

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikums Dresden und
der Gastroenterologischen Fachpraxis Dr. E. Bästlein Köln

"Minimale nicht-erosive endoskopische Läsionen in der Diagnostik der Endoskopie- negativen Refluxkrankheit des Ösophagus"

D i s s e r t a t i o n
zum Erwerb eines Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubert Leick
aus
Worms
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. R. Hatz

Prof. Dr. med. W. Heldwein

Prof. Dr. med. A. Wagner

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2006

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Historische Aspekte	6
1.2. Heutiger Stand	6
1.3. Epidemiologie der Refluxkrankheit	9
1.4. Symptomatik der Refluxkrankheit	10
1.4.1. Definition der Refluxkrankheit	11
1.5. Pathogenese der Refluxkrankheit	11
1.5.1. Pathologisch anatomische Faktoren	12
1.5.2. Funktionelle Faktoren	12
1.5.3. Genetische Faktoren	14
1.5.4. <i>Helicobacter pylori</i>	14
1.6. Endoskopische Klassifikationen der Refluxkrankheit	15
1.6.1. Savary-Miller-Klassifikation	15
1.6.2. MUSE-Klassifikation	16
1.6.3. Los Angeles-Klassifikation	17
1.7. Komplikationen der Refluxkrankheit	17
1.8. Endoskopisch bioptische Diagnostik der Refluxkrankheit	20
2. Fragestellung	22
2.1. Hauptfragestellung	22
2.2. Nebenfragestellungen	22
3. Methode und Patienten	23
3.1. Patientenkollektiv	23
3.1.1. Einschlusskriterien	23
3.1.2. Ausschlusskriterien	23
3.2. Endoskopische Untersuchungen	25

3.3.	Klassifikationen der Refluxösophagitis	27
3.3.1.	Los-Angeles-Klassifikation	27
3.3.2.	Minimale nicht-erosive Veränderungen	27
3.4.	Histologische Untersuchung	28
3.5.	Statistische Auswertung	29
4.	Ergebnisse	30
4.1.	Patientenkollektiv	30
4.2.	Endoskopische Befunde	32
4.2.1.	Symptome und endoskopischer Befund	39
4.3.	Histologischer Nachweis der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie	40
4.3.1.	Endoskopischer Befund und Histologie	40
4.3.2.	Nachweis von Barrettepithel	43
5.	Diskussion	44
6.	Zusammenfassung	51
7.	Literaturverzeichnis	53
8.	Abbildungsverzeichnis	59
9.	Danksagung	60
10.	Lebenslauf	61

Abkürzungen

BE	B arrett E sophagus
GERD	G astro- e sophageal r eflux d isease
EN-GERD	E ndoscopy n egative g astro- e sophageal r eflux d isease Synonym zu NERD
ENRD	E ndoscopy n egative r eflux d isease
HP	H elicobacter p ylori
LQ	L ebens q ualität
NERD	N on- e rosive r eflux d isease Synonym zu ENRD
PPI	P rotonen p umpen i nhibitor

1. Einleitung

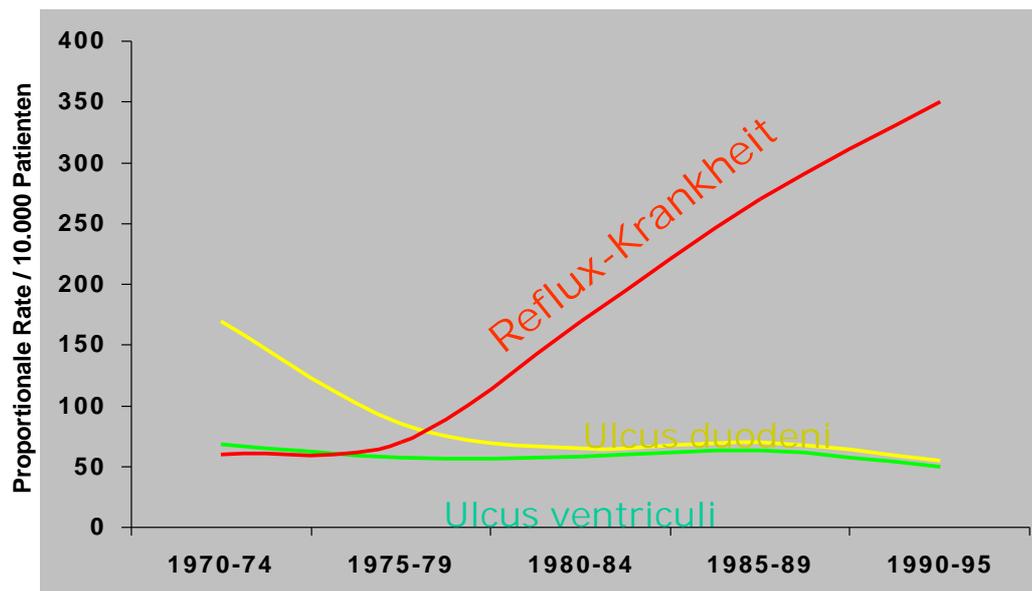
1.1. Historische Aspekte

Bereits im Jahre 1839 beschrieb Karl Freiherr von Rokitansky peptische Läsionen im distalen Ösophagus und vermutete einen Zusammenhang mit dem Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre (6). Weitere Arbeiten von W. Tilestone aus dem Jahre 1906 (65) und R. Allison von 1953 (2) folgten. Norman Barret erinnert in seiner Publikation (6) auch an frühere Arbeiten durch Albers ebenfalls aus dem Jahre 1839 über Ösophagus- und Magenläsionen. Tilestone berichtet ferner (65) unter anderen über postmortem beobachtete Zusammenhänge von peptischen Läsionen im Ösophagus mit der Karzinomentstehung.

1.2. Heutiger Stand

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit (= GERD = gastro esophageal reflux disease) ist nach Rückgang der Helicobacter pylori assoziierten peptischen Ulkus-

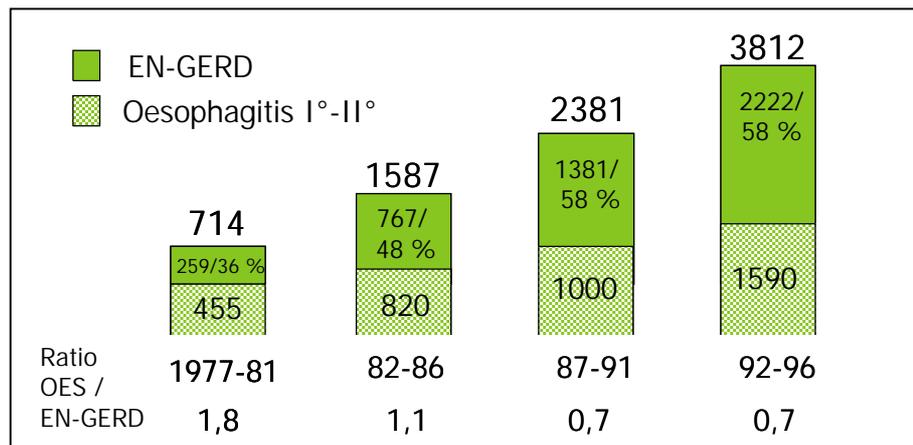
Abb. 1: Prävalenz von peptischen Ulzera als Folgeerkrankungen der Helicobacter pylori-Infektion und der Refluxösophagitis von 1970 - 1995



Die Graphik zeigt modifiziert nach HB El-Seraq und A. Sonnenberg (18) epidemiologische Daten aus den USA, die mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 10 Jahren auch exemplarisch für die Verhältnisse in Deutschland sind.

krankheit (siehe Abb. 1) die häufigste und wichtigste Erkrankung des oberen Verdauungstraktes geworden. Die Diagnostik und Graduierung der endoskopisch diagnostizierbaren Veränderungen ist schwierig und ist zudem beeinflusst von der unterschiedlichen Erfahrung verschiedener Untersucher. Die Zunahme der Diagnose GERD ist nicht nur bedingt durch die epidemiologisch erklärte tatsächliche Zunahme der Erkrankung sondern auch relativ durch die Verbesserung der endoskopischen Diagnostik, was allem in der überproportionalen Zunahme der leichten Stadien der Erkrankung zum Ausdruck kommt (siehe Abb. 2, Ref. 5). Die neueste Klassifikation zur Graduierung der endoskopischen Veränderungen der Refluxkrankheit wurde 1994 formuliert (3). Eines ihrer Ziele war die Verbesserung der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern. Während der Erarbeitung dieser Klassifikation wurden auch minimale nicht-erosive Veränderungen diskutiert. Aufgrund mangelnder Übereinstimmung zwischen den Experten der Arbeitsgruppe wurden diese minimalen nicht-erosiven Veränderungen nicht in die neue Klassifikation aufgenommen.

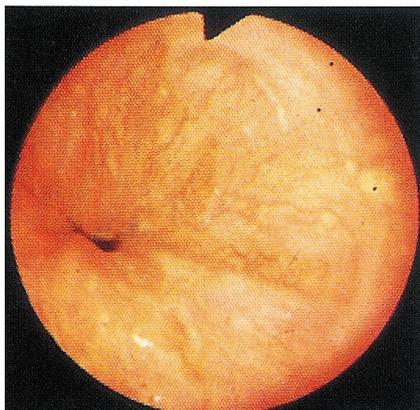
Abb. 2: Häufigkeitsentwicklung der Diagnose GERD und des Anteils nicht-erosiver Fälle von 1970 - 1995



Die Graphik zeigt die Entwicklung der Diagnose GERD am Beispiel von Rotherham einer englischen Grossstadt mit ca. 250000 Einwohnern. Auffällig ist insbesondere der sich verändernde Anteil der Patienten mit ‚endoskopie-negativer‘ Refluxkrankheit. (modifiziert nach Ref. 5). OES = erosive oesophagitis, EN-GERD = endoscopy negative gastroesophageal reflux disease.

Inzwischen sind 10 Jahre vergangen und die Qualität des endoskopischen Bildes hat sich weiter verbessert. Die Diagnose der nicht-erosiven Refluxkrankheit ist nach wie vor schwierig und hat vor allem aufgrund der zunehmenden Häufigkeit eine erhebliche ökonomische Bedeutung, da alle diese Patienten einer medikamentösen Therapie bedürfen. Aus diesen Gründen wurde in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie untersucht, inwieweit sich endoskopische Kriterien formulieren lassen, die die Diagnose einer nicht-erosiven oder endoskopie-negativen Refluxkrankheit erlauben. Als Referenz für die endoskopisch beobachteten Veränderungen dient die histologische Aufarbeitung und Auswertung von Biopsaten der Epithelgrenze. Die im Zusammenhang mit der nicht-erosiven Refluxkrankheit beschriebenen histologischen Veränderungen sind heute unter Experten zum Teil akzeptiert (9, 30, 31, 64, 67).

Abb. 3: Qualitative Entwicklung der Endoskopischen Bildgebung von 1988 bis 2003 – Aspekte des gastro-ösophagealen Epithelübergangs im distalen Ösophagus

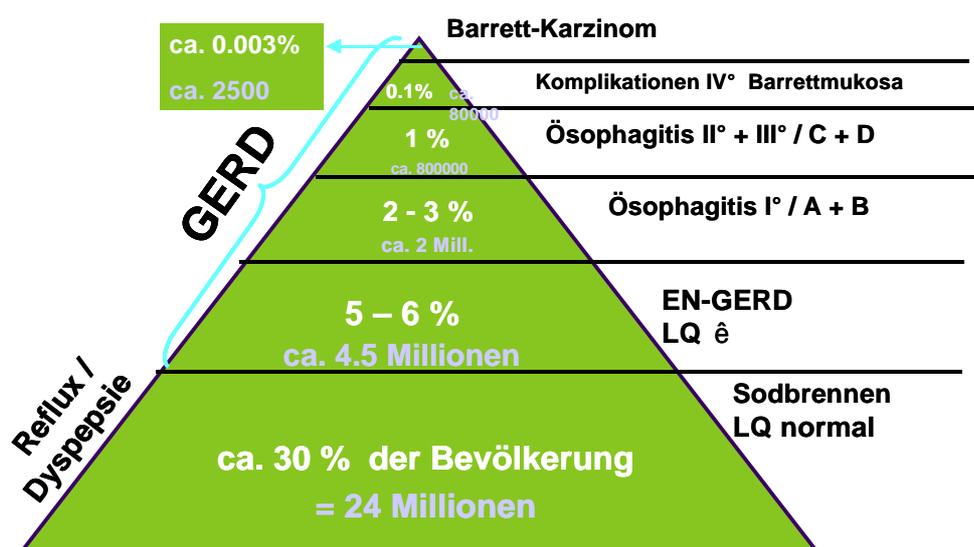


Die Abbildung zeigt im linken Teil eine Aufnahme der Epithelgrenze im distalen Ösophagus aufgenommen mit einem Olympus Fibergastroskop Q10 aus dem Jahr 1988 und rechts die Aufnahme des gleichen anatomischen Bezirks mit der neuesten Generation eines Videoendoskops (Pentax EG2970K) aus dem Jahr 2003 (Quelle beider Aufnahmen: Prof. Dr. E. Bayerdörffer).

1.3. Epidemiologie

In Deutschland leiden ca. 30 % der Bevölkerung unter gelegentlichem Sodbrennen, dem Leitsymptom der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit, was einer Bevölkerungszahl von ca. 24 Millionen Menschen entspricht. Da die Lebensqualität dieser Menschen nicht herabgesetzt ist, ist eine spezifische Therapie hier nicht erforderlich. Weitere ca. 5 – 6 % der Bevölkerung – das entspricht ca. 4.5 Millionen Menschen in Deutschland – leiden regelmässig unter Refluxsymptomen, weisen aber endoskopisch (noch) keine Läsionen auf, weshalb man hier von nicht-erosiver Refluxkrankheit spricht (Akronym: NERD = non erosive reflux disease oder ENRD = endoscopy negative reflux disease = Untergruppe der GERD = gastro-esophageal reflux disease). Ca. 2 – 3 % der Bevölkerung – entsprechen ca. 2 Millionen Menschen in Deutschland - leiden unter einer erosiven Refluxösophagitis im Stadium I nach der Savary-Miller-Klassifikation bzw. A & B entsprechend der neueren Los Angeles-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.6.1. & 1.6.3.). Etwa 1 % der Bevölkerung entwickelt ein fortgeschrittenes Stadium der erosiven Refluxkrankheit – Stadium II & III nach der Savary-Miller-Klassifikation bzw. C & D entsprechend der neueren Los Angeles-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.6.1. & 1.6.3.). Dies entspricht ca. 800000

Abb. 4: Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit



Die Prozentzahlen und die absoluten Zahlen zur Prävalenz der verschiedenen Stadien der Refluxkrankheit der Speiseröhre und des BE beziehen sich auf die deutsche Bevölkerung von 82 Millionen Menschen.

Menschen in Deutschland. Eine schwere Komplikation der GERD, wie die Barrett-Zylinderzell-Metaplasie entwickeln etwa 0.1 % der Bevölkerung, was ca. 80000 Menschen ausmacht (Hotz et al, Ref. 29). Auf der Grundlage dieser Präkanzerose entwickeln in Deutschland jährlich etwa 2500 Personen ein Adenokarzinom des Ösophagus oder das sog. 'Barrett-Karzinom' (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Daten für das Jahr 2000). Das Barrett-Karzinom ist derzeit zahlenmässig der am schnellsten zunehmende Tumor in den industrialisierten Ländern (37, 50, 52, 67).

Aufgrund dieses grossen Anteils der Bevölkerung, welcher mehr oder weniger unter den Symptomen der Refluxkrankheit leidet, kann man ähnlich wie in den USA von einer Volkskrankheit sprechen (67).

Es wird viel spekuliert, welche Ursachen die Zunahme der Refluxkrankheit in den letzten 3 Jahrzehnten habe könnte. Ein Grund wird sicher in der verbesserten Diagnostik durch technisch weiterentwickelte Endoskope sowie deren zunehmenden Einsatz liegen (3, 4). Mit der Video-Endoskopie hat sich die optische Auflösung des endoskopischen Bildes signifikant gegenüber der Fiber-Endoskopie verbessert (siehe Abbildung 1), die heute immer seltener eingesetzt wird.

