

Diplomarbeit

Mangelernährungsscreening als Verlaufsindikator in der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms

eingereicht von

Mario Kößlbacher

Geb.Dat.: 28.08.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

und

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann

Graz, 19.08.2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Mario Kößlbacher

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter gilt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner und Herrn Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann für ihre ausgezeichnete und zuverlässige Betreuung. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Rektor Univ. Prof. Dr. Smolle für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Die Erstellung dieser Arbeit wäre wahrscheinlich ohne die zahlreichen Hilfestellungen, Erklärungen und motivierenden Worte nicht möglich gewesen.

Nicht weniger gilt der Dank meinen Eltern, die mir immer von Herzen zur Seite gestanden sind. Ohne den emotionalen Rückhalt während der letzten Jahre hätte ich meine Ziele womöglich nicht verwirklichen können.

Ein herzliches Dankeschön habe ich auch an meine Freunde zu richten. Sie haben mich immer großartig unterstützt und für die nötige Abwechslung gesorgt, durch die ich in lernintensiven Zeiten wieder Kraft und Motivation schöpfen konnte.

Abschließend möchte ich mich bei meinen StudienkollegInnen für die teils anstrengenden, aber auch motivierenden und lustigen Stunden an der Universität sowie für den Zusammenhalt und die tolle, unvergessliche Studienzeit bedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund: An der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz wird seit 2006 bei allen Patienten und bei jeder stationären Aufnahme ein Screening für Mangelernährungsrisiko durchgeführt. In einer retrospektiven Analyse von Patienten, die unter palliativer Intention aufgrund eines Ösophaguskarzinoms behandelt wurden, sollte der prognostische Impact aus den Parametern des Mangelernährungsscreenings erhoben werden; zusätzlich wurden Laborparameter auf ihren prognostischen Wert untersucht.

Methoden: Für die retrospektive Datenanalyse wurden die Endoskopiebücher der Jahre 1999 bis 2010 analysiert und insgesamt 218 aus 877 Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms einem palliativen Therapieschema zugeführt. Die Erhebung der studienrelevanten Parameter erfolgte im Krankenhausinformationssystem Medocs®.

Ergebnisse: 33 Patienten waren weiblichen (15,1%) und 185 männlichen Geschlechts (84,9%). Das Durchschnittsalter aller behandelten Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 67 Jahre ($SD = 11,84$). Das Durchschnittskörpergewicht der Frauen lag bei 60,4 kg ($SD = 18,72$), jenes der männlichen Patienten bei 73,6 kg ($SD = 15,65$). Das in 116 Fällen durchgeführte Mangelernährungsscreening zeigte folgende Gewichtsveränderungen: 3 Patienten (2,6%) berichteten zum Diagnosezeitpunkt über eine Gewichtszunahme, während 95 (81,9%) über einen Gewichtsverlust und 18 (15,5%) über ein gleichbleibendes Körpergewicht berichteten. Zwischen dem Vorhandensein von Schluckbeschwerden ($N = 192$) oder Diarrhoe ($N = 18$) und anamnestischem Gewichtsverlust besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,008$) bzw. ($p = 0,021$). Der Mittelwert der erfassten Albuminwerte bei der Ersterhebung betrug 3,95 g/dl ($SD = 0,66$), jener für C-reaktives Protein (CRP) 36,1 mg/l ($SD = 58,22$). Der Zusammenhang zwischen unter die Norm erniedrigten Albuminwerten und einem anamnestisch erhobenen Gewichtsverlust ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,777$). Bei Patienten mit anamnestisch erhobenem Gewichtsverlust besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu erhöhten CRP-Werten bei der Ersterhebung ($p = 0,022$). Die durchschnittliche Überlebenszeit der Frauen betrug 22,3 Monate; jene der männlichen Patienten 16 Monate. Der Zusammenhang

zwischen anamnestisch erhobenem Gewichtsverlust und der Überlebenszeit ist nicht signifikant ($p = 0,104$). Höheres Körpergewicht hat einen signifikanten, positiven Einfluss auf die Überlebenszeit ($p = 0,038$). Patienten, die einen Albuminwert unter 3,5 g/dl aufwiesen, hatten eine hochsignifikant verkürzte Überlebenszeit ($p = 0,000$). Die durchschnittliche Überlebensdauer dieser Patienten lag bei 9,2 Monaten. Patienten, die einen CRP-Wert > 5 mg/l zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung aufwiesen, verstarben durchschnittlich nach 13,8 Monaten. Der Zusammenhang zwischen CRP-Werten > 5 mg/l und der Verkürzung der Überlebenszeit ist statistisch ebenfalls hochsignifikant ($p = 0,001$).

Conclusio: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen signifikanten, negativen Einfluss der CRP- und Albumin - Werte auf die Überlebenszeit. Eine Kombination aus Malnutrition, Entzündung und Atherosklerose spielt eine wesentliche prognostische Rolle bei der palliativen Behandlung eines Ösophaguskarzinoms. Die EDV-basierte Durchführung des Screenings für Mangelernährungsrisiko stellt ein integrales und zukunftsweisendes Instrument in der Behandlung onkologischer Patienten dar und erlaubt eine schnelle und einfache Abwicklung mit sofortiger Auswertung. Basierend auf den aktuellen, hochsignifikanten Ergebnissen sollten CRP und Albumin in das Screening eingeschlossen werden.

Abstract

Background: Since 2006 all in-hospital patients at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the University of Medicine Graz, Austria, have undergone malnutrition risk screening. In a retrospective analysis of patients who were treated with palliative intention for oesophageal carcinoma, parameters derived from this screening were evaluated for their prognostic impact. Furthermore, laboratory parameters were evaluated concerning their prognostic value.

Methods: For the retrospective data analysis, endoscopy records from the years 1999 to 2010 were examined. In total, 218 of 877 patients with advanced oesophageal carcinomas were administered palliative therapy schedules.

Results: 33 patients were female (15.1%) and 185 were male (84.9%). The mean age of all treated patients at the time of diagnosis was 67 years (SD = 11.84). Mean body weight of the women was 60.4 kg (SD = 18.72), that of the men was 73.6 kg (SD = 15.65). In 116 patients who underwent screening for malnutrition the following weight changes were observed at the time of diagnosis: 3 patients (2.6%) reported weight gain, 95 (81.9%) had lost weight and 18 (15.5%) had neither gained nor lost weight. There were significant statistical correlations between the presence of swallowing difficulties (n = 192) and diarrhoea (n = 18) and anamnestic weight loss (p = 0.008 and p = 0.021, respectively). Mean plasma albumin concentrations on initial investigation was 3.95 g/dl (SD = 0.66), concentration of C reactive protein (CRP) 36.1 mg/l (SD = 58.22). The correlation between the lower than norm albumin values and weight loss in their history was not statistically significant (p = 0.777). In patients with weight loss in their history there was a statistically significant correlation with elevated CRP values at initial investigation (p = 0.022). Mean survival times were 22.3 months for the women and 16 months for the men. The correlation between weight loss and survival time was not statistically significant (p = 0.104). Higher body weight, however, conferred a significant, positive influence on survival time (p = 0.038). Patients with albumin levels lower than 3.5 g/dl had a highly significant shorter survival time (p = 0.000). Mean survival time of these patients was 9.2 months. Patients with CRP values > 5 mg/l at initial investigation died earlier, at a mean of 13.8 months. The correlation between CRP values > 5 mg/l and shortened survival time was likewise highly statistically significant (p = 0.001).

Conclusion: The Results of the present study show statistically significant negative influences of elevated CRP and lowered albumin concentrations on survival times. The combination of malnutrition, inflammation and atherosclerosis plays an important role in the palliative care of patients with oesophageal carcinoma. Computer-based implementation of malnutrition risk screening represents an integrated and future-oriented instrument in the treatment of oncological patients and permits rapid and simple processing with immediate evaluation. On the basis of these highly significant results, CRP and albumin should be included in screening.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen und Glossar	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1. Einleitung	1
1.1. Anatomische Grundlagen	1
1.1.1. Aufbau des Ösophagus	1
1.1.2. Funktion und Physiologie	3
1.1.3. Karzinogenese	4
1.1.4. Tumorklassifikation	7
1.1.5. Klinische Symptomatik	10
1.1.6. Diagnostik und weiterführende Untersuchungen	12
1.1.7. Therapiemöglichkeiten	14
1.2. Die Bedeutung des Ernährungszustands in der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms	23
1.2.1. Ernährung	23
1.2.2. Biochemische Marker	26
1.2.3. Screening für Mangelernährungsrisiko	28
2. Patienten und Methoden	34
3. Ergebnisse	37
3.1. Allgemeine Ergebnisse	37
3.2. Ernährungsspezifische Ergebnisse	37
3.3. Laborspezifische Ergebnisse	41
3.4. Überlebenszeit und prognostische Parameter	43
4. Diskussion	50
5. Anhang	54
5.1. Curriculum Vitae	54
5.2. Votum der Ethikkommission	56
6. Literaturverzeichnis	58

Abkürzungen und Glossar

5 ALA	5-Aminolävulansäure
5-FU	5-Fluorouracil
APC	Adenomatous-polyposis-coli
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CDKN2a	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
et al.	et altera
FDG	Fluorodeoxyglucose
FHIT	Fragile Histidine Triad Protein
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HDR	High Dose Rate
ICD	International Classification of Diseases
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LDR	Low Dose Rate
m	Meter
M.	Musculus

max.	maximal
MDADI	MD Anderson Dysphagia Inventory
MDR	Medium Dose Rate
mg	Milligramm
MIA	Malnutrition-Inflammation-Atherosklerose
mm	Millimeter
MNA	Mini Nutritional Assessment
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
N.	Nervus
Nd-YAG	Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet
NINS	Niereninsuffizienz
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
nm	Nanometer
Nn.	Nervi
NRS	Nutritional Risk Screening
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PDT	Photodyname Therapie
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
s	Sekunde
SD	Standard Deviation
SEMS	Self-expanding Metal Stents
SGA	Subjective Global Assessment
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TP53	Tumor Protein 53
UICC	Union for International Cancer Control
XRT / EBRT	External Beam Radiation Therapy

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ulzeriertes Plattenepithelkarzinom (histologisches Präparat)	5
Abbildung 2: Plattenepithelkarzinom (Makropräparat).....	5
Abbildung 3: Barrett-Mukosa (histologisches Präparat).....	7
Abbildung 4: Barrett-Ösophagus (Makropräparat).....	7
Abbildung 5: Tumordinfiltration.....	9
Abbildung 6: Schluckaktröntgen Ösophaguskarzinom.....	13
Abbildung 7: Implantation eines Ultraflex-Stents.....	18
Abbildung 8: Photodynamische Therapie in der Anwendung.....	19
Abbildung 9: Behandlungserfolg nach PDT.....	20
Abbildung 10: Vorlage des Screenings für Mangelernährungsrisiko.....	30
Abbildung 11: Auswertung des Screenings in der EDV.....	31
Abbildung 12: Anzahl gescreenter Patienten/Score.....	33
Abbildung 13: Studienablauf.....	35
Abbildung 14: Gewichtsveränderungen zum Zeitpunkt der Diagnose.....	38
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Gewichtsveränderung.....	39
Abbildung 16: Gewichtsabnahme und Dysphagie.....	40
Abbildung 17: Gewichtsabnahme und Diarrhoe.....	41
Abbildung 18: Mittelwerte von C-reaktivem Protein und stat. Zusammenhang.....	42
Abbildung 19: Überlebenszeit von Frauen und Männern.....	44
Abbildung 20: Überlebenszeit von Patienten mit Gewichtsabnahme zum Diagnosezeitpunkt.....	45
Abbildung 21: Überlebenszeit von Patienten mit Dysphagie.....	46
Abbildung 22: Überlebenszeit von Patienten mit Diarrhoe.....	47
Abbildung 23: Überlebenszeit bei Albumin < 3,5 g/dl.....	48
Abbildung 24: Überlebenszeit bei C-reaktivem Protein > 5 mg/l.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TMN-Klassifikation nach UICC.....	8
Tabelle 2: pTMN-Klassifikation nach UICC.....	8
Tabelle 3: Histopathologisches Grading.....	9
Tabelle 4: Stadiengruppierung nach UICC.....	10
Tabelle 5: Einteilung der Dysphagie.....	11
Tabelle 6: Stenttypen (Auswahl).....	17
Tabelle 7: Studienparameter.....	36

1. Einleitung

1.1. Anatomische Grundlagen

Der Ösophagus stellt die Verbindung zwischen Pharynx und Magen dar und variiert in der Länge zwischen 23 und 26 cm. Man unterscheidet einen Hals- (Pars cervicalis), Brust- (Pars thoracalis) und Bauchteil (Pars abdominalis); zudem weist die Speiseröhre drei physiologische Engen auf.¹

1.1.1. Aufbau des Ösophagus

Die etwa 8 cm lange Pars cervicalis (Halsteil) beginnt am unteren Rand des Ringknorpels (6. Halswirbel) und reicht bis zum Oberrand des Sternums (1. Brustwirbel). Der Eingang in den Ösophagus wird durch den oberen Ösophagussphinkter gebildet, der zu einem Großteil aus den Muskelfasern der Pars cricopharyngea des M. constrictor pharyngis inferior besteht. Etwa 15 cm von der Zahnreihe entfernt liegt die erste Enge des Ösophagus. Diese entspricht dem Ösophagumund, der mit einer Ausdehnung von nur 14 mm die engste Stelle des gesamten Ösophagus darstellt. Im oberen Teil begrenzt die Schilddrüse beidseits die Pars cervicalis. Zwischen Trachea und Ösophagus finden sich die beidseits zum Kehlkopf ziehenden Nn. Laryngei recurrentes.

Die Pars thoracalis des Ösophagus beginnt etwa auf Höhe des 2. Brustwirbels und verläuft kaudal- und ventralwärts bis zum Hiatus oesophageus des Zwerchfells. In Höhe des 4./5. Brustwirbels wird der thorakale Ösophagus vom linken Hauptbronchus ventral überkreuzt und links-lateral durch den Aortenbogen eingeeengt. Diese Stelle liegt etwa 25 cm von der Zahnreihe entfernt und ist die zweite Enge oder Aortenenge. Kaudal davon zeigt die Speiseröhre eine leichte Abweichung nach rechts. Sie verläuft zunächst neben der Aorta thoracica, wendet sich weiter kaudalwärts wieder nach ventral und links und tritt ventral der Aorta durch den Hiatus oesophageus in das cavum abdominale über.

Die Pars abdominalis des Ösophagus liegt unterhalb des Zwerchfells. Ihre Länge ist mit 1 bis 3 cm sehr variabel und ändert sich in Abhängigkeit von der Füllung des Magens, der Körperhaltung, der Stellung des Zwerchfells sowie je nach Kontraktionszustand der Speiseröhrenmuskulatur selbst. Das untere Ende der Speiseröhre ist im Hiatus oesophageus verschieblich eingebaut. Die dritte Enge,

oder auch Zwerchfellenge, liegt ungefähr 3 cm vom Magenmund und 40 cm von der Zahnreihe entfernt. Der untere Ösophagussphinkter kommt durch die in diesem Abschnitt besonders kräftige Ringmuskulatur zustande.

Die Entfernung zwischen der Zahnreihe und dem gastro-ösophagealen Übergang bzw. Cardia beträgt zwischen 37 und 41 cm, dies variiert je nach Größe und Geschlecht des Patienten. Das Ösophaguslumen hat einen ungefähren Durchmesser von 25 mm. Sobald das Lumen um mehr als die Hälfte eingeeengt wird, treten erste Symptome in Form von Schluckbeschwerden auf.

Der histologische Feinbau des Ösophagus unterliegt der für den gesamten Gastro-Intestinaltrakt gültigen Schichtung – Tunica mucosa, submucosa, muscularis und adventitia. Eine Tunica serosa bzw. einen peritonealen Überzug besitzt der Ösophagus nur im Bereich der Pars abdominalis. Die restlichen Abschnitte werden von einer lockeren Adventitia umhüllt.

Die Tunica mucosa besteht aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, dem eine Lamina propria unterlagert ist. Ein weiterer Teil der Tunica mucosa ist die Lamina muscularis mucosae, die mit ihren glatten Muskelzellen die Führung aller Bestandteile bei der Weiter- und Engerstellung des Lumens sichert. Die unter der Tunica mucosa liegende Tela submucosa erlaubt die Verschiebung der Tunica muscularis mucosae gegen die Schleimhaut. In ihr finden sich zahlreiche Lymph- und Blutgefäße sowie eine variable Anzahl an Schleimdrüsen, die mit ihrem Sekret das Gleiten von Speisen erleichtern. Des Weiteren befindet sich in dieser Schicht ein vegetativer Plexus (Plexus submucosus, Meissner), in den neben sensiblen Fasern auch parasymphatische Neurone für die Motorik der Lamina muscularis mucosae und für die submukösen Drüsen einstrahlen. Die Tunica muscularis besteht aus zwei Schichten – der inneren Ring- und äußeren Längsschicht. Die Muskelbündel der Längsschicht verlaufen im Uhrzeigersinn von kranial nach kaudal; die der Ringschicht umkreisen das Lumen schraubenförmig. Zwischen den Muskelschichten findet sich ein Nervenplexus (Plexus myentericus, Auerbach), der für die Motorik der Muskulatur zuständig ist. Die äußere Umhüllung der Speiseröhre bildet die Tunica adventitia. Sie besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält Nerven, Gefäße sowie glatte Muskelfasern.^{1,2}

1.1.2. Funktion und Physiologie

Der Schluckakt lässt sich in drei Phasen unterteilen: Während die zu Beginn einsetzende orale Phase noch willkürlich steuerbar ist, sind die darauffolgende pharyngeale und oesophageale Phase reflektorisch gesteuert und nicht willkürlich beeinflussbar.

In der Mundhöhle wird die mechanisch zerkleinerte und mit Speichel durchmischte Nahrung am Gaumen entlang Richtung Hypopharynx befördert. Die Mundbodenmuskulatur kontrahiert und führt die Zunge Richtung Gaumen. Durch den erzeugten Überdruck in der Mundhöhle wird die Nahrungsportion in den Pharynx befördert, dabei kommt es zu einer Erregung von Mechanorezeptoren, die über den N. glossopharyngeus das medulläre Schluckzentrum aktivieren und den unwillkürlichen Schluckreflex auslösen.^{1,2}

Die pharyngeale Phase beginnt mit dem Verschluss des Epipharynx durch ein Anheben des weichen Gaumens zur Hinterwand des Pharynx. Peristaltische Kontraktionen sorgen in der Folge für den Weitertransport des Chymus durch den oberen Ösophagussphinkter. Es folgen ein Anheben des Larynx sowie der Verschluss der Trachea durch die Epiglottis. Gleichzeitig kommt es zu einem Atemstillstand (Schluckapnoe) über eine Hemmung der Atemmuskulatur. Im Anschluss greift die peristaltische Welle auf den Ösophagus über, wodurch es zu einem Verschluss des oberen Ösophagussphinkters kommt. Die dritte (ösophageale) Phase bezeichnet die Zeit bis die Speise den Magen erreicht hat, wobei jede Welle ca. 7-10 s dauert (Wellengeschwindigkeit = 3-4 cm/s). Der untere Ösophagussphinkter relaxiert etwa 2-3 s nach Beginn der ösophagealen Phase und der Nahrungsbrei gelangt in den Magen. Die Koordination der pharyngealen und ösophagealen Phasen erfolgt in Medulla und Pons über die Efferenzen der Nn. glossopharyngeus und vagus. Kommt es in diesem Bereich zu Schädigungen, führt dies zu Schluckstörungen (Dysphagie).

