

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und
Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

Motilitätsstörungen der Speiseröhre als Risikofaktor des Barrett-Ösophagus

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dr. med. dent. Anne-Kathrin Bär
aus Lutherstadt Wittenberg

promoviert am 15. Juni 2022

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden von mir selbst aus den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln erfasst und ausgewertet. Zur statistischen Datenauswertung wurde ich von Dr. med. L. Knepper aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln beraten. Die anschließende statistische Datenauswertung erfolgte durch mich selbst.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Universitätsprofessorin Dr. Jessica Leers für die freundliche Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit, sowie für ihre stets freundlichen und konstruktiven Ratschläge, Anregungen, Kritiken und ihre hervorragende Unterstützung.

Frau Dr. Laura Knepper danke ich besonders für ihre Unterstützung und Betreuung bei dieser Arbeit.

Ich möchte außerdem Frank und meinem Bruder PD Dr. Christian Bär danken, die mir jederzeit mit motivierenden und ehrlichen Worten zur Seite standen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung	11
2.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)	11
2.1.1. Epidemiologie der GERD	11
2.1.2. Definition GERD	11
2.1.3. Ätiologie der GERD	12
2.1.4. Klinik der GERD	13
2.1.5. Diagnostik der GERD	13
2.1.5.1. Kombinierte 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung	15
2.1.5.2. High-Resolution Manometrie.....	16
2.1.6. Therapie der GERD.....	17
2.1.7. Komplikationen	18
2.2 Barrett-Ösophagus.....	19
2.2.1. Definition des Barrett-Ösophagus.....	19
2.2.2. Epidemiologie des Barrett-Ösophagus	19
2.2.3. Ätiologie und Pathogenese des Barrett-Ösophagus	20
2.2.4 Diagnostik des Barrett-Ösophagus.....	22
2.2.5. Überwachungsstrategien des Barrett-Ösophagus.....	23
2.2.6. Therapie des Barrett-Ösophagus.....	24
2.3 Ösophagusmotilitätsstörungen	25
2.3.1. Definition und Einteilung.....	25
2.3.2. Die historische Entwicklung der Chicago-Klassifikation	27
2.3.3. Chicago-Klassifikation Version 3.0	28
2.4 Fragestellung der Arbeit.....	30
3. Material und Methoden.....	32

3.1	Material und Patientenkollektiv	32
3.2	Methoden.....	33
3.2.1.	Durchführung der High-Resolution Manometrie	33
3.2.2.	Durchführung der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung	34
3.2.3.	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	35
3.2.4.	Statistische Auswertung	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Demographische und klinische Daten	36
4.2	Ergebnisse der Funktionsdiagnostik	39
4.2.1.	Ergebnisse der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie.....	39
4.2.2.	Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung	41
4.2.3.	Ergebnisse und Auswertung der High-Resolution-Manometrie	42
5.	Diskussion	47
6.	Literaturverzeichnis	54
7.	Anhang	65
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	65
7.2	Tabellenverzeichnis	66
7.3	Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)	68
8.	Vorabveröffentlichung von Ergebnissen.....	72

Abkürzungsverzeichnis

BE	Barrett-Ösophagus
BMI	Body – Mass – Index
CC	Chicago Klassifikation
DCI	Distales Kontraktionsintegral
DDW	Digestive Disease Week
DES	Distaler Ösophagusspasmus
DGAV	Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DL	Distale Latenzzeit
EAC	Ösophageales Adenokarzinom
EGJ-CI	Kontraktile Integral des ÖGÜ
ERD	Erosive Refluxösophagitis
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FICE	Flexible Spectral Imaging Color Enhancement
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
GI	Gastrointestinal
GIQLI	Gastrointestinaler Quality of Life Index
HGIN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
HRM	High-Resolution Manometrie
IEM	Ineffektive Motilität
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
IRP	Integrierter Relaxationsdruck
LA	Los – Angeles – Klassifikation
LES	Unterer Ösophagussphinkter
LGIN	Niedriggradige intraepithelialen Neoplasie
LSBE	Long-Segment-Barrett-Ösophagus
MII	Multikanale intraluminale Impedanzmessung
MUSE	Metaplasie, Ulzeration, Striktur, Erosion
MWA	Mittlere/Durchschnittliche Wellenamplitude
NBI	Narrow Band Imaging
NERD	Nicht - Erosive Refluxösophagitis
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ÖGÜ	Ösophagogastraler Übergang

PPI	Protonenpumpeninhibitoren
TLESR	Vorübergehende Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters
UES	Oberer Ösophagussphinkter
SSBE	Short-Segment-Barrett-Ösophagus

1. Zusammenfassung

Der Barrett-Ösophagus (BE) gewinnt vor dem Hintergrund einer steigenden Inzidenz von Adenokarzinomen der Speiseröhre zunehmend an Bedeutung ¹. Unklar ist bislang, warum nur wenige Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) einen BE entwickeln. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist dabei welche Rolle Ösophagusmotilitätsstörungen in der Pathogenese des BE spielen und ob diese als Risikofaktor zu bewerten sind. Bekannt ist, dass eine gestörte Ösophagusmotilität mit GERD assoziiert ist; ob diese jedoch ebenso als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung bzw. den Progress eines BE zu bewerten ist, bleibt weiterhin unvollständig geklärt ².

Jüngste Studien legen nahe, dass Motilitätsstörungen der Speiseröhre ein Gesamtrisikofaktor für BE sind. In einer prospektiven Studie von 2018 waren BE-Patienten häufiger von Motilitätsstörungen und einer verminderten ösophagealen Clearance betroffen ³. Ebenso zeigten die Studienergebnisse von Bazin et. al die Motilitätsstörung (insbesondere die Hypotonie des unteren Ösophagussphinkters (LES)) als starken unabhängigen Faktor für die Entwicklung eines BE ⁴.

Erste Daten der Arbeitsgruppe an einem kleinen Patientenkollektiv wiesen ebenso auf die Motilitätsstörung der Speiseröhre als Risikofaktor des Barrett-Ösophagus hin. Tendenziell zeigten Patienten mit einem BE verminderte Drücke sowohl im tubulären Ösophagus als auch in Übereinstimmung mit Bazin et. al im unteren Sphinkter-Bereich jedoch ohne statistisch signifikant zu sein ⁵.

Diese retrospektive Studie sollte durch Vergrößerung des Patientenkollektivs die Frage klären, ob Motilitätsstörungen ein Risikofaktor für die Entstehung einer BE-Schleimhaut bei GERD-Patienten sind. Dazu wurden die klinischen und funktionsdiagnostischen Daten von 315 Patienten die von 2012 bis 2019 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln aufgrund einer GERD behandelt wurden, ausgewertet. Alle Patienten erhielten prätherapeutisch eine High-Resolution Manometrie (HRM), 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung und Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Probenentnahme zur histopathologischen Untersuchung. Die Auswertung der HRM-Ergebnisse erfolgte anhand der Kriterien der Chicago-Klassifikation (CC) für Ösophagusmotilitätsstörungen Version 3.0 ⁶. Die Ergebnisse konzentrierten sich neben den unterschiedlichen Krankheitsbildern in der Gruppe der primären Motilitätsstörungen auch auf den konkreten Vergleich einzelner HRM-Parameter und die mittels Gastrointestinaler Quality of Life Index (GIQLI)-Fragebogen ermittelte gesundheitsspezifische Lebensqualität der Patienten.

Insgesamt zeigte sich die Lebensqualität bei GERD-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung und anderer Publikationen vermindert, wobei BE-Patienten sich

Zusammenfassung

weniger stark beeinträchtigt fühlten. Der oft publizierte Zusammenhang zwischen Motilitätsstörungen und der Entstehung eines BE, konnte trotz der großen Kohorte von 315 Patienten, nicht reproduziert werden. Lediglich bei der fragmentierten Peristaltik scheint BE eine Rolle zu spielen. Die Unterschiede bezüglich Refluxbelastung, schwächerer tubulärer Ösophagus-Peristaltik und Hypotonie des LES zwischen Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE)- und Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE)-Patienten deuten jedoch darauf hin, dass Bewegungsstörungen der Speiseröhre zumindest die Schwere dieser Krankheit beeinflussen können. Aus diesem Grund ist es unerlässlich weitere prädiktive oder speziell assoziierte Faktoren des potentiell malignen Barrett-Ösophagus zu eruieren.

2. Einleitung

2.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)

2.1.1. Epidemiologie der GERD

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, insbesondere der westlichen Industrienationen und gehört zu den häufigsten gastroenterologischen Krankheitsbildern. Sie betrifft alle Altersgruppen und jedes Geschlecht ⁷.

Die Prävalenz und Inzidenz steigt kontinuierlich in den letzten Jahren an und hat globale Auswirkungen auf die Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität ⁸. Ursächlich sind geänderte Ernährungsgewohnheiten und ein weltweiter Anstieg an Fettleibigkeit. Eine 2014 publizierte Analyse von insgesamt 8 epidemiologischen Studien zeigte GERD-Prävalenzen für Europa zwischen 8,8 und 25,9 % ⁷. In den USA ergab sich mit 18,1–27,8 % sogar noch eine etwas höhere Prävalenz als in Europa ⁷. Auch in Asien wurde ein Anstieg der Prävalenz verzeichnet, obwohl diese mit unter 10 % (Ostasien 2,5–7,8 %) immer noch deutlich unter der westlichen Bevölkerungsgruppen liegt ^{7,9}. Die Inzidenzen in der Gesamtbevölkerung Großbritanniens und den USA wurde jeweils mit ca. 5 pro 1000 Personenjahren angegeben ⁷.

2.1.2. Definition GERD

Im Jahre 2006 wurde mit der Montreal-Klassifikation erstmalig eine international gültige Definition eingeführt. Nach dieser liegt GERD dann vor, wenn der Rückfluss des Mageninhalts störende Symptome und / oder Komplikationen verursacht ¹⁰. Im Gegensatz zur bis dato geltenden Genval-Klassifikation, welche die signifikante Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens integrierte und damit sehr vielen Patienten eine GERD diagnostizierte ¹¹, konzentriert sich die Montreal-Klassifikation sowohl auf den pathophysiologischen Prozess des gastroösophagealen Reflux als auch auf die symptomatische Beeinträchtigung der Patienten durch die Erkrankung und / oder deren Folgen ¹². Somit wird diese Klassifikation auch asymptomatischen Patienten gerecht, deren Beschwerdebild durch die Komplikation (z.B. Barrett-Ösophagus (BE)) bestimmt wird.

Die globale Akzeptanz der Montreal-Klassifikation zeigt sich in zahlreichen Validierungen der Konsensdokumente auf lokaler Ebene, beispielsweise durch deutsche und italienische Expertengruppen ^{13,14}. Ebenso finden sich diese Empfehlungen in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Einleitung

(DGVS), der American Gastroenterological Association und in der Definition des Richtlinienentwurfs der European Medicinal Agency wieder ^{12,15,16}.

Die Definition erlaubt eine Diagnosestellung allein anhand typischer Symptome oder symptomunabhängig auf Grundlage von Untersuchungen die entweder den gastroösophagealen Reflux (z.B. pH-Metrie oder Impedanz) oder dessen schädigende Wirkung (z.B. durch Endoskopie, Histologie, Elektronenmikroskopie) nachweisen. Dabei ist die Art des Reflux (sauer, schwach sauer, basisch oder gasförmig) irrelevant ¹².

Der Begriff GERD vereint verschiedene Verlaufsformen und Ausprägungen der Erkrankung, die sich hinsichtlich Therapie und Prognose unterscheiden. Zu den Unterformen zählen Erosive Refluxösophagitis verschiedener Schweregrade (ERD), Nicht-Erosive Refluxkrankheit (NERD), hypersensitiver Ösophagus, extraösophageale Manifestationen, Komplikationen der GERD, funktionelle Refluxbeschwerden und schließlich der Barrett-Ösophagus.

2.1.3. Ätiologie der GERD

GERD ist eine multifaktorielle Erkrankung mit zahlreichen Risikofaktoren. Dazu zählen ein höheres Lebensalter, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, Alkohol, Angstzustände oder Depressionen, sowie eine arbeitsbedingte hohe körperliche Aktivität ¹⁷⁻¹⁹. Essgewohnheiten, wie die Größe und der Zeitpunkt der Mahlzeit, insbesondere in Bezug auf den Schlaf und der Säuregehalt der Lebensmittel können zur GERD beitragen. Körperliche Freizeitaktivitäten wirken sich hingegen protektiv aus, vorausgesetzt sie werden nicht postprandial durchgeführt ^{18,20}.

Die häufigste Ursache der GERD sind transiente Insuffizienzen des LES. Diese zunächst physiologischen vorübergehenden Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters (TLESRs) sind unabhängig vom Schluckakt, allerdings nimmt deren Häufigkeit in der postprandialen Phase zu ²¹. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit bei GERD-Patienten doppelt so hoch, dass die TLESR mit saurem Reflux assoziiert sind ²².

Andere Faktoren, die zu einer Entwicklung der GERD beitragen können, sind ein verringerter Druck des LES, Hiatushernien, eine beeinträchtigte Clearance der Speiseröhre und eine verzögerte Magenentleerung ^{19,23}. Sämtliche Faktoren können die Kontaktzeit zwischen der Ösophagusschleimhaut und der zurückfließenden schädigenden Magensäure verlängern und somit das Beschwerdebild der GERD sowie die histologischen Veränderungen des Epithels herbeiführen.

Einleitung

Die Liste der Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie den LES-Druck senken und damit den gastroösophagealen Reflux fördern ist lang. Arzneimittel wie Theophyllin, Nitrate, Kalziumantagonisten, Benzodiazepine, Anticholinergika, Antidepressiva, Beta-2-Sympathomimetika, pfefferminzhaltige Präparate, postmenopausale Östrogenpräparate können beispielsweise ursächlich für die GERD sein oder die Symptomatik einer vorbestehenden GERD verstärken²⁴⁻²⁷. Obendrein vermindern Anticholinergika die Säureneutralisation im Ösophagus durch Reduktion des bikarbonathaltigen Speichel- und Sekretflusses²⁸.

2.1.4. Klinik der GERD

Typische Symptome sind Sodbrennen, saures Aufstoßen und Regurgitation von Mageninhalt. Unspezifische, dennoch häufige Symptome können retrosternale und / oder epigastrische Schmerzen, Odynophagie, pharyngeales Brennen oder Luftaufstoßen sein. Chronischer, zum Teil asthmaartiger Husten, Heiserkeit und Globusgefühl gehören zu den atypischen Symptomen. Dysphagie, eine unfreiwillige Gewichtsabnahme über fünf Prozent und Anämie insbesondere bei klinischem Verdacht auf Gastrointestinale (GI) – Blutungen gelten als Alarmsymptome und bedürfen einer weiterführenden Diagnostik.

Neben der Art der Symptome sind deren Häufigkeit und zeitliche Verteilung relevant. Die GERD gilt als wahrscheinlich, wenn typische Refluxsymptome mindestens ein- bis zweimal pro Woche auftreten^{11,29}; dabei ist eine nächtliche Symptomatik häufig mit einer schwereren Ausprägung assoziiert und hat einen größeren negativen Einfluss auf die Lebensqualität^{30,31}.

2.1.5. Diagnostik der GERD

Die Diagnose GERD wird aus einer Kombination von Symptompräsentation, dem Ansprechen auf eine antisekretorische Therapie und mit Hilfe apparativer Diagnostik gestellt, dabei ist der diagnostische Goldstandard die 24h-pH-Metrie.

Eine ausführliche Anamnese des Patienten in der GERD-Diagnostik ist obligat. Sie kann bereits eine empirische Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) einleiten, vorausgesetzt es gibt keine Hinweise auf Alarmsymptome³². Diese „Diagnosis ex juvantibus“ wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert und weist einige Einschränkungen auf. Bereits 2004 zeigte eine Metaanalyse nur eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 54 %, gemessen an pH-Metrie und / oder ÖGD als Goldstandard³³. Da 38–90 % der GERD-Patienten mit typischen Symptomen auf eine primäre PPI-Therapie ansprechen^{33,34},

Einleitung

scheint dennoch aus volkswirtschaftlicher Sicht der kostensparende Effekt gegenüber der endoskopischen Initialdiagnostik gerechtfertigt zu sein ³³⁻³⁶. Andererseits hat die antisekretorische Therapie eine recht unspezifische Wirkung ³⁴ und kann in 44 % nach Beendigung der PPI-Therapie zu Symptomen führen, aufgrund der passageren Säurehypersekretion durch nachhängende Hypergastrinämie ^{37,38}.

Bei unzureichendem Ansprechen auf die empirische Therapie, bei Vorliegen von Alarmsymptomen, bei hohem Komplikationsrisiko (d.h. Barrett-Ösophagus, Patienten mit chronischen und / oder häufigen Symptomen, Alter über 50 Jahre, und zentraler Adipositas) und auf Wunsch des Patienten sollte eine ÖGD angestrebt werden ³⁹.

Der Hauptvorteil der Endoskopie ist die direkte Visualisierung der Schleimhaut der Speiseröhre. Dies dient der Differenzierung zwischen ERD und NERD und hilft bei der Diagnose von Komplikationen wie Strikturen, Ulzera und Barrett-Ösophagus, und trägt zum frühzeitigen Malignom-Ausschluss bei. Es ist wichtig zu beachten, dass die Schwere der Refluxsymptome nicht zwingend mit dem Ausmaß der Schleimhautschädigung korreliert und eine unauffällige ÖGD keinesfalls zum Diagnoseausschluss führt. Zumal NERD die häufigste Manifestationsform der Erkrankung mit mehr als 50 % der Patienten abbildet ⁴⁰⁻⁴².

Finden sich im distalen Ösophagus fleckige, streifige oder zirkulär konfluierende Epitheldefekte (Erosionen) der Schleimhaut ist die Diagnose einer ERD zu stellen ¹¹. Zur Beurteilung des Schweregrads wird die in Tabelle 1 dargestellte Los-Angeles-Klassifikation (LA-Klassifikation) A bis D, wobei D am schwerwiegendsten ist, empfohlen ⁴³. Sie zeichnet sich im Vergleich zu den anderen etablierten Klassifikationen (Savary-Miller- und MUSE-Klassifikation, vgl. Tabelle 2 und 3) durch leichte Anwendbarkeit im klinischen Alltag aus und besitzt die geringste interindividuelle Variabilität ⁴⁴.

Tabelle 1: Los-Angeles-Klassifikation

<i>Stadium A</i>	- ≥1 Schleimhautläsionen <0,5 cm
<i>Stadium B</i>	- Läsionen >0,5 cm - Maximal eine Mukosafalte überschritten
<i>Stadium C</i>	- Überschreiten mehrerer Mukosafalten - Keine zirkulären Defekte
<i>Stadium D</i>	- Zirkuläre Defekte

Tabelle 2: Klassifikation nach Savary und Miller

<i>Stadium 0</i>	- Reflux ohne Schleimhautveränderungen
------------------	--

Einleitung

<i>Stadium I</i>	- Isolierte Schleimhauterosionen
<i>Stadium II</i>	- Longitudinal konfluierende Erosionen entlang der Schleimhautfalten
<i>Stadium III</i>	- Zirkulär konfluierende Erosionen
<i>Stadium IV</i>	- Komplikationsstadium (Ulzeration, Strikturen, BE)

Tabelle 3: MUSE-Klassifikation

<u>M</u> etaplasie	<u>U</u> lcus	<u>S</u> trikturen	<u>E</u> rosion
--------------------	---------------	--------------------	-----------------

Eine histologische Untersuchung der Schleimhaut spielt in der GERD-Diagnostik eine untergeordnete Rolle, ist aber differentialdiagnostisch erforderlich zur Abgrenzung einer eosinophilen Ösophagitis und zur Sicherung des BE (siehe Punkt 2.2.4: Diagnostik des Barrett-Ösophagus), oder zum Ausschluss eines Ösophaguskarzinoms ¹².

