

Aus der Klinik für Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risikofaktoren für das Adenokarzinom des Ösophagus

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Katharina Wrobel

aus Berlin, Geburtsort: Leipzig

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition des Adenokarzinoms des Ösophagus	1
1.2	Pathophysiologie	1
1.3	Epidemiologie	3
1.4	Risikofaktoren	6
1.4.1	Alter	6
1.4.2	Geschlecht	6
1.4.3	Ethnologie	7
1.4.4	GERD	8
1.4.5	Barrett	9
1.4.6	Übergewicht	11
1.4.7	Hernie	12
1.4.8	Rauchen	13
1.4.9	Alkohol	13
1.4.10	Diabetes mellitus	13
1.4.11	Genetische Disposition	13
1.5	Präventionsmaßnahmen	15
1.5.1	Ernährung	15
1.5.2	Bewegung	16
1.5.3	Medikamente	16
1.5.4	Helicobacter pylori	18
1.6	Screening und Surveillance	19
1.6.1	Bedingungen für ein erfolgreiches Screening	19

1.6.2	Diagnosestellung und Stadien des AKÖ	20
1.6.3	Screening und Früherkennung des AKÖ	21
1.6.4	Screening des vormaligen Barrett	22
1.6.5	Barretttherapie und Surveillance	23
1.6.6	Behandlung der HGD und des mukosalen AKÖ	24
1.6.7	Behandlung des nichtmukosalen AKÖ	25
1.6.8	Prognose	26
1.6.9	Kosten-Nutzen-Analysen	27
2	Patienten und Methodik	27
2.1	Literaturrecherche	27
2.2	Entwicklung der Fragestellung und Begründung der Studie	28
2.3	Auswahl der Studienteilnehmer	30
2.4	Einschlusskriterien	31
2.5	Ausschlusskriterien	32
2.6	Vorgehensweise	33
2.7	Definition der Messinstrumente	35
2.7.1	Datenerhebung	35
2.7.2	Beschreibung des Fragebogens	36
2.8	Auswertung	37

3	Ergebnisse	39
3.1	Patientenkollektiv	39
3.1.1	Patientenverteilung	39
3.1.2	Anzahl der Studienteilnehmer in den Fall- und Kontrollgruppen	42
3.2	Patientencharakteristik	42
3.2.1	Geschlecht	44
3.2.2	Alter	45
3.2.3	Diagramme	45
3.3	Hauptergebnisse	57
3.3.1	Risikofaktoren für die Entwicklung des AKÖ allgemein	57
3.3.2	Risikofaktoren für die Entwicklung des AKÖ in den jeweiligen Übergangsstadien	61
3.3.2.1	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Refluxerkrankung für die Patienten ohne bisherige Refluxerkrankung (kein GERD → GERD)	61
3.3.2.2	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus für Patienten mit Refluxerkrankung (GERD → Barrett-Ösophagus)	62
3.3.2.3	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus oder einer HGD für Patienten mit Barrett-Ösophagus (Barrett-Ösophagus → Adenokarzinoms/HGD)	64

4	Diskussion	67
4.1	Zusammenhang der Ergebnisse	67
4.2	Vergleich mit bisherigen Studien	71
4.3	Limitation und Begrenzungen der Studie	73
4.4	Prämisse einer schrittweisen Entwicklung des AKÖ	74
4.5	Beantwortung der Fragestellungen der Einleitung	75
4.6	Diskussion der verwendeten Methoden	75
4.7	Mögliche Konsequenzen	76
5	Zusammenfassung	78
6	Abkürzungsverzeichnis	80
7	Eidesstattliche Versicherung und Publikationsliste	82
8	Curriculum vitae	84
9	Danksagung	85
10	Literaturverzeichnis	86
11	Abbildungsverzeichnis	99
12	Tabellenverzeichnis	101
13	Anlagen	102

1 Einleitung

1.1 Definition des Adenokarzinoms des Ösophagus

Im Ösophagus gibt es vorwiegend zwei Arten von Neoplasien, das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. Das Adenokarzinom des Ösophagus (AKÖ) ist ein maligner Tumor, der von den Glandulae ausgeht und sich in einer malignen Neoplasie des Epithels äußert. Es ist in den letzten zehn Jahren ein Wandel bezüglich der Häufigkeit des histologischen Typs beobachtet worden. Ursprünglich wurden die Plattenepithelkarzinome als die häufigsten Karzinome des Ösophagus beschrieben. Seit Ende der neunziger Jahre gilt das Adenokarzinom als die häufigste Neoplasie¹⁻³. Es wird angenommen, dass das Adenokarzinom des Ösophagus (AKÖ) auf der Grundlage des Barrett-Ösophagus entsteht. Der Barrett-Ösophagus (BÖ) oder das sogenannte Barrett-Syndrom wurde erstmals von Norman Rupert Barrett (1903-1979) im Jahre 1950 beschrieben^{4,5}. Beim Barrett-Ösophagus wird das distal normale Plattenepithel durch dünn darmähnliches Zylinderepithel ersetzt und wird dann als intestinale Metaplasie beschrieben^{6,7}.

Physiologisch ist der Ösophagus mit mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel ausgekleidet⁸. Wahrscheinlich entwickelt sich unter dem Einfluss von jahrelanger Säureexposition durch pathologisch erhöhten Reflux von Magensaft aus Plattenepithel eine intestinähnliche Schleimhaut aus^{7,8}. Allerdings neigt die Barrett-Metaplasie mehr zu Zelldysplasien, die dann zum Adenokarzinom führen können⁸.

Die klinischen Symptome des AKÖ zeigen sich häufig erst sehr spät zum Beispiel in Form von Dysphagie, Gewichtsverlust, seltener retrosternale Schmerzen oder Rückenschmerzen. Daher wird es meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert⁹.

1.2 Pathophysiologie

Es gibt mehrere Theorien, die die Pathophysiologie beschreiben:

Der genetischen Ansatz beinhaltet, dass bei Familienmitgliedern eines an AKÖ betroffenen ähnliche Erkrankungen gehäuft auftreten^{10,11}.

Als zweiter Ansatz wird der Reflux der Magensäure in den Ösophagus in Verbindung mit Galle als Erklärung für die Entstehung eines BÖ und dessen Folge eines Adenokarzinoms

angeschuldigt¹². Die kausale Kette beginnt mit pathologisch erhöhtem Reflux, die dann über eine Mukosaschädigung zu einem BÖ führt und mit der möglichen Entwicklung in einem AKÖ endet. Das AKÖ ist demnach kausal auf das Vorhandensein einer gastro-ösophagealen-Reflux-Krankheit (GERD) und dem möglichen Übergang in ein Barrett-Ösophagus (BÖ) zurückzuführen.

Es wird angenommen, dass die Mukosaschädigung, die sich als Ösophagitis manifestiert, durch oxidativen Stress entsteht und DNA-Schäden verursacht¹². Dabei ist hauptsächlich die Magensäure (HCl) für die Schädigung des Ösophagusepithels verantwortlich. Aufgrund einer Überproduktion von Prostaglandin E2 und Leukotrin B4 und deren Rezeptoren werden Entzündung und oxidativer Stress ausgelöst, die dann zur malignen Entartung der Zellen und damit zum AKÖ führen können¹³.

Nach einer anderen Theorie löst lediglich der Reflux des Duodenalsekrets die Schädigungen aus^{14,15}, die dann zur Ausbildung des BÖ führen können¹⁶. Im Tierversuch an Ratten wurde festgestellt, dass bei einer Anastomose zwischen Duodenum und Ösophagus und zusätzlicher Gabe von Eisen, vermehrt Barrett und AKÖ aufgetreten sind, so dass dieser Prozess offensichtlich auch unabhängig vom Vorhandensein des Magens verlaufen kann¹⁷. Andere Studien hingegen beschreiben, dass sich das BÖ nur unter dem Einfluss von Säure und Galle entwickelt¹⁸.

Sobald sich ein BÖ entwickelt hat, besteht das Risiko, dass sich Zellentartungen, sogenannte Dysplasien (intraepitheliale Neoplasien, IN) bilden. Es werden Low Grade von High Grade Dysplasien unterschieden¹⁹. Die High Grade Dysplasie (hochgradige intraepitheliale Neoplasie) in einem Barrett-Segment stellt die unmittelbare Vorstufe zum invasiven Karzinom dar. Wenn eine High Grade Dysplasie nachgewiesen wird, wird bei 10 bis 40% ein konkomitantes Karzinom festgestellt^{20,21}. Eine genaue Kausalitätskette zu den Dysplasie-Graden besteht nicht, aber es kann ein fortschreitender Prozess von einer Low-Grade-Dysplasie über eine High-Grade-Dysplasie in ein Karzinom beobachtet werden¹⁶.

Seit Nowell 1976 die genomische Labilität für die Tumorprogression beschrieben hat, wird dies auch für die Entstehung des AKÖ untersucht⁷. Eine Rolle spielt zum Beispiel die chromosomale Instabilität, wobei von einem Gewinn oder Verlust von Chromosomen und einem Verlust der Heterozygotie (LOH = loss of heterozygosity) gesprochen wird⁷. Einige Biopsien des Barrett-Epithels ergaben beispielsweise, dass auf dem 9. Chromosom der kürzere p-Arm ein Verlust an Heterozygotie aufzeigt²². Dies kann zur Tetraploidie und Aneuploidie führen²². Wie später unter dem Punkt 1.5.10 beschrieben, spielt die Mutation und

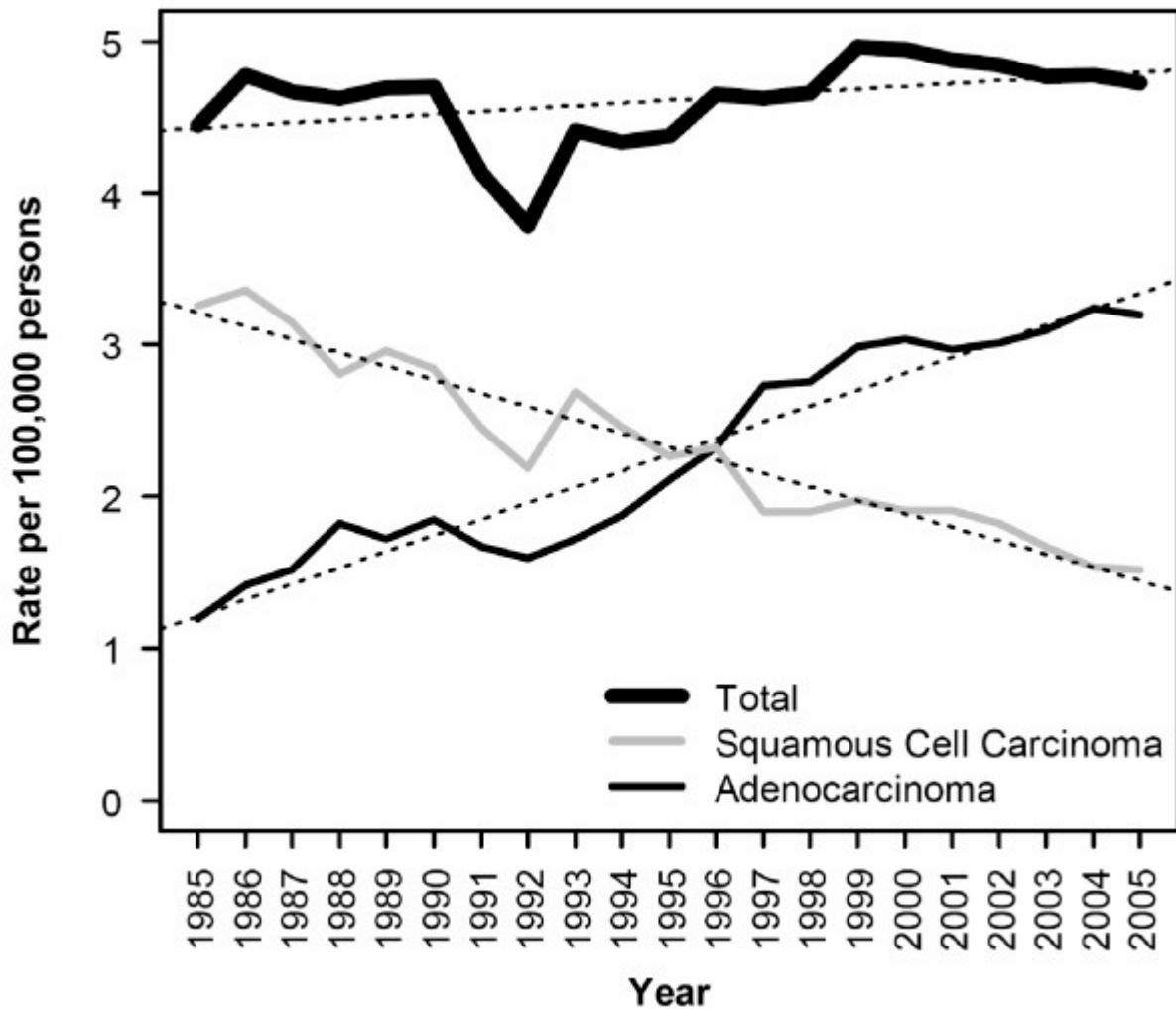
Methylierung von TP53 und CDKN2A (high-risk genes) eine weitere Rolle^{7,22}. Derartige epigenetische Veränderungen in Form von DNA-Methylierung betreffen meist die Promoterregionen von Genen²³. Eine chromosomale Instabilität dient vermutlich dem Mukosaschutz vor den Auswirkungen des Refluxes⁷.

Als letzten Ansatz wird die Stammzelltheorie beschrieben. Abnorme Zellproliferationen und veränderte Zellzyklusphasen sind bekannt für ihre Assoziierung mit Barrett und werden daher im Zusammenhang mit der Entstehung des AKÖ genannt²⁴. Im BÖ sitzen mutmaßlich Stammzellen, die einen Anreiz zur Proliferation von kurzlebigen Verstärkungszellen und differenzierten Zellen geben, welche sich zum Lumen hin ablösen²⁵. Diese Architektur dient der Tumorsuppression, denn diese Mutationen werden vom Körper abgestoßen, bevor sie akkumulieren zum invasiven Karzinom führen können²⁵.

1.3 Epidemiologie

Bei 10 bis 40% der Patienten mit einer High-Grade-Dysplasie im Barrett-Ösophagus liegt ein AKÖ vor. Jährlich entarten diese Epitheldefekte bei 5% in ein Adenokarzinom^{26,27,28,29,30}. Das Risiko, ein Adenokarzinom auszubilden, ist beim Long-Segment-Barrett (> als 3cm) größer als beim Short-Segment-Barrett (< als 3 cm)^{16,31,32,33}, wobei das Entartungsrisiko in einem Short-Segment-Barrett immer noch größer ist, als ausschließlich bei einer interstinalen Metaplasie der Kardia¹⁶. Die Chance, an einem AKÖ zu erkranken, ist bei einem bereits vorhandenen Barrett-Syndrom dreißigfach erhöht, währenddessen sie bei dem Rest der Bevölkerung verschwindend gering ist³⁴.

Abbildung 1: Veränderung der Inzidenz des Adenokarzinoms im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom in Michigan, USA



Kort EJ et al.³⁵

Die Inzidenz der Adenokarzinome ist in den westlichen Ländern in den letzten 40 Jahren von weniger als einem Betroffenen auf mehr als vier Betroffenen unter 100.000 gestiegen^{13,36,37}.

Eine Metaanalyse zur Epidemiologie des AKÖ beschrieb einen Anstieg der AKÖ von 5% auf über 50% aller Ösophaguskarzinome in den letzten 40 Jahren^{2,16}. Das AKÖ war noch Anfang der 70iger Jahre eine Rarität. Das Plattenepithelkarzinom war in dieser Zeit der vorherrschende Ösophaguskrebs^{38,39,40}.

Weltweit wurde seither ein Anstieg in der Inzidenz des AKÖ beschrieben. Während es 1973 in den USA nur 0,36 Betroffene pro 100.000 Menschen gab, sind im Jahre 2006 bereits 2,56 pro 100.000 Menschen an AKÖ erkrankt⁴¹. Seit Mitte der 90iger Jahre ist er dort der meist verbreitete Speiseröhrenkrebs^{2,39,42} und jährlich werden dort etwa 10.000 neue Fälle

diagnostiziert. Die Inzidenz des AKÖ bei weißen Männern liegt bei 3,6/100.000 im Vergleich zu 0,8/100000 bei afrikanisch-amerikanischen Männern und zu 0,3/100.000 bei weißen Frauen⁴³.

In den USA beträgt die Inzidenz 2,5/100 000 mit etwa 8000 neuen Fällen jährlich. Die Inzidenz des AKÖ bei weißen Männern liegt bei 3,6/100000 im Vergleich zu 0,8 bei afrikanisch-amerikanischen Männern und zu 0,3 bei weißen Frauen⁴³.

In Großbritannien sind inzwischen 6 Fälle auf 100.000 Einwohner von dieser Krebsart betroffen, und 16-38% sind Frühkarzinome^{44,45}.

Das dänische Krebsregister zählt 14,1/100.000 im Alter von 80 bis 84 Jahren und 7,2/100.000 im Alter von mehr als 85 Jahren⁴⁶.

Es wurde vermutet, dass der beobachtete starke Anstieg in der Inzidenz des AKÖ wenigstens zum Teil auf einen erhöhten Einsatz von Magenspiegelungen im selben Zeitraum zurückzuführen ist. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da ein sogenannter stage shift, d.h. eine Zunahme von früheren Tumorstadien bei Diagnosestellung auffallen müsste. Das ist jedoch nicht der Fall¹. Des Weiteren scheint auch eine Erklärung durch Missklassifikation von Kardiakarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen unzureichend. Kardiakarzinome stiegen bis zur Mitte der 90iger Jahre parallel mit dem AKÖ an und unterscheiden sich von den AKÖ hinsichtlich demographischer Risikofaktoren^{2,6,47,48}. Das Plattenepithelkarzinom befindet sich zu 75% in der Nähe des Bronchialbaumes, d.h. im mittleren Ösophagus. Im Gegensatz dazu ist das AKÖ in 94% unter der trachealen Bifurkation, d.h. im distalen Ösophagus, lokalisiert⁴⁹. Da sich parallel zum Anstieg des AKÖ die Lokalisation des Tumors geändert hat, ist eine histologische Missklassifikation sehr unwahrscheinlich¹.

Daraus folgt, dass der beobachtete Anstieg der Inzidenz des AKÖ seit den 70iger Jahren real ist. Die Ursache liegt vermutlich in einer Zunahme von Risikofaktoren, die später diskutiert werden².

Interessant ist, dass die Inzidenz des AKÖ in den letzten Jahren nicht mehr so rasch anzusteigen scheint wie zuvor. Nach Daten aus dem US- amerikanischen Krebsregister SEER, dass bis zu 25% Bevölkerung erfasst, hat sich der jährliche Anstieg der AKÖ von 8,2% von 1973 bis 1996 auf jährlich 1,3% seit 1996 verlangsamt⁴¹. Eine Veränderung ist besonders hinsichtlich des Tumorstadiums zur Diagnosestellung aufgefallen, wobei die Inzidenz der Frühkarzinome der Diagnose seit 1999 um jährlich um 1,6% fällt⁴¹. Ähnliche Veränderungen werden auch in Schweden beobachtet⁵⁰. Ob die beschriebenen Veränderungen tatsächlich das Erreichen eines Plateaus ankündigen, bleibt abzuwarten.

1.4 Risikofaktoren

1.4.1 Alter

Das AKÖ betrifft überwiegend Personen, die über 50 Jahre alt sind, während einige Patienten bereits in der vierten Lebensdekade diagnostiziert werden^{51,52}. Der Altersgipfel liegt bei 65 Jahren^{53,31,54}. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung eines AKÖ liegt bei 64,7 Jahren (SD +/- 8,2) bei Männern und 74 Jahren (SD +/- 8,5) bei Frauen⁵⁵.

Das Risiko, an einem Adenokarzinom zu erkranken, steigt allerdings nicht proportional mit steigendem Alter über 65 Jahren, sodass ein höheres Alter möglicherweise kein erhöhtes Risiko darstellt^{56,57,58}. Insgesamt gibt es wenige Daten zu dem Einfluss des Alters⁵⁹.

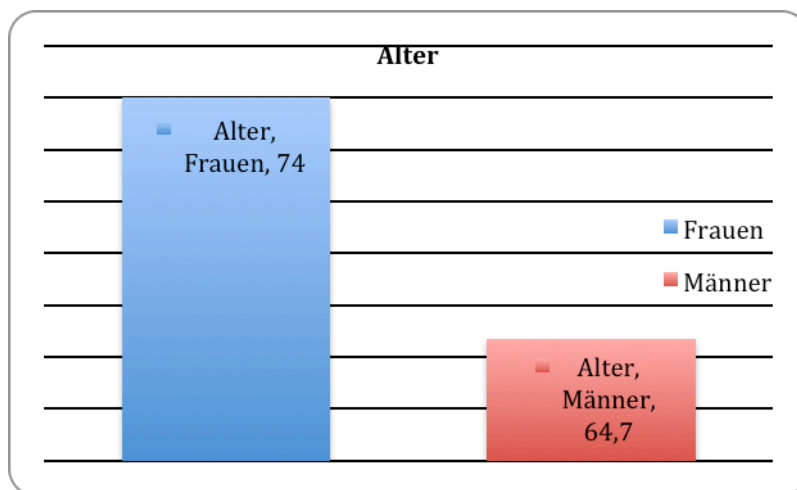


Abbildung 2: Mittleres Diagnosealter des AKÖ, Altersvergleich nach Geschlecht (erstellt aus den Angaben⁵⁵)

1.4.2 Geschlecht

Bei den Betroffenen handelt es sich wesentlich öfter um männliche Personen^{8,60,61}. Männliche Patienten mit einem Barrett-Syndrom erkranken zweimal häufiger an einem AKÖ als Frauen⁶². Bani-Hani et al.⁶³ identifizierten das männliche Geschlecht als Risikofaktor, während eine andere Quelle⁵⁶ dem widerspricht.

Die Ursache für den Geschlechtsunterschied ergibt sich möglicherweise aus der unterschiedlichen Parietalzellmasse⁶⁴. Die Geschlechtshormone haben einen Einfluss auf die Entwicklung der Parietalzellen. Weibliche Hormone wirken protektiv, indem ein weniger saures Milieu erzeugt wird⁵⁵. Das könnte auch eine längere Dauer der Refluxsymptomatik bei Männern erklären⁵⁵.

Während die Mehrheit der Quellen eindeutig auf eine Überlegenheit des männlichen Geschlechtes hinweist, ist der Einfluss des Geschlechtes auf die Progression weniger geklärt und muss noch weiter untersucht werden.

Abbildung 3: Rate der Veränderung der Inzidenz des AKÖ nach Geschlecht mit zunehmenden Lebensjahren

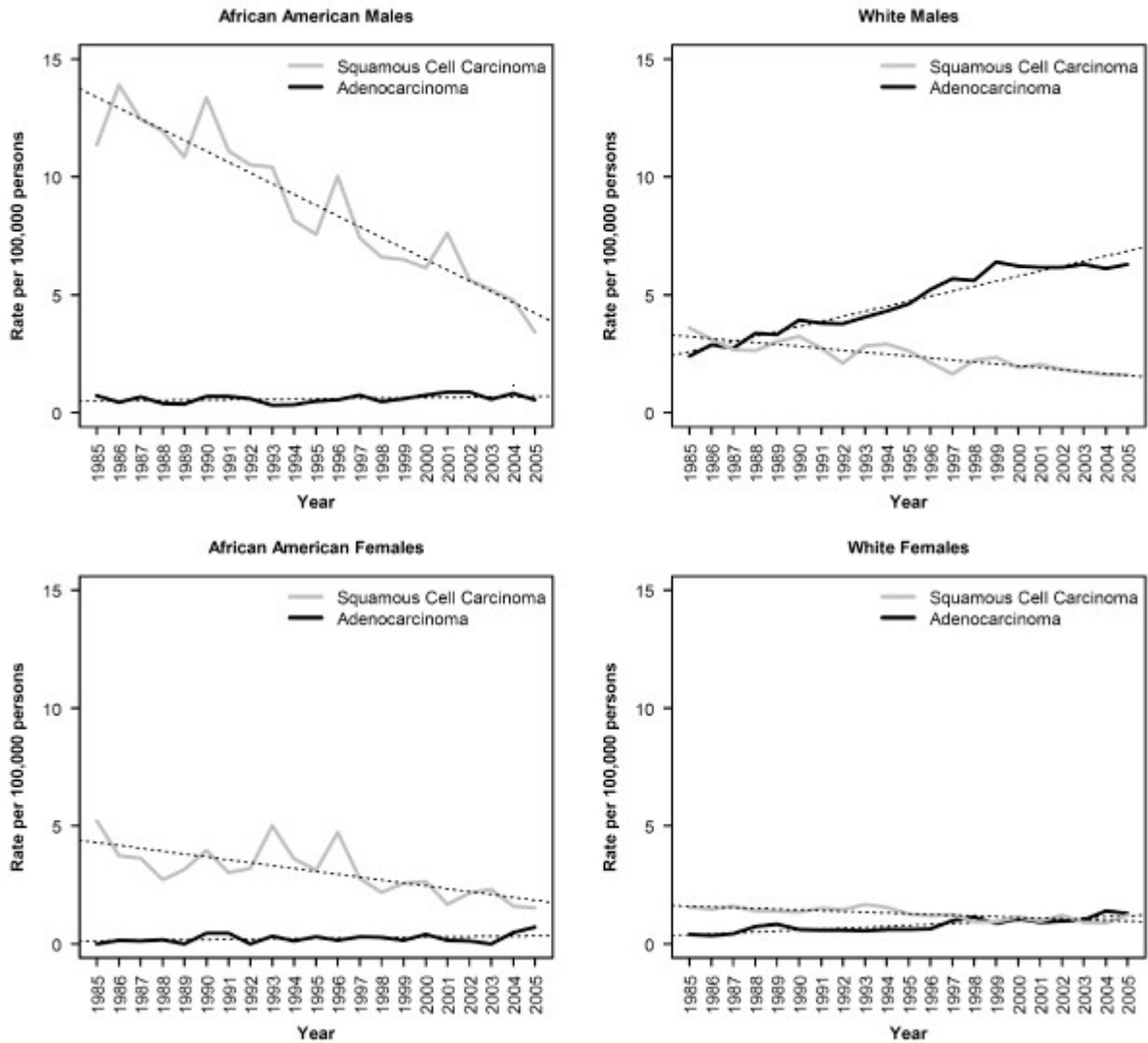
Adenokarzinom		
Geschlecht	Jährliche Veränderung in %	Steigung
Beide	4,967	0,106
Männer	4,813	0,179
Frauen	5,223	0,034

Kort EJ et al.³⁵

1.4.3 Ethnologie

Ethnische Unterschiede im Auftreten von AKÖ sind klar belegt, wobei die am häufigsten betroffene Gruppe Menschen weißer Hautfarbe sind, gefolgt von Lateinamerikanern. Asiaten und Menschen mit dunkler Hautfarbe erkranken sehr selten an einem AKÖ^{16,36,65,66}. Dennoch steigt auch diesen Bevölkerungsgruppen die Erkrankungsrate an⁷. Die 5 Jahresüberlebensrate ist bei Afroamerikanern niedriger als bei weißen Amerikanern⁶⁷. Auch bei gleich ausgeprägter Refluxsymptomatik entwickeln dunkelhäutige Personen im Vergleich zu hellhäutigen weniger häufig ein AKÖ⁶⁷.

Abbildung 4: Adenokarzinom bei schwarzen und weißen Frauen und Männern, Michigan, USA



Kort EJ et al.³⁵

1.4.4 GERD

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) wird als wichtigste pathophysiologische Ursache für die Entwicklung des AKÖ angesehen^{68,16,69,39,70,71,72}. Populationsbasierte Studien belegen einen klaren Zusammenhang zwischen der Dauer einer Refluxerkrankung und dem Risiko ein AKÖ zu entwickeln⁷³. Das Vorhandensein von typischen Refluxsymptomen erhöht das Risiko für ein Adenokarzinom des Ösophagus um das 7 fache, und eine langjährige Refluxerkrankung sogar um das 42 fache⁷³.

In Deutschland leidet etwa ein Drittel der Bevölkerung an Refluxsymptomen⁷⁴. In den USA sind es 40%, und 10 % äußern wöchentliche Symptome⁷⁵. Jedoch entwickelt nur eine Minderheit der Reflux-Patienten ein BÖ oder ein Adenokarzinom^{13,72}.

Die gastroösophageale Refluxerkrankung kann sich in Form einer nicht erosiven Form (NERD), das heißt ohne die Entwicklung einer Ösophagitis präsentieren. Dazu zählen etwa zwei Drittel aller GERD Patienten⁷⁶. Bei einem Drittel aller GERD Patienten kommt es zu einer Ösophagitis. Wahrscheinlich ist die Ausbildung einer Ösophagitis ein wichtiger Zwischenschritt in der Pathogenese des AKÖ^{77,39,78,57}, wie zuvor beschrieben. Verglichen mit Patienten, die keine Ösophagitis aufweisen, scheint eine Ösophagitis das AKÖ Risiko auf ein fünffaches zu erhöhen^{79,80}.

Ogleich GERD wahrscheinlich der wichtigste Risikofaktor ist, verneinen 40% der AKÖ-Patienten vorhergehende Reflux-Symptome⁷³. Gleichzeitig können GERD Symptome auch nicht hinreichend die Schwere einer Ösophagitis widerspiegeln^{81,39,78,57}. Mit anderen Worten, auch wenn keine dieser Symptome vorhanden sind, kann sich eine Refluxösophagitis ausbilden, die dann über eine intestinale Metaplasie zum AKÖ führen kann.

1.4.5 Barrett

Die gebräuchlichste Definition des Barrett-Ösophagus basiert auf einer endoskopisch sichtbaren Veränderung der Schleimhaut, die aufgrund der Farbe auch als lachsfarbene Schleimhaut beschrieben wird und typischen histologischen Veränderungen mit dem Nachweis einer intestinalen Metaplasie, die Becherzellen beherbergt⁸². Allerdings variiert die BÖ Definition in einzelnen Ländern. Entsprechend der Montreal Definition ist der Nachweis von Becherzellen für die Diagnosestellung eines BÖ nicht notwendig. Das metaplastische Zylinderepithel kann als endogene Schutzreaktion verstanden werden, da es der Säure gegenüber resistenter ist. Es wird angenommen, dass circa 1,6 bis 25 % der Bevölkerung einen BÖ haben^{83,84,85,86,87,51}. Ronkainen et al.⁸⁵ haben in ihrer Studie alle Altersgruppen einbezogen und 1,6 % mit BÖ beschrieben. Die Studie von Gerson et al.⁸⁶ hingegen publizierte höhere Zahlen (25%) bei überwiegend männlichen Patienten, die älter als 50 Jahre waren.

Nach Schätzung einer Studie der Mayo-Clinic entwickelt sich der BÖ in den meisten Fällen um etwa das 40. Lebensjahr und wahrscheinlich innerhalb kurzer Zeit^{88,89}.

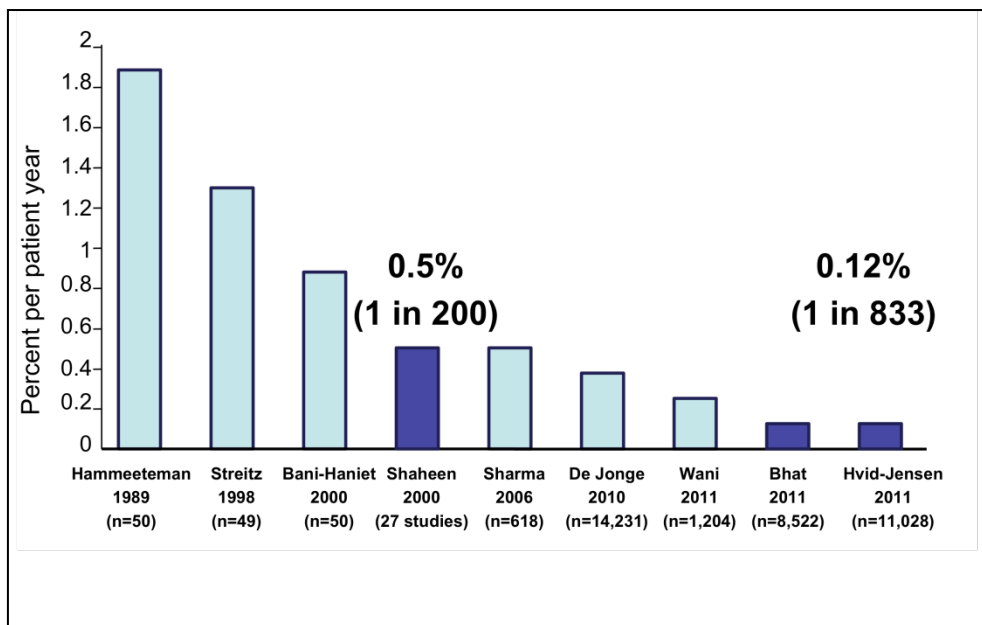
Der Barrett-Ösophagus wird als Präkanzerose für das AKÖ angesehen. In der Barrettschleimhaut finden sich genetische Veränderungen wie beim AKÖ^{19,69}. Die genaue Pathogenese ist unklar. Allerdings wird davon ausgegangen, dass ein Zusammenspiel von Gallensäure und Magensäure die Barrett-Entstehung begünstigt¹⁸. Die These, dass sich das

AKÖ immer auf der Grundlage einer intestinalen Metaplasie entwickelt, wird von einigen Studienergebnissen in Frage gestellt, da die Barrettschleimhaut nur in circa 50% der Patienten mit AKÖ nachweisen können^{90,6}. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass Barrett nicht erkannt worden ist oder durch das Tumorwachstum nicht mehr erkannt werden kann⁹⁰.

GERD gilt als wichtigster bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines BÖ¹⁶. Allerdings leiden nicht alle Barrett-Patienten an Sodbrennen^{36,91}. Die Rate der asymptomatischen Barrett-Patienten liegt zwischen 25-44%^{73,85,86}. Patienten mit einem langen Barrett-Segment (mindestens 3cm) haben in 8% der Fälle keine Refluxsymptome⁸⁶. Refluxsymptome können also nicht das Ausmaß eines BÖ voraussagen. Gleichzeitig schließt die Abwesenheit von Refluxsymptomen ein BÖ nicht aus. Dies jedoch behindert eine Früherkennung des AKÖ. Es ist unbekannt, ob asymptomatische Barrett-Patienten (ohne GERD-Symptomatik) das gleiche Entartungsrisiko wie symptomatische Patienten tragen.

