

Barrett-Ösophagus

A. König¹, S. Groth², A. Quaas³, G. Cataldegirmen¹, H. J. Kahl¹, A. Kutup¹,
E. F. Yekebas¹, T. Rösch², J. R. Izbicki¹

¹ Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Abteilung für interdisziplinäre Endoskopie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Der Begriff ist ein Synonym für die metaplastische Umwandlung von Plattenepithel der Speiseröhre in spezialisiertes intestinalisiertes Epithel. Die Barrett-Metaplasie tritt auf, wenn gastroösophagealer Reflux die plattenepitheliale Ösophagusk Mukosa beschädigt und die Verletzung durch einen metaplastischen Prozess ersetzt wird. Der Barrett-Ösophagus ist bei bis zu 2% der westlichen Bevölkerung anzutreffen, was ihn zu einem der häufigsten Präkanzerosen nach den kolorektalen Polypen macht. Das Ösophaguskarzinom auf dem Boden einer Barrett-Metaplasie ist eine der am schnellsten zunehmenden Tumorentitäten.

Endoskopische Alternativen zur radikalen chirurgischen Therapie existieren bereits und können die Morbidität und Mortalität der chirurgischen Intervention senken. Da das Ösophaguskarzinom meistens erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird, ist die zukünftige Herausforderung, die Diagnostik und Überwachung des Barrett-Ösophagus zu optimieren, neoplastische Veränderungen früh zu entdecken und damit minimalinvasiv behandeln zu können.

Hintergrund

Norman Rupert Barrett

Der Begriff Barrett-Ösophagus (BÖ) geht auf den englischen Chirurgen Barrett zurück.

- geb. 16.5.1903 in Adelaide, gest. 8.1.1979 in London
- Australisch-britischer Thoraxchirurg
- 1957 Erstbeschreiber des Barrett-Ösophagus (Barrett 1957)

Abkürzungen

BÖ	Barrett-Ösophagus
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
IEN	niedriggradige intraepitheliale Neoplasie
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	endoskopische submukosale Dissektion
FICE	Fujinon Intelligent Chromoendoscopy
GERD	Gastro-ösophageal Reflux Disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
HDTV	High Definition Television
HGD	High-Grade-Dysplasie
IMC	intramukosales Adenokarzinom
LGD	Low-Grade-Dysplasie
NBI	Narrow Band Imaging
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren

Definition und Pathogenese

Die Aufgaben des Ösophagus bestehen einerseits in Nahrungstransport, andererseits trennt die Speiseröhre in Ruhe die gastrointestinalen Bereiche voneinander ab: Durch zwei Sphinkter wird verhindert, dass Luft in den Darm eintritt, und der Ösophagus wird vor dem sauren Magensaft geschützt.

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) als eine der häufigsten Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes weist eine Vielzahl von klinischen Manifestationen auf und kann zu ernsthaften Komplikationen führen:

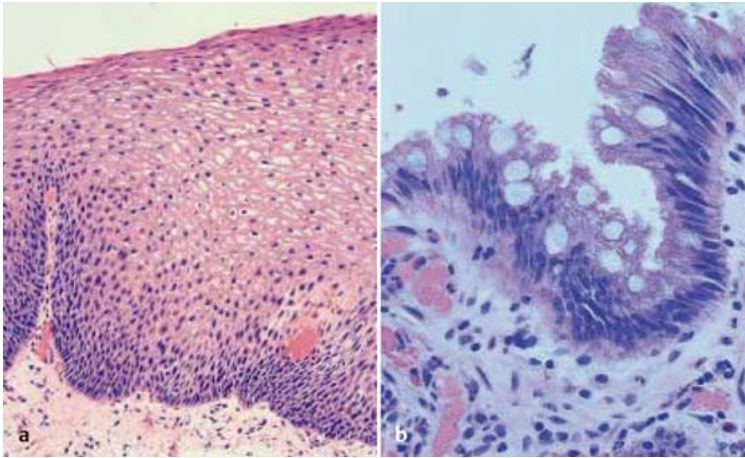


Abb. 1 ■ Schleimhauthistologie des Ösophagus.
a Normale Mukosa des Ösophagus. b Barrett-Metaplasie.

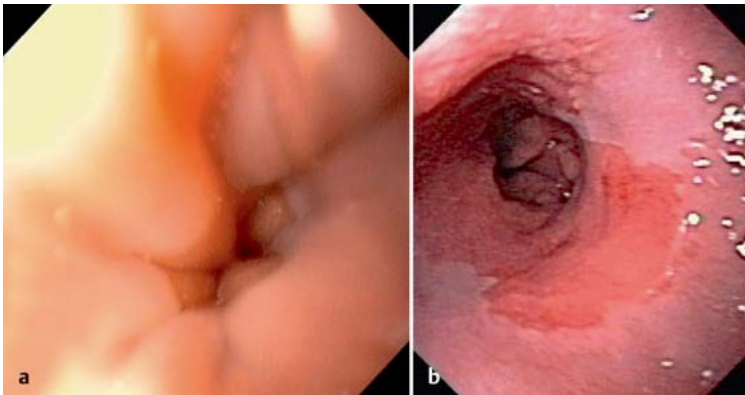


Abb. 2 ■ Gastroösophagealer Übergang (aus Siegenthaler u. Blum 2006).
a Normaler endoskopischer Befund mit scharfer Z-Linie, die den Übergang von Plattenepithel zu Zylinderepithel markiert. b Charakteristischer endoskopischer Befund eines Barrett-Ösophagus mit zungenförmiger Auswanderung des Barrett-Epithels in den distalen Ösophagus.

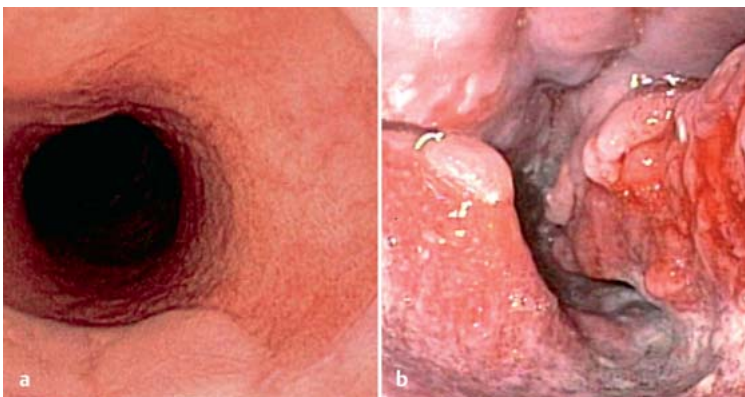


Abb. 3 ■ Endoskopisches Bild eines Long-Segment-Barrett-Ösophagus mit lachsfarbenem zungenförmigem Ausläufer, ausgehend von der Z-Linie, der sich >3 cm in den tubulären Ösophagus erstreckt (a). Barrett-Karzinom des Ösophagus (b).