Zu den funktionsdiagnostischen Refluxmessungsverfahren zählen die sondenbasierte 24-Stunden-pH-Metrie, die Impedanzmessung und die HRM ³⁰. Bei Patienten mit atypischen Symptomen wie Heiserkeit und Husten kann eine laryngopharyngeale 24h-pH-Metrie zur Säurebestimmung im Rachenraum durchgeführt werden. In der prä- und postoperativen Diagnostik der chirurgischen Anti-Refluxtherapie können Ösophagographien eingesetzt werden, um den Schluckakt, die Länge des Ösophagus und anatomische Veränderungen am Hiatus zu beurteilen ¹².

2.1.5.1. Kombinierte 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung

Die kombinierte 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung dient der Objektivierung des quantitativen Ausmaßes der Säure- und Flüssigkeitsexposition in der distalen Speiseröhre und kann im Gegensatz zur konventionellen pH-Metrie nicht nur den sauren Reflux messen, sondern auch zwischen saurem, schwach-saurem und nicht-saurem Rückfluss differenzieren. Die Sensitivität dieser Untersuchung für den Nachweis eines gastroösophagealen Reflux liegt zwischen 77 % und 100 % und die Spezifität zwischen 85 % und 100 % ⁴⁵.

Die Impedanzmessung basiert auf der Widerstandsmessung zwischen einem Messelektrodenpaar, wodurch auch flüssige, gemischt flüssig-gasförmige und gasförmige Refluxepisoden detektiert werden können. Der Widerstand und die elektrische Leitfähigkeit des luminalen Inhalts verhalten sich indirekt proportional zueinander. Im Ruhezustand beträgt der Widerstand im Ösophagus 4000 Ohm. Während des Schluckaktes oder durch

Einleitung

Reflux kommt es zum endoluminalen Widerstandsabfall (Impedanz). Ist die Passage des Bolus beendet, erhält die betreffende Impedanzelektrode erneut Kontakt zur Ösophagusschleimhaut und kehrt in den Ausgangswert zurück. Anhand der zeitlichen Abfolge ist eine Unterscheidung zwischen anterograder und retrograder Passage möglich. Außerdem erlaubt die Untersuchung eine Beurteilung der Speiseröhren-Clearance (< 40 Sekunden), sowie der proximalen Ausdehnung des Refluats im tubulären Ösophagus.

Die Auswertung erfolgt gemäß dem klassischen System nach Richter und DeMeester und wird mit in der Literatur festgelegten Referenzwerten verglichen. Eine saure Reflux-Episode ist definiert als eine Zeitspanne (mindestens 10 Sekunden) in der der pH-Wert unter 4 fällt. Der prozentuale Anteil an der Gesamtzeit in der der pH-Wert sauer ist, wird mit der Gesamtfraktionszeit angegeben. Sie ist das Maß mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer Refluxkrankheit⁴⁶⁻⁴⁸. Ein Anteil von über 5,8 % wird als pathologisch angesehen. Der ebenso aussagekräftige DeMeester-Score ist eine numerische Zusammenfassung folgender Werte: Gesamtfraktionszeit mit $\text{pH} \leq 4,0$ in aufrechter, liegender Position und über die gesamte Messdauer, die Anzahl der Refluxepisoden > 5 min, die Dauer der längsten Refluxepisode und die Gesamtzahl der Refluxepisoden^{48,49}.

Die Daten werden mithilfe eines batteriebetriebenen, tragbaren Recorders aufgezeichnet und anschließend mittels einer Software ausgewertet. (siehe Material und Methoden: 3.2.2. Durchführung der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung)

2.1.5.2. High-Resolution Manometrie

Die High-Resolution Manometrie stellt den Goldstandard in der Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen dar⁵⁰. Sie analysiert das Druckprofil über die gesamte Speiseröhre und erlaubt eine quantitative als auch qualitative Beurteilung der Speiseröhrenkontraktilität und hat damit in der Diagnostik der GERD einen hohen Stellenwert. Über eine Farbkodierung der Druckamplituden erfolgt eine visuelle Erfassung der Topografie des gesamten Druckverlaufs wie in Abb. 1 gezeigt (Clouse plot)⁵¹.

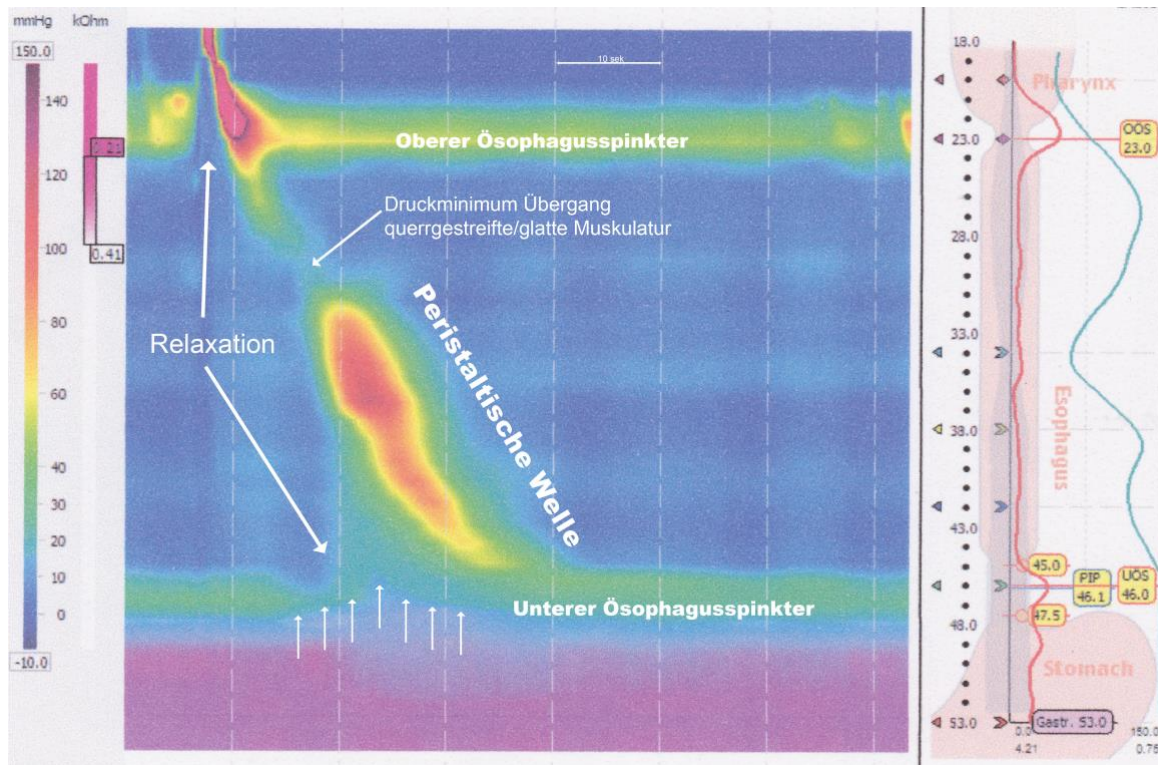


Abbildung 1: Darstellung eines normalen Schluckaktes in der HRM; die Pfeile im Bereich des LES kennzeichnen dessen Verlagerung nach proximal durch die kontraktionsbedingte Verkürzung des Ösophagus. X-Achse: Zeit in sek.; y-Achse: Druckwerte in mmHg vom Pharynx bis in den Magen als farbkodierte Darstellung.

Die intraluminale Druckmessung erfolgt mittels Katheter der über 36 Druckaufnehmer mit einer hohen Sensordichte verfügt, sodass die Hochdruckzonen des oberen Ösophagusphinkter (UES) und LES vollständig abgebildet werden. Es werden folgende Parameter simultan erfasst: Ruhedrucke, Länge des Ösophagus, Position des unteren und oberen Ösophagusphinkters sowie deren Länge, die Druckamplituden im zeitlichen Verlauf und die Fortleitungsgeschwindigkeit der Kontraktionen. Die Druckwerte zwischen den Sensoren werden durch Interpolation ohne signifikanten Verlust kontraktile Informationen geschätzt⁵¹. Die Datenerfassung erfolgt simultan computerbasiert mittels spezieller Analysesoftware, die eine farbcodierte Anzeige des Ösophagusdrucks liefert.

Die jeweils aktuellste Version (derzeitig 4.0) der international gebräuchlichen Chicago-Klassifikation, auf die im späteren noch eingegangen wird, gibt standardisierte Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung der HRM.

2.1.6. Therapie der GERD

Die Therapie der GERD basiert im Wesentlichen auf drei Säulen. Die nicht-medikamentösen Allgemeinmaßnahmen beinhalten die Änderung der Essgewohnheiten (Meiden individuell unverträglicher Nahrungsmittel und später Mahlzeiten) und des

Einleitung

Lebensstils (Gewichtsreduktion, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper). Sie können zur Verbesserung der Beschwerden beitragen, jedoch muss man sich der Grenzen ihrer Wirksamkeit bewusst sein ³².

Therapie der Wahl, sowohl in der Akut- als auch in der Langzeitbehandlung, ist die bereits angesprochene medikamentöse Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren ⁵².

Wird die Lebensqualität der Patienten durch die Nebenwirkungen der PPI-Therapie stark beeinträchtigt oder stellt sich eine Therapieresistenz unter PPI ein, kann eine chirurgische Intervention bei strenger Indikationsstellung durch einen Experten erwogen werden ⁵².

Hinsichtlich postoperativer Schmerzen, Liegedauer und Outcome sollten laparoskopische Verfahren gegenüber offenen chirurgischen Verfahren bevorzugt zum Einsatz kommen ⁵³.

Die heutzutage am häufigsten durchgeführte Anti-Refluxoperation ist die laparoskopische 360 ° -Fundoplikatio nach Nissen ⁵². Diese Operationstechnik wirkt dem pathologischen Reflux entgegen, durch Verengung des Mageneingangs indem eine Manschette aus dem Fundus gebildet und um den distalen Ösophagus geschlungen und mit Nähten fixiert wird.

2.1.7. Komplikationen

Unbehandelt kann die GERD zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Eine Hauptkomplikation der GERD ist die erosive Ösophagitis. Die Ausprägung der Ösophagitis kann stark variieren, wobei schwere Fälle zu ausgedehnten Erosionen, Ulzerationen und zu Verengungen, sogenannten peptischen Strikturen der Speiseröhre führen können ⁵⁴.

Ösophagusstrikturen sind Narben in der Speiseröhre, die auf eine chronische Entzündung infolge der anhaltenden Säureexposition und einen gestörten Heilungsprozess zurückzuführen sind ²³. Peptischen Strikturen, die die gesamte Zirkumferenz umfassen, werden als Schatzki-Ring bezeichnet.

Ebenso kann die Ösophagitis zu oberen GI-Blutungen führen, mit den Folgen einer Blutungsanämie aufgrund des chronischen Blutverlustes oder dem Auftreten von Hämatemesis, Meläna oder gar Hämatochezie mit konsekutiven hypovolämischen Schock aufgrund des Blutverlustes ³⁹.

Bei Patienten mit anhaltender, wiederholter und unbehandelter Säureexposition des distalen Ösophagus besteht ebenso die Gefahr der intestinalen Metaplasie der Speiseröhrenschleimhaut, welche als Barrett-Metaplasie bezeichnet wird und malignes Potential besitzt. Der Barrett-Ösophagus ist damit eine gefürchtete Folge der langjährigen GERD, da ein geringes, aber dennoch reales Risiko für die Progression in ein Adenokarzinom besteht ⁵⁵.

2.2 Barrett-Ösophagus

2.2.1. Definition des Barrett-Ösophagus

Die Diagnose einer GERD birgt ein 10–15 %iges Risiko einen BE zu entwickeln ⁵⁶. Dies ist bedeutend vor dem Hintergrund, dass der BE die einzige anerkannte Präkanzerose des Adenokarzinoms der Speiseröhre (EAC) und möglicherweise auch der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (ÖGÜ) ist ⁵⁷.

Unter dem chronischen Einfluss aufsteigender Magensäure verändert sich das Plattenepithel der distalen Speiseröhre zu einem spezialisierten, intestinalisierten, metaplastischen Zylinderepithel, welches durch Becherzellen gekennzeichnet ist ⁵⁸. In wieweit das Vorhandensein von Becherzellen im Sinne der intestinalen Metaplasie das Karzinomrisiko beeinflusst, ist seit einigen Jahren in der Diskussion.

In Deutschland gilt der Nachweis einer intestinalen Metaplasie weiterhin als Standard für die Diagnose BE solange das Karzinomrisiko für Patienten mit einem Zylinderepithel ohne Becherzellen nicht sicher belegt ist ¹². Die British Society of Gastroenterology definierte hingegen bereits 2005 auch metaplastisches Zylinderepithel ohne Becherzellen als Barrett-Ösophagus ⁵⁹. Grundlage dafür waren zwei retrospektive Studien aus UK, die ein ähnliches Karzinomrisiko aufzeigten, ganz gleich ob im Zylinderepithel des distalen Ösophagus Becherzellen zu finden waren ^{60,61}.

Der BE wurde historisch anhand seiner proximalen Ausdehnung der intestinalen Metaplasie oberhalb des ÖGÜ in einen LSBE und einen SSBE eingeteilt ⁶². Bei einer Längenausdehnung von 3 cm und mehr handelt es sich um einen LSBE, bei weniger als 3 cm um einen SSBE. Die Veränderungen können zirkulär oder auch zungenförmig konfiguriert sein, die von der Z-Linie des ösophagogastralen Übergangs nach proximal verlaufen ⁶³. Wesentliche Literatur bezieht sich noch immer darauf.

Die Prag Klassifikation, auf die im späteren noch eingegangen wird, sollte die eben beschriebene veraltete willkürliche Einteilung des BE ablösen (siehe Punkt 2.2.4 Diagnostik des Barrett-Ösophagus).

2.2.2. Epidemiologie des Barrett-Ösophagus

Genauere Aussagen zur Prävalenz des BE sind schwierig, da viele Patienten asymptomatisch sind und zudem eine endoskopische Diagnostik mit histopathologischem Nachweis zur Diagnosestellung erforderlich ist.

Einleitung

Laut Schätzungen liegt die Prävalenz in den USA bei 5,6 % der erwachsenen Bevölkerung⁶². In der Gesamtbevölkerung liegen die Zahlen bei 1,6-6,8 % sowie 2,3-13,2 % bei Patienten mit GERD⁵².

Die Erkrankung tritt zwei- bis dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Bei Kindern ist ein Auftreten äußerst selten zu beobachten (< 0,25 %) ^{64,65}.

Weitere Risikofaktoren in Verbindung mit der Entwicklung eines BE sind Fettleibigkeit (mit überwiegend intraabdominaler Fettverteilung)⁶⁶, Alter über 50 Jahre⁶⁷, Nikotinabusus⁶⁸, familiäre Prädisposition⁶⁹ und das Vorhandensein einer Hiatushernie⁷⁰. Die familiäre Form des Barrett-Ösophagus macht einer Studie zufolge bis zu 11 % aller Fälle aus⁷¹.

Ebenso werden motorische Störungen der Speiseröhre, insbesondere eine ineffektive Motilität, als Risikofaktor des BE bei Patienten mit GERD vermutet. Die Dysfunktion des LES, eine gestörte Ösophagusperistaltik und ein übermäßiger gastroösophagealer Reflux werden des Weiteren in Verbindung mit BE diskutiert⁷².

Der Barrett-Ösophagus als Präkanzerose des Adenokarzinoms der Speiseröhre ist klinisch bedeutsam, da die Inzidenzraten des EAC in der westlichen Welt in einem erstaunlichen Tempo ansteigen. Allein in den USA kam es von 1975 – 2001 zu einem sechsfachen Anstieg (von 4 auf 23 Fälle pro eine Million Einwohner)⁷³.

Wird die Diagnose eines BE gestellt, führt dies zu einem 30- bis 60-fachen Anstieg des EAC-Risikos⁵². Mit einem geschätzten jährlichen Entartungsrisikos zwischen 0,5 % und 1,3 %, entwickelt allerdings nur eine Minderheit der Patienten mit BE auch ein EAC⁷⁴. Jüngere Studien berichten, dass das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre bei Patienten mit nicht dysplastischem BE nur 0,1-0,3 % pro Jahr beträgt⁷⁵⁻⁷⁸. Jedoch erhöhen männliches Geschlecht und das Vorhandensein eines langsegmentigen Barrett-Ösophagus dieses Risiko^{78,79}. Außerdem ist die Prognose der Patienten bei Vorliegen eines EAC mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18 % weiterhin sehr schlecht⁸⁰.

2.2.3. Ätiologie und Pathogenese des Barrett-Ösophagus

Unter Metaplasie versteht man den Prozess bei dem ein adulter, d.h. ausdifferenzierter Zelltyp einen anderen ersetzt. Diese Differenzierung kann zum Teil reversibel sein, vorausgesetzt die ursächliche chronische Gewebeschädigung kann beseitigt werden⁸¹. Bei GERD-Patienten entwickelt sich in Folge der chronischen Ösophagusschädigung die intestinale Barrett-Metaplasie, bei der schleimproduzierendes Zylinderepithel das refluxgeschädigte Plattenepithel der distalen Speiseröhre ersetzt. Welche Zellen diese

Einleitung

Metaplasie herbeiführen, ist trotz zahlreicher Studien, die sich dem Thema der Ursprungszelle des Barrett-Ösophagus bzw. des ösophagealen Adenokarzinoms widmen, bislang nicht bekannt.

Eine Theorie ist, dass GERD Veränderungen in der Expression wichtiger entwicklungsbedingter Transkriptionsfaktoren hervorruft, die dazu führen, dass sich reife Plattenepithelzellen der Speiseröhre in Zylinderepithel umwandeln (Transdifferenzierung)^{82,83}.

Ein anderer, von den meisten Forschern favorisierter Ansatz ist die Entwicklung des BE aus Stammzellen. Uneinigkeit herrscht darüber, welche Stammzellen hierfür als Ursprungszelle dienen. Beispielsweise konnten in einem Rattenmodell des BE Stammzellen des Knochenmarks nachgewiesen werden⁸⁴. Andere Studien an Mausmodellen konnten zeigen, dass die Metaplasie durch Migration von Stammzellen aus dem gastroösophagealen Übergang bzw. der Kardia resultieren könnte⁸⁵ oder durch proximale Expansion embryogener Vorläuferzellen, welche nach der Geburt normalerweise ausschließlich am gastroösophagealen Übergang zu finden sind^{86,87}. Die genauen Mechanismen der Aktivierung dieser plattenepithelialen bzw. submukösen Stammzellen sind nicht geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass es durch den Mukosaschaden, z.B. durch anhaltenden Reflux zu einer Fehlprogrammierung der Stammzellen kommt, die anstelle der plattenepithelialen- eine intestinale Differenzierung erfahren (Transcommitment)^{81,88}.

Letztendlich bleiben weiterhin viele Fragen offen und nach bisherigem Wissensstand ist nicht klar, welcher dieser Prozesse zur Pathogenese des Barrett-Ösophagus beim Menschen beiträgt.

