-Überwachungsintervallen herauszuarbeiten. Vor allem dieser Umstand erschwerte im nächsten Schritt genauere Aussagen zur Neoplasie-Inzidenz. Dadurch ist die Evidenz der aktuellen BE-Überwachungspraxis wiederum nur begrenzt beurteilbar {Pohl 2008}. Eine weitere Schwachstelle dieser Untersuchung liegt in der Datenerhebung. Ein großer Teil der Daten musste manuell bei zum Teil handschriftlichen Unterlagen erhoben werden. Dabei war eine untersucherabhängige Vorauswertung und Bewertung der zum Teil sehr unterschiedlichen Datensätze notwendig.

Für die Analyse der Dokumentation war der retrospektive Ansatz sinnvoll. So konnten Informationen über die Dokumentation in der Praxis und aus dem Alltag gewonnen werden. Das heißt, die Daten konnten so, wie sie tatsächlich dokumentiert worden waren, erhoben werden. Ein prospektiver Ansatz hätte bei der Untersuchung dieser Fragestellung die Gefahr einen studienbedingten erhöhten Aufmerksamkeit und eventuell sogar leitliniengerechteren Durchführung der Untersuchung geboten; es wäre jedoch sehr viel schwieriger gewesen eine ausreichend Anzahl von Einrichtungen im KE und AS zu finden, die bereit und bei der bestehenden Ressourcenknappheit auch im Stande gewesen wären, den deutlich höheren Aufwand für eine prospektive Untersuchung zu betreiben. Es ist davon auszugehen, dass der gewählte Untersuchungsansatz von daher die Möglichkeit bietet, bessere Rückschlüsse auf die tatsächlich praktizierte Umsetzung von Leitlinien und deren Ergebnisse zu ziehen. Das initial relativ große, untersuchte Patientengut zeigte sich abschließend aufgrund der doch geringen Prävalenz- und Inzidenzzahlen trotzdem noch als zu gering, um wirklich valide Aussagen treffen zu können. Letztendlich bedeutet dies, dass bei einer solchen retrospektiven Studie in diesem Bereich nicht nur klinische Einrichtungen Praxen im Großraum Berlin sondern auch in anderen Ballungsräumen überregional hätten einbezogen werden müssen, um tiefere Erkenntnisse zu gewinnen. Dies jedoch hätte den vorhandenen personellen und finanziellen Rahmen für die Durchführung dieser Untersuchung weit überschritten. Hierin liegt jedoch ein guter Ansatzpunkt für weitere Studien in diese Richtung.

## 5.5 Fazit – Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

Die anfänglichen Fragestellungen der Arbeit konnten überwiegend beantwortet werden. So lässt sich zusammenfassend sagen, dass trotz des strukturellen Bias der Patientenkollektive in den beiden Sektoren sich die Ergebnisse vergleichen lassen. Es ist zu konstatieren, dass es grundlegende Qualitätsmängel in Überwachungsprogrammen beim Barrett-Ösophagus in der Routineanwendung sowohl im ambulanten wie auch im klinischen Setting gibt und hierbei der ambulante Sektor vor allem aufgrund der Zeit und Ressourcenknappheit schlechter abzuschneiden scheint. Unter Umständen kann eine schlechtere Dokumentation auch als ein Hinweis für eine ungenauere Durchführung der Untersuchungen gesehen werden, was als Gefahr für die Qualität der Überwachung von BE-Patienten im AS gewertet werden kann. Die beinahe zehnfach höhere Diagnoserate an BE-assoziierten Neoplasien in Kliniken im Vergleich zu Praxen kann jedoch hauptsächlich durch einen Überweisungs-Bias erklärt werden. Zusätzlich zu dem vor einigen Jahren festgestellten Publikationsbias {Shaheen 2000, Spechler 2000} könnte ein solcher Überweisungs-Bias zur Überschätzung des Neoplasierisikos bei Barrett-Patienten beitragen. Es lassen sich aus der vorliegenden Studie leider auch keine valideren Aussagen über Inzidenz und Prävalenz insbesondere bei fortgeschrittenen Neoplasien treffen. Letztendlich kann nur eine erhöhte Leitlinien-treue die Qualität im ambulanten wie auch im klinischen Sektor verbessern helfen. Dazu gehört aber auch, dass die Leitlinien selbst evidenzbasiert die aktuellen Entwicklungen und den Stand der Wissenschaft (z.B. Wertigkeit der Biopsienzahl) und Technik (z.B. Einsatz der Videoendoskopie und der Chromoendoskopie) widerspiegeln. Zukünftige Studien und Leitlinien sollten daher mehr Augenmerk auf die diagnostische Vorgeschichte des Patienten richten. Untersuchungen konnten zeigen, dass Barrett-Patienten, die bei zwei vorangegangenen Endoskopien keine Neoplasie hatten, ein geringeres Risiko eines weiteren Voranschreitens haben {Sampliner 2002}. Dies gilt insbesondere für die Index-Endoskopie, da die Rate der Karzinom-Entdeckungen bei der Erstendoskopie deutlich über den Raten liegt, die sich im Lauf der Zeit aus überwachten BEs entwickeln {Dulai 2002}, was die bereits angeführten Fragen zur Relevanz des aktuellen Überwachungsprozesses unterstützt.

Auch aus diesem Grund wird an der Entwicklung von speziellen Markern geforscht, die helfen Patienten frühzeitig in Hoch- und Niedrigrisikogruppen einzuteilen, um so die Überwachungsintervalle individuell anpassen zu können. Diese wäre unter anderem auch deshalb sinnvoll, da neben den entstehenden Kosten auch der Lebensqualitätsverlust für Patienten,

bedingt durch Krebsängste und häufige Endoskopien dabei berücksichtigt würde {Shaheen 2005}.