Die Motilität der gesamten Speiseröhre sowie die der beiden Sphinkter ist eng mit der Motilität von Magen und Pharynx koordiniert. Eine konstante cholingerg-nikotinerge Erregung sorgt dafür, dass der obere Sphinkter zwischen den Schluckakten geschlossen bleibt. Durch das Schlucken wird in der Speiseröhre ein Dehnungsreiz ausgelöst, durch den die Muskulatur relaxiert und in Folge der

untere Sphinkter geöffnet wird. Relaxiert der untere Ösophagussphinkter, treten meist geringe Mengen von saurem Magensaft in den Ösophagus über. Man bezeichnet dies als physiologischen Reflux.²

1.1.3. Karzinogenese

Bösartige Tumore des Ösophagus zeigen zu 85% eine plattenepitheliale und zu etwa 15% eine glanduläre Differenzierung. Die durchschnittliche Inzidenz bei Männern lag in Österreich im Jahr 2009 bei 7,1/100.000, bei Frauen bei 1,7/100.000, wobei sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern zeigten. Der Altersgipfel lag um das 65. Lebensjahr. Weltweit gibt es Unterschiede in der Inzidenz. Während Österreich im nordeuropäischen Durchschnitt liegt, zeigen sich in Asien und Afrika teils extrem hohe Werte. So beträgt die Neuerkrankungsrate in Zimbabwe-Bulawayo 63,8/100.000. Das in China liegende Linxian weist mit 181/100.000 Neuerkrankungen ein besonders hohes Vorkommen auf.^{3,4,5}

1.1.3.1. Plattenepithelkarzinom

Der häufigste maligne Tumor des Ösophagus ist das Plattenepithelkarzinom. In den westlichen Ländern macht es 2-5% aller Malignome aus und zählt somit zu den selteneren Tumoren. Bei der Inzidenz zeigen sich starke geographische Unterschiede. Besonders hoch sind die Neuerkrankungen in Frankreich, dem Iran, in Südafrika und Südamerika.

Bei der Pathogenese zählen chronischer Alkohol- und Nikotinmissbrauch zu den wichtigsten ätiologischen Faktoren. Die beiden Noxen intensivieren sich gegenseitig in ihrer Wirkung und steigern unabhängig voneinander das Karzinomrisiko. Des Weiteren begünstigen mit der Nahrung aufgenommene Nitrosamine sowie ein Mangel an Vitamin A, Folsäure und Spurenelementen die Entstehung eines Karzinoms. Eine familiäre Disposition scheint auf die Entstehung ebenfalls Einfluss zu haben. Erst kürzlich wurde in einer Studie belegt, dass bei Plattenepithelkarzinom-Patienten unter anderem eine signifikante Downregulation von Tropomyosin vorliegt. Weiters sind des Öfteren Zellzyklusregulatoren (TP53, CDKN2a, Cyclin D1), Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR) und Transkriptionsfaktoren (MYC) betroffen. Ebenfalls zur Krebsentstehung tragen

Bestrahlungen von Tumoren im Mediastinalbereich und Entzündungen der Ösophagusschleimhaut durch Achalasie, Verätzung oder Divertikel bei Plattenepithelkarzinome entstehen aus einer Vorläuferläsion, der intraepithelialen Neoplasie. Dabei handelt es sich um eine dysplastische Veränderung, die häufig in der Umgebung invasiver Karzinome anzutreffen ist. Die intraepitheliale Neoplasie wird mit denselben genetischen Veränderungen wie das invasiv wachsende Plattenepithelkarzinom assoziiert.^{3,6}

Plattenepithelkarzinome kommen meist im unteren und mittleren Drittel des Ösophagus vor, in nur 10-15% sind sie im oberen Drittel zu finden. Morphologisch präsentiert sich die Schleimhaut im Frühstadium des Karzinoms als rötliche Aufrauung oder weißliche Verdickung. In fortgeschrittenen Stadien zeigen sich meist Ulzerationen, selten auch polypöse Läsionen oder diffus infiltrierende Karzinome. Meist wird das invasive Karzinom von einer intraepithelialen Neoplasie umgeben.

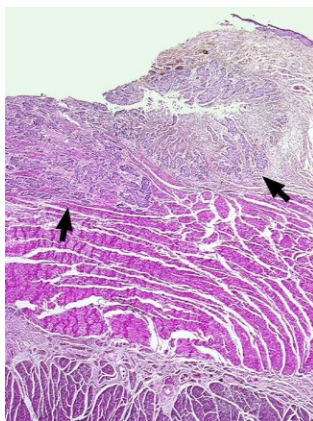


Abbildung 1: Ulzeriertes Plattenepithelkarzinom (histologisches Präparat)

(Quelle:<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/getpic-fra.cfm?id=001484>, last accessed 07.05.2013)



Abbildung 2: Plattenepithelkarzinom (Makropräparat)

(Quelle:<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/getpic-fra.cfm?id=008501>, last accessed 07.05.2013)

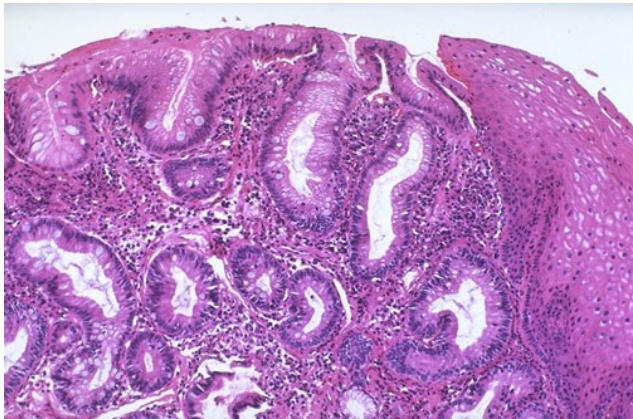
Bei einer Metastasierung werden zuerst die Lymphknoten befallen. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen korreliert dabei mit der Infiltrationstiefe des Karzinoms. Im weiteren Verlauf kann über den Ductus thoracicus und das obere Hohlvenensystem oder über direkte Invasion thorakaler Venen die Lunge befallen werden.³

1.1.3.2. Barrett-Karzinom

Die Inzidenz des Barrett-Karzinoms ist in den westlichen Ländern während der letzten Jahre deutlich angestiegen und nimmt weiter zu. In Regionen wie Afrika und Asien zählt dieser Typ zu den selteneren Ausprägungen des Ösophaguskarzinoms.

Ein Adenokarzinom wächst invasiv und entsteht auf Boden einer Barrett-Mukosa, die durch den Ersatz von Plattenepithel durch Zylinderepithel mit Becherzellen charakterisiert ist und sich im unteren Drittel des Ösophagus, oberhalb des gastro-ösophagealen Übergangs, befindet. Diese intestinale Metaplasie ist eine Präkanzerose, aus der eine intestinale Neoplasie und in weiterer Folge ein invasives Barrett-Karzinom entstehen kann. Es besteht somit eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Der Ursprung des histologischen Umbaus ist fast immer eine Refluxösophagitis. Während des Heilungsprozesses des durch den Magensaft geschädigten Epithels kommt es zum metaplastischen Umbau von Plattenepithel in Zylinderepithel mit Becherzellen. Diese durch Metaplasie ersetzten Zellen sind meist mit genetischen Veränderungen assoziiert. Prozesse wie Mutationen, Deletionen, Amplifikationen sowie Promotorhypermethylierung und Expressionsverlust von genetischem Material sorgen für die Umstrukturierung von Tumorsuppressorgenen (TP53, FHIT, APC, CDKN2a), Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR) und Zelladhäsionsmolekülen (E-Cadherin, Catenine).

Makroskopisch erkennt man die Barrett-Mukosa an einer rötlichen Schleimhaut, die in das gesunde weißliche Plattenepithel des Ösophagus eingegliedert ist. Diese rötliche Schleimhaut dehnt sich zungenförmig oralwärts aus. Ein Barrett-Karzinom lässt sich in einem frühen Stadium fast gar nicht von der es umgebenden Barrett-Mukosa unterscheiden; erst später treten zunehmend Schleimhautunregelmäßigkeiten, polypöse plaqueartige Läsionen oder Ulzera auf.³



**Abbildung 3: Barrett-Mukosa
(histologisches Präparat)**

(Quelle: <http://library.med.utah.edu/WebPath/GIHTML/GI171.html>, last accessed 07.05.2013)



**Abbildung 4: Barrett-Ösophagus
(Makropräparat)**

(Quelle: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/getpic-fra.cfm?id=000010>, last accessed 07.05.2013)

1.1.4. Tumorklassifikation

Die Klassifikation der Tumorstadien richtet sich nach der Union for International Cancer Control (UICC).

TNM: Klinische Klassifikation nach UICC 2010	
T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ/High-grade-Dysplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T1a	Lamina propria oder muscularis
T1b	Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Pleura, Perikard, Zwerchfell oder Peritoneum infiltriert
T4b	Alle anderen (inkl. Aorta)
N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-2 positive Lymphknoten (bisher lokalisationsabhängig)
N2	3-6 positive Lymphknoten
N3	>6 positive Lymphknoten
M-Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TMN-Klassifikation nach UICC⁷

Die (p)TMN-Klassifikation gilt – ungeachtet der unterschiedlichen Ätiopathogenese und Morphologie – sowohl für das Adeno- als auch für das Plattenepithelkarzinom.

pTMN-Pathologische Klassifikation	
	Die pT-, pN-, pM-Kategorien entsprechen den T-,N-, und M-Kategorien
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von ≥ 6 Lymphknoten

Tabelle 2: pTMN-Klassifikation nach UICC⁷

Besonders Barrett-Karzinome werden aufgrund regelmäßiger endoskopischer und bioptischer Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit Barrett-Mukosa immer häufiger in einem frühen Tumorstadium entdeckt. Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) stellt hier die Therapie der ersten Wahl dar. Oberflächliche Barrett-Karzinome (pT1, pN0) weisen eine 5-Jahres-

Überlebensrate von 65 bis 80% auf; dagegen haben fortgeschrittenere Karzinome mit Lymphknotenmetastasen, unabhängig vom histologischen Typ, eine schlechte Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt hier 10-15%.³

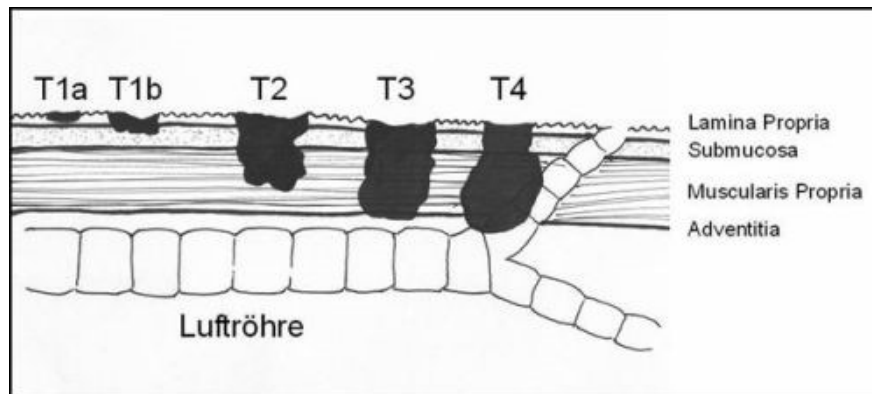


Abbildung 5: Tumorinfiltration (Quelle: http://www.charite.de/avt/medizin/speiserohremagen/speiserohre/indikation_speiserohre.htm, last accessed 12/12/12)

Ösophaguskarzinome weisen makroskopisch unterschiedliche Wuchsformen auf (exophytisch, infiltrierend, ulzerös sowie insulär oder zirkulär stenosierend), die mit der Prognose in Zusammenhang stehen. Der Differenzierungsgrad lässt sich anhand von Verhornungsgrad, Keratinmenge und Interzellularbrücken bzw. Kernzellpolymorphie unterscheiden. Es lassen sich gut, mäßig, schlecht differenzierte und undifferenzierte Tumore voneinander abgrenzen (G1-G4).⁷

G-Histopathologisches Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
R-Residualtumor	
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 3: Histopathologisches Grading⁷

Stadiengruppierung nach UICC 2010			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1,N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Stadiengruppierung nach UICC⁷

Die Ausbreitung von Tumoren in der Speiseröhre verläuft bevorzugt in Längsrichtung. Aufgrund des fehlenden Serosaüberzuges, vor allem im zervikalen und intrathorakalen Abschnitt, kommt es bereits früh zu einem Befall der ebenso längs verlaufenden Lymphgefäße. Man bezeichnet diese lymphogenen Schleimhautmetastasen auch als „skip lesions“, die sich oft in beträchtlichem Abstand vom Primärtumor befinden können. Gerade beim Plattenepithelkarzinom kann ein frühzeitiger Befall der Lymphknoten, sogar an tumorfreien Stationen, nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu erfolgt die lymphogene Metastasierung beim Adenokarzinom etwas verzögert, dafür häufiger. In 50% der Fälle existieren zum Zeitpunkt einer Operation bereits Lymphknotenmetastasen. Der Nachweis einer hämatogenen Metastasierung erfolgt in 10% der Fälle zum Diagnosezeitpunkt.⁷

Die hämatogene Metastasierung in die Lunge entsteht über das obere Hohlvenensystem, den Ductus thoracicus oder über direkte Invasion thorakaler Venen. Eine direkte Metastasierung in die Leber ist bei tiefsitzenden Ösophaguskarzinomen sehr selten, aber prinzipiell möglich.³

1.1.5. Klinische Symptomatik

Die Symptome eines malignen Prozesses in der Speiseröhre präsentieren sich oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium und sind in vielen Fällen zunächst uncharakteristisch. Trotz ständiger Verbesserungen in der Therapie kann in über

der Hälfte der diagnostizierten Fälle nur noch ein palliatives Vorgehen gewählt werden. Im Vordergrund der Symptome stehen in über 70% der Fälle Schluckbeschwerden. Das Schluckvermögen der Patienten lässt sich nach Ogilvie in fünf Grade unterteilen.^{9,10}

Dysphagiegrad	Schluckvermögen
0	normales Schluckvermögen
1	Probleme beim Schlucken mancher fester Speisen; keine Probleme beim Schlucken breiiger Speisen
2	Schlucken fester Speisen nicht möglich, Schlucken von Flüssigkeit jedoch möglich
3	Probleme beim Schlucken von Flüssigkeit
4	Aphagie bzw. Probleme beim Schlucken von Speichel

Tabelle 5: Einteilung der Dysphagie¹⁰

Die Dysphagie wird in erster Linie durch den Tumor selbst, aufgrund seines das Lumen einengenden Wachstums, verursacht. Eine der schwerwiegendsten dysphagiebedingten Komplikationen ist die Aspiration, die zu einer potentiell lebensbedrohlichen Aspirationspneumonie führen kann. Des Weiteren neigen die Patienten zur Dehydrierung, welche wiederum die Nierenfunktion beeinflusst. Die mit den Schluckbeschwerden einhergehenden erschwerten Bedingungen der Nahrungsaufnahme sowie die daraus resultierende reduzierte Aufnahme von Speisen und Flüssigkeiten führen in vielen Fällen zur Unterernährung. Eine Malnutrition schwächt wiederum das Immunsystem und erhöht die Anfälligkeit gegenüber Infektionen. Höhergradige Dysphagie erfordert die enterale Ernährung über eine transnasale oder eine PEG-Sonde, welche bei längerem Bestehen zur Atrophie der Muskulatur führt und damit das Schluckvermögen weiter verschlechtert.

Die Behinderung der Nahrungsaufnahme geht mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität der Patienten einher. Um den Einfluss der Dysphagie auf die Lebensqualität zu objektivieren, existieren mittlerweile verschiedene Instrumente zur Lebensqualitätserfassung. Der Swallowing Questionare Quality of Life Fragebogen (SWAL-QOL und SWAL-CARE) berücksichtigt neben der Schluckfunktion auch die Lebensqualität der Patienten. Eine weitere Erfassungsmöglichkeit der Lebensqualität ist der MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI).¹¹

Der Krankheitsbeginn ist meist durch harmlos erscheinende, unspezifische Beschwerden charakterisiert. Diese können sich als Schmerzen im Bereich des Rückens oder hinter dem Brustbein äußern. Eine Gastroösophageale Refluxerkrankung weist einen engen Zusammenhang mit der Entstehung eines Adenokarzinoms auf. In den USA werden ca. 20% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mit den Symptomen der Refluxerkrankung konfrontiert. In etwa 10-15% der Fälle entwickelt sich daraus eine Barrett-Mukosa, aus der sich in weiterer Folge ein maligner Tumor entwickeln kann. Dabei gilt es abzugrenzen, welche dieser Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer höhergradigen Dysplasie bzw. malignen Entartung haben. Ein wesentlicher Risikofaktor ist das Vorliegen einer bereits niedriggradigen Dysplasie (Low-Grade Dysplasia), weiters zählt ein langjähriges Bestehen einer Barrett Mukosa über zehn Jahre, eine größere Fläche des metaplastisch umgebauten Gewebes und das Vorliegen einer Ösophagitis zu den Hochrisikofaktoren.^{12,13,14}

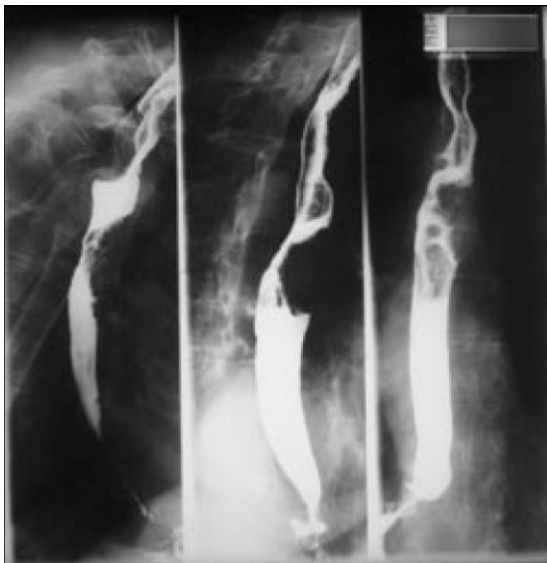
1.1.6. Diagnostik und weiterführende Untersuchungen

Die moderne Medizin bietet heutzutage ein breites Spektrum an Untersuchungstechniken, um die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms sicher gegenüber anderen differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen wie Achalasien, benignen Stenosen, Refluxösophagitiden oder von außen übergreifende Malignomen stellen zu können.⁷

An der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie werden folgende Standard-Staging-Untersuchungen durchgeführt: Ösophagogastroduodenoskopie, Bronchoskopie, Computertomographie des Thorax und des Abdomens, Positronenemissionstomographie und Bone Scan. Bei speziellen Fragestellungen wird auch die ösophageale Endosonographie, die Oberbauchsonographie oder die Magnetresonanztomographie der Leber eingesetzt.