2.2.4 Diagnostik des Barrett-Ösophagus

Der Diagnose BE geht eine endoskopische Diagnosesicherung mit histopathologischem Nachweis der Barrett-Metaplasie voraus, dabei sollte die hochauflösende Videoendoskopie standardmäßig zum Einsatz kommen ¹².

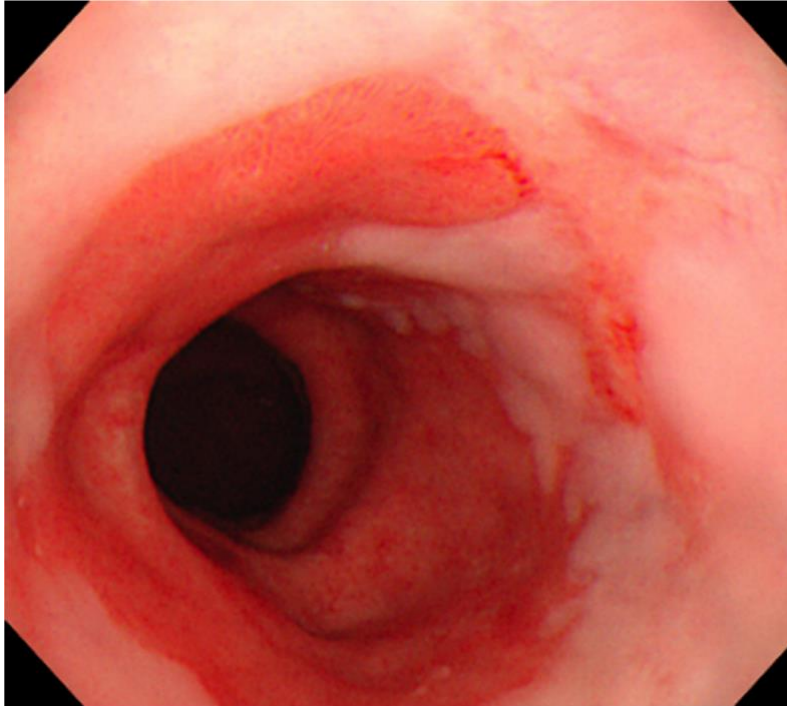


Abbildung 2: Endoskopische Darstellung einer Barrett-Schleimhaut.

Der erste Schritt zu einer zuverlässigen Diagnose ist die eindeutige Identifizierung des gastroösophagealen Übergangs. Aufgrund fehlender alternativer Landmarken ist dieser am besten definiert als proximaler Rand der Magenfalten, der in einem minimal ausgedehnten Ösophagus, d.h. möglichst ohne Luftinsufflation und ohne Peristaltik beobachtet wird ⁸⁹. Von hier aus wird die makroskopisch sichtbare proximale Ausdehnung der entzündlichen Veränderung des BE beschrieben. Dies erfolgt nach der Prag-Klassifikation, die sowohl die maximale zirkumferentielle Ausdehnung (C) als auch die maximale Längenausdehnung (M) der Zylinderepithelmetaplasie in cm erfasst ⁹⁰.

Die Biopsien sollten gezielt von sämtlichen suspekten Arealen im Abstand von 1 cm erfolgen und zur Ermöglichung der genauen Lokalisation der Dysplasie getrennt asserviert zur histologischen Untersuchung versandt werden ⁹¹. Die übrigen Proben der im Abstand von 2 cm entnommenen 4-Quadranten-Biopsie bedürfen keiner getrennten Asservierung ⁹². Um ein repräsentatives Ergebnis zu erzielen, werden mindestens acht Biopsien empfohlen ⁹³. Außerdem sollte eine vierwöchige PPI-Therapie vor Probeentnahme erfolgen, um echte Dysplasien eindeutig von entzündlichen Veränderungen zu unterscheiden und damit falsch-positive Befunde zu vermeiden.

Heutzutage wird die Detektion neoplastischer Areale durch moderne Techniken unterstützt. Die Chromoendoskopie erreicht beispielsweise eine Kontrastverstärkung durch lokale Applikation von 1,5 % Essigsäure⁹⁴ oder Indigokarmin⁹⁵. Alternativen zur färbetechnikbasierten Chromendoskopie bietet die computergestützte Chromendoskopie (Narrow Band Imaging (NBI), flexible spectral imaging color enhancement (FICE) und I-scan). Diese optischen Verfahren beruhen auf einer Änderung des Lichtspektrums, wodurch ebenfalls eine Kontrastverstärkung und eine verbesserte Darstellung vaskulärer Strukturen erreicht werden.

2.2.5. Überwachungsstrategien des Barrett-Ösophagus

Die schlechte Prognose des EAC und der BE als Risikofaktor veranlasste die medizinischen Fachgesellschaften endoskopische Überwachungsprogramme für Barrett-Patienten zu etablieren. Zudem zeigen Beobachtungsstudien einen Überlebensvorteil der BE-Patienten bei denen das EAC frühzeitig im Rahmen des Screenings detektiert werden konnte, gegenüber den Patienten die erst mit symptomatischen Tumoren auffällig wurden^{96,97}.

Die Überwachungsintervalle folgen einem definierten Schema mit zeitlich festgelegter Abfolge der Endoskopien die sich am Vorhandensein und am Schweregrad der intraepithelialen Neoplasie (IEN) orientieren.

Die 2014 publizierte, derzeit in Überarbeitung befindliche, S2k-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“ der DGVS lehnt sich im Wesentlichen an die Empfehlungen der American College of Gastroenterology zur Überwachung und Therapie von Patienten mit Barrett-Ösophagus an⁹⁸.

Patienten mit Symptomen oder Verdacht auf Barrett-Ösophagus sollen zunächst eine Indexendoskopie erhalten. Lässt sich in dieser keine IEN nachweisen, ist dies innerhalb eines Jahres zu bestätigen. Weitere Kontrollen im Abstand von drei bis vier Jahren sind im Verlauf ausreichend. Findet sich eine niedriggradige IEN (LGIN) die endoskopisch nicht nachweisbar ist, sollte eine Re-Evaluation nach sechs Monaten erfolgen, gefolgt von jährlichen Verlaufskontrollen. Wurde die LGIN durch einen erfahrenen Referenzpathologen bestätigt, kann eine Radiofrequenzablation erwogen werden⁹⁹. Ist die LGIN makroskopisch sichtbar, sollte die endoskopische Resektion des Barrettsegments erfolgen.

Beim Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (HGIN) sollte möglichst zeitnah eine endoskopische Resektion eingeleitet werden, da hierdurch Therapie, histologische Sicherung und Staging der Läsion mit Aussage zur Tiefeninfiltration möglich

Einleitung

sind. Die histologisch gesicherte, aber endoskopisch nicht identifizierbare HGIN ist eine Ausnahme, bei der eine Radiofrequenzablation durchgeführt werden sollte ¹⁰⁰.

Die European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) veröffentlichte 2017 eine Empfehlung, um die zahlreichen nationalen Richtlinien bezüglich des endoskopischen BE-Patientenmanagement nach den besten wissenschaftlichen Erkenntnissen und gesundheitspolitischen Aspekten zu homogenisieren ¹⁰¹. Sie hat das Ziel zu einer kostengünstigeren Patientenversorgung beizutragen, indem die Anzahl der Kontrollendoskopien für BE-Patienten mit geringem Entartungsrisiko reduziert und Patienten mit hohem Risiko zentralisiert in Expertenzentren betreut werden.

Im Gegensatz zum eben beschriebenen Schema empfiehlt die ESGE Überwachungsintervalle für den nicht dysplastischen BE basierend auf der makroskopischen Längenausdehnung des BE. Demnach fängt die endoskopische Überwachung erst ab einem SSBE an und wird nur alle fünf Jahre wiederholt, beim LSBE bis 10 cm alle drei Jahre. Patienten mit BE von 10 cm und mehr, oder nachgewiesener Dysplasie, die ebenso durch einen erfahrenen Referenzpathologen bestätigt werden muss, sollten ausschließlich in einem Expertenzentrum behandelt werden. Des Weiteren berücksichtigt die ESGE die Lebenserwartung und das Alter der Patienten und empfiehlt beispielweise Patienten mit nicht dysplastischen BE über 75 Jahre aus der Überwachung zu entlassen ¹⁰¹.

2.2.6. Therapie des Barrett-Ösophagus

Obwohl Studien berichten, dass mehr als 90 % der BE-Patienten symptomatisch durch Säuresuppressoren behandelt werden, wird in der aktuellen Leitlinie die medikamentöse Prävention der Entwicklung von Neoplasien im BE nicht empfohlen ^{30,102}. Ebenso wird von der endoskopischen Therapie / Ablation des nicht dysplastischen BE abgeraten, da das Komplikationsrisiko der Therapie das Progressionsrisiko übersteigt ¹².

Liegt eine BE-Neoplasie vor, die durch einen Referenzpathologen bestätigt wurde, sollten endoskopische bzw. chirurgische Maßnahmen zum Einsatz kommen. Zur endoskopischen Therapie gehören resektive Verfahren, wie die endoskopische Mukosaresektion und die endoskopische Submukosadisektion (ESD), und ablative Therapieverfahren wie die Radiofrequenzablation und Argon-Plasma-Koagulation.

Dabei hat sich international ein zweistufiges Konzept etabliert bei dem nach erfolgreicher Resektion der Neoplasie, der nicht neoplastische BE abladiert wird ¹⁰³. Dies dient der

Einleitung

Reduktion einer hohen Rate (bis zu über 30 %) an Rezidiven und an metachronen Neoplasien ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Bei fortgeschrittenen Befunden kommen zudem chirurgische Verfahren wie die Ösophagusresektion in Betracht. Die Weichen hin zur chirurgischen Therapie oder zur Fortsetzung der endoskopischen Therapie stellt die vorherige endoskopische Resektion und vollständige pathologische Aufbereitung des Resektats. Eine Risikostratifizierung ist nach Beurteilung der Tiefeninfiltration, des Differenzierungsgrades, dem möglichen Vorliegen einer Lymph- und Blutgefäßinfiltration und des Tumorresektionsrandes möglich. Die Endosonographie kann dabei die Therapieplanung vor endoskopischer Resektion unterstützen. Besonders im Hinblick auf eine Beurteilung pathologisch vergrößerter Lymphknoten ist der endoskopische Ultraschall die erste Wahl und der Computertomographie überlegen ^{107,108}.

Im Falle eines rein mukosalen Adenokarzinoms beträgt das Risiko der Lymphknotenmetastasierung 1 bis 2 % was eine endoskopische Therapie in der Regel rechtfertigt. Dieses Risiko steigt auf 20 % bei Infiltration des oberen Drittels der Submukosa (T1sm1) und erfordert ein chirurgisches Vorgehen mit Lymphknotenexstirpation ¹⁰⁹.

2.3 Ösophagusmotilitätsstörungen

2.3.1. Definition und Einteilung

Ösophagusmotilitätsstörungen sind Funktionsstörungen der Speiseröhre. Sie sind eine Gruppe gutartiger Erkrankungen bei denen es aufgrund von Veränderungen muskulärer oder neuromuskulärer Strukturen zur Fehlkoordination des Schluckaktes kommt. Leitsymptome sind Dysphagie und thorakale Schmerzen.

Je nach Ätiologie werden primäre von sekundären Motilitätsstörungen unterschieden. Während die primären Motilitätsstörungen ihre Ursache im Ösophagus selbst haben, sind sekundäre Motilitätsstörungen die Folge ösophagealer oder extraösophagealer, häufig systemischer Erkrankungen (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Erkrankungen, die zu sekundären Ösophagusmotilitätsstörungen führen können. Modifiziert nach Müller & Gockel ¹¹⁰.

Organische Erkrankungen der Speiseröhre

- Eosinophile Ösophagitis
- Speiseröhrenverätzungen
- Strahlenschäden

Einleitung

<i>Neuromuskuläre Erkrankungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - ZNS-Erkrankungen (z. B. multiple Sklerose, Morbus Parkinson) - PNS-Erkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Poliomyelitis) - Muskelerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, Muskeldystrophien)
<i>Kollagenosen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Sklerodermie - Lupus erythematodes
<i>Stoffwechselerkrankungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Hyper- oder Hypothyreose

Während bei der konventionellen Manometrie, Sonden mit vier bis acht Drucksensoren benutzt werden, hat der technologische Fortschritt durch Einführung der HRM, bei der bis zu 36 simultan messende Drucksensoren die Druckverhältnisse auf der gesamten Länge der Speiseröhre erfassen, das Verständnis der Speiseröhrenmotorik und die Fähigkeit zur Diagnose und Behandlung von Motilitätsstörungen verbessert ¹¹¹. Durch Entwicklung der algorithmischen, diagnostisch-hierarchischen Chicago-Klassifikation führte dies zu einer neuen Einteilung der primären Ösophagusmotilitätsstörungen (Abb. 3) ⁶.

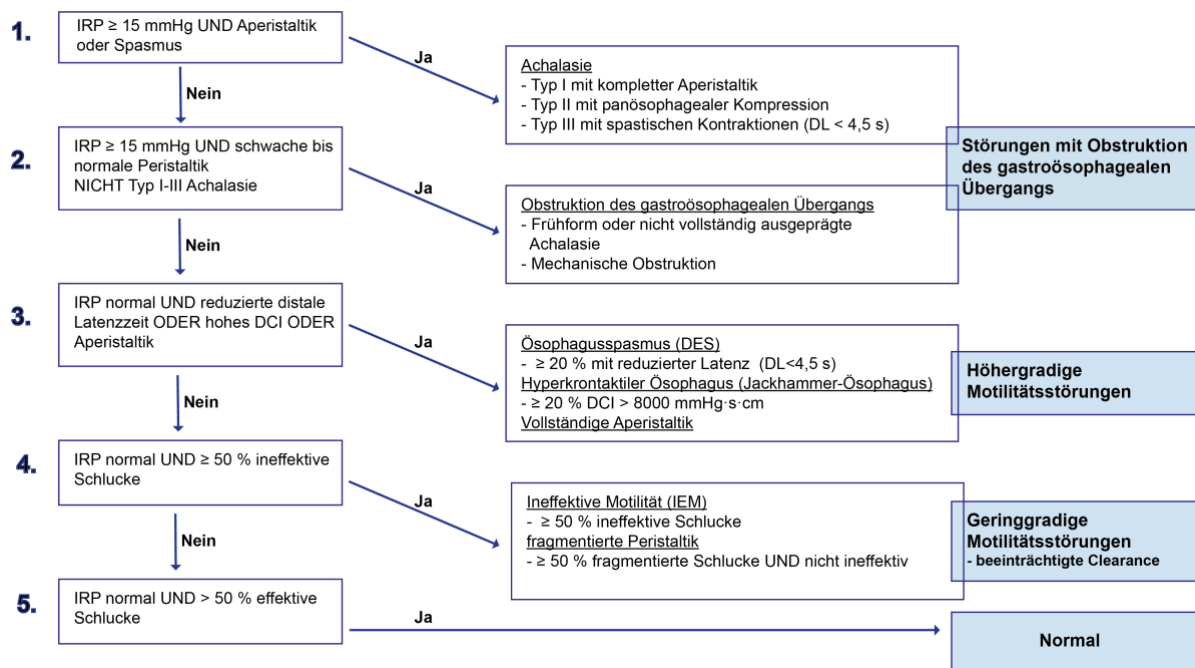


Abbildung 3: Hierarchischer Algorithmus zur Interpretation von High-Resolution Manometrien (HRM) mit der Chicago-Klassifikation (CC) v3.0, Update 2014 (IRP, Integrierter Relaxationsdruck; DCI, Distales Kontraktionsintegral; DL, distale Latenzzeit) Modifiziert nach Kahrilas et al. mit Erlaubnis von Wiley and Sons ⁶.

Die wohl bekannteste und am besten charakterisierte Funktionsstörung der Speiseröhre ist die Achalasie ¹¹⁰. Weitere in ihrer Ätiologie und Pathogenese weniger gut verstandene sind, Obstruktion des gastroösophagealen Übergangs, hyperkontraktile Motilitätsstörungen wie

distaler Ösophagusspasmus (DES), Nussknacker- und Jackhammer-Ösophagus, hypertensiver unterer Ösophagussphinkter als auch hypokontraktile Motilitätsstörungen wie ineffektive Motilität (IEM) und fragmentierte Peristaltik⁶. Innerhalb der Motilitätsstörungen gibt es manometrisch Überlappungen, sodass eine eindeutige Abgrenzung der Krankheitsentitäten nicht immer einfach ist.

2.3.2. Die historische Entwicklung der Chicago-Klassifikation

Die Chicago-Klassifikation ist ein standardisiertes Klassifizierungsschemas für HRM-Befunde der Speiseröhre, das weltweit zur Identifizierung und Kategorisierung der motorischen Pathologien der Speiseröhre verwendet wird.

Den Grundstein der Chicago-Klassifikation legten Pandolfino, Fox und Bredenoord 2007 in Paris, mit der Idee eine internationale Zusammenarbeit zu etablieren, um den Fortschritt auf diesem Gebiet voranzutreiben¹¹². Inspiriert durch wegweisende Beiträge von Ray E. Clouse (1951–2007), der Pionierarbeit bei der Entwicklung der HRM und der heute so alltäglichen Farbttopografiediagramme leistete, zu dessen Ehren auch als „Clouse Diagramme“ bezeichnet, beschlossen die Wissenschaftler, die Internationale HRM-Arbeitsgruppe zu entwickeln¹¹³. Als Grundlage für das 2008 stattfindende Eröffnungsmeeting der Internationalen HRM-Arbeitsgruppe in San Diego diente eine Veröffentlichung von Fox und Bredenoord aus dem Jahr 2007 und führte schließlich 2009 zur ersten Hauptversion der CCv1.0^{51,114}.

Die Chicago-Klassifikation sollte Klinikern weltweit ermöglichen „dieselbe Sprache zu sprechen“, indem einheitliche Nomenklaturen und Definitionen geschaffen wurden. Darüber hinaus wurde beschlossen, objektive Metriken anzuwenden, welche gegen unabhängige Messungen der Speiseröhrenfunktion (z. B. radiologisch) validiert wurden. Ebenso wurde das bereits genannte hierarchisches Diagnosesystem eingeführt, bei dem Störungen des gastroösophagealen Übergangs Vorrang haben vor größeren Störungen der Peristaltik, die selten oder so gut wie nie bei Gesunden zu finden sind und geringfügigen Störungen der Peristaltik, die, obwohl sie außerhalb des Normbereichs liegen, nicht eindeutig pathologisch sind. Basierend auf diesen Maßnahmen hat die Chicago-Klassifikation eine enorme Menge an Forschungs- und Zusammenarbeit vorangetrieben und konnte fortlaufend weiterentwickelt und verfeinert werden.

Das erste große CC-Update (CCv2.0), welches von zahlreichen internationalen gastroenterologischen Gesellschaften anerkannt wurde, folgte einem Treffen der

Einleitung

Internationalen HRM-Arbeitsgruppe in Ascona im Jahr 2011 ¹¹⁵. 2014 anlässlich der Digestive Disease Week (DDW) in Chicago, traf sich eine erweiterte Internationale HRM-Arbeitsgruppe um das zweite Update (CCv3.0) zu formulieren, welches im darauffolgenden Jahr auf der Ascona II offiziell vorgestellt wurde ⁶. Die aktuellste Version der Chicago-Klassifikation (CCv4.0) erschien im Januar 2021 im Journal „Neurogastroenterology and Motility“. An dieser Ausgabe arbeitete mittlerweile eine HRM-Arbeitsgruppe bestehend aus 52 Mitglieder aus 5 Kontinenten und 20 Ländern, die zwei Jahre lang mit der Entwicklung dieser Aktualisierung beschäftigt waren ¹¹⁶.