Ein weiterer Grund für die zunehmende Diagnostik vor allem niedriger Krankheitsstadien (5) kann neben dem zunehmenden Interesse für das Krankheitsbild auch die verbesserte Ausbildung im endoskopischen Bereich sein (52).

1.4. Symptomatik der Refluxkrankheit

Das Leitsymptom der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ist das Sodbrennen. Weitere Symptome können retro-sternale Schmerzen (nicht kardialer Thoraxschmerz), saures Aufstossen, Dysphagie und Odynophagie, pharyngeales Brennen und substernale Schmerzen im Epigastrium sein. Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit kann auch, was weniger bekannt ist, Symptome am Respirationstrakt auslösen, wie chronische Heiserkeit, chronischer, nicht produktiver Husten, Globusgefühl und sie kann das Asthma bronchiale triggern bzw. aggravieren (67). Ferner ist die Entstehung von Zahnschäden durch das saure Refluat möglich. Das relative Risiko bei Vorliegen einer GERD für das Auftreten einer assoziierten Atemwegserkrankung liegt für die Laryngitis bei 2.0, für das Globusgefühl bei 1.5 und für das reflux-getriggerte bzw. assoziierte Asthma 1.2 – 1.6 (16, 67). Bei Patienten

mit nicht kardialen Thoraxschmerz – definiert als Angina pectoris bei unauffälligem Belastungs-EKG und Normalbefund der Koronarangiographie – findet man in 67 % der Fälle einen pathologischen gastro-ösophagealen Reflux und eine Symptombesserung unter Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei 78 % der Betroffenen (8, 67).

1.4.1. Definition der Refluxkrankheit

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist definiert als Auftreten ösophagealer oder extra-ösophagealer Symptome mit Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die endoskopie-negative Refluxkrankheit (NERD) ist definiert als Auftreten oben genannter Symptomatik bei endoskopischem Ausschluss erosiver Veränderungen oder Barrett-Mukosa in der distalen Speiseröhre (67).

1.5. Pathogenese der Refluxkrankheit

Ein kurzzeitiger Rückfluss von Säure in die Speiseröhre ist physiologisch. Eine exakte Messung des gastro-ösophagealen Reflux ist durch die 24h-pH-Metrie im distalen Ösophagus möglich. Dabei wird ermittelt wie hoch der prozentuale Anteil der Zeit – die sog. Fraktionszeit - während der 24h-igen Messperiode ist, in der der pH-Wert im distalen Ösophagus unter 4 fällt. Dabei wird eine Fraktionszeit bis zu 6 % als Normalbefund eingestuft. Die nicht-erosive Refluxkrankheit weist Fraktionszeiten im Bereich von ca. 6 – 15 % auf (23, 24). Wird die Fraktionszeit länger, steigt die Wahrscheinlichkeit erosiver Läsionen im Bereich des gastro-ösophagealen Schleimhautübergangs. Die pathogenetischen Faktoren, die einen vermehrten gastro-ösophagealen Reflux bedingen, sind:

- è Die Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters (29, 67),
- è Ein erhöhter intraabdomineller Druck (Übergewicht oder Gravidität) (38, 71),
- è Vermehrte transiente Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters (22),
- è Magenausgangsstenose bei Ulcus duodeni-Leiden mit Rückstau von Mageninhalt in die Speiseröhre,
- è Verminderte oder gestörte Peristaltik des Ösophagus die zu verminderter Clearance führt (22),
- è Vermehrter duodeno-gastro-ösophagealer, galliger Reflux (12),

è Verminderte Resistenz der Ösophagusmukosa (65).

Zu unterscheiden von der verminderten Resistenz des Plattenepithels des distalen Ösophagus gegenüber den einwirkenden aggressiven Faktoren wie der Magensäure ist die vermehrte Sensitivität bzw. Hyperreagibilität des Ösophagus (53).

Die Refluxlaryngitis und die Refluxbronchitis mit asthmoiden Symptomen kann durch Reflux bis in den oberen Ösophagus mit Überlauf in den Kehlkopfbereich und in die Luftröhre entstehen. Die asthmoiden Symptome und die Anfälle trockenen Reizhustens werden ausser durch direkten Kontakt durch nervale Reflexbögen zwischen unterem Ösophagus und der Bronchialmuskulatur ausgelöst (67).

1.5.1. Pathologisch-anatomische Faktoren der Refluxkrankheit

Die Hiatushernie gilt als wichtigster pathologisch-anatomischer Faktor in der Pathogenese der Refluxkrankheit der Speiseröhre, der auch leicht in der Routinediagnostik identifiziert werden kann. Der Wirkmechanismus einer Hiatushernie hinsichtlich der Pathophysiologie der GERD ist nicht eindeutig belegt. So senkt eine grosse Hiatushernie den Druck im unteren Ösophagussphinkter, beeinträchtigt die Freiräume der Speiseröhre und kann auf diesem Wege zur Entstehung einer Refluxösophagitis beitragen. Cameron et al. (13) stellten fest, dass 96 % der 46 untersuchten Patienten mit BE eine Hiatushernie von 2 cm oder mehr aufwiesen; in der Kontrollgruppe mit 103 Patienten wurde bei 42 % eine Hiatushernie diagnostiziert; bei Patienten mit kurzen Barrett-Segmenten wurde bei 72 % von 18 Patienten eine Hiatushernie festgestellt. Wahrscheinlich tragen Hiatushernien zur Entwicklung des BE bei (13).

1.5.2. Funktionelle Faktoren

Die Inkompetenz des distalen Ösophagussphinkters lässt sich zwar manometrisch belegen, es ist aber lange nicht bei allen Refluxpatienten belegt, dass sie einen niedrigeren Druck als die Normalbevölkerung aufweisen. So kann es insbesondere auch zu einem Reflux kommen, wenn der Druck im unteren Ösophagussphinkter vorübergehend niedrig ist, wie dies im Liegen der Fall ist. Andererseits tritt ein Reflux vorrangig während einer vorübergehenden Erschlaffung des distalen Ösophagus-

sphinkters auf. Diese Erschlaffung ereignet sich unabhängig vom Basaldruck vor allem postprandial (61).

Die sogenannte Clearance des Ösophagus ist zur Neutralisation und Entfernung gastraler Refluxflüssigkeit aus dem Ösophagus erforderlich. Zu dieser Funktion tragen Speichel und die physiologische Peristaltik des Ösophagus bei. Der Schluckakt bewirkt physiologisch die Auslösung peristaltischer Wellen, durch welche Refluxflüssigkeit aus der Speiseröhre entfernt werden kann und somit intraösophageale Neutralität erreicht werden soll. Bei Vorliegen einer Ösophagitis ist häufig ein Teil der peristaltischen Wellen unwirksam, so dass in Folge eine Verstärkung der Ösophagitis und Heilungsverzögerung eintreten können.

Diskutiert wird auch eine Rolle der Zusammensetzung der Refluxflüssigkeit in der Pathogenese der Refluxösophagitis. Während die Rolle der Säure in ihrem Einfluss inzwischen als gesichert angesehen wird, ist der Einfluss des Gehalts an Galle aus dem fortgeleiteten duodeno-gastralen Reflux noch umstritten. Bezüglich einer semi-quantitativen Bewertung der Bedeutung der Magensäure hat sich der pH-Wert 4 als wichtige Marke heraus kristallisiert, da unterhalb dieses Wertes Pepsinogen verstärkt aktiviert wird und es in der Folge vermehrt zu peptischen Läsionen in der Speiseröhre kommt. Einen Einfluss auf die Motilität wird ferner dem Alter zugeschrieben (22).

Eine Rolle wird auch dem Mukus auf dem Epithel beigemessen. Er gilt als physiologische Barriere gegen die Schädigung des Epithels durch Refluxflüssigkeit. Ferner geht man davon aus, dass die Schleimhautabwehr im Ösophagus ebenso von der Mukosadurchblutung abhängt (67).

Ein weiterer Faktor, der sich indirekt auf die Entstehung eines pathologischen gastro-ösophagealen Reflux auswirken kann, ist eine Verzögerung der Magenentleerung. Diese wird in den allermeisten Fällen bedingt durch einen entzündlich oder narbig deformierten Bulbus duodeni bei chronischem Ulcus duodeni-Leiden. Ansonsten wird eine gestörte intestinale Motilität bei Diabetes mellitus diskutiert (67).

Als weiterer Faktor in der Genese der Reflux ist die intraabdominelle Drucksteigerung bei Gravidität akzeptiert. Die Rolle der Adipositas konnte dagegen in Studien nicht eindeutig belegt werden, auch hat die Gewichtsreduktion nicht zu einer Besserung der Refluxsymptomatik geführt. (38, 71).

1.5.3. Genetische Faktoren

Genetische Prädisposition wird von einigen Autoren widersprüchlich diskutiert (10, 19, 32). So fanden Jochem et al. (32) bei einer 6-köpfigen Familie endoskopisch bei allen Familienmitgliedern einen sogenannten Barrett-Ösophagus (= BE), 3 dieser Patienten entwickelten ein Adenokarzinom in der vorbeschriebenen Barrett-Mukosa. Die Autoren folgern einen autosomal dominanten Erbgang, da in dieser Familie 3 aufeinanderfolgende Generationen betroffen waren. In einer weiteren, 7-köpfigen Familie waren alle 7 Familienmitglieder an einem BE erkrankt, in der Folge trat bei 2 dieser Familienmitglieder ein Adenokarzinom des Ösophagus auf (19).

1.5.4. *Helicobacter pylori*

Die Prävalenz von *Helicobacter pylori* (HP) bei Patienten mit GERD unterscheidet sich nicht von der übrigen Bevölkerung (27, 43). Eine Assoziation von HP mit der Refluxkrankheit wird nicht angenommen (43). Allerdings wird derzeit diskutiert, ob eine Eradikationstherapie der HP-Infektion zur Auslösung bzw. Verschlimmerung einer Refluxkrankheit führen kann (36, 43, 57). Verschiedene Arbeiten berichten, dass bei durchschnittlich 40% aller Patienten mit GERD eine HP-Infektion mit einer Variabilität der Infektion zwischen 16% und 88% nachgewiesen werden (43). Jedoch gibt es heute auch einen Bericht, der nach HP-Eradikation über ein verlängertes Intervall bis zum Rezidiv der Refluxösophagitis berichtet (57). Angestossen wurde die Diskussion durch die Arbeit von Labenz et al., die nach Eradikation von HP wegen peptischer Ulkuskrankheit in 13% eine neu entwickelte Refluxösophagitis beobachten konnten (36). Autoren wie Weston et al. (neu) schliessen aus eigenen Untersuchungen, dass hochgradige Barrett-Dysplasien und Adenokarzinome des distalen Ösophagus bei Patienten ohne HP-Infektion signifikant häufiger sind und vertreten den Standpunkt, dass HP einen Schutzeffekt gegen die Entwicklung eines Barrett-Karzinoms darstellt. Ähnliche Schlussfolgerungen findet man in Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Fallone (20), welche bei Patienten mit erfolgreicher Eradikation der HP-Infektion häufiger neue Refluxsymptome oder endoskopisch diagnostizierte Ösophagitis fand als bei Patienten mit erfolgloser Eradikationstherapie von HP. Andererseits wird von der niederländischen Arbeitsgruppe um Kuipers und Klinkenberg-Knol berichtet, dass eine permanente Dauertherapie mit PPI wegen einer Refluxkrankheit zu einer Zunahme der Atrophie

im Magencorpus führt und damit das konsekutive Risiko einer Magenkarzinomentwicklung erhöht (43, 51).

1.6. Endoskopische Klassifikationen der Refluxkrankheit

1.6.1. Savary-Miller-Klassifikation

Bei einem Teil der Patienten mit GERD ist eine Refluxösophagitis endoskopisch nachweisbar, diese ist durch pathologische Mukosaläsionen in der Speiseröhre definiert. Auch heute ist die Klassifikation nach Savary und Miller noch die meist verwandte Klassifikation zur Beschreibung des Schweregrades der Ösophagitis bei einer GERD (55). Man unterscheidet nach Savary und Miller (siehe Tab. 1):

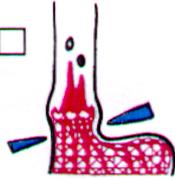
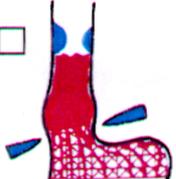
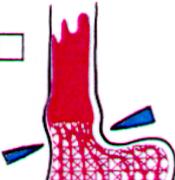
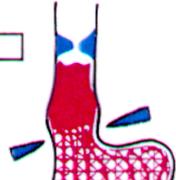
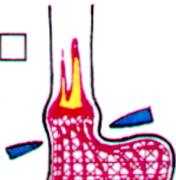
Tabelle 1: Graduierung der Refluxösophagitis nach Savary und Miller:

Grad	
0	Keine refluxbedingten Schäden; normale Schleimhaut mit feinmaschigem Gefässnetz (Abbildung 7a – Seite 18, aufgenommen mit Pentax Videogastroskop EG3130, Quelle Prof. E. Bayerdörffer)
I	Isolierte, erosive Epitheldefekte im Pattenepithel nahe der Epithelgrenze (Z-Linie)(Abb. 7b, Seite 19)
II	Längsgestellte, nach proximal sich ausbreitende Erosionen mit und ohne Fibrinbelag (Abb. 7c, Seite 19)
III	Konfluierende Läsionen mit longitudinaler und ringförmiger Ausbreitung im Ösophagus
IV	Komplikationen der Refluxkrankheit: Ulkus, peptische Stenose Zylinderepithelmetaplasie (siehe Abb. 8, Seite 20)

1.6.2. MUSE-Klassifikation

Die MUSE-Klassifikation (4, Abbildung 5) beurteilt als wesentlichen Unterschied zu allen anderen Klassifikationen der Refluxösophagitis auch graduell den Schweregrad der Metaplasie von M0 = fehlend, über M1 = geringfügig mit dem Auftreten von metaplastischen Inseln, bis M2 = schwer mit zirkumferentiell auftretenden Metaplasien.

Abb. 5: MUSE-Klassifikation nach Armstrong et al. (4)

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

Die MUSE-Klassifikation ist die intellektuell am weitesten entwickelte Klassifikation der Refluxkrankheit und sie ist die einzige, die eine vom Stadium der akuten Erosionen unabhängige Bewertung des Barrettepithels erlaubt (4).

Ferner wird das Vorhandensein eines Ulkus unter den erosiven Defekten beurteilt. Das Fehlen eines Ulkus ist als Stadium U0 definiert, bei Nachweis von einem Ulkus erfolgt Einteilung in das Stadium U1, bei 2 und mehreren Ulzera oder konfluierender Ulzeration wird das Stadium U2 erreicht.

Bei fehlender Striktur erfolgt Einteilung in das Stadium S0, ist eine geringfügige Striktur vorhanden, die aber die Passage mit einem Standardfiberendoskop mit ca. 9 mm Durchmesser noch erlaubt, ist der Schweregrad der Striktur S1 erreicht, im Stadium S2 ist eine Stenose von ≤ 9 mm mit einem Standardfiberendoskop nicht mehr passierbar.

Beim fehlenden Nachweis von Erosionen spricht man vom Stadium E0, im Stadium E1 sind nur auf den Faltenkämmen Erosionen zu finden. Konfluierende Erosionen, die auch in den Faltentälern auftreten, werden mit dem Stadium E2 beschrieben. Es erfolgt zusätzlich die Berücksichtigung, ob eine Hiatushernie vorhanden ist (4).

1.6.3. Los Angeles-Klassifikation

Die Los Angeles-Klassifikation wurde anlässlich gastroenterologischen Weltkongress 1994 in Los Angeles formuliert und ist die neueste Klassifikation, die heute zunehmend verwandt wird, insbesondere in wissenschaftlichen Studien. Sie kommt auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie zum Einsatz und wird ausführlich im Abschnitt Methoden unter Punkt 3.3.1. beschrieben (3, 42).