Die Durchführung einer Ösophagoskopie mit Entnahme von repräsentativen Gewebeproben gilt im diagnostischen Prozedere nach wie vor als Goldstandard, mit Fortschritt der Tumorerkrankung sind dieser Untersuchungstechnik durch die karzinombedingte Lumeneinengung aber auch Grenzen gesetzt.¹²

Eine weitere Möglichkeit der Untersuchung stellt die radiologische Darstellung des Ösophagus durch einen Breischluck unter Verwendung eines Kontrastmittels dar. Das dazu in den meisten Fällen verwendete Bariumsulfat kann allerdings vor allem bei Austritt oder Aspiration schwerste Entzündungen und Fremdkörperreaktionen hervorrufen, weshalb bei Verdacht auf Perforation, Mediastinalfistel oder Aspirationsgefahr nur wasserlösliche ionische bzw. nichtionische Kontrastmittel zum Einsatz kommen sollten.¹⁵



Barium swallow examination of a patient with inoperable squamous cell carcinoma of the proximal esophagus, extending from 16-28cm from the incisors. Patient was treated with Nd-YAG Laser therapy and definitive chemoradiation therapy. (Quelle: Javle et al. J. Support Oncol 2006)

Abbildung 6: Schluckaktröntgen Ösophaguskarzinom¹⁶

Ein ebenso wichtiges Verfahren in der Diagnostik stellt die Computertomographie dar. Diese Methode erlaubt die nähere morphologische Beurteilung des Primärtumors selbst, insbesondere sowohl allfällig infiltratives Wachstum in Bezug zu den einzelnen Nachbarorganen als auch Anzahl und Größe von paraösophagealen Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus lassen sich eventuelle Fernmetastasen und deren Ausdehnung nachweisen.

Mit der Endosonographie besteht ebenfalls die Möglichkeit zur Beurteilung der Eindringtiefe des Karzinoms in die Ösophaguswand bzw. in angrenzende Organe und die Beurteilung der paraösophagealen Lymphknoten. Dabei bietet sich im Gegensatz zur Computertomographie der Vorteil, dass gleichzeitig auch gezielt Biopsien, sowohl aus dem Primärtumor als auch aus pathologisch vergrößerten

bzw. inhomogen erscheinenden paraösophagealen Lymphknoten, entnommen werden können. In einer Metaanalyse konnte van Vliet nachweisen, dass die Endosonographie mit Gewinnung von Gewebe mittels Feinnadelbiopsie den Methoden CT und PET beim Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen hinsichtlich der Sensitivität überlegen ist. Zur Dokumentation von Fernmetastasen ist die FDG-PET wiederum deutlich besser geeignet als eine Computertomographie.¹⁷

Weitere Möglichkeiten der Diagnose oder des Stagings bieten Bronchoskopie, Sonographie des Oberbauches und Skelettszintigraphie zum Ausschluss etwaiger Knochenmetastasen.

1.1.7. Therapiemöglichkeiten

Die Planung und Durchführung der Behandlung eines Ösophaguskarzinoms richtet sich nach den Ergebnissen der oben erwähnten Untersuchungen und einer genauen Risikoevaluation. Nach Durchsicht und Abstimmung aller Befunde entsteht in einer interdisziplinären Tumorkonferenz ein für den Patienten individualisiertes Therapiekonzept.

1.1.7.1. Resektion des Plattenepithelkarzinoms – kurativer Ansatz

Plattenepithelkarzinome mit Sitz im zervikalen Anteil des Ösophagus können in einem T1-2 Stadium einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt werden. Bei T1-2 Plattenepithelkarzinomen im mittleren und unteren Drittel des Ösophagus stellt die transthorakale Ösophagusresektion mit einer 2-Feld-Lymphadenektomie das Standardverfahren dar. Patienten mit einem T3-4 Stadium werden mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt; die Rekonstruktion des oberen Gastrointestinaltraktes wird hier durch Bildung eines Mageninterponates gewährleistet. Patienten mit einem höheren Tumorstadium erhalten nach Möglichkeit vor der Operation eine Radiochemotherapie.^{19,20,21}

1.1.7.2. Resektion des Adenokarzinoms – kurativer Ansatz

Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus ist in den meisten Fällen ein Barrett-Karzinom, ausgehend von einer Metaplasie der Schleimhaut. Aus diesem Grund ist – nach Ausschluss distanter Metastasierung – in jedem Fall eine transhiatale

Oesophagektomie anzustreben. Wie beim Plattenepithelkarzinom wird auch hier eine 2-Feld-Lymphadenektomie und eine Rekonstruktion mittels Mageninterponat durchgeführt.^{7,22}

1.1.7.3. Palliative Maßnahmen bei einem fortgeschrittenen/inoperablen Ösophaguskarzinom

Mehr als die Hälfte der Patienten weisen bereits bei der Diagnosestellung Metastasen auf und sind aufgrund dieser oder wegen ihres schlechten allgemeinen Gesundheitszustandes inoperabel. Aus diesem Grund kommt der Palliation in der Behandlung dieser Patienten eine bedeutende Rolle zu. Die palliative Behandlung des Ösophaguskarzinoms bietet eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten, wobei das Hauptziel der meisten Interventionen darin besteht, die Schluckbeschwerden der Patienten zu behandeln und damit die Lebensqualität möglichst lange hoch zu halten. Im Gegensatz zum kurativen Therapieansatz gelten die palliativen Therapieschemata gleichermaßen für das Adeno- und für das Plattenepithelkarzinom.^{23,24}

Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten zur palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms, wie sie auch an der Klinischen Abteilung für Thorax – und Hyperbare Chirurgie routinemäßig Anwendung finden, beschrieben.

1.1.7.4. Dilatation

Die Aufdehnung einer Stenose in der Speiseröhre wird als Dilatation bezeichnet. Zur Behandlung maligner Stenosen kommen die folgenden Verfahren zur Anwendung: Zum einen besteht die Möglichkeit, unter endoskopischer Kontrolle einen Führungsdraht durch die Stenose vorzuschieben und anschließend mittels Dilatator zu bougieren. Der dabei am öftesten verwendete Typ und das Modell der Wahl bei schwer zu passierenden Tumorstenosen ist der Dilatator nach Savary-Gillard. Jedes Set besteht aus flexiblen, spitz zusammenlaufenden Kunststoffstäben, die unterschiedliche Außendurchmesser (9 bis 20 mm) aufweisen. Da für die Intervention eine Durchleuchtungskontrolle notwendig ist, ist dieses System am „Kopfende“ mit einer röntgendichten Markierung versehen. Die Druckkräfte bei der Anwendung dieser Art von Bougie verlaufen axial sowie radial.

Ein weiterer Vorteil des Savary-Gillard Systems neben seiner Flexibilität ist, dass es aufgrund des verwendeten Polyvinyl-Materials wiederverwendbar ist.

Die zweite Möglichkeit zur Bougierung ist die Ballondilatation. Mittels Endoskop wird ein Ballon an die zu dilatierende Stelle gebracht und aufgepumpt. Die Ballondilatation weist jedoch im Gegensatz zur Methode mit Führungsdraht nur eine radial gerichtete Kraft auf.¹⁶

1.1.7.5. Stentimplantation

Über etliche Jahre war der Gebrauch von Silikon oder Kunststoffmaterialien in der Stentimplantation üblich. Obwohl der fixe Durchmesser (15 bis 20 mm) dieser unflexiblen Stents vor allem bei der Behandlung von ösophagotrachealen Fisteln mit einem relativ guten Ergebnis einherging und darüber hinaus kostengünstig war, verursachte die umfangreiche Aufdehnung meist Schmerzen und damit eine eher minderwertige Linderung der Schluckbeschwerden. Zusätzlich lag ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen (Perforation, Migration, Obstruktion) vor, was mit einer erhöhten Sterblichkeit einherging.¹⁶

In den 1990er Jahren kam es schließlich zur Entwicklung der noch heute gebräuchlichen Self-expanding metal stents (SEMS) mit dem Ziel, die Nebenwirkungen und deren Folgen zu senken und die Applikation zu erleichtern. Studien belegen, dass mit Einführung der SEMS die Dysphagie in bis zu 95% der Fälle gemildert werden konnte. Des Weiteren zählen die einfachere Anwendung, die flexibleren Materialeigenschaften, eine geringere Dehnung und damit weniger Schmerzen zu den Vorteilen dieses Stents.^{25,26}

Die wesentlichen Nachteile von SEMS sind die höheren Kosten und das Einwachsen von Tumorgewebe. Daneben seien noch Akut- und Spät komplikationen erwähnt, die in 20-40% der Fälle auftreten können. Zu diesen zählen Brustschmerzen, die Entstehung von Fisteln, Atemwegsobstruktionen, Stent-Migration und nicht zuletzt Blutungen.¹⁶

Durch den Überzug dieser Stents mit einer semipermeablen Membran („coating“ oder „covering“) konnte für das Problem des Einwachsens von Tumorgewebe eine Lösung gefunden werden. Die meisten der heute zum Einsatz kommenden Stents sind entweder gänzlich oder teilweise mit einer solchen Membran überzogen. Die

gängigsten Stent-Modelle und ihre Eigenschaften sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt.^{16,24,27,28}

Stent type	Covering	Length (cm)	Diameter (mm)	Radial force	Flexibility	Stent material	Manufacturer
Ultraflex	Partial	10,12,15	18,22	Low	High	Nitinol	Boston Scientific, Watertown, MA
Wallstent II	Partial	10,15	20	High	Moderate	Cobalt-based alloy	Boston Scientific
Flamingo Wallstent	Partial	12	Prox:24/ dist:16	High	Moderate	Cobalt-based alloy	Boston Scientific
		14	Prox:30/ dist:20				
Z-Stent	Full	6,8,10,12,14	18,22	Moderate	Low	Stainless steel	Wilson Cook, Winston-Salem, NC
Choo-Stent	Full	8,11,14,17	18	Moderate	Low	Nitinol	M.I. Tech, Seoul, Korea

Tabelle 6: Stenttypen (Auswahl) (Tabelle modifiziert nach Homs MYV, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative Therapy. Journal of surgical oncology 2005; 92:246-256)

Für die Versorgung einer ösophago-trachealen Fistel stellt die Stentimplantation mit einem vollständig gecoverten Stent die Therapie der Wahl dar. In einer Arbeit von Rajiman I et al. konnte eine Erfolgsrate von 70-100% beim Verschluss einer Fistel nachgewiesen werden.²⁹

Die folgende Abbildung zeigt das Prinzip der Implantation eines Ultraflex-Stents.

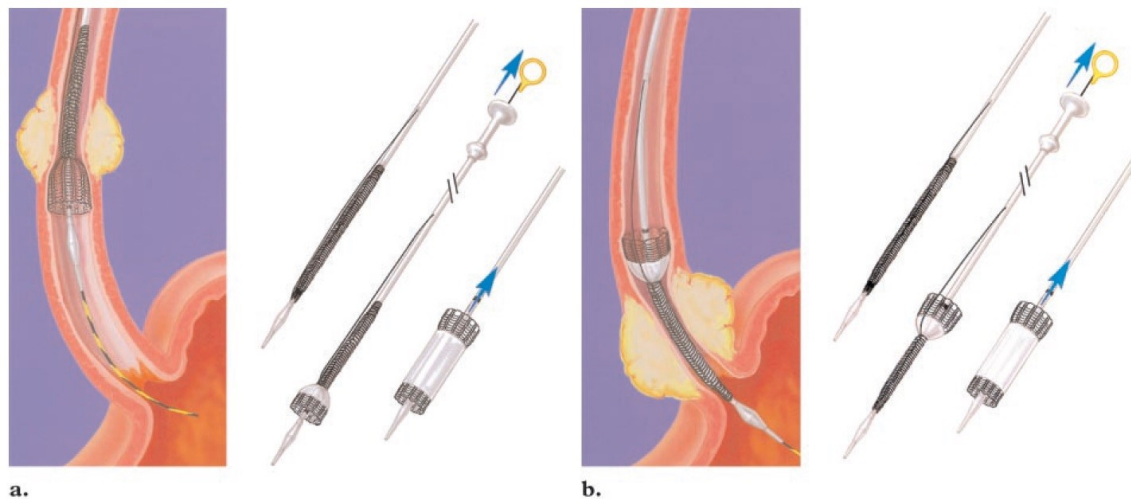


Abbildung 7: Implantation eines Ultraflex-Stents

Drawings illustrate the delivery system of the Ultraflex stent. (a) The distal release system allows elimination of proximal foreshortening during deployment and is best suited for stent placement in the middle and upper esophagus. (b) The proximal release system allows elimination of distal foreshortening during employment and is best suited for stent placement in the gastroesophageal junction. Arrows indicate how to release the stent by pulling out the string. (Courtesy of Microvasive/Boston Scientific, Natick, Mass.), (Quelle: Balloon dilation and stent placement for esophageal lesions: indications, methods, and results; Eric Therasse et al.; RadioGraphics 2003; 23:89-105; Published online 10.1148/rg.231025051)

1.1.7.6. Photodyname Therapie

Die Photodyname Therapie ist, in den Händen von routinierten und mit dieser Methode erfahrenen Therapeuten, ein weitgehend sicheres, minimal-invasives und organschonendes Verfahren in der Tumorthherapie, das die Zerstörung von Tumorgewebe durch Lichtenergie ermöglicht. Diese Therapie besteht aus drei Schritten: Zunächst erfolgt die orale oder intravenöse Applikation eines Photosensitizers, der sich im malignen Gewebe anreichert. Zur oralen Anwendung wird 5-Aminolävulansäure (5 ALA) verwendet, das etwa vier Stunden vor dem Eingriff eingenommen werden muss. Da dieser Stoff in den USA und Europa nur zur topischen Anwendung zugelassen ist, wird er nur kaum oder gar nicht eingesetzt. Die in den meisten Fällen durchgeführte intravenöse Applikation des Hämatoporphyrinderivats (Photosan®, Photofrin®) sollte 48 Stunden vor der Behandlung durchgeführt werden. Die Aktivierung der Substanz geschieht schlussendlich durch die Bestrahlung mit monochromatischem Licht mit einer Wellenlänge von 630-635 nm. Durch die Reaktion mit molekularem Sauerstoff

kommt es zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die in weiterer Folge das tumoröse Gewebe schädigen und den Untergang entarteter Zellen einleiten.^{30,31}

Das Einführen der Lichtquelle geschieht mittels flexibler Endoskopie. Die Bestrahlungszeiten sind relativ kurz, weshalb die Behandlung von den Patienten im Allgemeinen sehr gut toleriert wird.³¹

Die folgende Abbildung zeigt das Prinzip der Photodynamischen Therapie.

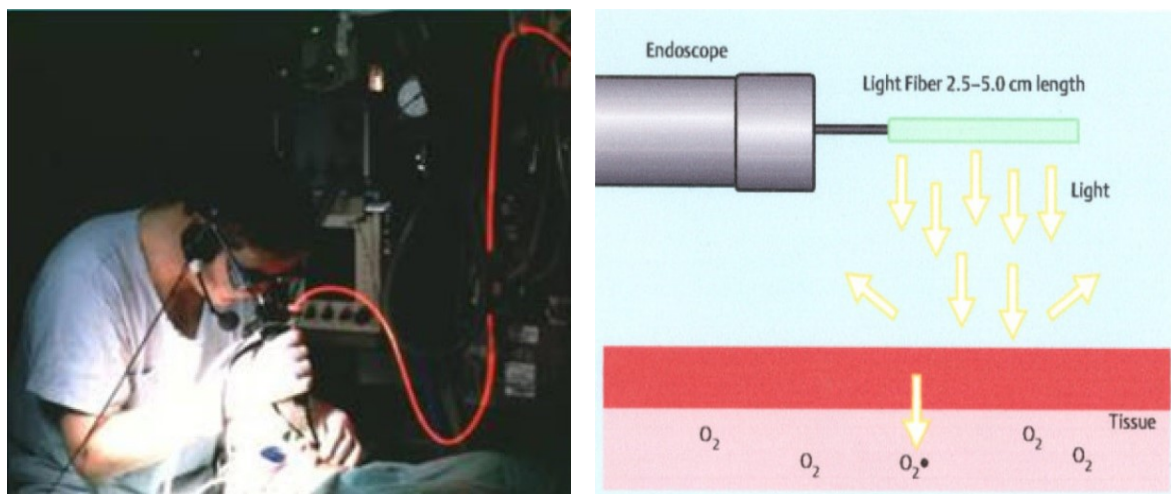


Abbildung 8: Photodynamische Therapie in der Anwendung:

Links: PDT in der Anwendung: Rotes Licht (630 nm) aktiviert den im malignen Gewebe befindlichen Photosensitizer. Dies führt zur Bildung von Singlet-Sauerstoff, der den Untergang maligner Zellen bewirkt. Rechts: Schematische Darstellung des Wirkprinzips der PDT.^{31,32}

In den 1980er-Jahren kam die Photodynamische Therapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms erstmals zum Einsatz und wurde aufgrund der positiven Ergebnisse ständig weiterentwickelt bzw. adaptiert. Die Durchführung einer Photodynamischen Therapie verfolgt über die Zerstörung maligner Tumorzellen und folglich der Reduktion des lumeneinengenden Gewebes das Ziel, die für den Patienten sehr belastenden Schluckbeschwerden zu lindern. Ein Therapieerfolg dieser Therapieoption führt somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität, was eines der Hauptziele der Palliativmedizin darstellt.^{33,34}

Im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts, das im Zuge der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms angewandt wird, gilt die PDT bereits als bevorzugte Therapieoption. Die Gründe dafür sind unter anderem die rasche

Linderung von Schluckbeschwerden und in weiterer Folge ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit. So konnten Lindenmann et al. in einer retrospektiven Studie belegen, dass der Einsatz der PDT als First-Line-Therapie einen positiven Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit hat. So lebten Patienten, die eine PDT als Ersttherapie erhielten im Schnitt 33 Monate länger als jene, die zu Beginn eine andere Therapieform erhalten hatten. Bis heute hat sich das Gebiet der Anwendungsmöglichkeiten erweitert und so wird die PDT mittlerweile bei malignen Erkrankungen des Magens, der Gallenblase und des Darms eingesetzt. Darüber hinaus kommt dieses Verfahren auch bei nicht-gastrointestinalen Erkrankungen zur Anwendung, so zum Beispiel bei der Behandlung von Krebserkrankungen von Haut, Lunge oder Rippenfell. An der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie ist die PDT als Behandlungsform bei einem Ösophagus- und Bronchialkarzinom sowie bei einem malignen Pleuramesotheliom seit langem Gegenstand intensiver Forschung.^{32,33,35,36}

Die folgende Abbildung zeigt Endoskopiebilder des Ösophagus nach der Durchführung einer Photodynamen Therapie.