2.3.3. Chicago-Klassifikation Version 3.0

Für die Anwendung der Chicago-Klassifikation werden wesentliche HRM-Parameter benötigt, welche mit Definition und Normwerten in Tabelle 5 aufgelistet sind.

Tabelle 5: Definition der Messparameter und ihrer Normwerte der HRM nach der Chicago-Klassifikation 3.0 ⁶.

<i>Integrierter Relaxationsdruck (IRP)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Mittlere Druck der maximal schluckinduzierten LES-Relaxationen über insgesamt 4 s- Normal: < 15 mmHg
<i>Distales Kontraktionsintegral (DCI)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Integral von Druck, Zeit und Distanz zwischen Transitionszone und LES- Normal: 450 – 8000 mmHg·s·cm
<i>Distale Latenzzeit (DL)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Intervall zwischen UES Relaxation und CDP- Normal: > 4,5 s
<i>kontraktiler Dezelerationspunkt (CDP)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Umschlagspunkt bis 3 cm oberhalb des UÖS, der den Übergang von peristaltischer Ausbreitung und späten Phase der ösophagealen Entleerung markiert- Kontraktionsgeschwindigkeit wechselt von schnell zu langsam
<i>Intrabolusdruck (IBP)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Normal: < 15 mmHg
<i>Ruhedruck des LES</i>	<ul style="list-style-type: none">- Normal: 13 – 43 mmHg
<i>Ruhedruck des UES</i>	<ul style="list-style-type: none">- Normal: 34 – 104 mmHg
<i>Peristaltische Pausen</i>	<ul style="list-style-type: none">- Aussparung in der 20 mmHg-Isobaren der peristaltischen Kontraktion zwischen dem OÖS und dem ÖGÜ- Gemessen in axialer Länge- Große (≥ 5 cm) und kleine¹ (2 – 5 cm) Pausen
<i>Durchschnittliche Wellenamplitude (MWA)</i>	<ul style="list-style-type: none">- Normal: 43 – 152 mmHg

¹ in der CCv3.0 nicht vorgesehen.

Einleitung

Jeder dieser Messparameter stellt ein charakteristisches Merkmal im ösophagealen Schluckakt dar ¹¹⁵. Die Auswertung beginnt am unteren Ösophagussphinkter mit der Beurteilung der Relaxation des gastroösophagealen Übergangs. Aufgrund verschiedener anatomischer und physiologischer Komponenten ist der Druck am LES nicht direkt ermittelbar. Durch Entwicklung des integrierten Residualdrucks (IRP) über vier Sekunden kann zwischen normaler und gestörter Relaxation des gastroösophagealen Übergangs unterscheiden werden ⁶. Der durchschnittliche Ruhedruck des LES und dessen Länge charakterisieren den unteren Schließmuskel des Ösophagus. Anschließend erfolgt die Beurteilung des tubulären Ösophagus. Das distale kontraktile Integral (DCI) definiert die kontraktile Kraft des Schluckaktes, die durchschnittliche Wellenamplitude (MWA) und die Länge der Unterbrechungen (Peristaltische Pausen) sind Ausdruck der peristaltischen Integrität.

Es wird in erster Linie zwischen hyper- oder hypokontraktilen Motilitätsstörungen unterschieden und ob die Abläufe der getätigten Schlucke zeitgerecht sind. Durch Anwendung des in Abb. 3 dargestellten Flussdiagramms erfolgt eine systematische Einteilung der primären Ösophagusmotilitätsstörungen.

Durch Einführung der HRM wurde gegenüber der konventionellen Manometrie die Achalasie grundlegend weiterentwickelt. Basierend darauf unterscheidet die CCv3.0 drei verschiedene HRM-Subtypen der Achalasie (Typ I - III), die ein unterschiedliches Ansprechen auf mögliche Therapieoptionen (laparoskopische Heller-Myotomie, pneumatische Dilatation) zeigen. Somit ist die Diagnostik mittels HRM wegweisend für konsekutive Therapieentscheidungen.

Zu den hyperkontraktilen Motilitätsstörungen gehören: DES, hyperkontraktiler Ösophagus (Jackhammer Ösophagus) und persistaltische Abnormalitäten wie bspw. die hypertensive Peristaltik (Nussknacker Ösophagus). Beim Jackhammer oder „Presslufthammer“ Ösophagus kommt es zu exorbitant hohen Kontraktionsamplituden, die sich in Form eines $DCI > 8000 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$, vorrangig im distalen Ösophagus, ausdrücken ¹¹⁵.

Hypokontraktilen Motilitätsstörungen sind durch eine unzureichende ösophageale Clearance gekennzeichnet. Diese ergibt sich aus der Länge der Pausen, definiert durch große Pausen ($\geq 5 \text{ cm}$) und kleine Pausen ($2 - 5 \text{ cm}$) entsprechend der 20 mmHg -Isobaren ^{115,117}.

Eine normale Peristaltik der Speiseröhre liegt bei normwertigen IRP und über 50 % effektiv durchgeführten Schlucken vor. Als ineffektive Motilität bezeichnet die Chicago-Klassifikation, wenn mehr als 50 % der Schlucke ineffektiv sind und nicht übertragen werden. Ausdruck der Ineffektivität ist eine hypotensive ($DCI > 100 \text{ mmHg}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}$ aber $< 450 \text{ mmHg}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}$) oder fehlende ($DCI < 100 \text{ mmHg}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}$) Peristaltik. Eine fragmentierte

Einleitung

Peristaltik liegt vor, wenn die peristaltischen Wellen bei $\geq 50\%$ der Schlucke mit einer großen peristaltischen Pause nicht übertragen werden (DCI > 450 und axiale Brüche von über 5 cm in der isobaren 30 mmHg-Kontur) (vgl. Abb. 4).

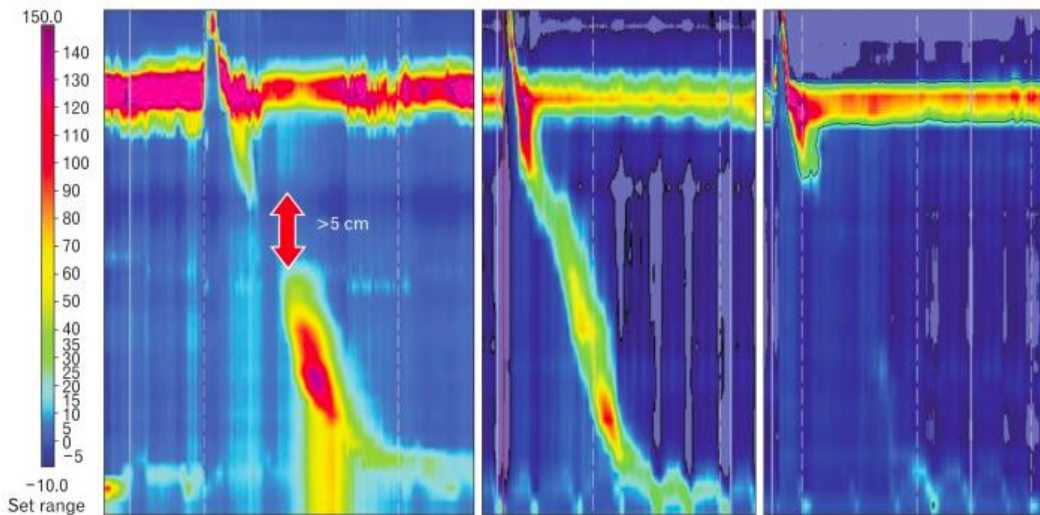


Abbildung 4: HRM-Muster der Speiseröhre (von links nach rechts): fragmentierte Peristaltik mit großer peristaltischer Pause (> 5 cm), ineffektive Motilität und Fehlen einer Peristaltik. Pfeile geben die Größe der Unterbrechung an (in Zentimetern); Bazin et al. (unter creative commons Lizenz CC BY-NC 4.0) ⁴.

Einschränkungen hat die CCv3.0 bislang in Bezug auf die funktionelle Beurteilung des gastroösophagealen Übergangs, sowie des Pharynx, des UES und der proximalen tubulären Motilität. Des Weiteren wird die Bedeutung von Provokationsmahlzeiten und / oder Langzeituntersuchungen nicht weiter thematisiert, wodurch sie den klinischen Fragestellungen nicht immer gerecht werden kann ^{115,118}.

2.4 Fragestellung der Arbeit

Der BE gewinnt vor dem Hintergrund einer steigenden Inzidenz von Adenokarzinomen der Speiseröhre zunehmend an Bedeutung ¹. Unklar ist bislang, warum nur wenige Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung einen Barrett-Ösophagus entwickeln. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist dabei, welche Rolle Ösophagusmotilitätsstörungen in der Pathogenese des BE spielen und ob diese als Risikofaktor zu bewerten sind. Bekannt ist, dass eine gestörte Ösophagusmotilität mit GERD assoziiert ist; ob diese jedoch ebenso als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung bzw. den Progress eines BE zu bewerten ist, bleibt weiterhin unvollständig geklärt ².

Einleitung

Jüngste Studien legen nahe, dass Motilitätsstörungen der Speiseröhre ein Gesamtrisikofaktor für BE sind. Sanagapalli et al. zeigten in einer prospektiven Studie mit 78 Patienten, dass Patienten mit BE häufiger von Ösophagusmotilitätsstörungen und einer verminderten ösophagealen Clearance betroffen waren, als Patienten mit NERD oder funktionellem Sodbrennen ³.

Die Studienergebnisse von Bazin et. al konnten in einer Studie mit 201 GERD-Patienten (101 mit BE und 100 ohne BE), die Motilitätsstörung des Ösophagus (insbesondere die Hypotonie des unteren Ösophagus sphinkters) als starken unabhängigen Faktor für die Entwicklung eines BE nachweisen ⁴. Die Autoren schlussfolgerten, dass die systematische Suche nach Ösophagusmotilitätsstörungen bei Patienten mit GERD eine neue Strategie zur Organisation der endoskopischen Nachsorge sein könnte.

Erste Daten der Arbeitsgruppe an einem kleinen Patientenkollektiv wiesen bereits auf die Motilitätsstörung der Speiseröhre als Risikofaktor des Barrett-Ösophagus hin. Tendenziell zeigten Patienten mit einem Barrett verminderte Drücke sowohl im tubulären Ösophagus als auch in Übereinstimmung mit Bazin et. al im unteren Sphinkter-Bereich jedoch ohne signifikant zu sein. Eine mögliche Ursache dafür könnte ein zu kleines Patientenkollektiv gewesen sein ⁵.

Das Ziel dieser Studie ist es durch Vergrößerung des Patientenkollektivs dieser Limitation vorzubeugen und die Frage zu klären, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der GERD und dem Grad der motorischen Funktionsstörung der Speiseröhre und der Entwicklung eines Barrett-Ösophagus gibt bzw. inwieweit diese Motilitätsstörungen die Entstehung einer Barrett-Schleimhaut bei GERD-Patienten beeinflusst. Sie bildet damit die bislang größte untersuchte Kohorten-Studie mit vergleichbarem Studiendesign ab. In Abgrenzung zu bisherigen Publikationen konzentrieren sich die Ergebnisse dieser Studie neben den unterschiedlichen Krankheitsbildern in der Gruppe der primären Motilitätsstörungen auch auf den konkreten Vergleich einzelner HRM-Parameter. Dies soll eine detailliertere und spezifischere Unterscheidung der Patientengruppen ermöglichen. Ebenso wird die gesundheitsspezifische Lebensqualität der Patienten erfasst.

Langfristig sollen die Erkenntnisse aus dieser Studie die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von GERD-Patienten verbessern. Sie könnten einen Beitrag im Hinblick auf Prävention und Früherkennung von Adenokarzinomen des Ösophagus bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung und Motilitätsstörungen des Ösophagus leisten.

3. Material und Methoden

3.1 Material und Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von Oktober 2012 bis April 2019 wurden 315 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln aufgrund einer gastroösophagealen Refluxerkrankung behandelt. Alle Patienten erhielten prätherapeutisch sowohl eine Funktionsdiagnostik mittels HRM und 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung als auch eine ÖGD mit Probenentnahme zur histopathologischen Untersuchung. Die Auswertung der HRM-Ergebnisse erfolgte anhand der Kriterien der Chicago-Klassifikation für Ösophagusmotilitätsstörungen Version 3.0.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien: Alter <18 Jahre, Autoimmunerkrankungen, neurologische Erkrankung, Ösophagitis (peptisch, eosinophil, ätzend oder infektiös), Ösophagus- oder Thoraxoperation in der Eigenanamnese, Neoplasien und / oder lokoregionäre Bestrahlung des Ösophagus in der Vorgeschichte und eine Zeitspanne von über 12 Monaten zwischen der HRM und der ÖGD der Speiseröhre.

Ausschlusskriterien waren: eine unvollständige Manometrie, ein fehlender Pathologiebericht für BE und Vorhandensein eines Adenokarzinoms in der BE-Biopsie.

Die Auswertung der demographischen und klinischen Patientendaten erfolgte retrospektiv. Die Datenerhebung umfasste unter anderem Alter, Geschlecht, Einfluss von Noxen (Rauchen, Alkohol) und die prätherapeutische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese wurde anhand des GIQLI – Fragebogens ermittelt, welcher speziell zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen konzipiert wurde ¹¹⁹.

Der GIQLI enthält 36 Fragen mit einer fünfstufigen Antwortskala, welche die Lebensqualität in fünf Dimensionen erfasst (Symptome, Emotion, psychische Funktion, soziale Funktion und die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die medizinische Behandlung). Jede Frage wird mit 0 bis 4 Punkten bewertet und kann somit in der Addition zu einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 144 Punkten führen. Die Symptomabfrage umfasst Übelkeit, Aufstoßen oder Regurgitationen während der letzten zwei Wochen. Je nach Fragestellung geben die Punkte die Häufigkeit an, in der Beschwerden aufgetreten sind (0 = die ganze Zeit, bis 4 = nie) oder das Ausmaß der Beschwerden (0 = sehr stark, bis 4 = überhaupt nicht). Eine höhere Punktzahl deutet demnach auf eine bessere Lebensqualität hin ¹¹⁹.

Zu Beginn der Studie wurde die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln informiert. Das Protokoll der Studie erhielt eine zustimmende Bewertung mit dem Aktenzeichen 21-1035.

3.2 Methoden

3.2.1. Durchführung der High-Resolution Manometrie

Der verwendete Solid-State-Katheter hat einen Durchmesser von 4,2 mm und enthält 36 Druckaufnehmer, die regelmäßig entlang des Katheters im Abstand von 1 cm angeordnet sind und zirkumferentiell messen (Manoscan; Sierra Scientific Instruments Inc., Los Angeles, CA, USA). Die Druckwerte zwischen den Sensoren werden durch Interpolation ohne signifikanten Verlust kontraktiver Informationen geschätzt⁵¹. Der HRM-Katheter wird transnasal so platziert und fixiert, dass die Hochdruckzonen des oberen und des unteren Ösophagussphinkter vollständig abgebildet werden.

Das standardisierte Durchführungsprotokoll sieht die Analyse der peristaltischen Antwort auf 10 Wasserschlucke à 5 ml vor. Der Patient befindet sich in Rückenlage und wird gebeten, ruhig zu atmen, nicht zu sprechen, das Wasser, welches mittels Einmalspritze oral appliziert wird mit einem Schluck zu schlucken und abgesehen davon möglichst keine weiteren Schlucke zu tätigen¹²⁰. Das Intervall zwischen zwei Schluckakten sollte 20 bis 30 Sekunden betragen, damit es nicht zu falsch niedrigen Kontraktionsamplituden oder sogar zu fehlenden Kontraktionen aufgrund schluckinduzierter Inhibitionsvorgänge innerhalb der Speiseröhre kommt. Der Katheter ist mit einem Computer verbunden, auf dem die ManoView-Analysesoftware (Sierra Scientific Instruments Inc., Los Angeles, CA, USA) installiert ist, die eine farbcodierte Anzeige des Ösophagusdrucks liefert.

Alle Manometrien wurden von derselben kompetenten Bedienerin durchgeführt und anschließend vom jeweils behandelnden ärztlichen Mitglied des Teams, bestehend aus den gleichen drei erfahrenen Ärzt*innen der Klinik, interpretiert und anhand der Kriterien der CCv3.0 ausgewertet.

Folgende für diese Studie relevante HRM-Parameter wurden anhand der Druckkurvenverläufe bestimmt:

- Ruhedruck des LES (mmHg)
- Länge des LES (cm)

Material und Methoden

- Integrierter Relaxationsdruck (mmHg)
- Distale Latenzzeit (s)
- Distales Kontraktionsintegral (mmHg-s-cm)
- Durchschnittliche Wellenamplitude (mmHg)
- Peristaltische Pausen im Schluckakt (cm)

Die ermittelte Höhe des LES ist zudem hilfreich bei der akkuraten Platzierung der pH-Metrie-Sonde (5 cm oberhalb des LES) in der folgenden Langzeit pH-Metrie / Impedanzmessung.

3.2.2. Durchführung der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung

Der dünne Einweg-MII-pH-Katheter (pHersaflex, Sierra Scientific Instruments, Los Angeles, USA) hat einem Außendurchmesser von 2 mm (French-Größe 6) und verfügt über sechs Impedanzmessstellen (3, 5, 7, 9, 15 und 17 cm von der Katheterspitze entfernt), einen distalen pH-Sensor (5 cm), sowie eine interne Referenzelektrode. Dieser wird transnasal eingeführt und mit dem pH-Sensor 5 cm oberhalb des LES platziert. Im Vorfeld sollen PPI- oder Histamin-H2-Blocker 10 Tage pausiert werden. Außerdem wird die Untersuchung am nüchternen Patienten begonnen. Der Patient wird angehalten während der 24-Stunden-Aufzeichnung, seinen normalen täglichen Aktivitäten nachzukommen und sämtliche Essens-, Schlaf- und Liegephasen, sowie mögliche Refluxsymptome zu dokumentieren. Mit Hilfe des tragbaren Ohmega 4P I R Recorders werden alle Messungen und manuellen Ereignismarkierungen des Patienten aufgezeichnet und können anschließend in der MMS Software ausgewertet werden. Zur Beurteilung der einzelnen Parameter dienen Referenzwerte der 24h-pH-Metrie (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Referenzwerte der 24h-pH-Metrie (in Anlehnung an ^{121,122})

<i>Gesamtfraktionszeit mit pH ≤ 4,0 (%)</i>	≤ 5,8
<i>Aufrechte Position (%)</i>	≤ 8,2
<i>Liegende Position (%)</i>	≤ 3,5
<i>Anzahl der Refluxepisoden</i>	≤ 46
<i>Dauer der längsten Refluxepisode (min)</i>	≤ 19
<i>Anzahl der Refluxepisoden > 5 min</i>	4
<i>DeMeester-Score (numerische Zusammenfassung verschiedener Variable)</i>	≤ 14,72 (95. Perzentil)

3.2.3. Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Bei allen Patienten in dieser Studie wurde eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts durchgeführt, einschließlich der Speiseröhre, des Magens und des Duodenum. Diese wurden entweder extern durch den zuweisenden Behandler oder in domo durch die Endoskopie-Abteilung der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie durchgeführt. Die Stadieneinteilung der Refluxösophagitis erfolgte größtenteils anhand der Savary-Miller-Klassifikation und zu einem weitaus kleineren Teil anhand der Los Angeles-Klassifikation. Bei Vorliegen eines Barrett-Ösophagus erfolgte die Beschreibung gemäß der Prag-Klassifikation. Eine Bestätigung lieferte der Befundbericht der histopathologischen Untersuchung.