- Sodbrennen,
- Säureregurgitation und Aufstoßen
- Schmerzen (epigastrisch, retrosternal), Brennen im Rachen,
- Reizhusten, Heiserkeit etc.

► **Entscheidend für die Ausprägung einer GERD ist die Dauer des Kontakts des Refluats mit der Ösophagusschleimhaut.**

Eine wesentliche Komplikation ist die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus. Er entsteht durch duodenogastro-ösophagealen Reflux, der durch seine Zusammensetzung aus Galle, Pankreasenzymen und Magensäure für die Ösophagsmukosa ausgesprochen toxisch wirkt.

Der Barrett-Ösophagus ist durch einen Ersatz des normalen Plattenepithels des distalen Ösophagus durch ein intestinalisiertes Epithel gekennzeichnet. Den Vergleich einer normalen Mukosa mit einer Barrett-Metaplasie zeigen Abb. 1 und 2. Dieses Epithel enthält einschichtiges Zylinderepithel mit Becherzellen und entsteht vermutlich durch Metaplasie des Plattenepithels in Zylinderepithel aus pluripotenten Stammzellen.

Anhand von histopathologischen Untersuchungen wurde der Barrett-Ösophagus in einem mit Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagus ursprünglich in drei verschiedene Typen von Zylinderepithel eingeteilt:

- Epithel vom Kardiastyp (Epithel der normalen Kardial),
- Epithel vom Fundustyp und
- spezialisiertes Zylinderepithel (eine Form einer inkompletten intestinalen Metaplasie).

Nur bei Letzterem kommen Becherzellen vor, und somit wird nur diese Form als eigentlicher Barrett-Ösophagus im Sinne einer Karzinomrisikoerkrankung anerkannt (Badreddine u. Wang 2010).

Die Definition eines Barrett-Ösophagus beruht endoskopisch auf einem lachsfarbenen Schleimhautausläufer oberhalb der proximalen Kardialfalten und unterhalb des Übergangs zum weißlichen Plattenepithel der Speiseröhre (Abb. 3).

Größere epidemiologische Studien geben eine Rate von 1,6% bzw. 2,7% an, bei dem Vorhandensein chronischer Refluxbeschwerden eine Barrett-Metaplasie zu entwickeln (Ronkainen et al. 2005, 2006, 2007; Meining et al. 2004). Je länger die Refluxanamnese andauert, desto höher ist das Erkrankungsrisiko.

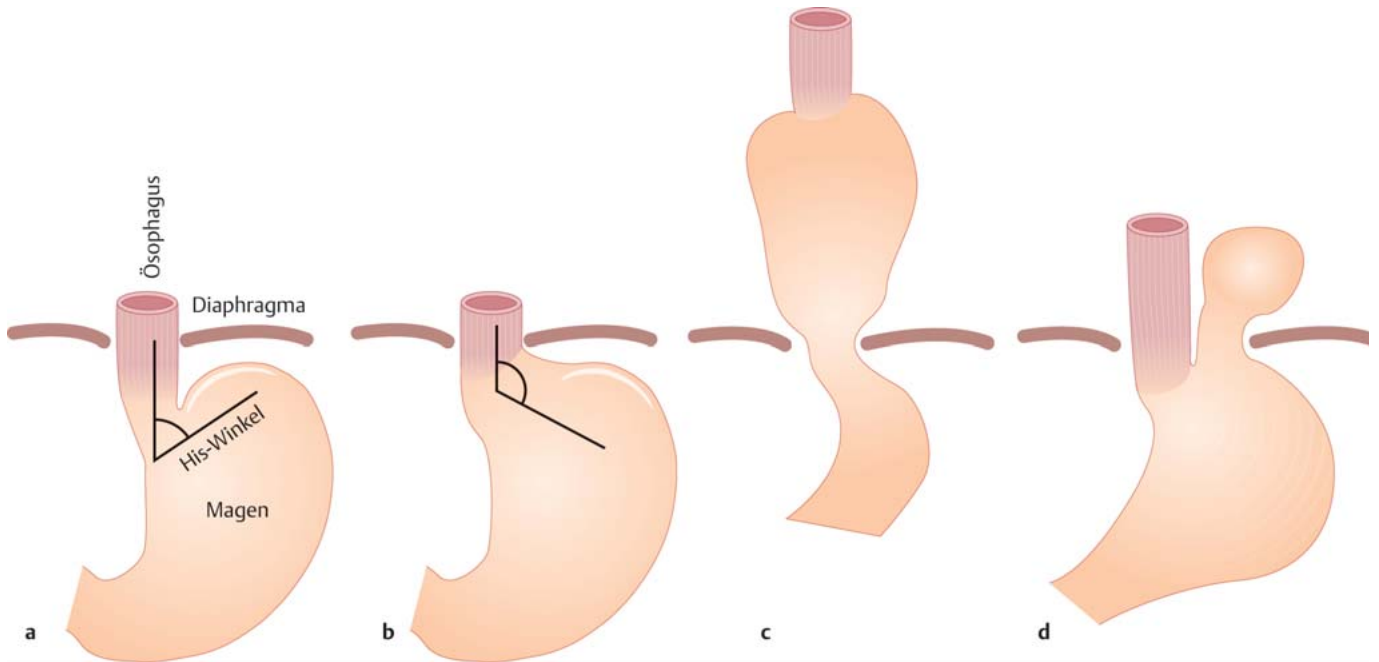


Abb. 4 ■ **Gastrointestinaler Übergang.** a Anatomisch normale Situation. b Kardiofundale Fehlanlage (His-Winkel $> 90^\circ$). c Axiale Hernie. d Paraösophageale Hiatushernie.