Die Gefahr für Barrett-Patienten im Vergleich zu der Normalbevölkerung, ein Adenokarzinom zu entwickeln, ist bisher als 125-fach erhöht beschrieben worden, während neuere Studien ein weit geringeres Risiko annehmen^{29,30,34,92,93}.

Abbildung 5: Das jährliche Entartungsrisiko des Adenokarzinom in Prozent in verschiedenen Studien nach Jahr der Veröffentlichung



Ursprünglich wurde vermutet, dass 10% aller Barrett-Patienten ein Karzinom entwickeln⁹⁴. Es wurde geschätzt, dass zwischen 10 und 40% aller BÖ bereits Karzinomveränderungen aufweisen und dass das jährliche Entartungsrisiko dabei bis zu 5% pro Jahr beträgt⁹⁵. Dieses hohe jährliche Entartungsrisiko war jedoch aufgrund zu kleiner Studien eine Fehleinschätzung⁹⁴. Eine Metaanalyse aller bis dato erschienenen Studien zeigte klar eine sogenannte Publikationsbias. Neuere Studien kommen zu der Schlussfolgerung, dass die jährliche Übergangsrate bei 0,12 bis 0,5% liegt^{28,92,94} (Abb. 5).

Das Risiko der malignen Entartung eines BÖ steigt mit der Länge der Barrettschleimhaut. Eine Studie hat nachgewiesen, dass mit jedem weiteren Zentimeter des BÖ das Risiko, ein AKÖ zu entwickeln, zunimmt und bei einem Segmentunterschied von 5 Zentimetern es zu einem 1,7 fachen Anstieg kommt, ein Karzinom zu entwickeln⁹⁶. Desto trotz gelten sowohl für Patienten mit kurzem als auch langem Barrett-Segment die gleichen Empfehlungen für den Zeitraum der Nachsorgeuntersuchungen.

Der exakte Zeitpunkt, an dem die Progression vom Barrett zum AKÖ stattfindet, ist ungewiss². Anscheinend ist die Initialperiode der Entwicklung eines Barretts die kritische Zeit für die Entscheidung zur Progression in ein Adenokarzinom². Die maligne Transformation zeigt sich histologisch in dysplastischen Veränderungen. Es werden low grade und high grade Dysplasien unterschieden. Die Meinungen zum Entartungsrisiko bei den low grade Dysplasien (LGD) sind geteilt und es gibt noch keine eindeutige Ansicht. Beim Barrett mit hochgradigen Dysplasien (HGD) besteht jedoch ein hohes malignes Risiko.

1.4.6 Übergewicht

Der von Lambert Adolphe Jacques Quételet beschriebene Quételet-Index, der auch als Body-Mass-Index bekannt ist und in kg/ m² berechnet wird, hat einen Einfluss auf die Entstehung eines ösophagealen Adenokarzinoms⁶⁸. Es wird in Studien ein klarer Zusammenhang zwischen einem steigenden Body-Mass-Index und der Entstehung eines AKÖ geäußert, während das Plattenepithelkarzinom davon unbeeinflusst zu sein scheint^{68,8,97}. Warum Übergewicht ein Risikofaktor für das AKÖ darstellt, ist noch nicht geklärt, könnte aber mit der Prädisposition für die Entwicklung einer GERD zusammenhängen^{39,7}, da der intestinale Druck erhöht wird und es zu Reflux, dadurch zu Barrett und folglich zum Adenokarzinom kommen kann^{7,98}. Die Gefahr, ein AKÖ zu bekommen, nimmt proportional mit dem steigenden Gewicht zu^{99,100}. Der BMI allein scheint nicht für das erhöhte Risiko ein

AKÖ zu entwickeln, verantwortlich zu sein¹⁰¹. Es wird vermutet, dass die Masse des Bauchfetts die größte Rolle spielt, die bei Männern häufiger zu finden ist als bei Frauen¹⁰². Der Bauchumfang könnte daher eher als Risikofaktor für ein AKÖ verwendet werden¹⁰², und die Messung des Bauchumfanges könnte sich besser als der BMI zur Risikoeinschätzung eignen^{103,102}, während solch ein Vorgehen nicht unbedingt unterstützt wird¹⁰⁴. Eine andere pathophysiologische Erklärung könnte mit Insulin-like growth factor 1 zusammenhängen. Der Serumspiegel dieses Wachstumshormons ist bei Patienten mit Übergewicht und besonders bei zentraler Fettleibigkeit erhöht^{105,106}. Insulin-like growth factor ist bei der Zellproliferation und Apoptoseverhinderung beteiligt und kann dadurch zu einer malignen Entartung wie einem AKÖ beitragen¹⁰⁶.

Bezüglich des Übergewichtes bei Patienten, die bereits ein BÖ ausgeprägt haben, herrscht eine spärliche und widersprüchliche Datenlage. Beweise, die die Rolle des BMI in der Barrett-Progression belegen, sind begrenzt. In den meisten Studien wird der BMI von AKÖ Patienten mit gesunden Kontrollpatienten verglichen. Eine Ausnahme bildet die Studie von de Jonge et al.⁸, die BÖ Patienten mit AKÖ Patienten verglichen haben und eine Häufung höherer BMI Werte in der Karzinomgruppe fanden. Die Studie weist darauf hin, dass das Übergewicht für BÖ-Patienten das Entartungsrisiko weiter erhöhen könnte.

1.4.7 Hernie

Die axiale Hernie ist mit 90% der Fälle die häufigste Hiatushernie, dabei wird die Kardia und der Magenfundus in den Thoraxraum unter Mitnahme des Peritoneums verlagert^{107,108}.

Hiatusgleithernien nehmen mit dem Alter zu. Bis zu 50% der Menschen über 50 Jahre haben eine Hiatusgleithernie. Eine Ausprägung von <3 cm entspricht einer kleinen axialen Hernie und ≥ 3 cm beschreibt eine große Hernie¹⁰⁸.

Eine Hiatushernie stellt einen begünstigenden Faktor für die Ausbildung einer Refluxerkrankung dar¹⁰⁹. Jedoch leiden nur 10% mit einer Hernie an chronischen Refluxsymptomen¹¹⁰. Bei 96% der Barrett-Patienten wird endoskopisch eine Hiatushernie festgestellt, deren Größe in Wechselwirkung mit der Länge des Barrett-Segments steht^{16,111}. Das gleichzeitige Vorkommen einer Hernie und Übergewicht erhöht besonders das Risiko für ein AKÖ¹¹¹. Es wurde vermutet, dass die Größe der Hiatushernie mit der Geschwindigkeit der Progression von High-Grade-Dysplasien zum Adenokarzinom korreliert^{112,113}, während bei Low-Grade-Dysplasien dieser Zusammenhang nicht gesehen wurde¹¹³.

1.4.8 Rauchen

Studien belegen einen klaren direkten Zusammenhang zwischen Tabakgenuss und dem AKÖ Risiko. Nach einer Metaanalyse verdoppelt jedwedes Rauchen das Risiko um das Doppelte¹¹⁴. Viele Patienten mit AKÖ sind Raucher^{8,20,115} und sie rauchen öfter als Barrett-Patienten^{116,117}. Es wird davon ausgegangen, dass der Rauch über eine Entzündung die Mukosa des Ösophagus in ihrer DNA- Struktur verändert^{7,39,116,118}. Studien konnten bisher nicht ausreichend nachweisen, dass Rauchen ein Risikofaktor für die maligne Entartung bei BÖ darstellt^{16,63,112}. Levi et al.¹¹⁹ konnten keinen Einfluss durch Rauchen bei BÖ Patienten als Risikofaktor für die Ausbildung eines AKÖ finden.

Ogleich Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung eines AKÖ belegt ist, scheint die Assoziation schwächer als für das Plattenepithelkarzinom zu sein⁵⁹. Im Allgemeinen sind die bisher veröffentlichten Studien zum Zusammenhang von Tabakgenuss und dem Adenokarzinom durch geringe Studienteilnehmeranzahl und fehlende Beachtung anderer möglicher Risikofaktoren begrenzt.

1.4.9 Alkohol

Alkohol wird von einigen Studien vor allem bei ausgiebigem Missbrauch als Risikofaktor beschrieben^{116,120,121,122}, dieser Einfluss wird von anderen jedoch wieder aufgehoben, da er in geringen Mengen wirkungslos auf die neoplastische Progression bleibt^{123,124}. Alkohol kann folglich nicht als Risikofaktor gezählt werden.

1.4.10 Diabetes mellitus

Insulin like growth factors (IGF) spielt in der Pathogenese des AÖK möglicherweise eine bedeutende Rolle. Ein höherer Insulinspiegel könnte daher ein steigendes Risiko für AKÖ bewirken²⁰. Es gibt allerdings keine Studien, die eine konkrete Aussage zu den Auswirkungen eines Diabetes mellitus auf ein AKÖ ermöglichen.

1.4.11 Genetische Disposition

Ein Zusammenhang zwischen einer AKÖ-Familienanamnese und dem Risiko selber davon betroffen zu sein, belegt eine genetische Disposition^{125,71}. Aneuploidien und

chromosomale Instabilität sind familienanamnestisch beobachtet worden⁷. Auch einen Barrett findet man häufiger bei prädisponierten Familienmitgliedern als in der generellen Bevölkerung¹²⁵. Häufig finden sich unter den Verwandten von BÖ betroffenen Patienten ebenfalls Zylindermetaplasien, sodass ein genetischer Zusammenhang anzunehmen ist^{126,127,10,71}. Ein „Barrett-Gen“ konnte jedoch nicht nachgewiesen werden². Sollte es eines geben, muss die Penetranz auf den Phänotyp niedrig sein, da viele Verwandte ersten Grades nicht betroffen sind¹²⁸.

Der Einsatz von Biomarkern und deren Bestimmung könnte es ermöglichen, bestimmte Risikogruppen zu identifizieren, bei denen die Screening-Maßnahmen effektiver sind^{129,130}. Es wurde vorgeschlagen, dass das Onkogen Cyclin D1 sich auch zur Identifikation von Patienten mit AKÖ eignen könnte. Es wurde beobachtet das Cyclin D1 mit der Bildung von Fernmetastasen ansteigt^{131,132}. Cyclin D1 hat durch Phosphorylierung einen Einfluss auf das Retinoblastoma (Rb) protein und kann dieses inaktivieren und dadurch den Zellzyklus beeinflussen und damit die Progression des Zellzyklus einschränken³⁹. So wurden Cyclin abhängige Kinasehemmer als mögliche Therapie beim Magenkarzinom untersucht (Flavoperidol)¹³³.

Ein weiterer Ansatz stellt möglicherweise das IGF-System dar, da durch diesen Faktor die Zellproliferation und die Apoptose beeinflusst wird. Bei gleichzeitigem Vorhandensein eines AKÖ zeigt sich häufig eine Dysregulation des IGF-System¹³⁴.

Veränderungen in der Methylierung von Tumorsuppressorgenen wurden ebenfalls als mögliche Biomarker untersucht. Zum Beispiel weisen APC (Adenomatous Polyposis coli), TIMP3 und TERT Eigenschaften eines voraussagenden Tumormarkers auf, die zur Identifizierung gekoppelt mit einem Bluttest einer bösartigen Veränderung des Barretts dienen könnten^{135,136,137}. Das Vorhandensein einer methylierten APC-DNA kann die Lebenserwartung eines Patienten mit AKÖ signifikant verkürzen¹³⁶. Andere Studien gehen davon aus, dass eine Methylierung von dem Tumorsuppressorgen p16, dem Transkriptionsparameter RUNX3 und dem HPP-Gen (Hyperplastic Polyposis) im Barrett-Ösophagus ein unabhängiger Risikofaktor für eine Progression in High-Grade-Dysplasien oder Adenokarzinom darstellt¹³⁸. Die Downregulation der Cyclooxygenase-2 und des epithelialen growth-factors beeinflussen die Progression des Barrett zum AKÖ^{139,140}. Eine Überexpression des Proteins DcR3 (Decoy Receptor-3) und HCA (Heterocyclic amines) könnte zu einer Risikoeinschätzung beitragen^{141,142}. Durch die Methylierung werden die APC und SFRP1 (Secreted frizzled-related protein-1) Gene inaktiviert, dahingegen erfolgt eine Up-

Regulation der WNT2 (wingless-Typ-2) Gene bei dem Fortschreiten von Low-Grade Dysplasien zum Karzinom¹⁴³.

Des Weiteren gelten APC und p53 auch als Tumorsuppressorgene in Verbindung mit dem AKÖ^{144,132}. Die Überproduktion an Ki67 (Proliferationsmarker) und p53 als Biomarker für die neoplastische Progression zum BE könnten sich sowohl einzeln als auch gemeinsam zur besseren Identifizierung von Risikogruppen eignen¹³⁰.

Neueste Explorationen ergaben, dass die Expressierung des an der Proliferation beteiligten Botenstoffes NF-kappa-B mit dem Dysplasiegrad des Epithels korreliert¹⁴⁵. Dies könnte für therapeutische Maßnahmen genutzt werden, indem der Apoptoseresistenz der malignen Zellen entgegengewirkt wird¹⁴⁵.

Biomarker könnten ferner die Wahl der Therapie bei einer Infiltration des Tumors an der Grenze zwischen Mukosa und Submukosa (m3 und sm1) erleichtern¹⁴⁶. Sie könnten aber vor allem ein effektiveres AKÖ Screening erlauben, in dem Patienten mit niedrigem Risiko aus der Nachsorgeuntersuchung ausgeschlossen werden, und Biomarker positive Patienten mit hohem Risiko engmaschig überwacht werden könnten⁶.

1.5 Präventionsmaßnahmen

1.5.1 Ernährung

Der regelmäßige Verzehr von frischem Obst und Gemüse hat einen protektiven Einfluss auf den Ösophagus^{68,100,115,69,39,78} und es kann durch regelmäßigen Genuss von Obst und Gemüse laut einer irländischen Studie, die 224 AKÖ Patienten mit Reflux- und Kontrollpatienten vergleicht, eine Risikoreduktion von 55 Prozent erzielt werden⁷⁸.

In einer kalifornischen Studie, die 296 Barrett-Patienten mit Reflux- und Kontrollpatienten untersuchte, verringerte der Konsum von fleischhaltiger Nahrung die Anzahl der Ausbildung von einem Long-Segment-Barrett-Ösophagus um 75%¹⁴⁷, wohingegen Navarro Silvera et al. eine Steigerung des AKÖ Risikos durch vermehrten Verzehr von rotem Fleisch und wenig Gemüse beschrieben¹⁴⁸. Der Verzehr von selenhaltigen Nahrungsmitteln scheint das AKÖ Wachstum zu fördern, während Vitamin E-haltige Produkte¹⁴⁹ die AKÖ Bildung wahrscheinlich hemmen^{150,102}. Assoziationen zwischen Diätfaktoren und dem AKÖ- Risiko sind wohl gegeben, allerdings sind die Angaben der Patienten durch Einschätzungen ihrer Ernährung bedingt und haben daher meist nur eine geringe Aussagekraft. Es gibt allerdings

einige wenige Studien, die mit sehr detaillierten Fragebögen diesen Einfluss untersucht haben^{148,149}.

1.5.2 Bewegung

Bei Übergewicht scheint in einigen Studien eine Gewichtsreduktion und regelmäßiger Sport ebenfalls dem AKÖ vorzubeugen^{151,69,20}. Unklar bleibt, ob Bewegung als eigenständiger Schutzfaktor angesehen werden kann oder durch die daraus folgende Gewichtsabnahme beziehungsweise dem Verlust des Bauchfettes in Verbindung mit einer gesünderen Lebensweise und dem Nikotinverzicht deutlicher im Zusammenhang mit dem AKÖ steht.

1.5.3 Medikamente

Acetylsalicylsäure: Eine überwiegende Anzahl von Studien belegt, dass die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure das Risiko eines AKÖ um etwas 20% herabsetzt^{68,115,69,152,153,154,155}, während es auch Studien gibt, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten¹⁵⁶. So konnte auch in Tierversuchen eine Krebsreduktion durch Cyclooxygenasehemmer gezeigt werden^{157,158}. Diese weisen auf die besondere Bedeutung des Cyclooxygenase-2-Pathways in der Pathophysiologie hin, allerdings werden aufgrund ihrer kardialen Nebenwirkungen Cyclooxygenase-2-Hemmer nicht mehr empfohlen¹⁵⁹. Gleichmaßen ist aufgrund der Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure die regelmäßige Einnahme zur AKÖ Vorbeugung nicht üblich.

NSAID: Auch die regelmäßige Gabe von NSAID hat eine präventive Wirkung bezüglich der AKÖ Bildung^{68,115,69,152,148,155}. Die Number needed to treat für die NSAID Behandlung wird als 13 angegeben¹⁰¹. Gammon et al. sprechen von einer 50-prozentigen Senkung des AKÖ Risikos¹⁶⁰ und eine andere Quelle spricht von einer Verlangsamung der Progression¹⁶¹. Eine amerikanische Studie behauptet, dass die Behandlung mit NSAID nicht mehr wirksam ist, wenn bereits High-Grade-Dysplasien vorhanden sind². Niedrige CRP-Spiegel bei gehemmter Entzündung gehen mit weniger auftretenden gastrointestinalen Tumoren einher²⁰. Es gibt aber auch Studien, die von keiner besonderen Wirkung bezüglich einer Prävention des AKÖ durch die Einnahme von NSAID^{20,8} ausgehen.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI): Ebenfalls ist eine kontinuierliche PPI-Therapie wichtig für die Vermeidung eines Refluxes und dessen Folgen. Einige Studien berichten, dass der Einsatz

von PPI das Dysplasie- Risiko um bis zu 75 Prozent senken kann^{162,163}. Säuresuppressive Medikamente und Rezeptorantagonisten bestimmter Eicosanoide eignen sich als Chemoprävention und die regelmäßige Gabe von PPI kann die Entstehung von Dysplasien im Barretepithel verhindern^{13,164,165,166} beziehungsweise verringern^{163,164}. Deshalb wird empfohlen, dass Patienten mit BÖ regelmäßig PPI einnehmen. Aufgrund dieser Beobachtung scheint es angemessen, dass selbst asymptomatische BÖ-Patienten mit PPI behandelt werden. Es sollte allerdings auch darauf hingewiesen werden, dass andere Studien keine Risikoverringerung durch PPI nachweisen konnten und AKÖ auch unter einer PPI-Therapie entstehen kann^{167,168}. Carlson et al. berichteten, dass die Säuresuppression zwar den oxidativen Schaden bei p53- negativen reduziert, die Säuresuppression bei p53- positiven jedoch wirkungslos bleibt¹⁶⁹.

Histamin-2 Rezeptor Antagonisten: Bei der Einnahme von Histamin-2 Rezeptor Antagonisten wurde ein Rückgang des Barrett-Segmentes von 1 cm pro Jahr beobachtet¹⁶. Superoxiddismutase schützt vor dem Progress von der Ösophagitis zum Barrett¹⁷⁰.

Statine: Die regelmäßige Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statine) könnte sich protektiv auf eine Karzinomentstehung im Ösophagus auswirken^{20,171,172,173}. Die Medikamentengabe bei Patienten mit High-Grade-Dysplasien wird als kosteneffektiv dargestellt¹⁷⁴. Ein protektiver Effekt wird allerdings von anderen Studien nicht bestätigt¹⁶⁵.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bisher noch kein ausreichender Nutzen einer medikamentösen Chemoprophylaxe belegt worden ist, um deren Einsatz zu rechtfertigen. GERD ist zwar ein nachgewiesener Risikofaktor, die Beweise für die Therapie in Form einer Säuresuppression zur Reduktion der Barrett- Progression sind jedoch unzulänglich. Wang et al. äußerten sogar, dass für den Einsatz säuresuppressiver Medikamente keine Empfehlung gegeben werden kann (ACG Guideline 2008)⁶. Die Behandlung mit NSAID scheint eine protektive Rolle bei der AKÖ Entstehung zu spielen. Insgesamt sind noch mehrere aussagekräftige Studien bezüglich des medikamentösen Nutzens erforderlich.

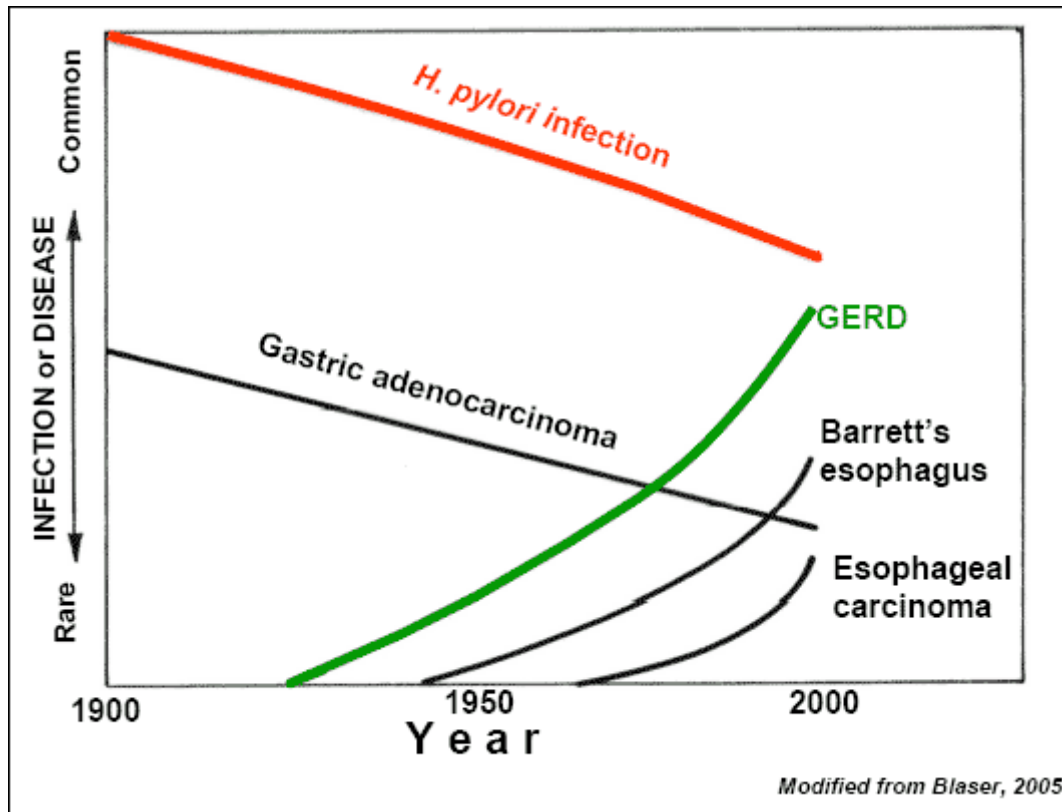
1.5.4 Helicobacter pylori

Da ein kausaler Zusammenhang bei der Entstehung von Magenfrühkarzinomen und Helicobacter pylori-Gastritis besteht, lohnt es sich diesen Zusammenhang auch auf das AKÖ zu untersuchen.

Es wird beobachtet, dass die Prävalenz von Infektionen mit dem gramnegativen Stäbchenbakterium abgenommen hat und eine Infektion mit Helicobacter pylori die Salzsäure-Sekretion im Magen verringert. Die Behandlung in Form einer Eradikation kann demzufolge zu einer vermehrten Refluxproduktion führen und zum Beispiel eine bereits bestehende GERD verschlimmern¹⁷⁵. Neuere Studien widerlegen den Zusammenhang zwischen Reflux und der Eradikation des Helicobacter pylori¹⁷⁶.

1994 wurde Helicobacter pylori von der World Health Organization's International Agency for Research on Cancer als Gruppe I-Karzinogen für das Adenokarzinom des Magens ernannt³⁹. 90% der Patienten, die an einem Magenfrühkarzinom leiden, hatten vorher eine Helicobacter pylori Gastritis. Es gibt gegensätzliche Forschungsergebnisse bezüglich des Helicobacter pylori und dessen Inzidenzbeeinflussung des AKÖ¹⁷⁷. Einige gehen davon aus, dass eine Helicobacter pylori Infektion das Risiko durchaus senkt^{68,178,115,179,113,180}, wohingegen andere die Infektion als Risikofaktor benennen¹⁵¹. Die Eradikation des Helicobacter pylori kann nachweislich die Entwicklungschancen eines GERD verstärken und folglich auch eines AKÖ¹⁸¹. Der Mechanismus des protektiven Einflusses einer Infektion mit Helicobacter pylori ist bisher noch unklar, könnte durch die indessen Folge entstandene Pangastritis und deren verminderte Säureproduktion zusammenhängen³⁹. Eine Metaanalyse¹⁸² benennt eine Kolonialisierung mit Cag A-positivem Helicobacter pylori als Präventionsfaktor¹⁸³. Der Schutz der Infektion vor der Ausbildung eines Adenokarzinoms ist bei Frauen weniger ausgeprägt als bei Männern¹⁸⁴. Die Möglichkeit zur Eradikation könnte den Anstieg der AKÖ Erkrankungen verursacht haben¹⁴⁸.

Abbildung 6: Prävalenz der Infektionen mit *H. pylori* im Vergleich zu GERD, Barrett und AKÖ von 1900 bis 2000^{175,184}



1.6 Screening und Surveillance

1.6.1 Bedingungen für ein erfolgreiches Screening

Die Bedingungen für ein erfolgreiches Screening setzen voraus, dass ein kostengünstiges Instrument ermittelt wird, mit dem einerseits mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Entartungen festgestellt oder ausgeschlossen werden können. Auch das Erkennen von Vorstufen der Entartungen sollte möglich sein und die Behandlung in der Lage sein, eine Verschlechterung des Krankheitsgrades zu verhindern. Andererseits sollte man den Patienten einen so geringen Aufwand wie möglich aussetzen und das Screening-Verfahren risikoarm sein.

Ziel des Barrett-Screening und der Surveillance- oder Nachsorgeuntersuchung ist es, Patienten mit Barrett-Ösophagus zu identifizieren, die das größte Risiko einer malignen Entartung in sich tragen. Durch die in der Studie ermittelten Risikofaktoren sollte es gelingen, spezielle Risikogruppen von weniger gefährdeten Patienten zu selektieren, so dass eine höhere Effizienz bei den Screeningmaßnahmen erreicht wird und die weniger gefährdeten Patienten sich eventuell im geringeren Maße unangenehmen Untersuchungen unterziehen

müssen. Daher sollte es gewährleistet sein, dass es bei der gefährdeten Gruppe für die Erkrankung oder deren Vorstufe eine akkurate frühe Diagnosestellung gibt.

Gleichzeitig spart man Zeit und Kosten, indem man früher die diagnostizierte Erkrankung therapiert und überwacht. Außerdem verliert man Zeit durch eine spätere Erkennung der Erkrankung und der damit in Zusammenhang stehenden aufwendigeren Behandlungsmöglichkeiten und Screening-Verfahren. Zudem sind die Behandlungsmöglichkeiten bei Späterkennung eingeschränkt und kostenintensiv. Ebenfalls würde Zeit eingespart werden durch ein kosteneffektives Vor-Screening in Form von gründlichster Anamnese und Klinik in Bezug auf die in dieser Studie ermittelten Risikofaktoren, bei der nur einige der weniger gefährdeten Risikogruppe sich der etwas kostenintensiveren Screening-Verfahren unterziehen. Durch eine Diagnosestellung der Vorstufen der Erkrankung kann eine gezieltere Behandlung eine Entwicklung von der Vorstufe in die maligne Erkrankung selbst verhindern. Eine gute Compliance des Patienten ist vorauszusetzen. Das medizinische Team muss über ausreichende Erfahrung verfügen, um adäquat einzuschätzen, in welchem Risikograd sich der Patient befindet und demnach individuell abwägen, welche Screening-Verfahren für diesen Patienten notwendig sind oder welche weniger notwendig und daher weggelassen werden können.

1.6.2 Diagnosestellung und Stadien des AKÖ

Als Standard zur Diagnosestellung eines Adenokarzinoms wird nach ausführlicher Anamnese eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt und mindestens zehn Biopsien entnommen, die anschließend histologisch untersucht werden⁵³. Eine endoskopische Sonographie lässt Aussagen über die Größe des Tumors zu^{185,186}. Zur Diagnosesicherung und Beurteilung der Passage kann eine Röntgenkontrastmitteluntersuchung oder eine Computertomographie zur morphologischen Charakteristik durchgeführt werden, wobei die Ösophagoskopie virtuell nachgestellt wird¹⁸⁶. Die Positronen-Emissions-Tomographie stellt eine weitere Methode zur nicht invasiven Diagnostik des AKÖ dar^{187,186,188}. Des Weiteren schließt das typische Tumor-Staging zur Metastasensuche an, wofür auch die Kernspintomographie mit herangezogen werden kann^{186,188}.

Die Einteilung des AKÖ erfolgt durch die TNM-Klassifikation. Dabei unterteilt man den Primärtumor in seiner Größe und in seiner Infiltration, den Befall regionärer Lymphknoten sowie das Vorkommen von Fernmetastasen.

Ösophaguskarzinome lassen sich in Stadien einteilen.

(UICC 1993 - Union Internationale Contre le Cancer)

Stadium I:	T ₁ N ₀ M ₀	auf Lamina propria mucosae und Tela submucosa begrenzt, ohne Befall regionären Lymphknoten und ohne Vorkommen von Fernmetastasen.
Stadium IIA:	T ₂₋₃ N ₀ M ₀	Infiltration der Tunica muscularis, propria (T ₂) oder der Adventitia (T ₃), ohne Befall regionären Lymphknoten und ohne Vorkommen von Fernmetastasen.
Stadium IIB:	T ₁₋₂ N ₁ M ₀	Befall regionärer Noduli.
Stadium III:	T ₃₋₄ N ₁ M ₀	Extraösophageale Strukturen werden infiltriert.
Stadium IV:	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁	Fernmetastasen

189,190

1.6.3 Screening und Früherkennung des AKÖ

Screeninguntersuchung zielen darauf ab, Patienten mittels ÖGD mit dem prämaligen BÖ zu identifizieren. Barrett-Patienten werden dann durch Surveillance-Untersuchungen langfristig beobachtet, um durch regelmäßige endoskopische Untersuchungen die Patienten mit unmittelbaren Karzinomvorstufen (LGD oder HGD) oder Frühkarzinom rechtzeitig zu erkennen.

Ein kosteneffektives Screening auf AKÖ gestaltet sich allerdings schwierig, da sehr viele Menschen die Risikofaktoren für ein Adenokarzinom aufweisen und sie in den westlichen Ländern sehr verbreitet sind⁸. Da eine GERD allgegenwärtig ist, ist der Patientenpool für ein mögliches Screenings enorm. In den USA wären mehr als 10 Millionen Personen geeignet². Shaheen et al. beschrieben diesen Sachverhalt mit der Metapher „Zu wenig Nadeln in einem zu großen Heuhaufen“¹⁹¹. Die erwartete Anzahl an tatsächlichen AKÖ ist gering. Deshalb ist ein Screening wegen der möglichen Komplikationen nicht gerechtfertigt¹⁹².

Außerdem ist unklar, ob der Nutzen des Screenings die Risiken überwiegt¹⁹¹. Literaturanalysen suggerieren einen Überlebensvorteil durch endoskopische Überwachung⁶.

Nur 5 Prozent oder weniger der Personen, die für die Vorsorgeuntersuchung in Frage kommen, entwickeln ein Adenokarzinom. Dadurch scheint das AKÖ eine nicht zu

überwachende Krankheit zu sein, weil sich zu viele Personen außerhalb des Überwachungspools befinden¹⁹¹. Zudem ist AKÖ selten: die Hälfte der erwarteten Ösophaguskrebs-Fälle im Jahr 2004 sind Adenokarzinome⁶⁷.

Dazu kommt, dass nur 25 Prozent der potentiellen AKÖ- Entwickler erfasst werden. Barrett wird zu 50% als Zwischenstadium nicht erkannt und es ist unsicher, ob es sich dabei um non-Barrett handelt oder Barrett nur nicht erkannt wird⁶. Zudem hatten bis zu 40% Prozent der Adenokarzinom-Patienten keine Refluxsymptome⁷³. Aus diesem Grund würden 75% nicht auf das Vorhandensein eines AKÖ untersucht (nur 25%, die beide Symptome haben: Reflux und BE)¹⁹¹. Die übrigen 25 Prozent können zu alt oder zu krank sein um vom Screening zu profitieren¹⁹¹. Shaheen et al.¹⁹¹ meinen, dass nur aufgrund der Möglichkeit dieser Untersuchungen noch lange keine Indikation für die Nutzung des teuren und ungeprüften und eventuell schädlichen endoskopischen Screeningprogrammes besteht. Andererseits eignet sich das Frühstadium besser für chirurgische Eingriffe und resultiert in einer besseren Lebenserwartung¹⁹³.

Die meisten Patienten werden im Alter von etwa 70 Jahren diagnostiziert. In diesem Alter schränken mögliche Nebenerkrankungen die Interventionsmöglichkeiten und die Lebensjahre, die gewonnen werden können, ein⁷³.

Die Risiken der im Zuge des Screenings durchgeführten Endoskopien sollten auch nicht außer Acht gelassen werden, da es durch diese Untersuchungen zu Perforation, Blutungen oder sogar zum Tode kommen kann^{36,39}. Kliniker müssen daher das Risiko einer Screeninguntersuchung und einer daraus resultierenden Therapie (z.B. Operation) eines Patienten, ein Adenokarzinom zu entwickeln, von Fall zu Fall abwägen².

1.6.4 Screening des vormaligen Barrett

Ein Screening in der Allgemeinbevölkerung auf das Vorkommen von Entartungen in der Ösophagusschleimhaut wird zum derzeitigen Augenblick nicht empfohlen, nur für eine Bevölkerung mit höherem Risiko wird das Screening angeraten^{6,194}. Diese Gruppe besteht aus männlichen Patienten weißer Hautfarbe, die älter als 50 Jahre alt sind und an chronischem Reflux leiden.