Ebenso wurde das Vorhandensein einer Hiatushernie oder einer anderen makroskopischen oder histologischen Störung dokumentiert.

3.2.4. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in Excel (Microsoft® Excel® für mac 2011, ©2010 Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst und anschließend statistisch mit Hilfe der SPSS Statistics 25 Software (IBM® Corporation SPSS® Statistics, Armonk, USA) analysiert und ausgewertet. Zur deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten kategorischer Variablen in Prozent ausgedrückt und der Median bzw. Mittelwert, der metrischen Variablen angegeben. Zur Signifikanztestung wurde der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskal-Wallis-Test für alle metrischen Daten, und der Exakte Test nach Fisher oder der Chi-Quadrat-Test nach Pearson für alle kategorischen Variablen angewendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde bei der Auswertung als statistisch signifikant angesehen. Ein p-Wert zwischen $p > 0,05$ und $p \leq 0,1$ wurde als statistischer Trend betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Daten

Von Oktober 2012 bis April 2019 befanden sich 315 Patienten aufgrund einer gastroösophagealen Refluxerkrankung in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln in Behandlung. Davon wurden 101 Patienten einer operativen Therapie und 214 Patienten einer rein konservativen Therapie zugeführt. Die Studienpopulation bestand aus 168 Männern und 147 Frauen, die ein durchschnittliches Alter von 54 Jahren aufwiesen. Hinsichtlich der Altersverteilung in den Subgruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede wie Tabelle 7 zeigt. Betrachtet man hingegen die Geschlechtsverteilung, fällt der signifikant größere Männeranteil in der Kohorte GERD mit BE (64,2 %) im Vergleich GERD ohne BE (50,4 %) auf. Auch innerhalb der Barrett-Ösophagus-Kohorten (vgl. Tabelle 8) ist dieses Gefälle hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zu beobachten. So ist der Anteil an Frauen in der SSBE-Gruppe mit 42,6 % noch vergleichsweise ausgeglichen, hingegen in der LSBE-Gruppe mit nur 18,2 % sehr gering.

In puncto Risikoprofil ist der Patientenanteil mit schädlichem Gebrauch von Alkohol oder Nikotin mit 20-30 % in allen Gruppen vergleichbar. Lediglich unter den Patienten mit LSBE (10 %) sind weniger Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum. Bei 71,1 % aller Patienten wurde eine Hiatushernie nachgewiesen. Die gastroösophageale Refluxerkrankung mit oder ohne BE (70,2 % vs. 71,4 %) ist dabei kein Unterscheidungsmerkmal. Jedoch ist der Anteil der Patienten mit einer Hiatushernie mit 90,9 % in der LSBE-Kohorte wesentlich größer als in der SSBE-Kohorte mit 63,8 %, ohne statistisch signifikant zu sein.

Tabelle 7: Demographische und klinische Daten aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,1$

Variable	Gesamt n=315 (%)	GERD mit BE n=67 (%)	GERD ohne BE n=248 (%)	p-Wert
<i>Geschlecht, weiblich</i>	147 (46,7)	24 (35,8)	123 (49,6)	0,045*
<i>Alter (Jahre)</i>	53,6 (\pm 15,3)	54,5 (\pm 12,5)	53,4 (\pm 16,1)	0,857
<i>Noxen (Nikotin-u./o. Alkoholabusus)</i>	118 (37,5)	25 (41,0)	93 (38,91)	0,768
<i>Nikotinabusus</i>	74 (23,5)	17 (27,9)	57 (23,85)	0,516
<i>Alkoholabusus</i>	67 (21,3)	15 (24,6)	52 (21,76)	0,635
<i>Hiatushernie</i>	224 (71,1)	47 (70,2)	177 (71,4)	0,845

Ergebnisse

<i>Therapie</i>				
<i>Operativ</i>	101 (32,1)	18 (26,9)	83 (33,5)	
<i>Operative Eingriffe</i>	187 (59,4)	32 (47,8)	155 (62,5)	
<i>Konservativ</i>	214 (67,9)	49 (73,1)	165 (66,5)	
<i>GIQLI</i>	88,0 (22 – 144)	92,5 (39 – 136)	88 (22 – 144)	0,084**

Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Barrett-Ösophagus (BE), Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)

Tabelle 8: Demographische und klinische Daten der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. ** $p \leq 0,1$

Variable	SSBE n=47 (%)	LSBE n=11 (%)	p-Wert
<i>Geschlecht, weiblich</i>	20 (42,6)	2 (18,2)	0,134
<i>Alter (Jahre)</i>	54,6 (\pm 12,1)	52,6 (\pm 15,7)	0,604
<i>Noxen (Nikotin-u./o. Alkoholabusus)</i>	19 (45,2)	3 (30,0)	0,381
<i>Nikotinabusus</i>	13 (31,0)	2 (20,0)	0,492
<i>Alkoholabusus</i>	12 (28,6)	1 (10,0)	0,223
<i>Hiatushernie</i>	30 (63,8)	10 (90,9)	0,081**
<i>Therapie</i>			
<i>Operativ</i>	5 (10,6)	5 (45,5)	
<i>Operative Eingriffe</i>	8 (17,0)	11 (100)	
<i>Konservativ</i>	42 (89,4)	6 (54,5)	
<i>GIQLI</i>	91 (39-136)	98,5 (57-128)	0,889

Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE), Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)

Insgesamt wurden in der Studienpopulation 101 Patienten mit 187 operativen Eingriffen (59,4 %) versorgt und 214 (67,9 %) Patienten rein konservativ therapiert (vgl. Tabelle 7). In der Kohorte GERD mit BE überwiegt das konservative Regime mit 73,1 % (49) gegenüber dem operativen Vorgehen mit 47,8 % (32). Im Vergleich der Barrett-Gruppen sieht man einen deutlichen Anstieg der operativen Eingriffe bei Zunahme der Erkrankungsschwere (vgl. Tabelle 8 und 10). So liegt der Anteil der operativen Eingriffe beim SSBE bei 17% (8), hingegen beim LSBE bei 100 % (11). Dabei wurde in je 45,5 % (5) der Fälle eine Fundoplikatio nach Nissen und eine Hiatoplastik durchgeführt, ein Patient erhielt eine Gastropexie. Beim SSBE wurden ebenso die Fundoplikatio nach Nissen (8,5 %) und die Hiatoplastik (6,5 %) favorisiert. Bei einem Patienten wurde ein EndoStim implantiert (2,1 %).

Ergebnisse

Wie bereits unter Punkt 2.1.6 (Therapie der GERD) erwähnt, ist heutzutage die am häufigsten durchgeführte Anti-Refluxoperation die laparoskopische 360 ° -Fundoplikatio nach Nissen ⁵². Dies zeigt sich auch in der untersuchten Studienpopulation bei der die Fundoplikatio nach Nissen zusammen mit der Hiatoplastik mit jeweils 25 % die Statistik anführt. Weitere Eingriffsarten mit Häufigkeiten unter 10 % sind der Tabelle 9 und 10 zu entnehmen.

Tabelle 9: Verteilung nach Art des operativen Eingriffs aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben.

Operation	Gesamt n=315 (%)	GERD mit BE n=67 (%)	GERD ohne BE n=248 (%)
<i>Gesamt</i>	187 (59,4)	32 (47,8)	155 (62,5)
<i>Fundoplikatio n. Nissen</i>	80 (25,4)	15 (22,4)	65 (26,2)
<i>Fundoplikatio n. Toupet</i>	16 (5,1)	2 (3,0)	14 (5,7)
<i>Collis-Plastik</i>	2 (0,6)	-	2 (0,8)
<i>Hiatoplastik</i>	81 (25,7)	13 (19,4)	68 (27,4)
<i>Gastropexie</i>	5 (1,6)	1 (1,5)	4 (1,6)
<i>Endostim</i>	3 (0,95)	1 (1,5)	2 (0,8)

Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Barrett-Ösophagus (BE)

Tabelle 10: Verteilung nach Art des operativen Eingriffs der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben.

Operation	SSBE n=47 (%)	LSBE n=11 (%)
<i>Gesamt</i>	8 (17,0)	11 (100)
<i>Fundoplikatio n. Nissen</i>	4 (8,5)	5 (45,5)
<i>Fundoplikatio n. Toupet</i>	-	-
<i>Collis-Plastik</i>	-	-
<i>Hiatoplastik</i>	3 (6,4)	5 (45,5)
<i>Gastropexie</i>	-	1 (9,1)
<i>Endostim</i>	1 (2,1)	-

Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE)

Die prätherapeutisch erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Abfrage des Gastrointestinal Quality of Life Index war im Vergleich der Barrett-Gruppen ähnlich (vgl. Tabelle 8: SSBE 91 Punkte vs. LSBE 98,5 Punkte). Erkennbar in Tabelle 7 ist ein statistischer Trend mit reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität im

Ergebnisse

Patientenkollektiv GERD ohne BE (88 Punkte mit Minimum von 22 Punkten) im Vergleich zu GERD mit BE (92,5 Punkte mit Minimum von 39 Punkten).

4.2 Ergebnisse der Funktionsdiagnostik

4.2.1. Ergebnisse der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Die Hälfte (50,2 %) aller Patienten zeigen in der ÖGD Erosionen im Ösophagus (vgl. Tabelle 11). In den Befunden wurde in 43,5 % (137) die Savary-Miller-Klassifikation zur Stadieneinteilung der Refluxösophagitis verwendet und nur in 12,4 % (39) die erst später in der Leitlinie empfohlene Los-Angeles-Klassifikation. 30 (44,8 %) GERD-Patienten mit BE zeigen Erosionen, wovon die meisten (n=14 (20,9 %) dem Stadium I der Savary-Miller-Klassifikation entsprechen. Die übrigen 13,5 % verteilen sich in absteigender Häufigkeit auf die Stadien II bis IV (6 %, 4,5 %, 3%). Eine ähnliche Verteilung zeigt sich in der GERD-Kohorte ohne BE. Auch hier hat die überwiegende Anzahl der Patienten eine Refluxösophagitis Stadium I (n=74, (29,8 %) von den insgesamt 114 (46 %) Patienten die nach Savary-Miller klassifiziert wurden. Die Patienten der Gruppen GERD mit und ohne BE bei denen die Stadieneinteilung der Refluxösophagitis anhand der LA-Klassifikation (10,5 % vs 12,9 %) erfolgte, sind vergleichsweise ähnlich. Der überwiegende, wenn auch bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr geringe Anteil der Patienten, entfällt auf die Stadien A (4,5 % vs. 6,7 %) und B (4,5 % vs. 4,4 %).

Im Vergleich der BE-Patienten untereinander nehmen die Erosionen mit zunehmender Schwere des BE ab (vgl. Tabelle 12). 20 (42,6 %) Patienten mit SSBE zeigen eine Refluxösophagitis, davon 13 (27,7 %) im Stadium I. Dem gegenüber zeigen nur 3 Patienten mit LSBE überhaupt Erosionen, wovon nur einer im Stadium IV (9,1 %) klassifiziert wurde.

Die Prag-Klassifikation des SSBE zeigt in der makroskopischen Längenerfassung der entzündlichen Veränderungen der Barrett-Schleimhaut in der zirkumferenziellen Ausdehnung durchschnittlich (C) 0,24 cm mit (M) 1,14 cm langen zungenförmigen Ausläufern. Beim LSBE betragen die Mittelwerte der zirkumferenziellen Ausdehnung (C) 3,55 cm und der zungenförmigen Ausläufer (M) 6 cm.

Ebenso ist das bereits beschriebene Vorkommen der Hiatushernie ein Ergebnis der ÖGD, welches anschließend durch die HRM bestätigt wurde.

Tabelle 11: Ergebnisse der Befundberichte der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt.

Variable	Gesamt n=315 (%)	GERD mit BE n=67 (%)	GERD ohne BE n=248 (%)	p-Wert
-----------------	-----------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	---------------

Ergebnisse

Erosionen	158 (50,2)	30 (44,8)	128 (51,6)	0,321
Savary-Miller-Klassifikation	137 (43,5)	23 (34,3)	114 (46,0)	0,388
<i>Stadium I</i>	88 (27,9)	14 (20,9)	74 (29,8)	
<i>Stadium II</i>	33 (10,5)	4 (6,0)	29 (11,7)	
<i>Stadium III</i>	9 (2,9)	3 (4,5)	6 (2,4)	
<i>Stadium IV</i>	7 (2,2)	2 (3,0)	5 (2,0)	
Los-Angeles-Klassifikation	39 (12,4)	7 (10,5)	32 (12,9)	0,764
<i>Stadium A</i>	20 (6,3)	3 (4,5)	17 (6,7)	
<i>Stadium B</i>	14 (4,4)	3 (4,5)	11 (4,4)	
<i>Stadium C</i>	2 (0,6)	0	2 (0,8)	
<i>Stadium D</i>	3 (1,0)	1 (1,5)	2 (0,8)	
Barrett	67 (21,3)			
SSBE	47 (14,9)	47 (70,2)		
LSBE	11 (3,5)	11 (16,5)		
Prag-Klassifikation				
C (MW±SD, cm)		1,15 (± 2,1)		
M (MW±SD, cm)		2,48 (± 2,7)		

Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Barrett-Ösophagus (BE), Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE)

Tabelle 12: Ergebnisse der Befundberichte der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (±Standardabweichung) dargestellt.***p<0,001

Variable	SSBE n=47 (%)	LSBE n=11 (%)	p-Wert
Erosionen	20 (42,6)	3 (27,3)	0,351
Savary-Miller-Klassifikation	20 (42,6)	1 (9,1)	
<i>Stadium I</i>	13 (27,7)	-	
<i>Stadium II</i>	4 (8,5)	-	
<i>Stadium III</i>	2 (4,3)	-	
<i>Stadium IV</i>	1 (2,1)	1 (9,1)	
Los-Angeles-Klassifikation	6 (12,8)	-	
<i>Stadium A</i>	3 (6,4)	-	
<i>Stadium B</i>	3 (6,4)	-	

Ergebnisse

Stadium C	-	-	
Stadium D	-	-	
Prag-Klassifikation			
C (cm)	0,24 (± 0,5)	3,55 (± 2,9)	0,001***
M (cm)	1,14 (± 0,6)	6,0 (± 3,0)	0,001***

Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE)

4.2.2. Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung

Die Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung sind in der gesamten Studienpopulation pathologisch mit zum Teil zwei- bis dreifach erhöhten Werten gegenüber den Referenzwerten (vgl. Tabelle 13 und 14). Im statistischen Trend ist eine stärkere Refluxsymptomatik im Patientenkollektiv GERD ohne Barrett-Ösophagus erkennbar. Der prozentuale Zeitanteil mit einem pH ≤ 4,0 liegt in beiden Gruppen mit 11,7 % (GERD mit BE) und 13 % (GERD ohne BE) über dem Normwert von 5,8 %. Ebenso ist der DeMeester-Score mit 44,2 (GERD mit BE) und 49,6 (GERD ohne BE) stark erhöht gegenüber dem Referenzwert von ≤ 14,72. Am DeMeester-Score als auch an der Gesamtfraktionszeit mit pH ≤ 4,0 (%) lassen sich die tendenziell höheren Werte der GERD-Vergleichsgruppe gegenüber der Barrett-Gruppe erkennen. Statistische Signifikanz im Vergleich der Kohorten wird sowohl bei der Anzahl der Refluxepisoden mit 139 (vs. 107) als auch beim Maximalwert der Refluxepisoden mit 1325 (vs. 1051) erreicht.

Tabelle 13: Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Numerische Variablen sind als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. *p<0,05; **p ≤ 0,1

pH-Metrie/Impedanz-Parameter	Gesamt n=315 (%)	GERD mit BE n=67 (%)	GERD ohne BE n=248 (%)	p-Wert
DeMeester-Score	49,3 (2,4-318,1)	44,2 (2,4 – 293,5)	49,6 (2,4-318,1)	0,069**
Anzahl der Refluxepisoden	132,5 (11-1325)	107,0 (16 – 1051)	139 (11-1325)	0,015*
Gesamtfraktionszeit mit pH ≤ 4,0 (%)	13,0 (0,3-96,9)	11,7 (0,3 – 95,0)	13 (0,6-96,9)	0,131

Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Barrett-Ösophagus (BE)

Im direkten Vergleich der Barrett-Ösophagus-Kohorten zeigt die LSBE-Kohorte deutlich pathologischere Werte in der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung als die SSBE-Kohorte (vgl. Tabelle 14). Die Patienten mit einem LSBE haben einen fünffach erhöhten DeMeester-Score mit 76,9 und damit den höchsten Wert im gesamten

Ergebnisse

Patientenkollektiv. Mit einer 1,7-fachen Erhöhung des Scores ist dieser mit 24,6 in der SSBE-Gruppe signifikant kleiner und bezogen auf die gesamte Studienpopulation am niedrigsten. Gleiches zeigt sich bei der Anzahl der Refluxepisoden. Durchschnittlich haben Patienten mit SSBE 66 Refluxepisoden und damit signifikant weniger als Patienten mit LSBE (163) und im Vergleich aller Patienten die geringste Abweichung vom Normwert (≤ 46). Die SSBE-Kohorte zeigt als einzige eine normwertige Gesamtfraktionszeit von 5,7 % mit einem $\text{pH} \leq 4,0$ und ist damit signifikant weniger im sauren Reflux als Patienten mit einem LSBE mit 23,1 %.

Tabelle 14: Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Numerische Variablen sind als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. * $p < 0,05$

pH-Metrie/Impedanz- Parameter	SSBE n=47 (%)	LSBE n=11 (%)	p-Wert
<i>DeMeester-Score</i>	24,6 (3,5-277,3)	76,9 (2,4-278,4)	0,042*
<i>Anzahl der Refluxepisoden</i>	66 (17-630)	163 (16-1051)	0,033*
<i>Gesamtfraktionszeit mit $\text{pH} \leq 4,0$ (%)</i>	5,7 (0,6-89,8)	23,1 (0,3-82,1)	0,046*

Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE)

4.2.3. Ergebnisse und Auswertung der High-Resolution-Manometrie

Die Ergebnisse der High-Resolution-Manometrie aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus sind relativ einheitlich und normwertig (vgl. Tabelle 15). Der untere Ösophagussphinkter ist in beiden Gruppen mit 3,2 cm gleich lang und mit einem Ruhedruck von 21 mmHg normoton. 29,9 % (20) bzw. 27,2 % (66) der Patienten weisen einen hypotonen LES auf. Auch der IRP liegt in beiden Gruppen im Referenzbereich mit 8,4 mmHg in der GERD mit BE-Kohorte und 6,8 mmHg in der GERD ohne BE-Kohorte. Eine pathologisch verkürzte distale Latenz von weniger als 4,5 Sekunden zeigen in der Barrett-Gruppe 31,3 % (21) und in der GERD ohne BE-Gruppe 37,1 % (92) der Patienten. Die kontraktile Kraft des Schluckaktes liegt in beiden Gruppen im unteren Normbereich (DCI 1249,2 mmHg vs. 1189,2 mmHg). 8 (12,1%) Patienten in der GERD mit BE- und 42 (17,2 %) Patienten in der GERD ohne BE-Kohorte zeigen ein pathologisch reduziertes distales Kontraktionsintegral unter 450 mmHg. Die durchschnittliche Wellenamplitude ist mit 66,2 mmHg und 63,4 mmHg normal. Eine hypotone mittlere Wellenamplitude unter 43 mmHg zeigen 11 (16,7 %) GERD-Patienten mit BE und 55 (22,5 %) GERD-Patienten ohne BE. Der Anteil der Patienten mit einer gestörten peristaltischen Integrität durch große Pausen

Ergebnisse

ist mit 22,4 % (15) in der Barrett-Kohorte etwas größer als in der Vergleichsgruppe mit 13,7 % (34).