► **Eine intakte Barriere zwischen Ösophagus und Magen gilt als wichtigster Schutz vor unphysiologischem Reflux.**

Teil dieses Refluxapparats ist der untere Ösophagus-sphinkter, der meist geschlossen ist. Wichtig hierbei sind zum einen die Anordnung der Muskelschichten und die unterschiedlichen Druckverhältnisse in Pleura- und Bauchraum, ein intaktes Lig. phrenicooesophageale sowie ein spitzer His-Winkel. Dieser Winkel zwischen Ösophagus und Magen ist unter physiologischen Bedingungen kleiner als 90° (Abb. 4).

Risikofaktoren

Nikotinabusus, Alkoholkonsum und Übergewicht begünstigen die konsekutive Entwicklung eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus. Männer haben ein erhöhtes Risiko, einen Barrett-Ösophagus zu entwickeln (Verhältnis Männer zu Frauen = 6 : 1; s. Infobox Risikofaktoren). Obst- und gemüsereiche Ernährung scheint protektiv zu wirken.

Kohortenstudien haben eine familiäre Häufung von Barrett-Metaplasien und Adenokarzinomen gezeigt, weiterhin gibt es Hinweise auf eine Steigerung des Erkrankungsrisikos bei Vorliegen bestimmter Genpolymorphismen bzw. einer chromosomalen Instabilität. Ein

Risikofaktoren

Entwicklung eines GERD

- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Adipositas
- männliches Geschlecht
- genetische Disposition

Schlüsselgen in der Differenzierung gastrointestinaler Zellen ist z. B. das Homeobox-Gen CDX2.

Zudem zeigen einige Untersuchungen molekulare Übertragungswege mithilfe bestimmter Proteine. Eines der Proteine, die im Epithel des Barrett-Ösophagus exprimiert werden, ist Morphogenetic Protein 4. Dieses Protein gehört zur Familie der „Transforming Growth Factor β “, die z. B. für die zelluläre Differenzierung, Migration und Proliferation verantwortlich ist. Andere Studien zeigen, dass proinflammatorische Interleukine (IL-10 und IL-12) mit einem erhöhten Risiko, einen Barrett-Ösophagus zu entwickeln, assoziiert sind.

Pathophysiologie

Im metaplastischen Zylinderepithel des Barrett-Ösophagus können sich dann niedriggradige intraepitheliale Neoplasien (IEN) sowie hochgradige IEN bis hin zu einem Adenokarzinom entwickeln (Abb. 5). Die Entstehung eines Adenokarzinoms ist hierbei als stufenweiser Prozess anzusehen, der sich von der Metaplasie über die „Low-Grade-“ (LGD) und „High-Grade-Dysplasie“ (HGD) bis hin zum invasiven Adenokarzinom ausbildet.

Die Häufigkeit einer Barrett-Metaplasie bei Patienten mit Refluxbeschwerden liegt zwar relativ hoch, das Risiko, ein Karzinom auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus zu entwickeln, wird jedoch nur mit etwa einem Fall pro 200 Patientenjahre beziffert und kann folglich als relativ gering erachtet werden (Ronkainen et al. 2005, 2006, 2007).

Einteilung

Beträgt die Ausdehnung des Schleimhautausläufers 3 cm oder mehr, so handelt es sich um einen „klassischen“ Barrett-Ösophagus, und man spricht von einem „Long-Segment-Barrett“ (Abb. 3). Da auch in kürzeren Segmenten eine Dysplasie- und Karzinomentwicklung stattfinden kann, entstand zusätzlich der Begriff „Short-Segment-Barrett“.

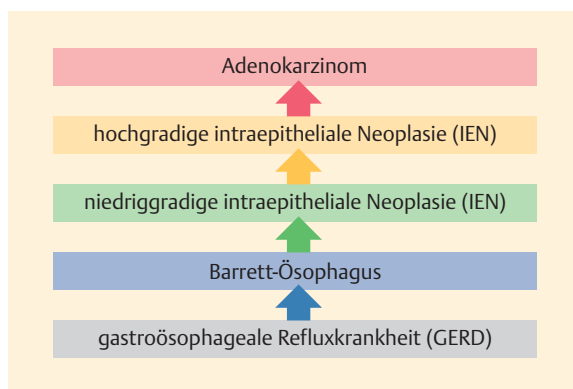


Abb. 5 ■ Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre aus der gastroösophagealen Refluxkrankheit.

Überblick

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) und Barrett-Ösophagus

- Die gastroösophageale Refluxkrankheit ist ein weitverbreitetes Leiden (30% der Allgemeinbevölkerung).
- Die Barrett-Metaplasie entsteht als Konsequenz der chronischen gastroösophagealen Refluxkrankheit (etwa 2% der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit).
- Die Inzidenz des Barrett-Ösophagus scheint zuzunehmen.
- In den letzten Jahren ist ein Anstieg der Barrett-Karzinome zu verzeichnen.
- Frühzeitig entdeckte Barrett-Karzinome sind chirurgisch oder endoskopisch kurabel.

Auch an einem endoskopisch unauffälligen gastroösophagealen Übergang kann in bis zu 18% der Fälle eine intestinale Metaplasie nachgewiesen werden. Dieser Befund wird als „intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang“ bezeichnet und ist von vermutlich minderer klinischer Bedeutung.

Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Adenokarzinoms bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus verglichen mit dem Risiko der Normalbevölkerung ist um den Faktor 75 erhöht. Das Risiko scheint dabei bei Vorliegen eines Long-Segment-Barrett-Ösophagus größer zu sein als bei einem Short-Barrett. Nur die wenigsten Fälle eines Barrett-Ösophagus werden überhaupt entdeckt. Unter Patienten mit den Symptomen eines gastroösophagealen Reflux wird die Prävalenz eines Barrett-Ösophagus mit ca. 1–3% angegeben (Ronkainen et al. 2005, 2006, 2007).

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

Bei leichter Symptomatik sowie unterstützend zur konservativen und chirurgischen Therapie sollte eine Änderung der Lebensgewohnheiten angestrebt werden. Diese umfasst z. B. eine Änderung der Essgewohnheiten und eine Gewichtsreduktion, ebenso wird das Schlafen mit

Zielgerichtete Diagnostik

Intraepitheliale Neoplasien (IEN)

Die Herausforderung für die Pathologie ist es, die verschiedenen Neoplasie-stufen zu unterscheiden, um den Patienten im interdisziplinären Konsens der geeigneten Verfahrenswahl zuführen zu können.