Barrett, als distale Veränderung des Ösophagus in Form eines Zylinderepithels⁷, wird mit Hilfe einer Ösophagogastroduodenoskopie untersucht. The British Society of Gastroenterology hat die Notwendigkeit des Vorliegens einer intestinalen Metaplasie für die

Diagnosestellung eines Barrett ausgeschlossen¹⁹⁵. Bei Patienten, die bereits ein Barrett-Segment ausgebildet haben, erfolgt zunächst eine endoskopische Untersuchung mit Quadranten-Biopsien alle 2 cm und aus makroskopisch sichtbaren Epitheldefekten¹⁶ sowie eine Behandlung des Refluxes.

Die Diagnose eines BÖ basiert in den meisten Ländern auf dem Vorliegen von zwei Kriterien. Zum einen die endoskopisch sichtbare lachsfarbene Schleimhaut, die sich zungenförmig oder zirkumferent in den Ösophagus erstreckt und zum Anderen die histologisch nachweisbare intestinale Metaplasie (traditionell mit Becherzellen)⁸². Die Ausprägung des Barrett-Segments kann mit Hilfe der Prag Klassifikation (C = circumferential und M = maximal length) festgehalten werden¹⁹⁶.

1.6.5 Barrett-Therapie und Surveillance

Noch nicht sicher bewiesen, vermutet man, dass eine engmaschige Überwachung und Therapie beim Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie oder eines Frühkarzinoms die Lebenserwartung von Patienten mit einem Barrett-Syndrom gesteigert werden kann³⁶.

Zur Überwachung der Barrett-Patienten werden Stufen-Biopsien durchgeführt und histologisch untersucht¹⁹⁴, um nicht sichtbare Mukosaveränderungen im Sinne einer LGD oder HGD zu diagnostizieren. Zur besseren Differenzierung zwischen Low-Grade und High-Grade-Dysplasien wurden verschiedene endoskopische Bildgebungsverfahren getestet. Zum Beispiel besteht die Möglichkeit sich der NBI-Technik (Narrow Band Imaging) zu bedienen. Dabei handelt es sich um eine neue Methodik, bei der die Schleimhäute besser visualisiert werden können und daher eine frühere Entdeckung von Dysplasien gewährleistet werden soll. Diese wie auch andere Verfahren haben sich bisher gegenüber der Stufen-Biopsie nicht durchgesetzt¹⁹⁴.

Der Dysplasiegrad bestimmt das Intervall der Überwachung^{6,197}. Sollte sich aus der Histologie kein Vorhandensein von Dysplasien ergeben, wird eine Reendoskopie in 3-5 Jahren empfohlen^{36,32}. Bei histologisch nachgewiesener Low-Grade-Dysplasie muss eine Kontrolle in 6 bis 12 Monaten erfolgen¹⁹⁸, jedoch sind 40% der Biopsien nach Feststellung einer LGD negativ und 2/3 mit LGD zeigen keine Dysplasie nach 4 Jahren¹⁹⁶. Eine Studie besagt, dass 1 Person mit Barrett pro 275 Patientenjahre für Patienten mit Dysplasien gegen 1 Person mit Barrett pro 1174 Patientenjahre ohne Dysplasien ein AKÖ steht¹⁹⁹.

Seit 1998 herrscht Einigkeit bezüglich der Terminologie zwischen asiatischen und westlichen Spezialisten aufgrund der Wien Klassifikation¹⁴⁶. Sie bietet anhand der Diagnose (Low, High Grade, CA) eine entsprechende Behandlungsempfehlung^{200,201} (Abb. 6).

Tabelle 1: Wien Klassifikation

Kategorie	Diagnose	Therapie
1	Keine Neoplasien	Optional Nachbeobachtung
2	"Indefinite" für Neoplasie	Nachbeobachtung
3	Geringgradige intraepitheliale Neoplasie der Schleimhaut Low-grade-Adenom Low-grade- Dysplasie	Nachbeobachtung oder lokale Therapie (endoskopische Resektion)
4	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie der Schleimhaut 4.1 High-grade-Adenom/Dysplasie 4.2 Nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ) 4.3 Verdacht auf invasives Karzinom 4.4 Intramukosales Karzinom	Endoskopische Resektion
5	Invasives Karzinom (Karzinom mit Invasion der Submukosa oder tiefer)	Chirurgische Therapie

In Anlehnung an Hölscher et al.^{146,201}

1.6.6 Behandlung der HGD und des mukosalen AKÖ

Die Entscheidung, welches Therapieverfahren sich zur Behandlung des AKÖ eignet, richtet sich nach dem jeweiligen Tumorstadium und dem individuellen Allgemeinzustand des Patienten. Karzinome, die während einer Surveillance-Untersuchung gefunden werden, sind häufig Frühkarzinome¹⁴⁶.

Noch bis vor wenigen Jahren wurden bei HGD, die jünger als 50 Jahre alt sind, eine Ösophagusresektion vorgenommen^{36,198}, da das Risiko innerhalb von 5 Jahren ein AKÖ zu

entwickeln größer als 30% angegeben wurde⁶. Wang et al. propagieren, dass die Ösophagektomie nicht länger die notwendige Behandlung für HGD ist⁶. Heutzutage wird die endoskopische Therapie empfohlen^{32,36}. Für HGD oder mukosale Karzinome (T1a) wird die endoskopische Mukosaresektion (EMR) in Kombination mit der Radiofrequenzablation als ähnlich effektiv angesehen wie chirurgische Eingriffe, die auch mit einer geringeren Morbidität und Mortalität verbunden sind^{16,198}. Eine Operation bleibt Patienten mit erweiterter Tumordinfiltration der Submukosa oder tiefer vorbehalten¹⁴⁶.

Im mukosalen Stadium T1a (UICC 1993) wird die endoskopische Mukosaresektion empfohlen¹⁶, weil in diesem Stadium noch keine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Es ist gegenwertig nicht gesichert, ob bei nur oberflächlicher Infiltration des Karzinoms, eine endoskopische Ablationstherapie ausreicht²⁰². Durch die EMR kann eine komplette Remission erreicht werden²⁰³. Die Sterblichkeit nach einer EMR liegt bei 8,5%, jedoch stirbt davon kein endoskopisch mukosaresizierter Patient am AKÖ selbst²⁰⁴.

Vor der Radiofrequenzablation wurde die fotodynamische Therapie (PDT), Argonplasmakoagulation (APC) oder Lasertherapie als Ablationsverfahren für nicht sichtbaren Läsionen (HGD) untersucht^{198,205,206}. Laser und PDT führten jedoch zu einer hohen Stenoserate und unzureichender Effektivität und haben sich daher nicht durchgesetzt. Durch die RFA (balloon-based bipolar radiofrequency ablation) wird eine tiefenbestimmte Ablation in der ganzen Circumferenz ermöglicht^{207,208}. Dadurch ist eine 100-prozentige Epithelablation möglich ohne die Submukosa zu schädigen²⁰⁷. Diese Technik hat eine geringe Stenoserate (1%), ist effektiv, und leicht anzuwenden²⁰⁷. Ob diese Methode auch für LGD oder nichtdysplastischen Barrett angewendet werden sollte und kosteneffektiv ist, muss noch geklärt werden.

1.6.7 Behandlung des nichtmukosalen AKÖ

Karzinome mit einer submukösen Infiltration sollten grundsätzlich operiert werden. Chirurgisch kann für das mukosale (T1a) und das submuköse Stadium (T1b) eine limitierte Ösophagusresektion nach Merendino durchgeführt werden. In den Stadien T1b - T4 ist die komplette Ösophagusresektion mit Lymphknotenentfernung abdominothorakal oder transhiatal die Therapie der Wahl^{209,210}. Auch bei einer minimal invasiven Operation für Frühkarzinome²¹¹ ist eine Komplikationsrate von 32 Prozent und einen im Durchschnitt 7 tägigen Krankenhausaufenthalt²¹² zu erwarten. Nach einer Ösophagektomie ist die Lebensqualität eingeschränkt². Die transhiatale Resektion eignet sich besser für ältere

Patienten mit weniger Nebenerkrankungen, während der aggressive Eingriff besser für die jungen gesünderen Patienten geeignet ist². Nach der Operation kann sich wieder Barrett in der Anastomose ausbilden²¹³.

Neoadjuvante Chemotherapie zum Down-Staging wird bei den Tumorstadien T3 und T4 empfohlen³⁶, jedoch bringt eine Chemotherapie (5-fluorouracil und cisplatin) vor einer Resektion keinen Überlebensvorteil^{2,214}. Eine Verbindung aus Chemotherapie und Radiatio (40Gy) ergab schon bessere Ergebnisse (25% haben darauf angesprochen und ein Down-Staging wurde erreicht)^{215,216}. Die Verlegung des Lumens ist neben der hohen Blutungsgefahr eine problematische Komplikation beim AKÖ²¹⁷. Als palliative Maßnahmen gelten die Radiochemotherapie, der Einsatz von Stents²¹⁷ und Kunststofftuben sowie die endoskopische Beamer- und Lasertherapie²¹⁸.

1.6.8 Prognose

Die 5-Jahres Überlebensrate für AKÖ-Patienten liegt bei ungefähr 13%^{2,16,219}, da sie meistens nicht in einem Frühstadium entdeckt werden und nicht selten bereits Metastasen gebildet haben²²⁰. Die Prognose ist von der Lymphknotenmetastasierung abhängig¹⁶².

Im T1-Stadium gibt es 6 Tiefen der Invasion durch einen Tumor (T1 mucosal m1-m3 und T1 submucosal sm1-sm3)¹⁶². Lymphknotenmetastasen sind bei m-Infiltration zu nahezu 0% zu finden. Dies rechtfertigt eine endoskopische Therapie, wohingegen bei einer sm-Infiltration dem Patienten fast immer eine Operation vorgeschlagen wird¹⁶². Es gibt eine hohe Rate von Lymphknoten-Metastasen bei einer Infiltration der unteren 2/3 der Submukosa (sm2 und sm3) und diese Karzinome unterscheiden sich kaum von T2 Karzinomen¹⁶².

Bei einem Frühkarzinom gibt es gute Chancen auf Heilung, vor allem, wenn nur die Mukosa infiltriert ist¹⁴⁶. Beim AKÖ wird für das T1-Stadium eine 5-Jahres Überlebensrate von ca. 90% und bei T2 und T3 von 58% beschrieben²²¹. Bei einer Lymphknotenmetastasierung (T1N1 oder T2N1) besteht nur noch eine Rate von 38%²²¹. Bei Fernmetastasen sind es nur noch 8%, wie bei den Plattenepithelkarzinomen²²¹.

1.6.9 Kosten-Nutzen-Analysen

Obwohl ausreichend Daten für die Effektivität der Screenings der Barrett-Patienten noch fehlen, ist die Durchführung unter den Gastroenterologen weit verbreitet²²². Auch wenn eine ÖGD durchgeführt wird, ist es möglich, dass Barrett nicht identifiziert wird und der Patient nicht in ein Überwachungsprogramm aufgenommen wird^{2,223}.

Für Barrett mit Dysplasien werden die Nachsorgeuntersuchungen als kosteneffektiv angesehen, während sie für Patienten mit einem Barrett ohne Dysplasien aus gesellschaftlicher Perspektive nicht kostengünstig sind⁸¹. Das Verhältnis zwischen hohem Screening-Aufwand und insgesamt geringen Nutzen lassen an unserer gegenwärtigen Screening/Surveillance-Strategie zweifeln. Wäre es möglich, die Patienten mit höchstem Entartungsrisiko besser zu identifizieren, könnte Screening effektiver sein^{223,224}.

2 Patienten und Methodik

2.1 Literaturrecherche

Bekannte Risikofaktoren wurden mittels einer ausführlichen Pub Med Recherche identifiziert. Dafür wurden am 26.12.2006 die Suchbegriffe „risk“ und „adenocarcinoma“ eingegeben und 16742 Ergebnisse erzielt. Des Weiteren wurden die Suchbegriffe „risk“ und „eac“(esophageal adenocarcinoma) eingegeben, die zu einer präziseren Ergebniserlangung führten von nur 59 Arbeiten über dieses Thema. Am 04.01.2007 wurde diese Recherche fortgesetzt mit der Eingabe von “eac” und “barrett” und dabei wurden 27 Treffer gefunden. Anschließend wurden mit den Termini „eac“ und „development“ 121 weitere Texte gefunden. Mit der Eingabe von „barrett“, „risk“ und „cancer“, wurden am 05.01.2007 1013 Artikel zu dem Thema identifiziert. Eine aktuelle Recherche am 23.03.2009 mit der Eingabe von „Barrett“ und „esophageales adenocarcinoma“ ergab 2173 Treffer und wurde durch die Limitierung auf Metaanalysen auf 11 Treffer spezifiziert. Artikel, die in den Quellen jeweils erwähnt und zitiert worden sind, wurden zusätzlich herangezogen. Im Februar 2010 wurden zudem die einzelnen Risiko- und Präventionsfaktoren in Verbindung mit „esophageal adenocarcinoma“ auf neue Veröffentlichungen untersucht.

2.2 Entwicklung der Fragestellung und Begründung der Studie

Die Inzidenz des Adenokarzinom des Ösophagus steigt in der westlichen Welt in den letzten 40 Jahren¹³ schneller, als dies bei anderen Karzinomen zu beobachten ist^{225,1}. Der Barrett-Ösophagus gilt als Präkanzerose^{2,19,79}. Vorsorgeuntersuchungen sollen Patienten mit Barrett-Ösophagus identifizieren und in regelmäßigen Nachfolgeuntersuchungen hochgradige Dysplasien oder Frühkarzinome rechtzeitig finden, um eine Heilung zu ermöglichen^{2,226}. Dennoch entwickelt nur eine Minderheit der Barrett-Patienten (0,5% pro Jahr) ein Karzinom^{94,39}, und weniger als 5% aller Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom des Ösophagus waren durch Vorsorgeuntersuchungen bekannt²²⁷.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die derzeitige Praxis der Vorsorgeuntersuchungen des Adenokarzinoms des Ösophagus nicht effektiv ist^{228,229,81}. Eine engere Definition der Barrett-Patienten mit einem höheren Krebsrisiko wäre daher sinnvoll. Shaheen et al. forderten bereits 2005 ein besseres Verständnis der Pathologie, der Risikofaktoren und der Präventionsfaktoren des AKÖ². Es ist wichtig, Faktoren zu finden, die eine Risikostratifizierung der Barrett-Patienten ermöglichen, z.B. in Form von klinischen Faktoren oder molekularen Markern¹⁶².

Ziele der Studie:

1. Zu untersuchen, welche Risikofaktoren für die Entwicklung des Adenokarzinoms des Ösophagus eine Rolle spielen;
2. Zu untersuchen, in welchem Stadium in der Entwicklung von einer Refluxerkrankung zum Karzinom einzelne Risikofaktoren ihre größte Wirkung ausüben. Diesem Ziel liegt die Annahme zugrunde, dass sich das AKÖ über eine Refluxerkrankung und die Ausbildung eines Barrett-Ösophagus entwickelt.

Dabei sollten bekannten positiven und negativen Risikofaktoren für die Entwicklung des Adenokarzinoms des Ösophagus untersucht werden.

Die Ergebnisse der Studie könnten helfen, Risikogruppen zu definieren, die den größten Nutzen aus regelmäßigen Ösophagogastroduodenoskopien zur frühen Erkennung des Ösophaguskarzinoms ziehen. Langfristig können die Ergebnisse der Studie dazu beitragen, die Früherkennung des Adenokarzinoms des Ösophagus zu verbessern und unnötige Untersuchungen an Patienten ohne Risikofaktoren zu vermeiden.

Die bisher beschriebenen Risikofaktoren für das Entstehen von Adenokarzinomen im Ösophagus basieren überwiegend auf Fall-Kontroll-Studien, die Karzinompatienten mit Patienten vergleichen, bei denen kein Barrett-Syndrom diagnostiziert wurde. Demzufolge ist es unklar, ob ein bekannter Risikofaktor noch besteht, wenn ein Barrett-Ösophagus bereits nachgewiesen wurde.

Das Telos dieser Studie impliziert insgesamt eine bessere Identifikation von Risikopatienten. Sie soll weiterhin eine Transparenz der Risikofaktoren herbeiführen und die bisher promulgierten Risikofaktoren analysieren.

Zu untersuchende Risikofaktoren

In der Studie geht es um die systematische Untersuchung von Risikofaktoren des Adenokarzinoms des Ösophagus.

Es wird angenommen, dass der Barrett-Ösophagus als Präkanzerose dem Adenokarzinom vorausgeht^{2,19,79}. Andere Studien wiederum zeigen auf, dass es bei der Betrachtung der gesamten Anzahl an Barrett-Patienten, die meisten nicht an einem Adenokarzinom erkranken und demzufolge konsequenzlos sich der belastenden Screening-Maßnahmen unterziehen müssen²³⁰. Da wie bereits erwähnt, die hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIN) in einem Barrett-Segment bis zu 40% ein gleichzeitig existierendes Karzinom festgestellt wird^{20,21} und sich wenig Studien bisher mit den Risikofaktoren bei Barrett-Patienten beschäftigt haben, wurden bisher die HGIN und die Barrett-Länge als einzige Risikofaktoren festgestellt. Folglich trägt ein längeres Barrett-Segment ein höheres Krebsrisiko^{112,31}.

Refluxerkrankung, hoher Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, eine geringe Einnahme von Obst und Gemüse, und die Abwesenheit von *Helicobacter pylori* Infektion werden in mehreren Fall-Kontroll-Studien als weitere Risiken angegeben^{231,232,233,73,234,235}. Diese Studien schlossen Patienten ohne Barrett-Ösophagus in die Kontrollgruppe ein. Die beschriebenen Risiken gelten daher für das Adenokarzinom, jedoch nur im Vergleich zu Patienten ohne Barrett. Ob Barrett-Patienten mit diesen Merkmalen auch ein höheres Risiko zur Entwicklung des Adenokarzinoms tragen, ist unklar. Weiterhin besteht die Möglichkeit eines Konfundierungseffektes, da die statistische Auswertung andere Risikofaktoren nicht immer kontrolliert. Zum Beispiel kann die geringe Einnahme von Obst und Gemüse bei Personen mit hohem Body Mass Index in dieser Studie betrachtet werden.

Als mögliche Schutzfaktoren werden Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI), nichtsteroidale Antiphlogistika und Statine angegeben^{164,236,237}, jedoch wurden diese nur mit Kontrollpatienten untersucht, die kein Barrett-Syndrom haben. Auch die Wechselwirkungen zwischen Risikofaktoren und Schutzfaktoren miteinander und untereinander sollen anhand dieser Studie erfasst werden.

2.3 Auswahl der Studienteilnehmer

Es wurde eine modifizierte Fall-Kontroll-Studie²³⁸ mit einer Fallgruppe und drei Kontrollgruppen durchgeführt:

1. Als Fälle gelten Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus sowie einer high-grade Dysplasie. Die beiden Gruppen wurden wie in vorausgegangenen Studien zusammengefasst, da sie die gleichen Risikofaktoren aufweisen²⁸.
2. Die erste Kontrollgruppe rekrutierte Patienten mit einem Barrett-Ösophagus ohne Dysplasien oder mit low grade Dysplasien (definiert nach WHO-Kriterien).
3. Die zweite Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten mit einer Refluxerkrankung (GERD) zusammen.
4. Die dritte Kontrollgruppe schloss Patienten ohne Refluxsymptomatik ein, die keine anderen Erkrankungen im Bereich des Ösophagus aufweisen.

Bei allen Patienten wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt.

Alle GERD Patienten und Kontrollpatienten wurden durch die Endoskopiedatenbank ausgewählt und hatten typische Refluxsymptome oder Zeichen einer Refluxösophagitis und unterzogen sich einer ÖGD.

Die Studie wurde zwischen 2005 und 2009 durchgeführt. Die Fall-Kontroll-Studie umfasst 100 Adenokarzinom- / High-Grade-Dysplasie-Patienten, die in der Charité Campus Virchow, Charité Campus Mitte, oder Campus Benjamin Franklin nach dem 1.1.2004 diagnostiziert wurden.

Alle Patienten unterzogen sich im Rahmen ihrer Grunderkrankung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Potentielle Studienteilnehmer wurden entweder zur

Zeit der ÖGD, durch die elektronische medizinische Datenbank oder die Endoskopiedatenbank identifiziert. Potentielle Fallpatienten schlossen insgesamt 244 Patienten mit AKÖ oder HGD ein, die zwischen Juli 2002 und Januar 2008 diagnostiziert wurden. Die potentielle Barrett-Kontrollgruppe, bestand aus 298 Patienten, die zwischen Dezember 2005 und August 2009 diagnostiziert wurden. Patienten mit und ohne Refluxerkrankung (Kontrollgruppe 2 und 3) wurden über die Endoskopische Datenbank der Charité Campus Virchow im gleichen Zeitraum identifiziert. Um eine repräsentative Auswahl zu treffen, wurde zunächst jeder fünfte nachfolgende Patient aus der Datenbank mit der entsprechenden Diagnose kontaktiert. Sollte dieser Patient nicht erreichbar gewesen sein, wurde der nächstfolgende (entsprechend der zehnte) Patient in der Datenbank kontaktiert.

Insgesamt wurden folgende Patienten zum möglichen Studieneinschluss identifiziert:

244 AKÖ/HGD Patienten

298 Barrett-Patienten ohne Dysplasie oder mit low-grade Dysplasie

375 Patienten mit GERD

421 Patienten ohne GERD

2.4 Einschlusskriterien

Für die AKÖ-Patienten galt als Einschlusskriterium der histologische Nachweis eines Adenokarzinoms im Ösophagus und die Bestätigung des pathologischen Befundes. Alle pathologischen Befunde wurden durch zwei unabhängige Pathologen bestätigt. Patienten mit einer Magenoperation vor der AKÖ wurden nicht eingeschlossen.

Die GERD Gruppe schloss alle Patienten ein, die wegen einer Refluxsymptomatik durch eine ÖGD untersucht wurden. Voraussetzung für die Zuordnung zur GERD- Gruppe war eine Symptomangabe von mindestens einmal wöchentlich Refluxbeschwerden oder der Nachweis einer Refluxösophagitis im ÖGD-Befund.

Die Gruppe der Kontrollpatienten ohne Refluxerkrankung setzte sich aus Patienten zusammen, die eine Magenspiegelung aus anderen Gründen als einer Refluxsymptomatik erhielten. Patienten die ursprünglich für diese Gruppe identifiziert wurden, allerdings dann

mindestens einmal wöchentlich Refluxbeschwerden angaben oder mit einer Refluxösophagitis durch die ÖGD diagnostiziert wurden, wurden nachfolgend der GERD-Gruppe zugeordnet. Die ausgewählten Kontrollpatienten mussten alle vor dem Jahr 1970 geboren sein, sodass sie zu dem Zeitpunkt der Befragung mindestens 40 Jahre alt sind und die genormten Fragen zu diesem Alter beantworten können.

Pateinten wurden nur eingeschlossen wenn sie in der Lage waren eine Einverständniserklärung abzugeben. Die Studie wurde von der Ethikkomission der Charité zugelassen.

2.5 Ausschlusskriterien

Für AKÖ-Patienten galten als Ausschlusskriterium, dass sie keine Operation am Gastrointestinaltrakt (Magenresektion, Dünndarmresektion oder Kolonresektion) vor ihrer histologischen Befundung sowie keine anderen Tumoren in ihrer Anamnese hatten.

Multimorbide Patienten, die nach der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) mit mehr als III eingestuft waren, wurden nicht als Kontrollpatienten mit oder ohne Refluxerkrankung eingeschlossen. Tumorpatienten und Patienten mit vorhergehender Operation am Gastrointestinaltrakt wurden ebenfalls ausgeschlossen.

ASA – Klassifikation

- ASA I: keine relevanten Begleiterkrankungen – gesunder Patient
- ASA II: leichte Allgemeinerkrankungen ohne Leistungseinschränkungen oder eine Begleiterkrankung, wie zum Beispiel Hypertonus oder chronische Bronchitis
- ASA III: mehrere Begleiterkrankungen oder eine schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung, wie z.B. kompensierte oder dekompenzierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt vor mehr als 6 Monaten
- ASA IV: schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten gefährdet, wie zum Beispiel eine schwere dekompenzierte Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt vor weniger als 6 Monaten
- ASA V: Moribund, Tod innerhalb von 24 h ohne Operation zu erwarten.
- ASA VI: Hirntoter Patient

239,240

2.6 Vorgehensweise

Alle Studienteilnehmer wurden in den oben genannten Zeiträumen aus drei verschiedenen medizinischen Zentren gewonnen. Ursprünglich wurden nur die Charité Campus Virchow-Klinikum und Benjamin Franklin für die Studie herangezogen. Da aber nicht ausreichend Fallpatienten zur Verfügung standen, wurde die Studie auf den Campus Charité Mitte erweitert.

Folgende medizinische Zentren halfen bei der Studienteilnehmer Bereitstellung:

1.

Prof. Dr. B. Wiedemann

Dr. Heiko Pohl, Prof. Dr. Thomas Rösch, Fr. Karin Rothe (Studienassistentin)

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt

Gastroenterologie und Hepatologie

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

2.

PD Dr. Jörg C. Hoffmann

Dr. Christian Bojarski

Medizinische Klinik I

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

3.

Prof. Dr. med. H. Lochs

PD Dr. med. Winfried Voderholzer

Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Charité- Universitätsmedizin Berlin

Campus Charité Mitte

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Die Akquirierung des Patientengutes erfolgte über die vorgenommenen Endoskopien, die endoskopische Datenbank und einer Durchsicht der Krankenakten. Es wurden Anfragen in den jeweiligen Systemen durchgeführt, die das gesuchte Patientengut offenbarte. Auch eine direkte Anfrage am Institut für Pathologie der Charité stellte viele Fallpatienten zur Verfügung.

Durch Analysieren der histologischen Angaben konnten die Fallpatienten gewonnen werden und die passenden Telefonnummern aus dem System herausgesucht werden. Unter der Voraussetzung, dass die möglichen Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung noch lebten und bereit waren an der Studie teilzunehmen sowie dass sie telefonisch erreichbar waren, konnten sie mit einem standardisierten Fragebogen interviewt werden.

Die Studienteilnehmer wurden gebeten, den standardisierten Fragebogen zu Risikofaktoren des Adenokarzinoms des Ösophagus zu beantworten (Anlage 1). Dies erfolgte überwiegend telefonisch. Vereinzelt wurde auch der Wunsch durch die Teilnehmer geäußert die Fragen auf dem postalischen Weg zu beantworten, um sich über die Seriosität der Studie zu vergewissern. Dafür wurde ein Briefformular entwickelt (siehe Anlage 3). Einige Probanden wurden im Rahmen des klinischen Aufenthaltes auch persönlich befragt. Nach jedem Telefonat wurde die Einverständniserklärung (siehe Anlage 2) per Telefon im Auftrag unterschrieben und bei der schriftlichen Befragung selbständig unterschrieben.

Nach dem Interview wurden zu jedem Patienten die Endoskopiebefunde und Histologiebefunde ausgewertet und dem zweiten Teil des Fragebogens hinzugefügt

(Anlage 1). Fehlende Informationen konnten mit Hilfe der Krankenakten beschafft werden. Anschließend wurden die gesammelten Daten in die dafür erschaffene Excel-Tabelle eingefügt und teilweise vervollständigt.

Die Akquirierung der Patienten wurde beendet, nachdem die notwendige Anzahl der AKÖ-Patienten (Fallzahlberechnung) erreicht wurde.

2.7 Definition der Messinstrumente

2.7.1 Datenerhebung

Folgende Risikofaktoren werden untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- Vorliegen und Größe einer Hiatushernie
- Aktueller BMI und BMI im Alter von 40 Jahren. Patienten wurden nach Größe und Gewicht befragt, und entsprechend der BMI berechnet.
- Essgewohnheiten. Patienten wurden gefragt, zu welcher Tageszeit sie im allgemeinen die größte Mahlzeit des Tages im Alter von 40 Jahren einnahmen (morgens, mittags oder abends)
- Rauchen. Patienten wurden gefragt, ob sie je geraucht haben und wenn ja, wie viel und über welchen Zeitraum.
- Diabetes mellitus.
- Häufigkeit und Dauer von typischen Refluxsymptomen (Sodbrennen oder saures Aufstoßen).
- Länge des Barrett-Segmentes. Die Barrett-Länge und das Vorhandensein eines langen BÖ-Segmentes (Long-Segment-Barrett ≥ 3 cm)

Als mögliche Schutzfaktoren werden untersucht:

- Verzehr von Obst und Gemüse. Patienten wurden befragt, wie viele Portionen an Obst und Gemüse pro Tag im Alter von 40 Jahren gegessen haben. Eine Portion stelle die Menge dar, die in die hohle Hand des Patienten passt.

- *Helicobacter pylori*-Infektion. Das Vorhandensein einer *H. pylori* Infektion wurde angenommen, wenn diese entweder durch einen Histologiebefund belegt wurde, aus der Krankenakte hervorging, oder der Patient angab für eine *H. pylori* Infektion behandelt worden zu sein.
- Medikamente: Einnahme von Protonenpumpenhemmern, Acetylsalicylsäure sowie weitere entzündungshemmende Medikamente (Nicht steroidale Antirheumatika) und Cholinesterasehemmer. Die Medikamentenanamnese bezog sich bei Patienten mit AKÖ/HGD auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung, bei den Kontrollpatienten auf den Zeitpunkt der Befragung.

2.7.2 Beschreibung des Fragebogens

Der Fragebogen beinhaltet die Einverständniserklärung, die die Zustimmung des Teilnehmers erforderte, sodass dessen Angaben anonym verwendet werden konnten.

Wie in Anlage 1 bereits dargestellt, wurde der Studienteilnehmer zuerst einer Gruppe entsprechend seiner Diagnose zugeordnet. Das Datum, an dem das Interview stattfand, das Geburtsdatum und die Initialen des Befragten wurden ebenfalls festgehalten. Zuerst wurden Größe und Gewicht des Teilnehmers erfragt, dann das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und die Rauchgewohnheiten geklärt. Es wurde einer Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgegangen und die ASA-Klasse anhand der Angaben und Leistungseinschränkungen des Patienten eingeschätzt.

Es folgte eine Anamnese des Gewichtes und des Verzehrs von frischem Obst und Gemüse im Lebensalter von 40 Jahren. Zudem wurde noch der Zeitpunkt der Hauptmahlzeit des Tages in diesem Lebensalter erfasst.

Das Vorhandensein von Reflux-Symptomen wurde hinterfragt und dabei auf den Zeitraum und die Häufigkeit dieser Beschwerden eingegangen.

Zuletzt erfolgt die Medikamentenanamnese, wobei diese sich auf Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Rezeptor-Blockern, Acetylsalicylsäure, NSAID und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern beschränkte.

Die zweite Seite des Fragebogens wurde nur mit Hilfe des ÖGD-Befundes und dem histologischen Befund im Anschluss an das Interview vervollständigt, wobei hier auf das

Vorhandensein einer Hernie, die Länge und Ausdehnung des Barrett-Segmentes, den Nachweis von *Helicobacter pylori* und Dysplasien entnommen wurde.

2.8 Auswertung

Die Analyse der Daten wurden schrittweise durchgeführt:

1. Patientencharakteristika: Zunächst wurden Patientencharakteristika, ÖGD-Befunde, sowie Medikamentenanamnese für jede Gruppe beschrieben und verglichen.
2. Risikofaktoren für die Entwicklung des AKÖ, insgesamt: Die Analyse der Risikofaktoren lehnte sich an vorangegangene Studien an, die Risikofaktoren durch einen Vergleich zwischen AKÖ Patienten und der normalen Bevölkerung untersuchten. In unserer Studie verglichen wir daher zunächst die AKÖ Patienten mit der normalen Kontrollgruppe (kein GERD), um zu bestimmen, welche Faktoren insgesamt mit der Ausbildung eines AKÖ assoziiert sind.
3. Risikofaktoren für die Entwicklung des AKÖ, nach Übergangsstadien: Um die angenommenen Übergangsstadien in der Pathogenese des AKÖ (Normal – Refluxerkrankung – BÖ – Karzinom) widerzuspiegeln, wurde dann schrittweise Gruppen aufeinanderfolgender Stadien verglichen:
 - a. Patienten ohne Refluxerkrankung und Patienten mit einer Refluxerkrankung
 - b. Patienten mit einer Refluxerkrankung und BÖ-Patienten.
 - c. Patienten mit einem BÖ und AKÖ-Patienten.

Statistische Tests wurden mit der Software Stata 11.0 (StataCORP LP, Texas) durchgeführt. Für den beschreibenden Vergleich zwischen den Gruppen (1. Schritt) wurden kontinuierliche und normalverteilte Variablen mit dem Student t-Test, und kontinuierliche und nicht normalverteilte Variablen, mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Proportionen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder bei geringer Fallzahl (<7) mit dem Fischer-Exact Test verglichen.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Risiko- oder Schutzfaktoren und der Entstehung des AKÖ insgesamt (Schritt 2) und zwischen den einzelnen Stadien (Schritt 3) wurde als Odds Ratio (OR) berechnet und werden mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben. Dabei wird der Anteil der Patienten, die in der Fallgruppe den Risikofaktoren

ausgesetzt waren mit dem Anteil der Patienten, die in der Kontrollgruppe den Risikofaktoren ausgesetzt waren, verglichen. Eine OR von 2 wurde als klinisch bedeutend angesehen.

Tabelle 2: Beispiel zur Berechnung einer Odds Ratio (OR) zur Untersuchung eines Risikofaktors in der Fallgruppe (AKÖ) und der Kontrollgruppe (z.B. Patienten ohne Refluxerkrankung)

Patienten	N mit Risikofaktor	N ohne Risikofaktor
AKÖ, n	A	B
Kontrollgruppe, n	C	D

$$\text{Odds-Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Um für einen eventuellen Einfluss der Risikofaktoren untereinander zu kontrollieren, wurde eine schrittweise multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das Regressionsmodell wurde basierend auf dem Vergleich zwischen der AKÖ Gruppe und der Gruppe ohne GERD entwickelt. Eingeschlossen in das Modell wurde ein vorausgewähltes Set aus Variablen (Alter, Geschlecht, BMI im Alter von 40 Jahren und Rauchen). Zusätzliche Variablen wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht. Nur Variablen, die in der univariablen Untersuchung eine Signifikanz von mindestens 0,10 zeigten, wurden in das Regressionsmodell eingeschlossen. Kontinuierliche Variablen wurden zusätzlich in Quartile (Alter, BMI) oder Terzile (Refluxsymptomdauer) kategorisiert, um einen möglichen Dosis-Wirkungs-Effekt zu untersuchen.