Gerade die Förderung der Qualität im ambulanten Sektor, der einen Großteil der Surveillance leistet, konnte als bisher unterschätztes und noch zu gering untersuchtes wichtiges Element bei der Analyse des BE und seiner Folgeerkrankungen identifiziert werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Inzidenz der Reflux-assoziierten Krankheitsbilder steigt in der westlichen Welt seit Jahren nach Literaturlage konstant an. Dazu gehören die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), sowie das daraus hervorgehende Krankheitsbild der Barrett-Metaplasie sowie das reflux-assoziierte Adenokarzinom im distalen Ösophagus. Eine Vielzahl von Studien, die sich mit der Barrett-Thematik und dessen präkanzerösem Potential beschäftigt hat, wie auch entsprechende Leitlinien und Empfehlungen, basieren fast ausschließlich auf den Ergebnissen klinischer Einrichtungen. Mögliche Unterschiede im Ablauf und in der Durchführung endoskopischer Untersuchung von Barrett-Patienten zwischen dem klinischen und dem ambulanten Sektor sind bis jetzt jedoch nicht untersucht worden.

Aus diesem Grund war das Ziel dieser Arbeit, Vergleiche beider Sektoren in Bezug auf die Art, Qualität und Dokumentation der Durchführung von BE-Untersuchungen anzustellen. Insbesondere auf die Frage hin, inwieweit diese Parameter Einfluss auf die Neoplasie-Entdeckungsraten und damit der EAC-Früherkennung haben.

In Form einer retrospektiven Datenanalyse wurden alle histologisch gesicherten Barrett-Ösophagus-Fälle, die in einem Zeitraum von 3 Jahren in 6 klinischen Einrichtungen und 19 Gastroenterologie-Praxen untersucht worden waren, eingeschlossen. Das Volumen der untersuchten Endoskopien entsprach etwa einem Drittel aller jährlich in Berlin durchgeführten Endoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts in beiden Sektoren ( $n = 126.000$ ).

Wir konnten 1317 Fälle von Patienten mit Barrett-Ösophagus primär einschließen. Davon wurden 66% im ambulanten Sektor betreut. Wir konnten zeigen, dass Patienten in der ambulanten Versorgung im Schnitt eine kürzere BE-Länge aufwiesen (2,6 cm vs. 3,8 cm;  $p < 0,001$ ). Ambulant wurden auch weniger Biopsien pro 2 cm BE-Segment entnommen (2,5 vs. 4,1 pro 2 cm Barrett-Segment;  $p < 0,001$ ). Unvollständige Befund-Dokumentation fand sich in 74,9% im ambulanten und in 42,2% im klinischen Bereich ( $p < 0,001$ ).

Neoplasien wurden generell häufiger in Kliniken diagnostiziert. So fand man dort primär in 9,2% der Fälle einen neoplastisch veränderten Barrett-Ösophagus, während dies nur bei 0,7% der Patienten im AS der Fall war ( $p < 0,001$ ). Allerdings zeigte sich nach Ausschluss aller von auswärts in die KE überwiesenen Fälle, und solchen mit anderweitiger Endoskopie-

Indikation, eine ähnliche und nicht mehr statistisch signifikant unterschiedliche Neoplasierate von 1.3%.

Insgesamt wurden nur 13% der Neoplasie-Fälle während einer Überwachungs-Endoskopie bei bekanntem Barrett-Ösophagus entdeckt. Andererseits waren jedoch 57% der diagnostizierten Neoplasien in einem sehr frühen Stadium.

Daraus lässt sich ableiten, dass ein Überweisungs-Bias für die bislang festgestellten höhere Neoplasie-Prävalenz in klinischen Einrichtungen verantwortlich ist, und vermutlich nicht die genauere Einhaltung der Leitlinien bei der Durchführung der Untersuchung. Trotz der nach gängigen Maßstäben insuffizienten Diagnostik wurde ein Großteil der gefundenen neoplastischen Veränderungen in einem sehr frühen und damit potentiell heilbaren Stadium entdeckt. Eine Überprüfung und Anpassung der bestehenden Leitlinien hin zu einem größeren Fokus auf die hochauflösende videoendoskopische Diagnostik scheint nach den Ergebnissen dieser Arbeit indiziert. Weitere Studien in Richtung der neu entstandenen Fragen aus dieser Arbeit scheinen empfehlenswert, um eine adäquate Überprüfung und Anpassung der bestehenden Leitlinien zu ermöglichen.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Aanen MC; Weusten BL; Numans ME; de Wit NJ; Baron A; Smout AJ (2006): Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. In: *Aliment Pharmacol Ther* 24 (9), S. 1377–1384.
- 2 Abraham, S. C.; Am Krasinskas; Am Correa; Hofstetter, W. L.; et al. (2007): Duplication of the Muscularis Mucosae in Barrett Esophagus: An Underrecognized Feature and Its Implication for Staging of Adenocarcinoma. In: *Am J Surg Pathol* 31 (11), S. 1719–1725.
- 3 Abrams, J.A.; Kapel, R.C.; Lindberg, G.; et al. (2009): Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. In: *Clin Gastroenterol Hepatol* 7(7), S. 736-742.
- 4 Advances in GERD: Current Developments in the Management of Acid-Related GI Disorders (2010). In: *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 6 (2), S. 76–79.
- 5 Aibe, T.; et al. (1986): Endoscopic ultrasonography of lymph nodes surrounding the upper GI tract. In: *Scand J Gastroenterol Suppl* 123, S. 164–169.
- 6 Allison, P.R. (1948): Peptic ulcer of the oesophagus. In: *Thorax* 3 (1), S. 20–42.
- 7 Amamra, N.; Touzet, S.; Colin, C.; et al. (2007): Current practice compared with the international guidelines: endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. In: *J Eval Clin Pract* 13, S. 789–794.
- 8 Amamra, N.; Touzet, S.; Colin, C.; Ponchon, T. (2009): Impact of guidelines for endoscopy in patients with Barrett's esophagus: a multifaceted interventional study. In: *Gastroenterol Clin Biol* 33(6-7), S. 470-477
- 9 American Society For Gastrointestinal Endoscopy (2002): Open access endoscopy. Online verfügbar unter [http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications\\_and\\_Products/Practice\\_Guidelines/2002\\_open.pdf](http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications_and_Products/Practice_Guidelines/2002_open.pdf), zuletzt geprüft am 12.02.2011.
- 10 Anand, G.; Katz, P. O. (2010): Gastroesophageal reflux disease and obesity. In: *Gastroenterol Clin North Am* 39 (1), S. 39–46.
- 11 Anandasabapathy, S.; Jhamb, J.; Davila, M.; et al. (2007): Clinical and Endoscopic Factors Predict Higher Pathologic Grades of Barrett Dysplasia. In: *Cancer* 109 (4), S. 668–674.