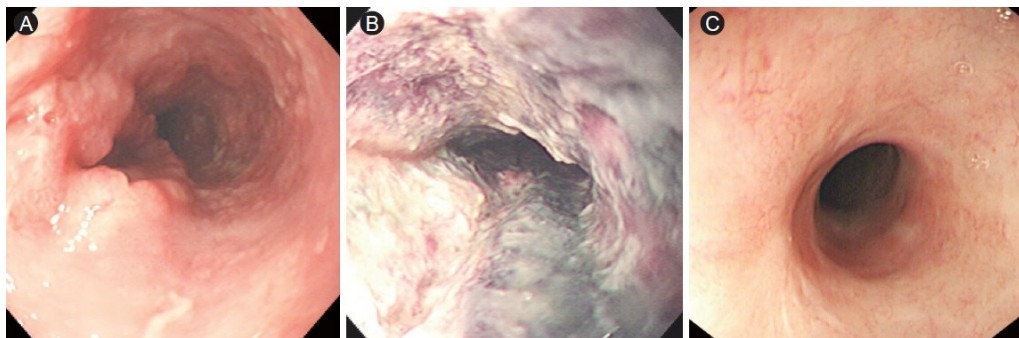


Abbildung 9: Behandlungserfolg nach PDT: (A) Die Endoskopie zeigt einen Tumor im mittleren Abschnitt des Ösophagus. (B) Sieben Tage nach der Photodynamen Therapie zeigt die Endoskopie Nekrosen über dem behandelten Areal. (C) Fünf Monate nach der Behandlung zeigen sich Vernarbungen im Bereich des ehemaligen Tumors.³⁷

Als häufigste und somit wesentliche Nebenwirkung dieses Verfahrens tritt eine Photosensitivität der Haut auf, weshalb die Patienten in den ersten Wochen nach der Behandlung direkte Sonnenbestrahlung vermeiden sollten. Zu weiteren Komplikationen nach einer Photodynamen Therapie zählen Perforation und das

Auftreten von Strikturen. Diese können, sofern sie rechtzeitig erkannt werden, zufriedenstellend mit endoskopischer Stent-Implantation bzw. mit Bougierung, behandelt werden. Darüber hinaus besteht, wie bei jedem ablativen Verfahren, das in der Speiseröhre angewandt wird, die Möglichkeit des Auftretens von Brustschmerzen, die gerade bei der Photodynamen Therapie sehr stark und mit Übelkeit einhergehen können. Vor allem in den ersten zwei Wochen nach der Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko einer Dehydratation; dies scheint zum einen durch den erhöhten Gewebsschaden bedingt, zum anderen die durch die Zufuhr des Photosensitizers zeitlich begrenzte Porphyrie.^{30,31}

1.1.7.7. Intraluminale Brachytherapie

Die Intraluminale Brachytherapie ermöglicht die Applikation einer hohen Strahlendosis im direkten Bereich des malignen Tumorgewebes bei gleichzeitigem Schutz der umliegenden gesunden Zellen. Die protektive Wirkung beruht auf der zum Quadrat des Abstandes abfallenden Strahlungsintensität. In den 1980er-Jahren kam diese Art der Therapie erstmals zur Anwendung und zielte darauf ab, das Ergebnis der externen Strahlentherapie zu verbessern. Etwa zehn Jahre später wurde die Brachytherapie als selbstständiges Therapieverfahren in der palliativen Therapie inoperabler Ösophaguskarzinome angewandt. Die am öftesten verwendete Strahlungsquelle ist Iridium 192, wobei bei der Applikation drei verschiedene Intensitätsstufen unterschieden werden können: Die niedrigste Dosis (low dose rate, LDR) erfolgt mit 0,4-2 Gy pro Stunde, die mittlere (medium dose rate, MDR) mit >2-12 Gy pro Stunde und die höchste (high dose rate, HDR) mit 12 oder mehr Gy pro Stunde. Mit höherer Intensität verkürzen sich die Bestrahlungszeiten, die bei der HDR zwischen 20 und 30 Minuten liegen, wodurch die Behandlung von den Patienten besser toleriert wird.^{24,38}

Hinsichtlich des optimalen Therapieschemas in Bezug auf Bestrahlungsintensität und Behandlungssitzungen konnte Sur et al. in einer prospektiven Studie zeigen, dass sowohl drei Sitzungen mit 6 Gy als auch zwei Sitzungen mit 8 Gy ähnlich gute Ergebnisse erzielen können. Die positiven Ergebnisse beziehen sich auf Schluckbeschwerden, Überlebensdauer und Nebenwirkungen. Prinzipiell können aber auch einmalige Behandlungen durchgeführt werden.^{38,39}

Zu den Komplikationen dieses Therapieverfahrens zählen Fistelbildungen, retrosternale Schmerzen und Entzündungen der Speiseröhre bedingt durch die Bestrahlung. Prinzipiell ist dieses Verfahren jedoch relativ sicher und die Nebenwirkungen sind je nach Häufigkeit der Durchführung gering.²⁴

1.1.7.8. Chemotherapie

Der Einsatz einer Chemotherapie ist in der palliativen Behandlung metastasierter Tumore des Ösophagus ein etabliertes Therapieverfahren. So zeigen Studienergebnisse eine signifikantere Verlängerung der Überlebenszeit mithilfe einer Chemotherapie als nur unter Best Supportive Care. Die heutzutage zur Anwendung kommende Kombination aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin stellt die Standardmedikation dar. Oft werden zusätzlich noch weitere Substanzen wie Epirubicin oder Leucovorin zur Modifikation der bestehenden Therapie verabreicht.^{40,41,42}

Die Kombinationen 5-Fu/Cisplatin sind seit den 1980er-Jahren die am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika, unabhängig vom histologischen Subtyp. Hinsichtlich der Tumortypen konnte beim metastasierten, rezidivierten und lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom eine Responderrate von 35% nachgewiesen werden. Höhere Erfolgsquoten konnten in Untersuchungen dokumentiert werden, in welchen vor der Operation 2 oder 3 Zyklen der genannten Kombination als neo-adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurden. Die Ansprechraten lagen hier zwischen 40 und 60%. Die unterschiedlichen Ergebnisse können hier sowohl auf einem besseren Allgemeinzustand und Ernährungsstatus beruhen, als auch durch ein kleineres Tumolvolumen bei operierten Patienten bedingt sein.⁴³

Derzeitige Entwicklungen in der Chemotherapie zielen auf die Identifikation von Tumormarkern ab, um Vorhersagen über das Ansprechen von Therapien treffen zu können. Des Weiteren ist die klinische Forschung darum bemüht, tumor-gezielte Therapien zu entwerfen, die das Einwachsen von Gefäßen, die lokale Invasion und Metastasen verhindern können. Die Blockierung von Wachstumsfaktor-Rezeptoren oder Tyrosin-Kinasen und in Folge die Beeinflussung weiterer Vorgänge in den betroffenen Zellen ist ebenfalls Bestandteil der Forschung.⁴³

1.1.7.9. Radiatio – XRT / EBRT (external beam radiation therapy)

Die alleinige Strahlentherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms weist im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten sehr schlechte Ergebnisse auf. Die Rezidivrate liegt zwischen 52% und 72%, darüber hinaus reicht die 5-Jahres-Überlebensrate nur bis 21%. Erst die Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie bringt zufriedenstellende Ergebnisse. Die Wirkungen der beiden Therapieoptionen bieten zwei Vorteile: Zum ersten wird die Strahlensensitivität der Tumorzellen durch die Chemotherapie erhöht, wodurch der Strahlentherapie bessere Voraussetzungen für einen Therapieerfolg geschaffen werden können, zum zweiten können mit einer Radiochemotherapie bereits vorliegende Metastasen behandelt oder – zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung – Metastasierungen verhindert werden.⁴⁴

1.2. Bedeutung des Ernährungszustands in der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms

Die World Health Organization definiert Palliativmedizin als eine Behandlungsform, die darauf abzielt, die Lebensqualität von Patienten und deren Angehörigen zu verbessern. Die Hilfe, Unterstützung und Linderung bei Leidenszuständen soll es den Patienten erlauben, ihr Leben so aktiv wie möglich gestalten zu können. Bei der Verbesserung der Lebensqualität spielt die Ernährung eine sehr wichtige Rolle. Ein fortgeschrittener Krankheitsverlauf bedeutet meist auch eine Verschlechterung der Fähigkeit der Patienten, Nahrung in flüssiger sowie auch in fester Form zu sich zu nehmen; Malnutrition und Dehydratation sind die Konsequenz daraus. In der Literatur zeigen sich Hinweise, dass diese und andere Faktoren entscheidenden Einfluss auf Verlauf und Prognose der Erkrankung haben.

1.2.1. Ernährung

Neben den unzähligen Faktoren, die die Lebensqualität der Patienten beeinflussen, nimmt die Mangelernährung einen ganz besonderen Stellenwert ein. Sie verschlechtert die Lebensqualität und erhöht die Morbidität und Mortalität. Der Grad der Malnutrition steht dabei im umgekehrten Verhältnis zur Prognose. Bei Patienten mit Ösophaguskarzinom tritt Unterernährung häufig auf und stellt ein

ernstes Problem dar. Sie betrifft Patienten sowohl vor, als auch nach erfolgreicher Ösophagektomie. Riccardi et al. beschreiben in ihrer Studie, dass bis zu 79% der Patienten bereits vor der Diagnosestellung an Gewicht verlieren. Daneben ist ein Gewichtsverlust bis zu 6 Monate nach einer Ösophagusresektion die am häufigsten auftretende Nebenwirkung. Daten von Martin et al. weisen diesbezüglich bei nahezu der Hälfte der Ösophagus-resezierten Patienten auf einen Gewichtsverlust von mindestens 20% des Ausgangsgewichtes hin.

Die Gründe für einen solchen Gewichtsverlust sind komplex und vielfältig. So stellt die Operation an sich einen Risikofaktor dar. Die Ösophagektomie ist ein großer Eingriff und erfordert eine umfangreiche Rekonstruktion des oberen Gastrointestinaltraktes; so können im postoperativen Verlauf Strikturen an der Anostomose entstehen, welche zu Schluckbeschwerden beim Patienten führen können. Ebenso kann eine postoperative verzögerte Magenentleerung und, in selteneren Fällen, eine signifikante duodeno-gastrale Refluxsymptomatik in Erscheinung treten. Unterernährung kann also im Wesentlichen als gemeinsame Endstrecke aller negativen Begleiterscheinungen im postoperativen Verlauf gesehen werden.

Nicht nur die Ösophagektomie allein stellt einen Risikofaktor für eine Malnutrition dar, sondern auch vor allem jene Schluckbeschwerden, die primär auf dem lumeneinengenden Wachstum des Tumors beruhen. Die Infiltration des Plexus myentericus begünstigt das Auftreten einer Pseudo-Achalasie, welche ebenfalls Schluckstörungen im Beschwerdebild aufweisen. Die Dysphagie ist das häufigste und schwerwiegendste Symptom von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und ist im Falle eines akuten Auftretens oder einer drastischen Verschlechterung innerhalb kurzer Zeit als „Alarm“-Symptom zu werten, da sie eine sofortige Evaluierung der Ursache und eine anschließende Intervention erfordert. Die Obstruktion des Ösophagus und die daraus resultierende Dysphagie führen aufgrund der verminderten Nahrungsaufnahme zu einer Abnahme des Körpergewichts. Unterschreitet der Durchmesser des Ösophaguslumens 13 mm, deutet dies bereits auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hin. Als weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer Unterernährung bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom werden in der Literatur ein erneutes Auftreten des Karzinoms, weibliches Geschlecht, präoperativer Gewichtsverlust, präoperatives

Übergewicht und, wie bereits erwähnt, postoperative Komplikationen und primär auf den Tumor zurückzuführende Schluckbeschwerden genannt.^{16,45,46}

Das Adenokarzinom des Ösophagus gehört zu den am schnellsten anwachsenden Tumortypen in der westlichen Welt. Parallel dazu lässt sich ein Anstieg der übergewichtigen und adipösen Menschen verzeichnen. So gibt es Anzeichen für einen direkten Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Refluxbeschwerden und in der Folge einem Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs. Als logische Konsequenz geht daraus hervor, dass heutzutage mehr Patienten mit hohem Körpergewicht operiert werden. Der Verlust von Körpergewicht ist aus diesem Grund ein besseres Maß für eine Malnutrition als nur das Körpergewicht alleine. Dies ist insofern wichtig, als das Übergewicht eines Patienten den Verlust fettfreier Körpermasse und somit eine Unterernährung maskieren kann. So zeigt das Ergebnis einer Studie von Quattara et al., dass vor allem Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² am häufigsten von postoperativer Malnutrition betroffen sind.^{45,47,49,50,51}

Ein besonderes Problem und zugleich eine große therapeutische Herausforderung stellt die Mangelernährung bei Patienten mit fortgeschrittenem und somit inoperablem Ösophaguskarzinom dar. Generell führt die Malnutrition bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium zum Anorexie-Kachexie-Syndrom; in bis zu 80% der Fälle wird dieses Syndrom beobachtet. Zu seinen Charakteristika zählen Gewichtsverlust, ausgeprägte Erschöpfung mit Kraft- und Antriebslosigkeit ergänzt durch vermindertes Hungergefühl bis zur Appetitlosigkeit. Dieser Zustand weist eine multifaktorielle Pathogenese auf, welche im Wesentlichen auf der veränderten Aufnahme von Nährstoffen, den Nebenwirkungen der Tumorthherapie und der Tumor-Wirt-Interaktion aufbaut. Letztere ist vor allem durch Änderungen der neuroendokrinen Mechanismen und des Zytokinnetzwerks charakterisiert. Das Resultat aller Prozesse sind Veränderungen im Energie-, Fett-, Protein- und Glukosestoffwechsel; ein beschleunigter Katabolismus entsteht. Tumorzellen interagieren im Tumorgewebe untereinander und produzieren katabol wirkende Mediatoren, die zu Schwächung und Abbau von gesundem Gewebe führen. Obwohl der Großteil der Krebspatienten schließlich an Infektionen verstirbt, scheint bei einem gewissen Anteil der Patienten die Todesursache nicht auf die

zugrundeliegende Krankheit zurückzuführen zu sein, sondern auf ein Ungleichgewicht des Nährstoffwechsels.^{48,52,53}

Es ist also von entscheidender Bedeutung, eine Unterernährung oder die Gefahr einer solchen zu erkennen und die Ernährung der betroffenen Patienten sorgfältig zu planen. Um das Risiko einer Malnutrition zu erkennen, gibt es Messmethoden, die hauptsächlich auf der körperlichen Untersuchung, auf anthropometrischen Messungen sowie biochemischen Markern basieren.

Gewichtsverlust ist das Kardinalsymptom der Kachexie und entsteht durch das Ungleichgewicht zwischen Bedarf und Zufuhr von Nährstoffen. Der Body Mass Index ist hier die am häufigsten eingesetzte Methode und wird durch die Division von Körpergewicht (kg) durch die Körpergröße (m) zum Quadrat berechnet. Ebenso können durch die Messung des Oberarmumfangs oder der Trizepshautfalte einfache Schätzungen bezüglich Körperfett und Muskelmasse abgegeben werden. Die Körperzusammensetzung kann mithilfe der Bioimpedanzanalyse gemessen werden, einer Messmethode, die auf der Tatsache beruht, dass die verschiedenen Gewebetypen des menschlichen Körpers unterschiedliche Leitfähigkeit und Widerstände aufweisen.⁵³

1.2.2. Biochemische Marker

Über biochemische Marker kann auf den Ernährungsstatus eines Patienten Rückschluss gezogen werden, vor allem bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Die Serumwerte von Albumin sind nützliche Biomarker in Bezug auf einen Protein- und in weiterer Folge Energiemangel sowie auf Malnutrition. Serum-Albumin spiegelt den Gesamtproteingehalt des Körpers wider und ist bei chronischen Entzündungsprozessen erniedrigt. So können bei kachektischen Patienten in stationärer Behandlung die Serumkonzentrationen von Albumin zur Verlaufskontrolle und Prognose eingesetzt werden. Ikeda et al. konnten diesbezüglich eine signifikante Verbindung zwischen den Serumalbuminwerten von Patienten im fortgeschrittenen Stadium eines Ösophaguskarzinoms und der Überlebenszeit nachweisen.^{53,55}

Die Aktivierung des Entzündungssystems spielt bei unterernährten und kachektischen Patienten ebenfalls eine sehr gewichtige Rolle. Die Vermutung,

dass eine Verbindung zwischen Krebserkrankungen und Entzündungen besteht, ist nicht neu. Bereits Virchow erwähnte im Jahre 1863 die Entzündung als ätiologischen Faktor bei malignen Erkrankungen. Heute geht man davon aus, dass bis zu 25% der Krebserkrankungen einen Bezug zu Entzündungsprozessen aufweisen. Speziell bei gastrointestinalen Tumorerkrankungen lässt sich diese Beziehung nachweisen. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms. Eine chronische Helicobacter-pylori Gastritis ist der wichtigste kausale Faktor für ein Magenkarzinom. Hepatitis B und C Infektionen prädisponieren zur Entwicklung von Krebserkrankungen der Leber. Eine Entzündung der Speiseröhre durch anhaltende Refluxbeschwerden und der daraus resultierende Umbau und Ersatz des Plattenepithels durch Zylinderepithel kann zur malignen Entartung führen.

Eine Entzündung, bestehend aus einem komplexen Netzwerk aus zellulären Prozessen und chemischen Signalen, ist die Antwort auf einen Gewebsschaden. Unter normalen, gesunden Umständen ist ein entzündliches Geschehen selbst-limitierend. Ein verlängerter inflammatorischer Prozess kann aber den Weg in die Tumorentstehung ebnen. In den letzten Jahren konnten die komplizierten zellulären und molekularen Vorgänge in Bezug auf Entzündungen näher erforscht werden. Eine bedeutende Rolle spielen dabei die Akute-Phase-Proteine Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP).^{53,55,56}

Die Stimulation durch Zytokine führt bei Tumorzellen zu einer Überexpression von Cyclooxygenase 2 an der Oberfläche der Zellmembran und zur Produktion von Prostaglandinen. Entzündungszellen wie Granulozyten, Makrophagen und Leukozyten produzieren vor allem das inflammatorische Zytokin Interleukin-6 als Antwort auf die Präsenz von Tumorzellen und Gewebnekrosen. Gelangen Zytokine ins Blut, so induzieren sie in der Leber die Produktion weiterer Akute-Phase-Proteinen, darunter auch das CRP. Dieses gelangt wiederum über den Blutkreislauf zurück zum Tumor und bindet dort an Phospholipide der Zellmembran, wo es als Opsonin fungiert, wodurch die Tumorzelle in weiterer Folge durch das Komplementsystem lysiert wird.

Interleukin-6 ist nicht nur ein proinflammatorisches Zytokin, sondern auch einer der wichtigsten autokrinen Wachstumsfaktoren für viele maligne Tumore.

Zusätzlich stimuliert dieses Zytokin die Angiogenese und inhibiert die Apoptose maligner Zellen. Die Serumwerte von IL-6 sind bei Patienten mit Ösophaguskarzinom häufig erhöht und können mit der schlechten Prognose in Verbindung stehen. Wang et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Serumwerte von IL-6 gegenüber gesunden Individuen erhöht waren, weiters korrelierten die Werte mit den Überlebensraten. Bei Patienten mit erhöhtem CRP konnten ebenfalls deutlich verkürzte Überlebenszeiten nachgewiesen werden. Darüber hinaus war die Rate an Non-Respondern bei Chemoradiotherapien höher als bei Patienten mit niedrigen Serumwerten von CRP. So kann die Serumkonzentration von CRP auch als Indikator für Chemoradiosensibilität und für die Prognose genutzt werden.^{55,56,57}

1.2.3. Screening für Mangelernährungsrisiko

Es existieren bereits unterschiedliche Screenings für den Ernährungsstatus, wie zum Beispiel das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) oder Mini Nutritional Assessment (MNA). Die Evaluierung, ob eine Kachexie vorliegt, kann über das Subjective Global Assessment (SGA) durchgeführt werden.

Am Universitätsklinikum Graz wird seit dem Jahr 2006 ein routinemäßiges, EDV-unterstütztes Ernährungsscreening durchgeführt. Dieses wurde im Auftrag der Ärztlichen Direktion in Anlehnung an europäische Empfehlungen entwickelt und in das Krankenhausinformationssystem Medocs® integriert. Die Durchführung des Screenings erfolgt von Ärzten und Pflegepersonal und ist mit einem minimalen zeitlichen Aufwand verbunden. Das Ergebnis liegt unmittelbar nach der Durchführung vor und wird in der Krankengeschichte elektronisch dokumentiert. Sofern eine Mangelernährung vorliegt, wird diese mit dem ICD10 Code E46 codiert. Das Pflegepersonal erhebt die Parameter Größe, Gewicht, Gewichtsverlauf und Veränderungen bei der Nahrungsaufnahme (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Schluckbeschwerden). Der aus Größe und Gewicht berechnete Body Mass Index wird automatisch errechnet, ebenso der Gewichtsverlauf. Dieser in Prozent angegebene Wert (Delta-Gewicht) ergibt sich aus Änderungen des Körpergewichts in den letzten 3 Monaten. Der Schweregrad der Erkrankung wird durch die Ärzte erhoben. Aus allen erhaltenen Daten errechnet das Computersystem einen Punktescore, aus dem sich das

Ernährungsrisiko aus einer neunstelligen Skala ableiten lässt. Zusätzlich kann so auf den aktuellen Ernährungszustand geschlossen sowie eine Prognose hinsichtlich Stabilität oder Verschlechterung des Ernährungszustandes gemacht werden.⁵⁸

Die Vorlage des Screenings für Mangelernährungsrisiko an der Grazer Universitätsklinik zeigt die untenstehende Abbildung.