1.7. Komplikationen der Refluxkrankheit

Die mit Abstand wichtigste und heute auch häufigste Komplikation der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ist die Entwicklung von Barrett-Epithel. Etwa zeitgleich wurde diese pathologische Veränderung von Norman Ruppert Barrett aus London und einer französischen Arbeitsgruppe aus Paris beschrieben (7, 41). Dabei ist nicht abschliessend geklärt, ob sich Barrett-Epithel ausschliesslich als Folge eines pathologischen gastro-ösophagealen Reflux entwickelt, oder ob es auch eine Entwicklung von Barrett-Epithel ohne pathologischen Reflux gibt. Gesichert ist eine

Abb. 6: Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis

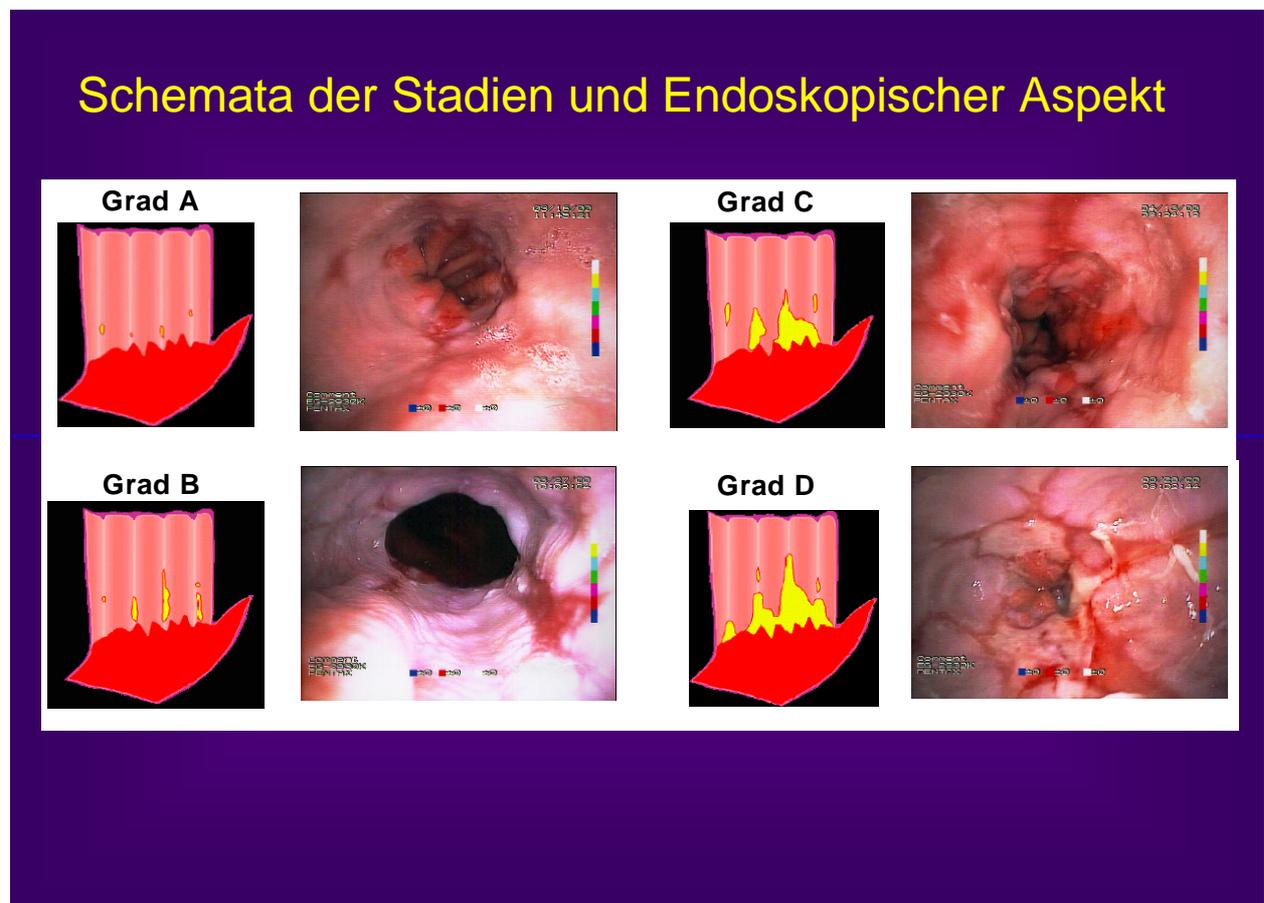


Abb. 7: Endoskopische Aspekte der Refluxösophagitis



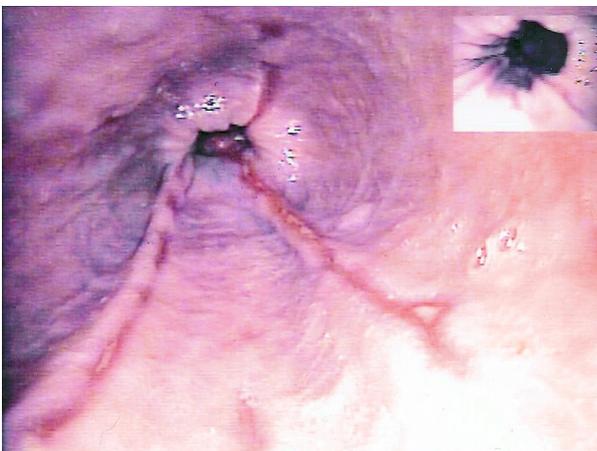
Abbildung 7a zeigt einen endoskopischen Normalbefund der Epithelgrenze im distalen Ösophagus. Die kleinen Unregelmäßigkeiten des Verlaufs der Z-Linie und die kleinen Zylinderepithelinseln werden aufgrund ihrer spezifischen Form als Variante der Norm interpretiert.

Abb. 7: Endoskopische Aspekte der Refluxösophagitis

b)



c)



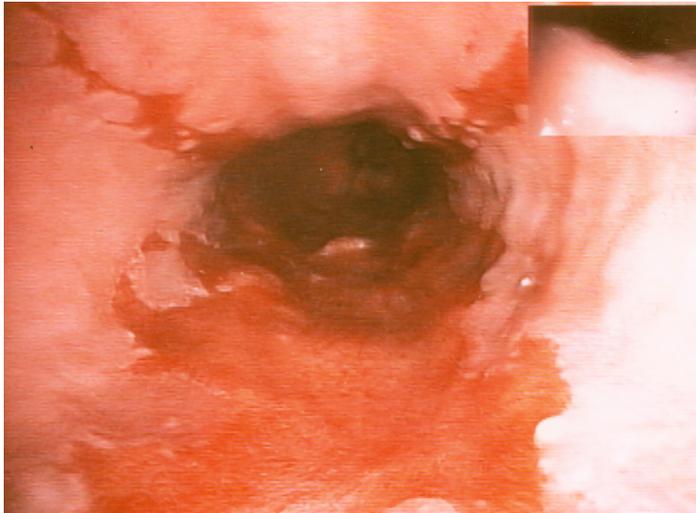
Der in Abbildung 7b gezeigte endoskopische Befund entspricht dem Stadium A der Los Angeles Klassifikation bzw. dem Stadium I nach Savary Miller und dem Stadium $M_0U_0S_0E_1$ der MUSE-Klassifikation.

Abbildung 7c zeigt ein Stadium B der der Los Angeles Klassifikation, ein Stadium II nach Savary Miller und ein Stadium $M_0U_0S_0E_1$ der MUSE-Klassifikation.

genetische Komponente in der Genese von Barrett-Epithel, wie man aus Zwillingsstudien erfahren hat (19, 32). Gesichert ist jedoch auch, dass es sich bei Barrett-Epithel um eine Präkanzerose handelt, die zu einem Adenokarzinom des Ösophagus fortschreiten kann (37, 50, 52, 54, 59).

Weitere mögliche Komplikationen sind die Entwicklung einer Striktur oder Stenose sowie die Entwicklung eines Ulkus in der Speiseröhre mit konsekutiver Blutung daraus. Die beiden letztgenannten Komplikationen sind allerdings im Zeitalter der medikamentösen Säuresektionshemmung selten geworden (12).

Abb. 8: Komplikation der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit



Diese endoskopische Aufnahme zeigt einen ausgeprägten Befund von Barrettepithel im distalen Ösophagus. Die Cardia ist in der Ferne erkennbar, d.h. der Befund einer Zylinderzellmetaplasie erstreckt sich über eine Länge von ca. 6 cm bei diesem Patienten. Bei ausgeprägten Befunden wie diesem lässt sich bereits anhand des endoskopischen Eindrucks mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit sagen, dass es sich um Barrettepithel handelt, während bei geringer ausgedehnten Befunden in der Regel der histologische Befund abgewartet werden muss.

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

1.8. Endoskopisch-bioptische Diagnostik der Refluxkrankheit

Im Rahmen der zunehmenden Verbreitung der endoskopischen Diagnostik wurden auch zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen zur Refluxkrankheit durchgeführt. Diese haben unter anderem gezeigt, dass zwischen dem Schweregrad der Symptome, die von den Patienten angegeben werden und dem Nachweis als auch dem Schweregrad der endoskopisch nachweisbaren Läsionen keine Korrelation besteht (29, 67). Ferner hat der zunehmende Einsatz der Endoskopie in Verbindung mit der sich ständig verbessernden Technik dazu geführt, dass heute ca. 60 % der Patienten mit Refluxsymptomen als NERD-Patienten eingestuft werden (5, 67). Weiterhin haben Follow-up Studien gezeigt, dass die allermeisten GERD-Patienten in dem initial diagnostizierten Stadium der Refluxkrankheit verbleiben und dass eine allgemeine Progression, so wie man früher angenommen hat, nicht statt findet (5, 67). Aufgrund der o.g. Erkenntnisse und der fehlenden Korrelation zwischen Beschwerdesymptomatik und endoskopisch nachweisbaren Läsionen wird heute die

sogenannte Indexendoskopie gefordert, die möglichst jedem Patienten mit Refluxsymptomatik zuteil werden sollte. Im Gegenzug kann auf die früher häufig durchgeführten endoskopischen Kontrollen weitgehend verzichtet werden, sie sind aus heutiger Sicht nur bei fortgeschrittenen Stadien einer Refluxösophagitis erforderlich (Stadium C & D der Los Angeles Klassifikation oder Stadien II und III der Savary-Miller Klassifikation). Bei der endoskopischen Kontrolle dieser schweren Stadien einer Refluxösophagitis geht es nicht vordergründig um die Frage der Heilung der Läsionen sondern vor allem um die Frage, ob sich Barrettepithel als mögliche Folge und Komplikation entwickelt hat (67). Ferner sind endoskopisch-biopsische Kontrollen bei bereits bekanntem Barrettepithel nach der klassischen Definition von mindestens 3 cm Längenausdehnung im distalen Ösophagus entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechsel alle 2 –3 Jahre durchzuführen (25, 67).

Für die endoskopische Diagnostik gibt es Begleituntersuchungen, die für eine umfassende Erfassung des Krankheitsstadiums und für die zukünftige Optimierung der Therapie gefordert werden. Dazu gehören eine histologische Gastritis-Diagnostik, für die je 2 Biopsate aus makroskopisch unauffälliger Antrum- und Corpusmukosa gefordert werden (17, 67). Ferner sind Biopsien durchzuführen bei auffälligem Verlauf der Z-Linie des distalen Ösophagus bzw. wenn dort bereits zungenförmige Ausläufer des Zylinderepithels zu erkennen sind. In einem solchen Fall werden modifiziert nach der Arbeit von Levine et al. 1 – 2 Biopsien pro Zunge und bei segment-förmigem auf das Vorhandensein von Barrett-Epithel verdächtigem Zylinderepithel je 1 PE pro Quadrant und pro 2 cm Längenausbreitung ausgeführt (40).

2. Fragestellung

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

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

2.1. Hauptfragestellung

Korreliert die endoskopische Diagnose minimaler nicht-erosiver Veränderungen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit mit dem Nachweis histologischer Kriterien der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit ?

2.2. Nebenfragestellungen

2.2.1. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Patientengruppen – Patienten ohne minimale Veränderungen, Patienten mit minimalen Veränderungen, Patienten mit erosiver Refluxösophagitis sowie den Kontrollen und dem Schweregrad der histologischen Veränderungen ?

2.2.2. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Patientengruppen – Patienten ohne minimale Veränderungen, Patienten mit minimalen Veränderungen, Patienten mit erosiver Refluxösophagitis sowie den Kontrollen und der Häufigkeit des Hauptsymptoms Sodbrennen ?

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Die Patienten wurden konsekutiv aus dem Routine-Untersuchungsgut der Gastroenterologischen Fachpraxis Dr. med. Elke Bästlein in Köln rekrutiert.

Die Patienten willigten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mit einem Patienten-Informationsblatt in die Durchführung der Biopsien ein.

Alle Patienten füllten einen standardisierten Anamnesebogen aus (siehe Tab. 2). Die Angaben und deren Vollständigkeit wurden durch den Verfasser dieser Arbeit überprüft und ergänzt.

3.1.1. Einschlusskriterien

- a.) männliche und weibliche ambulante Patienten ≥ 18 Jahre, ≤ 80 Jahre
- b.) gastroösophageale Refluxsymptomatik über mindestens 4 Wochen rezidivierend
- c.) erste endoskopisch-biopsische Diagnostik der gastro-ösophagealen Epithelgrenze
- d.) Vorliegen eines vom Patienten ausgefüllten kompletten Anamnesebogens

3.1.2. Ausschlusskriterien:

- a.) männliche und weibliche ambulante Patienten < 18 Jahre, > 80 Jahre
- b.) Patienten die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen (z.B. Marcumar[®]) oder Thrombozytenaggregationshemmer (> 100 mg Acetylsalicylsäure/die)
- c.) Schwerwiegende Erkrankungen, die den Patienten während der Untersuchung gefährden oder die Ergebnisse beeinflussen könnten (z.B. Patienten mit bekannten Malignomen, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, u.v.a.)
- d.) früherer histologischer Nachweis von Barrettepithel

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden als unbedenklich bewertet. Es wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die einer Endoskopie mit Biopsie einverstanden waren.

Tabelle 2: Anamnesebogen

Krankengeschichte			
von	Name	Vorname	
	Telephon - privat	beruflich	
Sehr geehrte(r) Patient(in),			
Um die bei Ihnen geplante Untersuchung optimal durchführen zu können benötigen wir Informationen zu Ihrer persönlichen Vorgeschichte:			
Bestehen bei Ihnen	der Speiseröhre ?	nein	ja
Erkrankungen	des Magens ?	nein	ja
	des Darms ?	nein	ja
	der Leber ?	nein	ja
	der Bauchspeicheldrüse ?	nein	ja
	der Gallenblase, Gallenwege ?	nein	ja
	des Herzens (z.B. Herzklappenfehler, Schrittmacher)	nein	ja
	der Lunge (z.B. Asthma)	nein	ja
	andere Erkrankungen	nein	ja
Haben Sie eine der Fragen mit "ja" beantwortet nennen Sie die Erkrankung(en) hier:			
.....			
Besteht bei Ihnen eine vermehrte Blutungsneigung ?	nein	ja	
Besteht bei Ihnen eine Schwangerschaft ?	nein	ja	
Sind Sie operiert worden ?	nein	ja,	welches Organ ?
.....			
Bestehen bei Ihnen Allergien ?	nein	ja,	welche ?
.....			
Nehmen Sie Medikamente ?	nein	ja,	welche ?
.....			
Haben oder hatten Ihre Eltern, Geschwister, Grosseltern oder Kinder eine der folgenden Erkrankungen?			
Magenkrebs	Darmkrebs	Speiseröhrenkrebs	
Brustkrebs	andere	Krebserkrankungen,	welche ?
.....			
anderere	Erkrankungen	von Magen, Darm	oder Leber, welche ?
.....			