- 12 Antos, David (2004): 4-Jahres-Langzeitverlauf von Patienten nach Therapie von Barrett-Epithel durch endoskopische Argon-Plasma-Koagulation in Kombination mit hochdosierter Omeprazoltherapie. Dissertation. München. LMU München, Medizinische Fakultät. Online verfügbar unter urn:nbn:de:bvb:19-17893, zuletzt geprüft am 28.01.2011.
- 13 Armstrong, D.; Bergman, J. J.; Gossner, L.; and et al. (2006): The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. In: *Gastroenterology* 131 (5), S. 1392–1399.
- 14 Armstrong, D.; Emde, C.; Inauen, W.; Blum, A. L. (1992): Diagnostic assessment of gastroesophageal reflux disease: what is possible vs. what is practical? In: *Hepatogastroenterology* 39 (suppl. 1), S. 3–13.
- 15 Banki F; Demeester SR; Mason RJ; Campos G; Hagen JA; Peters JH et al. (2005): Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. In: *Am J Gastroenterol* 100 (3), S. 560–567.
- 16 Barr H; Shepherd NA; Dix A; Roberts DJ; Tan WC; Krasner N (1996): Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. In: *Lancet* 348 (9027), S. 584–585.
- 17 Barrett, N. R. (1950): Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. In: *Br J Surg* 38, S. 175–182.
- 18 Bernstein LM; Baker LA (1958): A clinical test for esophagitis. In: *Gastroenterology* 34 (5), S. 760–781.
- 19 Bolondi, L.; et al. (1986): The sonographic appearance of the normal gastric wall: an in vitro study. In: *Ultrasound Med Biol* 12, S. 991–998.
- 20 Bowers, S. P.; Mattar, S. G.; Smith, C. D.; et al. (2002): Clinical and histologic outcome after antireflux surgery in Barrett's esophagus. In: *J Gastrointest* 6, S. 532–539.
- 21 Burton LK Jr; Murray JA; Thompson DM (2005): Ear, nose, and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. Complaints can be telltale signs. In: *Postgrad Med* 117 (2), S. 39–45.
- 22 Bytzer, P.; Christensen, P. B.; Damkier, P. (1999): Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. In: *Am J Gastroenterol* 94, S. 86–91.
- 23 Cabana MD; Rand CS; Powe NR; Wu AW; Wilson MH; Abboud PA; Rubin HR (1999): Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. In: *JAMA* 282 (15), S. 1458–1465.

- 24 Cameron, A. J. (1997): Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. In: *Gastroenterol Clin N Amer* 26, S. 487–494.
- 25 Cameron, A. J. (2001): The history of Barrett esophagus. In: *Mayo Clin. Proc.* 76 (1), S. 94–96.
- 26 Cameron, A. J.; Carpenter, H. A. (1995): Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. In: *Gastroenterology* 109, S. 1541–1546.
- 27 Cameron, A. J.; Carpenter, H. A. (1997): Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. In: *Am J Gastroenterol* 92, S. 586–591.
- 28 Cameron, A. J.; Lomboy, C. T. (1992): Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. In: *Gastroenterology* 103, S. 1241–1245.
- 29 Cameron, A. J.; Ott, B. J.; Payne WS (1985): The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. In: *N Engl J Med* 313, S. 857–859.
- 30 Cameron, A. J.; Zinsmeister, A. R.; Ballard, D. J.; Carney, J. A. (1990): Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. In: *Gastroenterology* 99, S. 918–922.
- 31 Canto, M. I.; Setrakian, S.; Willis, J.; et al. (2000): Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. In: *Gastrointest Endosc* 51, S. 560-568
- 32 Canto, M.I.; Setrakian, S.; Petras, R.E.; et al. (1996): Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. In: *Gastrointest Endosc* 44, S. 1-7
- 33 Carlsen, B; Glenton, C; Pope, C (2007): Thou shalt versus thou shalt not: a meta-synthesis of GPs' attitudes to clinical practice guidelines. In: *Br J Gen Pract* 57 (545), S. 971–978.
- 34 Casson, A. G.; Madani, K.; Mann, S.; et al. (2008): Does previous fundoplication alter the surgical approach to esophageal adenocarcinoma? In: *Eur J Cardiothorac Surg* 34, S. 1097–1101.
- 35 Chen, L.; Hu, C.; Gaboury, L.; and et al. (2001): Proliferative activity in Barrett's esophagus before and after antireflux surgery. In: *Ann Surg* 234, S. 172–180.
- 36 Cohen, J.; Safdi, M. A.; Deal, S. E.; et al. (2006): Quality indicators for esophagogastroduodenoscopy. In: *Gastrointest Endosc* 4 (Suppl.), S. 510–515.
- 37 Cook, M. B.; Wild, C. P.; Everett, S. M.; et al. (2007): Risk of mortality and cancer incidence in Barrett's esophagus. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (10), S. 2090–2096.

- 38 Corley, D. A.; Levin, T. R.; Habel; and et al. (2002): Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinoma: a population based study. In: *Gastroenterology* 122 (12), S. 633–640.
- 39 Cunningham, D.; Allum, W. H.; Stenning, S. P.; and et al. (2006): Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. In: *N Engl J Med* 355 (1), S. 11–20.
- 40 Das, A.; Wells, C.; Kim, H.J.; et al. (2009): An economic analysis of endoscopic ablative therapy for management of nondysplastic Barrett's esophagus. In: *Endoscopy* 41(5), S. 400-408. ,
- 41 Dave, U.; Shousha, S.; Westaby, D. (2001): Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus?. In: *Gastrointest Endosc* 53, S. 333-335.
- 42 Dent, J.; Brun, J.; Am Fendrick; and et al. (1999): An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. In: *Gut* 44 (suppl. 2), S. 1–16.
- 43 Dent J (2006): Review article: from 1906 to 2006--a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease. In: *Aliment Pharmacol Ther* 24 (9), S. 1269–1281.
- 44 Devesa, S. S.; Blot, W. J.; Fraumeni, J. F., JR. (1998): Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. In: *Cancer* 83 (15), S. 2049–2053.
- 45 Di Pietro, M.; Fitzgerald, R.C. (2009): Barrett's oesophagus: an ideal model to study cancer genetics. In: *Hum Genet* 126(2), S. 233-246.
- 46 Dore MP; Maragkoudakis E; Fraley K; Pedroni A; Tadeu V; Realdi G et al. (2008): Diet, lifestyle and gender in gastro-esophageal reflux disease. In: *Dig Dis Sci* 53 (8), S. 2027–2032.
- 47 Drewitz, D. J.; Sampliner, R. E.; Garewal, H. S. (1997): The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. In: *Am J Gastroenterol* 92, S. 212–215.
- 48 Dulai, G. S.; Guha, S.; Kahn, K. L.; and et al. (2002): Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. In: *Gastroenterology* 122, S. 26–33.
- 49 Eckhardt, V. F.; Kanzler, G.; Bernhard, G. (2001): Life Expectancy and Cancer Risk in Patients with Barrett's Esophagus: A Prospective Controlled Investigation. In: *Am J Med* 111, S. 33–37.