Screening für Mangelernährungsrisiko			
Geburtsdatum:			
Aktuelles Gewicht (in kg):	Erhebung 1-3 durch: PFLEGE		
Körpergröße (in m):			
BMI = (kg/m²):			
1. Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate?			
aktuelles Gewicht:	Gewicht vor 3 Monaten:		
Bewertung Gewichtsverlust:	<5% = 0 Punkte: <input type="radio"/> 5-10% = 1 Punkt: <input type="radio"/> >10% = 2 Punkte: <input type="radio"/>		
2. Body Mass Index (BMI) (kg/m²)			
für Patienten <u>bis</u> 65 Jahre:	für Patienten <u>ab</u> 65 Jahre:		
BMI: >20	BMI: >22	0 Punkte: <input type="radio"/>	
BMI: 18-20	BMI: 20-22	1 Punkt: <input type="radio"/>	
BMI: <18	BMI: <20	2 Punkte: <input type="radio"/>	
3. Kam es in den letzten Monaten zu einem Rückgang der Nahrungsaufnahme aufgrund von:			
Appetitverlust	Nein: <input type="radio"/>	Ja = 1 Punkt: <input type="radio"/>	
Kau- Schluckbeschwerden	Nein: <input type="radio"/>	Ja = 1 Punkt: <input type="radio"/>	
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Nein: <input type="radio"/>	Ja = 1 Punkt: <input type="radio"/>	
4. Erkrankungen		Codierung der Diagnose durch: ARZT	
a) maligne Systemerkrankungen (ohne Chemo/Radiotherapie)			
präterminale Niereninsuffizienz (Se/Kreat. >5 mg/dl)			
akuter gastrointestinaler Infekt			
Maldigestion			
Chronischer Alkoholabusus			
dekompensierte Leberzirrhose (CHILD C)			
Systemische Amyloidose			
COPD Grad ≥ III			
Neurogene Dysphagie			
Wunde NPUAP Stadium I+II			
Polypragmasie > 5 Medikamente			1 Punkt: <input type="radio"/>
b) fortgeschrittene Tumorerkrankung			
Sepsis			
Wunde NPUAP Stadium III+IV			
Malabsorptionssyndrom			
Chemo- u/o Radiotherapie (länger als 1 Woche)			2 Punkte: <input type="radio"/>
Achtung: 4a+b aber nur 2 Gesamtpunkte möglich!			
! +1 Punkt, wenn Alter ≥ 65 Jahre !			
Ergebnis: ≥ 3 = Mangelernährung, ICD10 Code: E46			

Abbildung 10: Vorlage des Screenings für Mangelernährungsrisiko⁵⁸

Die Auswertung des Screenings ist im Krankenhausinformationssystem Medocs® ersichtlich und wird zur besseren Erkennung mit Symbolen markiert.



	Grünes Symbol = kein Risiko
	Roter Blitz = Risiko Mangelernährung

Abbildung 11: Auswertung des Screenings in der EDV⁵⁸

Die Zuweisung an die Diätologie erfolgt automatisch sobald ein Hinweis auf Mangelernährung oder auf ein Ernährungsrisiko gegeben ist. Mit der Durchführung des Mangelernährungsscreenings können auf diese Art Risikopatienten bereits vor dem Auftreten von Komplikationen einer ernährungsmedizinischen Therapie zugeführt werden. Je nach Berufsgruppe führen Ärzte, Pflegepersonal und Diätologen ein genaues Assessment zur Evaluierung von Beeinträchtigungen und Ursachen durch. Diese Bewertung umfasst unter anderem anamnestische Daten und anthropometrische Messungen. Weitere Therapien und Maßnahmen werden interdisziplinär zwischen den jeweiligen Berufsgruppen besprochen und festgelegt.

Durch die Kennzeichnung der Risikopatienten im Krankenhausinformationssystem und am Krankenbett wird das Management während des stationären Aufenthalts erleichtert. Die Ursachen der Mangelernährung können, wie bereits erwähnt, sehr vielfältig sein und von den Folgen einer Operation, fehlender Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme und psychischen Faktoren bis zu metabolischen und endokrinen Erkrankungen reichen.

Wird bei einem Patienten eine Mangelernährung diagnostiziert, kommt folgende Vorgehensweise zum Einsatz. Zunächst wird über maximal 3 bis 7 Tage ein einfaches Ernährungsprotokoll geführt. Im Anschluss daran erfolgt eine Adaptierung des bereits laufenden Ernährungsregimes, unter anderem durch Veränderungen der Konsistenz der Speisen und individuelle Kostenzusammenstellungen. Ebenso kann eine Erhöhung der Kalorienzahl erfolgen, wobei die Menge des Essens nicht vergrößert wird. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, kommen supportive Verfahren wie enterale oder temporäre parenterale Ernährung zur Anwendung. Im Falle einer geplanten Operation kann eine präoperative Konditionierung, zum Beispiel durch Carboloadung, Immunmodulation oder durch frühe postoperative Ernährung

erfolgen. Patienten, die keiner operativen Therapie zugeführt werden, bekommen eine adäquate Zusatznahrung verordnet. Bei der Entlassung enthalten die Patienten individuelle Ernährungsempfehlungen. Weitere Maßnahmen enthalten die Korrektur bei Störungen des Säure-Basen Haushalts, vor allem der metabolischen Azidose sowie die frühzeitige Behandlung einer Entzündung. Im Allgemeinen zielt die therapeutische Intervention darauf ab, Verbesserungen zu erreichen und Verschlechterungen durch körperliche und psychische Funktionseinschränkungen zu verhindern. Komplikationen sollen möglichst gering gehalten werden und die Genesung soll so rasch wie möglich stattfinden. Erfolge der ernährungstherapeutischen Interventionen zeigen sich durch Gewichtsstabilität, verbesserte Lebensqualität und die Erhaltung bzw. Verbesserung des Ernährungszustandes.

Seit dem Jahr 2006 wird das Screening für Mangelernährungsrisiko auf vielen Stationen des Universitätsklinikums eingesetzt. Im Juli 2010 lagen bereits Daten von 31258 Patienten vor, die im Zeitraum von Jänner 2008 bis Juli 2010 erhoben worden waren. Insgesamt wiesen 3535 der untersuchten Patienten ein Mangelernährungsrisiko auf, wobei je nach Fachspezifität unterschiedliche Häufigkeiten festgestellt werden konnten. Dabei waren 28,5% der mangelernährten Patienten an der klinischen Abteilung für Hyperbare- und Thoraxchirurgie in Behandlung. Im Vergleich zu anderen Abteilungen ist der Anteil an Patienten mit einem Mangelernährungsrisiko nach der Universitätsklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie am zweithöchsten.

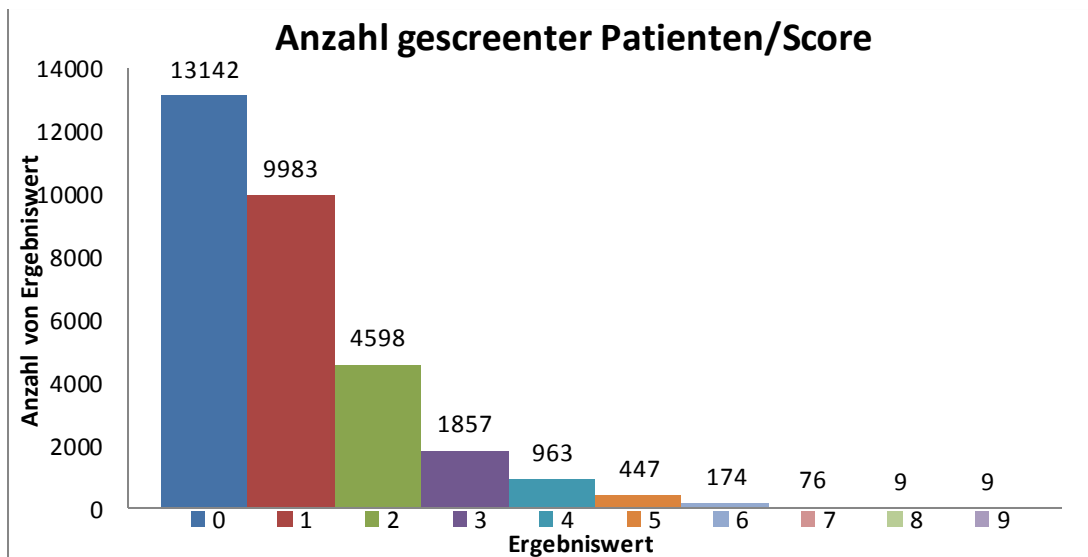


Abbildung 12: Anzahl gescreenter Patienten/Score⁵⁸

Das Mangelernährungsscreening wird in den KAGes-Spitälern Stolzalpe, Bad Aussee, Bad Radkersburg und Bruck eingesetzt. Die Daten sind über das Krankenhausinformationssystem Medocs® in allen steiermärkischen Spitälern abrufbar.⁵⁸

2. Patienten und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Rahmen einer Single-Center-Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie an der Medizinischen Universitätsklinik für Chirurgie in Graz.

Im Zeitraum von 1999 bis 2010 wurden insgesamt 877 Patienten erfasst, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie in Behandlung waren. Nach einer systematischen Erfassung und dem Überprüfen der Einschlusskriterien ergab sich ein Kollektiv von 218 Patienten, die einem palliativen Therapieschema zugeführt worden waren. Anschließend wurden die notwendigen Informationen der Patienten im Krankenhausinformationssystem Medocs® durchgesehen und die relevanten Daten erhoben. Um Auskunft über die Sterbedaten einiger Patienten zu bekommen, wurden die jeweiligen Standesämter telefonisch kontaktiert. Zu den Ausschlusskriterien zählte jede Art von Behandlung, die ein kuratives Therapieziel verfolgte.

Alle erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Excel®-Tabelle eingetragen und nach Anonymisierung mit der Statistik-Software SPSS® ausgewertet.

Der Studienablauf wird in Abbildung 10 tabellarisch dargestellt.

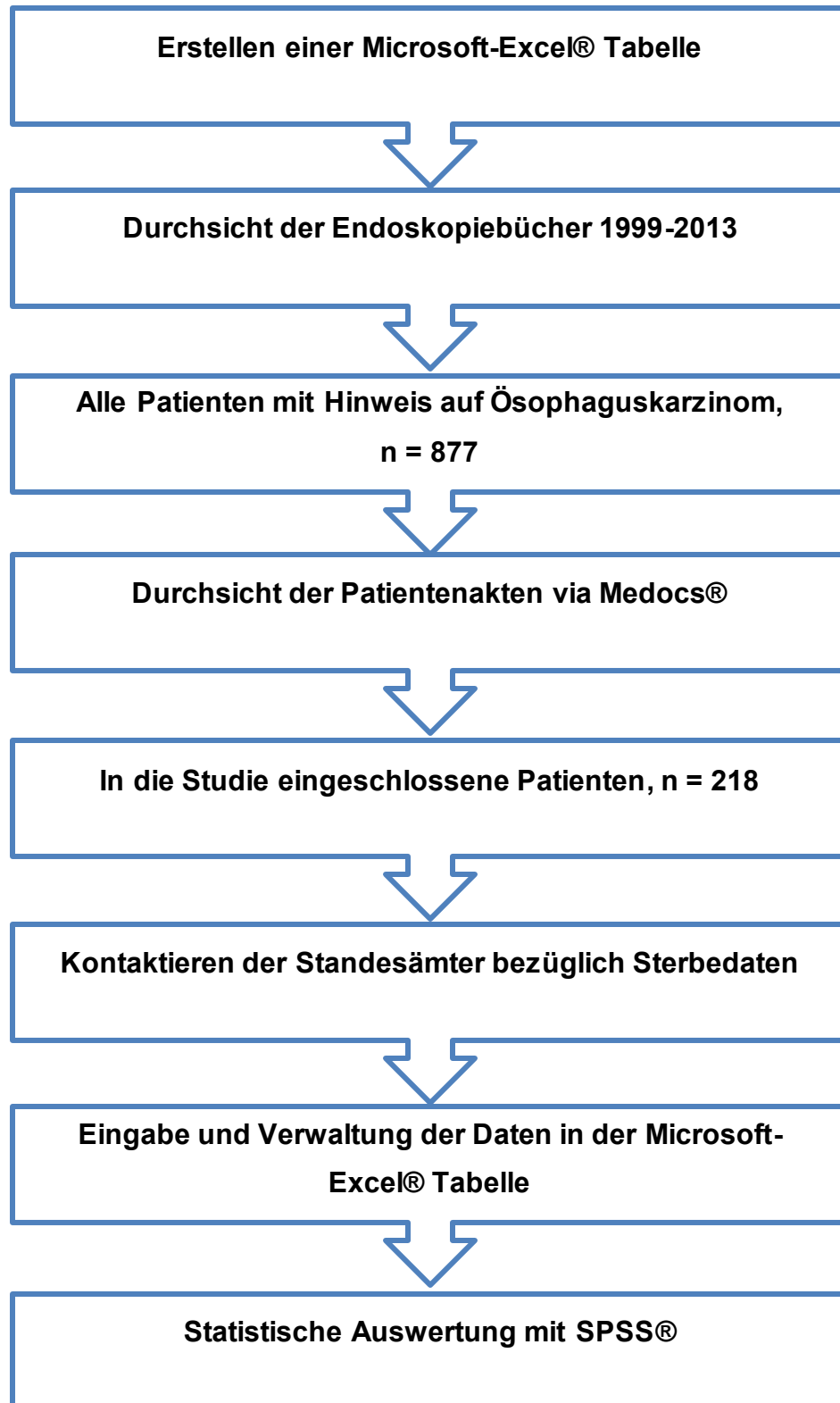


Abbildung 13: Studienablauf

Parameter, die im Rahmen der retrospektiven Studie erfasst wurden	
Patientenspezifische Parameter	Malnutritionsspezifische Parameter
Vorname	Körpergewicht
Name	Gewichtsabnahme
Geburtsdatum	Gewichtszunahme
Geschlecht	Gleichbleibendes Körpergewicht
Erste stationäre Behandlung	Dysphagie
Letzte stationäre Behandlung	Diarrhoe
Mortalitätsspezifische Parameter	Laborparameter
Lebt	C-reaktives Protein
Verstorben	Albumin
Überleben in Monaten ab Diagnose	

Tabelle 7: Studienparameter

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

3.1.1 Patientenspezifische Ergebnisse

Dieses Kapitel behandelt die Ergebnisse der retrospektiven Studie. Insgesamt umfasst die Studie ein Patientenkollektiv von 218 Patienten, die im Zeitraum Jänner 1999 bis Dezember 2010 stationär in Behandlung waren. Alle Patienten wurden aufgrund eines fortgeschrittenen inoperablen Ösophaguskarzinoms einem palliativen Therapieschema zugeführt. 33 Patienten waren weiblichen (15,1%) und 185 männlichen Geschlechts (84,9%). Das Durchschnittsalter aller behandelten Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 67 Jahre ($SD = 11,84$), wobei Frauen zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 71 Jahre ($SD = 9,95$) und Männer 66 Jahre ($SD = 12$) alt waren. Der jüngste Patient des erfassten Kollektivs war 21 und der älteste 93 Jahre alt.

3.2 Ernährungsspezifische Ergebnisse

3.2.1 Geschlechtsbezogene Änderungen des Körpergewichtes

Das Körpergewicht zum Diagnosezeitpunkt konnte in 193 Fällen erfasst werden. Dabei lag das Durchschnittskörpergewicht der 31 Frauen bei 60,4 kg ($SD = 18,72$) und jenes der 162 männlichen Patienten bei 73,6 kg ($SD = 15,65$). Das niedrigste dokumentierte Körpergewicht betrug 35 kg, das höchste 140 kg. Dies entspricht einem Mittelwert von 71,47 ($SD = 16,85$). In 116 Fällen konnte mithilfe des Mangelernährungsscreenings eine Gewichtsveränderung dokumentiert werden. 3 Patienten (2,6%) berichteten zum Diagnosezeitpunkt über eine Gewichtszunahme, während 95 (81,9%) über einen Gewichtsverlust und 18 (15,5%) über ein gleichbleibendes Körpergewicht berichteten. Einen Überblick über die Gewichtsveränderungen zeigt die folgende Abbildung.

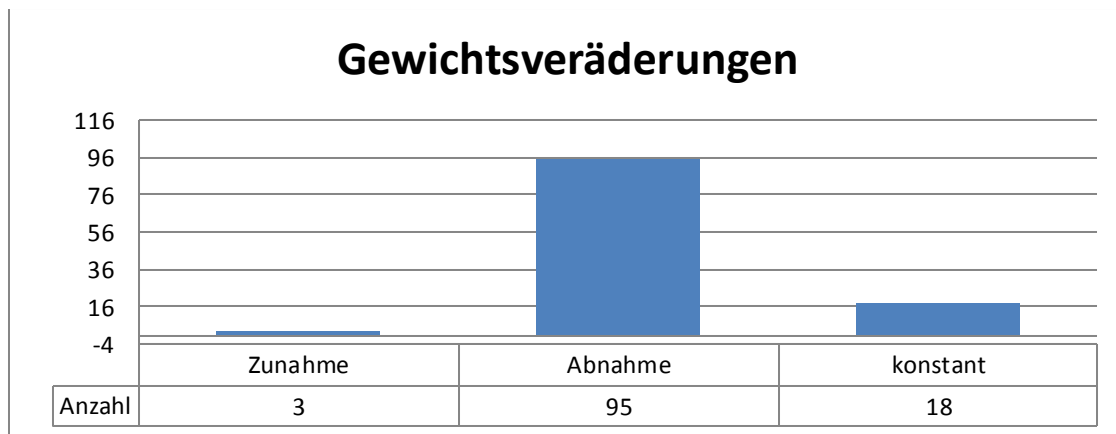


Abbildung 14: Gewichtsveränderungen zum Zeitpunkt der Diagnose

Unter den dokumentierten Gewichtszunahmen befanden sich eine Frau und 2 Männer. Dies entspricht 6,2% der weiblichen und 2% der männlichen Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten mit anamnestisch erhobener Gewichtszunahme betrug 60 Jahre ($SD = 12$) und das durchschnittliche Körpergewicht 63,3 kg ($SD = 21$). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Geschlecht ($p = 0,362$), Alter ($p = 0,386$) und Körpergewicht ($p = 0,388$) festgestellt werden.

Die 95 erfassten Patienten mit dokumentiertem Gewichtsverlust setzten sich aus 13 Frauen und 82 Männern zusammen. Dies entspricht 81,2% der weiblichen und 82% der männlichen Patienten, die im Rahmen des Mangelernährungsscreenings erfasst wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten mit anamnestisch erhobenen Gewichtsverlust betrug 65 Jahre ($SD = 12,24$) und das durchschnittliche Gewicht 70,5 kg ($SD = 15,97$). Der Zusammenhang zwischen der Gewichtsabnahme und dem Geschlecht ist statistisch nicht signifikant ($p = 1$). Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen einem zum Diagnosezeitpunkt bereits bestehenden Gewichtsverlust weder mit dem Alter ($p = 0,567$) noch mit dem Körpergewicht nachgewiesen werden ($p = 0,186$).