Ziel der Therapie

Antirefluxtherapie

Das Ziel einer Antirefluxtherapie ist es, die Symptome der GERD zu eliminieren und die daraus resultierenden Komplikationen zu verhindern.

Ziel der Therapie

Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie der GERD ist vor allem

- die Säurehemmung.
- Weitere Prinzipien sind:
- Schleimhautschutz und
 - Normalisierung der Passagezeit.

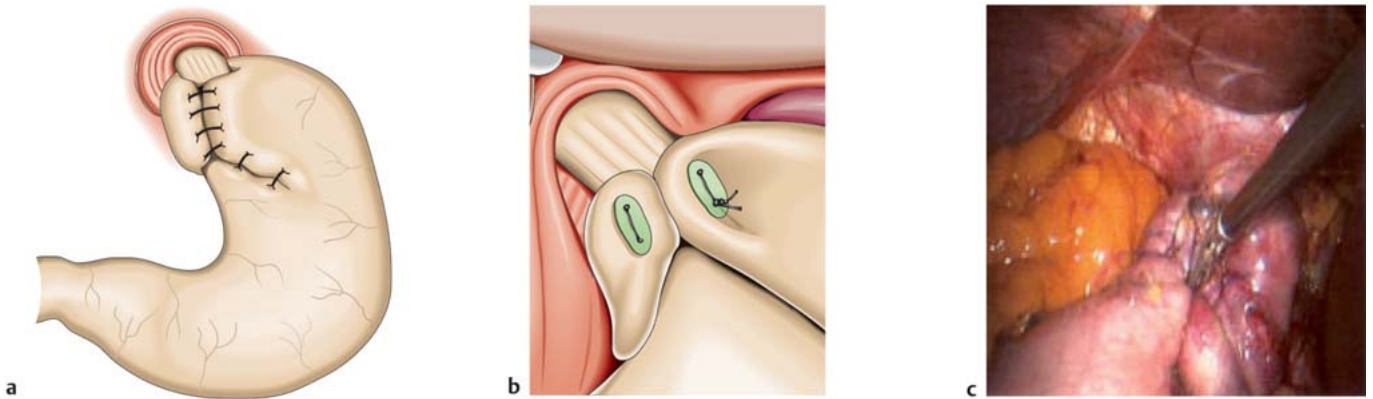


Abb. 6 ■ **Fundoplicatio nach Nissen.** **a** Vollmanschette nach Nissen mit Einzelnaht (aus Fuchs u. Breithaupt 2007). **b** Mit U-Naht (aus Fuchs u. Breithaupt 2007). **c** Laparoskopische Fundoplicatio („Floppy“ Nissen); eine 2–3 cm hohe, lockere Manschette reicht aus, einen Reflux zu verhindern.

erhöhtem Oberkörper empfohlen (Kaltenbach et al. 2006).

Diese Ziele werden heutzutage vorzugsweise durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als First-Line-Therapie erreicht, während H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazida weniger wirksam sind und/oder ergänzend eingesetzt werden können. In bestimmten Fällen kann bei Versagen der medikamentösen Therapie (s. u.) die Antirefluxchirurgie im Sinne einer Fundoplikatio eingesetzt werden. Sie versucht einen kausalen Ansatzpunkt.

Dieses Ziel wird im Prinzip durch drei Schritte erreicht:

- Wiederherstellung eines ausreichend langen intra-abdominellen Ösophagus,
- Einengung des Ösophagus mittels Hiatoplastik und
- Herstellung der Ventilfunktion durch die Valvuloplastik (Fundoplicatio; Abb. 6).

Die Erstbeschreibung dieser Operation erfolgte als durch Rudolf Nissen 1956. Modifiziert wurde sie im weiteren Verlauf durch den Nissen-Schüler Rossetti, wobei hier eine zusätzliche Fixierung der Manschette erfolgte (Abb. 7). Die partielle 270°-Fundoplicatio (Hemiplicatio;

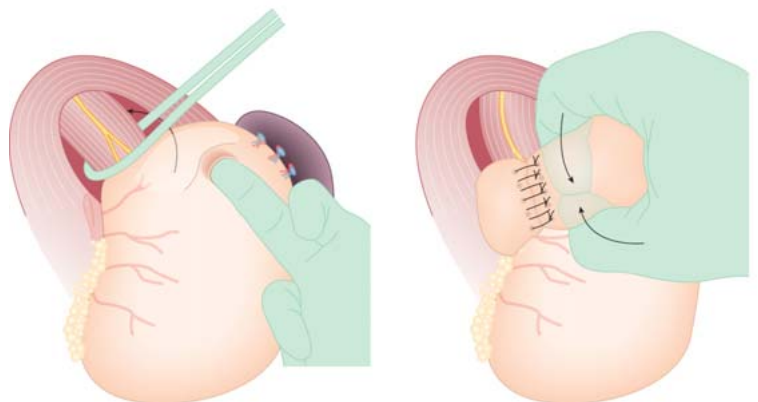


Abb. 7 ■ **Fundoplicatio nach Nissen-Rossetti.** Aus der Fundusvorderwand gebildete Vollmanschette, die locker um den distalen Ösophagus geschlungen ist.

Ziel der Therapie

Therapie Antirefluxchirurgie

Ziel der Antirefluxchirurgie ist die Wiederherstellung der gestörten Ventilfunktion am gastroösophagealen Übergang.

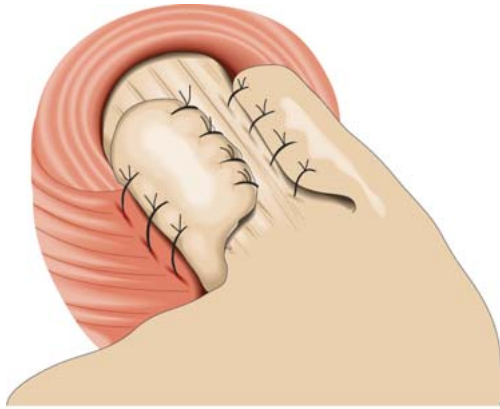


Abb. 8 ■ **Semiplicatio nach Toupet** (aus Fuchs u. Breithaupt 2007).

Abb. 8) nach André Toupet wurde ursprünglich für Patienten mit Achalasie entwickelt und zeigt eine geringere Dysphagierate.