- 50 Egger, K.; Meining, A.; Werner, M.; et al. (2004): Endoscopic measurement of Barrett's esophagus length is unreliable – a prospective comparative biopsy study. In: *Z Gastroenterol* 42, S. 499–504.
- 51 El-Serag, H. B. (2007): Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. In: *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 (1), S. 17–26.
- 52 Endlicher E; Gelbmann CM; Messmann H (2009): Reflux disease and Barrett's oesophagus - are there gender-specific differences?. *Refluxerkrankung und Barrett-Osophagus - Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?* In: *Z Gastroenterol* 47 (10), S. 1065–1068.
- 53 Erdmann, E. (2010): Guideline based diagnosis and therapy can improve medical standards. In: *Dtsch Med Wochenschr* 135(4), S. 119.
- 54 Falk, G. W. (2002): Barrett's esophagus. In: *Gastroenterology* 122, S. 1569–1591.
- 55 Falk, G. W.; Ours, T. M.; Richter, J. E. (2000): Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the united states. In: *Gastrointest Endosc* 52, S. 197–203.
- 56 Faller G; Dimmler A; Rau T; Spaderna S; Hlubek F; Jung A et al. (2004): Evidence for acid-induced loss of Cdx2 expression in duodenal gastric metaplasia. In: *J Pathol* 203 (4), S. 904–908.
- 57 Fass, R. (2003): Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. In: *Am J Gastroenterol* 98 (suppl. 3), S. 2–7.
- 58 Fass, R.; Fennerty, M. Vakil NB (2001): Nonerosive reflux disease - current concepts and dilemmas. In: *Am J Gastroenterol* 96, S. 303–314.
- 59 Festi, D.; Scaiola, E.; Baldi, F.; Vestito, A.; Pasqui, F.; Di Biase, A. R.; Colecchia, A. (2009): Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. In: *World J Gastroenterol* 15 (14), S. 1690–1701.
- 60 Fitzgerald RC; Abdalla S; Onwuegbusi BA; Sirieix P; Saeed IT; Burnham WR; Farthing MJ (2002): Inflammatory gradient in Barrett's oesophagus: implications for disease complications. In: *Gut* 51 (3), S. 316–322.
- 61 Fitzgerald RC; Onwuegbusi BA; Bajaj-Elliott M; Saeed IT; Burnham WR; Farthing MJ (2002): Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. In: *Gut* 50 (4), S. 451–459.
- 62 Ford, A. C.; Forman, D.; Reynolds, P. D.; et al. (2005): Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. In: *Am J Epidemiol* 162, S. 454–460.

- 63 Fountoulakis, A.; Zafirellis, K. D.; Dolan, K.; et al. (2004): Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. In: *Br J Surg* 91, S. 997–1003.
- 64 Freytag, A.; Deist, T. (2002): Esophagus: Savary and miller (1978) classification of reflux esophagitis in atlas of gastroenterological endoscopy. Online verfügbar unter <http://www.endoskopischer-atlas.de/o04ae.htm>, zuletzt geprüft am September/2009.
- 65 Gasiorowska A; Fass R (2008): The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? In: *J Clin Gastroenterol* 42 (8), S. 867–874.
- 66 Geoffrey, W. B.; Clark, M. D. (2003): Effect of Helicobacter pylori Infection in Barrett's Esophagus and the Genesis of Esophageal Adenocarcinoma. In: *World J Surg* 27, S. 994–998.
- 67 Gerson, L. B.; Shetler, K.; Triadafilopoulos, G. (2002): Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. In: *Gastroenterology* 123, S. 461–467.
- 68 Giannini, E. G.; Zentilin, P.; Dulbecco, P.; Vigneri, S.; Scarlata, P.; Savarino, V. (2008): Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. In: *Am J Gastroenterol* 103 (2), S. 267–275.
- 69 Goldblum JR (2010): Controversies in the diagnosis of Barrett esophagus and Barrett-related dysplasia: one pathologist's perspective. In: *Arch Pathol Lab Med* 134 (10), S. 1479–1484.
- 70 Gough MD; Ackroyd R; Majeed AW; Bird NC (2005): Prediction of malignant potential in reflux disease: are cytokine polymorphisms important? In: *Am J Gastroenterol* 100 (5), S. 1012–1018.
- 71 Grol, R.; Dalhuijsen, J.; Thomas, S.; et al. (1998): Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. In: *BMJ* 317, S. 858–861.
- 72 Gursky, R. R.; Peters, J. H.; Meester, T. R. de; et al. (2003): Barrett's esophagus can and does regress following antireflux surgery: a study on prevalence and predictive features. In: *J Am Coll Surg* 196, S. 706–712.
- 73 Hampel, H.; Abraham, N. S.; El-Serag, H. B. (2005): Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. In: *Ann Intern Med* 143 (3), S. 199–211.
- 74 Harneit, P. (2009): Rechtliche Bedeutung von medizinischen Leitlinien. In: *MKG-Chirurg* 2 (2), S. 107–112.