Der Anteil jener Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose in den letzten Monaten weder an Gewicht zu-, noch abgenommen haben, setzte sich aus 2 Frauen und 16 Männern zusammen. Dies entspricht 12,5% der Frauen und 16% der Männer des 116 Patienten umfassenden Kollektivs. Das Durchschnittsalter der Patienten

mit konstantem Gewicht betrug 68 Jahre ($SD = 9$), das Durchschnittsgewicht 78 kg ($SD = 16,64$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen konstantem Körpergewicht zum Diagnosezeitpunkt und Geschlecht ($p = 0,531$), Alter ($p = 0,322$) und Gewicht ($p = 0,073$) konnte nicht nachgewiesen werden.

Einen Überblick über beschriebenen Zusammenhänge und Patientenzahlen zeigt die folgende Abbildung.

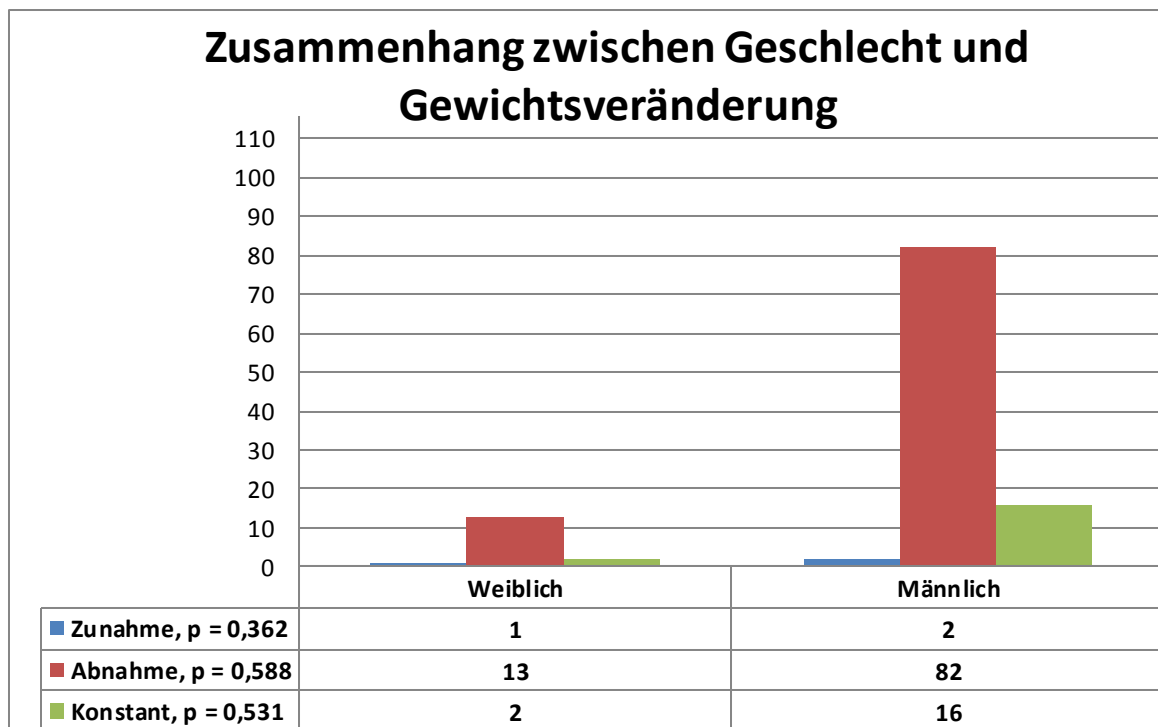


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Gewichtsveränderung

3.2.2 Der Einfluss von Dysphagie und Diarrhoe auf das Körpergewicht

In 192 (88,1%) aus 218 erfassten Fällen wurden Schluckbeschwerden von den Patienten zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung angegeben. Darunter befanden sich 30 Frauen und 162 Männer. Somit klagten 90,9% der Frauen und 87,6% der Männer über Schluckbeschwerden. Der Zusammenhang zwischen Schluckbeschwerden und Geschlecht ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,774$). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Dysphagie war 66 Jahre ($SD = 11,56$), jenes der Patienten ohne Dysphagie 67 Jahre ($SD = 13,92$). Dieser Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant. Das Durchschnittsgewicht der

Patienten mit Schluckbeschwerden betrug durchschnittlich 70,6 kg ($SD = 15,8$), jenes der Patienten ohne Dysphagie 77,7 kg ($SD = 21,67$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde knapp verfehlt ($p = 0,059$).

Zwischen dem Vorhandensein von Schluckbeschwerden zum Zeitpunkt der Aufnahme ($N = 192$) und anamnestischem Gewichtsverlust ($N = 95$) besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,008$).

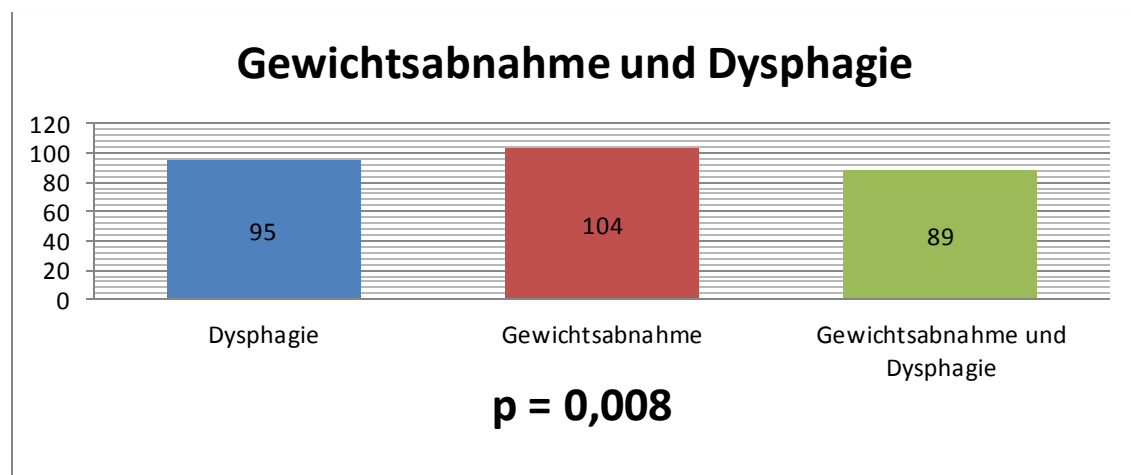


Abbildung 16: Gewichtsabnahme und Dysphagie

Insgesamt wurden in 18 von 111 erfassten Fällen (16 Frauen, 95 Männer) Verdauungsbeschwerden in Form von Diarrhoe dokumentiert. Die 18 an Diarrhoe leidenden Patienten setzten sich aus 5 Frauen (31,2% der weiblichen Patienten) und 13 Männern (13,7% der männlichen Patienten) zusammen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Diarrhoe konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,133$). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Diarrhoe betrug durchschnittlich 65 Jahre ($SD = 9,77$); jenes der Patienten ohne Diarrhoe im Durchschnitt 66 Jahre ($SD = 12,63$). Der Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,78$). Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten mit Diarrhoe betrug 71 kg ($SD = 16,97$); das der Patienten ohne Verdauungsbeschwerden 69 kg ($SD = 11,41$). Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,666$).

Zwischen dem Auftreten von Diarrhoe (N = 18) und anamnestischem Gewichtsverlust (N = 95) besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,021$).

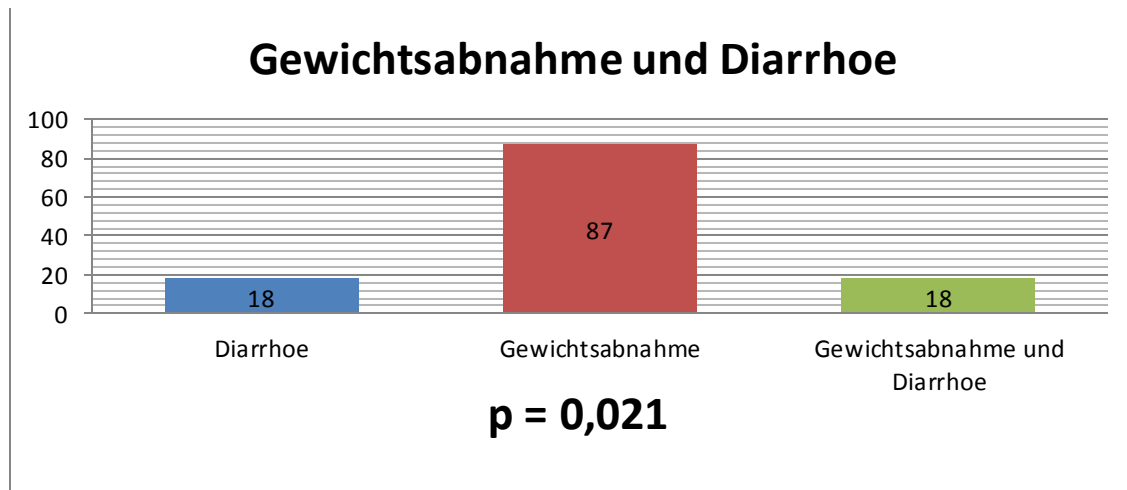


Abbildung 17: Gewichtsabnahme und Diarrhoe

3.3 Laborspezifische Ergebnisse

Die Laborwerte für Albumin (g/dl) und CRP (mg/l) konnten fast vollständig erfasst werden:

Die Albuminwerte wurden in 214 von 218 Fällen dokumentiert. Dabei betrug der Mittelwert aller erfassten Werte 3,95 g/dl ($SD = 0,66$). Der Mittelwert der 33 weiblichen Patienten betrug 3,97 g/dl ($SD = 0,64$), jener der 181 männlichen Patienten 3,95 g/dl ($SD = 0,66$). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Albuminwerten nachgewiesen werden ($p = 0,876$).

Die Laborwerte von CRP konnten in 217 Fällen erfasst werden. Der Mittelwert aller erfassten Werte betrug 36,1 mg/l ($SD = 58,22$). Die 33 weiblichen Patienten wiesen ein Durchschnittswert von 23,94 mg/l ($SD = 34,1$) auf. Die 181 dokumentierten Werte der Männer betragen im Durchschnitt 38,28 mg/l ($SD = 61,37$). Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und CRP-Werten ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,193$).

3.3.1 Zusammenhänge von Laborwerten mit Änderungen des Körpergewichts

Bei den 3 Patienten mit anamnestisch erhobener Gewichtszunahme betrug der Durchschnittswert von Albumin 4 g/dl ($SD = 1,0$). Dieser Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant. Die CRP-Werte dieser Patienten betragen im Mittel 14,33 mg/l ($SD = 20,65$). Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,58$).

Die 95 Patienten mit anamnestisch erhobenen Gewichtsverlust wiesen einen durchschnittlichen Albuminwert von 4,05 g/dl ($SD = 0,65$) und einen mittleren CRP – Wert von 31,36 mg/l ($SD = 47,2$) auf. Der Zusammenhang zwischen unter die Norm erniedrigten Albuminwerten und einem anamnestisch erhobenen Gewichtsverlust ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,777$). Bei Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose an Gewicht verloren hatten, konnte jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit erhöhten CRP-Werten nachgewiesen werden ($p = 0,022$).

Die folgende Abbildung zeigt die Mittelwerte des CRP von Patienten mit Gewichtszunahme bzw. konstantem Körpergewicht und jener mit Gewichtsverlust.

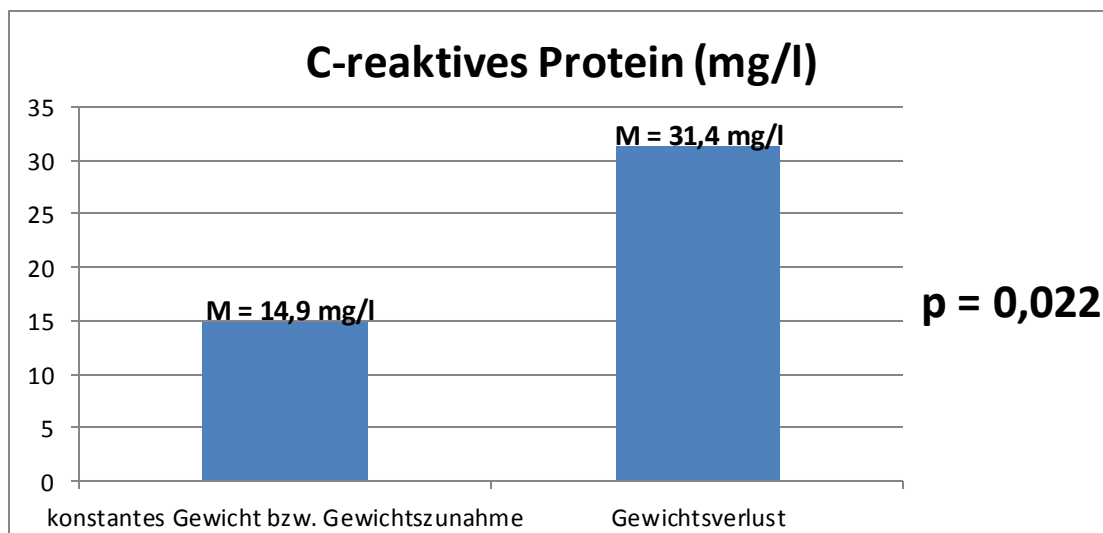


Abbildung 18: Mittelwerte von C-reaktiven Protein und stat. Zusammenhang

18 Patienten berichteten zum Zeitpunkt der ersten Behandlung über ein konstant bleibendes Körpergewicht. Der durchschnittlichen Laborwerte dieser Patienten betragen bei Albumin 4,11 g/dl ($SD = 0,32$) und C-reaktiven Protein 15 mg/l ($SD = 24,31$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte weder für Albuminerniedrigung ($p = 0,706$) noch für CRP-Erhöhung ($p = 0,164$) nachgewiesen werden.

3.4 Überlebenszeit und prognostische Parameter

3.4.1 Überlebenszeit

Die durchschnittliche Überlebenszeit für Frauen betrug 22,3 Monate. Im 95%-Konfidenzintervall betrug die Untergrenze 13,6 Monate und die Obergrenze 31 Monate. Die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Die untere Grenze im 95%-Konfidenzintervall lag bei 6 Monaten, die obere Grenze bei 12 Monaten.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der männlichen Patienten lag bei 16 Monaten. Im 95%-Konfidenzintervall betragen die Werte 13,1 Monate für die untere Grenze und 18,9 Monate für die obere Grenze. Die mediane Überlebenszeit für männliche Patienten betrug 8,5 Monate. Im 95%-Konfidenzintervall lag die untere Grenze bei 6,3 Monaten, die obere Grenze bei 10,6 Monaten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Überlebenszeit konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,182$).

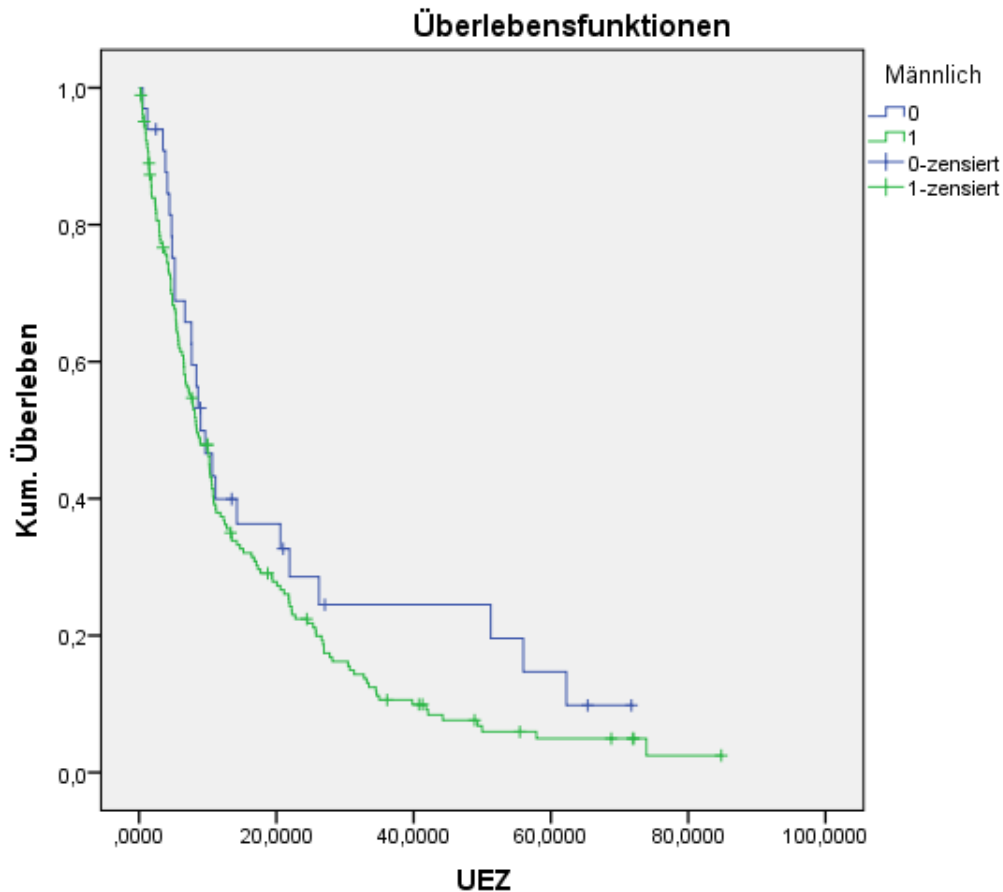


Abbildung 19: Überlebenszeit von Frauen und Männern

Patienten, die bereits zu Beginn der Behandlung an Gewicht verloren hatten, überlebten im Durchschnitt 17,8 Monate. Im 95%-Konfidenzintervall lag die untere Grenze bei 13,8 Monaten, die obere Grenze bei 21,8 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug 10,2 Monate, was im 95%-Konfidenzintervall einer unteren Grenze von 8,4 und einer oberen Grenze von 12 Monaten entsprach. Patienten mit konstanten oder zunehmenden Körpergewicht zum Diagnosezeitpunkt überlebten im Schnitt 25,9 Monate. Die untere Grenze im 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert lag bei 16,3 Monaten, die obere Grenze bei 35,5 Monaten. Die mediane Überlebenszeit für diese Patienten lag bei 17 Monaten. Im 95%-Konfidenzintervall lag die untere Grenze bei 4,7 Monaten und die obere Grenze bei 29,4 Monaten. Der Zusammenhang zwischen Patienten mit anamnestisch erhobenen Gewichtsverlust und der Überlebenszeit ist nicht signifikant ($p = 0,104$).