Frühere Ansichten, dass die „maßgeschneiderte“, patientenadaptierte Wahl des Verfahrens Vorteile bringen könnte (Toupet bei Motilitätsstörungen und Nissen bei normaler Ösophagusmotilität), gelten nicht mehr: Heute wird eher die standardisierte Verwendung des vom Operateur bevorzugten Verfahrens favorisiert. Randomisierte Studien konnten keinen Vorteil für das eine oder andere Verfahren zeigen, lediglich hinsichtlich der Dysphagierate scheint die Operation nach Toupet geringfügig bessere Ergebnisse zu liefern.

Präoperative Diagnostik der Refluxkrankheit

Voraussetzung für die Nissen-Technik ist eine normale Motilität des Ösophagus in der Manometrie (s. Infobox „Zielgerichtete Diagnostik und Checkliste“).

Zielgerichtete Diagnostik

GERD – präoperative Diagnostik

- Anamnese
- Endoskopie
- 24-h-pH-Metrie
- Manometrie
- Breischluck

Stellenwert der Therapieoptionen

Eine Metaanalyse von n = 10735 Fällen aus 41 Publikationen zeigte sehr gute Ergebnisse bei 90,6% der Patienten (Rezidivreflux bei 3,5%, Reoperationsrate bei 2,7% und dysphagische Beschwerden bei 2,5% der Patienten).

Sowohl medikamentöse als auch chirurgische Interventionen zeigen eine hohe Effizienz bezüglich der Verbesserung und der Elimination von Refluxsymptomen.

► **Es konnte jedoch noch in keiner Studie die Vermeidung eines Adenokarzinoms durch irgendeine Antirefluxmaßnahmen belegt werden.**

In die individuelle Therapieplanung müssen in jedem Fall einfließen:

- die Wünsche des Patienten,
- mutmaßliche Komorbiditäten,
- der endoskopisch-biopsische Befund sowie
- die endoskopische Expertise der behandelnden Einrichtung.

Überblick

Chirurgische Therapie der Refluxkrankheit

- Die Fundoplicatio ist eine wirksame Reservemethode zur Therapie der Refluxkrankheit.
- Die Wahl der Manschette (Nissen oder Toupet) ist ohne signifikanten Unterschied für das Outcome.
- Laparoskopisches Vorgehen ist heute Standard zur chirurgischen Therapie der Refluxkrankheit.

Checkliste

OP-Indikationen bei GERD

- nachgewiesene Refluxkrankheit > 1 Jahr mit PPI-Versagen
- nicht säureassoziierte Symptome:
 - Aspiration
 - Volumenreflux
 - Regurgitation
- symptomatische große Hiatushernie (Abb. 4)
- PPI-Unverträglichkeit
- Patientenwunsch



Barrett-Ösophagus: Screening und Überwachung

Diagnostisches Vorgehen

Bezüglich der Diagnose eines Barrett-Ösophagus muss primär unterschieden werden zwischen der Detektion einer Barrett-Metaplasie (→ **Barrett-Erkennung**) und der auf dem Boden einer Metaplasie entstehenden Barrett-Neoplasie (→ **Barrett-Überwachung**). Während bei der Barrett-Metaplasie das normale Plattenepithel des distalen Ösophagus durch spezialisiertes intestinales Epithel ersetzt ist (s. Abb. 1), beruht die Barrett-Neoplasie auf einer neoplastischen Transformation dieser Metaplasie von der niedriggradigen zur hochgradigen *intraepithelialen Neoplasie (IEN)* und letztendlich zum *Adenokarzinom*.

► **Das etablierte Regime, ein Barrett-Karzinom zu verhindern oder eine kurative Therapieoption zu ermöglichen, besteht darin, Patienten mit Barrett-Metaplasie zu identifizieren und in ein Überwachungsprogramm einzuschließen.**

Die Maßnahmen zur Früherkennung eines Barrett-Ösophagus sind derzeit sicher nicht ausreichend und werden in ihrer Effizienz kontrovers diskutiert. Nach den Richtlinien des American College of Gastroenterology sollte bei Patienten, die unter chronischen gastroösophagealen Refluxbeschwerden leiden, eine endoskopische Untersuchung durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die das 50. Lebensjahr überschritten haben.

Wird endoskopisch am gastroösophagealen Übergang ein sich nach proximal ausdehnender lachsfarbener Schleimhautausläufer festgestellt, so ist zur Diagnose eines Barrett-Ösophagus eine gezielte Biopsieentnahme erforderlich. Alle Leitlinien (s. Checkliste) sehen für die Überwachung eine sorgfältige endoskopische Inspektion mit Biopsie suspekter Areale gefolgt von einer Vier-Quadranten-Biopsie (Entnahmen bei 12 Uhr, 3 Uhr, 6 Uhr und 9 Uhr) alle 2 cm vor. Leichte Erhabenheiten, Ulzerationen, Verfärbungen und Änderungen im Relief der Mukosa sind endoskopische Hinweise auf das Vorliegen einer Neoplasie.

Probleme kann es geben bei der histopathologischen Beurteilung der Dysplasie (z. B. Abgrenzung Entzündung versus Low-Grade-Dysplasie), sodass in Einzelfällen eine Wiederholung der Untersuchung unter konsequenter PPI-Therapie indiziert ist. Moderne endoskopische Techniken wie auch eine sorgfältige Untersuchung machen es

Checkliste

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Überwachungsstrategie des Barrett-Ösophagus

Überwachung des Long-Barrett-Ösophagus

- ohne Neoplasie nach 2 negativen Kontrollen im ersten Jahr → alle 3 Jahre
- Low-Grade-Neoplasie initial halbjährlich, falls 2 × negativ → jährlich
- High-Grade-Neoplasie → Zweitmeinung eines Pathologen, dann Resektion (endoskopisch oder chirurgisch)

Überwachung des Short-Barrett-Ösophagus

- ohne Neoplasie, nach 2 negativen Kontrollen → alle 4 Jahre
- mit Neoplasie → wie beim Long-Segment-Barrett-Ösophagus (s. o.)

wahrscheinlich, dass die Rate übersehener signifikanter Läsionen und ein „Sampling Error“ (Biopsiezahl reicht für Neoplasieerkennung nicht aus) geringer geworden sind.