- 75 Hayeck TJ; Kong CY; Spechler SJ; Gazelle GS; Hur C (2010): The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. In: *Dis Esophagus* 23 (6), S. 451–457.
- 76 Hesketh, P. J.; Clapp, R. W.; Doos, W. G.; Spechler, S. J. (1989): The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. In: *Cancer* 64, S. 526–530.
- 77 Hillman, L. (2007): Management strategies for Barrett's esophagus. In: *J Gastroenterol Hepatol* 22, S. 771–772.
- 78 Hillman, L. C.; Chiragakis, L.; Clarke, A. C.; et al (2003): Barrett's esophagus: macroscopic markers and the prediction of dysplasia and adenocarcinoma. In: *J Gastroenterol Hepatol* 18, S. 526–533.
- 79 Hirota, W. K.; Zuckerman, M. J.; Adler, D. G.; et al. (2006): ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. In: *Gastrointest Endosc* 63, S. 570–580.
- 80 Hoffman, A.; Basting, N.; Goetz, M.; Tresch, A.; Mudter, J.; Biesterfeld, S. et al. (2009): High-definition endoscopy with i-Scan and Lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. In: *Endoscopy* 41, S. 107–112.
- 81 Hongo, Michio; Nagasaki, Yutaka; Shoji, Tomotaka (2009): Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24 (5), S. 729–735.
- 82 Inadomi, J. M.; Sampliner, R.; Lagergren, J.; Lieberman, D.; et al. (2003): Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. In: *Ann Intern Med* 138, S. 176–186.
- 83 Ismail-Beigi, F.; Horton, P. F.; Pope, C. 2ndE (1970): Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. In: *Gastroenterology* 58, S. 163–174.
- 84 Isolauri, J.; Luostarinen, M.; Isolauri, E.; Reinikainen, P.; Viljakka, M.; Keyriläinen, O. (1997): Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. In: *Am J Gastroenterol* 92 (1), S. 37–41.
- 85 Jacobson, B. C.; Somers, S. C.; Fuchs, C. S.; Kelly, C. P.; Camargo, C. A., JR (2006): Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. In: *N Engl J Med* 354 (22), S. 2340–2348.
- 86 Jankowski, J.; Barr, H.; Wang, K.; Delaney, B. (2010): Diagnosis and management of Barrett's oesophagus. In: *BMJ* 341 (sep10 1), S. c4551.

- 87 Johansson, J.; Håkansson, H. O.; Mellblom, L.; Kempas, A.; et al. (2007): Risk factors for Barrett's oesophagus: A population-based approach. In: *Scand J Gastroenterol* 42 (2), S. 148–156.
- 88 Johnston, M. H.; Hammond, A. S.; Laskin, W.; Jones, D. M. (1996): The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. In: *Am J Gastroenterol* 91, S. 1507–1511.
- 89 Jones, R. H.; Hungin, A. P.; Phillips, J.; Mills, J. G. (1995): Gastro-esophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings. In: *Eur J* 1, S. 149–154.
- 90 Kahrilas, P. J. (2003): Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. In: *Am J Gastroenterol* 98 (suppl. 3), S. 15–23.
- 91 Kiesslich, R.; Hahn, M.; Herrmann, G.; et al. (2001): Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. In: *Gastrointest Endosc* 53, S. 47-52.
- 92 Kim, S. L.; Waring, J. P.; Spechler, S. J.; et al. (1994): Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. In: *Gastroenterology* 107, S. 945–949.
- 93 Koop, H.; Schepp, W.; Müller-Lissner, S.; Madisch, A.; Micklefield, G.; Messmann, H. et al. (2005): Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux. In: *Gastroenterol* 43, S. 163–164.
- 94 Kuwatsch, S. (2008): Haftungsrechtliche Bedeutung von Leitlinien ärztlicher Fachgesellschaften. In: *Anaesthesist* 57 (11), S. 1103–1104.
- 95 La Anderson; Watson, R. G.; Murphy, S. J.; Johnston, B. T.; Comber, H.; Mc Guigan, J. et al. (2007): Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. In: *World J Gastroenterol* 13 (10), S. 1585–1594.
- 96 Labenz, J.; Nocon, M.; Lind, T.; Leodolter, A.; Jaspersen, D.; Meyer-Sabellek, W. et al. (2006): Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. In: *Am J Gastroenterol* 101 (11), S. 2457–2462.
- 97 Lagergren, J.; Bergström, R.; Lindgren, A.; Nyrén, O. (1999): Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. In: *N Engl J Med* 340 (11), S. 825–831.
- 98 Lambert, R. (2004): Diagnosis of esophagogastric tumors. In: *Endoscopy* 36 (2), S. 110–119.

- 99 Lehmann A (2008): Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter. In: *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 12 Suppl 1, S. 103–110.
- 100 Levine, D.S.; Haggitt, R.C.; Blount, P.L.; et al. (1993): An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. In: *Gastroenterology* 105, S. 40-50.
- 101 Lind, T.; Havelund, T.; Carlsson, R.; Anker-Hansen, O.; Glise, H.; Hernqvist, H. et al. (1997): Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. In: *Scand J Gastroenterol* 32, S. 974–979.
- 102 Locke, G. R.; Talley, N. J.; Fett, S. L.; Zinsmeister, A. R.; Melton, L. J.M. (1997): Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population base study in Olmsted County, Minnesota. In: *Gastroenterology* 112, S. 1448–1456.
- 103 Louis, E.; DeLooze, D.; Deprez, P.; Hiele, M.; Urbain, D.; Pelckmans, P. et al. (2002): Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14 (3), S. 279–284.
- 104 Lundell, L. R.; Dent, J.; Bennett, JR; Blum, A. L.; Armstrong, D.; Galmiche, J. P. et al. (1999): Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. In: *Gut* 45 (2), S. 172–180.
- 105 Malfertheiner, P.; Lind, T.; Willich, S.; Vieth, M.; Jaspersen, D.; Labenz, J. et al. (2005): Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. In: *Gut* 54 (6), S. 746–751.
- 106 Mandal, A.; Playford, R. J.; Wicks, A. C. (2003): Current practice in surveillance strategy for patients with Barrett's oesophagus in the UK. In: *Aliment Pharmacol Ther* 17, S. 1319–1324.
- 107 Mazzucchelli, L.; Wagner, A. C. (2001): Barrett's esophagus: screening and prognosis. In: *Ther Umsch* 58 (3), S. 158–164.
- 108 McCashland T; Brand R; Lyden E; de Garmo P (2000): The time and financial impact of training fellows in endoscopy. CORI Research Project. Clinical Outcomes Research Initiative. In: *Am J Gastroenterol* 95 (11), S. 3129–3132.
- 109 McDougall, N. I.; Johnston, B. T.; Collins, J. S.; McFarland, R. J.; Love, A. H. (1997): Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9 (12), S. 1161–1167.