Fallzahlberechnung

Auf der Grundlage vorangegangener Studien wurde angenommen, dass 50-70% der Fallpatienten und 20-40% der Kontrollpatienten einem jeweiligen Risikofaktor ausgesetzt sind^{231,232,233,73,234,241}. Wir erwarteten, dass häufige Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Hiatus Hernie) schrittweise zwischen den vier Gruppen (kein GERD – GERD – BÖ – AKÖ) um 25% anwachsen. Es wurde ein Beta von 0,20 (Power von 0,80) und ein Alpha von 0,05 angenommen. Mit diesen Annahmen, mussten mindestens 75 Patienten mit AKÖ als Fallpatienten eingeschlossen werden. Weiterhin planten wir für jeden Fallpatienten 2 Kontrollpatienten in jeder Gruppe einzuschließen (AKÖ : BO : GERD : kein GERD = 1 : 2 : 2 : 2). Das Ziel war es daher mindestens 150 Patienten in jede Kontrollgruppe einzuschließen.

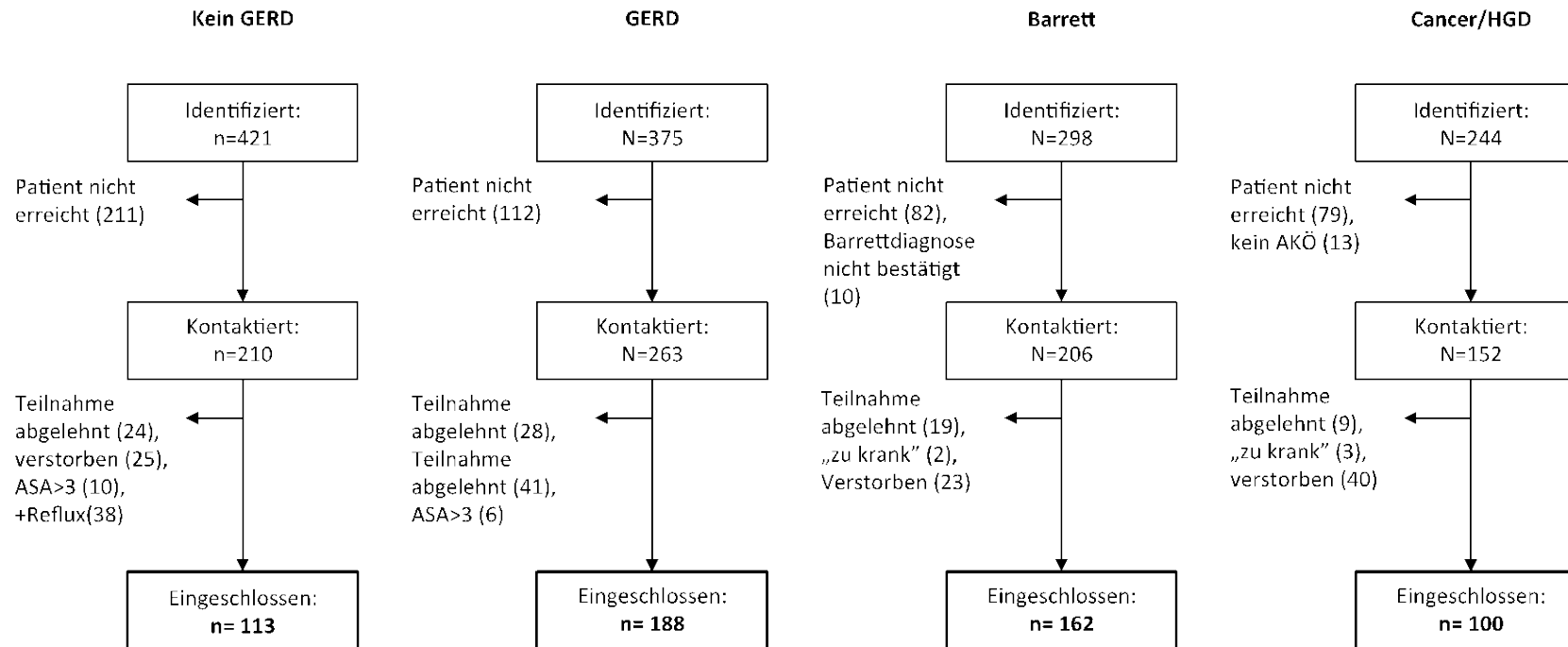
3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Patientenverteilung

Von insgesamt 1338 in Frage kommenden Patienten wurden 563 (42,1%) Patienten mit den Diagnosen Adenokarzinom des Ösophagus (AKÖ), Barrett-Ösophagus, GERD oder ohne die genannten Diagnosen aus drei medizinischen Zentren der Charité (CVK, CCM, CBF) in die Studie mit einbezogen (Abb. 7).

Abbildung 7: Flussdiagramm, Einschluss der Studienteilnehmer



Fallgruppe – Patienten mit AKÖ oder HGD:

Von insgesamt 244 potentiellen Studienteilnehmern für die Fallgruppe, hatten 13 Patienten (5%) einen anderen Ösophagustumor, ein Cardiakarzinom oder ein Magenkarzinom. 79 Patienten (32%) konnten nicht erreicht werden, und 40 Patienten (16%) waren zum Zeitpunkt des Kontaktes bereits verstorben. Nach Ausschluss weiterer Patienten, die die Teilnahme verneinten oder „zu krank“ waren (5%), wurden 100 Patienten (41%) für die AKÖ/HGD Gruppe eingeschlossen, 75 Patienten mit einem AKÖ und 25 Patienten mit HGD.

Kontrollgruppe – Barrett:

Von 298 potentiellen Barrett-Patienten, wurde die Barrett-Diagnose bei 10 (3%) nicht bestätigt, 82 (28%) konnten nicht erreicht werden, 19 (6%) lehnten eine Teilnahme ab, 2 (1%) fühlten sich zu krank zur Teilnahme und 23 (8%) waren verstorben. Schließlich wurden 188 Patienten mit nachweisbarem BÖ in die Studie eingeschlossen.

Kontrollgruppe – GERD:

375 Patienten wurden über die endoskopische Datenbank identifiziert, um 150 GERD Patienten (40%) einzuschließen. 112 (30%) waren nicht erreichbar, 28 (7%) lehnten eine Teilnahme ab, 41 (11%) waren zum Zeitpunkt der Befragung verstorben und 6 (2%) waren zu krank (ASA>3). Weiterhin wurden 38 Patienten aus der Kontrollgruppe ohne GERD (siehe unten) dieser Gruppe zugeordnet. Insgesamt wurden daher 188 Patienten in die GERD Kontrollgruppe eingeschlossen.

Kontrollgruppe – Kein GERD:

Insgesamt wurden 421 Patienten durch die endoskopische Datenbank identifiziert, um zunächst 151 Teilnehmer ohne Refluxerkrankung einzuschließen. Etwa die Hälfte der Kandidaten (n=211) konnte nicht erreicht werden, 24 (6%) lehnten eine Studienteilnahme ab, 25 Patienten (6%) waren zum Zeitpunkt der Befragung verstorben und 10 (2%) zu krank für ein Interview (ASA>3). Von den übrigen 151 Patienten, gaben 38 Patienten jedoch regelmäßige Refluxsymptome an oder hatten während der ÖGD eine Refluxösophagitis.

Diese Patienten wurden deshalb nachträglich der GERD-Kontrollgruppe zugeordnet, und 113 Patienten (27%) verblieben schließlich zur Auswertung in der Kontrollgruppe ohne GERD.

3.1.2 Anzahl der Studienteilnehmer in den Fall- und Kontrollgruppen

Tabelle 3: Anzahl der Studienteilnehmer

Diagnose	Anzahl der Studienteilnehmer
Insgesamt	563
AKÖ / HGD	100 (17,8%)
Barrett	162 (28,8%)
GERD	188 (33,4%)
Kein GERD	113 (20,1%)

3.2 Patientencharakteristik

Die Details über die Charakteristik der Studienteilnehmer, Endoskopische Ergebnisse und Medikation sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Alle Teilnehmer waren hellhäutige Europäer.

Tabelle 4: Charakteristika der Studienteilnehmer

Variable	Messwerte	Kein GERD (1)	GERD (2)	BÖ (3)	AKÖ/HGD (4)	P (1 vs. 2)	P (2 vs. 3)	P (3 vs. 4)
Teilnehmer, n		113	188	162	100			
Alter (Standardabweichung)	Durchschnitt	62,3 (10,1)	61,0 (9,4)	63,4 (11,4)	64,7 (9,7)	0,256	0,038	0,336
Geschlecht	% Durchschnitt	51,3	48,9	71,6	87,0	0,668	<0,001	0,004
Rauchen	% jemals	60,0	63,8	64,4	83,8	0,630	0,916	0,001
Diabetes mellitus	% Präsenz	15,9	20,2	16,7	17,0	0,355	0,395	0,944
BMI	Durchschnitt	25,2 (5,2)	26,3 (5,3)	27,1 (3,9)	25,5 (4,6)	0,077	0,097	0,002
BMI mit 40 Jahren	Durchschnitt	24,7 (4,2)	24,8 (3,9)	25,9 (4,2)	26,3 (3,6)	0,842	0,008	0,490
Frucht und Gemüseverzehr	Durchschnitt n Verzehr / Tag	2,2 (1,0)	2,2 (1,0)	1,9 (0,9)	1,7 (0,8)	0,742	0,012	0,045
Zeit der größten Mahlzeit	% abends	50,4	43,1	47,5	52,5	0,215	0,409	0,432
Sodbrennen Häufigkeit	%mittel & schwer (≥3/Woche)	0	45,2	45,1	57,6	<0,001	0,977	0,050
Sodbrennen Dauer	Durchschnitt	n.a.	10,7 (9,9)	17,3 (14,0)	20,0 (14,0)	n.a.	<0,001	0,124
<i>Endoskopie</i>								
Hiatus Hernie	% Präsenz	24,8	53,7	75,8	63,9	<0,001	<0,001	0,062
Länge des Barrett- Segments#	Durchschnitt	n.a.	n.a.	3,2 (2,9)	5,1 (3,9)*	n.a.	n.a.	<0,001
	% Long Segment	n.a.	n.a.	42,7	65,8	n.a.	n.a.	0,001
Helicobacter pylori**	% Präsenz	69,6	70,4	46,9	54,8	0,918	0,001	0,441
<i>Medikamente***</i>								
PPI	% regelmäßige Einnahme	38,9	63,3	77,8	60,9	<0,001	0,003	<0,001
ASA	% Einnahme	46,0	46,3	51,2	44,7	0,965	0,355	0,312
NSAID	% Einnahme	31,9	34,0	38,9	34,0	0,152	0,884	0,634
Statine	% Einnahme	25,7	23,9	31,5	25,0	0,736	0,115	0,261

GERD Gastroösophageale Refluxerkrankung, BÖ Barrett Ösophagus, HGD High grade Dysplasie, AKÖ Adenokarzinom des Ösophagus

*für Karzinompatienten: die Barrett-Länge wurde dokumentiert, wenn das Barrett-Segment sichtbar war. Die Daten sind bei 75% verfügbar.

**Patienten wurden als H. pylori positiv kategorisiert, wenn entweder die Biopsie eine Infektion zeigte oder die Patienten eine persönliche H. pylori Krankengeschichte hatten

***vor der AKÖ/HGD Diagnose; #Information verfügbar bei 157 Barrett-Patienten und 76 AKÖ/HGD Patienten

3.2.1 Geschlecht

63% aller Studienteilnehmer waren Männer und 37% Frauen.

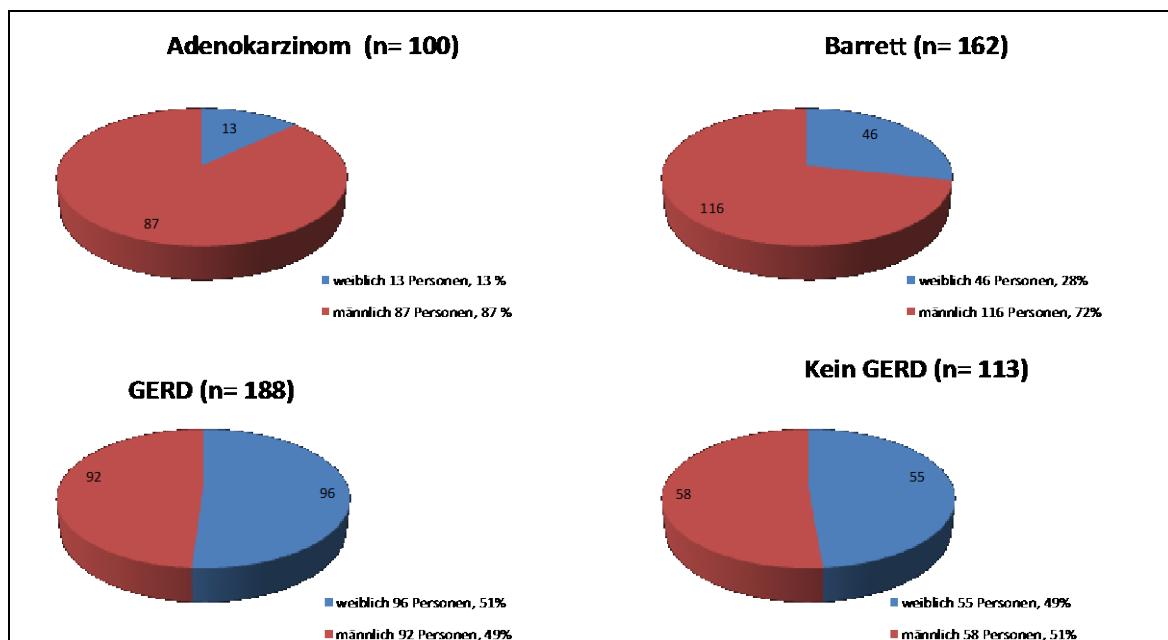
Fall-Patienten: Von den 100 befragten AKÖ-Patienten / HGD waren 13 (13%) weiblich und 87 (87%) männlich. Sie waren im Durchschnitt 64,7 Jahre alt.

Barrett-Patienten: Unter den 162 Barrett-Patienten waren 46 (28,4%) weiblich und 116 (71,6%) männlich. Sie waren im Durchschnitt 63,4 Jahre alt.

GERD: Bei den 188 GERD-Patienten waren 96 (51,1%) weiblich und 92 (48,9%) männlich. Sie waren im Durchschnitt 61,0 Jahre alt.

Kein GERD: In der dritten Kontrollgruppe (n = 113) gab es 55 weibliche Teilnehmer (48,7%) und 58 männliche Teilnehmer (51,3%). Sie waren im Durchschnitt 62,3 Jahre.

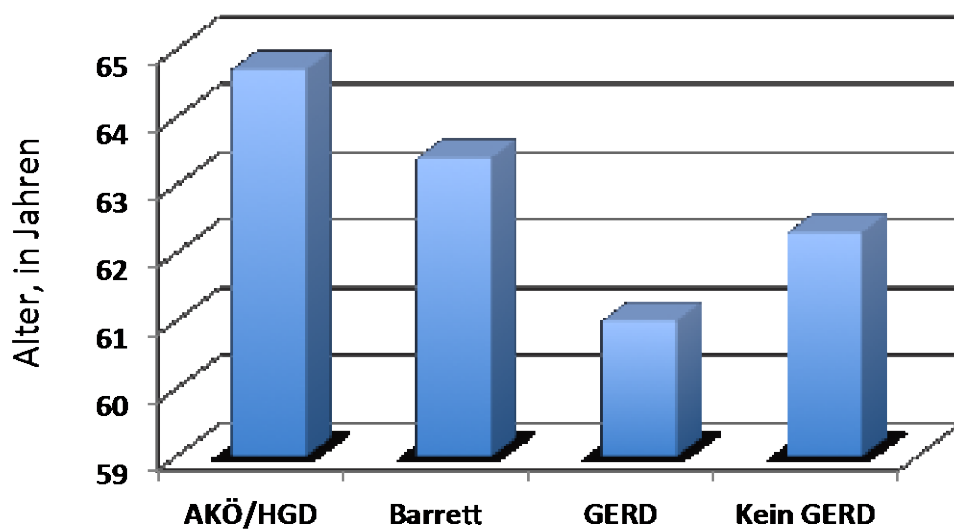
Abbildung 8: Geschlechtsvergleich



3.2.2 Alter

Das Durchschnittsalter aller Studienteilnehmer war 64 Jahre (Abb. 9). AKÖ-Patienten waren nichtsignifikant älter als BÖ-Patienten (65 und 63 Jahre). Ähnlich bestand kein Altersunterschied zwischen den Patienten mit und ohne GERD (61 und 62 Jahre). Allerdings waren BÖ-Patienten signifikant älter als GERD Patienten (63 und 61 Jahre, $p=0,038$).

Abbildung 9: Altersvergleich

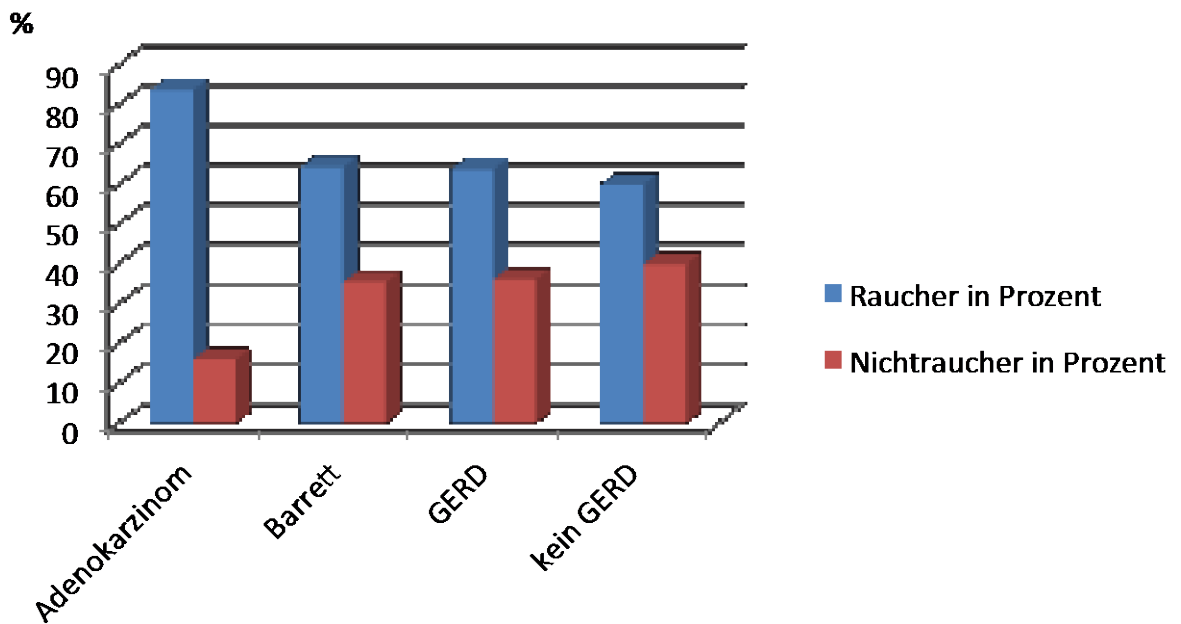


3.2.3 Diagramme

Tabak

Es zeigte sich deutlich, dass die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom im Vergleich zu den Kontrollgruppen mehr geraucht hatte (83,8% AKÖ/HGD, 64,4% Barrett, 63,8% GERD und 60% kein GERD). Ein signifikanter Unterschied bestand nur zwischen den AKÖ- und BÖ-Patienten ($p<0,001$).

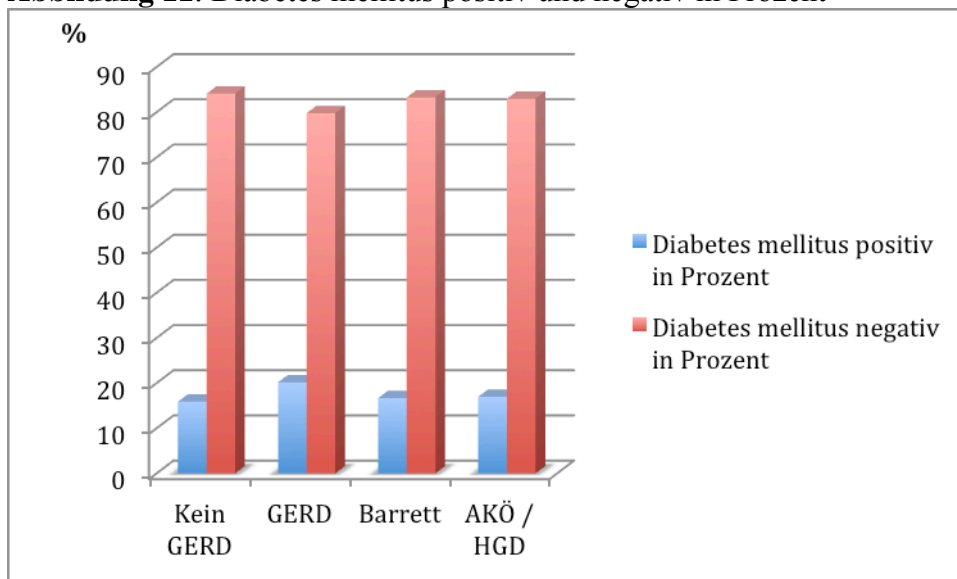
Abbildung 10: Raucher und Nichtraucher in Prozent



Diabetes mellitus

Der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus war in allen Gruppen ähnlich (17% AKÖ/HGD, 16,7% Barrett, 20,2% GERD und 15,9% kein GERD).

Abbildung 11: Diabetes mellitus positiv und negativ in Prozent



Body Mass Index

Der BMI zum Befragungszeitpunkt (Abb.11) wurde für die meisten Patienten mit AKÖ nach der Diagnosestellung ermittelt. Es überraschte daher nicht, dass der BMI in der AKÖ-Gruppe mit 25,2 signifikant geringer war als bei BÖ-Patienten mit einem BMI von 27,1 ($p < 0,001$). Ansonsten war der BMI zwischen BÖ und GERD (26,3) und ohne GERD (25,2) nicht signifikant verschieden.

Wenn die Patienten nach Gewicht im Alter von 40 Jahren befragt wurden (Abb. 12), zeigte sich ein anderes Verhältnis. Der höchste BMI (26,3) wurde in der AKÖ-Gruppe gemessen, gefolgt von 25,9 bei den Barrett-Patienten, 24,8 bei den Refluxpatienten und 24,7 in der Kontrollgruppe ohne GERD.

Abbildung 12: Mittelwert Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der Befragung

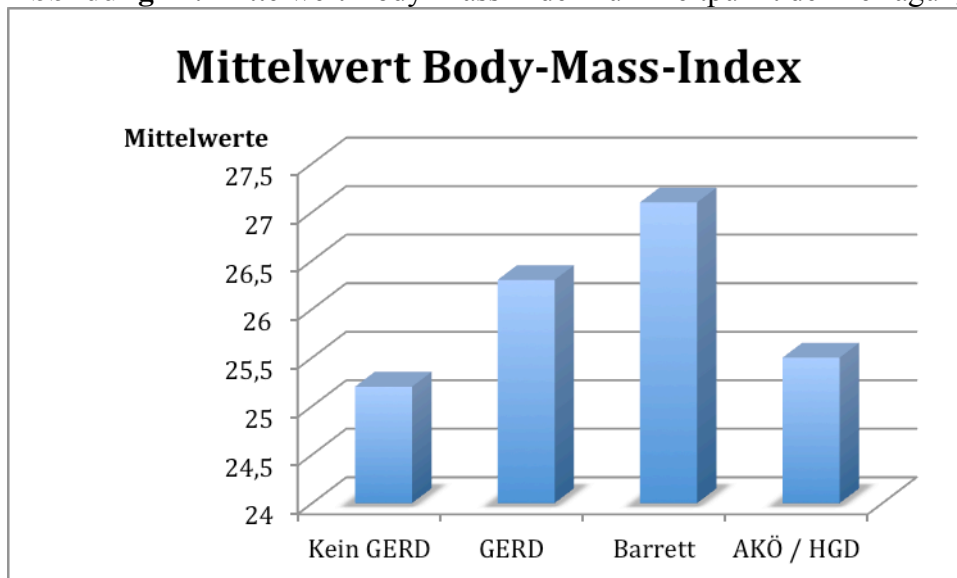
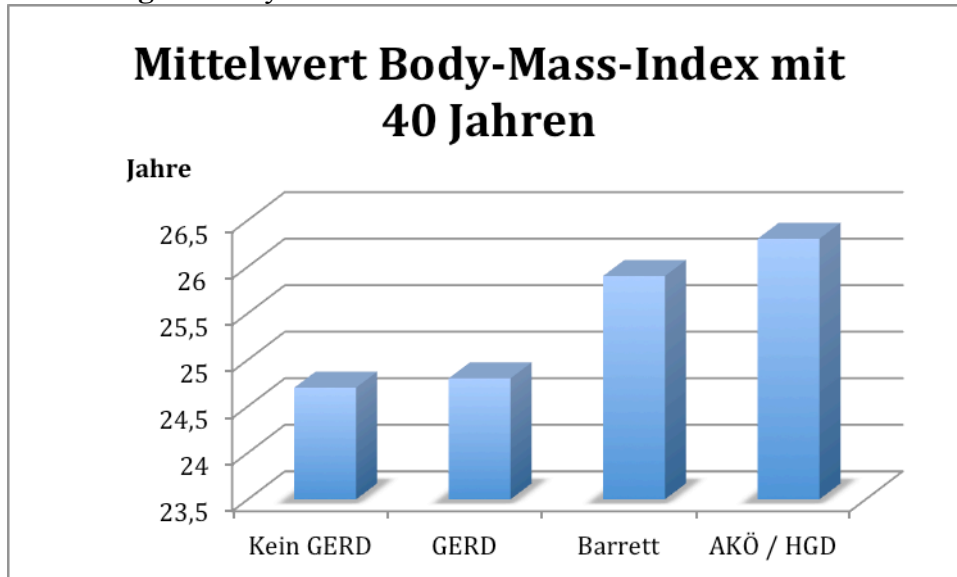


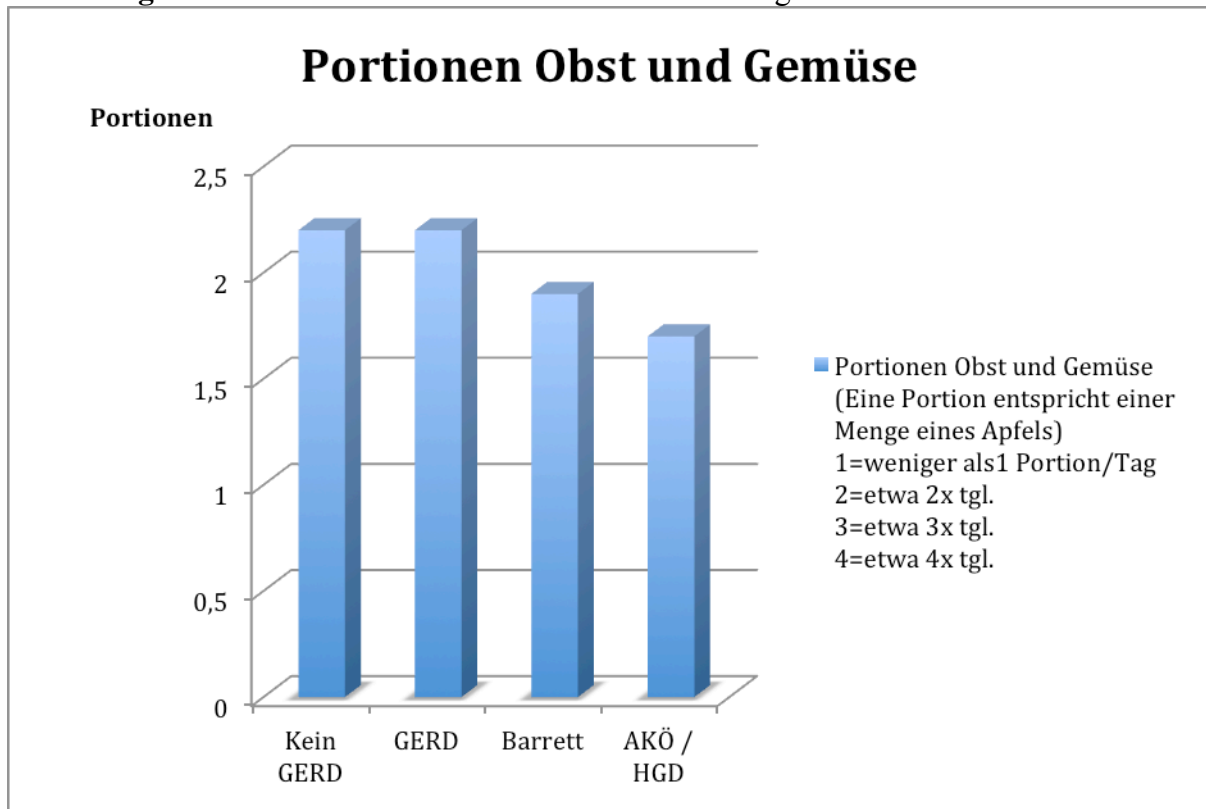
Abbildung 13: Body-Mass-Index im Alter von 40 Jahren



Obst und Gemüse

Patienten mit AKÖ aßen im Alter von 40 Jahren täglich weniger Portionen an Obst und Gemüse als BÖ-Patienten ($p=0,045$), und BÖ-Patienten weniger als GERD Patienten ($p=0,008$) (1,7 AKÖ/HGD, 1,9 Barrett, 2,2 GERD und 2,2 ohne GERD).

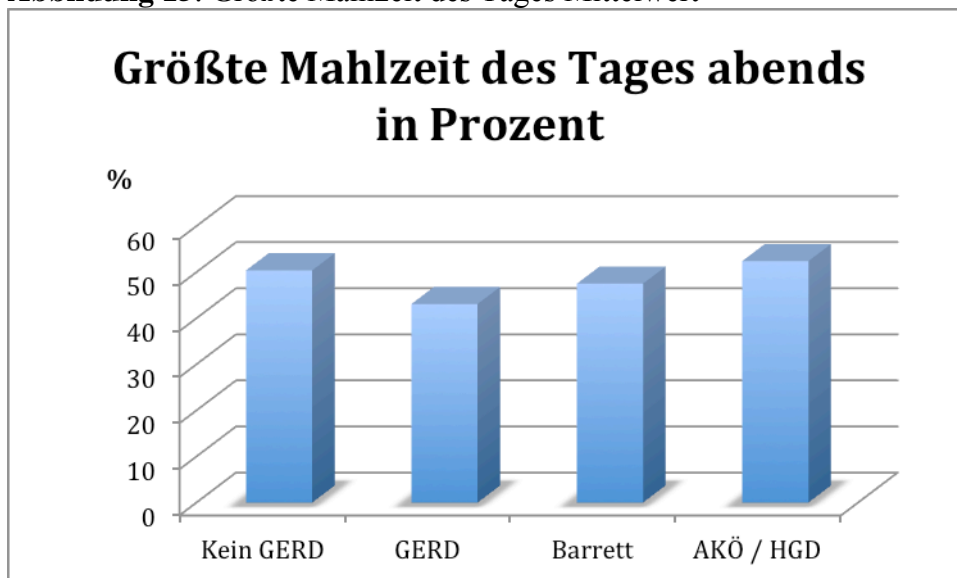
Abbildung 14: Anteil an Obst und Gemüse in der Ernährung



Größte Mahlzeit des Tages am Abend

In allen Gruppen wurde die größte Mahlzeit des Tages zu gleichen Anteilen entweder mittags (47,1%) oder abends (47,5%) eingenommen. 5,6% gaben an, am Morgen die größte Mahlzeit des Tages einzunehmen. Da eine späte Mahlzeit vor der Nachtruhe zu erhöhtem Reflux führen kann, wurde verglichen, ob sich die Gruppen hinsichtlich der Abendmahlzeit unterschieden. Jedoch wurde kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Lediglich GERD-Patienten schienen ihre Hauptmahlzeit etwas häufiger vor dem Abend, während AKÖ-Patienten mehr dazu tendierten ihre Hauptmahlzeit am Abend einzunehmen (52,2 AKÖ, 47,5% Barrett, 43,1% GERD, kein GERD 50,4%).

Abbildung 15: Größte Mahlzeit des Tages Mittelwert



Refluxsymptomatik

Karzinompatienten klagten über typische Refluxsymptome weit häufiger, als Patienten in den Kontrollgruppen. 57,6% der AKÖ-Patienten gaben Refluxsymptome an 3 oder mehr Tagen pro Woche an, während 45,1% der BÖ-Patienten und 45,2% der GERD Patienten an mindestens 3 Tagen pro Woche symptomatisch waren.

Die Dauer der Symptome war mit durchschnittlich 20 Jahren bei den AKÖ Patienten am längsten, gefolgt von den BÖ-Patienten mit 17,3 Jahren und den GERD Patienten mit 10,7 Jahren.

Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Refluxbeschwerden an mindestens 3 Tagen pro Woche

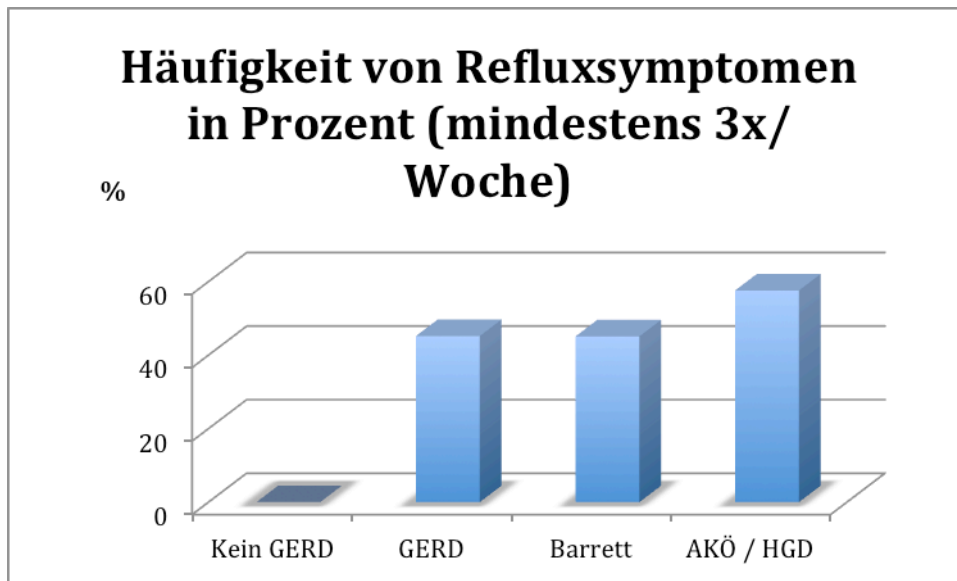
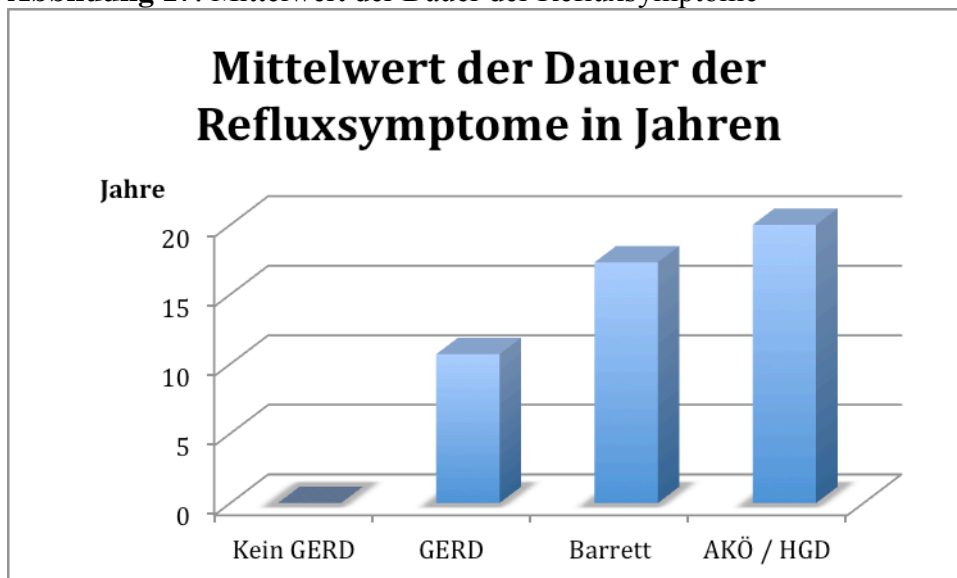


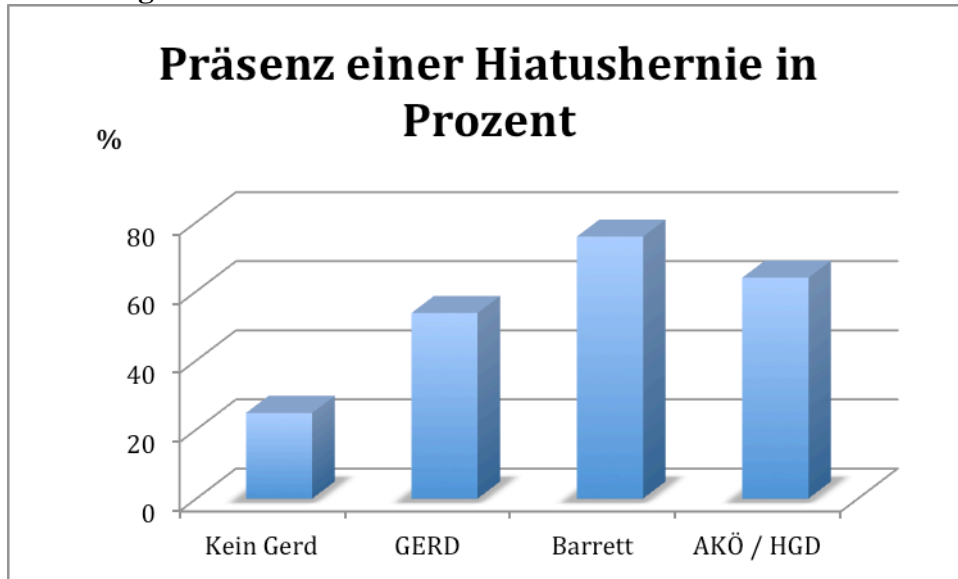
Abbildung 17: Mittelwert der Dauer der Refluxsymptome



Präsenz einer Hiatushernie

Eine Hiatushernie war bei 63% AKÖ-Patienten vorhanden, während bei den BÖ-Kontrollen sogar in 75,8% eine Hiatushernie nachweisbar war ($p=0,062$). Die Patienten mit BÖ hatten signifikant häufiger eine Hiatushernie als Refluxpatienten (53,7%, $p<0,001$), und Refluxpatienten häufiger als Patienten ohne Reflux (24,8, $p<0,001$).

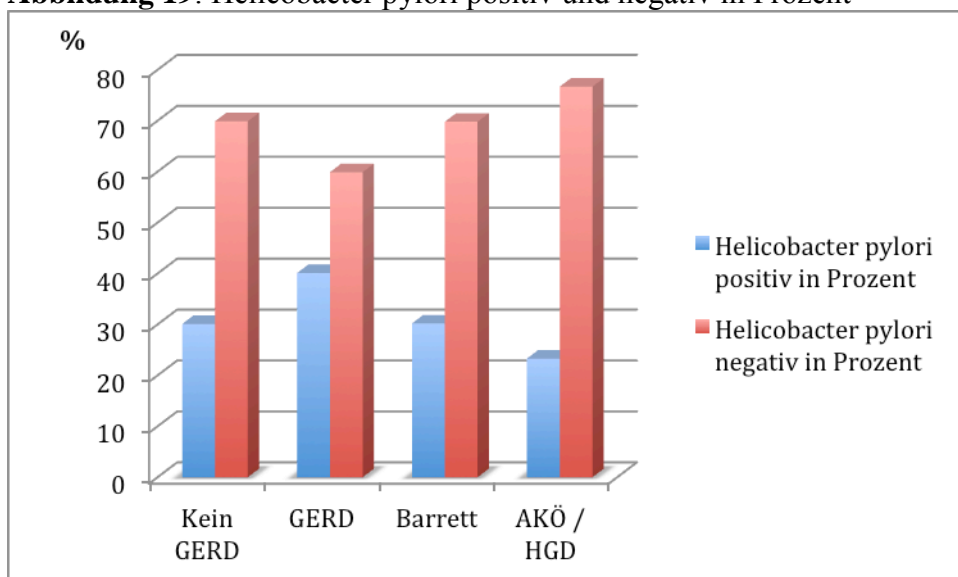
Abbildung 18: Präsenz einer Hiatushernie in Prozent



Helicobacter pylori

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* zeigte sich bei 23,3% der Karzinompatienten, und etwas häufiger bei 30,2% der Barrett-Patienten, bei 40,1% der Refluxpatienten, und bei 30,8% der Patienten ohne GERD, wobei keine der Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant waren.

Abbildung 19: *Helicobacter pylori* positiv und negativ in Prozent



Barrett-Länge

Die mittlere Barrett-Länge war bei Patienten mit AKÖ/HGD signifikant größer (5,1cm) als bei BÖ-Patienten (3,2cm, $p < 0,001$). Entsprechend wurde ein langes (≥ 3 cm) Barrett-Segment auch häufiger bei AKÖ/HGD-Patienten (65,8%) als bei BÖ-Patienten nachgewiesen (42,7%, $p = 0,001$).

Abbildung 20: Mittlere Barrett-Länge bei Patienten mit einem BÖ und Patienten mit AKÖ/HGD.

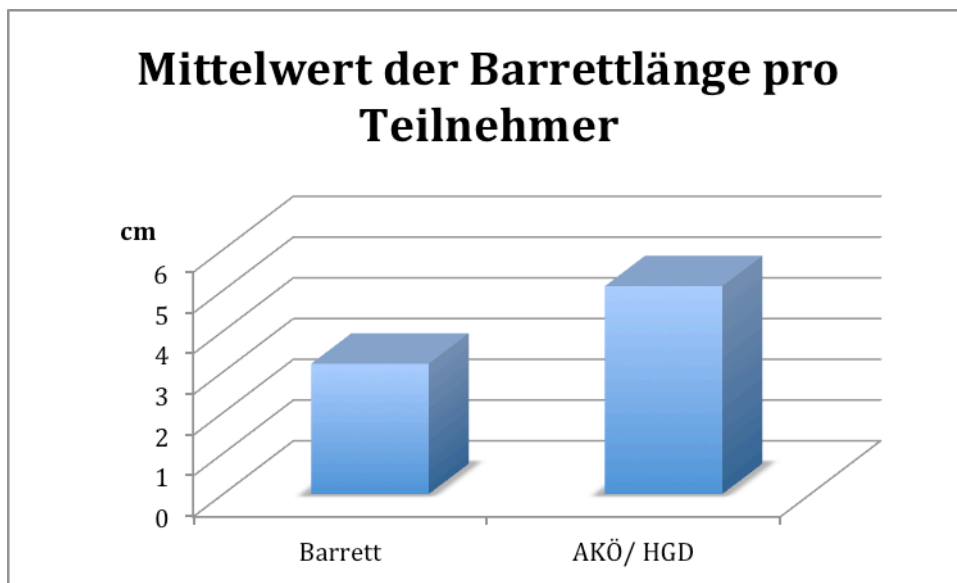
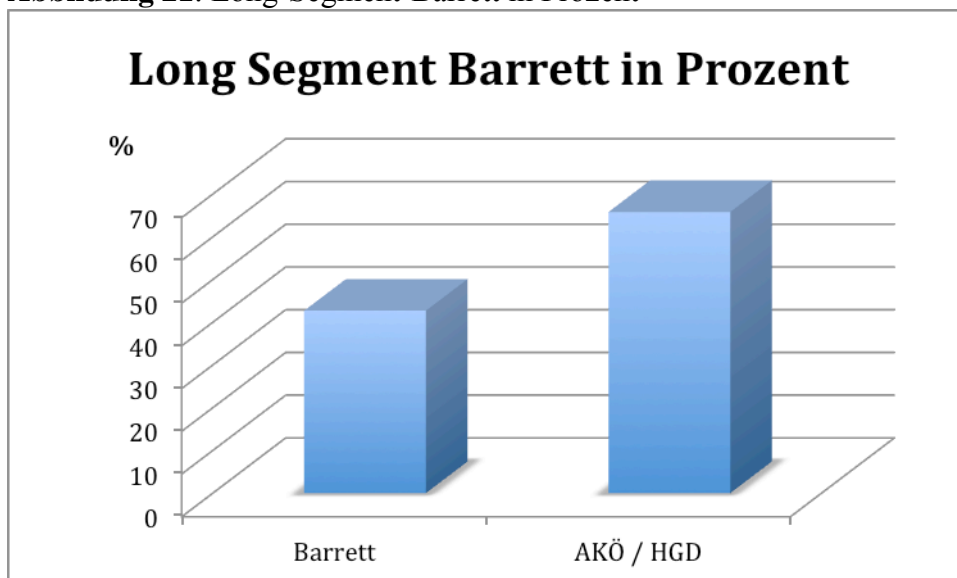


Abbildung 21: Long-Segment-Barrett in Prozent



Medikamente

Protonenpumpeninhibitoren (PPI): Eine Therapie mit PPI wurde weniger häufig bei Patienten mit AKÖ/HGD festgestellt (60,9%) als bei Patienten in der Barrett-Gruppe (77,8%, $p < 0,001$). Barrett-Patienten nahmen auch häufiger PPI ein als Patienten in der GERD-Gruppe (63,3%, $p = 0,003$). Interessanterweise gaben 38,9% in der Gruppe ohne GERD an, PPI für andere Symptome einzunehmen.

Barrett-Patienten gaben auch eine längere Dauer für die PPI-Einnahme an, als Patienten in den anderen Gruppen (AKÖ/HGD 5,9 Jahre, BÖ 6,4 Jahre, GERD 3,9 Jahre, ohne GERD 3,1 Jahre).

Abbildung 22: Regelmäßige Einnahme von Protonenpumpenhemmern in Prozent

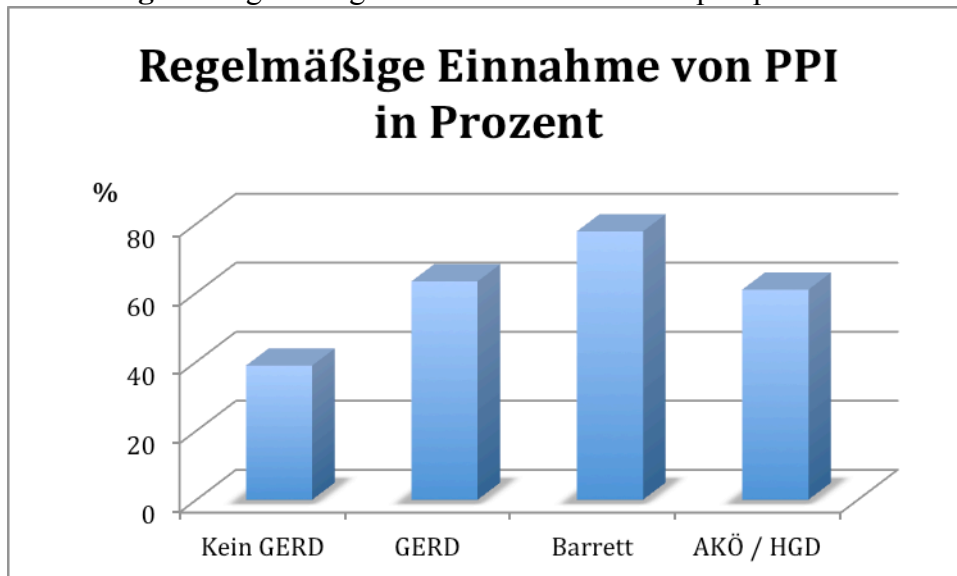
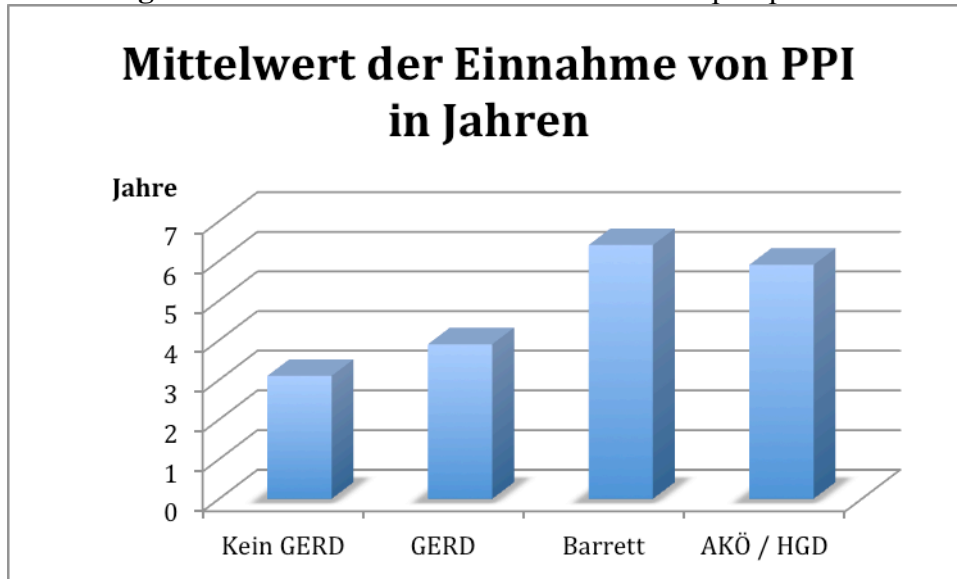


Abbildung 23: Mittelwert der Einnahme von Protonenpumpenhemmern in Jahren



Acetylsalicylsäure (ASS): 44,7% der Befragten mit einem Adenokarzinom in der Speiseröhre gaben eine (gelegentliche und regelmäßige) Einnahme von ASS an. Bei den Befragten mit BÖ gaben sogar mehr als die Hälfte (51,2%) eine ASS Einnahme an, (GERD: 46,3%, kein GERD: 46%).

Der Zeitraum, über die ASS eingenommen wurde, war bei den Fallpatienten mit 6,3 Jahren länger als in den Kontrollgruppen (BÖ 5,7 Jahre, GERD 3,0 Jahre, ohne GERD 3,7 Jahre).

Abbildung 24: Einnahme von Acetylsalicylsäure in Prozent

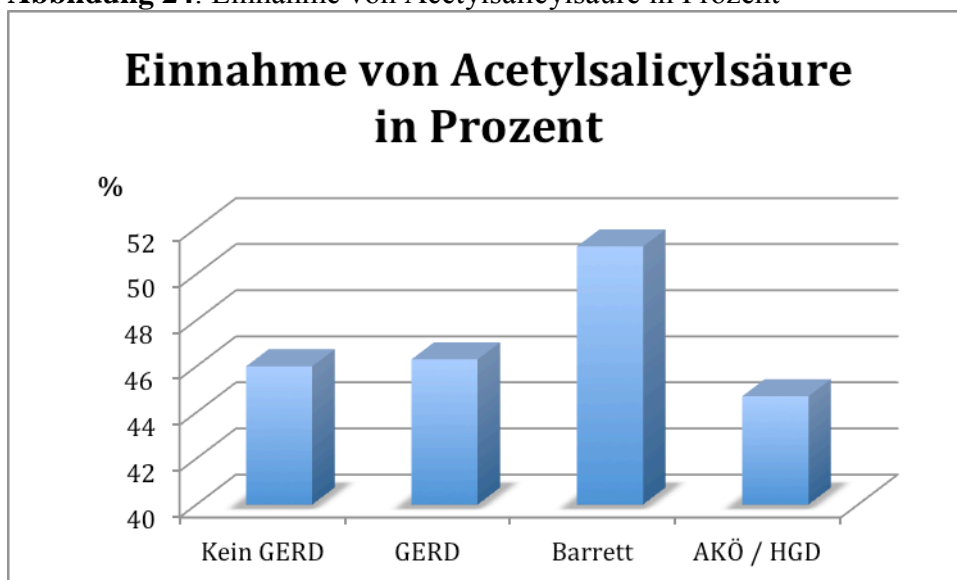
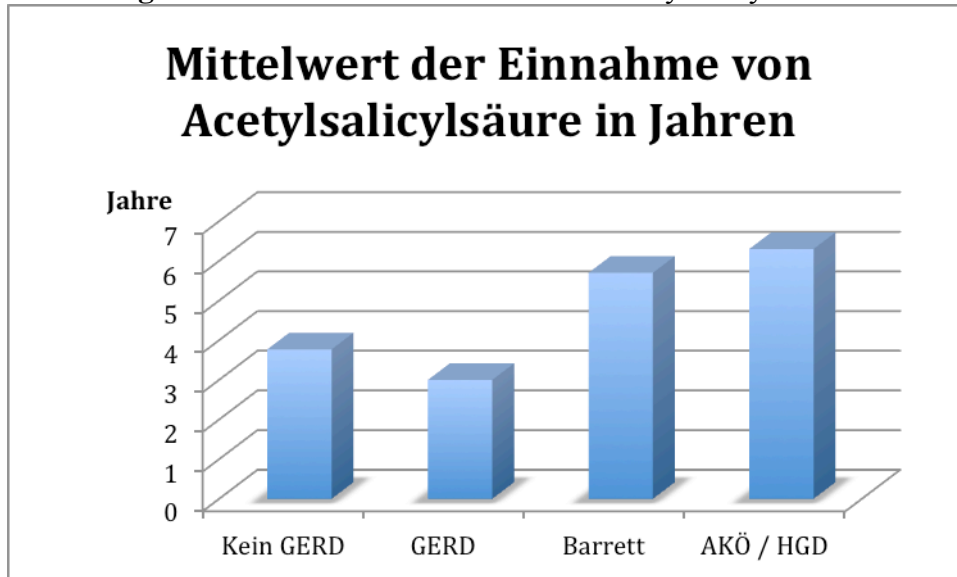


Abbildung 25: Mittelwert der Einnahme von Acetylsalicylsäure in Jahren



Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID): NSAIDs wurde von Patienten in allen Gruppen ähnlich häufig eingenommen (AKÖ/HGD 34%, BÖ 38,9%, GERD 34%, kein GERD 31,9%), wobei Karzinom/HGD-Patienten NSAID über einen längeren Zeitraum einnahmen als Patienten in den übrigen Gruppen (AKÖ/HGD 3,2 Jahre, BÖ 2,3 Jahre, GERD 1,5 Jahre, kein GERD 1,0 Jahre).

Abbildung 26: Einnahme von NSAID in Prozent

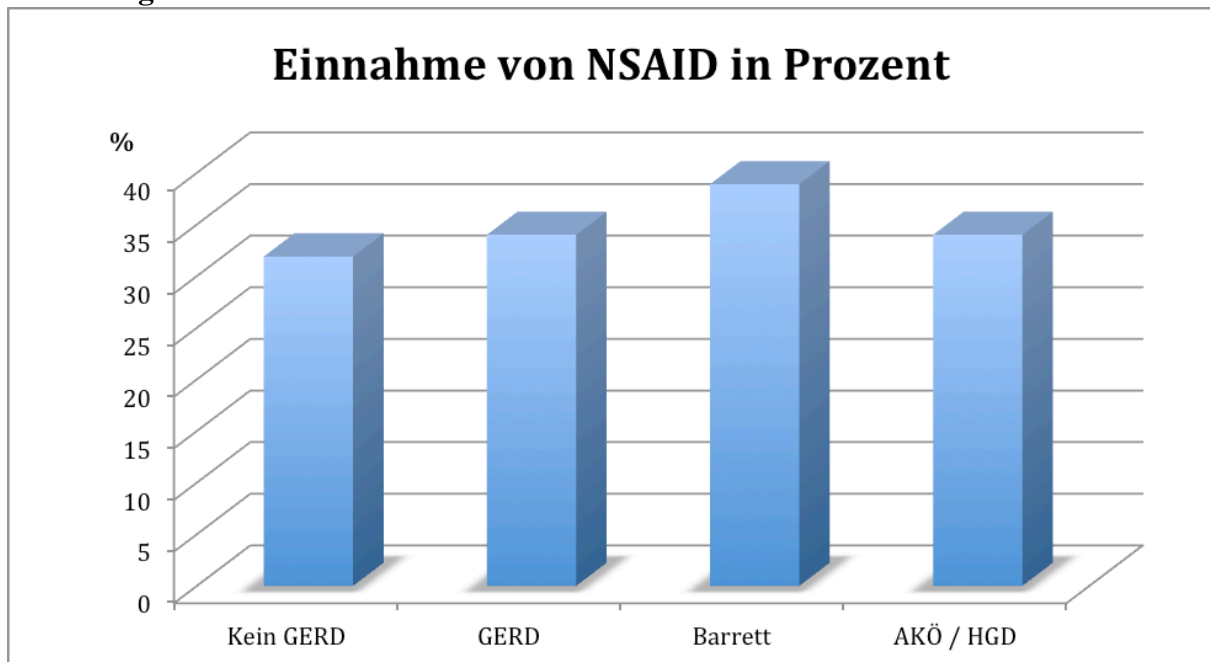
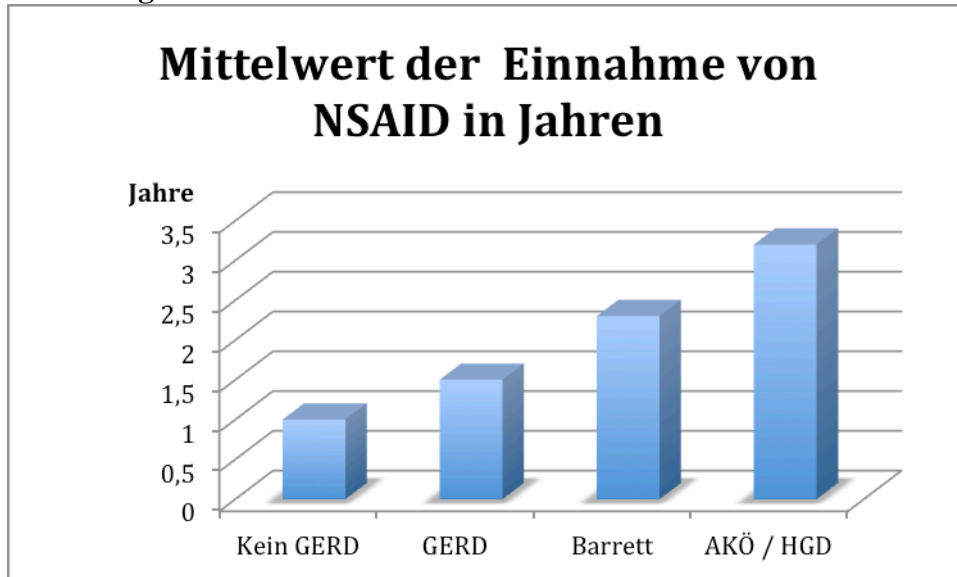


Abbildung 27: Mittelwert der Einnahme von NSAID in Jahren



Statine: Ein Einsatz von Statinen war unter den Gruppen nicht signifikant verschieden, schien am häufigsten bei BÖ-Patienten (AKÖ/HGD 25%, BÖ 31,5% GERD 23,9%, kein GERD 25,7%). AKÖ/HGD Patienten nahmen diese Medikamente über einen etwas längeren Zeitraum ein (2,8 Jahre, nicht signifikant), als Patienten in den Vergleichsgruppen (BÖ: 1,9 Jahre, GERD: 1,2, kein GERD: 1,1).

Abbildung 28: Einnahme von Statinen in Prozent

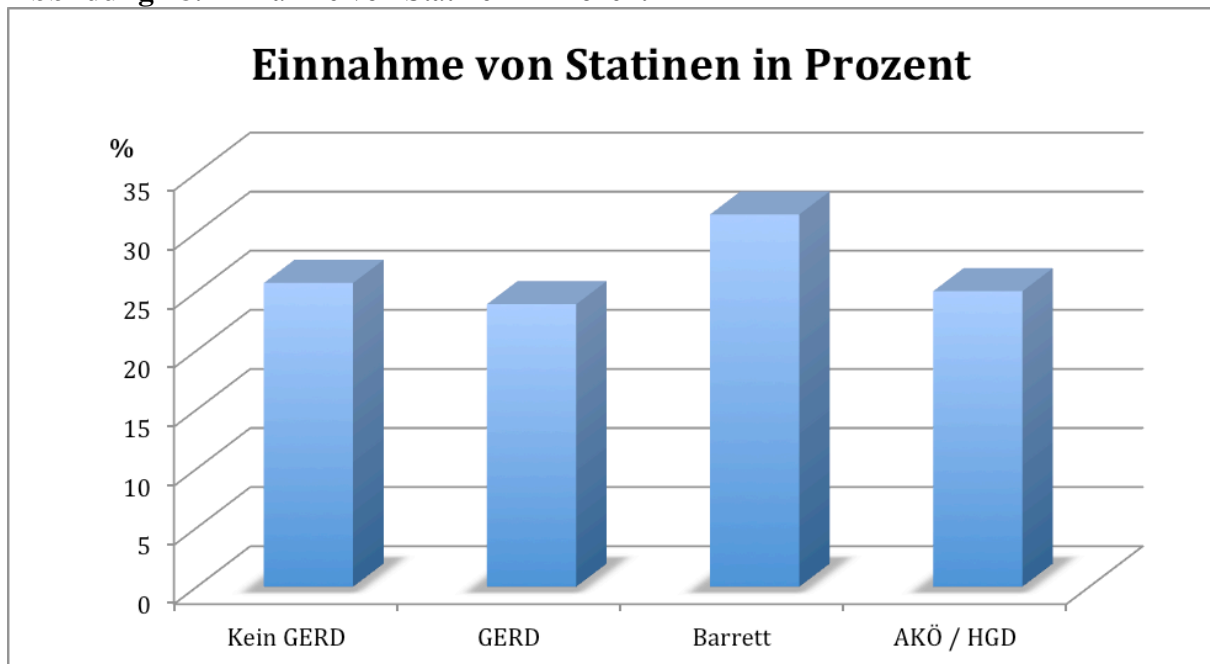
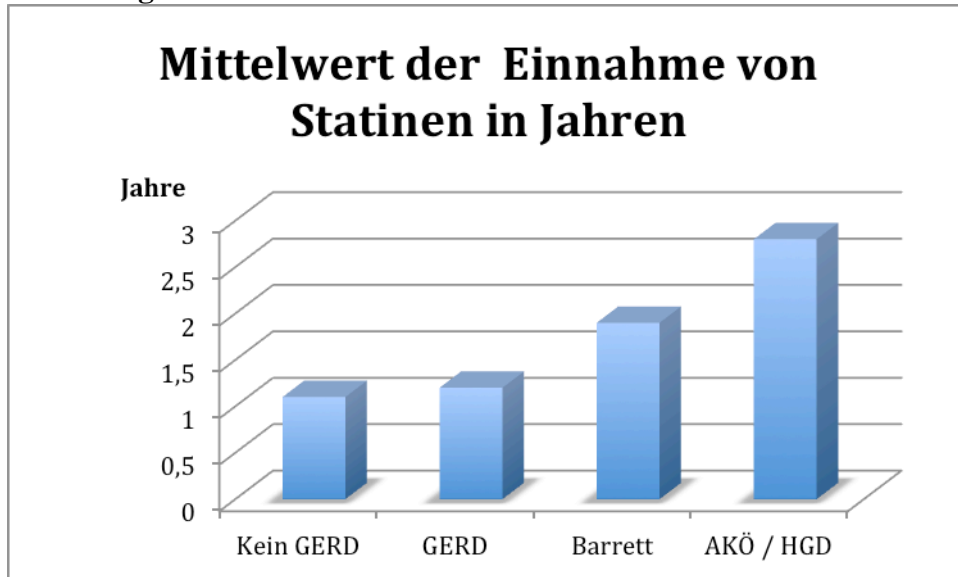


Abbildung 29: Mittelwert der Einnahme von Statinen in Jahren



3.3 Hauptergebnisse

3.3.1 Risikofaktoren für die Entwicklung des AKÖ allgemein

Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKÖ/HGD insgesamt verglichen mit Patienten ohne GERD. Risiken sind als Odds Ratios (OR) mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Die p-Werte zeigen die Signifikanz für den Trendtest. OR wurden in univariater und multivariater Regressionsanalyse, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Rauchen und BMI im Alter von 40 Jahren berechnet.

Variable	AKÖ/HGD vs. Kein GERD OR (95% CI) Univariate Analyse	AKÖ/HGD vs. Kein GERD OR (95% CI) Multivariate Analyse
Patientencharakteristik		
Alter	P=0,087	P=0,100
<55 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥55 < 65 Jahre	2,25 (1,01-5,01)	2,61 (1,08-6,35)
≥65 < 75 Jahre	1,85 (0,89-3,85)	2,36 (1,04-5,39)
≥75 Jahre	2,53 (1,04-6,19)	2,44 (0,91-6,54)
Männlich vs. weiblich	6,35 (3,18-12,64)	5,06 (2,46-10,43)
Raucher, jemals vs. niemals	3,31 (1,72-6,37)	2,32 (1,13-4,74)
Dauer des Rauchens, PPJ*:		
>0-10	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
10-30	0,68 (0,32-1,48)	0,52 (0,22-1,28)
>30	1,95 (0,85-4,46)	1,22 (0,47-3,17)
Diabetes mellitus, erkrankt vs. nicht erkrankt	1,08 (0,52-2,23)	0,94 (0,41-2,16)
BMI Alter von 40 Jahren:	P=0,004	P=0,034
<25	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥25 <30	2,31 (1,06-5,04)	2,30 (1,19-4,42)
≥30	4,53 (2,04-10,10)	1,21 (0,45-3,26)
Frucht/Gemüse: ≤1 Portion pro Tag	P=0,011	P=0,011
2 Portionen pro Tag	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
3 Portionen pro Tag	0,45 (0,24-0,83)	0,45 (0,23-0,89)
≥4 Portionen pro Tag	0,35 (0,14-0,89)	0,50 (0,17-1,50)
	0,19 (0,06-0,58)	0,25 (0,07-0,83)
Größte Mahlzeit abends vs. Tagsüber	1,09 (0,63-1,87)	0,88 (0,48-1,63)
Reflux Häufigkeit (AKÖ vs GERD)	P=0,314	P=0,228
<1 pro Woche	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
1-2 pro Woche	0,54 (0,25-1,16)	0,47 (0,20-1,13)
3-5 pro Woche	1,82 (0,89-3,68)	2,63 (1,15-5,98)
Täglich	1,10 (0,60-2,03)	1,10 (0,54-2,27)
Refluxdauer (AKÖ vs GERD):	P<0,001	P=0,001
<10 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥10-20 Jahre	3,98 (1,94-8,19)	3,06 (1,36-6,88)
≥20 Jahre	5,20 (2,63-10,28)	5,53 (2,53-12,12)
Endoskopie		
Hiatus Hernie, Vorkommen vs. keine Hernie	5,37 (2,82-10,22)	7,68 (3,54-16,65)
Hiatus Hernie	P<0,001	P<0,001
keine	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
Klein	3,08 (1,37-6,93)	6,49 (2,33-18,03)
Groß	8,92 (3,93-20,22)	8,64 (3,46-21,58)
Helicobacter pylori, ja vs nein	0,68 (0,34-1,34)	0,50 (0,23-1,09)

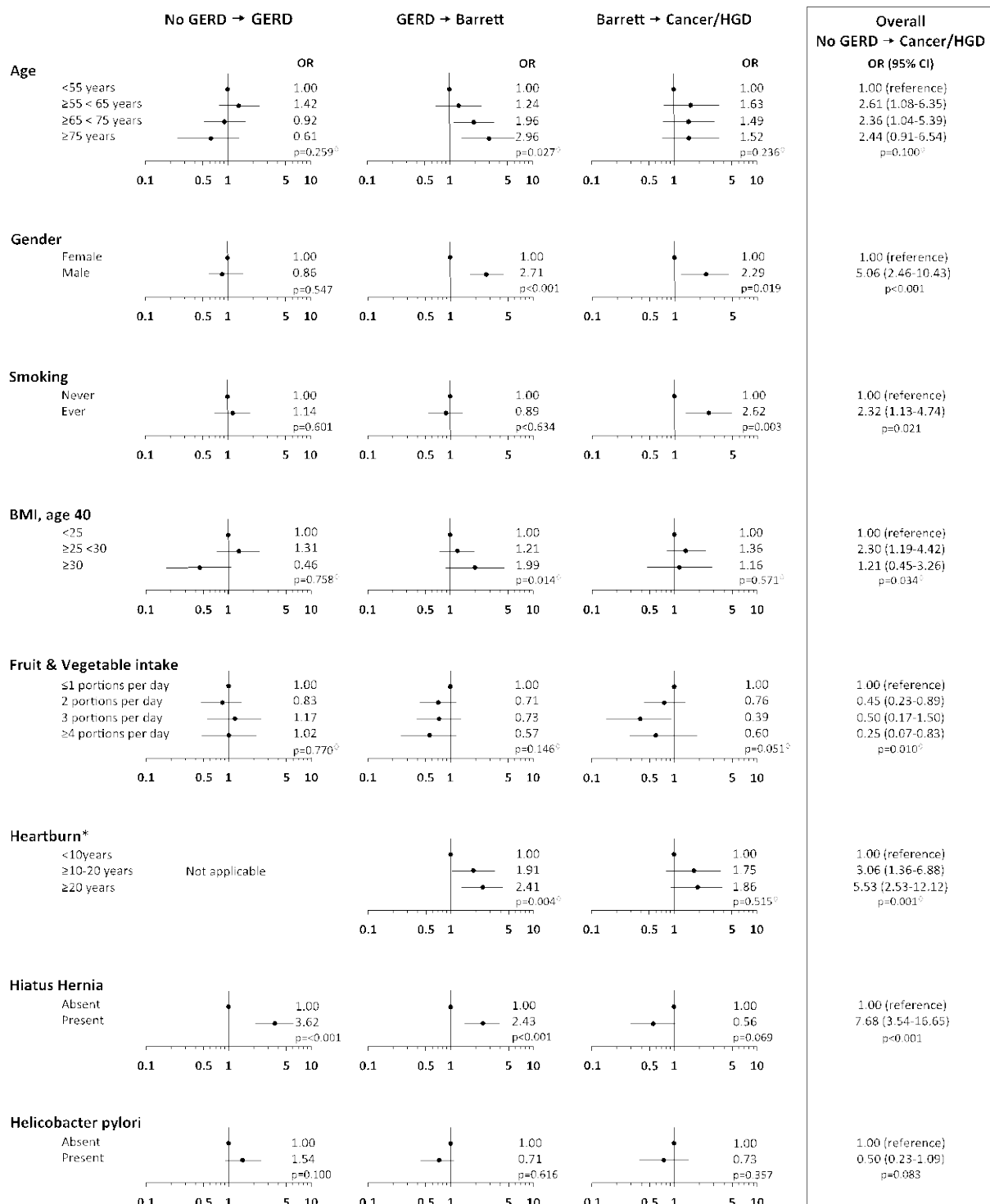
*PPJ (Jahre des Rauchens in denen im Durchschnitt eine Packung pro Tag geraucht wurde)

Der Vergleich der AKÖ/HGD mit den Patienten ohne GERD diente zur allgemeinen Analyse der Risikofaktoren. In der adjustierten Regressionsanalyse waren das männliche Geschlecht (OR 2,44), Rauchen (OR 2,32), und das Vorhandensein einer Hiatushernie (OR 7,68) starke Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKÖ/HGD. Erhöhter BMI im Alter von 40 Jahren war ein geringer signifikanter Risikofaktor (p-Trend=0,034), mit einem 21% (OR 1,21%) erhöhtem Risiko für fettleibige Patienten ($BMI \geq 30$) verglichen mit normalgewichtigen Patienten (Abb. 30, Tabelle 5).