Tabelle 15: Ergebnisse der High-Resolution-Manometrie aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt.

HRM-Parameter	Gesamt n=315 (%)	GERD mit BE n=67 (%)	GERD ohne BE n=248 (%)	p-Wert
<i>Ruhedruck des LES in mmHg</i>	21,1 (0-121,1)	21,3 (0,5-50,3)	21,2 (0-121,1)	0,517
<i>Länge LES in cm</i>	3,2 (\pm 1,1)	3,2 (\pm 1,1)	3,2 (\pm 1,1)	0,807
<i>Hypotoner LES < 13 mmHg</i>	86 (27,7)	20 (29,9)	66 (27,2)	0,345
<i>IRP in mmHg</i>	7,3 (0-41,7)	8,4 (0-26,5)	6,8 (0-41,7)	0,461
<i>DL < 4,5 sek</i>	113 (35,9)	21 (31,3)	92 (37,1)	0,244
<i>DCI in mmHg</i>	1223,0 (12,3-12.841,4)	1249,2 (185,6-5302,5)	1189,2 (0-12841,4)	0,890
<i>DCI < 450 mmHg</i>	50 (16,2)	8 (12,1)	42 (17,2)	0,433
<i>MWA mmHG</i>	63,7 (11,5–314,1)	66,2 (16,2-314,1)	63,4 (11,5-235,6)	0,493
<i>MWA <43 mmHg</i>	66 (21,4)	11 (16,7)	55 (22,5)	0,323
<i>Große Pausen</i>	49 (15,5)	15 (22,4)	34 (13,7)	0,229

Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Barrett-Ösophagus (BE), Unterer Ösophagusphinkter (LES), Distale Latenzzeit (DL), Integrierter Relaxationsdruck (IRP), Distales Kontraktionsintegral (DCI), Mittlere Wellenamplitude (MWA)

Betrachtet man nur die Barrett-Ösophagus Kohorte und vergleicht die in Tabelle 16 gezeigten HRM-Parameter der SSBE- und LSBE-Patienten miteinander, werden Unterschiede in der Peristaltik und im Druckaufbau des distalen Ösophagus deutlich. Patienten mit einem LSBE zeigen einen niedrigeren Basaldruck (12,9 mmHg vs 24,9 mmHg), des durchschnittlich um 0,5 cm verkürzten unteren Ösophagusphinkters (2,7 cm vs. 3,3 cm). Außerdem präsentierten sie häufiger einen hypotonen LES (54,6% vs 17,0 %). Des Weiteren ist die kontraktile Kraft des Schluckaktes bei Patienten mit LSBE reduzierter. Dies spiegelt ein kleineres mittleres DCI (1230,0 mmHg vs 1359,8 mmHg) und der größere Anteil an Patienten mit einem pathologisch erniedrigtem DCI unter 450 mmHg wieder (18,2 % vs. 6,5 %). Die durchschnittliche Wellenamplitude ist im Vergleich schwächer (54,7 mmHg vs. 74,3 mmHg) und der prozentuale Anteil der Patienten mit hypotoner MWA größer (27,3 % vs. 10,9 %). 11 (23,4 %) Patienten mit SSBE und ein (9,1 %) Patient mit LSBE zeigen peristaltische Pausen. Der IRP als Ausdruck der Relaxation des gastroösophagealen Übergangs ist in beiden Gruppen normwertig (8,4 mmHg vs. 8,2

Ergebnisse

mmHg). 45,5 % (5) der Patienten mit LSBE zeigen eine pathologisch verkürzte distale Latenz unter 4,5 Sekunden (vs. 29,8 %).

Tabelle 16: Ergebnisse der High-Resolution-Manometrie der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. *** $p < 0,01$; ** $p \leq 0,1$

HRM-Parameter	SSBE n=47 (%)	LSBE n=11 (%)	p-Wert
<i>Ruhedruck des LES in mmHg</i>	24,9 (6,4-48,5)	12,9 (0,5-26,8)	0,004***
<i>Länge LES in cm</i>	3,3 (\pm 1,4)	2,7 (\pm 1,1)	0,082**
<i>Hypotoner LES < 13 mmHg</i>	8 (17,0)	6 (54,6)	0,301
<i>IRP in mmHg</i>	9,2 (0,2-19,3)	8,4 (0-26,5)	0,317
<i>DL < 4,5 sek</i>	14 (29,8)	5 (45,5)	0,495
<i>DCI in mmHg</i>	1359,8 (235,8-5032,5)	1230 (250,5-1532,2)	0,110
<i>DCI < 450 mmHg</i>	3 (6,5)	2 (18,2)	0,287
<i>MWA mmHG</i>	74,3 (21,3-180,7)	54,7 (26-314,1)	0,099**
<i>MWA <43 mmHg</i>	5 (10,9)	3 (27,3)	0,333
<i>Große Pausen</i>	11 (23,4)	1 (9,1)	0,513

Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE), Unterer Ösophagussphinkter (LES), Distale Latenzzeit (DL), Integrierter Relaxationsdruck (IRP), Distales Kontraktionsintegral (DCI), Mittlere Wellenamplitude (MWA)

Die Auswertung der HRM-Ergebnisse anhand der Kriterien der Chicago-Klassifikation für Ösophagusmotilitätsstörungen Version 3.0 präsentiert das gesamte Spektrum an primären Motilitätsstörungen für die Studienpopulation (vgl. Abb. 5).

Ergebnisse

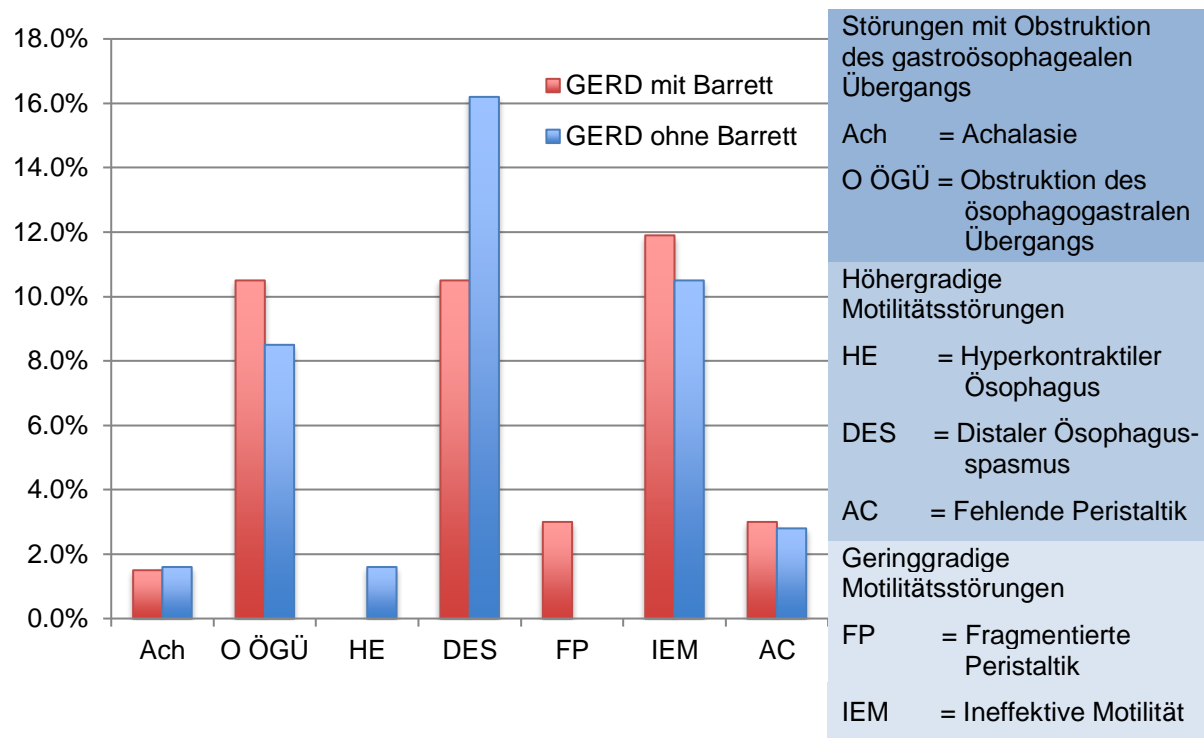


Abbildung 5: Die Häufigkeit von Motilitätsstörungen bei GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus.

Während die fragmentierte Peristaltik nur in der Barrett-Kohorte auftritt, ist der hyperkontraktile Ösophagus nur in der Vergleichsgruppe zu finden. Ansonsten zeigen sich im Vergleich der GERD-Patienten mit und ohne BE keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 17). LSBE-Patienten sind insgesamt am häufigsten von Motilitätsstörungen (54,6 % vs SSBE 39,1 % vs. GERD mit/ohne BE 40,3 %) betroffen. Insbesondere traten die ineffektive Motilität (18,2 % vs 10,6 % vs. 10,8 %), die fragmentierte Peristaltik (9,1 % vs 2,1 % vs. 0,6 %) und der distale Ösophagusspasmus (18,2 % vs. 10,6 % vs. 14,9 %) auf (vgl. Tabelle 18).

Störungen mit Obstruktion des gastroösophagealen Übergangs wie Achalasie ($\leq 2\%$) oder Obstruktion des ÖGÜ sind in allen Gruppen eher selten mit einer maximalen Häufigkeit von $\leq 10,5\%$ anzutreffen. Ebenso selten präsentierte sich die fehlende Peristaltik ($\leq 2,9\%$).

Tabelle 17: Verteilung der Motilitätsstörungen anhand der Chicago-Klassifikation 3.0 aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. *** $p < 0,01$

Motilitätsstörung	Gesamt n=315 (%)	GERD mit BE n=67 (%)	GERD ohne BE n=248 (%)	p-Wert
Gesamt	127 (40,3)	27 (40,3)	100 (40,3)	0,987
Achalasie	5 (1,6)	1 (1,5)	4 (1,6)	0,944
Obstruktion des ÖGÜ	28 (8,9)	7 (10,5)	21 (8,5)	0,613

Ergebnisse

<i>Hyperkontraktile Motilitätsstörung</i>	4 (1,3)	0 (0,0)	4 (1,6)	0,294
<i>DES</i>	47 (14,9)	7 (10,5)	40 (16,2)	0,242
<i>Fragmentierte Peristaltik</i>	2 (0,6)	2 (3,0)	0 (0,0)	0,006***
<i>Ineffektive Motilität</i>	34 (10,8)	8 (11,9)	26 (10,5)	0,741
<i>Fehlende Peristaltik</i>	9 (2,9)	2 (3,0)	7 (2,8)	0,948

Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Barrett-Ösophagus (BE), Ösophagogastraler Übergang (ÖGÜ), Distaler Ösophagusspasmus (DES)

Tabelle 18: Verteilung der Motilitätsstörungen anhand der Chicago-Klassifikation 3.0 der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben.

Motilitätsstörung	SSBE n=47 (%)	LSBE n=11 (%)	p-Wert
<i>Gesamt</i>	18 (39,1)	6 (54,6)	0,325
<i>Achalasie</i>	1 (2,1)	0 (0,0)	0,626
<i>Obstruktion des ÖGÜ</i>	5 (10,6)	1 (9,1)	0,879
<i>Hyperkontraktile Motilitätsstörung</i>	-	-	-
<i>DES</i>	5 (10,6)	2 (18,2)	0,489
<i>Fragmentierte Peristaltik</i>	1 (2,1)	1 (9,1)	0,255
<i>Ineffektive Motilität</i>	5 (10,6)	2 (18,2)	0,489
<i>Fehlende Peristaltik</i>	1 (2,1)	0 (0,0)	0,626

Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE), Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE), Ösophagogastraler Übergang (ÖGÜ), Distaler Ösophagusspasmus (DES)

5. Diskussion

Die GERD ist primär ursächlich für die Entwicklung eines BE bei genetisch prädisponierten Personen ^{62,123}. Zu den zahlreich beschriebenen Risikofaktoren für BE gehören männliches Geschlecht, Alter über 50 Jahre, zentrale Adipositas, Tabakkonsum, chronische GERD-Symptome (> 5 Jahre) sowie das Vorliegen einer Hiatushernie ^{64,66,68,69}. Dennoch kann nach derzeitigem Wissensstand nicht vorhergesagt werden, welcher Patient mit GERD auch unter einem BE leiden könnte, da der Mechanismus durch den GERD-Patienten einen BE entwickeln, noch nicht vollständig verstanden ist. Darüber hinaus sind die Schwere und die Häufigkeit der Symptome oder eine Kombination aus beiden nicht prädiktiv für das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus ⁴².

Diese retrospektiv angelegte Studie vergleicht die klinischen und funktionsdiagnostischen Daten von GERD-Patienten mit und ohne BE. Das Patientenkollektiv besteht aus weit überregional zugewiesenen Patienten zur spezialisierten Versorgung an einem von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zertifizierten nationalen Exzellenzzentrum. Aus diesem Grund muss davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um ein selektiertes Patientengut handelt. Dies kann durchaus an der prozentualen Verteilung der phänotypischen Präsentation der GERD-Patienten in der untersuchten Studienpopulation nachvollzogen werden (vgl. Abb. 6 und 7). Während Fass et. al nur über einen 6 bis 8 %igen Anteil an BE-Patienten bei GERD berichten, sind dies im untersuchten Patientenkollektiv 21 % ^{3,42}. Ebenso befinden sich mehr Patienten mit erosiver Refluxösophagitis (41 % vs. 30 %) und entsprechend weniger mit NERD (38 % vs. 60-70 %) unter den zugewiesenen Patienten.

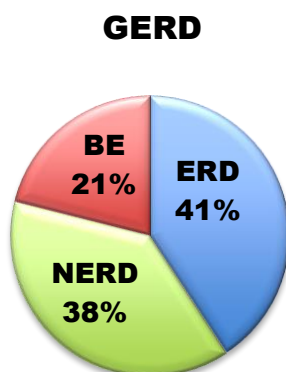


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der GERD-Phänotypen in der Studienpopulation (chirurgisches Gastrolabor)

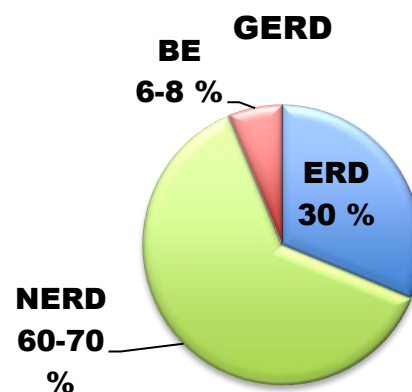


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der GERD-Phänotypen in der Literatur

Diskussion

Diese Studie soll zeigen, ob Ösophagusmotilitätsstörungen als unabhängiger Risikofaktor für BE bei Patienten mit GERD zu bewerten sind. Aus diesem Grund ist die Verzerrung hin zu einer größeren BE-Kohorte eher als positiv zu bewerten. Zumal bislang noch umstritten ist, ob eine erosive oder nicht-erosive Ösophagitis sich im Laufe der Zeit zu einem Barrett-Ösophagus entwickeln ¹²⁴.

Tatsächlich zeigen BE-Patienten im Vergleich zu den anderen GERD-Phänotypen einzigartige Anomalien der Speiseröhrenfunktion. Übereinstimmend mit Zentilin et. al. und Splittgerber et al. weisen besonders die Ergebnisse der LSBE-Patienten die schwersten gastroösophagealen Refluxparameter und ösophageale motorische Anomalien wie Dysfunktionen des unteren Ösophagusphinkters und eine gestörte Ösophagusperistaltik auf ^{42,63,72}.

Die Studienergebnisse von Bazin et. al zeigten selbsterklärt als erstes die Motilitätsstörung des Ösophagus (insbesondere die Hypotonie des unteren Ösophagusphinkters) als starken unabhängigen Faktor für die Entwicklung eines BE ⁴. Auch in Vorarbeiten deuteten bereits die Ergebnisse von Knepper et. al auf die Motilitätsstörung der Speiseröhre als Risikofaktor des Barrett-Ösophagus hin. Tendenziell zeigten Patienten mit einem Barrett verminderte Drücke sowohl im tubulären Ösophagus als auch in Übereinstimmung mit Bazin et. al im unteren Sphinkter-Bereich jedoch ohne signifikant zu sein. Eine mögliche Ursache dafür könnte ein zu kleines Patientenkollektiv gewesen sein ⁵. Durch Erweiterung des Patientenguts um ein konservativ therapiertes Kollektiv bildet diese Studie nach Abschluss der Literaturrecherche aktuell die größte untersuchte Kohorte mit vergleichbarem Studiendesign ab.

Hinsichtlich der demographischen und klinischen Daten wie Alter, Geschlechtsverteilung und Risikofaktoren unterscheidet sich die Studienpopulation nicht wesentlich von publizierten Daten. Aufgrund des retrospektiven Aspekts der Studie war eine Analyse aller beschriebenen Risikofaktoren darunter beispielsweise BMI, viszerales Fett, ethnische Herkunft oder die genaue Dauer und Häufigkeit der GERD-Symptome im Zusammenhang mit BE nicht möglich. Ebenso ist die veraltete dennoch gängige Unterteilung der Barrett-Kohorte in SSBE und LSBE anstelle der Prager Klassifikation eher als Schwäche der Studie zu bewerten.

Die Ergebnisse im Vergleich der GERD mit und ohne BE-Kohorten zeigen, dass männliches Geschlecht mit BE assoziiert zu sein scheint, insbesondere mit einem LSBE (64,2 % und 50,4 % vs. 81,8 % Männer). Noxen insbesondere der schädliche Tabakkonsum sind mit GERD assoziiert, jedoch nicht explizit mit Barrett in den vorliegenden Daten. Im Gegensatz zu Bazin et. al zeigt das gesamte Patientengut ein erhöhtes Auftreten von Hiatushernien unabhängig vom BE (70,2 % und 71,4 %) ⁴. Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass eine Hiatushernie die

Entstehung von GERD begünstigt indem sie den ösophagogastralen Übergang daran hindert, als Barriere für aufsteigende Magensäure zu fungieren. Das im Speziellen signifikant häufigere Auftreten der Hiatushernie beim LSBE (90,9 %) stützt dieses Konzept und stimmt mit früher veröffentlichten Artikeln von Frazzoni et al. überein ¹²⁵. Bereits 2007 publizierten Lee et. al., dass Struktur und Funktion des ÖGÜ entscheidend für die Refluxbarriere sind. Sie zeigten, dass sowohl ein erniedrigter Basaldruck im LES als auch eine verkürzte abdominale LES-Länge unabhängig voneinander mit einer erhöhten ösophagealen Säureexposition verbunden waren ¹²⁶. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen zeigen die Patienten der LSBE-Gruppe signifikant den niedrigsten Ruhedruck (12,9 mmHg) und die kürzeste Länge des LES (2,7 cm), sowie die höchsten Werte in der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung.