- 110 Meining, A.; Ott, R.; Becker, I.; et al. (2004): The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only – what is the clinical significance? In: *Gut* 53, S. 1402–1407.
- 111 Miwa H; Kondo T; Oshima T; Fukui H; Tomita T; Watari J (2010): Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside. In: *J Neurogastroenterol Motil* 16 (4), S. 353–362.
- 112 Moss, A.; Clarke, E.; Crowe, J.; et al. (2003): Management of Barrett's oesophagus in 2001 in Ireland. In: *Ir J Med Sci* 172, S. 174–176.
- 113 Müller-Lissner, S.; Fibbe, C.; Frieling, T.; Jung, M. (2005): Topic complex II: Diagnosis. In: *Z Gastroenterol* 43 (2), S. 168–175.
- 114 Naef, A. P.; Savary, M.; Ozzello, L. (1975): Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 70 (5), S. 826–835. Online verfügbar unter <http://jtcs.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/70/5/826>.
- 115 Nandurkar, S.; Talley, N. J.; Martin, C. J.; et al. (1997): Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. In: *Gut* 40, S. 710–715.
- 116 Natsch S; van der Meer JW (2003): The role of clinical guidelines, policies and stewardship. In: *J Hosp Infect* 53 (3), S. 172–176.
- 117 Neil-Covin, L.; Casson, A. G.; Malatjalian, D.; van Veldhuyzen, Z. S. (2003): A survey of Canadian gastroenterologists about the management of Barrett's esophagus. In: *Can J Gastroenterol* 17, S. 313–317.
- 118 Öberg, S.; Wenner, J.; Johansson, J.; and et al. (2005): Barrett Esophagus - Risk Factors for Progression to Dysplasia and Adenocarcinoma. In: *Ann Surg* 242 (1), S. 49–54.
- 119 Öberg S; Demeester TR; Peters JH; Hagen JA; Nigro JJ; Demeester SR et al. (1999): The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 (3), S. 572–580.
- 120 Öberg S; Ritter MP; Crookes PF; Fein M; Mason RJ; Gadensytatter M et al. (1998): Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. In: *J Gastrointest Surg* 2 (6), S. 547-53; discussion 553-4.
- 121 Ofman, J. J.; Shaheen, N. J.; Desai, A. A.; and et al. (2001): The quality of care in Barrett's esophagus: Endoscopist and pathologist practices. In: *Am J Gastroenterol* 96, S. 876–881.

- 122 Olithselvan, A.; Gorard, D. A.; McIntyre, A.S. (2007): A surveillance programme for Barrett's oesophagus in a UK general hospital. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19(4), S. 305-309.
- 123 Ouatu-Lascar, R.; Fitzgerald, R. C.; Triadfilopoulos, G. (1999): Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. In: *Gastroenterology* 117, S. 327–335.
- 124 Pace, F.; Santulucia, F.; Bianchi Porro, G. B. (1991): Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. In: *Gut* 32 (8), S. 845–848.
- 125 Padda, S.; Ramirez, F. C. (2001): Accuracy in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus: the role of endoscopic experience. In: *Gastrointest Endosc* 54, S. 605–608.
- 126 Pech, O.; Vieth, M.; Schmitz, D.; et al. (2007): Conclusions from the histological diagnosis of low-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's oesophagus. In: *Scand J Gastroenterol* 42, S. 682–688.
- 127 Pech O (2009): Declaration of bankruptcy for four-quadrant biopsies in Barrett's esophagus? In: *Clin Gastroenterol Hepatol* 7 (6), S. 610–612.
- 128 Pech O; Gossner L; Manner H; May A; Rabenstein T; Behrens A et al. (2007): Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. In: *Endoscopy* 39 (7), S. 588–593.
- 129 Penagini, R.; Carmagnola, S.; Cantu, P. (2002): Review article: gastro-oesophageal reflux disease - pathophysiological issues of clinical relevance. In: *Aliment Pharmacol Ther* 16 (suppl. 4), S. 65–71.
- 130 Peters, F. T.M.; Ganesh, S.; Kuipers, E. J.; et al. (2000): Effect of elimination of acid reflux on epithelial cell proliferative activity of Barrett esophagus. In: *Scand J Gastroenterol* 12, S. 1239–1244.
- 131 Playford, R. J. (2006): New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. In: *Gut* 55, S. 442.
- 132 Pohl, H.; Welch, H. G. (2005): The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. In: *J Natl Cancer Inst* 92 (2), S. 142–146.
- 133 Pohl, H.; Aschenbeck, J.; Drossel, R.; Schröder, A.; et al. (2008): Endoscopy in Barrett's oesophagus: adherence to standards and neoplasia detection in the community practice versus hospital setting. In: *J Intern Med* 264 (4), S. 370-378.

- 134 Pohl, H.; Sonnenberg, A.; Strobel, S.; Eckardt, A.; Rösch, T. (2009): Endoscopic versus surgical therapy for early cancer in Barrett's esophagus: a decision analysis. In: *Gastrointest Endosc* 70(4), S. 623-631.
- 135 Pohle, T.; Domschke, W. (2006): *Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) - Barrett-Ösophagus*. 2nd. UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen: UNI-MED.
- 136 Polymeros, D.; Triantafyllou, K.; Tzathas, C.; et al. (2007): Accuracy of measurements of the length of esophageal lesions: an experimental study. In: *Endoscopy* 39, S. 948–951.
- 137 Prach AT; MacDonald TA; Hopwood DA; Johnston DA (1997): Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm, or epidemiology? In: *Lancet* 350 (9082), S. 933.
- 138 Provenzale, D.; Schmitt, C.; Wong, J. B. (1999): Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. In: *Am J Gastroenterol* 94, S. 2043–2053.
- 139 Reid, B. J.; Levine, D. S.; Longton, G.; and et al. (2000): Predictors of Progression to Cancer in Barrett's Esophagus: Baseline Histology and Flow Cytometry Identify Low- and High-Risk Patient Subsets. In: *Am J Gastroenterol* 95 (7), S. 1669–1676.
- 140 Reid, B.J.; Blount, P.L.; Feng, Z.; et al. (2000): Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. In: *Am J Gastroenterol* 95, S. 3089-3096.
- 141 Reid, B. J.; Weinstein, W. M.; Lewin, K. J.; et al. (1988): Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. In: *Gastroenterology* 94, S. 81–90.
- 142 Rex, D. K.; Cummings, O. W.; Shaw, M.; et al. (2003): Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. In: *Gastroenterology* 125, S. 1670–1677.
- 143 Richter JE; Castell DO (1981): Drugs, foods, and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. In: *Med Clin North Am* 65 (6), S. 1223–1234.
- 144 Riddell, R. H. (2005): The Genesis of Barrett Esophagus: Has a Histologic Transition From Gastroesophageal Reflux Disease–Damaged Epithelium to Columnar Metaplasia Ever Been Seen in Humans? In: *Arch Pathol Lab Med* 129, S. 164–169.
- 145 Ries, L. A.G.; Eisner, M. P.; Kosary, C. L.; et al. (2000): SEER cancer statistics review.