Ein hoher Anteil an Obst und Gemüse von mindestens 4 Portionen pro Tag zeigte einen stark vorbeugenden Effekt mit einem um 70% verringertem Risiko für die Ausbildung eines AKÖ/HGD (OR 0,25). Ähnlich schien eine Helicobacter pylori Infektion vorbeugend zu wirken, allerdings war der beobachtete Effekt nicht signifikant. Eine positive Infektionsanamnese verringerte das Risiko um die Hälfte (OR 0,50).

Diabetes mellitus, die Dauer des Rauchens und die Tageszeit der größten Mahlzeit hatten keinen Einfluss auf die Ausbildung eines AKÖ/HGD.

Abbildung 30: Risikofaktoren für unterschiedliche Übergangsstadien in der Entwicklung zum Adenokarzinom des Ösophagus (AKÖ). Risiken sind als Odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) für die Übergangsstadien zwischen Patienten ohne Refluxerkrankung (kein GERD) und Patienten mit Refluxerkrankung (GERD), zwischen Patienten mit GERD und mit Barrett-Ösophagus (BE) und zwischen Patienten mit Barrett-Ösophagus und Karzinom/HGD (Cancer/HGD) dargestellt (nach Pohl et al.²⁴²).



3.3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung des AKÖ in den jeweiligen Übergangsstadien

3.3.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Refluxerkrankung für Patienten ohne bisherige Refluxerkrankung (kein GERD → GERD)

Tabelle 6: Risikofaktoren für den Übergang vom Stadium ohne Refluxerkrankung (kein GERD) zur Refluxerkrankung (GERD).

Variable	GERD vs. kein GERD OR (95% CI) Univariate Analyse	GERD vs. kein GERD OR (95% CI) Multivariate Analyse
Patientencharakteristik		
Alter	P=0,256	P=0,259
<55 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥55 < 65 Jahre	1,42 (0,76-2,69)	1,42 (0,75-2,69)
≥65 < 75 Jahre	0,93 (0,52-1,66)	0,92 (0,51-1,67)
≥75 Jahre	0,61 (0,26-1,40)	0,61 (0,26-1,40)
Männlich vs. weiblich	0,91 (0,57-1,45)	0,86 (0,59-1,58)
Raucher, jemals vs. niemals	1,13 (0,70-1,82)	1,14 (0,69-1,89)
Dauer des Rauchens, PPJ*:		
>0-10	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
10-30	0,79 (0,40-1,56)	0,78 (0,39-1,57)
>30	1,01 (0,45-2,25)	1,01 (0,44-2,31)
Diabetes mellitus, erkrankt vs. nicht erkrankt	1,34 (0,72-2,48)	1,34 (0,71-2,52)
BMI Alter von 40 Jahren:		P=0,758
<25	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥25 <30	1,43 (0,84-2,41)	1,31 (0,72-2,39)
≥30	0,59 (0,26-1,34)	0,46 (0,18-1,14)
Frucht/Gemüse:		P=0,770
≤1 Portion pro Tag	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
2 Portionen pro Tag	0,83 (0,46-1,46)	0,83 (0,47-1,47)
3 Portionen pro Tag	1,18 (0,56-2,49)	1,17 (0,55-2,50)
≥4 Portionen pro Tag	1,04 (0,49-2,21)	1,02 (0,47-2,23)
Größte Mahlzeit abends vs. tagsüber	0,74 (0,47-1,19)	0,70 (0,43-1,31)
Endoskopie		
Hiatus Hernie, Vorkommen vs. keine Hernie	3,52 (2,11-5,89)	3,62 (2,15-6,09)
Hiatus Hernie	P<0,001	P<0,001
keine	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
klein	3,22 (1,73-5,98)	3,23 (1,73-6,04)
groß	4,00 (1,94-8,24)	4,23 (2,03-8,81)
Helicobacter pylori, ja vs nein	1,51 (0,90-2,53)	1,54 (0,92-2,61)

*PPJ Jahre des Rauchens in denen im Durchschnitt eine Packung pro Tag geraucht wurde)

Das Vorhandensein einer Hiatushernie war in unserer Analyse der einzige Risikofaktor, der mit der Ausbildung einer Refluxerkrankung assoziiert war (Abb. 30, Tabelle 6). Eine Hiatushernie steigerte das Risiko um mehr als ein 3-faches (OR 3,62). Je größer die Hernie war, desto höher war das Risiko (p-Trend<0,001), und eine große Hiatushernie (≥ 3 cm) war mit einem 4-fach erhöhtem Risiko für GERD verbunden (OR 4,23). Kein anderer untersuchter Faktor erhöhte oder verringerte das GERD-Risiko. Zum Beispiel hatten ein hoher BMI oder eine geringe Einnahme von Obst und Gemüse keinen Einfluss auf die Ausbildung einer Refluxerkrankung.

3.3.2.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus für Patienten mit Refluxerkrankung (GERD → Barrett-Ösophagus)

Tabelle 7: Die Risikofaktoren für den Übergang vom Stadium der Refluxerkrankung (GERD) zum Barrett-Ösophagus.

Variable	Barrett-Ösophagus vs. GERD OR (95% CI) Univariate Analyse	Barrett-Ösophagus vs. GERD OR (95% CI) Multivariate Analyse
Patientencharakteristik		
Alter	P=0,039	p=0,027
<55 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥55 < 65 Jahre	1,11 (0,62-2,01)	1,24 (0,67-2,31)
≥65 < 75 Jahre	1,60 (0,92-2,78)	1,96 (1,09-3,51)
≥75 Jahre	2,88 (1,35-6,15)	2,96 (1,34-6,51)
Männlich vs. weiblich	2,63 (1,66-4,11)	2,71 (1,70-4,32)
Raucher, jemals vs. niemals	1,02 (0,66-1,59)	0,89 (0,55-1,43)
Dauer des Rauchens, PPJ*: >0-10	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
10-30	0,11 (0,59-2,08)	0,94 (0,49-1,81)
>30	1,56 (0,80-3,07)	1,44 (0,71-2,93)
Diabetes mellitus, erkrankt vs. nicht erkrankt	0,79 (0,46-1,36)	0,73 (0,41-1,30)
BMI Alter von 40 Jahren: <25	P=0,010	P=0,014
≥25 <30	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥30	1,62 (0,90-2,92)	1,21 (0,76-1,93)
	1,73 (0,95-3,15)	1,99 (0,88-4,50)
Frucht/Gemüse: ≤1 Portion pro Tag	P=0,012	P=0,146
2 Portionen pro Tag	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
3 Portionen pro Tag	0,66 (0,40-1,09)	0,71 (0,42-1,19)
≥4 Portionen pro Tag	0,68 (0,36-1,27)	0,73 (0,38-1,40)
	0,37 (0,18-0,79)	0,57 (0,26-1,29)
Größte Mahlzeit abends vs. tagüber	1,20 (0,78-1,83)	1,27 (0,81-2,00)
Reflux Häufigkeit	P=0,266	P=0,808
<1 pro Woche	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
1-2 pro Woche	0,36 (0,19-0,69)	0,33 (0,17-0,65)
3-5 pro Woche	0,88 (0,46-1,66)	1,04 (0,52-2,07)
täglich	0,66 (0,39-1,10)	0,81 (0,47-1,40)
Refluxdauer:	P=0,001	P=0,004
<10 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥10-20 Jahre	2,28 (1,27-4,09)	1,91 (1,03-3,53)
≥20 Jahre	2,64 (1,51-4,61)	2,41 (1,34-4,31)
Endoskopie		
Hiatus Hernie, Vorkommen vs. keine Hernie	2,69 (1,70-4,27)	2,43 (1,50-3,94)
Hiatus Hernie keine	P<0,001	P=0,001
klein	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
groß	2,31 (1,36-3,91)	2,24 (1,29-3,88)
	3,17 (1,85-5,43)	2,66 (1,52-4,68)
Helicobacter pylori, ja vs nein	0,65 (0,41-1,03)	0,71 (0,43-1,15)

*PPJ Jahre des Rauchens in denen im Durchschnitt eine Packung pro Tag geraucht wurde)

Ein starkes Risiko für die Entwicklung eines BÖ war das Lebensalter (p-trend=0,027), mit einem jährlichen Anstieg von 2% (Abb. 30, Tabelle 7). Patienten mit Refluxerkrankung im Alter von 75 Jahren oder darüber hatten ein dreifach höheres Risiko einen BÖ zu

entwickeln als Patienten die 55 Jahre alt oder jünger waren (OR 2,96). Des Weiteren war das Risiko für Männer fast dreimal höher als für Frauen, einen Barrett-Ösophagus zu entwickeln (OR 2,71). Unsere Analyse zeigte außerdem, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem zunehmenden BMI (im Alter von 40 Jahren), und der Ausbildung eines BÖ bestand (p -trend=0,014). Adipöse Patienten hatten ein doppelt so hohes BÖ-Risiko im Vergleich zu normalgewichtigen GERD-Patienten (OR 1,99).

Je mehr Obst und Gemüse verzehrt wurde, um so geringer schien das BÖ-Risiko. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Trend (p =0,012), der allerdings in der adjustierten Analyse nicht mehr signifikant war. In letzterer verringerte die Einnahme von wenigstens 4 Portionen das BÖ Risiko nicht signifikant um 43% (OR 0,53).

Langjährige Refluxbeschwerden von mindestens 20 Jahren erhöhten das BÖ-Risiko um mehr als das Doppelte (OR 2,41), verglichen mit GERD Patienten, die weniger als 10 Jahre Refluxbeschwerden angaben. Wie häufig Refluxbeschwerden innerhalb einer Woche auftraten, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Entwicklung eines BÖ.

Des Weiteren erhöhte das Vorliegen einer Hiatushernie das Risiko für die Entwicklung eines BÖ um mehr als das Doppelte (OR 2,43), wobei das Risiko mit der Größe der Hernie zunahm (p -trend=0,001).

GERD-Patienten, die eine *Helicobacter pylori* Infektion hatten, hatten kein geringeres Risiko, einen BÖ zu entwickeln, als diejenigen ohne Infektion.

3.3.2.3 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus oder einer HGD für Patienten mit Barrett-Ösophagus (Barrett-Ösophagus → Adenokarzinom/HGD)

Tabelle 9: Die Risikofaktoren für den Übergang vom Stadium des Barrett-Ösophagus zum Adenokarzinom (AKÖ) oder High-Grade Dysplasie (HGD).

Variable	AKÖ/HGD vs. Barrett-Ösophagus OR (95% CI) Univariate Analyse	AKÖ/HGD vs. Barrett-Ösophagus OR (95% CI) Multivariate Analyse
Patientencharakteristik		
Alter	P=0,335	P=0,236
<55 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥55 < 65 Jahre	1,43 (0,67-3,05)	1,63 (0,74-3,61)
≥65 < 75 Jahre	1,25 (0,61-2,54)	1,49 (0,71-3,11)
≥75 Jahre	1,45 (0,64-3,31)	1,52 (0,64-3,61)
Männlich vs. weiblich	2,65 (1,35-5,21)	2,29 (1,15-4,59)
Raucher, jemals vs. niemals	2,87 (1,53-5,36)	2,62 (1,38-4,99)
Dauer des Rauchens, PPJ*:	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
>0-10	0,78 (0,38-1,61)	0,63 (0,29-1,37)
10-30	1,23 (0,61-2,50)	1,03 (0,49-2,17)
>30		
Diabetes mellitus, erkrankt vs. nicht erkrankt	1,02 (0,53-1,99)	0,85 (0,41-1,73)
BMI Alter von 40 Jahren:	P=0,690	P=0,571
<25	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥25 <30	1,17 (0,53-2,59)	1,36 (0,79-2,37)
≥30	1,52 (0,69-3,31)	1,16 (0,47-2,89)
Frucht/Gemüse: ≤1 Portion pro Tag	P=0,043	p=0,051
2 Portionen pro Tag	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
3 Portionen pro Tag	0,82 (0,47-1,43)	0,76 (0,42-1,36)
3 Portionen pro Tag	0,43 (0,19-1,00)	0,39 (0,16-0,93)
≥4 Portionen pro Tag	0,50 (0,17-1,50)	0,60 (0,19-1,91)
Größte Mahlzeit abends vs. tagsüber	1,22 (0,74-2,02)	1,20 (0,70-2,04)
Reflux Häufigkeit	P=0,062	P=0,197
<1 pro Woche	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
1-2 pro Woche	1,47 (0,63-3,41)	1,07 (0,45-2,57)
3-5 pro Woche	2,07 (1,03-4,16)	1,77 (0,86-3,65)
täglich	1,67 (0,90-3,11)	1,40 (0,73-2,70)
Refluxdauer:	P=0,269	P=0,515
<10 Jahre	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
≥10-20 Jahre	1,75 (0,84-3,66)	1,75 (0,80-3,81)
≥20 Jahre	1,97 (0,98-3,94)	1,86 (0,90-3,87)
Endoskopie		
Hiatus Hernie, Vorkommen vs. keine Hernie	0,57 (0,31-1,03)	0,56 (0,29-1,05)
Hiatus Hernie	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
keine	0,41 (0,20-0,87)	0,42 (0,19-0,91)
klein	0,70 (10,36-1,36)	0,68 (0,33-1,37)
groß		
Helicobacter pylori, ja vs nein	0,70 (0,37-1,34)	0,73 (0,37-1,43)
Barrett-Länge, pro 1cm Segment	1,18 (1,08-1,28)	1,19 (1,09-1,30)
Barrett-Länge, lang vs. kurz	2,71 (1,54-4,79)	2,69 (1,48-4,88)

*PPJ Jahre des Rauchens in denen im Durchschnitt eine Packung pro Tag geraucht wurde)

Im Gegensatz zur Entwicklung eines BÖ hatte das Alter keinen Einfluss auf die Entstehung eines AKÖ/HGD (Abbildung 30, Tabelle 8). Dahingegen stellte das männliche Geschlecht einen starken Risikofaktor dar. Männer hatten ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko ein AKÖ/HGD zu entwickeln als Frauen (OR 2,29). Rauchen erschien ebenfalls als ein starker Risikofaktor. Jegliches Rauchen war mit einem mehr als zweifach erhöhtem Risiko für AKÖ/HGD verbunden (OR 2,62). Die Dauer des Rauchens hatte jedoch keinen auf das Risiko.

Des Weiteren erhöhte sich das Risiko zur Entwicklung eines AKÖ mit zunehmender BÖ-Länge. Mit jedem cm Barrett-Länge erhöhte sich das Risiko um 19% (OR 1,19) und Patienten mit einem „Long-Segment“ (≥ 3 cm) hatten ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für ein AKÖ/HGD (OR 2,69).

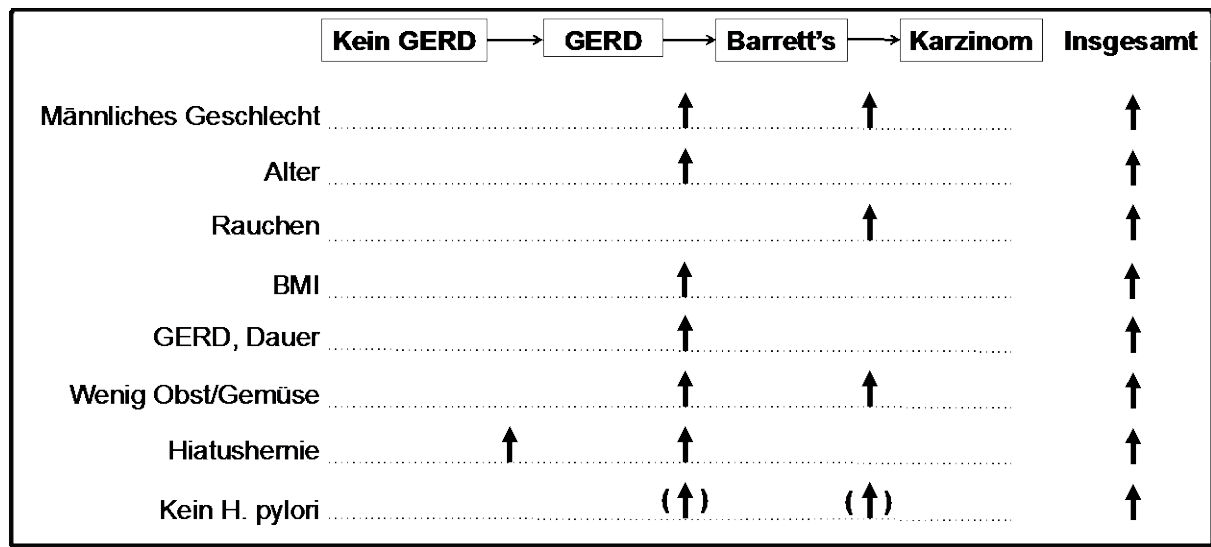
Ein vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse schien einen vorbeugenden Einfluss auszuüben. Mit zunehmender Anzahl an Portionen schien das AKÖ/HGD-Risiko zu sinken (p -trend=0,051). Allerdings bestand keine signifikante Verringerung des Risikos zwischen BÖ-Patienten, die vier oder mehr Portionen zu sich nahmen und denen, die höchstens eine Portion pro Tag einnahmen (OR 0,60).

Die Dauer oder Häufigkeit von Refluxsymptomen oder das Vorliegen einer Hiatushernie waren nicht mit der Ausbildung eines BÖ für Patienten mit GERD assoziiert. Ebenso hatte das Vorliegen einer Helicobacter pylori-Infektion bei Barrett-Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines AKÖ/HGD.

4 Diskussion

4.1 Zusammenhang der Ergebnisse

Abbildung 31: Angenommener Einfluss der Risikofaktoren auf die Übergangsstadien zum Adenokarzinom des Ösophagus



Geschlecht:

In der vorliegenden Studie haben Männer ein weit höheres Risiko (5-fach) als Frauen am AKÖ/HGD zu erkranken. Dabei scheint das männliche Geschlecht keinen Einfluss auf die Ausbildung einer Refluxerkrankung, wohl aber auf die Entstehung eines BÖ als auch auf die Entwicklung zum Karzinom auszuüben.

Alter

Der Einfluss des Alters auf das Karzinomrisiko zeigt ein etwa zweieinhalbfach erhöhtes Risiko für Patienten, die älter als 55 Jahre alt waren, ohne eine weitere Risikozunahme mit höherem Alter. Dabei scheint das Alter vor allem das Risiko für die Ausbildung eines BÖ zu erhöhen. Nachdem sich ein BÖ entwickelt hat, spielt das Alter für die Entartung zum Karzinom möglicherweise eine untergeordnete Rolle.

Tabak

Jedwedes Rauchen erhöht in unserer Studie das Karzinomrisiko unabhängig von der Dauer des Tabakgenusses um etwa das Doppelte. Im Gegensatz zum Alter weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Rauchen vor allem das Risiko des Fortschreiten vom Barrett zum Karzinom fördert, während es keinen Einfluss auf die Entstehung einer Refluxerkrankung oder eines BÖ hat.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus kann weder als Risiko- noch als Präventionsfaktor für die einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

BMI

Ein zunehmender BMI im Alter von 40 Jahren erhöht insgesamt das Karzinomrisiko. Übergewicht scheint dabei hauptsächlich den Übergang von einer Refluxerkrankung zum Barrett zu fördern, während es wahrscheinlich weniger einen Einfluss auf die Entwicklung einer Refluxerkrankung oder auf das Fortschreiten vom Barrett zum Karzinom ausübt.

Obst und Gemüse

Ein vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse verringert das Karzinomrisiko in unserer Untersuchung, das heißt eine geringe Einnahme erhöht das Risiko. Wahrscheinlich beeinflusst das häufige Essen von Obst und Gemüse mehrere Übergangsstadien und verringern sowohl die Entstehung eines Barrett-Ösophagus, als auch die Progression zum Karzinom.

Zeitpunkt der größten Mahlzeit des Tages

Es kann kein Einfluss durch den Zeitpunkt der größten Mahlzeit des Tages auf das Karzinomrisiko nachgewiesen werden.

Refluxsymptome

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das Karzinomrisiko mit zunehmenden Jahren einer typischen Refluxsymptomatik auf ein fünffaches ansteigt, wenn die Symptome länger als 20 Jahre bestehen. Dieses Risiko äußert sich wahrscheinlich hauptsächlich über eine fördernde Entwicklung eines BÖ. Nachdem sich ein Barrett entwickelt hat, scheint die Refluxdauer jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf ein weiteres Fortschreiten zum Karzinom zu haben. Die Häufigkeit der Refluxsymptome hat in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf das Karzinomrisiko.

Präsenz einer Hiatushernie

Die Präsenz einer Hernie erhöht insgesamt das Karzinomrisiko um mehr als ein siebenfaches. Außerdem steigt das Risiko mit zunehmender Größe der Hernie an. Allerdings scheint das Risiko vor allem den Übergang zur Refluxerkrankung (3-4 fach) und zur Entwicklung eines BÖ (2-3 fach) zu fördern. Nach der Entstehung eines BÖ spielt möglicherweise das Vorliegen einer Hernie oder deren Größe keine Rolle für das Risiko einer malignen Entartung.

Helicobacter pylori

Unsere Studie weist darauf hin, dass Patienten mit einer Helicobacter pylori Infektion ein bis zur Hälfte vermindertes Karzinomrisiko haben. Allerdings ist der Zusammenhang nicht signifikant. Die beobachtete Tendenz suggeriert einen protektiven Effekt sowohl für den Übergang einer Refluxerkrankung zum Barrett als auch vom Barrett zum Karzinom.

Barrett-Länge

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen ein erhöhtes Karzinomrisiko mit zunehmender Barrett-Länge. Dabei verdoppelt sich das Risiko für einen „Long-Segment“-Barrett ($\geq 3\text{cm}$) im Vergleich zu einem „Short-Segment“-Barrett ($< 3\text{cm}$).

Zusammenfassung der Risikofaktoren für die Übergangsstadien zum Adenokarzinom:

Entwicklung einer Refluxerkrankung (kein GERD → GERD)

Die Ergebnisse der Studie zeigen einzig das Vorliegen einer Hiatushernie als Risikofaktor, eine Refluxerkrankung zu entwickeln, wobei das Risiko mit zunehmender Herniengröße ansteigt. Eine große Hernie vervierfacht das Risiko einer GERD-Entstehung. Keine anderen Risikofaktoren können identifiziert werden. Insbesondere kann kein Zusammenhang für das Entstehen einer Refluxerkrankung und einem erhöhten BMI oder die Präsenz einer Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden.

Entwicklung eines Barrett-Ösophagus (GERD → Barrett-Ösophagus):

Unsere Analyse ergibt fünf signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus für Patienten mit einer Refluxerkrankung. Zunächst steigt das Risiko mit zunehmendem Alter. Männer haben ein 2-3-mal höheres Risiko als Frauen einen BÖ zu entwickeln. Weiterhin steigt das Risiko mit zunehmenden BMI und mit der Dauer der Refluxsymptome. Schließlich fördert eine Hiatushernie die Ausbildung eines BÖ und das Risiko steigt mit der Größe der Hernie.

Eine vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse beugt möglicherweise einem BÖ vor. Ähnlich kann eine *Helicobacter pylori*-Infektion eine Schutzfunktion ausüben. Jedoch ist der Einfluss dieser Faktoren in unserer Berechnung nicht signifikant.

Entwicklung eines Adenokarzinom des Ösophagus für Patienten mit Barrett-Ösophagus (Barrett-Ösophagus → Karzinom):

In unserer Studie stellen sich drei signifikante Risikofaktoren heraus, die den Übergang von einem Barrett-Ösophagus zum AKÖ/HGD fördern. Zunächst haben männliche Patienten mit BÖ ein mehr als doppelt so hohes Risiko ein Karzinom zu entwickeln als Frauen. Jeglicher Nikotinabusus erhöht weiterhin das Risiko, während die Dauer eher unwesentlich zu sein scheint. Schließlich haben Patienten mit einem längeren Barrett ein höheres Risiko, ein Karzinom zu entwickeln.

Eine vermehrte Zufuhr von Obst und Gemüse verringert wahrscheinlich das Risiko eines Übergangs vom BÖ zum Karzinom und möglicherweise wirkt auch eine *Helicobacter*

pylori-Infektion vorbeugend, allerdings werden diese Faktoren in unseren Berechnungen nicht als signifikant nachgewiesen. Das Alter, die Hiatushernie und der BMI haben wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Fortschreiten vom BÖ zum AKÖ.

4.2 Vergleich mit bisherigen Studien

Die vorliegende Studie untersucht mögliche Risikofaktoren für die Entwicklungsstadien in der Pathogenese zum AKÖ. Eine derartige Studie existiert bisher nicht. In dieser Hinsicht ist sie die erste Studie, die differenziert verschiedene Stadien mit der gleichen Methode untersucht, um fördernde oder vorbeugende Faktoren auszumachen. Ein Vergleich mit vorherigen Studien ist daher nur bedingt möglich. Ersatzweise können Studien herangezogen werden die zum Beispiel AKÖ-Patienten mit gesunden Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren vergleichen.

Zunächst bestätigen unsere Ergebnisse vorangegangene Studien. Bisher bekannte Risiko- und Schutzfaktoren konnten weitgehend auch durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Diese Ergebnisse beruhen weitgehend auf Fallkontrollstudien, die Karzinompatienten mit Personen aus der „normalen“ Bevölkerung vergleichen^{73,99,114,124,151,233,234}. Stellvertretend für eine „normale“ Gruppe, vergleicht die vorliegende Studie AKÖ/HGD Patienten mit Patienten ohne Refluxerkrankung und bestätigt weitestgehend bisherige Risiko- und Schutzfaktoren, einschließlich Alter, Geschlecht, BMI, Zigarettenkonsum, Obst- und Gemüseinnahme. Im Vergleich mit GERD-Patienten wird weiterhin die Dauer einer Refluxsymptomatik als Risikofaktor bestätigt. Aufgrund einer limitierten Erhebung der Medikamenteneinnahme kann allerdings keine Schlussfolgerungen über PPI, NSAIDs oder Statine gezogen werden.

Während unsere Studie zuvor benannte Risiko- und Schutzfaktoren bestätigt, zeigt sich ein unterschiedlicher Einfluss dieser Faktoren auf die einzelnen Übergangsstadien von der Abwesenheit einer Refluxerkrankung bis hin zum Karzinom.

Bekanntermaßen ist das Ösophaguskarzinom bei älteren Patienten häufiger¹⁵¹. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zeigen unsere Ergebnisse, dass das Risiko für eine Entstehung des Barrett-Ösophagus mit zunehmenden Alter ansteigt²⁴³. Trotzdem können wir nicht nachweisen, dass das Alter allein mit einer Progression des Barrett zum AKÖ einhergeht. Die Beobachtung, dass das Adenokarzinom des Ösophagus vor allem bei älteren Personen vorkommt, könnte durch die Zeit, die ein Barrett-Ösophagus vorhanden war, erklärt

werden. Mit anderen Worten ist es nicht das Alter, sondern die Dauer, wie lange ein Barrett-Ösophagus bestand, die das Risiko einer malignen Entartung erhöht. Unsere Ergebnisse gehen außerdem konform mit den vorausgegangenen Beobachtungen der männlichen Prädominanz in den Krankheitsbildern Barrett-Ösophagus und AKÖ. Wir stellen fest, dass das männliche Geschlecht das Risiko für GERD-Patienten mehr als verdoppelte, ein Barrett-Ösophagus zu entwickeln, und außerdem Risiko verdoppelt, für Barrett-Patienten ein AKÖ/HGD zu entwickeln. Obwohl bekannt ist, dass Rauchen das AKÖ-Risiko verdoppelt, ist es bisher unklar, in welchem Stadium der stärkste Einfluss besteht^{114,244,245}. Aus unseren Ergebnissen geht nicht hervor, dass Rauchen einen Einfluss auf die Entwicklung von GERD ausübt. Hingegen stellen wir fest, dass Rauchen das Risiko für die Entstehung vom Barrett-Ösophagus zum AKÖ erhöht. Gleiche Ergebnisse werden auch in verschiedenen europäischen Studien gefunden^{8,246}. Im Gegensatz dazu widerspricht eine amerikanische Studie diesem Ergebnis¹¹².

Unsere Studie stimmt mit vorhergehenden Studien überein, die einen Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und dem AKÖ-Risiko zeigen. Obwohl der Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und der Entstehung einer Refluxerkrankung im Allgemeinen angenommen wird, können wir diese Verbindung nicht nachweisen. Zugrunde liegt eventuell ein höherer BMI in meist US-amerikanischen Studien mit einem höheren BMI, als in der deutschen Bevölkerung. Der Effekt des hohen BMI für die Entwicklung eines AKÖ wird nach wie vor diskutiert. Wir sehen einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und der Progression der Refluxkrankheit zum BÖ, aber nicht vom BÖ zum AKÖ. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Fettleibigkeit bei Barrett-Patienten das Risiko für ein Fortschreiten zum Karzinom nicht erhöht. Ein in anderen Studien beschriebenes erhöhtes Karzinomrisiko mit zunehmenden BMI scheint sich deshalb vor allem über die Ausbildung eines BÖ zu äußern. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass wir in der Erfassung des Übergewichts in unserer Studie nicht den Anteil von intraabdominalem Bauchfett als separaten Risikofaktor erfasst haben. Bauchfett wurde kürzlich als ein wichtigerer Risikofaktor als BMI angesehen wird, allerdings gibt es bisher keine Daten, die zeigen, dass ein hoher Bauchfettanteil, das Karzinomrisiko für Barrett-Patienten erhöht^{101,102}.

Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Fallkontrollstudien, die einen dosisabhängigen Schutz für Obst- und Gemüseverzehr auf die Entwicklung eines AKÖ zeigen^{232,234,247}. Die vorbeugende Wirkung wird wahrscheinlich über den Effekt von Antioxidantien vermittelt²⁴⁸. Unsere Ergebnisse stimmen außerdem mit anderen Studien überein, die keinen Einfluss eines Obst- und Gemüseverzehrs auf die Entwicklung von GERD zeigen. Im Gegensatz zu der

Studie von Kubo et al.¹⁴⁸ sehen wir auch keine signifikante Assoziation zwischen Obst und Gemüseverzehr und der Entstehung eines BÖ. Obgleich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Obst- und Gemüseeinnahme und dem Übergang von einer Refluxerkrankung zum BÖ und vom BÖ zum Karzinom gezeigt werden konnte, besteht doch eine Tendenz hinsichtlich eines vorbeugenden Effektes mit zunehmender Obst- und Gemüseeinnahme. Insgesamt ergibt sich entsprechend eine signifikant karzinomvorbeugende Wirkung im Vergleich mit Patienten ohne Refluxerkrankung. Hier zeigt sich, dass unsere Studie wahrscheinlich nicht eine ausreichende Anzahl von Studienteilnehmern eingeschlossen hat, um einen Unterschied als signifikant zu zeigen.