Interessanterweise scheinen diese objektivierbaren, gemessenen Parameter der Erkrankungsschwere nicht kongruent mit der durch den GIQLI erfassten subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität der Patienten zu sein. Sicher ist die Lebensqualität des Patientenguts allein durch die gastroösophageale Refluxerkrankung im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert ¹¹⁹. Vergleicht man die Punktwerte des Patientenguts mit den von Lippmann et. al publizierten Daten (GIQLI 88-98 vs. 124-137), kann man spekulieren ob es sich bei dem in einem Exzellenzzentrum behandelten Patientengut, um ein ohnehin schwerer erkranktes oder aber durch einen länger bestehenden Leidensdruck (bis die Überweisung erfolgt) in der Lebensqualität stärker beeinträchtigtes Klientel handelt ¹²⁷. In Übereinstimmung mit allen Publikationen ist die Tatsache, dass GERD mit BE und besonders LSBE-Patienten scheinbar eine bessere Lebensqualität erleben als GERD-Patienten ohne Barrett ^{3,127}. Laut Literatur haben schätzungsweise bis zu 50 % der Patienten mit BE keine Refluxsymptome, obwohl die meisten eine abnorme ösophageale Säureexposition aufweisen ¹²⁸. Brand et al. stellten die Hypothese auf, dass das Zylinderepithel der BE-Mukosa vor einer chemischen Sensibilisierung der sensorischen Afferenzen schützt. Die Autoren zeigten in einer retrospektiv angelegten Studie mit 58 Patienten eine geringere Symptomschwere und geringere Anzahl von Symptomepisoden bei BE-Patienten trotz erhöhter ösophagealer Säureexposition im Vergleich zu GERD-Patienten ¹²⁹. Bereits frühere Studien belegen eine reduzierte Sensibilität der Chemorezeptoren gegenüber Säure ¹³⁰ oder eine signifikant reduzierte Empfindlichkeit der Mechanorezeptoren während einer Ballondilatation ¹³¹ bei BE-Patienten im Vergleich zu GERD-Patienten. Die Erkenntnisse dieser Forschungsarbeiten aus der Kombination geringerer refluxbedingter Symptome und reduzierter Empfindlichkeit gegenüber chemischen oder mechanischen Ösophagusreizen, führten zu der allgemein akzeptierten Hypothese, dass ein BE die Wahrnehmung von intraösophagealen Reizen reduziert ⁴².

Diskussion

Das durchschnittliche Alter (53,6 Jahre) der Patienten scheint zwar nicht mit BE assoziiert zu sein, stimmt aber weitestgehend mit dem Alter von BE-Patienten anderer Veröffentlichungen überein ^{132,133}. Im Einklang mit den Studien von Loughney et al. und Zentilin et al. war das Durchschnittsalter von Patienten mit SSBE und LSBE in der Studienpopulation ähnlich (54,6 und 52,6 Jahre) ^{63,134}. Diese Beobachtungen stützen die aktuelle Annahme, dass beide Formen völlig getrennte Entitäten sind und sich der Barrett-Ösophagus unbehandelt sehr schnell über einen relativ kurzen Zeitraum zur vollen Länge entwickelt ohne eine weitere Progression oder Regression im Laufe des Lebens zu erfahren ^{135,136}.

Fass et al. kamen 2001 hingegen zu dem Entschluss, dass sich die Länge der Barrett-Schleimhaut proportional zur Dauer der ösophagealen Säureexposition verhält ¹³⁷. In der gleichen Annahme entwickelten Wakelin et al. ein prädiktives Modell für die Länge des BE (z), dass die Länge der Hiatushernie (x) und die Gesamtfraktionszeit mit $\text{pH} \leq 4,0$ einschließt ($z = 0,79 + 0,68x + 0,075y$). Nach diesem Modell wächst der BE um 0,075 cm pro 1 %ige Zunahme der Dauer der Ösophagussäureexposition ¹³⁸.

Hinsichtlich der pH-Monitoring-Daten stimmen die Ergebnisse mit den meisten Literaturangaben überein, vor allem wenn man die SSBE- und LSBE-Kohorte vergleicht. ⁶³. Patienten mit LSBE zeigen signifikant schwerere Refluxparameter wie DeMeester-Score (76,9 vs. 24,6; $p=0,042$; 49,6), Anzahl der Refluxepisoden (163 vs. 66; $p=0,033$; 139) und prozentualer Zeitanteil mit $\text{pH} \leq 4,0$ (23,1 % vs. 5,7 %; $p=0,046$; 13 %) als Patienten mit SSBE oder nur GERD. Andere Studien konnten durchgängig zeigen, dass Patienten mit Barrett-Ösophagus mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einen abnormalen pH-Wert aufweisen (93 %) im Vergleich zu Patienten mit ERD (75 %) oder NERD (45 %) ¹³⁹. Ebenso herrscht Einigkeit darüber, dass BE-Patienten im Vergleich zu den anderen GERD-Phänotypen den höchsten mittleren Gesamt-, Aufsteh- und Liegezeit- $\text{pH} \leq 4,0$ aufweisen ^{139,140}.

Es ist bemerkenswert, dass in dieser Studie das Ausmaß des sauren Refluxes bei GERD-Patienten ohne BE größer ist als bei denen mit kurzsegmentigem Barrett-Ösophagus. Eine ähnliche Beobachtung machten Zentilin et al. und begründeten dies mit dem erhöhten Aufkommen an Patienten mit schweren Schleimhautentzündungen (Grad III nach der Savary-Miller-Klassifikation) in der GERD-Gruppe ⁶³. Vergleicht man allerdings die Ergebnisse der ÖGD der GERD ohne BE-Kohorte mit der SSBE-Kohorte lassen sich ähnliche prozentuale Verteilungen hinsichtlich Häufigkeit und Schwere der Refluxösophagitis in der Studienpopulation finden. Eine Erklärung wäre eine vermutlich größere, nicht abschätzbare Streuung der ÖGD-Befunde durch eine hohe Interobserver-Variabilität bei nicht unerheblich vielen Überweisern, sowie eine ohnehin bestehende Intraobserver-Variabilität der ÖGD abhängig vom Ausbildungsstand des Endoskopikers ¹⁴¹.

Diskussion

Des Weiteren muss hier zwingend auf die stark verminderte Aussagekraft der Auswertungen der ÖGD-Befundberichte hingewiesen werden. Ein BE ist nach der Savary-Miller-Klassifikation als Stadium IV definiert. Die Abweichungen die in dieser Studie BE-Patienten ebenso in den Stadien I bis III klassifizieren, könnten sich aus dem Zeitversatz und der ausgebliebenen Korrektur des Befundberichts nach Vorliegen der histopathologischen Aufarbeitung des Resektats ergeben.

Lee et al. bilden Subgruppen für GERD ohne BE, anhand der Los-Angeles-Klassifikation und zeigten in der schwerer erkrankten Gruppe (LA C/D) ähnlich hohe Werte in der pH-Metrie wie in der BE-Gruppe ¹⁴⁰. Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds beim DeMeester-Score und der Gesamtfractionszeit zwischen den GERD-Patienten mit und ohne BE in dieser Studie, spiegelt die eben beschriebenen Ergebnisse von Lee et al. wieder. Allerdings muss beachtet werden, dass sich hier sowohl Patienten mit erosiver Refluxerkrankung ganz gleich welcher Schwere als auch NERD-Patienten in der Vergleichsgruppe befinden. Dennoch lassen diese Erkenntnisse die Schlussfolgerung zu, dass auch andere Faktoren an der Entwicklung des Barrett-Ösophagus beteiligt sein müssen, als nur pathologische Refluxparameter in der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung.

Schon in Zeiten der konventionellen Manometrie wurden ösophageale motorische Störungen bei Patienten mit BE im Vergleich zu den anderen GERD-Phänotypen und gesunden Probanden nachgewiesen. Die am häufigsten beobachteten Störungen sind die Hypomotilität des tubulären Ösophagus und die Hypotonie des LES ¹⁴²⁻¹⁴⁶.

Im Vergleich der GERD-Patienten mit und ohne Barrett konnten keine signifikanten Unterschiede sämtlicher erfasster HRM-Parameter gefunden werden. Insbesondere der von anderen Publikationen so oft nachgewiesene verminderte mittlere Ruhedruck des LES in der BE-Gruppe kann nicht bestätigt werden. Ursächlich könnte das Ungleichgewicht der untersuchten Kohorten (n=67 vs. n=248) sein. Vergleicht man hingegen die Maximalwerte beider Gruppen miteinander, sind diese in der GERD mit BE-Kohorte deutlich kleiner als in der GERD ohne BE-Kohorte. Exemplarisch sind hier Maximalwerte des LES-Ruhedrucks (50,3 mmHg vs. 121,1 mmHg) und des DCI (5302,5 mmHg vs. 12841,4 mmHg) genannt. In Zusammenschau dieser Beobachtung und der Literaturangaben lässt sich somit dennoch ein Trend erahnen. Signifikant wird dieser Unterschied beim Vergleich der LSBE- und SSBE-Kohorten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Öberg et. al zeigen die Patienten der LSBE-Kohorte einen signifikant niedrigeren Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters (12,9 mmHg) als Patienten der SSBE-Kohorte (24,9 mmHg). Ebenso konnten die Autoren zeigen, dass signifikant häufiger LSBE-Patienten (93,8 %) einen defekten unteren Ösophagusphinkter haben (< 6 mmHg, Sphinkterlänge <2 cm oder abdominale Sphinkterlänge <1cm) als Patienten mit SSBE-, ERD- und NERD (73,3 %, 85,7

Diskussion

%, 51,5 %) ¹⁴⁴. Auch in dieser Studie waren die meisten Patienten (54,6 %) mit einem hypotonen LES (< 13 mmHg) in der LSBE-Kohorte zu finden. Zusätzlich zeigen LSBE-Patienten tendenziell häufiger verminderte Drücke (DCI und MWA) in der tubulären Peristaltik. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Bewegungsstörungen der Speiseröhre zumindest die Schwere des Barrett-Ösophagus beeinflussen können. Die pathophysiologische Erklärung wäre, dass motorische Störungen im tubulären Ösophagus die ösophageale Clearance stören und damit die Zeit der Säureexposition verlängern ^{145,147}.

Große Uneinigkeit herrscht in der Literatur bezüglich der Frage ob bzw. welche Art der Speiseröhrenmotilitätsstörung als Risikofaktor für den Barrett-Ösophagus zu werten ist. Der von Bazin et al. beschriebene signifikant, unabhängige Zusammenhang zwischen ösophagealen Motilitätsstörungen und Barrett-Ösophagus kann hier trotz der großen Studienpopulation nur für die fragmentierte Peristaltik nachgewiesen werden.

Während die Untersuchungen von Lee et al. mittels konventioneller Manometrie feststellten, dass zwar BE-Patienten eine signifikant geringere distale Wellenamplitude als ERD-Patienten (LA A/B) vorweisen, ohne jedoch signifikante Unterschiede bezüglich der ineffektiven Motilität zu zeigen (46,7 % vs. 64,3 %) ¹⁴⁰, bestätigten Savarino et al. mittels HRM, dass Ösophagusmotilitätsstörungen bei Patienten mit BE signifikant häufiger vorkommen als bei NERD (42 % vs. 19 % IEM, 14 % vs. 16 % Nussknacker-Ösophagus oder DES, $p < 0,05$), jedoch ähnlich häufig bei Patienten mit erosiver Ösophagitis ¹⁴⁸.

Die in der Studienpopulation beobachteten motorischen Störungen umfassen nahezu das gesamte Spektrum der Motilitätsstörungen nach der CCv3.0 (vgl. Abb. 5). Patienten mit BE zeigen zusätzlich zu den von Bazin et al. beschriebenen IEM (10,8 % vs. 26,5 %), fragmentierte und fehlende Peristaltik (3 % vs. 14,3 % und 3 % vs. 5,1 %) und Hypotonie des LES (27,2 % vs. 72 %), auch hyperkontraktile Motilitätsstörungen wie DES (10,5 %), Obstruktion des ÖGÜ (10,5 %) und eine sehr geringe Anzahl an Achalasie (1,5 %) ⁴. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bazin et al. zeigen sich mit Ausnahme der fragmentierten Peristaltik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten GERD mit und ohne BE. Auch wenn peristaltische Anomalien in der HRM oder das vollständig ausgebildete Krankheitsbild einer Motilitätsstörung häufig bei BE-Patienten beobachtet werden, ist folglich unklar, ob sie Ursache oder Folge einer schweren GERD sind ¹⁴⁹. Auf der einen Seite konnten einige Studien im Tierexperiment die Reversibilität der Hypertonie des LES sowie einer abnormen Speiseröhrenmotilität nach Abheilung der Ösophagitis zeigen ¹⁵⁰⁻¹⁵². Auf der anderen Seite berichten Studien von der Persistenz der Motilitätsstörungen bei Patienten mit auskuriertem Ösophagitis, was dafür spricht, dass Motilitätsstörungen ursächlich für die GERD sein können oder dass sie der irreversible Folgeschaden nach besonders aggressiver und langer Säureexposition der Speiseröhre

Diskussion

sein können ^{4,153}. Einige Autoren stellten den Zusammenhang zwischen der Schwere der Refluxösophagitis bei GERD-Patienten und der Prävalenz von Motilitätsstörungen, vor allem IEM, und einer reduzierten ösophagealen Clearance fest ^{142,154}. Diese Daten wurden für Patienten mit BE im Vergleich zu GERD-Patienten ohne BE bestätigt ^{149,155,156}.

Wie diese Studie zeigt, bleibt der Zusammenhang zwischen Ösophagusmotilitätsstörungen und dem Auftreten von Komplikationen, insbesondere dem BE bei Patienten mit GERD umstritten, auch wenn die Anzahl der Publikationen, die sich mit Motilitätsstörungen der Speiseröhre beschäftigen, um ein Vielfaches zugenommen haben. Die bereits in anderen Publikationen beschriebenen Unterschiede in der Motilität zwischen Barrett- und Nicht-Barrett-Patienten konnten in dieser Studie trotz der großen Kohorte von 315 Patienten nicht bestätigt werden. Die Unterschiede zwischen LSBE- und SSBE-Patienten deuten jedoch darauf hin, dass Bewegungsstörungen der Speiseröhre zumindest die Schwere dieser Krankheit beeinflussen können. Aus diesem Grund ist es unerlässlich weitere prädiktive oder speziell assoziierte Faktoren des potentiell malignen Barrett-Ösophagus zu eruieren.

Die systematische Erfassung von physiologischen Daten des Ösophagus vor und nach einer medikamentösen und chirurgischen Behandlung der GERD kann helfen, die Beziehung zwischen motorischen Anomalien und Refluxbelastung weiter zu verstehen. Ein besseres Verständnis der Ösophagusmotilitätsstörungen kann helfen bei der Verbesserung des Verständnisses der Pathophysiologie von GERD. Auch der fortwährende technologische und wissenschaftliche Fortschritt der HRM wird zur weiteren Aufklärung beitragen. Neu eingeführte und noch nicht standardisierte Metriken zur Bewertung der tubulären Motilität und der Motorik des ösophagogastralen Übergangs wie beispielsweise das kontraktile Integral des ÖGÜ (EGJ-CI) oder das Gesamt-EGJ-CI über 24 Stunden müssen weiter untersucht werden ^{153,157}. In diesem Zusammenhang muss auch die Klassifizierung der HRM-Befunde bei GERD weiter validiert werden, um festzustellen, ob bestimmte Merkmale der Speiseröhrenmotilität einen prädiktiven Vorhersagewert haben. Dies hätte vor allem ein potentielles therapeutisches Interesse, insbesondere für die Anti-Refluxchirurgie. Denn auch wenn die Chirurgie einen Beitrag zur Verhinderung des BE leisten kann, indem sie die Entwicklung einer intestinalen Metaplasie zu einer Dysplasie stoppt und sogar die Rückbildung einer LGIN bewirkt, wird sie für Patienten mit schweren ösophagealen Bewegungsstörungen nicht empfohlen ^{158,159}. Hingegen könnte die von Bazin et al. vorgeschlagene systematische Suche nach Ösophagusmotilitätsstörungen bei Patienten mit GERD, bei der Etablierung einer neuen Strategie zur endoskopischen und funktionsdiagnostischen Überwachung solcher Patienten sein ⁴.

6. Literaturverzeichnis

1. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *International journal of epidemiology* 2000; **29**(4): 645-54.
2. Yadlapati R, Triggs J, Quader F, et al. Reduced Esophageal Contractility Is Associated with Dysplasia Progression in Barrett's Esophagus: A Multicenter Cohort Study. *Digestive diseases and sciences* 2020; **65**(12): 3631-8.
3. Sanagapalli S, Emmanuel A, Leong R, et al. Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2018.
4. Bazin C, Benezech A, Alessandrini M, Grimaud JC, Vitton V. Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independent Associated Factor of Barrett's Esophagus. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2018; **24**(2): 216-25.
5. Knepper LM, D.; Fuchs, H.; Schröder, W.; Bruns, CJ.; Leers, J. Motilitätsstörungen der Speiseröhre – ein Risikofaktor für die Entstehung des Barrett-Ösophagus? 136 Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; 2019 26.-29. März; ICM, München; 2019.
6. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(2): 160-74.
7. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; **63**(6): 871-80.
8. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; **5**(1): 17-26.
9. Hojo M, Nagahara A, Hahm KB, et al. Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Asian Countries: Results of a Questionnaire Survey. *Digestion* 2020; **101(suppl 1)**(1): 66-79.
10. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(8): 1900-20; quiz 43.
11. Dent J, Brun J, Fendrick A, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; **44 Suppl 2**(Suppl 2): S1-16.
12. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, et al. [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2014; **52**(11): 1299-346.
13. Pace F, Bazzoli F, Fiocca R, et al. The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2009; **21**(4): 394-408.
14. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2007; **45**(11): 1125-40.

15. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2010; **24**(6): 759-64.
16. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; **135**(4): 1392-413, 413.e1-5.
17. Jarosz M, Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. *Przegląd gastroenterologiczny* 2014; **9**(5): 297-301.
18. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007; **132**(1): 87-95.
19. Ferrioli E, Oliveira RB, Matsuda NM, Braga FJ, Dantas RO. Aging, esophageal motility, and gastroesophageal reflux. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998; **46**(12): 1534-7.
20. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, et al. Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *The American journal of gastroenterology* 2005; **100**(6): 1251-6.
21. Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(9): 1202-13.
22. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2001; **96**(3): 647-55.
23. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. *The American journal of gastroenterology* 2000; **95**(2): 368-73.
24. Nordenstedt H, Zheng Z, Cameron AJ, Ye W, Pedersen NL, Lagergren J. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology* 2008; **134**(4): 921-8.
25. Hamada A, Ishii J, Doi K, et al. Increased risk of exacerbating gastrointestinal disease among elderly patients following treatment with calcium channel blockers. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2008; **33**(6): 619-24.
26. Lagergren J, Bergström R, Adami HO, Nyrén O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Annals of internal medicine* 2000; **133**(3): 165-75.
27. Tutuian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2010; **24**(2): 91-7.
28. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; **83**(1 Pt 1): 69-74.
29. Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; **112**(5): 1448-56.
30. Bittinger M, Geißler B, Probst A, Messman H. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit. *Bayer Aztebl* 2014; **(10)**: 488–95.
31. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clinical*

gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2009; **7**(4): 372-8; quiz 67.

32. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013; **108**(3): 308-28; quiz 29.

33. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Annals of internal medicine* 2004; **140**(7): 518-27.

34. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012; **10**(12): 1360-6.

35. Ofman JJ. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2003; **98**(3 Suppl): S8-s14.

36. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(2): 267-75.

37. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *The American journal of gastroenterology* 2011; **106**(11): 1953-60.

38. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; **137**(1): 80-7, 7.e1.

39. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med* 2018; **115**(3): 214-8.

40. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997; **32**(10): 965-73.

41. El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; **78** Suppl 1: 6-10.

42. Fass R, Teramoto O, Kurin M, Khalessi A, Kitayama Y, Shibli F. Esophageal Function Abnormalities in Patients With Barrett's Esophagus. *Journal of clinical gastroenterology* 2020; **54**(6): 485-92.

43. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; **45**(2): 172-80.

44. Rath HC, Timmer A, Kunkel C, et al. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: Impact of level of experience. *Gastrointestinal endoscopy* 2004; **60**(1): 44-9.

45. Picon L, Bruley Des Varannes S. [Guidelines for esophageal pH-monitoring in adults]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2000; **24**(10): 931-43.

46. Hölscher AH, Bollschweiler E, Gutschow C, Malfertheiner P. [Correct diagnosis for indication in gastroesophageal reflux disease]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 2005; **76**(4): 345-52.
47. Pehl C, Keller J, Merio R, Stacher G. [Esophageal 24 hour-pH metry. Recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and the Study Group for Gastrointestinal Functional Disorders and Function Diagnostics of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2003; **41**(6): 545-56.
48. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *Journal of clinical gastroenterology* 2003; **37**(1): 14-22.
49. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *The American journal of gastroenterology* 1992; **87**(9): 1102-11.
50. Roman S, Pandolfino J, Mion F. High-resolution manometry: a new gold standard to diagnose esophageal dysmotility? *Gastroenterologie clinique et biologique* 2009; **33**(12): 1061-7.
51. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2009; **21**(8): 796-806.
52. Gilbert EW, Luna RA, Harrison VL, Hunter JG. Barrett's esophagus: a review of the literature. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2011; **15**(5): 708-18.
53. Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Gooszen HG. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: randomized clinical trial. *Annals of surgery* 2009; **250**(5): 698-706.
54. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2005; **40**(3): 275-85.
55. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *The Surgical clinics of North America* 2015; **95**(3): 515-25.
56. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2016; **111**(1): 30-50; quiz 1.
57. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2016; **40**(5): e45-e66.
58. Bujanda DE, Hachem C. Barrett's Esophagus. *Mo Med* 2018; **115**(3): 211-3.
59. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; **55**(4): 442-.
60. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Shepherd NA, Watson A. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2008; **43**(5): 524-30.
61. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2007; **42**(11): 1271-4.

62. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *The New England journal of medicine* 2014; **371**(9): 836-45.
63. Zentilin P, Conio M, Mele MR, et al. Comparison of the main oesophageal pathophysiological characteristics between short- and long-segment Barrett's oesophagus. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2002; **16**(5): 893-8.
64. El-Serag HB, Gilger MA, Shub MD, Richardson P, Bancroft J. The prevalence of suspected Barrett's esophagus in children and adolescents: a multicenter endoscopic study. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; **64**(5): 671-5.
65. Wang A, Mattek NC, Holub JL, Lieberman DA, Eisen GM. Prevalence of complicated gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus among racial groups in a multi-center consortium. *Digestive diseases and sciences* 2009; **54**(5): 964-71.
66. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; **11**(11): 1399-412.e7.
67. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointestinal endoscopy* 2010; **71**(1): 21-7.
68. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013; **28**(8): 1258-73.
69. Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; **51**(3): 323-8.
70. Balasubramanian G, Singh M, Gupta N, et al. Prevalence and predictors of columnar lined esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients undergoing upper endoscopy. *The American journal of gastroenterology* 2012; **107**(11): 1655-61.
71. Orloff M, Peterson C, He X, et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Jama* 2011; **306**(4): 410-9.
72. Splittgerber M, Velanovich V. Barrett esophagus. *The Surgical clinics of North America* 2015; **95**(3): 593-604.
73. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**(2): 142-6.
74. Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006; **4**(5): 566-72.
75. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; **9**(3): 220-7; quiz e26.
76. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012; **61**(7): 970-6.

77. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *The New England journal of medicine* 2011; **365**(15): 1375-83.
78. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; **103**(13): 1049-57.
79. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; **11**(11): 1430-6.
80. Mansour NM, Groth SS, Anandasabapathy S. Esophageal Adenocarcinoma: Screening, Surveillance, and Management. *Annual review of medicine* 2017; **68**: 213-27.
81. Burke ZD, Tosh D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Current opinion in genetics & development* 2012; **22**(5): 494-9.
82. Fitzgerald RC. Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2006; **55**(12): 1810-20.
83. Wang DH, Clemons NJ, Miyashita T, et al. Aberrant epithelial-mesenchymal Hedgehog signaling characterizes Barrett's metaplasia. *Gastroenterology* 2010; **138**(5): 1810-22.
84. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2008; **21**(1): 43-50.
85. Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer cell* 2012; **21**(1): 36-51.
86. von Holzen U, Enders GH. A surprise cell of origin for Barrett's esophagus. *Cancer biology & therapy* 2012; **13**(8): 588-91.
87. Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, et al. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; **145**(7): 1023-35.
88. Ahrens TD, Lutz L, Lassmann S, Werner M. Turning Skyscrapers into Town Houses: Insights into Barrett's Esophagus. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 2017; **84**(2): 87-98.
89. Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y. Endoscopic definition of esophagogastric junction for diagnosis of Barrett's esophagus: importance of systematic education and training. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 2009; **21**(4): 213-8.
90. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; **131**(5): 1392-9.
91. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *The American journal of gastroenterology* 2000; **95**(11): 3089-96.
92. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, McKernan M, O'Mahoney S, Stuart RC. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than

- nonsystematic biopsy. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(4): 850-5.
93. Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *The American journal of gastroenterology* 2007; **102**(6): 1154-61.
94. Guelrud M, Herrera I, Essenfled H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; **53**(6): 559-65.
95. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003; **52**(1): 24-7.
96. Fountoulakis A, Zafirellis KD, Dolan K, Dexter SP, Martin IG, Sue-Ling HM. Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. *The British journal of surgery* 2004; **91**(8): 997-1003.
97. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; **122**(3): 633-40.
98. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; **140**(3): 1084-91.
99. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *Jama* 2014; **311**(12): 1209-17.
100. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *The New England journal of medicine* 2009; **360**(22): 2277-88.
101. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; **49**(2): 191-8.
102. Nguyen DM, Richardson P, El-Serag HB. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; **138**(7): 2260-6.
103. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* 2016; **65**(4): 555-62.
104. May A, Gossner L, Pech O, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002; **14**(10): 1085-91.
105. Subramanian CR, Triadafilopoulos G. Endoscopic treatments for dysplastic Barrett's esophagus: resection, ablation, what else? *World journal of surgery* 2015; **39**(3): 597-605.
106. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013; **145**(1): 87-95.

107. Messmann H, Schlottmann K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Seminars in surgical oncology* 2001; **20**(2): 78-81.
108. Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 2013; **77**(3): 328-34.
109. Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2012; **107**(6): 850-63.
110. Müller M, Gockel I. Motilitätsstörungen des Ösophagus. *Der Internist* 2015; **56**(6): 615-24.
111. Dhawan I, O'Connell B, Patel A, Schey R, Parkman HP, Friedenberg F. Utility of Esophageal High-Resolution Manometry in Clinical Practice: First, Do HRM. *Digestive diseases and sciences* 2018; **63**(12): 3178-86.
112. Yadlapati R, Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. What is new in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2021; **33**(1): e14053.
113. Gyawali CP. High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterology & Motility* 2012; **24**(s1): 2-4.
114. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008; **57**(3): 405-23.
115. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJ. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012; **24** Suppl 1(Suppl 1): 57-65.
116. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2021; **33**(1): e14058.
117. Carlson DA, Pandolfino JE. The Chicago criteria for esophageal motility disorders: what has changed in the past 5 years? *Current opinion in gastroenterology* 2012; **28**(4): 395-402.
118. Keller J, Fox MR, Allescher H-D, et al. Interpretation und Durchführung der hochauflösenden Ösophagusmanometrie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2018; **56**(11): 1378-408.
119. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *The British journal of surgery* 1995; **82**(2): 216-22.
120. Keller J, van der Voort I, Pehl C, et al. Durchführung und Interpretation der Ösophagusmanometrie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaften für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2009; **47**(09): 830-45.
121. Kim GH. How to Interpret Ambulatory 24 hr Esophageal pH Monitoring. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2010; **16**(2): 207-10.

122. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Digestive diseases and sciences* 1992; **37**(6): 849-56.
123. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2002; **97**(8): 1888-95.
124. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *The American journal of gastroenterology* 2002; **97**(8): 1901-9.
125. Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Pathophysiological characteristics of the various forms of gastro-oesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2006; **38**(9): 643-8.
126. Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; **5**(12): 1392-8.
127. Lippmann QK, Crockett SD, Dellon ES, Shaheen NJ. Quality of life in GERD and Barrett's esophagus is related to gender and manifestation of disease. *The American journal of gastroenterology* 2009; **104**(11): 2695-703.
128. Lottrup C, Krarup AL, Gregersen H, Ejstrup P, Drewes AM. Patients with Barrett's esophagus are hypersensitive to acid but hyposensitive to other stimuli compared with healthy controls. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2017; **29**(4).
129. Brandt MG, Darling GE, Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie* 2004; **47**(1): 47-51.
130. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Cattau EL, Jr. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *Journal of clinical gastroenterology* 1987; **9**(1): 23-7.
131. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995; **37**(1): 7-12.
132. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; **179**(5): 408-13.
133. Wu JC, Cheung CM, Wong VW, Sung JJ. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; **5**(6): 690-5.
134. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 1998; **93**(6): 916-9.
135. Dickman R, Green C, Chey WD, et al. Clinical predictors of Barrett's esophagus length. *Gastrointestinal endoscopy* 2005; **62**(5): 675-81.

136. Dekel R, Wakelin DE, Wendel C, et al. Progression or regression of Barrett's esophagus--is it all in the eye of the beholder? *The American journal of gastroenterology* 2003; **98**(12): 2612-5.
137. Fass R, Hell RW, Garewal HS, et al. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. *Gut* 2001; **48**(3): 310-3.
138. Wakelin DE, Al-Mutawa T, Wendel C, Green C, Garewal HS, Fass R. A predictive model for length of Barrett's esophagus with hiatal hernia length and duration of esophageal acid exposure. *Gastrointestinal endoscopy* 2003; **58**(3): 350-5.
139. Gutschow CA, Bludau M, Vallböhmer D, Schröder W, Bollschweiler E, Hölscher AH. NERD, GERD, and Barrett's esophagus: role of acid and non-acid reflux revisited with combined pH-impedance monitoring. *Digestive diseases and sciences* 2008; **53**(12): 3076-81.
140. Lee TY, Lien HC, Chang CS, Wen MC. Barrett's esophagus and severe reflux esophagitis share common pathophysiological characteristics among Chinese in Taiwan. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2008; **47**(20): 1767-73.
141. Neumann M, Friedl S, Meining A, et al. A score card for upper GI endoscopy: Evaluation of interobserver variability in examiners with various levels of experience. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002; **40**(10): 857-62.
142. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surgical endoscopy* 2011; **25**(9): 2943-9.
143. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences* 2002; **47**(3): 652-6.
144. Oberg S, Ritter MP, Crookes PF, et al. Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 1998; **2**(6): 547-53; discussion 53-4.
145. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2001; **5**(3): 260-5.
146. Campos G, DeMeester S, Peters J, et al. Predictive factors of Barrett esophagus: Multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2001; **136**: 1267-73.
147. Lin S, Ke M, Xu J, Kahrilas PJ. Impaired esophageal emptying in reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 1994; **89**(7): 1003-6.
148. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011; **34**(4): 476-86.
149. Roman S, Kahrilas PJ. Mechanisms of Barrett's oesophagus (clinical): LOS dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2015; **29**(1): 17-28.
150. Cao W, Cheng L, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2004; **287**(6): G1131-9.

151. Shirazi S, Schulze-Delrieu K, Custer-Hagen T, Brown CK, Ren J. Motility changes in opossum esophagus from experimental esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 1989; **34**(11): 1668-76.
152. Eastwood GL, Castell DO, Higgs RH. Experimental esophagitis in cats impairs lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1975; **69**(1): 146-53.
153. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2017; **29**(12).
154. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry - A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2016; **48**(10): 1124-35.
155. Ang D, Blondeau K, Sifrim D, Tack J. The spectrum of motor function abnormalities in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Digestion* 2009; **79**(3): 158-68.
156. Parrilla P, Ortiz A, Martinez de Haro LF, Aguayo JL, Ramirez P. Evaluation of the magnitude of gastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Gut* 1990; **31**(9): 964-7.
157. Jasper D, Freitas-Queiroz N, Hollenstein M, et al. Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry. *Neurogastroenterology & Motility* 2017; **29**(2): e12925.
158. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with barrett esophagus: a systematic review. *Annals of surgery* 2007; **246**(1): 11-21.
159. Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Annals of surgery* 2006; **243**(1): 58-63.
160. Laura K, Anne-Kathrin B, Dolores M, et al. P57 MOTILITY DISORDERS OF THE ESOPHAGUS - A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS? *Diseases of the Esophagus* 2019; **32**(Supplement_2).

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung eines normalen Schluckaktes in der HRM; die Pfeile im Bereich des LES kennzeichnen dessen Verlagerung nach proximal durch die kontraktionsbedingte Verkürzung des Ösophagus. X-Achse: Zeit in sek.; y-Achse: Druckwerte in mmHg vom Pharynx bis in den Magen als farbkodierte Darstellung.	17
Abbildung 2: Endoskopische Darstellung einer Barrett-Schleimhaut.	22
Abbildung 3: Hierarchischer Algorithmus zur Interpretation von High-Resolution Manometrien (HRM) mit der Chicago-Klassifikation (CC) v3.0, Update 2014 (IRP, Integrierter Relaxationsdruck; DCI, Distales Kontraktionsintegral; DL, distale Latenzzeit) Modifiziert nach Kahrilas et al. mit Erlaubnis von Wiley and Sons ⁶	26
Abbildung 4: HRM-Muster der Speiseröhre (von links nach rechts): fragmentierte Peristaltik mit großer peristaltischen Pause (> 5 cm), ineffektive Motilität und Fehlen einer Peristaltik. Pfeile geben die Größe der Unterbrechung an (in Zentimetern); Bazin et al. (unter creative commons Lizenz CC BY-NC 4.0) ⁴	30
Abbildung 5: Die Häufigkeit von Motilitätsstörungen bei GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus.	45
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der GERD-Phänotypen in der Studienpopulation (chirurgisches Gastrolabor)	47
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der GERD-Phänotypen in der Literatur	47

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Los-Angeles-Klassifikation	14
Tabelle 2: Klassifikation nach Savary und Miller	14
Tabelle 3: MUSE-Klassifikation.....	15
Tabelle 4: Erkrankungen, die zu sekundären Ösophagusmotilitätsstörungen führen können. Modifiziert nach Müller & Gockel ¹¹⁰	25
Tabelle 5: Definition der Messparameter und ihrer Normwerte der HRM nach der Chicago-Klassifikation 3.0 ⁶	28
Tabelle 6: Referenzwerte der 24h-pH-Metrie (in Anlehnung an ^{121,122}).....	34
Tabelle 7: Demographische und klinische Daten aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,1$	36
Tabelle 8: Demographische und klinische Daten der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. ** $p \leq 0,1$	37
Tabelle 9: Verteilung nach Art des operativen Eingriffs aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben.....	38
Tabelle 10: Verteilung nach Art des operativen Eingriffs der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. ** $p < 0,01$	38
Tabelle 11: Ergebnisse der Befundberichte der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt.....	39
Tabelle 12: Ergebnisse der Befundberichte der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt.*** $p < 0,001$	40
Tabelle 13: Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Numerische Variablen sind als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,1$	41
Tabelle 14: Ergebnisse der kombinierten 24h-pH-Metrie / Impedanzmessung der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Numerische Variablen sind als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. * $p < 0,05$	42
Tabelle 15: Ergebnisse der High-Resolution-Manometrie aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt.....	43

- Tabelle 16:** Ergebnisse der High-Resolution-Manometrie der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. Numerische Variablen sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder als Median (Minimum – Maximum) dargestellt. *** $p < 0,01$; ** $p \leq 0,1$ 44
- Tabelle 17:** Verteilung der Motilitätsstörungen anhand der Chicago-Klassifikation 3.0 aller GERD-Patienten mit und ohne Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. *** $p < 0,01$ 45
- Tabelle 18:** Verteilung der Motilitätsstörungen anhand der Chicago-Klassifikation 3.0 der Patienten mit Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Häufigkeiten werden in der absoluten Anzahl und in Prozent angegeben. 46

7.3 Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)

Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (nach Eypasch)

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl zu viel Luft im Bauch zu haben?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
4. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen oder Darmgeräusche?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

Anhang

10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Streß fertig geworden?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
12. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
14. Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
16. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
17. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche !) sind Sie nachts aufgewacht?
- jede Nacht 5-6 Nächte 3-4 Nächte, 1-2 Nächte, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
18. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?
- sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
(0) (1) (2) (3) (4)
19. Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?
- sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
(0) (1) (2) (3) (4)

Anhang

20. Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?
- sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
(0) (1) (2) (3) (4)
21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?
- sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
(0) (1) (2) (3) (4)
22. Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z.B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
23. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
24. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?
- Die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
25. In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahe stehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?
- sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
(0) (1) (2) (3) (4)
26. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?
- sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
(0) (1) (2) (3) (4)
27. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
28. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Eßgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
29. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?
- die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

Anhang

30. Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

31. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

32. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

33. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

34. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

35. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

36. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört?

die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Form eines Abstracts in der internationalen Fachzeitschrift Diseases of the Esophagus der International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) und der European Society of Diseases of the Esophagus (ESDE) am 23. November 2019 vorgestellt ¹⁶⁰.

P57 MOTILITY DISORDERS OF THE ESOPHAGUS - A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS?

Laura Knepper, Anne-Kathrin Bär, Dolores Müller, Hans Fuchs, Claudia Fuchs, Sebastian Brinkmann, Seung-Hun Chon, Wolfgang Schröder, Christiane J. Bruns, Jessica M. Leers
Diseases of the Esophagus, Volume 32, Issue Supplement_2, November 2019, doi:10.1093/dote/doz092, <https://doi.org/10.1093/dote/doz092>.

Ebenso wurden Teilergebnisse auf dem 136. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom 26.-29. März 2019 in München vorgestellt ⁵

Motilitätsstörungen der Speiseröhre – ein Risikofaktor für die Entstehung des Barrett-Ösophagus?

Laura Knepper, Hans Fuchs, Wolfgang Schröder, Christiane J. Bruns, Jessica M. Leers
Motilitätsstörungen der Speiseröhre – ein Risikofaktor für die Entstehung des Barrett-Ösophagus? 136 Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; 2019 26.-29. März; ICM, München; 2019.