- 146 Riphaut A; Wehrmann T; Weber B; Arnold J; Beilenhoff U; Bitter H et al. (2008): S3-Leitlinie "Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie" 2008 (AWMF-Register-Nr. 021 / 014). In: *Z Gastroenterol* 46 (11), S. 1298–1330.
- 147 Roche Lexikon Medizin (2003): Urban & Fischer, 5. Auflage Ronkainen, J.; Aro, P.; Storskrubb, T.; and et al. (2005): Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. In: *Gastroenterology* 129 (6), S. 1825–1831.
- 148 Ronkainen, J.; Aro, P.; Storskrubb, T.; Johansson, S. E.; Lind, T.; Bolling-Sternevald, E. et al. (2005): High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. In: *Scand J Gastroenterol* 40 (3), S. 275–285.
- 149 Rösch, T. (1995): Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. In: *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5, S. 537–547.
- 150 Sampliner, R. E. (2002): Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. In: *Am J Gastroenterol* 97, S. 1888–1895.
- 151 Sampliner, R. E. (2005): AGA Perspectives Feature Article - Endoscopic Screening for Barrett's Esophagus: An 'Endo-sapiens' View of the Haystack.
- 152 Savary, M.; Miller, G. (1977): *L'oesophage. Manuel et atlas d'endoscopie*. Soleure: Garsmann AB.
- 153 Sayana, H.; Wani, S.; Sharma, P. (2007): Esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. In: *Minerva Gastroenterol Dietol* 53 (2), S. 157–169.
- 154 Schnell, T. G.; Sontag, S. J.; Chejfec, G. (2001): Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. In: *Gastroenterology* 120, S. 1607–1619.
- 155 Seefeld, U.; Krejs, G. J.; Siebenmann, R. E.; Blum, A. L. (1977): Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. In: *AM J Dig Dis* 22, S. 956–964.
- 156 Shaheen, N. J. (2005): Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. In: *Gastroenterology* 128 (6), S. 1554–1566.
- 157 Shaheen, N. J. (2005): AGA Perspectives Feature Article - Too Large a Haystack, Too Few Needles.
- 158 Shaheen, N. J.; Crosby, M. A.; Bozymski, E. M.; and et al. (2000): Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? In: *Gastroenterology* 119, S. 333–338.

- 159 Shaheen, N. J.; Sharma, P.; Overholt, B. F.; and et al. (2009): Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. In: *N Engl J Med* 360 (22), S. 2277–2288.
- 160 Shaheen, N.J.; Richter, J.E. (2009): Barrett's oesophagus. In: *Lancet* 373(9666), S. 850-861. Sharma, P.; Topalovski, M.; Mayo, M.S.; et al. (2001): Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 54, S. 289-293.
- 161 Sharma, P. (2001): Barrett's Esophagus: From Process to Outcomes. In: *Am J Gastroenterol* 96 (3), S. 624–626.
- 162 Sharma, P.; Falk, G. W.; Weston, A. P.; Reker D; et al. (2006): Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. In: *Clin Gastroenterol Hepatol* 4, S. 366–572.
- 163 Sharma, P.; McQuaid, K.; Dent, J. (2004): A Critical Review of the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: The AGA Chicago Workshop. In: *Gastroenterology* 127 (1), S. 310–330.
- 164 Sharma P: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M criteria.
- 165 Sharma P; Dent J; Armstrong D; Bergman JJ; Gossner L; Hoshihara Y et al. (2006): The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. In: *Gastroenterology* 131 (5), S. 1392–1399.
- 166 Shearer, C. J.; Going, J. J.; Neilson, L. J.; and et al. (2007): Modified Classification for adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. In: *Anz J. Surg.* 77 (7), S. 544–549.
- 167 Smith, Wally R. (2000): Evidence for the Effectiveness of Techniques To Change Physician Behavior\*. In: *Chest* 118 (2 suppl), S. 8S-17S. Online verfügbar unter [http://chestjournal.chestpubs.org/content/118/2\\_suppl/8S.abstract](http://chestjournal.chestpubs.org/content/118/2_suppl/8S.abstract).
- 168 Souza, R. F.; Shewmake, K.; Terada, L. S.; Spechler, S. J. (2002): Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. In: *Gastroenterology* 122, S. 299–307.
- 169 Spechler, S. J. (2000): Barrett's Esophagus: An Overrated Cancer Risk Factor. In: *Gastroenterology* 119 (2), S. 587–589.
- 170 Spechler, S. J.; Barr, H. (2004): Review article: screening and surveillance of Barrett's oesophagus: what is a cost-effective framework? In: *Aliment Pharmacol Ther* 19 (Suppl. 1), S. 49–53.