Der Zeitpunkt der Erfragung spielt weiterhin eine Rolle. Zum Beispiel erfragt Kubo et al. Essgewohnheiten im Jahr vor der Barrett-Diagnose, während unsere Studie nach Essgewohnheiten im Alter von 40 Jahren erfasst. Eine Erinnerungsverzerrung (Recall Bias) hat vermutlich mehr in unserer Studie, als in der Studie von Kubo et al. dazu beigetragen, dass Patienten sich nicht mehr genau an ihr Essverhalten erinnern konnten.

Einzelne Studien weisen darauf hin, dass eine *Helicobacter pylori* Infektion sowohl das Risiko für die Entstehung eines BÖ, also auch das Fortschreiten vom BÖ zum AKÖ verringern¹⁶¹. Ein möglicher Schutz wird wahrscheinlich über eine verringerte Säuresekretion durch eine *Helicobacter pylori* verursachte Corpusgastritis vermittelt. Obwohl unsere Ergebnisse keinen signifikanten Zusammenhang zeigen, fanden wir jedoch insgesamt einen Trend, der auf einen schützenden Einfluss einer *Helicobacter pylori* Infektion auf die Entwicklung eines BÖ und dem Fortschreiten zum AKÖ hinweist.

4.3 Limitationen und Begrenzungen der Studie

Zunächst ist die Patientenauswahl limitiert. Idealerweise sollte es eine Kontrollgruppe geben mit gesunden Teilnehmern ohne Refluxerkrankung. Allerdings ist es sehr schwierig zu bestimmen, welche Patienten „normal“ oder für gesund gehalten werden. Außerdem sieht unsere Studie vor, Endoskopiebefunde mit einzuschließen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe ohne Reflux schließt daher alle Patienten ein, die eine unauffällige ÖGD hatten. Sie können als Ösophagus-gesund, allerdings nicht als Gesunde angesehen werden. Andere Symptome (zum Beispiel Anämie oder Diarrhoe), die nicht als Ausschlusskriterium gelten, könnten die Beantwortung der Fragen beeinflusst haben. Diese Begrenzung der Studie führt möglicherweise zu einer Unterbewertung für die beobachteten Effekte.

Eine große Anzahl von ursprünglich identifizierten potentiellen Studienteilnehmern konnten nicht kontaktiert und in die Studie eingeschlossen werden. Obwohl wir keine detaillierten Informationen über diese Patienten sammeln und mit den Studienteilnehmer vergleichen können, sind die grundsätzlichen Charakteristiken (Alter, Geschlecht, BMI, Refluxsymptome) unserer Studienteilnehmern denen aus zuvor durchgeführten Studien sehr ähnlich^{8,246,249}, mit der Ausnahme eines leicht höheren Anteils von Männern in der GERD-Gruppe, als es üblicherweise in dieser Altersgruppe beobachtet wird²⁴⁹.

Patienten wurden nach Essgewohnheiten und Gewicht im Alter von 40 Jahren befragt. Dieses Vorgehen ist durch eine sogenannte Recall Bias limitiert, d.h. die Erinnerung kann sich aufgrund persönlicher Erlebnisse (z.B. Erkrankung) verzerrt haben. Dieser Effekt kann sich jedoch in beide Richtungen (übertriebene oder untertriebene Angaben) auswirken. Er ist davon abhängig, in wie weit der Patient glaubt, dass der Risikofaktor mit der Diagnose zusammenhängt, insbesondere, wenn es sich um eine Krebsdiagnose handelt (z.B. die Überzeugung das Rauchen schädlich ist und Krebs hervorrufen kann, führt möglicherweise zur Überschätzung des Nikotinkonsums). Recall Bias hat in unserer Analyse wahrscheinlich die Variation (95% CI) um die berechnete Stärke (OR) eines Risikofaktors erhöht.

Leider wurde die Medikamentenanamnese nicht ausreichend detailliert erhoben, insbesondere wurde nicht der Zeitpunkt der Einnahme vor der Diagnosestellung (BÖ oder AKÖ) erfragt. Es kann zum Beispiel nicht ausgeschlossen werden, dass eine PPI-Einnahme mit der Diagnose begann und nicht mit dem Auftreten von Refluxsymptomen (confounding by indication). Es ist daher nicht möglich auf eine potentiell vorbeugende Rolle der Medikamente zu schließen. Es wird deshalb keine Risikoanalyse für die Medikamenteneinnahme durchgeführt.

4.4 Prämisse einer schrittweisen Entwicklung des AKÖ

In der Darstellung der Ergebnisse und der bisherigen Diskussion gehen wir davon aus, dass das AKÖ sich schrittweise über die Ausbildung einer Refluxerkrankung zur Entwicklung eines BÖ mit maligner Entartung entwickelt. Unsere Methodik vergleicht jeweils zwei Vertretergruppen aufeinanderfolgender Stadien, z.B. GERD und BÖ-Patienten. Eine ideale Studie soll eine Kohorte ohne Refluxerkrankung prospektiv beobachten, um Übergänge und Risiken entlang den angenommenen pathogenetischen Stadien zum Karzinom zu verfolgen. Solch eine Studie wäre jedoch äußerst schwer wenn nicht gar unmöglich umzusetzen. Deshalb

müssen wir uns auf Ergebnisse von Studien mit einem Cross-Sectional-Design beschränken. Es ist möglich, dass angenommene Übergangsstadien (GERD oder BÖ) bereits das Endstadium möglicher Komplikationen einer Refluxerkrankung darstellen²⁵⁰. Die Risiken, die für verschiedene Übergangsstadien bestimmt wurden, beschreiben daher eine epidemiologische Assoziation, als vielmehr ein zeitabhängiges Fortschreiten zwischen unterschiedlichen Krankheitsstadien. Es ist vorstellbar, dass eine zeitabhängige Progression tatsächlich durch verschiedene Risikofaktoren vermittelt wird. Es ist auch möglich, dass eine unterschiedliche Kombination von Risikofaktoren mit unterschiedlicher Stärke von Anfang an das Endstadium (GERD mit Ösophagitis oder Barrett ohne Dysplasien oder AKÖ) bestimmen. Danach würde das Muster der einwirkenden Faktoren eher als eine Kombination von Schaltern fungieren, die einen vorbestimmten Endzustand vorgeben, der innerhalb einer kurzen Zeitspanne erreicht wird. Das Cross-Sectional-Design unserer Studie gestattet allerdings nicht, zwischen diesen beschriebenen Möglichkeiten zu unterscheiden.

4.5 Beantwortung der Fragestellungen der Einleitung

Unsere Studie untersucht, welche Risiko- und Schutzfaktoren mit unterschiedlichen Übergangsstadien zum AKÖ assoziiert sind. Die Studie zeigt, dass verschiedene Faktoren in unterschiedlichen Übergangsstadien verschiedene Wirkungen aufweisen. Eine Hiatushernie zeigt sich als der einzige Faktor, der das Risiko für die Entstehung einer Refluxerkrankung erhöht. Eine Hiatushernie, das männliche Geschlecht, zunehmendes Alter, ein höherer BMI, und die Dauer von Refluxsymptomen fördern die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus. Schließlich konnte die Studie Faktoren für Barrett-Patienten eingrenzen. In dieser Gruppe wurden das männliche Geschlecht, Rauchen und die Barrett-Länge als hauptsächliche Risiken bestimmt, während ein hoher Obst- und Gemüseanteil in der Ernährung wahrscheinlich vorbeugend wirkt.

Das Ziel der Studie, Risikofaktoren für die Entwicklung des Adenokarzinoms des Ösophagus insgesamt und für die intermediären Übergangsstadien zu untersuchen und zu vergleichen, ist somit erreicht.

4.6 Diskussion der verwendeten Methoden

Anhand bisher bekannter Risikofaktoren wurde ein Fragebogen entwickelt, um standardisierte Interviews mit den Studienteilnehmern durchzuführen. Der Fragebogen ist

eine gute Methode, um die Ergebnisanalyse durchzuführen. Die Medikamentenanamnese in den Fragebögen war nicht ausgereift. Fehlende Details wurden leider erst bei der Ergebnisanalyse bemerkt. Es wäre erforderlich gewesen, eine detailliertere Medikamentenanamnese einschließlich Beginn, Dauer und Anzahl der Medikamente zu erheben. Wir haben deshalb eine Risikoanalyse einzelner Medikamente nicht durchgeführt.

Die Kontrollpatienten ohne Refluxerkrankung hätten wahrscheinlich genauer ausgewählt werden können, so dass diese Gruppe eher einer „normalen“ Kontrollgruppe entspricht. Idealerweise würden gesunde Patienten ausgewählt werden, bei denen eine Magenspiegellung durchgeführt wird, um eine Missklassifikation (asymptomatische Refluxösophagitis) zu vermeiden. Solch ein Vorgehen wäre jedoch praktisch sehr schwierig und kostenintensiv.

4.7 Mögliche Konsequenzen

Die Risikofaktoren auszuschalten und Präventionsfaktoren zu empfehlen, gilt als erster Therapieansatz. Obgleich unsere Studie Risiko- und Schutzfaktoren vorschlägt, ist es sehr spekulativ daraus Empfehlungen abzuleiten.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine bestimmte Kombination von Risikofaktoren eine Progression in das nächstfolgende Übergangsstadium fördert.

So könnten Patienten mit einer Refluxerkrankung eingegrenzt werden, die ein höheres Barrett-Risiko tragen und daher eher von einem Barrett-Screening ÖGD profitieren. Nach unseren Ergebnissen haben ältere Männer mit einem höheren BMI mit mindestens 10 Jahren Refluxsymptomen und geringerem Obst- und Gemüsekonsum ein höheres Risiko als beispielsweise jüngere Frauen, mit nur wenigen Jahren Sodbrennen und einer ausreichenden Zufuhr von Obst und Gemüse.

Ganz ähnlich könnten Patienten mit einem Barrett-Ösophagus eingegrenzt werden, die ein höheres Entartungspotential besitzen. Nach unseren Ergebnissen sind es vor allem Männer mit einer Raucheranamnese, einem geringen Obst- und Gemüseverzehr und einem Long-Segment-Barrett-Ösophagus, die von einer engmaschigen ÖGD-Nachsorge profitieren könnten (zum Beispiel alle 3 Jahre). Im Gegensatz dazu haben wahrscheinlich Patienten ohne eine Raucheranamnese und mit einem kurzen Barrett-Segment ein geringeres Risiko, sodass eine weitmaschige Nachsorge erwogen werden könnte (zum Beispiel alle 5 Jahre).

Die Ergebnisse dieser Studie können helfen, ein genaueres mathematisches Risikomodell zu entwickeln. Ein derartiges Modell würde die verschiedenen Faktoren und ihren Einfluss einbeziehen und somit das Risiko individuell eingrenzen (gering, mittel, hoch) und Empfehlungen für Nachsorgeuntersuchungen vorschlagen.

Eine naheliegende Konsequenz unserer Ergebnisse scheint es zu sein, Risiken zu vermeiden und Vorbeugemaßnahmen zu ergreifen. Zum Beispiel könnte man schlussfolgern, dass ein Verzicht auf Zigarettenkonsum, Gewichtsverlust und eine erhöhte Zufuhr von Obst- und Gemüse das Karzinomrisiko senkt. Wie bereits zuvor erwähnt, handelt es sich in unserer Studie um eine sogenannte Cross-Sectional-Studie, in der Faktoren zu einem Zeitpunkt, jedoch nicht über einen Zeitraum, untersucht wurden. Deshalb sind derartige Empfehlungen eher spekulativ.

5 Zusammenfassung

Es wird angenommen, dass sich das Adenokarzinom des Ösophagus schrittweise über die Ausbildung einer Refluxerkrankung und eines Barrett-Ösophagus entwickelt. Das Ziel der Studie war es, zu untersuchen, auf welches Übergangsstadium auf dem Weg zum Karzinom bekannte Risikofaktoren ihren größten Einfluss ausüben.

Die vorgestellte Fall-Kontrollstudie schloss 113 Patienten ohne Refluxerkrankung, 188 Patienten mit Refluxerkrankung, 162 Patienten mit Barrett-Ösophagus und 100 Patienten mit einem AKÖ/HGD ein. Studienteilnehmer wurden aus drei medizinischen Zentren der Charité zwischen 2002 und 2009 rekrutiert und mit einem standardisierten Fragebogen interviewt. Zusätzliche Informationen wurden von histologischen und endoskopischen Befunden zusammengetragen. Mittels multivariater Regressionsanalyse wurden Risikofaktoren zwischen jeweils zwei Übergangsstadien von der Abwesenheit einer Refluxerkrankung bis zur Entwicklung eines AKÖ untersucht.

Ähnlich früherer Studien, wurden das männliche Geschlecht, Rauchen, ein erhöhter BMI, ein geringer Obst- und Gemüseverzehr, die Dauer einer Refluxsymptomatik und eine Hiatushernie insgesamt als Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKÖ identifiziert. Allerdings waren verschiedene Kombinationen von Risikofaktoren mit unterschiedlichen Übergangsstadien assoziiert. Eine Hiatushernie war der einzige Risikofaktor für die Entstehung einer Refluxerkrankung. Für Patienten mit einer Refluxerkrankung wurden das männliche Geschlecht, höheres Alter, ein erhöhter BMI, die Dauer der Refluxsymptomatik und eine Hiatushernie als Risikofaktoren für die Ausbildung eines Barrett-Ösophagus bestimmt. Schließlich scheint die Entwicklung eines AKÖ/HGD für diejenigen Barrett-Patienten mit einem männlichen Geschlecht, einer Raucheranamnese, einem langen Barrett-Segment und einer geringen Obst- und Gemüseeinnahme assoziiert zu sein; hingegen haben Alter, BMI und Hiatushernie wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Fortschreiten zum Karzinom/HGD.

Insgesamt zeigt die Studie, dass einige Risikofaktoren vor allem ihren Einfluss auf die Entwicklung früher Stadien einer Refluxerkrankung ausüben und andere primär die Entwicklung fortgeschrittener Stadien fördern.

Die Ergebnisse der Studie können helfen, Patienten mit dem höchsten Risiko für das Fortschreiten in das jeweilige nächste Übergangsstadium einzugrenzen. Die erhobenen Daten könnten dazu beitragen, ein mathematisches Modell zu entwickeln, das das individuelle Risiko einer Progression (zum Beispiel vom Barrett-Ösophagus zum Karzinom) besser einschätzt und Empfehlungen zum Screening und zur Nachsorge vorschlägt.

Objectives: It is assumed that esophageal adenocarcinoma is the end result of a stepwise disease process that transitions through gastroesophageal reflux disease (GERD) and Barrett's esophagus. The aim of the study was to examine at what stage known risk factors exert their influence towards the progression to cancer.

Methods: We enrolled 113 consecutive outpatients without GERD, 188 with GERD, 162 with Barrett's esophagus, and 100 with esophageal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. All patients underwent a standard upper endoscopy and completed a standardized questionnaire about their social history, symptoms, dietary habits, and prescribed medications. We used adjusted logistic regression analysis to assess risk factors between each two consecutive disease stages from the absence of reflux disease to esophageal adenocarcinoma.

Results: Overall, male gender, smoking, increased body mass index, low fruit and vegetable intake, duration of reflux symptoms, and presence of a hiatal hernia were risk factors for cancer/HGD. However, different combinations of risk factors were associated with different disease stages. Hiatal hernia was the only risk factor to be strongly associated with the development of GERD. For GERD patients, male gender, age, an increased body mass index, duration of reflux symptoms, and presence of a hiatal hernia were all associated with the development of Barrett's esophagus. Lastly, the development of cancer/HGD among patients with Barrett's esophagus was associated with male gender, smoking, decreased fruit and vegetable intake, and a long segment of Barrett's esophagus, but not with age, body mass index, or a hiatal hernia.

Conclusion: While some risk factors act predominantly on the initial development of reflux disease, others appear to be primarily responsible for the development of more advanced disease stages.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	- Abbildung
AKÖ	- Adenokarzinom des Ösophagus
APC	- adenomatous polyposis coli
ASA	- American Society of Anesthesiologists
BÖ	- Barrett-Ösophagus
BMI	- Body-Mass-Index
ca.	- circa
CCM	- Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte
CBF	- Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin
CVK	- Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow
DcR3	- Decoy Receptor-3
d.h.	- das heißt
EAC	- esophageal adenocarcinoma
EMR	- Endoskopische Mukosaresektion
ERD	- erosive reflux disease
GERD	- gastroesophageal reflux disease
H-2-Blocker	- Histamin-2 Rezeptor Antagonisten
HCA	- heterocyclic amines
HCl	- Chlorwasserstoff
HGD	- High-Grade-Dysplasie
HMG-CoA-Reduktase	- 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
H. pylori	- Helicobacter pylori
HPP	- hyperplastic polyposis
IGF	- Insulin-like growth factor
LGD	- Low-Grade-Dysplasie
LOH	- loss of heterozygosity
n.a.	- not available
NBI	- narrow band imaging
NERD	- non-erosive reflux disease
NSAID	- non steroidal anti inflammatory drugs
ÖGD	- Ösophagogastroduodenoskopie
OR	- Odds-Ratio

PEG	- perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde
PDT	- Photodynamische Therapie
PPI	- Protonenpumpen-Inhibitoren
Rb-Protein	- retinoblastoma Protein
SEER	- Surveillance, Epidemiology and End Results Program (a premier source for cancer statistics in the United States)
SFRP1	- secreted frizzled-related protein-1
sm	- Submukosa
UICC	- Union Internationale Contre le Cancer
WHO	- World Health Organization
WNT2	- wingless-Typ-2
z.B.	- zum Beispiel

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Wrobel versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikofaktoren für das Adenokarzinom des Ösophagus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Katharina Wrobel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Katharina Wrobel; Christian Bojarski; Winfried A. Voderholzer; Katrin Rothe; Bertram Wiedenmann; Thomas Roesch; Heiko Pohl, Defining carcinoma risk in Barrett patients – known risk factors may be less important, Poster, Digestive Disease Week, 18.05.2008 in San Diego.

Beitrag im Einzelnen:

Erste Veröffentlichung in Form eines Posters auf der DDW 2008 in San Diego mit Anteilen aus der Doktorarbeit. Daten wurden vollständig in der Doktorarbeit verwendet.

Publikation 2: Katharina Wrobel; Christian Bojarski; Winfried A. Voderholzer; Katrin Rothe; Bertram Wiedenmann; Thomas Roesch; Heiko Pohl, Defining carcinoma risk in Barrett patients – known risk factors may be less important, Poster, UEGW/WCOG GASTRO, 23.11.2009 in London / United Kingdom.

Beitrag im Einzelnen :

Poster Präsentation und Publikation auf der UEGW/WCOG GASTRO in London mit Anteilen aus der Doktorarbeit. Daten wurden vollständig in der Doktorarbeit verwendet.

Publikation 3: Heiko Pohl, Katharina Wrobel, Christian Bojarski, Winfried Voderholzer, Amnon Sonnenberg, Thomas Rösch, Daniel C. Baumgart, Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma, American Journal of Gastroenterology, 2013; 108:200–207; doi:10.1038/ajg.2012.387; published online 18 December 2012

Beitrag im Einzelnen:

Publikation der Daten aus der Doktorarbeit im American Journal of Gastroenterology. Daten wurden vollständig in der Doktorarbeit verwendet.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

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

9 Danksagung

Ich danke in erster Linie meinem Betreuer Dr. Heiko Pohl, der mich geduldig und auch nach seinem Umzug von Amerika (6068 km entfernt) aus betreut hat. Ich danke außerdem Tristan Wrobel, Evelyn Wrobel, Rainer Wrobel, Timur Komut, Maik Streibel, Thomas Koch, Dr. Bojarski, Dr. Voderholzer, Dr. Schmidtman, Prof. Dr. B. Wiedemann, Prof. Dr. Thomas Rösch, Prof. Dr. Daniel C. Baumgart, Fr. Karin Rothe (Studienassistentin), Marie -Louise Oehlschlägel, Zuzanna Jarocki, Hatem Mohsni und allen weiteren Personen, die mich in dieser Zeit unterstützt haben.

10 Literaturverzeichnis

1. 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;97:142-6.
2. Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1554-66.
3. Perez JJ, Martinez MA, del Castillo AL, Villalobos ML, Villalobos GM. [Gastrointestinal cancer in four medical centers in Mexico City. A 25-year study]. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:460-72.
4. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957;41:881-94.
5. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950;38:175-82.
6. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:788-97.
7. Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer* 2010;10:87-101.
8. de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1421-9.
9. Gerson LB, Edson R, Lavori PW, Triadafilopoulos G. Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:2005-12.
10. Groves C, Jankowski J, Barker F, Holdstock G. A family history of Barrett's oesophagus: another risk factor? *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1127-8.
11. Munitiz V, Parrilla P, Ortiz A, Martinez-de-Haro LF, Yelamos J, Molina J. High risk of malignancy in familial Barrett's esophagus: presentation of one family. *Journal of clinical gastroenterology* 2008;42:806-9.
12. Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* 2007;56:763-71.
13. Chen X, Yang CS. Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention. *Carcinogenesis* 2001;22:1119-29.
14. Kumagai H, Mukai K, Sugihara H, Miwa K, Yamamoto G, Hattori T. Thioproline inhibits development of esophageal adenocarcinoma induced by gastroduodenal reflux in rats. *Carcinogenesis* 2004;25:723-7.
15. Chen X, Yang G, Ding WY, Bondoc F, Curtis SK, Yang CS. An esophagogastrroduodenal anastomosis model for esophageal adenocarcinogenesis in rats and enhancement by iron overload. *Carcinogenesis* 1999;20:1801-8.
16. Sampliner RE. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Barrett's esophagus: reducing mortality from esophageal adenocarcinoma. *Med Clin North Am* 2005;89:293-312.
17. Goldstein SR, Yang GY, Curtis SK, et al. Development of esophageal metaplasia and adenocarcinoma in a rat surgical model without the use of a carcinogen. *Carcinogenesis* 1997;18:2265-70.
18. Hu Y, Williams VA, Gellersen O, Jones C, Watson TJ, Peters JH. The pathogenesis of Barrett's esophagus: secondary bile acids upregulate intestinal differentiation factor CDX2 expression in esophageal cells. *J Gastrointest Surg* 2007;11:827-34.

19. Wang S, Zhan M, Yin J, et al. Transcriptional profiling suggests that Barrett's metaplasia is an early intermediate stage in esophageal adenocarcinogenesis. *Oncogene* 2006;25:3346-56.
20. Bhuket TP HP. Drug Insight: statins and gastrointestinal cancer. 2006.
21. Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996;224:66-71.
22. Maley CC, Galipeau PC, Li X, Sanchez CA, Paulson TG, Reid BJ. Selectively advantageous mutations and hitchhikers in neoplasms: p16 lesions are selected in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2004;64:3414-27.
23. Wang JS, Guo M, Montgomery EA, et al. DNA promoter hypermethylation of p16 and APC predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:2153-60.
24. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999;117:327-35.
25. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975;255:197-200.
26. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-8.
27. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:159-64.
28. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010;59:1030-6.
29. 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;9:220-7; quiz e26.
30. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
31. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci* 2003;48:1537-41.
32. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *The American journal of gastroenterology* 1998;93:1028-32.
33. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46:9-13.
34. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1070-4.
35. Kort EJ, Sevensma E, Fitzgerald TL. Trends in esophageal cancer and body mass index by race and gender in the state of Michigan. *BMC Gastroenterol* 2009;9:47.
36. Gerson LB, Groeneveld PW, Triadafilopoulos G. Cost-effectiveness model of endoscopic screening and surveillance in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004;2:868-79.
37. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *The American journal of gastroenterology* 2004;99:582-8.

38. Chen KH, Mukaisho K, Ling ZQ, Shimomura A, Sugihara H, Hattori T. Association between duodenal contents reflux and squamous cell carcinoma--establishment of an esophageal cancer cell line derived from the metastatic tumor in a rat reflux model. *Anticancer Res* 2007;27:175-81.
39. Souza RF, Spechler SJ. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. *CA Cancer J Clin* 2005;55:334-51.
40. Froelicher P, Miller G. The European experience with esophageal cancer limited to the mucosa and submucosa. *Gastrointest Endosc* 1986;32:88-90.
41. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2010;19:1468-70.
42. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA* 1993;270:1320.
43. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:235-56.
44. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997;84:1470-3.
45. Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, et al. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy* 2006;38:149-56.
46. van Blankenstein M, Looman CW, Hop WC, Bytzer P. The incidence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus: Barrett's esophagus makes a difference. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:766-74.
47. Corley DA, Kubo A. Influence of site classification on cancer incidence rates: an analysis of gastric cardia carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:1383-7.
48. Nguyen AM, Luke CG, Roder D. Comparative epidemiological characteristics of oesophageal adenocarcinoma and other cancers of the oesophagus and gastric cardia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003;4:225-31.
49. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:38-44.
50. Lagergren K, Derogar M. Validation of oesophageal cancer surgery data in the Swedish Patient Registry. *Acta Oncol* 2012;51:65-8.
51. Hayeck TJ, Kong CY, Spechler SJ, Gazelle GS, Hur C. The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. *Dis Esophagus* 2010;23:451-7.
52. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, Whiteman D, Inadomi JM. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *The American journal of gastroenterology* 2011;106:254-60.
53. Reavis KM, Morris CD, Gopal DV, Hunter JG, Jobe BA. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg* 2004;239:849-56; discussion 56-8.
54. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *The American journal of gastroenterology* 1999;94:2037-42.
55. Endlicher E, Gelbmann CM, Messmann H. [Reflux disease and Barrett's oesophagus - are there gender-specific differences?]. *Z Gastroenterol* 2009;47:1065-8.
56. Oberg S, Wenner J, Johansson J, Walther B, Willen R. Barrett esophagus: risk factors for progression to dysplasia and adenocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:49-54.

57. Connor MJ, Weston AP, Mayo MS, Sharma P. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci* 2004;49:920-4.
58. Guardino JM, Khandwala F, Lopez R, Wachsberger DM, Richter JE, Falk GW. Barrett's esophagus at a tertiary care center: association of age on incidence and prevalence of dysplasia and adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:2187-93.
59. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *The American journal of gastroenterology* 2010;105:1490-502.
60. Zaninotto G, Costantini M, Molena D, Rizzetto C, Eksler B, Ancona E. [Barrett's esophagus. Prevalence, risk of adenocarcinoma, role of endoscopic surveillance]. *Minerva Chir* 2002;57:819-36.
61. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:1050-61.
62. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:237-49.
63. Bani-Hani KE, Bani-Hani BK, Martin IG. Characteristics of patients with columnar-lined Barrett's esophagus and risk factors for progression to esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6807-14.
64. Adeniyi KO. Gastric acid secretion and parietal cell mass: effect of sex hormones. *Gastroenterology* 1991;101:66-9.
65. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:729-35.
66. Bobe G, Peterson JJ, Gridley G, Hyer M, Dwyer JT, Brown LM. Flavonoid consumption and esophageal cancer among black and white men in the United States. *Int J Cancer* 2009;125:1147-54.
67. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
68. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:2-9.
69. Maley CC, Rustgi AK. Barrett's esophagus and its progression to adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:367-74.
70. Douglas J, Robertson DKF, Lars Pedersen, Heiko Pohl, John A. Baron, Henrik T. Sorensen. Erosive and Nonerosive Reflux Disease and Risk for Esophageal Adenocarcinoma.
71. Akagi T, Ito T, Kato M, et al. Chromosomal abnormalities and novel disease-related regions in progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2009;125:2349-59.
72. Pondugula K, Wani S, Sharma P. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in adults: long-term GERD or something else? *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:468-74.
73. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
74. Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgarten E, Holscher AH. [Prevalence of reflux symptoms in the general population of Cologne]. *Z Gastroenterol* 2007;45:177-81.
75. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002;122:26-33.

76. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:190-200.
77. Zhang HY, Spechler SJ, Souza RF. Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus. *Cancer Lett* 2009;275:170-7.
78. Mulholland HG, Cantwell MM, Anderson LA, et al. Glycemic index, carbohydrate and fiber intakes and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Causes Control* 2009;20:279-88.
79. Lassen A, Hallas J, de Muckadell OB. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma--a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1193-9.
80. Erichsen R, Robertson D, Farkas DK, et al. Erosive reflux disease increases risk for esophageal adenocarcinoma, compared with nonerosive reflux. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10:475-80 e1.
81. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-86.
82. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet* 2009;373:850-61.
83. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13.
84. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *Gut* 2005;54:746-51.
85. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.
86. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461-7.
87. Rex DK, Shaw M, Wong R. Prevalence of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2006;130:1373-4; author reply 4-5.
88. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:D3-4.
89. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992;103:1241-5.
90. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-40.
91. Sampliner R. Endoscopic Screening for Barrett's Esophagus: An "Endo-sapiens" View of the Haystack. *Feature Article* June/July 2005.
92. 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;103:1049-57.
93. Hage M, Siersema PD, van Dekken H, Steyerberg EW, Dees J, Kuipers EJ. Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1175-9.
94. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.

95. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:502-13.
96. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-20.
97. Ogunwobi O, Mutungi G, Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology* 2006;147:4505-16.
98. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-11.
99. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
100. Kristal AR, Blount PL, Schenk JM, et al. Low-fat, high fruit and vegetable diets and weight loss do not affect biomarkers of cellular proliferation in Barrett esophagus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005;14:2377-83.
101. Vaughan TL, Kristal AR, Blount PL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, body mass index, and anthropometry in relation to genetic and flow cytometric abnormalities in Barrett's esophagus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2002;11:745-52.
102. Moe GL, Kristal AR, Levine DS, Vaughan TL, Reid BJ. Waist-to-hip ratio, weight gain, and dietary and serum selenium are associated with DNA content flow cytometry in Barrett's esophagus. *Nutr Cancer* 2000;36:7-13.
103. Murray L, Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:439-52.
104. Abrams JA. Obesity and Barrett's oesophagus: more than just reflux. *Gut* 2009;58:1437-8.
105. Gram IT, Norat T, Rinaldi S, et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1623-31.
106. McElholm AR, McKnight AJ, Patterson CC, Johnston BT, Hardie LJ, Murray LJ. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. *Gastroenterology* 2010;139:204-12 e3.
107. Barrett NR. Hiatus hernia. *Br Med J* 1960;2:247-52.
108. Okita K, Amano Y, Takahashi Y, et al. Barrett's esophagus in Japanese patients: its prevalence, form, and elongation. *J Gastroenterol* 2008;43:928-34.
109. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9.
110. Al-Tashi M, Rejchrt S, Kopacova M, et al. Hiatal hernia and Barrett's oesophagus impact on symptoms occurrence and complications. *Cas Lek Cesk* 2008;147:564-8.
111. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003;98:940-8.
112. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:1930-6.

113. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, Cherian R, Dixon A, Hassanein RS. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:387-94.
114. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:1344-53.
115. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005;92:151-9.
116. Gray MR, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. The role of smoking and alcohol in metaplasia and cancer risk in Barrett's columnar lined oesophagus. *Gut* 1993;34:727-31.
117. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J, van Blankenstein M, Tilanus HW. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993;72:1155-8.
118. Olliver JR, Hardie LJ, Gong Y, et al. Risk factors, DNA damage, and disease progression in Barrett's esophagus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005;14:620-5.
119. Levi F, Ollyo JB, La Vecchia C, Boyle P, Monnier P, Savary M. The consumption of tobacco, alcohol and the risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Int J Cancer* 1990;45:852-4.
120. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009;136:1215-24, e1-2.
121. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:799-805.
122. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009;136:806-15.
123. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the National Cancer Institute* 1997;89:1277-84.
124. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-6.
125. 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;51:323-8.
126. Chak A, Faulx A, Kinnard M, et al. Identification of Barrett's esophagus in relatives by endoscopic screening. *The American journal of gastroenterology* 2004;99:2107-14.
127. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Giacosa A. Carditis, intestinal metaplasia and adenocarcinoma of oesophagogastric junction. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:483-7.
128. Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, et al. Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:1127-32.
129. Sharma P, Sampliner RE. Barrett esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:381-6.
130. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:2673-80.
131. Izzo JG, Malhotra U, Wu TT, et al. Impact of cyclin D1 A870G polymorphism in esophageal adenocarcinoma tumorigenesis. *Semin Oncol* 2005;32:S11-5.

132. Endo T, Sugawara N, Shinomura Y. [Carcinogenesis of Barrett's esophagus]. *Nihon Rinsho* 2005;63:1357-61.
133. Schwartz GK, Ilson D, Saltz L, et al. Phase II study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol administered to patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1985-92.
134. Di Martino E, Wild CP, Rotimi O, Darnton JS, Olliver RJ, Hardie LJ. IGFBP-3 and IGFBP-10 (CYR61) up-regulation during the development of Barrett's oesophagus and associated oesophageal adenocarcinoma: potential biomarkers of disease risk. *Biomarkers* 2006;11:547-61.
135. Clement G, Braunschweig R, Pasquier N, Bosman FT, Benhattar J. Methylation of APC, TIMP3, and TERT: a new predictive marker to distinguish Barrett's oesophagus patients at risk for malignant transformation. *J Pathol* 2006;208:100-7.
136. Kawakami K, Brabender J, Lord RV, et al. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92:1805-11.
137. Xu Y, Selaru FM, Yin J, et al. Artificial neural networks and gene filtering distinguish between global gene expression profiles of Barrett's esophagus and esophageal cancer. *Cancer Res* 2002;62:3493-7.
138. Schulmann K, Sterian A, Berki A, et al. Inactivation of p16, RUNX3, and HPP1 occurs early in Barrett's-associated neoplastic progression and predicts progression risk. *Oncogene* 2005;24:4138-48.
139. Li Y, Wo JM, Ray MB, et al. Cyclooxygenase-2 and epithelial growth factor receptor up-regulation during progression of Barrett's esophagus to adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:928-34.
140. Abdalla SI, Sanderson IR, Fitzgerald RC. Effect of inflammation on cyclooxygenase (COX)-2 expression in benign and malignant oesophageal cells. *Carcinogenesis* 2005;26:1627-33.
141. Li H, Zhang L, Lou H, et al. Overexpression of decoy receptor 3 in precancerous lesions and adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Clin Pathol* 2005;124:282-7.
142. Liang S, Yao J, Bourne PA, diSant'Agnese PA, Huang J, Lei JY. Overexpression of human carcinoma-associated antigen in esophageal adenocarcinoma and its precursor lesions. *Am J Clin Pathol* 2004;122:747-51.
143. Clement G, Braunschweig R, Pasquier N, Bosman FT, Benhattar J. Alterations of the Wnt signaling pathway during the neoplastic progression of Barrett's esophagus. *Oncogene* 2006;25:3084-92.
144. Fein M, Peters JH, Baril N, et al. Loss of function of Trp53, but not Apc, leads to the development of esophageal adenocarcinoma in mice with jejunoesophageal reflux. *J Surg Res* 1999;83:48-55.
145. Yen CJ, Izzo JG, Lee DF, et al. Bile acid exposure up-regulates tuberous sclerosis complex 1/mammalian target of rapamycin pathway in Barrett's-associated esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2008;68:2632-40.
146. Holscher AH, Vallbohmer D, Bollschweiler E. Early Barrett's carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:347-54.
147. Kubo A, Block G, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, Corley DA. Effects of dietary fiber, fats, and meat intakes on the risk of Barrett's esophagus. *Nutr Cancer* 2009;61:607-16.
148. Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch H, et al. Food group intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Int J Cancer* 2008;123:852-60.
149. Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;121:2753-60.