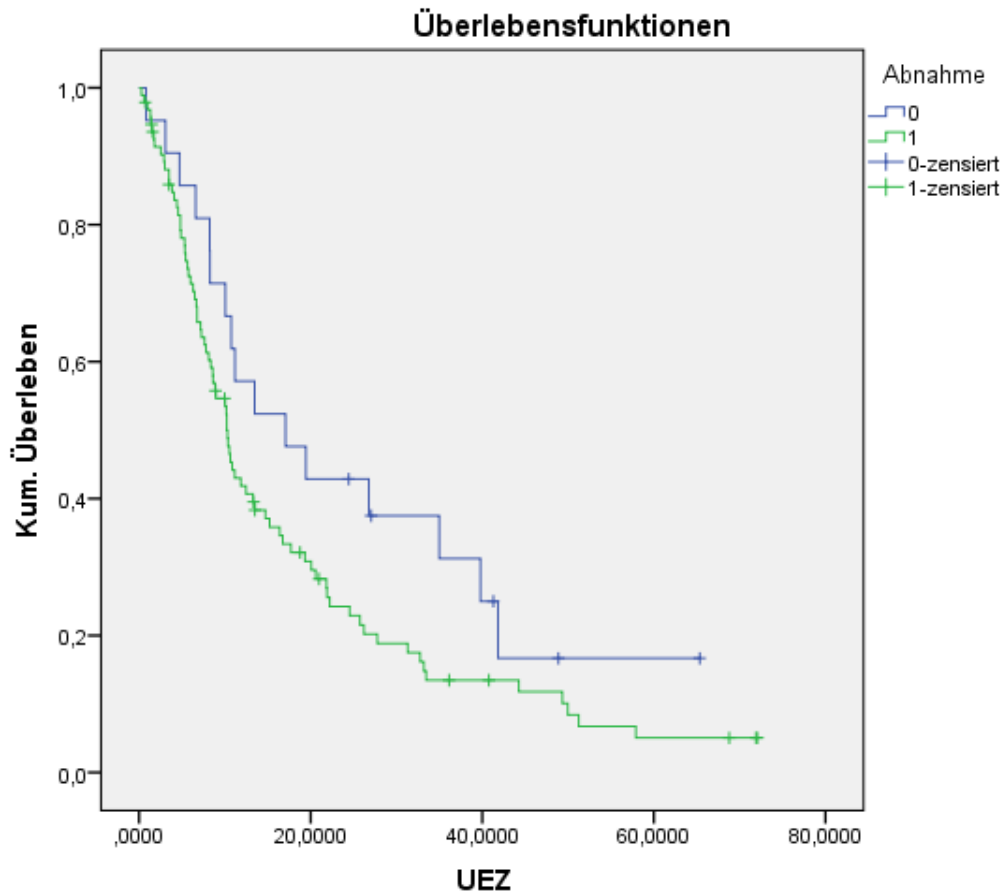


Abbildung 20: Überlebenszeit von Patienten mit Gewichtsabnahme zum Diagnosezeitpunkt

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit Dysphagie betrug 16,1 Monate. Die untere Grenze im 95%-Konfidenzintervall lag bei 13,2 Monaten, die obere Grenze bei 19 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,6 Monate. Die Grenzen für das 95%-Konfidenzintervall lagen bei 6,8 Monaten für die untere Grenze und 10,4 Monaten für die obere Grenze. Patienten ohne Schluckbeschwerden überlebten im Schnitt 21,3 Monate bzw. wiesen eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten auf. Der Zusammenhang zwischen Dysphagie und der Überlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,196$).

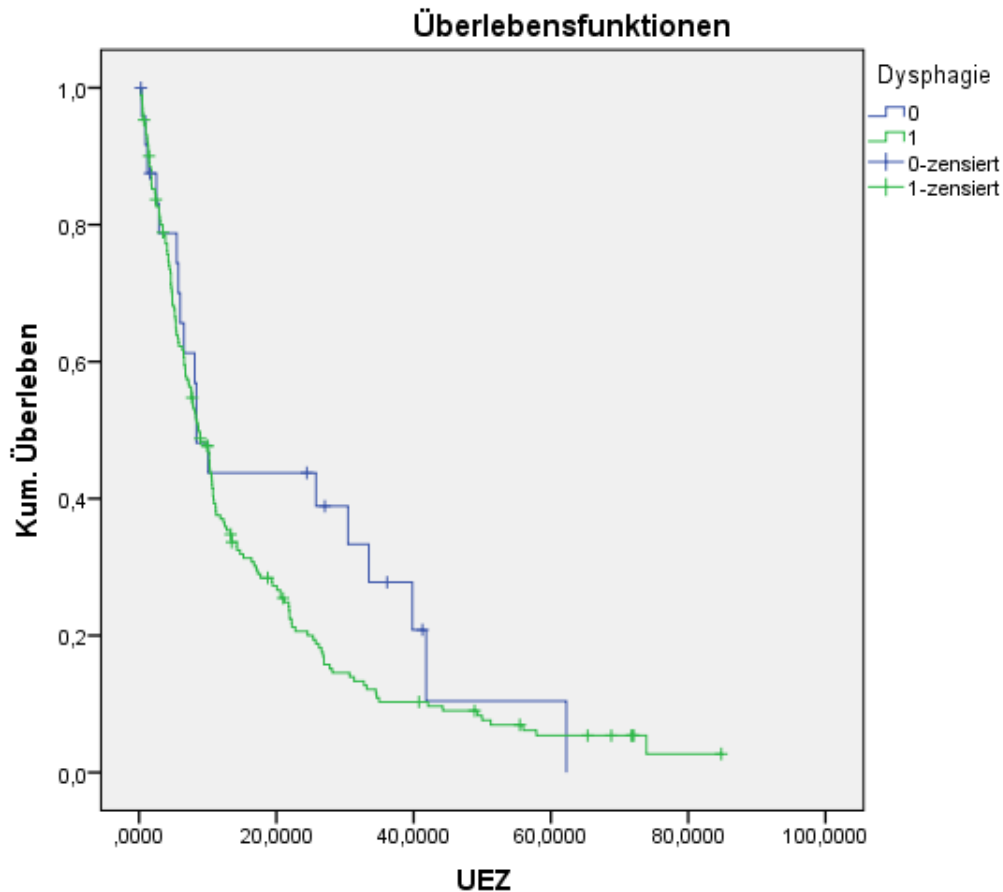


Abbildung 21: Überlebenszeit von Patienten mit Dysphagie

Patienten mit Diarrhoe überlebten im Durchschnitt 14,5 Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnose, während jene ohne Diarrhoe durchschnittlich 19,6 Monate überlebten. Bei Patienten mit Diarrhoe lag die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls bei 7 Monaten, die oberer Grenze bei 22,1 Monaten. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Diarrhoe betrug 10,3 Monate. Die untere Grenze im 95%-Konfidenzintervall lag bei 4,6 Monaten, die obere Grenze bei 16 Monaten. Der Zusammenhang zwischen Diarrhoe und der Überlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,434$).

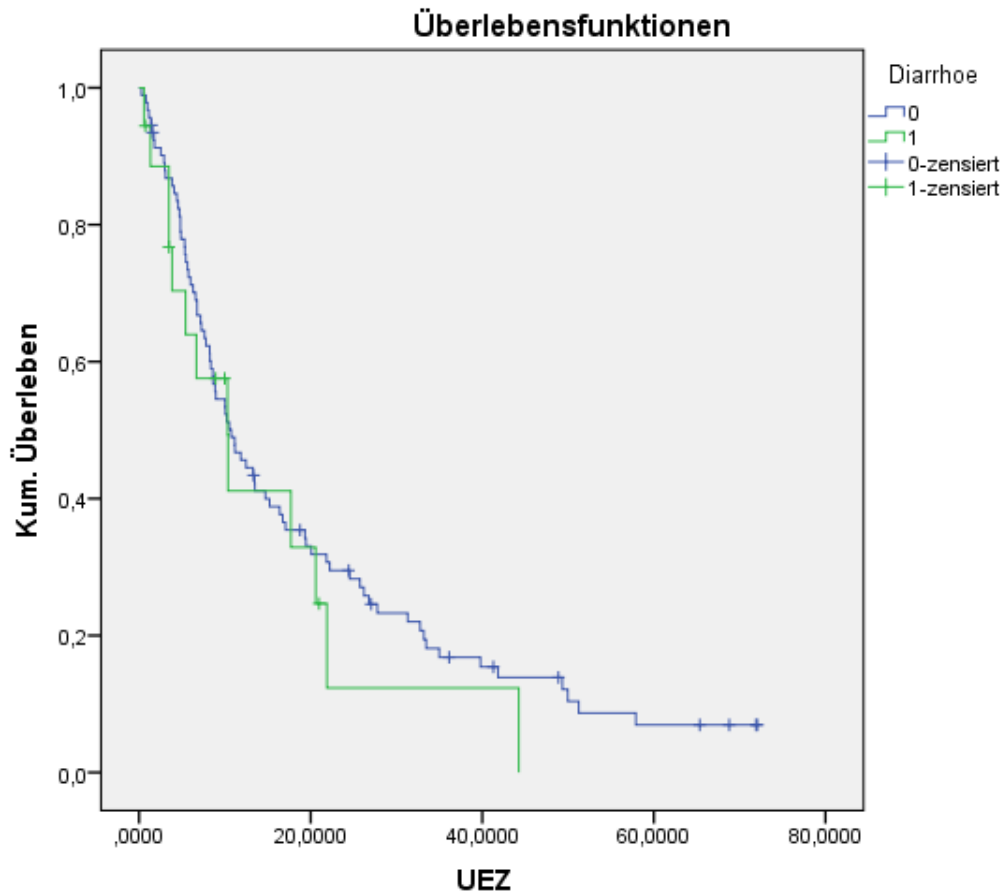


Abbildung 22: Überlebenszeit von Patienten mit Diarrhoe

3.4.2 Prognostisch signifikante Parameter

Obwohl ein anamnestisch erhobener Gewichtsverlust in den Monaten vor der Diagnosestellung keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte, weist das Körpergewicht einen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit auf ($p = 0,038$). So konnte nachgewiesen werden, dass schwerere Patienten durchschnittlich länger überlebten als leichtere.

Die Patienten, die einen Albuminwert unter 3,5 g/dl aufwiesen, hatten eine deutlich kürzere Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch hochsignifikant ($p = 0,000$). Die durchschnittliche Überlebensdauer von Patienten mit Albuminwerten unter 3,5 g/dl lag bei 9,2 Monaten. Im 95%-Konfidenzintervall entsprach dies einer unteren Grenze von 3,2 Monaten und einer oberen Grenze von 15,2 Monaten. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit erniedrigten Albuminwerten lag bei 3,5 Monaten. Im 95%-Konfidenzintervall lag die untere

Grenze bei 2,4 Monaten und die obere Grenze bei 4,6 Monaten. Patienten mit im Normbereich liegenden Albuminwerten überlebten im Durchschnitt 18,2 Monate. Die untere Grenze im 95%-Konfidenzintervall betrug 15,3 Monate; die obere Grenze 21,2 Monate. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 10,4 Monaten. Im 95%-Konfidenzintervall lag die untere Grenze bei 8,7 Monaten und die Obergrenze bei 12 Monaten.

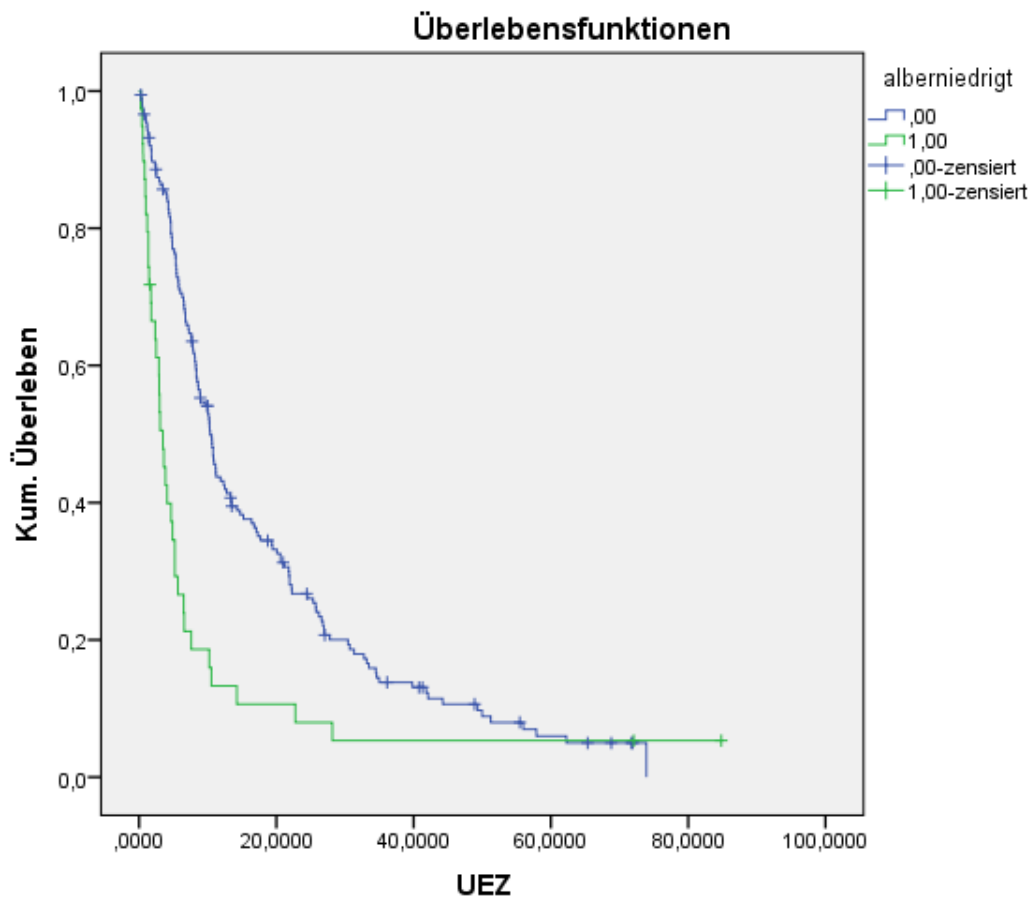


Abbildung 23: Überlebenszeit bei Albumin < 3,5 g/dl

Patienten, die einen CRP-Wert > 5 mg/l zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung aufwiesen, verstarben durchschnittlich nach 13,8 Monaten. Die untere Grenze im 95%-Konfidenzintervall lag bei 11 Monaten, die obere Grenze bei 16,6 Monaten. Die mediane Überlebenszeit für diese Patienten lag bei 6,8 Monaten. Im 95%-Konfidenzintervall entsprach dies einer Untergrenze von 5,1 Monaten und einer Obergrenze von 8,4 Monaten. Patienten mit CRP-Werten im Normbereich

überlebten im Durchschnitt 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnose. Im 95%-Konfidenzintervall lag die untere Grenze bei 17,6 Monaten, die obere Grenze bei 30,3 Monaten. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten betrug 13,5 Monate. Die Grenzen im 95%-Konfidenzintervall lagen bei 6,1 Monaten für die untere Grenze und 20,1 Monaten für die obere Grenze. Der Zusammenhang zwischen CRP-Werten > 5 mg/l und der Überlebenszeit ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,001$).

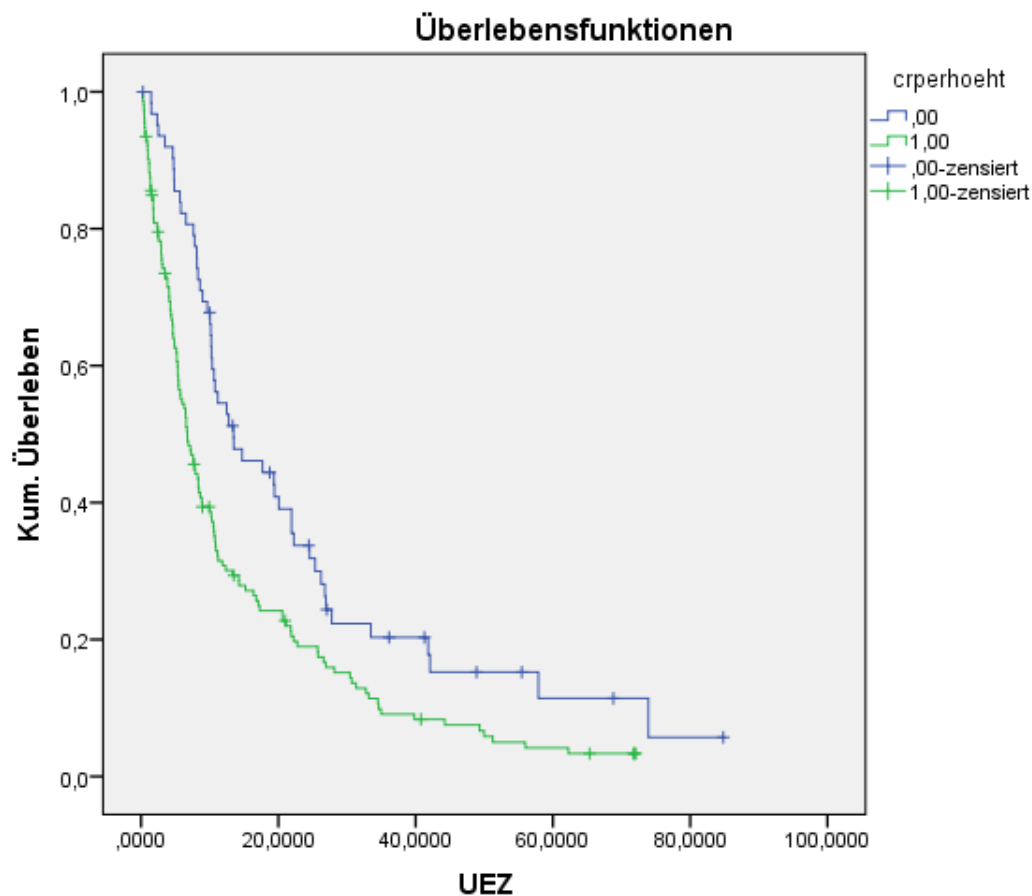


Abbildung 24: Überlebenszeit bei C-reaktiven Protein > 5 mg/l

4. Diskussion

Die retrospektiv durchgeführte Studie befasst sich mit der Fragestellung, inwiefern das an der Medizinischen Universität Graz entwickelte Screening für Mangelernährungsrisiko als Verlaufsindikator in der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms eingesetzt werden kann.

4.1. Der Zusammenhang zwischen Malnutrition, Entzündung und Atherosklerose

Die Malnutrition ist bei Patienten mit malignen Tumor-Erkrankungen ein häufiges und ernstes Problem. Entgegen den Erwartungen konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht bewiesen werden, dass ein Verlust an Körpergewicht einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit von in palliativer Behandlung stehenden Ösophaguskarzinompatienten hat ($p = 0,104$), obwohl andererseits Patienten mit einem zum Diagnosezeitpunkt höherem Körpergewicht signifikant länger lebten als solche mit einem niedrigeren ($p < 0.038$). Die Serumkonzentrationen von C-reaktiven Protein und Albumin zum Zeitpunkt der ersten, aufgrund der Diagnose „Oesophaguskarzinom“ stattgefundenen Aufnahme, scheinen hingegen eine bedeutende prognostische Rolle zu spielen. Diese beiden Laborparameter hatten in der vorliegenden Studie einen hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. (CRP, $p = 0,001$; Albumin, $p = 0,000$).