- 171 Spechler, S. J.; Goyal, R. K. (1986): Barrett's esophagus. In: *N Engl J Med* 315, S. 362–371.
- 172 Spechler, S. J.; Robbins, A. H.; Rubins, H. B.; et al. (1984): Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? In: *Gastroenterology* 87, S. 927–933.
- 173 Spechler SJ (1996): Barrett's esophagus. In: *Semin Gastrointest Dis* 7 (2), S. 51–60.
- 174 Stein, H. J.; Siewart, JR (1993): Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. In: *Dysphagia* 8, S. 276–288.
- 175 Talley, N. J.; Fock, K. M.; Moayyedi, P. (2008): Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. In: *Am J Gastroenterol* 103 (3), S. 510–514.
- 176 Tilestone, W. (1906): Peptic ulcer of the esophagus. In: *Am J Med Sci* 132, S. 240–265.
- 177 Tillotson, G. S. (2000): Implementation and Physician Behavior Change. An Industry Perspective. In: *Chest* 118 (90020), S. 59S.
- 178 Tio, T. L.; et al. (1989): Preoperative TNM classification of gastric carcinoma by endosonography in comparison with the pathological TNM system: a prospective study of 72 cases. In: *Hepatogastroenterology* 36, S. 51–56.
- 179 Trudgill, N. J.; Suvarna, S. K.; Kapur, K. C.; Riley, S. A. (1997): Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. In: *Gut* 41, S. 585–589.
- 180 Tytgat, G. N. (2002): Review article: treatment of mild and severe cases of GERD. In: *Aliment Pharmacol Ther* 16 (suppl. 4), S. 73–78.
- 181 Umansky, M.; Yasui, W.; Hallak, A.; et al. (2001): Proton pump inhibitors reduce cell cycle abnormalities in Barrett's esophagus. In: *Oncogene* 20, S. 7987-7891.
- 182 Vakil N; van Zanten SV; Kahrilas P; Dent J; Jones R (2007): The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. Die Montreal-Definition und -Klassifikation der gastroesophagealen Refluxkrankheit: Ein globales evidenzbasiertes Konsensus-Papier. In: *Z Gastroenterol* 45 (11), S. 1125–1140.

- 183 van Blankenstein M; Looman CW; Johnston BJ; Caygill CP (2005): Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. In: *Am J Gastroenterol* 100 (3), S. 568–576.
- 184 van der Burgh, A.; Dees, J.; Hop, W.; et al. (1996): Esophageal cancer is an uncommon death in patients with Barrett's esophagus. In: *Gut* 39, S. 5–8.
- 185 van der Veen, A. H.; Dees, J.; Blankensteijn, J. D.; van Blankenstein, M. (1989): Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. In: *Gut* 30, S. 14–18.
- 186 van Sandick, J. W.; Bartelsman, J. F.; van Lanschot, J. J.; et al. (2000): Surveillance of Barrett's oesophagus: physicians' practices and review of current guidelines. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, S. 111–117.
- 187 van Soest, E. M.; Dieleman, J. P.; Siersema, P. D.; Sturkenboom, M. C.; Kuipers, E. J. (2005): Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. In: *Gut* 54 (8), S. 1062–1066.
- 188 Venables, T. L.; Newland, R. D.; Patel, A. C.; Hole, J.; Wilcock, C.; Turbitt, M. L. (1997): Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. In: *Scand J Gastroenterol* 32 (10), S. 965–973.
- 189 Wang, W. H.; Huang, J. Q.; Zheng, G. F.; Wong, W. M.; Lam, S. K.; Karlberg, J. et al. (2005): Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. In: *Arch Intern Med* 165 (11), S. 1222–1228.
- 190 Waring, J. P. (2001): Nonerosive reflux disease. In: *Semin Gastrointest Dis* 12 (1), S. 33–37.
- 191 Wassenaar EB; Oelschlager BK (2010): Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. In: *World J Gastroenterol* 16 (30), S. 3773–3779.
- 192 Weingarten, S. (2000): Translating Practice Guidelines Into Patient Care. Guidelines at the Bedside. In: *Chest* 118 (90020), S. 4.
- 193 Weston, A.P.; Badr, A.S.; Ruth, S.; et al. (1999): Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. In: *Am J Gastroenterol* 94, S. 3413–3419.
- 194 Winkelstein, A. (1935): Peptic esophagitis (a new clinical entity). In: *JAMA* 185, S. 906–909.

- 195 Wittekind, C.; Meyer, H.J. (2010): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim.
- 196 Wo, J.M.; Ray, M.B.; Mayfield-Stokes, S.; et al. (2001): Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: A preliminary study. In: *Gastrointest Endosc* 54, S. 294-301.
- 197 Woolf, Steven H.; Grol, Richard; Hutchinson, Allen; Eccles, Martin; Grimshaw, Jeremy (1999): Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. In: *BMJ* 318 (7182), S. 527–530. Online verfügbar unter <http://www.bmj.com/content/318/7182/527.short>.
- 198 Wu, T. T.; Watanabe, T.; Heitmiller, R.; Zahurak, M.; et al. (1998): Genetic Alterations in Barrett Esophagus and Adenocarcinomas of the Esophagus and Esophagogastric Junction Region. In: *Am J Pathol* 153 (1), S. 287–294.
- 199 Yaghoobi, M.; Farrokhyar, F.; Yuan, Y.; Hunt, R. H. (2010): Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. In: *Am J Gastroenterol* 105 (5), S. 1007–1013.
- 200 Yantiss RK (2010): Diagnostic challenges in the pathologic evaluation of Barrett esophagus. In: *Arch Pathol Lab Med* 134 (11), S. 1589–1600.
- 201 Zaninotto, G.; Cassaro, M.; Pennelli, G.; and et al. (2005): Barrett's epithelium after antireflux surgery. In: *J Gastrointest Surg* 9, S. 1253–1261.



## **Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Bertram Wiedenmann, meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Thomas Rösch und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Heiko Pohl für die Möglichkeit an dieser Studie mitzuwirken. Dabei möchte ich mich insbesondere bei den beiden letztgenannten für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten herzlich bedanken. Ebenso gilt dies für ihre engagierte Unterstützung bei der Erstellung und Ausarbeitung dieser Arbeit und die geduldige Beratung hierbei.

Darüber hinaus möchte ich an dieser Stelle auch all den an diesem Projekt mittelbar und unmittelbar Beteiligten der Abteilung für interdisziplinäre Endoskopie der Charité, Campus Virchow-Klinikum, meinen Dank aussprechen.

Allen Ärzten und Angestellten der beteiligten klinischen und ambulanten Einrichtungen danke ich für ihr großes Engagement und Unterstützung bei der Bereitstellung und Erhebung der jeweiligen Daten, ohne die dieses Projekt sonst nicht möglich gewesen wäre.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Selbständigkeitserklärung

„Ich, Nicco Krezdorn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Häufigkeit des Barrett-Ösophagus mit und ohne Neoplasien - eine Querschnitts-Untersuchung in Berliner Praxen und Kliniken* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum      Unterschrift