3.2. Endoskopische Untersuchungen

In der Indexendoskopie wurde der Verlauf der Epithelgrenze beurteilt mit eventuellen Veränderungen des unmittelbar angrenzenden Platten- oder Zylinderepithels. Dabei wurden die endoskopisch gesehenen Veränderungen als Ergebniss dieser Untersuchung klassifiziert wie unter 4.2. beschrieben.

Die Refluxösophagitis wurde, soweit vorhanden, nach der Los Angeles Klassifikation graduiert (siehe Abbildungen 6 - 8)(3, 42).

Um die Ausdehnung eventuell vorhandenen Zylinderepithels genau zu bestimmen, wurden bei solchen Patienten in Anlehnung an Levine et al. (40) die Biopsien nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt:

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

Die Länge eventuell vorhandener kleiner Zylinderepithelzungen im Bereich der Epithelgrenze wurde anhand der geöffneten Biopsiezange vermessen. Es wurde eine Biopsie-Zange mit einem Öffnungs-Durchmesser von 7 mm (MTW Endoskopie, Wesel, Germany) für die Schleimhaut-Biopsien verwendet. Dabei war wichtig, dass bei Biopsien der Z-Linie die Zange mit ihrer Öffnung in Längsrichtung gestellt wurde und in einem Biopsiepartikel nach Möglichkeit sowohl Plattenepithel als auch Zylinderepithel erfasst wurde (siehe Abb. 9).

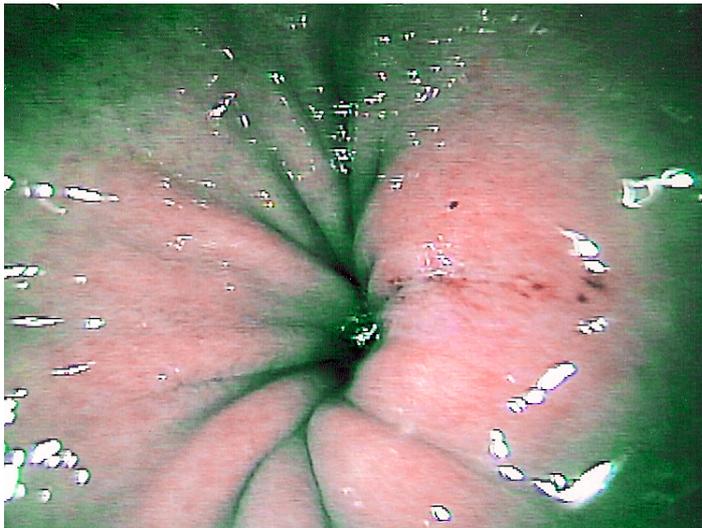
Da die Refluxkrankheit häufig mit einer axialen Hiatushernie assoziiert ist, war bei der Bestimmung der Längenausdehnung des mit Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagussegmentes zu berücksichtigen, wo die Hernie endet und die Speiseröhre beginnt. Dieser Übergang wurde mit dem Ende der Magenfalten definiert (siehe Abb. 10).

Abb. 9: Endoskopische Aufnahme einer geöffneten Biopsiezange an der gastro-ösophagealen Schleimhautgrenze



Um möglichst sicher das epithelgrenzen-nahe Epithel zu erfassen wird versucht mit im senkrechten Winkel zur Epithelgrenze geöffneter Zange zu biopsieren.

Abb. 10: Endoskopische Aufnahme einer Hiatushernie



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

3.3. Klassifikationen der Refluxösophagitis

3.3.1. Graduierung der Refluxösophagitis nach der Los Angeles-Klassifikation

Die Los Angeles-Klassifikation wurde anlässlich des gastroenterologischen Weltkongress 1994 in Los Angeles formuliert und ist die neueste Klassifikation, die heute zunehmend verwandt wird, insbesondere in wissenschaftlichen Studien. Sie wird auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie angewandt. Der Schwerpunkt der Los Angeles Klassifikation (LA-Klassifikation) liegt auf der Beurteilung der endoskopisch sichtbaren erosiven Defekte im Bereich des epithelgrenzen-nahen Plattenepithels.

Tab. 3: Stadieneinteilung der GERD nach der Los Angeles-Klassifikation:

Schweregrad A: Eine oder mehrere Schleimhautläsionen, begrenzt auf die Schleimhautfalten, jede Läsion nicht länger als 5 mm

Schweregrad B: Mindestens eine Schleimhautläsion ist mehr als 5 mm lang, begrenzt auf die Mukosa, aber es besteht keine Verbindung zwischen den Spitzen von zwei Schleimhautfalten

Schweregrad C: Mindestens eine Schleimhautläsion konfluiert mit den Spitzen von zwei oder mehr Schleimhautfalten, die mindestens 25% aber weniger als 75% der Zirkumferenz ausmachen.

Schweregrad D: Zirkumferent umlaufende Schleimhautläsionen, die mehr als 75% der Zirkumferenz erfassen.

3.3.2. Minimale nicht-erosive Veränderungen

Die Erkenntnis, dass es nicht- bzw. prä-erosive Veränderungen im Bereich der gastro-ösophagealen Epithelgrenze gibt, ist nicht neu. Sie wurde bereits in der Publikation der Beratungen zum Entwurf der Los Angeles Klassifikation diskutiert. Da die Inter-Observer-Variation in diesem Bereich zu hoch war, hat man letztendlich auf die Aufnahme der Merkmale in die Los Angeles-Klassifikation verzichtet (42). Die

Beschreibung bzw. die Klassifikation der nicht-erosiven endoskopischen Merkmale dieser Arbeit erfolgt in Tabelle 7. Der Vergleich der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Veränderungen mit denen der LA-Klassifikation diskutierten Veränderungen erfolgt im Abschnitt 'Diskussion' (Seite 44).

In die Kategorie der minimalen nicht-erosiven Veränderungen wurden alle Befunde an der gastro-ösophagealen Epithelgrenze eingeordnet, die zwischen einer völlig normalen Epithelgrenze (siehe Abbildung 11) und einem Befund Stadium A entsprechend der Los Angeles Klassifikation lagen (siehe Abbildung 7a). Jeder Befund wurde fotografisch dokumentiert mit einem Sony Colour Video Printer UP-2300P. Zusätzlich wurden die Befunde kategorisiert nach Veränderungen im grenznahen Zylinderepithel oder im Plattenepithel sowie solche, die direkt die Epithelgrenze bzw. ihren Verlauf betrafen. Die Evaluierung von endoskopischen Befunden an der gastro-ösophagealen Epithelgrenze und der Entwurf einer Klassifizierung erfolgte in einer Pilotphase der Studie, die zwischen Juni 2000 und September 2001 stattfand. Dazu wurden exemplarische Befunde aus der Poliklinik der Medizinischen Klinik I an der Universitätsklinik in Dresden sowie aus der Gastroenterologischen Fachpraxis Dr. E. Bästlein in Köln ausgewertet. Alle Befunde wurden persönlich vom Leiter dieser Studie Prof. Dr. E. Bayerdörffer erhoben und gemeinsam mit dem Verfasser der Arbeit ausgewertet.

Die Beschreibung der minimalen nicht-erosiven Veränderungen an der gastro-ösophagealen Epithelgrenze ist im Abschnitt Ergebnisse unter Punkt 4.2. zu finden.

3.4. Histologische Untersuchung

Die histopathologische Untersuchung der Biopsate erfolgte im Institut für Pathologie in Bayreuth durch Prof. Dr. M. Stolte zur Bewertung des Plattenepithels des Ösophagus und des epithelgrenzen-nahen Zylinderepithels der Cardia. Die Bewertung von Barrett-Epithel wurde ebenfalls vorgenommen, soweit nachgewiesen.

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

Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Wenn erforderlich wurden zusätzlich Schnitte mit anderen Färbungen, z.B. Alcian-Blau versehen.

Unter Verwendung dieser HE-Färbung erfolgte die histologische Differenzierung der Biopsate. Die Bewertung der 'Hyperregenerativen Ösophagopathie' des Plattenepithels erfolgte durch Errechnung der prozentualen Dicke der Basalzellschicht und der Verlängerung der Papillen im Verhältnis zur Dicke der gesamten Epithelschicht entsprechend den früheren Arbeiten von Ismail-Beigi et al. (30, 31).

Die histologische Diagnose des Barrett-Epithels wurde nur gestellt, wenn das spezielle intestinale Zylinderepithel nachgewiesen wurde (30, 31, 67). Diese Schleimhaut ist flacher als die normale Schleimhaut und beinhaltet nur einige wenige Schleimdrüsen, PAS-Alcianblau-positive Becherzellen und Zylinderepithel an der Basis, aber im Gegensatz zur kompletten intestinalen Metaplasie keine Enterozyten. Eine komplette intestinale Metaplasie der Kardial- oder normale oder entzündlich veränderte Kardial-, Fundus- oder Korpus Schleimhaut wird nicht als Barrett-Mukosa klassifiziert.

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows Version 10.0. (Die Vorbereitung der Daten für die statistische Auswertung erfolgte durch den Verfasser der Arbeit).

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Die Patienten dieser prospektiven Studie wurden aus den ambulanten Patienten der Poliklinik der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums in Dresden und dem Routine-Untersuchungsgut der Gastroenterologischen Fachpraxis Dr. med. Elke Bästlein in Köln rekrutiert im Zeitraum von April 2002 bis einschliesslich März 2004. Insgesamt wurden 235 Patienten untersucht, die sich mit Refluxsymptomen oder ei-

Tab. 5: Rekrutierung der Patienten und Geschlechtsverteilung

	Absolutzahl	Angaben in %
Gesamt	235	100%
ð Geschlechtsverteilung m / w	117 / 118	49,8 % / 50,2 %
Normale Epithelgrenze	41	17,5 %
ð Geschlechtsverteilung m / w	17 / 24	41,5 % / 58,5 %
Minimale Veränderungen	117	49,8 %
ð Geschlechtsverteilung m / w	59 / 58	50,4 % / 49,6 %
Refluxösophagitis	53	22,5 %
ð Geschlechtsverteilung m / w	32 / 21	60,4 % / 39,6 %
Kontrollen A-Gastritis	11	4,7 %
ð Geschlechtsverteilung m / w	2 / 9	18,2 % / 81,8 %
Kontrollen Gastrektomie	13	5,5 %
ð Geschlechtsverteilung m / w	7 / 6	53,9 % / 46,1 %

m = männlich, w = weiblich

ner Oberbauchsymptomatik zur Ösophago-gastro-duodenoskopie vorstellten. Dazu kommen 24 Patienten, die sich zur endoskopischen Kontrolle einer bekannten Autoimmungastritis oder einem Status nach Gastrektomie vorstellten. Von den Patienten in der gastroenterologischen Praxis waren 117 Männer und 118 Frauen (siehe Tabelle 5). Der Altersmedian lag bei 56 Jahren (18 bis 80 Jahre)(Tabelle 6). Alle Patienten aus den Gruppen 1 – 3 berichteten über leichte bis mittel-schwere Symptome eines gastroösophagealen Refluxes, die in den meisten Fällen bereits

Tabelle 6: Altersverteilung der Patienten

Gruppe	Median [#]	Bereich
Gesamt	n = 235	
ō Alter	56	18 – 80 [#]
Normale Epithelgrenze	n = 41	
ō Alter	49	33 – 65
Minimale Veränderungen	n = 117	
ō Alter	55	40 – 68
Refluxösophagitis*	n = 53	
ō Alter	58	43 – 73
Kontrollen A-Gastritis	n = 11	
ō Alter	66	54 – 78
Kontrollen Gastrektomie	n = 13	
ō Alter	64	55 – 73

[#] = Jahre

länger als 3 Monate bestanden oder über diesen Zeitraum rezidierten. Die Patienten der Kontrollgruppe ohne Säuresekretion kamen routinemässig im Rahmen eines Nachsorgeprogramms und zum Teil hatten sie Symptome, die bei der anamnestischen Erhebung nicht als reflux-assoziiert eingestuft wurden. Durch anamnestische Erhebungen mittels standardisiertem Anamnesebogen wurden die Patienten bezüglich ihrer Begleiterkrankungen befragt (Diese Daten sind nicht im Detail ausgewertet). Dabei gab es keine früheren und möglicherweise malignen Erkrankungen des Ösophagus, die diese diagnostische Studie hinsichtlich ihrer Aussage hätten beeinflussen können.

4.2. Endoskopische Befunde

Von den insgesamt 211 untersuchten und analysierten symptomatischen Patienten wiesen 41 eine endoskopisch 'völlig' normale Epithelgrenze auf (Tabelle 9). 117 zeigten Veränderungen, die im Sinne der Fragestellung als minimale nicht-erosive Läsionen einer möglichen Refluxkrankheit eingestuft wurden.

Tabelle 7: Endoskopische Kriterien minimaler nicht-erosiver Veränderungen an der gastro-ösophagealen Epithelgrenze

C = Zylinderepithel

C1 = vergrößertes und hypertrophes Schleimhautrelief des Zylinderepithels

C2 = fleckförmige gerötete Schleimhautareale des Zylinderepithels

C3 = intraepitheliale Blutung

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

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

J2 = Unschärfe zumindest eines Teils der Z-Linie

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

S = Plattenepithel

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

S2 = intraepitheliale Blutung

Als Kontrollen wurden 2 Patientengruppen verwandt, die sich sozusagen am unteren und am oberen Ende der Skala der refluxbedingten Veränderungen, sowohl aus endoskopischer als auch histologischer Sicht befinden. Als sogenannte 'Positiv-Kontrollen' dienten Patienten, die endoskopisch eine erosive Refluxkrankheit zeigten, d.h. eine Refluxösophagitis. Bei dieser Patientengruppe ist davon auszugehen, dass bei ihnen die histologischen Kriterien der Refluxkrankheit in 100% nachzuweisen sind. Bei 53 Patienten wurde eine Refluxösophagitis diagnostiziert, entweder Grad A oder Grad B entsprechend der Los Angeles Klassifikation (= Gruppe 3).

Als 'Negativ-Kontrollen' wurden Patienten gewählt, die definitiv keine Säure haben und insofern die histologischen Kriterien einer Refluxkrankheit nicht aufweisen sollten. Zwei Patientengruppen ohne Magensäure kommen als Negativ-Kontrollen in Frage. Zum einen sind dies Patienten mit einem Status nach Gastrektomie oder Patienten mit dem Endstadium einer Autoimmungastritis, die ebenfalls anacide sind. Es wurden insgesamt 24 Patienten als Negativ-Kontrollen untersucht, 11 mit einer A-Gastritis im Endstadium (= Gruppe 4) und 13 mit einem Status nach Gastrektomie (= Gruppe 5). In allen Fällen mit einer Autoimmungastritis war die vollständige Atrophie der Parietalzellen histologisch durch den Studienpathologen dokumentiert (Prof. Dr. M. Stolte, Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth).

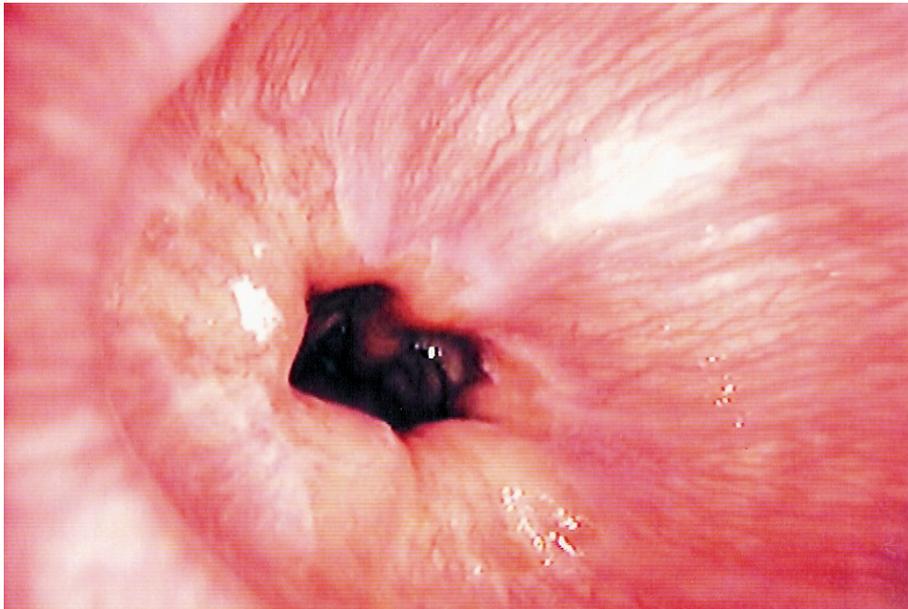
Die Geschlechts- und Altersverteilung der Patientengruppen wird in den Tabellen 5 und 6 im Detail gezeigt.