■ Innovationen zur Verbesserung der Diagnostik

- Eine bessere Bildgebung wird als Voraussetzung für eine erhöhte diagnostische Treffsicherheit in der Erkennung neoplastischer Läsionen in der Überwachung des Barrett-Ösophagus angesehen. Hochauflösende Videoendoskope der HDTV-Generation haben sicherlich am meisten hierzu beigetragen.
- Färbeverfahren (Methylenblau, Essigsäure) kommen zum Einsatz, werden aber in puncto Effektivität unterschiedlich bewertet.
- Strukturverstärkungen innerhalb der modernen Videoendoskopie (Narrow Band Imaging [NBI], Olympus; Fujinon Intelligent Chromoendoscopy [FICE] oder iScan, Pentax) haben vermutlich einen ähnlichen Effekt wie Färbetechniken und lassen strukturelle Abnormitäten besser hervortreten. Mehrere Studien, insbesondere mit NBI und FICE, konnten einen biopsiesparenden Effekt zeigen.
- Eine bessere primäre Detektion von Neoplasien mittels Fluoreszenz- oder Autofluoreszenzverfahren wurde in mehreren Studien gezeigt, doch sind die Verfahren mit einer schlechten Spezifität behaftet. Ob hier eine Kombination der Methoden (Triple Imaging mit HDTV, Autofluoreszenz und NBI), die die Ergebnisse zu verbessern scheinen, auch in der allgemeinen klinischen Anwendung praktikabel ist, wird sich zeigen.
- Eine fast schon einer histologischen Beurteilung entsprechende Bildgebung mit sehr hoher Detailauf-

lösung durch Endozytoskopie oder konfokale Lasermikroskopie kann nur zur näheren Charakterisierung von konventionell-endoskopisch gefundenen Läsionen zum Einsatz kommen, da diese Verfahren zur Suchdiagnostik nicht geeignet sind. Ob sie eines Tages in der klinischen Praxis die Biopsie teilweise oder ganz ersetzen werden können („endoskopische Histologie“), wird sich zeigen.

Therapeutisches Vorgehen bei Barrett-Ösophagus

■ Endoskopische Therapie

Ob sich aus dem Überwachungsprogramm eine klinische und therapeutische Konsequenz ergibt, hängt von der Detektion einer intraepithelialen Neoplasie ab. Patienten mit normalem Barrett-Ösophagus werden außer mit Protonenpumpenblockern nicht therapiert. Das Management der Patienten mit einer Dysplasie des Ösophagus variiert historisch innerhalb von verschiedenen Institutionen und Ländern und rangiert von den minimal-invasiven endoskopischen Therapien bis hin zur totalen Ösophagektomie.

Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Eine entscheidende Rolle unter den Therapieoptionen nimmt sicherlich neben der chirurgischen Therapie die endoskopische Mukosaresektion (EMR) ein (Abb. 9).



Abb. 9 ■ Endoskopische Mukosaresektion (EMR) des Barrett-Ösophagus.

Das minimalinvasive Verfahren kann bei fokalen niedrig- bis höhergradigen intraepithelialen Neoplasien bis hin zum Mukosakarzinom (G1/2) mit kurativer Intention eingesetzt werden. Die Effizienz der EMR haben zahlreiche Studien untermauert. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei den frühen Karzinomen (pT1a) 98% (Ell et al. 2000).

Die endoskopische Therapie hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt: So spielt die früher eingesetzte photodynamische Therapie beim neoplastischen Barrett kaum noch eine Rolle. Die Mukosektomie hat sich initial auf die Resektion sicht- und abgrenzbarer Läsionen beschränkt, mit anschließender Überwachung des Rest-Barrett.

► **Endoskopische und chirurgische Erfahrungen der schlechten Abgrenzbarkeit der Barrett-Neoplasie mit fließenden Übergängen in (hochgradige) Dysplasien und Karzinome und die bekannte Multifokalität von Neoplasien haben zum Konzept einer vollständigen endoskopischen Barrett-Ablation geführt.**

Die Barrett-Ablation erfolgt heutzutage entweder mit einer vollständigen Resektion des Barrett-Epithels oder mit einer Kombination aus der Resektion sichtbarer fokaler Läsionen mittels EMR und einer Radiofrequenz-ablation (Pouw et al. 2010).

Argon-Plasma-Therapie

Auch die Argon-Plasma-Therapie zeigte bei Patienten, die für eine operative Therapie oder die endoskopische Mukosektomie nicht infrage kamen, sehr gute Langzeitergebnisse.

Sonstige endoskopische Verfahren

Andere endoskopische Therapien wie die photodynamische Therapie von singulären oder multiplen neoplastischen Barrett-Läsionen haben sich in Deutschland wegen Kosten, Aufwand, Blutungsperforations- und Strikturrisiko nicht durchgesetzt.

■ Vorgehen bei Lymphknotenbefall

Steigt das Risiko der Lymphknotenmetastasierung als wichtigstem prognostischem Faktor – wie bei der Tumorfiltration in die Submukosa –, kommen operative Verfahren zum Einsatz. Wenn das Karzinom die Lamina muscularis mucosae durchbrochen hat, beträgt die Inzidenz eines Lymphknotenbefalls ca. 30%. Hier können endoskopische Therapien die Chance auf Heilung nicht gewährleisten, und eine chirurgische Therapie ist allgemein akzeptiert und indiziert. Das Konzept der Biopsie des Sentinel-Lymphknotens wird im Augenblick noch dis-

kutiert. Die Komplexität der Entscheidungsfindung und die Möglichkeit des Undertreatment von Patienten erfordern ein multidisziplinäres Management bei allen Patienten.

■ Chirurgische Therapie

Trotz aller Fortschritte in der endoskopischen Therapie des Barrett-Ösophagus wird die Behandlung der präneoplastischen Läsionen und frühen Adenokarzinome weiterhin kontrovers diskutiert. Bei den weiter fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen stellt die totale Ösophagektomie mit radikaler Lymphadenektomie die einzig gegenwärtig vorhandene Therapieoption mit realistischer Chance auf Heilung dar. Bezüglich des operativen Vorgehens und der chirurgischen Techniken verweisen wir hier auf Grotelüschen et al. (2009).