150. Chen X, Mikhail SS, Ding YW, Yang G, Bondoc F, Yang CS. Effects of vitamin E and selenium supplementation on esophageal adenocarcinogenesis in a surgical model with rats. *Carcinogenesis* 2000;21:1531-6.
151. el-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:421-40, viii.
152. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47-56.
153. Sadeghi S, Bain CJ, Pandeya N, Webb PM, Green AC, Whitman DC. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17:1169-78.
154. Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:551-7.
155. Sleghria S, Sharma P. Barrett esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:387-93.
156. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Winslet MC, Watson A. Aspirin is not chemoprotective for Barrett's adenocarcinoma of the oesophagus in multicentre cohort. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:381-4.
157. Lanás A, Alcedo Gonzalez J. [Chemoprevention in adenocarcinoma of the esophagus]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:37-48.
158. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1101-12.
159. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
160. Gammon MD, Terry MB, Arber N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use associated with reduced incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia that overexpress cyclin D1: a population-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004;13:34-9.
161. Sonnenberg A, Fennerty MB. Medical decision analysis of chemoprevention against esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2003;124:1758-66.
162. Bergman JJ. Latest developments in the endoscopic management of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: an overview of the year's literature. *Endoscopy* 2006;38:122-32.
163. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med J Aust* 2004;180:387-91.
164. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2004;99:1877-83.
165. Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, Stein D, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7:1299-304.
166. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Effect of proton pump inhibitors on markers of risk for high-grade dysplasia and oesophageal cancer in Barrett's oesophagus. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;27:321-6.

167. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003;237:291-8.
168. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2003;98:2390-4.
169. Carlson N, Lechago J, Richter J, et al. Acid suppression therapy may not alter malignant progression in Barrett's metaplasia showing p53 protein accumulation. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:1340-5.
170. Piazzuelo E, Cebrian C, Escartin A, et al. Superoxide dismutase prevents development of adenocarcinoma in a rat model of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2005;11:7436-43.
171. Ogunwobi OO, Beales IL. Statins inhibit proliferation and induce apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:825-37.
172. Hawk ET, Viner JL. Statins in esophageal cancer cell lines: promising lead? *The American journal of gastroenterology* 2008;103:838-41.
173. 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;138:2260-6.
174. Hur C, Nishioka NS, Gazelle GS. Cost-effectiveness of aspirin chemoprevention for Barrett's esophagus. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:316-25.
175. Blaser MJ. An endangered species in the stomach. *Sci Am* 2005;292:38-45.
176. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255-65.
177. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139:1894-901 e2; quiz e12.
178. Mafune K. [Barrett's adenocarcinoma]. *Nihon Rinsho* 2005;63:1463-9.
179. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-7.
180. Wright TA, Myskow M, Kingsnorth AN. Helicobacter pylori colonization of Barrett's esophagus and its progression to cancer. *Dis Esophagus* 1997;10:196-200.
181. Sakata H, Fujimoto K. [Barrett's esophagus and Helicobacter pylori]. *Nihon Rinsho* 2005;63:1383-6.
182. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:329-38.
183. Zhuo X, Zhang Y, Wang Y, Zhuo W, Zhu Y, Zhang X. Helicobacter pylori infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:757-62.
184. Lofdahl HE, Lu Y, Lagergren J. Sex-specific risk factor profile in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2008;99:1506-10.
185. Zhang T, Liu J. [Effect of wind tunnel noise on left ventricular function of heart]. *Space Med Med Eng (Beijing)* 1997;10:217-9.
186. Boone J, Livestro DP, Elias SG, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. International survey on esophageal cancer: part II staging and neoadjuvant therapy. *Dis Esophagus* 2009;22:203-10.
187. Li Y, Woodall C, Wo JM, et al. The use of dynamic positron emission tomography imaging for evaluating the carcinogenic progression of intestinal metaplasia to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Invest* 2008;26:278-85.

188. Boniello R, Gasparini G, D'Amato G, Di Petrillo A, Pelo S. TMJ metastasis: a unusual case report. *Head Face Med* 2008;4:8.
189. Bogoevski D, Onken F, Koenig A, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann Surg* 2008;247:633-41.
190. The new TNM classification in gastroenterology (1997). *Endoscopy* 1998;30:643-9.
191. Shaheen. Too Large a Haystack, Too Few Needles. Feature Article June/July 2005.
192. Kavic SM, Basson MD. Complications of endoscopy. *Am J Surg* 2001;181:319-32.
193. Streitz JM, Jr., Andrews CW, Jr., Ellis FH, Jr. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:383-7; discussion 7-8.
194. 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;140:1084-91.
195. Society B. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. *Gastroenterology BSo* 2005.
196. 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;131:1392-9.
197. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:1888-95.
198. Messmann H. [Barrett's esophagus carcinoma]. *Praxis (Bern 1994)* 2006;95:1029-35.
199. Dulai GS, Shekelle PG, Jensen DM, et al. Dysplasia and risk of further neoplastic progression in a regional Veterans Administration Barrett's cohort. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:775-83.
200. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
201. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-1.
202. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-9.
203. Behrens A, May A, Gossner L, et al. Curative treatment for high-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2005;37:999-1005.
204. Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;132:1226-33.
205. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-8.
206. Barham CP, Jones RL, Biddlestone LR, Hardwick RH, Shepherd NA, Barr H. Photothermal laser ablation of Barrett's oesophagus: endoscopic and histological evidence of squamous re-epithelialisation. *Gut* 1997;41:281-4.
207. Ganz RA, Utley DS, Stern RA, Jackson J, Batts KP, Termin P. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1002-10.
208. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-8.
209. Holscher AH, Vallbohmer D, Gutschow C, Bollschweiler E. Reflux esophagitis, high-grade neoplasia, and early Barrett's carcinoma-what is the place of the Merendino procedure? *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:417-24.
210. Lorenz D HC, Graupe F, Ell C, Lehmann TG. . Die limitierte Ösophagusresektion nach Merendino als Standardverfahren beim Short-Barrett-Frühkarzinom: Onkologische Wertigkeit und Lebensqualität im Vergleich zur abdomino-thorakalen Resektion. *German Medical Science* 2006.

211. Nguyen NT, Schauer P, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Surgery* 2000;127:284-90.
212. Luketich JD, Landreneau RJ. Minimally invasive resection and mechanical cervical esophagogastric anastomotic techniques in the management of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:927-9.
213. Oberg S, Johansson J, Wenner J, Walther B. Metaplastic columnar mucosa in the cervical esophagus after esophagectomy. *Ann Surg* 2002;235:338-45.
214. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
215. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
216. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-23.
217. Tietjen TG, Pasricha PJ, Kalloo AN. Management of malignant esophageal stricture with esophageal dilation and esophageal stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:851-62.
218. Bourke MJ, Hope RL, Chu G, et al. Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death. *Gastrointest Endosc* 1996;43:29-32.
219. Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA, El-Serag HB. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: a glimmer of hope? *The American journal of gastroenterology* 2003;98:1627-33.
220. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:2-8.
221. Wrba F. MMA, krebs:hilfe! [Gastrointestinal stomal tumours, morphology and molecular pathology]. *Wien Med Wochenschr* 2009;159:383-8.
222. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the united states. *Gastrointest Endosc* 2000;52:197-203.
223. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, McMahon L, Inadomi JM. Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. *Gastrointest Endosc* 2008;68:849-55.
224. Shaheen NJ, Provenzale D, Sandler RS. Upper endoscopy as a screening and surveillance tool in esophageal adenocarcinoma: a review of the evidence. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:1319-27.
225. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001;92:549-55.
226. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-30.
227. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 1999;94:86-91.
228. Dellon ES, Shaheen NJ. Does screening for Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus prolong survival? *J Clin Oncol* 2005;23:4478-82.
229. Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:927-35.
230. Chiba N. Motion - Screening and surveillance of Barrett's epithelium is practical and cost effective: arguments against the motion. *Can J Gastroenterol* 2002;16:541-5.

231. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:388-96.
232. Wolfgarten E, Rosendahl U, Nowroth T, et al. Coincidence of nutritional habits and esophageal cancer in Germany. *Onkologie* 2001;24:546-51.
233. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-90.
234. Cheng KK, Sharp L, McKinney PA, et al. A case-control study of oesophageal adenocarcinoma in women: a preventable disease. *Br J Cancer* 2000;83:127-32.
235. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:721-32.
236. Jakobisiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statins (Review). *Int J Oncol* 2003;23:1055-69.
237. Vaughan TL, Dong LM, Blount PL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *Lancet Oncol* 2005;6:945-52.
238. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:346-51.
239. Anesthesiologists ASo. ASA Physical Status Classification System.
240. Mischowsky PDT. ASA Klassifikation.
241. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:721-32.
242. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology* 2013;108:200-7.
243. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *Journal of clinical gastroenterology* 2001;33:306-9.
244. Smith KJ, O'Brien SM, Green AC, Webb PM, Whiteman DC, Study of Digestive H. Current and past smoking significantly increase risk for Barrett's esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7:840-8.
245. coleman h, J., Schouten LJ, Driessen AL, et al. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2011;20:345-58.
246. Coleman HG, Bhat S, Johnston BT, McManus D, Gavin AT, Murray LJ. Tobacco smoking increases the risk of high-grade dysplasia and cancer among patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012;142:233-40.
247. Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: the chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22:759-68.
248. Murphy SJ, Anderson LA, Ferguson HR, et al. Dietary antioxidant and mineral intake in humans is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma but not reflux esophagitis or Barrett's esophagus. *The Journal of nutrition* 2010;140:1757-63.
249. El-Serag HB, Lagergren J. Alcohol drinking and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1155-7.
250. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2006;40:398-404.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderung der Inzidenz des Adenokarzinoms im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom in Michigan, 33. Kort EJ, Sevensma E, Fitzgerald TL. Trends in esophageal cancer and body mass index by race and gender in the state of Michigan. BMC Gastroenterol 2009;9:47.

Abbildung 2: Mittleres Diagnosealter des AKÖ, Altersvergleich nach Geschlecht (erstellt aus den Angaben ⁵⁵). Endlicher E, Gelbmann CM, Messmann H. [Reflux disease and Barrett's oesophagus - are there gender-specific differences?]. Z Gastroenterol 2009;47:1065-8.)

Abbildung 3: Rate der Veränderung der Inzidenz des AKÖ nach Geschlecht mit zunehmenden Lebensjahren. 33. Kort EJ, Sevensma E, Fitzgerald TL. Trends in esophageal cancer and body mass index by race and gender in the state of Michigan. BMC Gastroenterol 2009;9:47.

Abbildung 4: Adenokarzinom bei schwarzen und weißen Frauen und Männern. 33. Kort EJ, Sevensma E, Fitzgerald TL. Trends in esophageal cancer and body mass index by race and gender in the state of Michigan. BMC Gastroenterol 2009;9:47.

Abbildung 5: Das jährliche Entartungsrisiko des Adenokarzinom in Prozent in verschiedenen Studien nach Jahr der Veröffentlichung

Abbildung 6: Prävalenz der Infektionen mit *H. pylori* im Vergleich zu GERD, Barrett und AKÖ von 1900 bis 2000^{175,184} Konturek SJ, Konturek PC, Konturek JW, et al. Helicobacter pylori and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. J Physiol Pharmacol 2006;57 Suppl 3:29- 171. Blaser MJ. An endangered species in the stomach. Sci Am 2005;292:38-45.

Abbildung 7: Flussdiagramm, Einschluss der Studienteilnehmer

Abbildung 8: Geschlechtsvergleich, Wrobel

Abbildung 9: Altersvergleich, Wrobel

Abbildung 10: Raucher und Nichtraucher in Prozent, Wrobel

Abbildung 11: Diabetes mellitus positiv und negativ in Prozent, Wrobel

Abbildung 12: Mittelwert Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der Befragung, Wrobel

Abbildung 13: Body-Mass-Index im Alter von 40 Jahren, Wrobel

Abbildung 14: Anteil an Obst und Gemüse in der Ernährung, Wrobel

Abbildung 15: Größte Mahlzeit des Tages Mittelwert, Wrobel

Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Refluxbeschwerden an mindestens 3 Tagen pro Woche, Wrobel

Abbildung 17: Mittelwert der Dauer der Refluxsymptome, Wrobel

Abbildung 18: Präsenz einer Hiatushernie in Prozent, Wrobel

Abbildung 19: Helicobacter pylori positiv und negativ in Prozent, Wrobel

Abbildung 20: Mittlere Barrett-Länge bei Patienten mit einem BÖ und Patienten mit AKÖ/HGD, Wrobel

Abbildung 21: Long-Segment-Barrett in Prozent, Wrobel

Abbildung 22: Regelmäßige Einnahme von Protonenpumpenhemmern in Prozent, Wrobel

Abbildung 23: Mittelwert der Einnahme von Protonenpumpenhemmern in Jahren, Wrobel

Abbildung 24: Einnahme von Acetylsalicylsäure in Prozent, Wrobel

Abbildung 25: Mittelwert der Einnahme von Acetylsalicylsäure in Jahren, Wrobel

Abbildung 26: Einnahme von NSAID in Prozent, Wrobel

Abbildung 27: Mittelwert der Einnahme von NSAID in Jahren, Wrobel

Abbildung 28: Einnahme von Statinen in Prozent, Wrobel

Abbildung 29: Mittelwert der Einnahme von Statinen in Jahren, Wrobel

Abbildung 30: Risikofaktoren für unterschiedliche Übergangsstadien in der Entwicklung zum Adenokarzinom des Ösophagus (AKÖ). Risiken sind als Odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) für die Übergangsstadien zwischen Patienten ohne Refluxerkrankung (kein GERD) und Patienten mit Refluxerkrankung (GERD), zwischen Patienten mit GERD und mit Barrett-Ösophagus (BE) und zwischen Patienten mit Barrett-Ösophagus und Karzinom/HGD (Cancer/HGD) dargestellt (nach Pohl et al.²⁴²).

Abbildung 31: Angenommener Einfluss der Risikofaktoren auf die Übergangsstadien zum Adenokarzinom des Ösophagus, Pohl et al.

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wien Klassifikation, In Anlehnung an Holscher et al. : 142. Holscher AH, Vallbohmer D, Bollschweiler E. Early Barrett's carcinoma of the esophagus. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2008;14:347-54. , 207. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut 2002;51:130-1.

Tabelle 2: Beispiel zur Berechnung einer Odds Ratio (OR) zur Untersuchung eines Risikofaktors in der Fallgruppe (AKÖ) und der Kontrollgruppe (z.B. Patienten ohne Refluxerkrankung), Pohl et al.

Tabelle 3: Anzahl der Studienteilnehmer, Wrobel

Tabelle 4: Charakteristika der Studienteilnehmer, Pohl et al.

Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKÖ/HGD insgesamt verglichen mit Patienten ohne GERD. Risiken sind als Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Die p- Werte zeigen die Signifikanz für den Trendtest. OR wurden in univariater und multivariater Regressionsanalyse, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Rauchen und BMI im Alter von 40 Jahren berechnet. Pohl et al.

Tabelle 6: Risikofaktoren für den Übergang vom Stadium ohne Refluxerkrankung (kein GERD) zur Refluxerkrankung (GERD). Pohl et al.

Tabelle 7: Die Risikofaktoren für den Übergang vom Stadium der Refluxerkrankung (GERD) zum Barrett-Ösophagus. Pohl et al.

Tabelle 9: Die Risikofaktoren für den Übergang vom Stadium des Barrett-Ösophagus zum Adenokarzinom (AKÖ) oder High-Grade Dysplasie (HGD).

13 Anlagen

Anlage 1: Fragebogen

Anlage 2: Einverständniserklärung

Anlage 3: Briefformular

Anlage 4: Patienteninformation

Campus:

Fragebogen: Risiken zum Barrett und Adenokarzinom des Ösophagus

Datum ____.

Patienten ID - Initialen __, __ Geschlecht M / W Geb.datum ____.

Grunderkrankung: **BARRETT** ____ **Ösophagus-Adenoca.** ____ **Kontrolle** ____
(Wann diagnostiziert?) (____) (____.)

Allgemeine Angaben

1. Größe: ____ cm
2. Gewicht: ____ kg
3. Diabetes (Zuckerkrankheit)? **0** nein **1** ja **2** keine Angaben
4. Zigaretten: Rauchen Sie a) gegenwärtig? **0** nein **1** ja **2** keine Angaben
b) Im bisherigen Leben im Durchschnitt?: ____ Packungen pro Tag über insgesamt ____ Jahre
5. Helicobacter pylori jemals positiv? **0** nein **1** ja **2** nicht bekannt
6. ASA-Klasse ____

Bitte beantworten Sie jetzt Fragen zu Ihrer Person als Sie etwa 40 Jahre alt waren.

1. Gewicht im Alter von etwa 40 Jahren? ____ kg
2. Wie oft haben Sie im Alter von 40 Jahren frisches Obst oder frisches Gemüse gegessen (nicht gekocht, gebraten oder gedünstet)? Bitte geben Sie die Menge in Portionen an. Eine Portion ist etwa soviel wie in ihre hohle Hand passt.
 - 1 Weniger als 1 Portion pro Tag (etwa 0-7 Portionen pro Woche)
 - 2 Etwa 2x täglich (etwa 10-15 Portionen pro Woche)
 - 3 Etwa 3x täglich (etwa 20 Portionen pro Woche)
 - 4 Etwa 4x täglich oder mehr (mehr als 25 Portionen pro Woche)
3. Wann haben Sie im Alter von 40 Jahren die größte Mahlzeit des Tages gegessen?
1__morgens **2**__mittags **3**__abends

Wir stellen Ihnen jetzt Fragen zu Ihren Symptomen

1. Wie viele Jahre bestand/besteht Sodbrennen (brennendes Gefühl hinter dem Brustbein) oder saures Aufstoßen? Insgesamt ____ Jahre.
2. Wie oft hatten/haben sie gewöhnlich Sodbrennen oder saures Aufstoßen?
 - 0 Kein Sodbrennen
 - 1 Selten (< 1x/ pro Woche)
 - 2 Manchmal (1-2x pro Woche)
 - 3 Häufig (3-5x pro Woche)
 - 4 Täglich

Medikamente

1. PPI oder H2-Blocker? (Omeprazol, Pantozol, Nexium, Antra, etc.)

Name _____ Wie lange insgesamt eingenommen?
0 keine **1** bei Bedarf **2** regelmäßig _____ Monate/Jahre

2. Jemals Einnahme von Aspirin oder ASS?
0 nein **1** gelegentlich **2** regelmäßig über ____ Wochen/Monate/Jahre

3. Jemals Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Diclofenac, Voltaren, Ibuprofen, Naproxen o.ä.)
0 nein **1** gelegentlich **2** regelmäßig über ____ Wochen/Monate/Jahre

4. Jemals Einnahme von Mitteln gegen hohes Cholesterin („Statine“ - Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, etc)
0 nein **1** gelegentlich **2** regelmäßig über ____ Wochen/Monate/Jahre

Patienten ID -

Endoskopie

am ____ . ____ . ____

Hernie **0** nein
 1 ja, ≤ 2 cm
 2 ja, ≥ 3 cm (____ cm)

Barrett-Länge (CM – C=circular, M= maximal)

C Zirkulärer Anteil (beginnend an prox. Cardia-Falten) ____ cm
M Gesamtausdehnung (prox. Cardia-Falten bis Z-Linie) ____ cm

Sonstiges _____

Histologie

vom ____ . ____ . ____

Barrett **0** normaler Barrett ohne Dysplasie=intraepitheliale Neoplasie (IN)
 1 Low-grade IN
 2 High-grade IN
 3 Karzinom

Helicobacter pylori positiv? **0** nein **1** ja **2** keine Angaben



31.07.2013

Sekretariat des Klinikdirektors –
R. Blecher
Tel.: (030) 450 – 553022
Fax: (030) 450 – 553902

Erfassung von Risikofaktoren für das Adenokarzinom des Ösophagus

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich heute mit Herrn/Frau
_____ ein ausführliches Aufklärungs-
gespräch über die geplante Studie über „Risikofaktoren für das
Adenokarzinom des Ösophagus“ geführt habe. Mir ist bewusst, dass
die Daten anonym erfasst und ausgewertet werden.

Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet.

Ich bin mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Berlin, den _____

Patientenunterschrift

Zustimmung per Telefon

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Studienassistentin

Forschungssekretariat – M. Szott-Emus
Sekretariat ENET -E. Zach
Graduiertenkolleg GRK 276/3 – C. Maschow
Tel.: (030) 450 – 553042
(030) 450 – 553096
(030) 450 – 553342
Fax: (030) 450 – 553942

Studiensekretariat
Dr. N. Tiling/A. Lischewsky
Tel.: (030) 450 – 553032/553142
Fax: (030) 450 – 553970

Gastroenterologische Onkologie
Prof. Dr. B. Wiedenmann
Tel.: (030) 450 – 553022
Fax: (030) 450 – 553902

Hepatologische Poliklinik
Prof. Dr. U. Hopf/PD Dr. T. Berg
Tel.: (030) 450 – 553071
Fax: (030) 450 – 553903

Chronisch entzündliche
Darmerkrankungen
Prof. Dr. A. Dignass
Tel.: (030) 450 – 553063
Fax: (030) 450 – 553902

Gastrointestinale Motilitäts-
und Funktionsstörungen
PD Dr. H. Mönnikes
Tel.: (030) 450 – 553008
Fax: (030) 450 – 553991

Endokrinologie, Stoffwechsel/
Hormonlabor
Lehrbeauftragter
Prof. Dr. K.-J. Gräf
Tel.: (030) 450 – 553003
Fax: (030) 450 – 553910

Endokrinologie und Stoffwechsel/
Diabetes – Tagesklinik
PD Dr. U. Plöckinger
Tel.: (030) 450 – 553814
Fax: (030) 450 – 553944

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie
Prof. Dr. T. Rösch
Tel.: (030) 450 – 553479
Fax: (030) 450 – 553917

Kurzdarm-Sprechstunde
Prof. Dr. A. Dignass
Tel.: (030) 450 – 553063
Fax: (030) 450 – 553902

Molekulare Gastroenterologie/
Schnittstellenlabor
Prof. Dr. M. Höcker
Tel.: (030) 450 – 559709
Fax: (030) 450 – 559989

Gastroenterologisches
Forschungslabor
AG Signaltransduktion /
Zellzyklusaktivierung
Dr. K. Detjen
Tel.: (030) 450 – 559649
Fax: (030) 450 – 559949

AG Molekulare Bildgebung
Dr. C. Grötzinger
Tel.: (030) 450 – 559488
Fax: (030) 450 – 559997



CHARITÉ · D-10098 BERLIN

Herr
XXX

Sehr geehrter Herr XXX,

Wir führen zur Zeit eine Patientenbefragung zum Thema "Risikofaktoren für den Speiseröhrenkrebs durch. Wir möchten Sie bitten, uns einige Fragen zu Ihrer Ernährung, Rauchverhalten sowie Medikamenteneinnahme zu beantworten. Anbei liegt dazu ein Informationsbogen und ein Fragebogen. Wenn Sie einverstanden sind, unterschreiben Sie bitte die beigefügte Erklärung, füllen Sie den Fragebogen aus und schicken Sie die Unterlagen an uns zurück. Gerne unterstützen wir Sie telefonisch beim Ausfüllen des Fragebogens. Sie können uns die Information auch gerne per Fax oder telefonisch übermitteln. (bitte an Frau Wrobel oder Dr. Pohl) dann werden wir Sie telefonisch beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützen.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

K. Wrobel
Doktorandin
Tel.: 88675470
Fax: 94796877

Medizinische Klinik m. S.
Hepatology und Gastroenterologie &
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum/
Endokrinologie und Diabetes mellitus
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Direktor: Prof. Dr. B. Wiedenmann

Bearbeiterin: U. Johnson
Telefon (030) 450-565204
Telefax (030) 450-553902
ute.johnson@charite.de
<http://www.charite.de/hges>
18.02.2014

Sekretariat des Klinikdirektors – R. Blecher
Tel.: (030) 450 – 553022
Fax: (030) 450 – 553902

Sekretariat ENETS – E. Zach
Forschungssekretariat – M. Szott-Emus
Graduiertenkolleg GRK 276/4 – C. Mascow
Tel.: (030) 450 – 553042 / 553096 / 553342
Fax: (030) 450 – 553942

Studiensekretariat
Dr. N. Tiling/A. Lischewsky
Tel.: (030) 450 – 553032/553142
Fax: (030) 450 – 553970

Gastroenterologische Onkologie
Prof. Dr. B. Wiedenmann
Tel.: (030) 450 – 553032
Fax: (030) 450 – 553902

Hepatologische Poliklinik
Prof. Dr. U. Hopf/PD Dr. T. Berg
Tel.: (030) 450 – 553071
Fax: (030) 450 – 553903

Chronisch entzündliche
Därmerkrankungen
Kurzdarmsprechstunde
PD Dr. D.C. Baumgart
Tel.: (030) 450 – 553277
Fax: (030) 450 – 553983
PD Dr. A. Sturm
Tel.: (030) 450 – 565206
Fax: (030) 450 – 553969

Gastrointestinale Motilitäts-
und Funktionsstörungen
Lehrbeauftragter
Prof. Dr. H. Mönnikes
Tel.: (030) 450 – 553008
Fax: (030) 450 – 553991

Endokrinologie und Stoffwechsel/ Hormonlabor
Prof. Dr. K.-J. Gräf
Tel.: (030) 450 – 553003
Fax: (030) 450 – 553910

Endokrinologie und Stoffwechsel/
Diabetes – Tagesklinik
PD Dr. U. Plöckinger
Tel.: (030) 450 – 553814
Fax: (030) 450 – 553944

Zentrale Interdisziplinäre
Endoskopie
Prof. Dr. Th. Rösch
Tel.: (030) 450 – 553479
Fax: (030) 450 – 553917



31.07.2013

Sekretariat des Klinikdirektors –
R. Blecher
Tel.: (030) 450 – 553022
Fax: (030) 450 – 553902

Erfassung von Risikofaktoren für das Adenokarzinom des Ösophagus

Forschungsssekretariat – M. Szott-Emus
Sekretariat ENET -E. Zach
Graduiertenkolleg GRK 276/3 – C. Maschow
Tel.: (030) 450 – 553042
(030) 450 – 553096
(030) 450 – 553342
Fax: (030) 450 – 553942

Patientenaufklärung

Studiensekretariat
Dr. N. Tiling/A. Lischewsky
Tel.: (030) 450 – 553032/553142
Fax: (030) 450 – 553970

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Gastroenterologische Onkologie
Prof. Dr. B. Wiedenmann
Tel.: (030) 450 – 553022
Fax: (030) 450 – 553902

Ziel der Studie

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung soll geklärt werden, welche Risikofaktoren für das Entstehen des Adenokarzinoms der Speiseröhre verantwortlich sind. Dieser Krebs ist nicht sehr häufig, er ist aber einer der Krebsarten, die in den letzten Jahren deutlich zugenommen haben. Für verschiedene Karzinomarten gibt es unterschiedliche Risikofaktoren, z.B. Rauchen für den Lungenkrebs. Wir wissen wenig über die Risiken zur Entstehung des Speiseröhrenkrebses. Ein wesentlicher Faktor ist der so genannte Barrettösophagus, eine Veränderung der Schleimhaut in der Speiseröhre. Patienten mit einem Barrettösophagus erhalten regelmäßig eine Magenspiegelung mit Biopsien aus der Speiseröhre, um frühe Karzinomzellen zu erkennen. Allerdings entwickeln nur wenige Patienten mit einem Barrett ein Karzinom, das heißt viele Patienten werden umsonst untersucht. Daher fragen wir uns, welche Patienten wir gezielt untersuchen sollten, um die Patienten rechtzeitig zu finden, die Krebs entwickeln werden. Das Ziel der Studie ist es, solche Risiken zur Entstehung des Adenokarzinoms der Speiseröhre zu bestimmen.

Hepatologische Poliklinik
Prof. Dr. U. Hopf/PD Dr. T. Berg
Tel.: (030) 450 – 553071
Fax: (030) 450 – 553903

Chronisch entzündliche
Darmkrankungen
Prof. Dr. A. Dignass
Tel.: (030) 450 – 553063
Fax: (030) 450 – 553902

Gastrointestinale Motilitäts-
und Funktionsstörungen
PD Dr. H. Mönnikes
Tel.: (030) 450 – 553008
Fax: (030) 450 – 553991

Endokrinologie, Stoffwechsel/
Hormonlabor
Lehrbeauftragter
Prof. Dr. K.-J. Gräf
Tel.: (030) 450 – 553003
Fax: (030) 450 – 553910

Endokrinologie und Stoffwechsel/
Diabetes – Tagesklinik
PD Dr. U. Plöckinger
Tel.: (030) 450 – 553814
Fax: (030) 450 – 553944

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie
Prof. Dr. T. Rösch
Tel.: (030) 450 – 553479
Fax: (030) 450 – 553917

Kurzdarm-Sprechstunde
Prof. Dr. A. Dignass
Tel.: (030) 450 – 553063
Fax: (030) 450 – 553902

Molekulare Gastroenterologie/
Schnittstellenlabor
Prof. Dr. M. Höcker
Tel.: (030) 450 – 559709
Fax: (030) 450 – 559989

Praktisches Vorgehen und mögliche Risiken

Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie entweder einen bekannten Barrettösophagus oder ein Adenokarzinom der Speiseröhre haben. Als so genannte Kontrollpatienten können Sie teilnehmen, wenn Sie älter als 18 Jahre sind, und keine der folgenden Ausschlusskriterien für Sie zutrifft: Krebserkrankung, chronische Erkrankung, die Ihre körperliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (z.B. chronische Lebererkrankung), keine Operationen am Magen-Darmtrakt hatten.

Wenn Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, werden Sie gebeten einen Fragebogen auszufüllen. Zum Ausfüllen des

Gastroenterologisches
Forschungslabor
AG Signaltransduktion /
Zellzyklusaktivierung
Dr. K. Detjen
Tel.: (030) 450 – 559649
Fax: (030) 450 – 559949

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin
Körperschaft des Öffentlichen Rechts

Schumannstr. 20/21 • D-10117 Berlin • Telefon: 030/450-50 • Internet: www.charite.de

AG Molekulare Bildgebung
Dr. C. Grötzinger
Tel.: (030) 450 – 559488
Fax: (030) 450 – 559997

Fragebogens erhalten sie Hilfe durch eine Studienassistentin oder einen Arzt. Der Fragebogen wird Ihnen entweder nach einer Magenspiegelung gegeben oder die Fragen werden Ihnen telefonisch gestellt.

Wir stellen Ihnen Fragen zu anderen Erkrankungen, zu Lebensgewohnheiten und zur Einnahme von Medikamenten. Wir notieren auch Einzelheiten aus der endoskopischen Untersuchung und aus den histologischen Befunden.

Eine zusätzliche endoskopische Untersuchung ist nicht erforderlich.

Freiwilligkeit

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, ist es erforderlich, daß Sie Ihr Einverständnis erklären. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können selbstverständlich Ihre Zustimmung zu jeder Zeit rückgängig machen, ohne daß Ihnen für die weitere Behandlung Nachteile entstehen.

Versicherungsschutz

Da keine zusätzliche risikobehaftete Untersuchung notwendig ist, ist ein eventueller Versicherungsschutz im Rahmen der Studie nicht notwendig. Für die bei Ihnen von der Studie unabhängig durchgeführte Endoskopie gilt der allgemeine Versicherungsschutz der Charité.

Datenschutz

Die Ergebnisse dieser Studie werden zu Forschungszwecken ausgewertet, damit auch andere Patienten von den Ergebnissen der Studie profitieren können. Im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung werden die Daten jedoch streng vertraulich behandelt; personenbezogen werden diese Daten nur in unserer Institution elektronisch gespeichert und müssen 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Ihr Name unterliegt dem Datenschutz und wird nicht weitergegeben. Wie bei jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen, sind die zuständigen Behörden berechtigt, eine Kontrolle vorzunehmen, um die Einhaltung der Richtlinien zur klinischen Prüfung zu überwachen. Sie erklären sich damit einverstanden, daß im Rahmen dieser klinischen Prüfung eine Aufzeichnung Ihrer Daten erfolgt und zur Überprüfung von den verantwortlichen Behörden Einsicht in Ihre Akte genommen werden kann. Andere Personen oder Institutionen erhalten keinerlei Einblick in die Daten. Sie sind jederzeit berechtigt, diese Daten einzusehen und ggf. zu berichtigen, weiterhin, gegen jegliche Weiterverarbeitung der Daten Widerspruch einzulegen.

Diese klinische Studie ist der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Charité zur Begutachtung vorgelegt worden.

Weitere Fragen

Bitte scheuen Sie sich nicht, der Studienschwester oder den Sie befragenden Arzt alle weiteren Fragen zu stellen, die Sie im Zusammenhang mit der Studie haben sollten.

Sie können Ihre Entscheidung in Ruhe überlegen. Wenn Sie zustimmen, daß Sie in die Studie einbezogen werden, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einverständniserklärung. Das Einverständnis können Sie auch dem Arzt oder der Studienassistentin telefonisch geben.