Die Gruppe der Patienten mit nicht-erosiver Refluxkrankheit der Speiseröhre (NERD) ist gekennzeichnet durch die gleichen Refluxsymptome wie diejenigen mit erosiver Refluxkrankheit (= Refluxösophagitis), weist aber im Unterschied zur erosiven Refluxkrankheit bzw. Refluxösophagitis keine endoskopisch sichtbaren erosiven Defekte im Bereich der Z-Linie bzw. dem Z-Linien-nahen Plattenepithel auf ('Mucosal Breaks' in der Los Angeles Klassifikation).

Aus der Gruppe der 41 Patienten, die endoskopisch eine völlig normale Epithelgrenze aufwiesen, werden in der Abbildung 11a & b 2 Befunde exemplarisch gezeigt. Es gab Patienten, die eine 'völlig' normale Epithelgrenze aufwiesen (siehe Abbildung 11a, Seite 34). Ferner gab es Befunde wie Abbildung 11b exemplarisch zeigt, die kleine nicht entzündlich wirkende Ausbuchtungen oder Inseln des Zylinderepithels aufwiesen und als Variante der Norm eingestuft wurden (Seite 34).

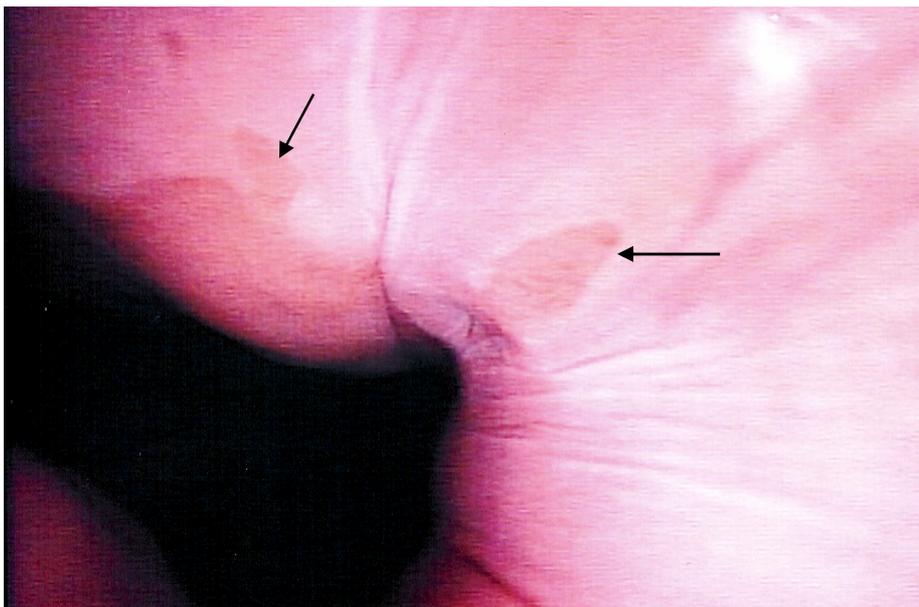
Die endoskopischen Kriterien der grossen Gruppe der Patienten ohne endoskopische nachweisbare Erosionen aber mit geringfügigen Veränderungen, die

Abb. 11a: Endoskopischer Normalbefund der Z-Linie



Diese endoskopische Aufnahme zeigte einen 'völligen' Normalbefund der Z-Linie, der von den 'minimalen' Veränderungen der folgenden Abbildungen 12, 13 und 14 unterschieden wurde.

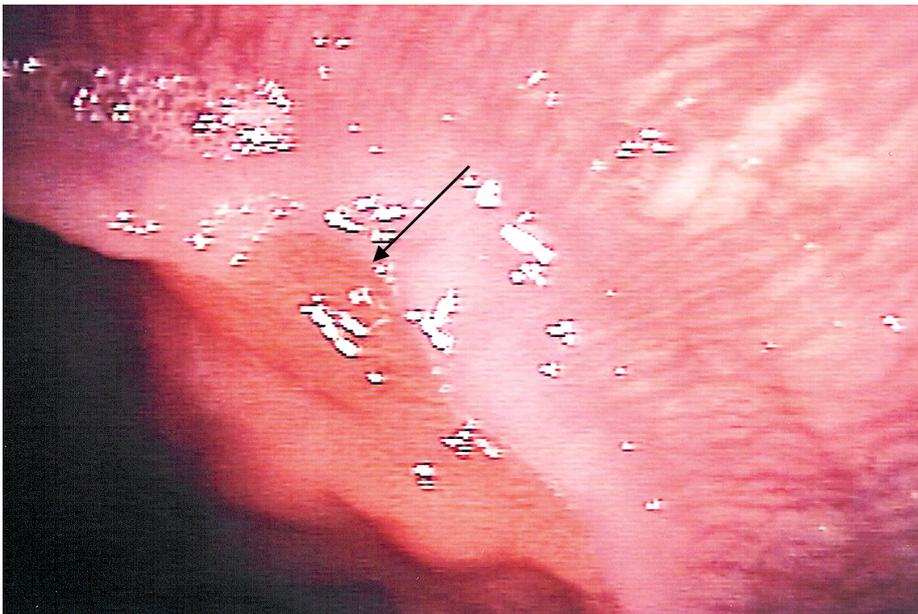
Abb. 11b: Variante des Normalbefunds der Z-Linie



Diese endoskopische Aufnahme zeigte eine Variante des Normalen mit kleinen Zylinderepithelausläufern (Pfeile). Entzündliche Veränderungen zeigen sich weder im Zylinder- noch im angrenzenden Plattenepithel.

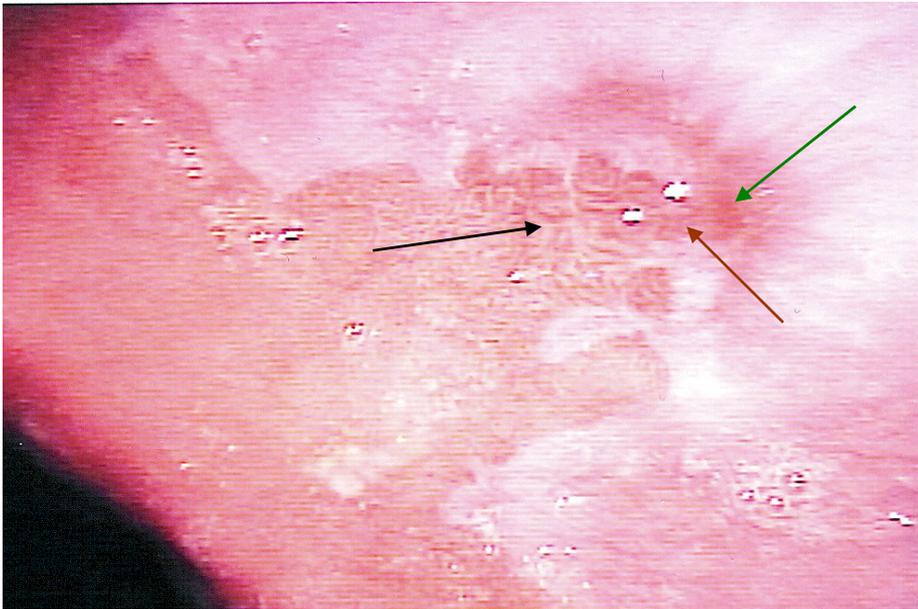
den Verdacht erweckten, dass hier zu einem früheren Zeitpunkt erosive Defekte vorgelegen haben oder dass es sich um prä-erosive Schädigungen der Mukosa handelt, sind in Tabelle 7 formuliert. Endoskopische Beispiele der nicht erosiven Veränderungen werden in den Abbildungen 12 – 14 gezeigt. Die nicht-erosiven oder prä-erosiven Veränderungen wurden als Ergebnis von den 30 Patienten der Pilotphase (siehe Abschnitt 3.3.2.) in 3 Kategorien eingeteilt. Es konnten sowohl das grenznahe Zylinderepithel, der Verlauf der Epithelgrenze selbst, das grenznahe Plattenepithel oder auch 2 bzw. alle 3 Bereiche betroffen sein. Die Kategorie 'C' betrifft Veränderungen im Z-Linien-nahen Zylinderepithel. 'C' steht für Columnar Epithelium' in der Absicht die vorliegenden Ergebnisse auch international zu publizieren. Abbildung 12a zeigt ein Beispiel mit Veränderungen ausschliesslich im Zylinderepithel und Abbildung 12b einen Befund, bei dem auch die anderen Befundkategorien betroffen sind.

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



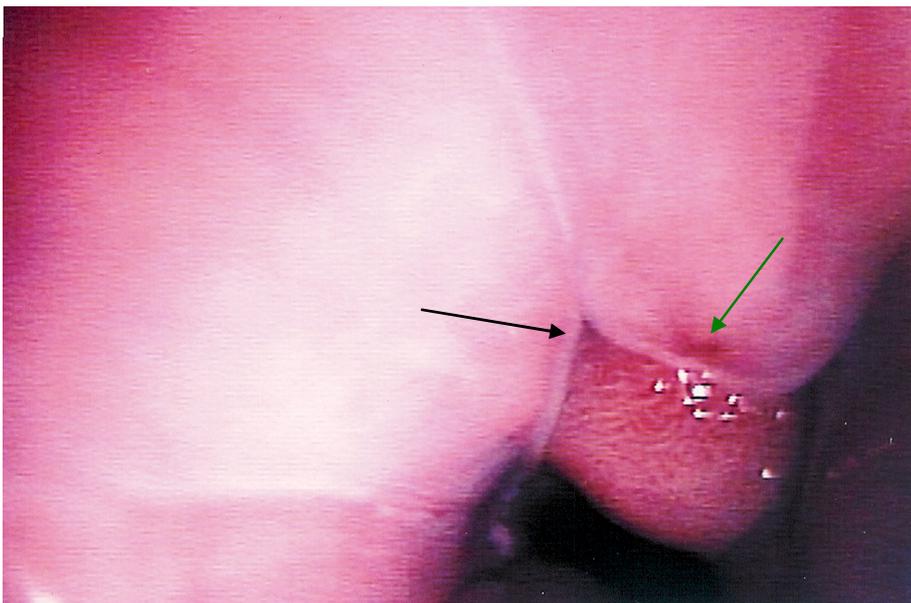
Diese endoskopische Aufnahme zeigt minimale nicht-erosive Veränderungen im Bereich des z-linien-nahen Zylinderepithels (siehe Pfeil). Hier zeigt sich eine Vergrößerung der Epithelstruktur (Merkmal C1) und eine vermehrte Rötung in diesem Bereich (Merkmal C2).

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



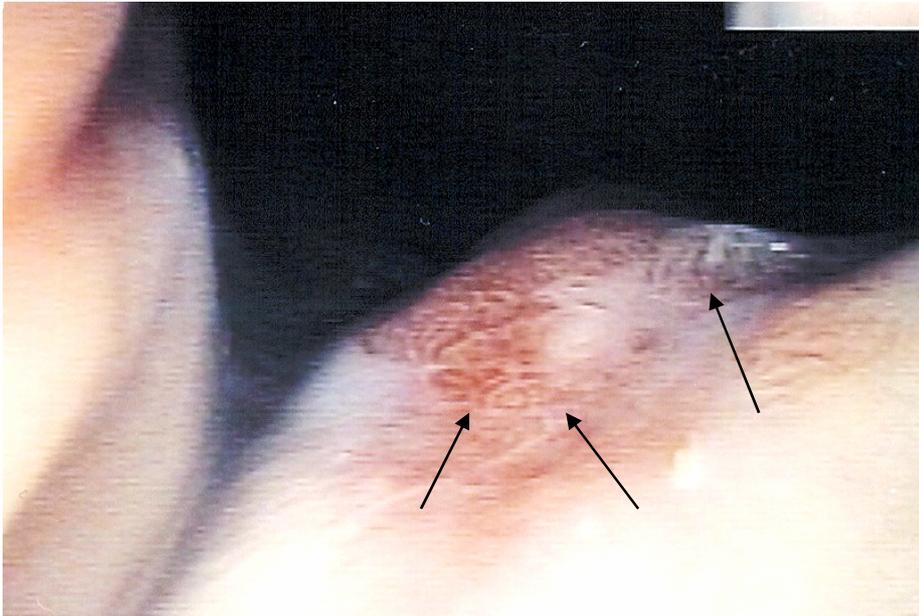
Diese endoskopische Aufnahme zeigt einen Befund, der alle Kategorien der endoskopisch sichtbaren minimalen nicht-erosiven Veränderungen betrifft. Der schwarze Pfeil markiert die Vergrößerung und vermehrte Rötung des Zylinderepithels (Merkmale C1 und C2). Der braune Pfeil zeigt den unscharfen Verlauf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

Abb. 13a: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie



Diese endoskopische Aufnahme zeigt mit schwarzem Pfeil markiert eine Veränderung im Verlauf der Z-Linie, nämlich die dreiecksförmige Einsenkung mit fokalem Erythem (Merkmal J3). Ferner zeigt sich grün markiert im Plattenepithel noch ein winziges vermehrt gerötetes Areal (Merkmal S1).

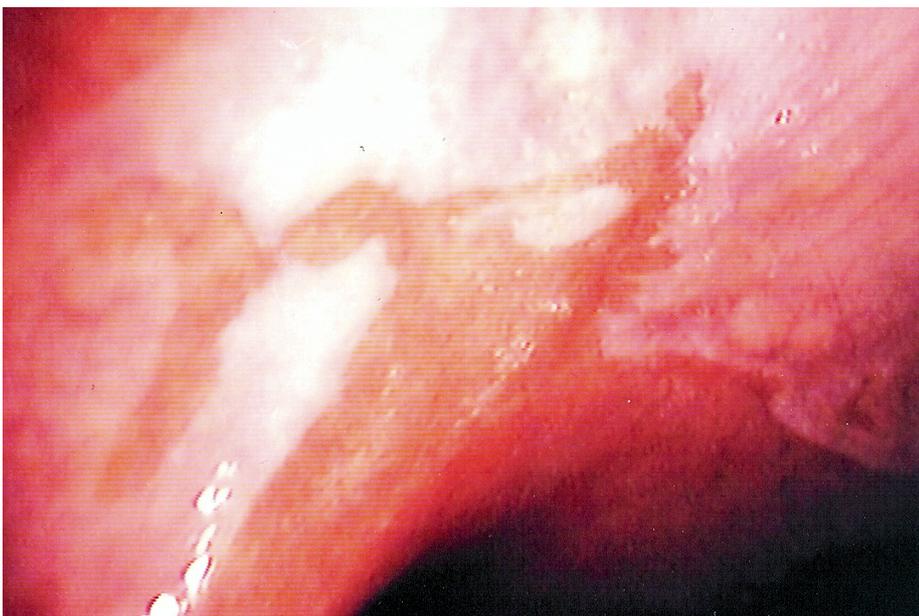
Abb. 13b: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie



Diese endoskopische Aufnahme zeigt das Merkmal J2 'Unschärfe der Z-Linie' (schwarze Pfeile).