Prinzipien

Chirurgisches Vorgehen

Das Argument pro Chirurgie – auch bei den frühen Karzinomen und präneoplastischen Läsionen – ist, dass eine tatsächlich komplette Resektion nur durch die chirurgische Therapie gewährleistet wird, da keine bildgebende Technik das exakte Ausmaß der Barrett-Läsion wiedergeben kann. Zudem kann die Tumorf infiltration und ein potenzieller Lymphknotenbefall nur nach kompletter chirurgischer Resektion durch den Pathologen beurteilt werden.

Obwohl die radikale chirurgische Ösophagusresektion mit ausgedehnter Lymphadenektomie eine gute 5-Jahres-Überlebensrate zeigt, ist diese Methode mit substanziellen Komplikationen und Langzeitkompromissen bezüglich der Lebensqualität verbunden.

Merendino-Operation

Wenn eine chirurgische Therapie notwendig wird, ist die Merendino-Operation (Infobox „OP-Schritte und Tricks“) eine gute chirurgische Option mit heutzutage niedriger Morbidität und Mortalität, die auch in entsprechenden Zentren minimalinvasiv durchgeführt werden kann (Stein et al. 2000).

OP-Schritte und Tricks

Merendino-OP

- Die limitierte Ösophagusresektion (Merendino-Operation; Abb. 10) wird durch einen transhiatalen Zugang operiert und beinhaltet die Resektion des distalen Ösophagus und des proximalen Magens.
- Die Lymphadenektomie beginnt mit dem Entfernen des gesamten lymphatischen Gewebes im unteren Mediastinum entlang der Kardia, der kleinen Kurvatur, des Fundus und entlang der A. hepatica communis und der A. lienalis bis zum Truncus coeliacus.
- Die Rekonstruktion erfolgt mittels eines retrokolisch und retrogastrisch interponierten, isoperistaltischen Jejunumsegments (10–15 cm). Die Ösophagojejunostomie wird in einer End-zu-Seit-Technik (funktionell End-zu-End) angelegt, meistens mithilfe eines zirkulären Staplers.
- Die Jejunogastrostomie wird End-zu-End mit Handnaht, nach einer mechanischen Pylorusdilatation, hergestellt.

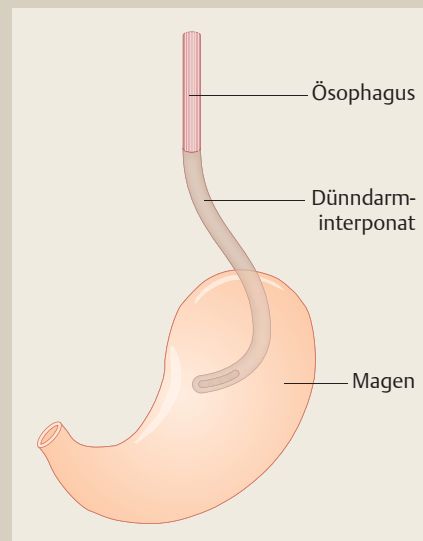


Abb. 10 ■ Merendino-Operation.

Stellenwert. Insgesamt ist die limitierte Resektion des Ösophagus mit Jejunuminterposition eine sichere Technik, verhindert zuverlässig den gastroösophagealen Reflux und ist zudem mit einer guten Lebensqualität assoziiert. Diese Prozedur stellt somit eine attraktive chirurgische Alternative zur radikalen Ösophagektomie und zu endoskopischen Resektionen und ablativen Techniken dar.

Überblick

Behandlungsstrategie beim Barrett-Ösophagus

Wer sollte zur Routineendoskopie?

- Patienten mit einem Reflux > 5 Jahre.
- Alter > 50 Jahre.

Welches sind die Alarmsymptome, die die wiederholte Endoskopie nach sich ziehen sollten?

- Dysphagie.
- Gewichtsverlust.
- Bluterbrechen.
- Anämie.

Welche anderen Komorbiditäten sollten untersucht werden?

- koronare Herzkrankheit.
- Hypercholesterinämie.

Wie sollten Patienten mit einem Barrett-Ösophagus behandelt werden?

- 90% mit Protonenpumpeninhibitor.
- 5% per Nissen-Fundoplicatio.
- 5% bekommen ein Adenokarzinom innerhalb der nächsten 15 Jahre und benötigen eine entsprechende Resektion, endoskopisch (pT1a) oder chirurgisch (ab pT1b).

Diskussion

Screening/Überwachung von BÖ-Patienten

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

Leitlinien

Es existiert immer noch kein Konsensus darüber, ob Blut- oder Gewebemarkers eingesetzt werden, um Patienten mit einem Barrett-Ösophagus bezüglich der Entwicklung eines Adenokarzinoms zu stratifizieren. Trotzdem oder gerade deshalb spiegeln die Leitlinien die alltäglichen Schwierigkeiten im adäquaten Umgang mit dem Barrett-Ösophagus wider. Möglicherweise tritt dabei eine grundsätzliche Schwäche von Richtlinien wie derjenigen des American College of Gastroenterology bezüglich der Überwachung von Barrett-Patienten offen zutage: Ein mangelnder Bezug zur Praxis. Vermutlich haben solche

Leitlinien eher wissenschaftlichen Charakter, anstatt sich an Situationen und Erfahrungswerten der Realität zu orientieren. Der klinisch tätige Arzt steht somit insbesondere dann vor Problemen, wenn für bestimmte endoskopische und/oder biopsische Befundkonstellationen keine eindeutige Empfehlung seitens der Richtlinien vorgegeben wird. So überrascht es nicht, dass sich in der Folge Gastroenterologen häufig nicht an Vorgaben halten, sondern in Fragen des Screenings und der Überwachung von Barrett-Patienten ihrer eigenen Erfahrung vor theoretisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen den Vorzug geben.

Diagnostik

Um zukünftig präkanzeröse Veränderungen am ösophagogastralen Übergang während der endoskopischen Untersuchung zuverlässiger erkennen zu können, sind weiterentwickelte Techniken nötig.

Eine verbesserte Endoskopiertechnik beinhaltet beispielsweise die Verwendung von hochauflösenden Videoendoskopen und insbesondere die Anwendung von Vergrößerungsendoskopen und neuen Färbetechniken. Mit diesen ist es möglich, Details der Oberflächenstruktur der Mukosa im Bereich des distalen Ösophagus während der endoskopischen Untersuchung zu beurteilen. Nachteile der Methoden sind allerdings die damit verbundenen höheren Kosten, die Voraussetzung eines erfahrenen Untersuchers für Interpretation und Durchführung und nicht zuletzt vor allem für den niedergelassenen Bereich der größere Zeitaufwand für die Untersuchung.