Der Grund, warum es gerade bei malignen Erkrankungen zu einem Anstieg der CRP-Werte kommt, basiert möglicherweise auf zwei Mechanismen: Zum einen scheint das Wachstum malignen Gewebes eine Entzündungsreaktion des Organismus auf die Antigene der Tumorzellen zu provozieren, womit über unterschiedliche Mediatorenkaskaden die CRP-Produktion in der Leber induziert wird. Zum anderen gibt es Hinweise dafür, dass Tumorzellen in der Lage sind, CRP bzw. IL-6 zu direkt zu exprimieren. IL-6 wiederum führt seinerseits zur Induktion der CRP-Produktion in den Hepatozyten. Es ist davon auszugehen, dass es sich in beiden Fällen nicht um einen isolierten Prozess handeln kann, sondern eher um eine Kombination dieser und womöglich noch anderer Prozesse. Diese CRP-bildenden Prozesse variieren dabei in ihrer metabolischen Aktivität je nach

Erkrankungsfortschritt, momentanem Ernährungsstatus und auch entsprechend der individuellen Konstitution.^{59,60}

Die Entzündungsreaktion des Organismus auf das maligne Gewebe ist unter anderem auch ein Grund für die Hypoalbuminämie. Das in der Leber gebildete Plasmaprotein Albumin gelangt normalerweise nach der Synthese in die Blutgefäße. Ein geringer Anteil davon wird weiter in das Interstitium transportiert. Entzündliche Prozesse bewirken eine Aktivierung von Akute-Phase-Proteinen, die zu Veränderungen des vaskulären Endothels führen und so einen vermehrten Austritt von Albumin aus den Gefäßen begünstigen. Zusätzlich verringert der entzündliche Prozess über verschiedene Mechanismen die Albuminproduktion in der Leber. In weiterer Folge verursachen inflammatorische Prozesse Veränderungen der Lipoproteinzusammensetzung im Blut. Akute-Phase-Proteine führen zu einer strukturellen sowie funktionellen Abwandlung von High Density Lipoproteinen (HDL). Dieses Protein spielt im Abwehrmechanismus gegen die Atherosklerose eine wichtige Rolle. Durch Wegfall der anti-inflammatorischen Fähigkeiten von HDL werden vermehrt Low-Density-Lipoproteine (LDL) oxidiert und möglicherweise bereits bestehende atherosklerotische Vorgänge weiter vorangetrieben. Daraus resultiert auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina Pectoris oder Myocardinfarkt. Speziell bei malignen Erkrankungen ist der Bezug zu atherosklerotischen Veränderungen in den Gefäßen bereits durch mehrere Studien belegt. So konnte beispielsweise Amer nachweisen, dass insbesondere die 3 Monate vor und 6 Monate nach der Diagnosestellung ein signifikant höheres Vorkommen an Thrombosen aufweisen. Der Erkrankungsfortschritt scheint dabei der entscheidende Risikofaktor zu sein. So weisen bereits metastasierte Krebsformen ein bis zu 22 - fach höheres Risiko für thrombotische Ereignisse auf als lokal begrenzte Malignome.^{61,62,63}

Die hohe Anzahl an Patienten mit anamnestisch erhobenem Gewichtsverlust beruht auf zwei Ursachen. Zum einen hat das lumeneinengende Wachstum des Tumors und die damit einhergehende Schluckstörung großen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme, was auch in dieser Studie bewiesen werden konnte ($p = 0,008$). Zum anderen scheint wiederum die Entzündung eine bedeutende Wirkung auf den Gewichtsverlust zu haben. Chronisch entzündliche Vorgänge fördern zum einen über proteolytische Prozesse den Katabolismus von Muskelzellen und zum

anderen die Verschlechterung der zellulären Reperaturvorgänge, was zu einem Verlust an Muskelmasse führt. Daneben drosseln Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 oder auch Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) das Hungergefühl der Patienten.^{62,64,65,66}

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie unter Berücksichtigung der oben genannten Vorgänge, lässt sich ein Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose herstellen. Das gleichzeitige Auftreten dieser Prozesse wird als Malnutrition-Inflammation-Atherosklerose (MIA) – Syndrom bezeichnet und weist per se eine außerordentlich hohe Mortalitätsrate auf.⁶⁷

4.2. Praktische Umsetzung des Mangelernährungsscreenings

Die Identifizierung von Risikopatienten für Malnutrition – und die große Mehrheit Ösophaguskarzinom-erkrankter Patienten weist dieses Risiko auf – ist wichtig und muss einen ähnlich hohen Stellenwert bekommen wie die Bekämpfung des Tumors selbst. Falls eine Intervention durch Ernährungsexperten notwendig ist, kann diese nur erfolgreich sein, sofern eine genaue Evaluierung des aktuellen Ernährungsstatus durchgeführt wird.⁵⁸

Die EDV-unterstützte Durchführung des Mangelernährungsscreenings erlaubt eine fehlerfreie Berechnung von BMI und prozentuellem Gewichtsverlust, darüber hinaus erfolgt gleichzeitig eine Verlaufsdokumentation im Krankenhausinformationssystem Medocs®. Somit wird der Dokumentationsaufwand im Vergleich zu Screeningverfahren in Papierform gering gehalten und das Screening perfekt in den Klinikalltag integriert. So lässt sich eine Separierung des Mangelernährungsscreenings und daraus resultierende Fehlinterpretationen des Screenings verhindern. Die EDV-unterstützte Dokumentation bildet die Grundlage für eine optimale Nachbehandlung zu Hause oder in anderen Einrichtungen. Durch die Evaluierung mittels Punktesystem gelingt eine möglichst objektive Einschätzung der zu erhebenden Parameter, womit subjektive Beeinflussungen bei der Auswertung vermieden werden können. So wird die Durchführung insgesamt einfacher und erfordert keine zeitaufwendige Einschulung des Personals.

Insgesamt können durch diese frühzeitige Evaluierung der Ernährungssituation jedenfalls potentielle gesundheitliche Folgen wie etwa Wundheilungsstörungen vermindert oder gar ganz verhindert werden. Ein abgestimmter Ernährungsplan senkt Mortalität und Morbidität für akute und chronische Begleiterkrankungen und trägt in weiterer Folge zu einer Verkürzung der Verweildauer im Krankenhaus bei. Zusätzlich zu diesen positiven ökonomischen Auswirkungen werden durch derartige Screenings auch die Behandlungskosten gesenkt.^{58,68,69}

Auf der Basis der vorliegenden Untersuchung ist zu diskutieren, ob die Serumwerte von CRP und Albumin nicht ebenfalls Eingang in das Mangelernährungsscreening – zumindest bei Malignompatienten – finden sollten.

Conclusio. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen signifikanten Einfluss der CRP- und Albumin - Werte auf die Überlebenszeit. Eine Kombination aus Malnutrition, Entzündung und Atherosklerose spielt eine wesentliche prognostische Rolle bei der palliativen Behandlung eines Ösophaguskarzinoms.

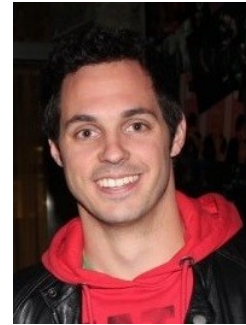
Die EDV-basierte Durchführung des Screenings für Mangelernährungsrisiko stellt ein integrales und zukunftsweisendes Instrument in der Behandlung onkologischer Patienten dar und erlaubt eine schnelle und einfache Abwicklung mit sofortiger Auswertung. Alternative anthropometrische Messmethoden sollten in das Screening implementiert werden. Des Weiteren gilt es das MIA - Syndrom bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen weiter zu erforschen und eigens definierte Parameter in das Screening für Mangelernährungsrisiko zu implementieren.

5. Anhang

5.1. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name Mario Kößlbacher
Geburtsdatum 28. August 1987



Schulische Ausbildung

1998 - 2006 Bundesgymnasium Tamsweg
13.06.2006 Reifeprüfung

Universitäre Ausbildung

10/2007 - 07/2008 Bachelorstudium Gesundheits- und Pflegewissenschaft
Medizinische Universität Graz
10/2008 - dato Diplomstudium Humanmedizin, Medizinische Universität Graz
Voraussichtlicher Studienabschluss: Dezember 2013

Spezielle Studienmodule / vertiefte Ausbildungen

- Grundprinzipien der Pharmakotherapie
- Grundlagen der Ernährung, oxidativer Stress und Sport
- Case-based Learning in Klinik und Praxis
- Notfallmedizin
- Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
- EKG-Diagnostik und operative Therapie von Herzrhythmusstörungen – moderne Herzschrittmacher – Defibrillator- und cardiale Resynchronisationstherapie

Famulaturen im Ausmaß von 18 Wochen an folgenden Abteilungen

- Unfallchirurgie, A.ö. KH Tamsweg des Landes Salzburg (Prim. Dr. Werner BETZLER; Prim. Dr. Vaclav RUZICKA)
- Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, LKH Salzburg (Prim. Univ. - Prof. Dr. Peter GERNER)
- Innere Medizin, A.ö. KH Tamsweg des Landes Salzburg (Prim. Dr. Adolf KRIEGISCH)
- Anästhesiologie und Intensivmedizin, A.ö. KH Tamsweg des Landes Salzburg (Prim. Dr. Gregor LABUS)

Klinisches Praktisches Jahr, geplante Fächergruppen

- 6 Wochen, Klinikum Traunstein, Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
- 6 Wochen, Klinikum Traunstein, Abteilung für Kardiologie
- 5 Wochen Allgemeinmedizin (Dr. Christian GELL, Mauterndorf)
- 5 Wochen, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie am LKH Graz

Besondere Kenntnisse und Interessen

- Rettungssanitäter, Leitstellendisponent
- Lehrbeauftragter für Erste Hilfe
- Englisch, fließend in Sprache und Schrift
- Französisch, fließend in Sprache und Schrift

5.2 Votum der Ethikkommission

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 02.12.2012

EK-Nummer: 24-102 ex 11/12
Studientitel: Mangelernährungsscreening als Verlaufsindikator in der palliativen Behandlung des Oesophaguskarzinoms
Prüfer: Prof.Dr. F.M. Smolle-Jüttner
Univ.Klinik für Chirurgie
Sponsor: *) Med.Uni Graz
Ansprechpartner: Mario Kösslbacher, .
CRO: -

*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 02.12.2011 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 17.11.2011, begutachtet im 'expedited Review' am 02.12.2011

✓ Antragsformular	04.11.2011
✓ Originalprotokoll 01	24.10.2011

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich weder um eine klinische Prüfung nach AMG noch nach MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

EK-Nummer: 24-102 ex 11/12

Votum

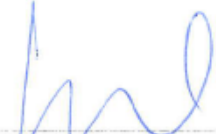
Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität; und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 675 111 70. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 848 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 02. Dezember 2011



Univ.Prof. DI Dr. Peter H. Rehak
Vorsitzender



Univ.Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Anderhuber F, Franz P, Streicher J, (2012): Waldeyer Anatomie des Menschen. 19. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG.
- ² Klinker R, Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, (2009): Physiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- ³ Böcker W, Denk H, Heitz Ph, Moch H, (2008): Pathologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
- ⁴ *Statistik Austria, Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2011, S. 237.*
- ⁵ Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie; http://www.aco-asso.at/?page_id=1093
- ⁶ Zare M, Jazii FR, Soheili ZS, Moghanibashi MM. Downregulation of tropomyosin-1 in squamous cell carcinoma of esophagus, the role of Ras signaling and methylation. *Mol Carcinog.* 2012 Oct;51(10):796-806.
- ⁷ Schoppmann SF, Wenzl E, Zacherl J. Ösophaguskarzinom. In: Austrian Society of Surgical Oncology (Hrsg). *Manual der Chirurgischen Krebstherapie.* 4. Aufl. Verlag für Medizin und Wirtschaft Krause und Pachernegg GmbH, 2011;183-195.
- ⁸ http://www.charite.de/avt/medizin/speiserohremagen/speiserohre/indikation_speiserohre.htm
- ⁹ Diamantis G, Scarpa M, Bocus P, Realdon S, Castoro C, Ancona E, et al. Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *World J Gastroenterol.* 2011 Jan 14;17(2):144-50.
- ¹⁰ Ogilvie AL, Dronfield MW, Ferguson R, Atkinson M. Palliative intubation of oesophagogastric neoplasms at fiberoptic endoscopy. *Gut.* 1982 Dec;23(12): 1060-7.
- ¹¹ Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T, et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012 Mar;20(3):433-43.
- ¹² Herold G et al (2011). *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.*
- ¹³ Patti MG, Waxman I. Gastroesophageal reflux disease: From heartburn to cancer. *World J Gastroenterol.* 2010 Aug 14;16(30):3743-4.
- ¹⁴ Segal F, Breyer HP. Diagnosis and management of Barrett's metaplasia: What's new. *World J Gastrointest Endosc.* 2012 Sep 16;4(9):379-86.
- ¹⁵ Reiser M, Kuhn F, Debus J, (2006): *Duale Reihe Radiologie.* 2. korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- ¹⁶ Javle M, Ailawadhi S, Yang GY, Nwogu CE, Schiff MD, Nava HR. Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer: A literature-based review. *J Support Oncol.* 2006 Sep;4(8):365-73, 379.
- ¹⁷ van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British J Cancer.* 2008 Feb 12;98(3):547-57.
- ¹⁸ Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Behrens A, et al. Kurative endoskopische Therapie früher Adenokarzinome der Speiseröhre. *Dtsch Arztebl* 2003;100: A1438-1448.

- ¹⁹ Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg*. 1998 Jun;85(6):840-4.
- ²⁰ Siewert JR, Stein HJ, Lordick F, (2006): *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag
- ²¹ Wolf MC, Stahl M, Krause BJ, Bonavina L, Bruns C, Belka C, et al. Curative treatment for oesophageal carcinoma: current options and future developments. *Radiat Oncol*. 2011 May 26;6:55.
- ²² Behrens A, Pech O, Graupe F, May A, Lorenz D, Ell C. Barrett's adenocarcinoma of the esophagus: better outcomes through new methods of diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(18):313-9.
- ²³ Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of the adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 20;100(16):1184-7.
- ²⁴ Homs MY, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative therapy. *J Surg Oncol*. 2005 Dec 1;92(3):246-56.
- ²⁵ Ellul JP, Watkinson A, Khan RJ, Adam A, Mason RC. Self-expanding metal stents for the palliation of dysphagia due to inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 1995 Dec;82(12):1678-81.
- ²⁶ Cowling MG, Hale H, Grundy A. Management of malignant oesophageal obstruction with self-expanding metal stents. *Br J Surg*. 1998 Feb;85(2):264-6.
- ²⁷ Mayoral W, Fleischer D, Salcedo J, Roy P, Al-Kawas F, Benjamin S. Nonmalignant obstruction is a common problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2000 May;51(5):556-9.
- ²⁸ Vakil N, Morris AI, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1791-6.
- ²⁹ Rajman I, Siddique I, Ajani J, Lynch P. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable metal stents: experience with 101 patients. *Gastrointest Endosc*. 1998 Aug;48(2):172-9.
- ³⁰ Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and biology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol*. 2008 May 7;53(9):R61-109.
- ³¹ Wang KK, Lutzke L, Borkenhagen L, Westra W, Song MW, Prasad G, et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role? *Endoscopy*. 2008 Dec;40(12):1021-5.
- ³² Lindenmann J, Matzi V, Neuboek N, Anegg U, Baumgartner E, Maier A, et al. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. *Lasers Surg Med*. 2012 Mar;44(3):189-198.
- ³³ Park JJ. Photodynamic therapy: establishing its role in palliation of advanced esophageal cancer. *Korean J Intern Med*. 2012 Sep;27(3):271-2.
- ³⁴ Lindenmann J, Maier A, Matzi V, Neuboek N, Anegg U, Porubsky CH, et al. Photodynamic therapy for esophageal carcinoma. *Acta chirurgica Austriaca. Supplement.*. 2011; 43(6): 355-365.
- ³⁵ Lindenmann J, Matzi V, Neuboek N, Anegg U, Maier A, Smolle J, et al. Multimodal therapy of malignant pleural mesothelioma: is the replacement of radical surgery imminent? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Mar;16(3):237-43.

- ³⁶ Matzi V, Maier A, Sankin O, Lindenmann J, Rehak P, Smolle-Juettner FM. 5-Aminolaevulinic acid compared to polyhematoporphyrin photosensitization for photodynamic therapy of malignant bronchial and esophageal stenosis: clinical experience. *PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY*. 2004; 1(2): 137-143.
- ³⁷ Yoon HJ, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of Photodynamic Therapy in the Palliation of Obstructing Esophageal Cancer. *Korean J Intern Med*. 2012 Sep;27(3):278-84.
- ³⁸ Skowronek J, Piotrowski T, Zwierzchowski G. Palliative treatment by high-dose-rate intraluminal brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2004;3(2):87-94.
- ³⁹ Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma—an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 May 1;53(1):127-33.
- ⁴⁰ Moehler M, Lyros O, Gockel I, Galle PR, Lang H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 28;14(24):3773-80.
- ⁴¹ Hohler T, Mohler M. New chemotherapeutic options in advanced gastric cancer. *Onkologie*. 2003 Dec;26 Suppl 7:54-9.
- ⁴² Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F, Köhne CH, Cascinu S, et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer*. 2008 Jan;44(2):182-94.
- ⁴³ Scheithauer W. Esophageal cancer: chemotherapy as palliative therapy. *Ann Oncol*. 2004;15 Suppl 4:iv97-100.
- ⁴⁴ Shridhar R, Almhanna K, Meredith KL, Biagioli MC, Chuong MD, Cruz A, et al. Radiation therapy and esophageal cancer. *Cancer Control*. 2013 Apr;20(2):97-110.
- ⁴⁵ Ouattara M, D'Journo XB, Loundou A, Trousse D, Dahan L, Doddoli C, et al. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 May;41(5):1088-93.
- ⁴⁶ Martin L, Jia C, Rouvelas I, Lagergren P. Risk factors for malnutrition after oesophageal and cardia cancer surgery. *Br J Surg*. 2008 Nov;95(11):1362-8.
- ⁴⁷ Martin L, Lagergren J, Lindblad M, Rouvelas I, Lagergren P. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. *Br J Surg*. 2007 Dec;94(12):1496-500.
- ⁴⁸ Sukkar SG; The ONCONUT® Project Group. The impact of clinical nutrition on cancer therapy: a frequently underestimated perspective. A complementary approach to cancer patients. *Med J Nutrition Metab*. 2012 Aug;5(2):75-79.
- ⁴⁹ Scarpa M, Cagol M, Bettini S, Alfieri R, Carraro A, Cavallin F, et al. Overweight patients operated on for cancer of the esophagus survive longer than normal-weight patients. *J Gastrointest Surg*. 2013 Feb;17(2):218-27.
- ⁵⁰ Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2241-52.
- ⁵¹ Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
- ⁵² Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: Causes of death in cancer patients. *Cancer*. 1974 Feb;33(2):568-73.

- ⁵³ Prevost V, Grach MC. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012 Sep;21(5):581-90.
- ⁵⁴ Ikeda M, Natsugoe S, Ueno S, Baba M, Aikou T. Significant host- and tumor-related factors for predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg*. 2003 Aug;238(2):197-202.
- ⁵⁵ Poehlmann A, Kuester D, Malferteiner P, Guenther T, Roessner A. Inflammation and Barrett's carcinogenesis. *Pathol Res Pract*. 2012 May 15;208(5):269-80.
- ⁵⁶ Groblewska M, Mroczko B, Sosnowska D, Szmitkowski M. Interleukin 6 and C-reactive protein in esophageal cancer. *Clin Chim Acta*. 2012 Oct 9;413(19-20):1583-90.
- ⁵⁷ Wang LS, Chow KC, Wu CW. Expression and up-regulation of interleukin-6 in oesophageal carcinoma cells by n-sodium butyrate. *Br J Cancer*. 1999 Jul;80(10):1617-22.
- ⁵⁸ Eisenberger AM. Praktische Umsetzung eines Ernährungsscreenings. *Journal für Ernährungsmedizin* 2010;12(3), 18-22.
- ⁵⁹ Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Sep;61(9):824-33.
- ⁶⁰ Guillem P, Triboulet JP. Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2005;18(3):146-50.
- ⁶¹ Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr*. 2001 Jun;20(3):271-3.
- ⁶² Kaysen GA. Association between inflammation and malnutrition as risk factors of cardiovascular disease. *Blood Purif*. 2006;24(1):51-5.
- ⁶³ Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res*. 2013 Jul 26;5:165-78.
- ⁶⁴ Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*. 2000 Sep 29;289(5488):2363-6.
- ⁶⁵ Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Feb;282(2):E336-47.
- ⁶⁶ Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev*. 2009 Apr;89(2):381-410.
- ⁶⁷ Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:28-31.
- ⁶⁸ Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13.
- ⁶⁹ Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003 Aug;22(4):415-21.