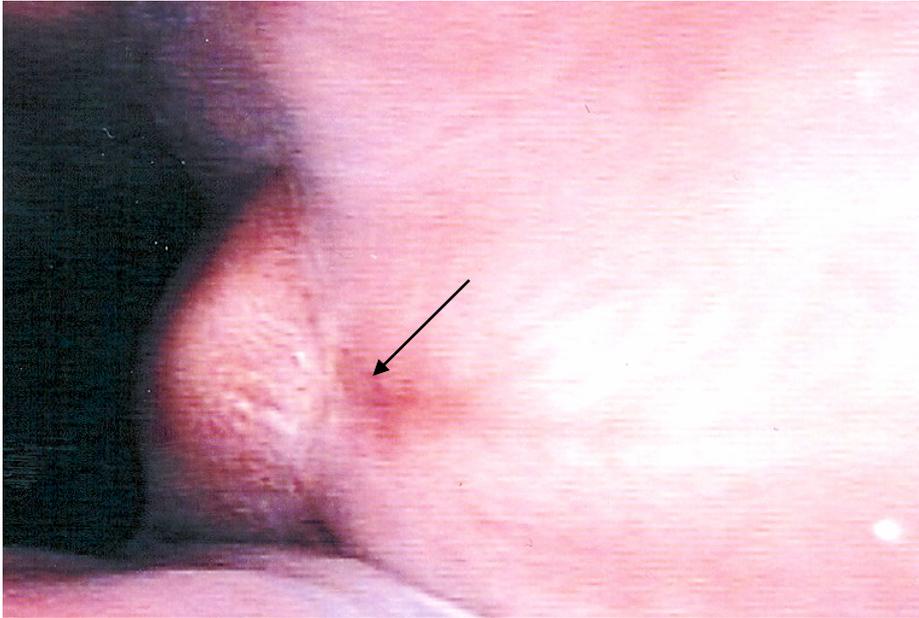
Auf die unmittelbar den Verlauf der Z-Linie betreffenden Veränderungen der Kategorie 'J' gehen die Abbildungen 13a, b & c ein. 'J' steht in diesem Fall für

Abb. 13c: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie



Diese endoskopische Aufnahme zeigt einen ausgefransten Verlauf der Z-Linie (Merkmal J1).

Abb. 14a: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie

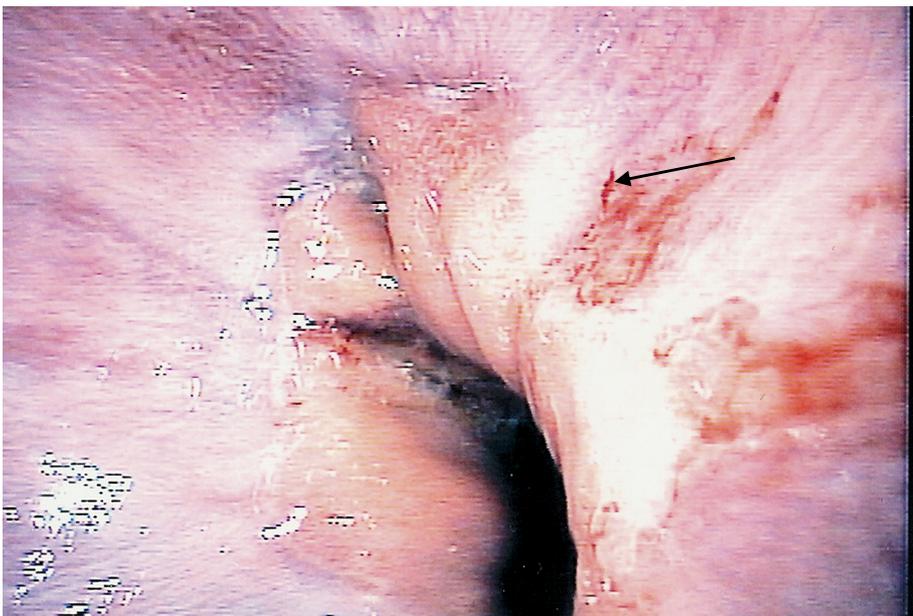


Diese endoskopische Aufnahme zeigte eine z-linien-nahe Rötung des Plattenepithels (schwarzer Pfeile, Merkmal S1),

'Squamo-columnar Jnction'.

Beispiele für die Betroffenheit des z-linien nahen Plattenepithels werden in der Kategorie 'S' zusammengefasst. Das Kürzel 'S' steht für 'Squamous Epithelium'.

Abb. 14b: Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie



Diese endoskopische Aufnahme zeigt ein Beispiel des Merkmals S2, der intraepithelialen Blutung im Bereich des Plattenepithels (schwarzer Pfeil).

4.2.1. Symptome und endoskopischer Befund

Indikation für die endoskopische Untersuchung war bei allen Patienten eine Refluxsymptomatik oder eine Oberbauchsymptomatik, die die Präsenz einer Refluxkrankheit nicht ausschliesst. Aus diesem Grund wurde auch der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit reflux-assoziiierter Symptome und dem Nachweis histologischer Veränderungen einer Refluxkrankheit untersucht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeit histologischer Refluxkriterien in Abhängigkeit der Häufigkeit der Refluxsymptomatik

Refluxsymptomatik	N	%
Kein Sodbrennen	30	37,5 %
Bis 3 Tage / Woche	64	81,5 %
Bis 5 Tage / Woche	77	92,5 %
Tägliche Symptome	64	99,2 %

Es wurde bewusst nur nach der Häufigkeit von Refluxsymptomen gefragt, da die Schwere noch subjektiver und mehr untersucherabhängig ist, als dies bisher angenommen wurde (29),

Die formulierten und diagnostizierten endoskopischen Kriterien wiesen eine Sensitivität von 94 % in Bezug auf den histologischen Nachweis reflux-assoziiierter Veränderungen des Plattenepithels des distalen Ösophagus auf. Wenn man das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung auf die Refluxsymptomatik bezieht, wurden insgesamt (Gruppe 1 und Gruppe 2) 113 von 158 Patienten (72,5 %) richtig als NERD-Patienten diagnostiziert.

4.3. Histologische Diagnose der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie

4.3.1. Endoskopischer Befund und Histologie

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

Die histologisch nachgewiesenen Veränderungen im Sinne einer Refluxkrankheit werden mit dem Begriff 'Hyperregeneratorische Ösophagopathie' zusammengefasst und sind qualitativ in Tabelle 9 dargestellt. Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit minimalen nicht-erosiven Veränderungen in 96,6 % auch histologisch Zeichen einer hyperregeneratorischen Ösophagopathie nachgewiesen wurden. Daraus errechnet sich eine Sensitivität der endoskopischen Kriterien für den Nachweis einer nicht-erosiven Refluxkrankheit von 76,4 % (113/148). Die Spezifität liegt allerdings mit

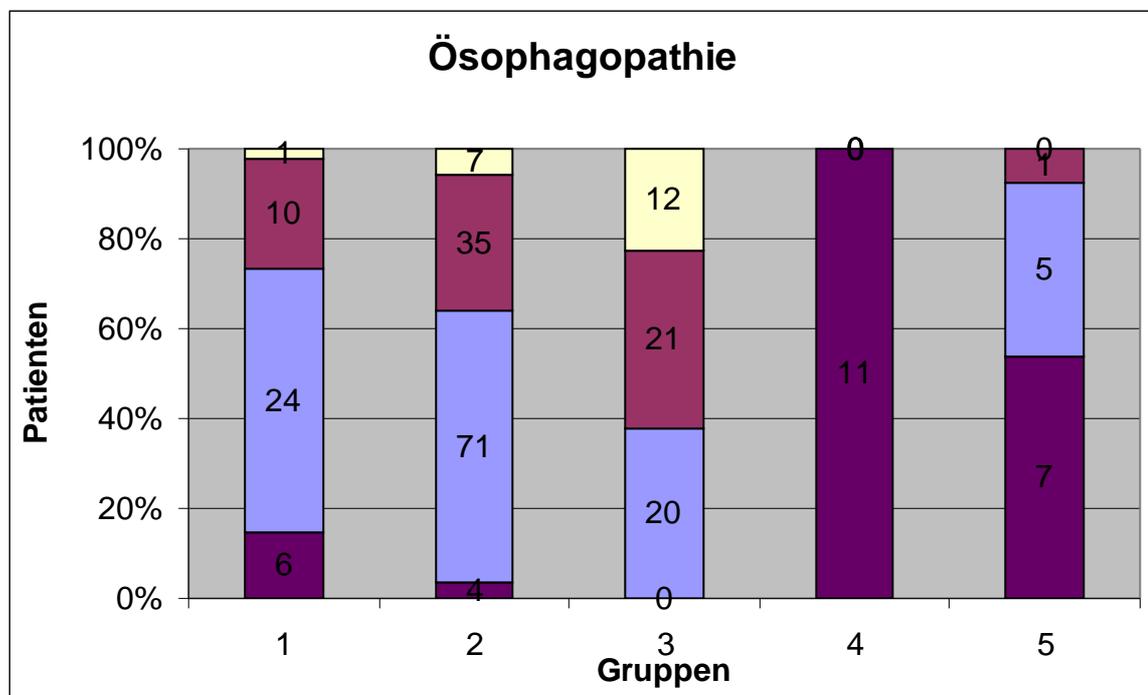
Tabelle 9: Häufigkeit der Hyperregeneratorischen Ösophagopathie in den endoskopischen Patientengruppen

	n gesamt	n Hyperregeneratorische Ösophagopathie	%
Gesamt	235	207	-
Normale Epithelgrenze	41	35	85,4 %
Minimale Veränderungen	117	113	96,6 %
Refluxösophagitis*	53	53	100 %
Kontrollen A-Gastritis [#]	11	0	0 %
Kontrollen Gastrektomie [#]	13	6	46 %

*Positiv-Kontrollen, [#]Negativ-Kontrollen

60 % (6/10) niedrig, da die histologischen Kriterien der Refluxkrankheit auch in der Gruppe mit 'völlig' normaler Epithelgrenze in 85,4 % der Fälle nachgewiesen wurde. Ein anderes Bild ergibt sich wenn man die semiquantitative Analyse der hyperregeneratorischen Ösophagopathie in den Patientengruppen analysiert. Wenn auch die histologischen Veränderungen in der Gruppe mit endoskopisch normaler Epithelgrenze mit 85,4 % fast ebenso häufig nachgewiesen wurden, wie in der Gruppe der Patienten mit endoskopisch diagnostizierten minimalen Veränderungen (96,6 %), unterscheidet sich der semiquantitativ bewertete Schweregrad der

Abb. 15: Verteilung der semiquantitativen bewerteten histologischen Veränderungen in den Patientengruppen



Diese Graphik zeigt die semiquantitativ bewerteten histologischen Veränderungen einer 'Hyperregeneratorischen Ösophagopathie' in den 5 verschiedenen Patientengruppen. Die Zahlen in den gestapelten Säulen stehen für die Absolutzahl der Patienten. Der intensiv violette Farbton steht für das Fehlen histologischer Veränderungen, hellblau für eine geringgradige, hellviolett für eine mässiggradige und gelb für eine hochgradige Ausprägung der histologischen Veränderungen. Gruppe 1 umfasst die Patienten mit 'normaler' Z-Linie, Gruppe 2 die mit minimalen nicht-erosiven Veränderungen, Gruppe 3 die Positiv-Kontrollen mit erosiver Refluxösophagitis, Gruppe 4 die Negativ-Kontrollen mit Anacidität bei atrophischer Autoimmungastritis und Gruppe 5 die mit Anacidität bei Zustand nach Gastrektomie.

Veränderungen doch deutlich voneinander (siehe Abb. 15). Der Median der histologischen Veränderungen war allerdings in beiden Gruppen geringgradig im Unterschied zur Gruppe der Patienten mit erosiver Refluxösophagitis (Abb. 15). Im Einzelnen betragen die Mediane der semi-quantitativ bewerteten histologischen Veränderungen 1 (gering-gradig) in Gruppe 1 und in Gruppe 2, 2 (mittel-gradig) in Gruppe 3. Die beiden Negativ-Kontrollgruppen, die Gruppen 4 und 5, wiesen den Wert 0 auf (keine histologischen Veränderungen, Abb. 15). Die Berechnung des statistischen Unterschieds zwischen den Gruppen unter Anwendung des Wilcoxon-Tests ergab zwischen der Gruppe 2 mit den minimalen nicht-erosiven Veränderungen und den Positiv-Kontrollen Gruppe 3 einen signifikanten Unterschied mit einem Wert von $p < 0,001$. Der Unterschied zwischen der Gruppe 2 und den Negativ-Kontrollen der Gruppen 4 und 5 war ebenfalls signifikant mit $p < 0,001$. Der Unterschied zwischen der Gruppe 1 mit endoskopisch völlig normaler Epithelgrenze und der Gruppe 2 war nicht signifikant ($p \geq 0,05$). Der Unterschied zwischen der Gruppe 1 und den Negativ-Kontrollen der Gruppe 5 war ebenfalls signifikant mit $p < 0,01$. Ebenso war der Unterschied zwischen beiden Negativ-Kontrollgruppen nicht signifikant. Die Häufigkeitsverteilung der semi-quantitativen Merkmale des Kriteriums 'Hyperregeneratorische Ösophagopathie' sind in Abbildung 15 dargestellt.

4.3.2. Nachweis von Barrettepithel

Barrettepithel wurde in wenigen Fällen bereits endoskopisch aufgrund kleiner Zylinderepithelzungen an der Epithelgrenze bis ca. 5 mm Länge vermutet. Aufgrund des endoskopischen Aspekts wurde Barrettepithel bei 2 Patienten mit minimalen nicht-erosiven Veränderungen der Gruppe 2 vermutet (4,9 %) und bei 9 Patienten der Gruppe 3 (17 %) mit erosiver Refluxösophagitis. Endoskopisch wurde Barrettepithel bei keinem Patienten der Gruppe 1 mit normaler Epithelgrenze und ebenfalls bei keinem Patienten der Negativ-Kontrollen, den Gruppen 4 und 5 vermutet.

Histologisch wurde Barrettepithel in 8 von 41 Patienten der Gruppe 1 mit 'normaler' Epithelgrenze nachgewiesen (19,5 %). In der Gruppe 2 mit 117 Patienten mit minimalen nicht-erosiven Veränderungen im Bereich der Z-Linie wurde in 8 Fällen Barrettepithel histologisch diagnostiziert (6,8 %). In der Gruppe 3 der 53 Positiv-Kontrollen mit erosiver Refluxösophagitis wurde bei 12 Patienten BE

nachgewiesen (22,6 %). In beiden Gruppen, die als Negativ-Kontrollen fungierten, wurde in keinem Fall histologisch Barrettepithel nachgewiesen (0 %).

In den meisten Fällen des Nachweises handelt es sich bei fehlendem endoskopischen Verdacht um einen sogenannten Mikro-Barrett.

Der Unterschied bezüglich der Häufigkeit des histologischen Nachweises von Barrettepithel in den verschiedenen Patientengruppen war nur zwischen den Gruppen 2 (minimale Veränderungen) und der Gruppe 3 (erosive Refluxösophagitis) signifikant mit einem Wert von $p < 0,01$ (Wilcoxon-Test).

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob es endoskopische Kriterien gibt, die es erlauben, die bisherige Ausschlussdiagnose einer nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre, positiv durch die Diagnose eines bestimmten endoskopisch sichtbaren Merkmals zu stellen. Dies ist im Sinne der Fragestellung in vollem Umfang gelungen. Die formulierten und diagnostizierten endoskopischen Kriterien wiesen eine Sensitivität von 94 % in Bezug auf den histologischen Nachweis reflux-assoziiierter Veränderungen des Plattenepithels des distalen Ösophagus auf. Bezieht man das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung eines Nachweises minimaler endoskopischer Veränderungen bestätigt durch den Nachweis histologischer Veränderungen einer hyperregeneratorischen Ösophagopathie auf die Gesamtzahl der Patienten mit reflux-verdächtigen Symptomen, wurden insgesamt (Gruppe 1 und Gruppe 2) 113 von 158 Patienten (72.5 %) richtig als NERD-Patienten diagnostiziert. Vorausgesetzt, diese Ergebnisse werden durch weitere Studien bestätigt, würde dies einen grossen Fortschritt in der Diagnostik von Patienten mit nicht-erosiver Refluxkrankheit der Speiseröhre (NERD) bedeuten.