Therapie

Fortschritte sowohl in der chirurgischen als auch in der endoskopischen Therapie der Barrett-High-Grade-Dysplasie und des intramukosalen Adenokarzinoms verschaffen den Patienten unterschiedliche Therapieoptionen, die im interdisziplinären Konsens diskutiert werden müssen. Ein individuelles Konzept ist vonnöten, um einerseits die Pathophysiologie der Erkrankung und andererseits die Lebensqualität des Patienten zu berücksichtigen.

Fazit

- Der **Barrett-Ösophagus (BÖ)** entsteht infolge der gastroösophagealen Refluxkrankheit und ist eine **Präkanzerose**.
- Das auf dem Boden eines BÖ entstehende **Adenokarzinom** des distalen Ösophagus ist die Tumorentität mit der am schnellsten steigenden Zuwachsrate.



- Die **endoskopisch-biopsische Diagnostik** nimmt eine Schlüsselrolle ein.
- Obgleich sie derzeit noch mit einer nicht unerheblichen Fehlerrate behaftet ist, gibt es aktuell keine Alternativen zur **Quadrantenbiopsie**.
Das Ziel neuer diagnostischer Verfahren wird daher sein, die Detektion der Barrett-Metaplasie und der Barrett-Neoplasie effizienter und genauer zu gestalten.
- Nach der leitliniengerechten Überwachung des Barrett-Ösophagus ist die Indikation zur Intervention beim Auftreten von Neoplasien gegeben. Welches Verfahren derzeit zu bevorzugen ist, ist häufig noch eine individuelle Entscheidung, die sich nicht auf aktuelle Evidenzen stützt. Zukünftige Studien werden zeigen, welches endoskopische bzw. interventionelle Verfahren den schmalen Grat einer sicheren, aber nebenwirkungsarmen, minimalinvasiven Therapie gewährleisten kann.

► **Um derzeit das Bestmögliche aus Patientensicht zu erreichen, sollten Patienten mit BÖ oder bereits diagnostizierter Barrett-Neoplasie an Zentren betreut werden, die über eine entsprechende Expertise mit der Erkrankung insgesamt, aber auch mit den genannten neueren Verfahren verfügen.**

Quellenangaben

- Badreddine RJ, Wang KK. Barrett esophagus: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 369–378
- Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881–894
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. [http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/gerd/dgvs/gastrooesophageale_refluxkrankheit_lang.pdf/view (Zugriff: 20. 12. 2010)]
- Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670–677
- Fuchs KH, Breithaupt W. Refluxerkrankungen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2007; 4: 273–288
- Grotelüschen R, Izbicki JR, Groth S, Yekebas E. Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2009; 3: 293–312
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965–971
- Meining A, Ott R, Becker I Hahn S, Muhlen J, Werner M, Hofler H, Classen M, Heldwein W, Rosch T. The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's esophagus based on either endoscopy or histology only – what is the clinical significance? *Gut* 2004; 53: 1402–1407

- Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, Rosch T, Soehendra N, Bergman JJ. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010; 59: 1169–1177
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agreus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825–1831
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, Talley NJ, Agreus L. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population – the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1725–1733
- Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agreus L. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007; 56: 615–620
- Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*, 9. Aufl. Thieme, Stuttgart New York 2006
- Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2000; 232: 733–742

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexandra König
 Fachärztin für Chirurgie
 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistr. 52, Gebäude O10
 20246 Hamburg
 Telefon: + 49-1522-2815654
 Fax: + 49-40-7410-44995
 E-Mail: akoenig@uke.uni-hamburg.de

CME-Fragen

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

Einer der folgenden Faktoren ist kein Risikofaktor für die GERD. Welcher?

1

- A Rauchen.
- B Alkoholkonsum.
- C Übergewicht.
- D Häufiger Verzehr von Schokolade.
- E Häufiger Verzehr von Gemüse.

Wo befindet sich der His-Winkel?

2

- A Zwischen Magen und Milz.
- B Zwischen Magen und Zwerchfell.
- C Zwischen Rektum und Harnblase.
- D Zwischen Leber und Niere.
- E Am Calot-Dreieck.

Welches der im Folgenden genannten Verfahren ist keine Therapie der GERD?

3

- A Funduplicatio.
- B Hemifunduplicatio.
- C PPI.
- D Kopftieflage.
- E Ernährungsumstellung.

Was kann nicht aus dem Barrett-Ösophagus entstehen?

4

- A Eine High-Grade-Dysplasie.
- B Eine Low-Grade-Dysplasie.
- C Ein intramukosales Karzinom.
- D Ein Adenokarzinom.
- E Ein neuroendokrines Karzinom.

Eine der folgenden Maßnahmen ist nicht Bestandteil der Diagnostik der Refluxkrankheit. Welche?

5

- A Anamnese.
- B Computertomografie.
- E Ösophagogastroduodenoskopie.
- C Manometrie.
- D pH-Metrie.



Welches der folgenden Symptome ist kein Alarmzeichen, das zur wiederholten Endoskopie führen sollte?

6

- A Anämie.
- B Dysphagie.
- D Dysthymie.
- C Hämatemesis.
- E Gewichtsverlust.

Welche Patienten sollten der Routineendoskopie zugeführt werden?

7

- A Patienten mit Reflux > 5 Jahre.
- B Kinder.
- C Patienten mit Harninkontinenz.
- D Hyperhidrosispatienten.
- E Mammakarzinompatientinnen.

Wie hoch ist der Anteil der Allgemeinbevölkerung, der unter einer GERD leidet?

8

- A 10%.
- B 20%.
- C 30%.
- D 40%.
- E 50%.

Woraus entsteht die Barrett-Metaplasie?

9

- A Aus der gastroösophagealen Refluxerkrankung.
- B Schwangerschaft.
- C Diabetes mellitus.
- D Aus einer arteriellen Hypertonie.
- E Aus einem Sigma elongatum.

Eines der folgenden Verfahren gehört nicht zur Therapie und Diagnostik der Barrett-Metaplasie. Welches?

10

- A Endoskopische Mukosaresektion.
- B Endoskopische submukosale Resektion.
- C Primäre Radiochemotherapie.
- D Argon-Plasma-Therapie.
- E Chirurgie.