Als Bezug bzw. 'Goldstandard' für die neu formulierten Kriterien der minimalen nicht-erosiven endoskopisch sichtbaren Läsionen wurde bewusst der Nachweis histologischer Veränderungen gewählt. Die histologischen Veränderungen des Plattenepithels werden seit den Siebziger Jahren untersucht (14, 15, 21, 28, 58) und sind seit der Formulierung der Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis verstärkt in die Diskussion geraten (3, 42, 67). Die histologischen Veränderungen, die man in diesen Untersuchungen beschrieben findet, gliedern sich in mehrere Einzelkriterien, die nicht alle allgemein akzeptiert sind (14, 15, 30, 36, 60, 68, 69). Daher werden sie in der vorliegenden Studie unter dem Begriff 'Hyperregeneratorische Ösophagopathie' zusammengefasst (67). Der Pathologe der vorliegenden Studie – Prof. Manfred Stolte – besitzt grosse Erfahrung und Kompetenz auf diesem Gebiet und war an zahlreichen grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet histologischer Veränderungen bei GERD beteiligt (63, 64, 67, 68, 69). Zu den histologischen Kriterien im Einzelnen gehören: Hyperplasie der Basalzellschicht, Verlängerung der Papillen, Infiltration des Plattenepithels mit neutrophilen Granulozyten, Infiltration mit eosinophilen Granulozyten, Infiltration mit Lymphozyten,

vermehrte Angiogeneese, Glykogenakanthose des Plattenepithels, Auftreten von sogenannten Ballon-Zellen, erweiterte Interzellularräume des Plattenepithels (69). In einer systematischen Untersuchung der Arbeitsgruppe von Stolte und Vieth konnte gezeigt werden, dass nur die Verlängerung der Papillen (40 – 55%) und die Hyperplasie der Papillen (12 – 23 %) häufig genug auftreten, um als relevanter Parameter der histologischen reflux-bedingten Läsion eingestuft zu werden (69). Andere Parameter wie die Infiltration mit Eosinophilen (1, 72), Glykogenakanthose (60) und mikro-vaskuläre Läsionen (56) haben sich nicht etablieren können. Der Wert der in dieser Untersuchung verwandten histologischen Parameter zur Diagnose reflux-bedingter Veränderungen wird unter anderem durch die Befunde unterstrichen, dass sie sich unter Therapie zurückbilden (34, 63).

Es wird Gegenstand zukünftiger Studien sein zu untersuchen, ob und gegebenenfalls inwieweit die histologisch nachweisbaren Veränderungen mit bestimmten endoskopischen Merkmalen assoziiert sind. Eines hat jedoch die vorliegende Untersuchung bereits gezeigt. Die Histologie weist bereits typische reflux-induzierte Veränderungen des Plattenepithels nach, wenn das endoskopische Auge noch einen Normalbefund diagnostiziert – das heisst ohne die hier beschriebenen minimalen nicht-erosiven Veränderungen. Dies ist in gewisser Weise natürlich banal aufgrund der vergrösserten Darstellung durch das Mikroskop und war zu erwarten. Die dadurch bedingte mit 8% sehr geringe Spezifität der neuen endoskopischen Kriterien der minimalen nicht-erosiven Veränderungen schmälert in keiner Weise den Wert, dass im positiven Fall Patienten mit NERD sicher diagnostiziert werden können. Dies wird unterstrichen durch den hohen Wert von 94% Sensitivität in Bezug auf den histologischen Nachweis reflux-bedingter Veränderungen.

Ein wichtiges Ziel der 1994 anlässlich des Gastroenterologischen Weltkongress in Los Angeles neu formulierten Klassifikation der Refluxösophagitis war, eine Vereinfachung zu erzielen, die die Interobserver-Variation zwischen verschiedenen Untersuchern weiter reduzieren würde. Die mangelnde Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern war schon in früheren Jahren problematisch (11). Ein wichtiger Schritt der Los Angeles Klassifikation zur Verbesserung der grossen Interobservervariation war die Einführung des Begriffs 'Mucosal Break', der die makroskopisch nicht sicher mögliche Unterscheidung zwischen Erosion und Ulzeration umgeht, die nur histologisch möglich ist. Trotz dieser vereinfachenden

Formulierung des Begriffs 'Mucosal Break' hat auch die Evaluierung der neuen Los Angeles Klassifikation durch japanische Untersucher eine hohe Variation in der Beurteilung durch verschiedene Untersucher gezeigt (35).

Mit der Erarbeitung der Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis wurden erstmals auch nicht-erosive Veränderungen von GERD im Bereich der Z-Linie in einem internationalen Panel diskutiert. Dabei wurden die endoskopisch sichtbaren nicht-erosiven Veränderungen in folgende Einzelkriterien aufgeteilt. Veränderungen der Z-Linie wurden als lokales Erythem, Unschärfe oder 'Friability', was man wahrscheinlich am besten mit 'ausgefranstem Verlauf' übersetzen kann, beschrieben (3, 42). Die Veränderungen im Bereich des z-linien-nahen Plattenepithels wurden als diffuses oder fleckiges Erythem, vermehrte Gefäßzeichnung oder Ödem beschrieben (3, 42). Veränderungen im Bereich des Cardia-Epithels wurden als 'Exzessive Rötung' beschrieben (3, 42). Die in der Los Angeles-Arbeitsgruppe formulierten Kriterien minimaler nicht-erosiver Veränderungen bei GERD wurden anhand von Farbfotographien oder Videoaufnahmen von erfahrenen Endoskopikern (> 3000 Gastroskopien) und Endoskopikern in Ausbildung (< 500 Gastroskopien) ausgewertet. Dabei ergaben sich Kappa-Werte für die Übereinstimmung von 0.46 – 0.83 für die erfahrenen Endoskopiker und von 0.19 – 0.39 für die in Ausbildung befindlichen (3, 42). Diese grosse Interobserver-Variation für die minimalen nicht-erosiven Veränderungen führten dazu, dass sie nicht in die neue Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis aufgenommen wurden (3). Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Gutachtern bezüglich der Befunde war wesentlich besser für 'Mucosal Breaks' (Kappa = 0.84), Ulzera (Kappa = 0.92) und Strikturen (Kappa = 0.80) (3).

Die Diskussion der Los Angeles Klassifikation hat stattgefunden auf der Basis von Aufnahmen, die mit Videogastroskopen der ersten Generation angefertigt worden waren (3). Seit dem sind ca. 10 Jahre vergangen und die Bildqualität und die Detailwiedergabe aktueller Videogastroskope hat sich signifikant verbessert. So wurden die Befunde und Aufnahmen mit der neuesten Generation von Pentax-Videogastroskopen der Serie EG2970 K (Modelljahr 2003) erhoben bzw. angefertigt. Dieser deutliche Fortschritt der Detailwiedergabe gepaart mit der klinischen Notwendigkeit die Diagnostik von Patienten mit NERD zu verbessern, haben zur vorliegenden Studie geführt. In dieser aktuellen Studie wurden nicht alle Kriterien, die bei der Erarbeitung der Los Angeles Klassifikation formuliert wurden, übernommen.

Verzichtet wurde auf die Begriffe 'Diffuses Erythem', 'Vermehrte Gefäßzeichnung' und 'Ödem'. Der Verzicht auf den Begriff des diffusen Erythem hat vor allem damit zu tun, dass der Grad der Rötung in hohem Mass von der Einstellung der Endoskopie und Videoprozessoren abhängt, so dass in einem individuellem Patienten fast jeder Grad an roter Farbe möglich ist. Anders sieht es aus mit der lokalen oder fleckigen Rötung, die auch in die Kriterien der aktuellen Arbeit aufgenommen wurden (siehe Tabelle 7, Seite 32). Die vermehrte Gefäßzeichnung, die man ja eher als vermehrt sichtbare Gefäßzeichnung bezeichnen müsste, ist ein Phänomen, dass durch den vermehrten Einsatz moderner Videoendoskope immer häufiger wahrgenommen wird. Bislang liegen keine Studien vor, die den Zusammenhang zwischen einer endoskopisch deutlich wahrnehmbaren Gefäßzeichnung und einer möglichen Häufung pathologischer, reflux-assoziiertes Befunde untersucht haben. Am kritischsten erscheint die Bewertung des Merkmals 'Ödem'. Bedenkt man, dass ein normales Aussehen der Mukosa nicht definiert ist und dass sich die Wahrnehmung mit der Weiterentwicklung der endoskopischen Technik ständig verbessert und verändert, ist die Beschreibung eines 'Ödems' allenfalls ein Eindruck oder eine Momentaufnahme. Die zuvor zusammengefassten persönlichen Eindrücke des Endoskopikers dieser Studie werden gestützt durch die Tatsache, dass in den bislang vorliegenden histologischen Studien zu reflux-induzierten Veränderungen im Plattenepithel des distalen Ösophagus das Merkmal 'Ödem' nicht erwähnt wurde (14, 15, 30, 31, 60, 68, 69).

Im Unterschied zu den Begriffen 'Diffuses Erythem', 'Vermehrte Gefäßzeichnung' und 'Ödem' wurden die bei der Erarbeitung der Los Angeles Klassifikation zu den minimalen Veränderungen formulierten Begriffe 'Lokalisiertes Erythem', 'Unschärfe der Z-Linie' und 'Ausgefranzter Verlauf' (= 'friability') für den Bereich der Z-Linie quasi übernommen. Für den Bereich Plattenepithel wurde lediglich das Merkmal 'Fleckiges Erythem' auch in dieser Studie bewertet.

Die Tatsache, dass die Spezifität der formulierten endoskopischen Parameter mit 8% sehr niedrig liegt, schmälert nicht den Wert der vorliegenden Ergebnisse, war doch das Ziel, bei möglichst vielen Patienten die Verdachtsdiagnose einer nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre durch einen weiteren verlässlichen Parameter zu untermauern. Dies ist in der vorliegenden Studie in 113 von 158 konsekutiv untersuchten Patienten mit Reflux- oder Oberbauchsymptomen, die endoskopisch keine Refluxösophagitis aufwiesen, gelungen (72.5 %) und sie konnten damit

eindeutig als NERD-Patienten identifiziert werden. Bisher war die Diagnose einer nicht-erosiven Refluxerkrankung (= NERD, = ENRD) eine Ausschlussdiagnose, was bedeutet, dass sie bei negativen Befunden aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten gestellt wurde.

Als einzige Möglichkeit der positiven Diagnose einer nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre stand bislang die 24-Stunden pH-Metrie im distalen Ösophagus zur Verfügung. Da diese Technik einen pathologischen Reflux nur mit einer Sensitivität von ca. 65% nachweisen kann, hat sie sich in der diagnostischen Routine nicht etablieren können (67). Ferner ist die Untersuchung zeitaufwendig und ihre Akzeptanz ist bedingt durch die für 24h persistierende transnasale Sonde bei den Patienten nicht besonders hoch. Somit stand bislang kein einfaches Kriterium bzw. eine einfache Methode zur Verfügung um die nicht-erosive Refluxkrankheit positiv diagnostizieren zu können. Eine kürzlich publizierte Studie von Martinez et al. (49) hat versucht durch eine differenzierte Symptomerfragung zwischen Patienten mit GERD und NERD zu unterscheiden, ein Ansatz, der zu aufwendig für die Diagnostik ausserhalb von Studien sein dürfte.

In der Praxis ambulanter gastroenterologischer Diagnostik hat sich vielfach der sogenannte 'PPI-Test' als diagnostischer Test eingebürgert. Bei diesem sogenannten PPI-Test wird ein PPI in Standarddosis gegeben für ein bis zwei Wochen Dauer. Spricht der Patient an mit promptem und vollständigem Abklingen der Symptome wird dies als positives Ergebnis im Sinne einer vorhandenen Gastro-ösophagealen Refluxkrankheit gewertet (29).

Die Erkenntnis, dass es auch nicht-erosive makroskopisch endoskopisch sichtbare Veränderungen im Bereich der Z-Linie bei GERD gibt ist nicht neu. Bereits im Zeitalter der fiberoptischen Endoskopie, deren Auflösungsvermögen deutlich geringer ist als das der Videoendoskopie, wurden solche nicht-erosiven Veränderungen im Bereich der Z-Linie beschrieben (48) und die histologische Untersuchung von Biopsaten als hilfreich in der Diagnose, selbst bei Kindern (39), erachtet (15, 30, 31, 58).

Die wichtigste Komplikation der Refluxkrankheit ist die Entwicklung von Barrett-Epithel, das heute als Präkanzerose gilt, auf deren Boden sich im Verlauf von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten ein Adenokarzinom der Speiseröhre entwickeln kann (49, 50, 67). Die Bedeutung dieses pathogenetischen Zusammenhangs wird noch unterstrichen durch die Tatsache, dass das Adenokarzinom des Ösophagus

zusammen mit dem Melanom die Tumoren sind, deren Inzidenz am stärksten ansteigt (50). Die in dieser Studie nachgewiesenen Fälle von Barretepithel waren fast ausschliesslich Fälle eines sogenannten 'Mikro'-Barrett, das heisst, sie wurden ausschliesslich histologisch nachgewiesen ohne dass zuvor endoskopisch der Verdacht geäussert worden war. Die Bedeutung des Mikro-Barrett hinsichtlich des Risikos ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln ist völlig unklar, da für solche Patienten bislang keine Verlaufsstudien vorliegen. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob aus solchen Befunden eine klinische Bedeutung erwächst. Die in dieser Studie in den Gruppen mit normaler Z-Linie, minimalen erosiven Veränderungen und Refluxösophagitis nachgewiesene Rate von Barrett-Epithel liegt in der Grössenordnung einiger früherer Untersuchungen zum sogenannten 'Short-Segment-Barrett-Esophagus' (= SSBE) (33, 45, 46, 47).

Diskutiert wird inzwischen anhand einer ersten Publikation von Kiesslich et al. (34), inwieweit die Vergrösserungs-Endoskopie (= Zoom-Endoskopie) einen Fortschritt in der Diagnostik kleiner, nicht erosiver Veränderungen ermöglicht. In einer Studie an 39 Patienten mit Refluxsymptomen und ebenso vielen Kontrollen wurde gezeigt, dass minimale nicht-erosive Veränderungen mit 69 % bei Patienten mit NERD signifikant häufiger waren als 20,5 % bei Kontroll-Patienten. Die Sensitivität der Vergrösserungsendoskopie wurde mit 64 % angegeben und die Spezifität mit 85 %. Bezogen auf die Daten der hier vorliegenden Untersuchung ist die Sensitivität der Vergrösserungsendoskopie damit deutlich geringer als die Ergebnisse der hier diskutierten Arbeit. Auf der anderen Seite muss eingeräumt werden, dass über den Vergleich der Erfahrung der beiden Untersucher, die sicher die Ergebnisse nicht unerheblich beeinflusst haben wird, nichts ausgesagt werden kann. Der Wert der Vergrösserungsendoskopie in der Erkennung nicht-erosiver endoskopisch sichtbarer Veränderungen wird daher zukünftigen Studien vorbehalten bleiben.

Nachdem schon in der Diagnostik von BE (26, 62) sich die Chromoendoskopie bewährt hat, wird diskutiert, ob sie als weitere neue Technik zum verbesserten Nachweis rein endoskopisch nicht identifizierbarer Veränderungen beitragen kann.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mit Hilfe der neuesten Generation von Videogastroskopen endoskopisch minimale Veränderungen im Bereich der Z-Linie diagnostiziert werden können, die erlauben, die Diagnose NERD positiv zu stellen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die hier formulierten Kriterien zu bestätigen und etablieren.

6. Zusammenfassung

Die Diagnose der nicht-erosiven Refluxkrankheit der Speiseröhre war bislang eine Ausschlussdiagnose und basierte nicht auf endoskopischen Befunden. Die neueste und derzeit für wissenschaftliche Studien geforderte Klassifikation der Refluxösophagitis ist die 1994 vorgestellte Los Angeles Klassifikation. Bei der Erarbeitung dieser neuen Klassifikation wurden auch minimale reflux-assoziierte nicht-erosive Veränderungen des distalen Ösophagus evaluiert, aber aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität nicht in die neue Klassifikation aufgenommen.

In der vorliegenden Arbeit wird, im Licht einer während 10 Jahren deutlich verbesserten Videoendoskopie, der Frage der endoskopischen Diagnose von minimalen nicht-erosiven reflux-assoziierten Veränderungen des distalen Ösophagus erneut nachgegangen.

In einem Zentrum wurden von einem erfahrenen Untersucher (> 3000 Gastroskopien) konsekutiv erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren und ≤ 80 Jahren mit reflux-verdächtigen Symptomen untersucht. Die Endoskopien wurden mit der neuesten Generation von Pentax Video-Gastroskopen der Serie EG2970K durchgeführt. Die Dokumentation der minimalen nicht-erosiven Veränderungen an der Epithelgrenze erfolgte mit einem Sony Colour Video Printer UP-2300P. Anschliessend wurden 4 Quadrantenbiopsien an der Epithelgrenze durchgeführt, die Zylinderepithel, die Z-Linie und Plattenepithel möglichst in einem Partikel erfassen sollten. Die histologische Graduierung erfolgte entsprechend den in der Arbeit von Vieth et al. (Scand J Gastroenterol 2001; 36:1123) publizierten Kriterien der Arbeitsgruppe von Prof. Stolte. Als Positiv-Kontrollen wurden Patienten mit erosiver Refluxösophagitis untersucht. Anacide Patienten, entweder mit atrophischer Autoimmungastritis im Endstadium oder mit einem Zustand nach Gastrektomie wurden als Negativ-Kontrollen verwendet.

Insgesamt wurden 235 Patienten untersucht. Davon hatten 41 eine endoskopisch 'normale' Z-Linie (= Gruppe 1). 117 Patienten mit Refluxsymptomen hatten minimale nicht-erosive Veränderungen im Bereich der Z-Linie (= Gruppe 2) und 53 hatten eine erosive Refluxösophagitis im Stadium A oder B entsprechend der Los Angeles Klassifikation (= Gruppe 3). Als anacide Kontrollen wurde 11 Patienten mit atrophischer Autoimmungastritis untersucht (= Gruppe 4) und 13 mit einem Zustand nach Gastrektomie (= Gruppe 5). Die histologischen Veränderungen im z-linien nahen Plattenepithel wurden unter dem Begriff 'hyperregeneratorische

Ösophagopathie' zusammengefasst. Ihre semi-quantitative Bewertung in gering-, mittel- und hoch-gradig ergab einen Median von 1 (= gering-gradig) für Gruppe 1, von 1 für Gruppe 2, von 2 für Gruppe 3 und von 0 für Gruppe 4 und 0 für Gruppe 5. Die Unterschiede zwischen den Negativ-Kontrollen und den Gruppen 1 bis 3 waren signifikant auf dem Level $p < 0,001$. Ebenfalls waren die Unterschiede zwischen der Positiv-Kontrolle und den Gruppen 1 und 2 signifikant. Die Diagnose NERD wurde insgesamt bei 113 von 158 Patienten (72.5 %) richtig gestellt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass mit Hilfe der neuesten Generation Videogastroskope endoskopisch minimale Veränderungen im Bereich der Z-Linie diagnostiziert werden können, die erlauben, die Diagnose NERD positiv zu stellen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die hier formulierten Kriterien zu bestätigen und zu etablieren.

7. Literatur

1. Ahmad M, Soetikno RM, Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:242-4.
2. Allison, P. R., Johnston, A. S. The esophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87–101.
3. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, de Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Tytgat GNJ, Wallin L, Spechler SJ. The endoscopic assessment of the esophagus: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
4. Armstrong D, Monnier P, Nicolet M, Blum AL, Savary M. Endoscopic assessment of oesophagitis. *Gullet* 1991; 1:63-7.
5. Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! A disease in evolution? *Gastroenterol* 2000; 118:A478.
6. Barrett, N. R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. *Br. J. Surg.* 1950; 38: 175-82.
7. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41:881-94.
8. Bennett J. ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: Atypical chest pain and motility disorders. *BMJ.* 2001;323:791-4.
9. Bowrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring. *J Clin Pathol* 2003; 56:205-208.
10. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: Congenital or aquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68:209-16.
11. Bytzer P, Havelind T, Moller Hansen J. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:119-25.
12. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Areni A, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:525-32.
13. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2000; 46:754-5.
14. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Peters J, Demeester T. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:929-936.

15. Collins JS, Watt PC, Hamilton PW, Collins BJ, Sloan JM, Elliott H, Love AH. Assessment of oesophagitis by histology and morphometry. *Histopathology*. 1989;14:381-9.
16. Dent J, Brun J, Fenrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management – The Genval workshop report. *Gut* 1999; 44(suppl 29):1S-16S.
17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
18. El Seraq HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327-33.
19. Eng C, Spechler SJ, Ruben R, Li FP. Familial Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:397-9.
20. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:914-20.
21. Ferey L, Herlin P, Marnay J, Jacob JH, De Raucourt D, Gignoux M, Segol P, Ollivier JM, Mandard AM. Histology and ultrastructure of the human esophageal epithelium. I. Normal and parakeratotic epithelium. *J Submicrosc Cytol.* 1985;17:651-65.
22. Ferriolli E, Olivera RB, Matsuda NM, Braga FJ, Dantas RO. Aging, esophageal motility and gastroesophageal reflux. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1534-7.
23. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KEL. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004; 53:168-173.
24. Frazzoni M, Micheli de E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1091-1098.
25. Gossner L, Ell C. Refluxösophagitis und prämaligene Läsionen des Ösophagus. In: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. Demeter Verlag 2002, pp 57-64.
26. Gossner L, Pech O, May A, Stolte M, Ell C. Methylene blue staining for the detection of dysplasia or mucosal cancer in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1999; 116:G1812.
27. Hackelsberger A, Schultze V, Günther T, von Arnim U, Manes G, Malfertheiner P. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-

- control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 6:465-8.
28. Heilmann KL, Siewert JR, Ottenjann R, Neiss A, Döpfer H. Histomorphology of esophageal reflux disease: results of biopsy histology in a multicentre trial with cimitidine. In: Siewert JR, Hölscher AH (eds) *Diseases of the esophagus*. Springer Verlag Berlin, 1987.
 29. Hotz J, Madisch A, Classen M, Malfertheiner P, Rösch W. Internationaler Konsens zur Refluxkrankheit der Speiseröhre. *DMW* 2000; 125:1308-12.
 30. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*. 1970;58:163-74.
 31. Ismail-Beigi F, Pope CE 2nd. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology*. 1974;66:1109-13.
 32. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1992; 102:1400-2.
 33. Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1507-11.
 34. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, Moehler M, Neidig J, Thanka Nadar BJ, Schilling D, Burg J, Nafe B, Neurath MF, Galle F. Minimal change esophagitis: Prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004; 22:221-227.
 35. Kusano M, Ino K, Yamada T, Kawamura O, Toki M, Ohwada T, Kikuchi K, Shirota T, Kimura M, Miyazaki M, Nakamura K, Igarashi S, Tomizawa M, Tamura T, Sekiguchi T, Mori M. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:700-704.
 36. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1442-7.
 37. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
 38. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47:26-9.
 39. Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML. Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg*. 1981;16:379-84.
 40. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An

- endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105:40-50.
41. Lortat-Jacob JL. L'endo-brachy-oesophage. *Ann Chir* 1957; 11:1247-54.
 42. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-180.
 43. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat GNT & The European Helicobacter pylori Study Group. (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180.
 44. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:537-545.
 45. Mas de CR, Krämer M, Seifert E, Vieth M, Stolte M. Short Barrett: prevalence and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1065-70.
 46. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng TH, Adams S. Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1997; 40:710-5.
 47. Ottenjann R. Kurze Barrett-Segmente (Mini-Barrett) am Übergang von der Cardia zum Ösophagus. *Endoskopie heute* 1997; 10:306-8.
 48. Ottenjann R, Seib HJ. Endoscopic biopsy study for staging of reflux esophagitis. *Z Gastroenterol.* 1991;29:360-2.
 49. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's Esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117:327-35.
 50. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104:510-3.
 51. Peters FTM, Kuipers EJ, Ganesh S, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CBHW, Kleibeuker JH. The influence of Helicobacter pylori on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:921-6.
 52. Prach AT, Mac Donald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's esophagus: education, enthusiasm or epidemiology? *Lancet* 1997; 350:933.
 53. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood van Meerveld B, Miner Jr PB. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:628-31.
 54. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid

- BJ. Effect of segment length on the risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 18:612-20.
55. Savary M, Miller G. L'oesophage. Manuel et atlas d'endoscopie. Solothurn, Switzerland: Editions Gassmann SA; 1977.
 56. Sbarbati A, Ricci F, Inaspettato G, Lazzara G, Cordiano C, Osculati F. Microvascular lesions in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *J Pathol.* 1994;173:61-4.
 57. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, Fried M. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2001; 357:1738-42.
 58. Seefeld U, Krejs GJ, Siebenmann RE, Blum AL. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. *Am J Dig Dis.* 1977;22:956-64.
 59. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo S, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46:9-13.
 60. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, Fiocca R. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch.* 2000;436:207-16.
 61. Sonnenberg A, Lepsien G, Müller-Lissner SA, Koelz HR, Siewert JR, Blum AL. When is esophagitis healed? Esophageal endoscopy, histology and function before and after cimetidine treatment. *Dig Dis* 1982;27:297-302.
 62. Stevens PD, Lightdale CJ, Green PHR, Siegel LM, Garcia-Carrasquillo RJG. Rotterdam H. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 1994; 40:747-9.
 63. Stolte M, Vieth M, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E. Effects of long-term treatment with proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease on the histological findings in the lower oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1125-1130.
 64. Stolte M, Vieth M; Schmitz JM, Funken Ch, Fuchs W, Hotz J. Comparative investigation of the effects of lansoprazole and ranitidine on the histological findings of gastro-oesophageal reflux disease. *Leber Magen Darm* 1998; 28:24-32.
 65. Tilestone W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci* 1906; 132: 240-65.
 66. Vadva MD, Triadafilopoulos G. Glycogenic acanthosis of the esophagus and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17:79-83.
 67. Vieth M, Gossner L, Stolte M. Volkskrankheit Reflux: Bestandsaufnahme, Konsequenzen für die Praxis, Blick in die Zukunft. *Leber Magen Darm* 2000; 30(Suppl. II):1-28.

68. Vieth M, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, Dent J, Tytgat GN, Stolte M, Lundell L. Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1123-7.
69. Vieth M, Peitz U, Labenz J, Kulig M, Naucler E, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Willich S, Lind T, Malfertheiner P, Stolte M. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? *Dig Dis* 2004; 22:196-201.
70. Weston, A. P., Sharma, P., Topalovski, M. et al. Long-term Follow-up of Barrett's High-Grade-Dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000: 95: 1888-93.
71. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2840-4.
72. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83:818-23.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 / Seite 6:	Prävalenz von peptischen Ulzera als Folgeerkrankungen der Helicobacter pylori-Infektion und der Refluxösophagitis von 1970 - 1995
Abb. 2 / Seite 7:	Häufigkeitsentwicklung der Diagnose GERD und des Anteils nicht-erosiver Fälle von 1970 - 1995
Abb. 3 / Seite 8:	Qualitative Entwicklung der Endoskopischen Bildgebung von 1988 bis 2003 – Aspekte des gastro-ösophagealen Epithelübergangs im distalen Ösophagus
Abb. 4 / Seite 9:	Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit
Abb. 5 / Seite 16:	MUSE-Klassifikation nach Armstrong et al.
Abb. 6 / Seite 18:	Los Angeles Klassifikation der Refluxösophagitis
Abb. 7a-c / Seite 18/19:	Endoskopische Aspekte der Refluxösophagitis
Abb. 8 / Seite 20:	Komplikation der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit
Abb. 9 / Seite 26:	Endoskopische Aufnahme einer geöffneten Biopsiezange
Abb. 10 / Seite 26:	Endoskopische Aufnahme einer Hiatushernie
Abb. 11a-b / Seite 34:	Endoskopischer Normalbefund der Z-Linie
Abb. 12a-b / Seite 35/36:	Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 13a-c / Seite 36/37:	Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 14a-b / Seite 38:	Minimale nicht-erosive Veränderungen an der Z-Linie
Abb. 15 / Seite 41:	Verteilung der semi-quantitativ bewerteten histologischen Veränderungen in den Patientengruppen

9. Danksagung

Für die Gelegenheit an vorliegender Studie mitzuarbeiten und für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich vor allem und an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Ekkehard Bayerdörffer bedanken, der mir stets und geduldig und fachkompetent beratend zur Seite stand.

Ich danke auch Frau Dr. med. Elke Bästlein in Köln, ohne deren Engagement für diese Fragestellung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Manfred Stolte, Klinikum Bayreuth, Institut für Pathologie, für die histologische Aufarbeitung und Beurteilung der Biopsate.

Allen Schwestern der Endoskopieabteilung der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums in Dresden sowie den Arzthelferinnen der Praxis Dr. Bästlein und technischen Assistent(inn)en des Instituts für Pathologie danke ich für ihre wertvolle Arbeit bei den endoskopischen bzw. histologischen Untersuchungen.

10. Lebenslauf

Name: Hubert Leick

Geburtsdatum: 02.03.1963

Geburtsort: Worms / Rh.

Konfession: katholisch

Wohnung: Wallbergstr. 28
86825 Bad Wörishofen

Telefon: 08247/33 36 32

Familienstand: verheiratet
2 Kinder

Schulbildung: Grundschule: 1969 –1973
Gymnasium: 1973 – 1982
Abitur 1982

Wehrdienst: 4/84 – 7/85

Studium: 10/85 – 9/87 Universität Heidelberg
10/87 – 10/91 Fakultät für Klin. Medizin
Mannheim, der Universität Heidelberg
10/90 – 10/91 Prakt. Jahr,
Wahlfach Pädiatrie, Klinikum Mannheim

Ärztliche Prüfung: 25.10.1991 (3. Abschnitt)
Ruprecht-Karls-Universität HD

Arzt im Praktikum: 15.12.1991 – 14.06.1993
Kinderklinik St. Anastift, Ludwigshafen

Pädiatrische Weiterbildung: 15.12.1993 – 15.12.1997
Kinderklinik im Vinzentiuskrankenhaus,
Landau / Pf
Päd. Sonographieausbildung bis 9/97
abgeschlossen (Abdomen, Schädel,
Hüfte)

Fachkunde im Strahlenschutz für
Notfalldiagnostik

Kinderneurologischer Untersuchungskurs
für NG und SGL nach Vojta, in München

Kurse in „Psychosomatischer
Grundversorgung“

Anerkennung zum Facharzt für Kinder und Jugendmedizin seit 24.09.1997

Weiterbildung Naturheilverfahren: von 10/97 bis 09/98,
Praktika: 03/98 – 05/98 und 07/98 - . 08/98;
Kneipp´sche Kinderheilstätte

Anerkennung Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren seit: Sept. 1998

Volle Weiterbildungsberechtigung für Naturheilverfahren (6 Monate) seit 02/2001

Vom 01.09.1998 – 30.06.2002 **Leitender Arzt der Kneipp´schen
Kinderheilstätte, Bad Wörishofen**

Vom 01.07.2002 – 31.12.2002 Facharztanstellung, Kinderklinik
Prinzregent Luitpold, Scheidegg

Seit 01.01.2003 Facharztanstellung und Weiterbildung
Allergologie, Kinderklinik Santa Maria,
Oberjoch

Seit August 2001 nebenberufliche Weiterbildung zur
Zusatzbezeichnung Psychotherapie

Oktober 2004 Anerkennung der Zusatzbezeichnung
'Allergologie'

Dezember 2004

Hubert Leick