

Aus der Medizinischen Klinik I
Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

**Spätkomplikationen nach Implantation von selbstexpandierenden
Metall-Stents bei Patienten mit maligner Ösophagusstenose:
Möglichkeiten der Reintervention und Einfluss auf die
Überlebenszeit**

Inaugural-Dissertation
Zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Humanmedizin
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von
Maria Raili Noftz
aus Lübeck
Lübeck 2011

Für Mummu und Oma

1.Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Nils Homann

2.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jens Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.05.2011

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Fragestellung	6
1.1 Maligne Ösophagusstenose	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.2.1 Ätiologie und Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms	9
1.1.2.2 Ätiologie und Pathogenese des Adenokarzinoms	11
1.1.3 Klinischer Verlauf und Prognose	12
1.1.3.1 Anatomie	12
1.1.3.2 Metastasierung und Lokalisation	13
1.1.3.3 Leitsymptome und Prognose	18
1.1.4 Diagnostik	22
1.2. Palliative Therapiemöglichkeiten	23
1.2.1 Metallstents als palliative Therapiemaßnahme	24
1.3 Fragestellung	29
2. Material und Methoden	30
2.1 Patientencharakteristika	30
2.2 Untersuchte Faktoren und Auswertungskriterien	30
2.3 Endoskopisches Material und Technik	31
2.3.1 Stenttypen	31
2.3.2 Endoskopische Stentimplantation	33
2.4. Endoskopische Reinterventionstechniken	34
2.4.1 Dilatation	34
2.4.2 Mechanische Entfernung	34
2.4.3 Anlage einer PEG	34
2.4.4 Lasertherapie	35
2.4.5 Implantation eines neuen Stents	35
2.5 Analyse der Überlebenszeit nach Stentimplantation und Reintervention	35
2.6 Statistische Methoden	36
3. Ergebnisse	38
3.1 Patientencharakteristika	38
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	38
3.1.2 Lokalisation und Histologie	38
3.1.3 Risikofaktoren	39
3.1.4 Dysphagiegrad und Karnofsky –Index bzw. ECOG Leistungsstatus	40
3.2 Stentimplantation	41
3.3. Spätkomplikationen nach Stenteinlage	42
3.4 Assoziation der Spätkomplikationen	42
3.5 Endoskopische Reinterventionen	44
3.6 Überlebensanalyse nach endoskopischer Reintervention	47
4. Diskussion	52
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	62
7. Anhänge	75

7.1 Verzeichnis der benutzten Abkürzungen	75
7.2 Abbildungsverzeichnis	76
7.3. Tabellenverzeichnis	77
7.4 Erhebungsbogen zur Dokumentation des allgemeinen Krankheitsverlaufes	78
sowie den möglichen Komplikationen- Patientendaten	78
7.5 Fragebogen an die weiterbehandelnden Hausärzte und Klinikärzte	83
Veröffentlichung	84
Danksagung	85

Einleitung und Fragestellung

1.1 Maligne Ösophagusstenose

Unter dem Begriff der malignen Ösophagusstenose werden die unterschiedlichen epithelialen malignen Tumore des Ösophagus, des gastroösophagealen Überganges und infiltrierenden malignen Tumoren aus Nachbarorganen zusammengefasst. Im Folgenden werden Epidemiologie, Risikofaktoren, Diagnostik, klinischer Verlauf, Prognose und die palliativen Therapiemöglichkeiten, insbesondere die palliative Stentimplantation, dargestellt.

1.1.1 Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom und Tumoren des gastroösophagealen Übergang sind keine seltenen Erkrankungen, denn sie gehören in vielen Industrieländern zu den häufigsten Krebserkrankungen und sind eine stets zunehmende Erkrankung (Parkin et al., 2005). Diese Erkrankung stellt sogar die weltweit fünf häufigste malignomassoziierte Todesursache dar (Chen et al., 1999). Erkrankungs- und Sterberaten sind auf Grund der ungünstigen Prognose der Ösophaguskarzinome nahezu gleich hoch. Bei den malignen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes ist das Ösophaguskarzinom, nach dem kolorektalen Karzinom, dem Magen- und Pankreaskarzinom, zahlenmäßig die vierthäufigste Todesursache in Deutschland (Robert Koch Institut, 2008).

Bei der epidemiologischen Häufigkeitsverteilung zeigen sich erhebliche geographische Unterschiede. Während in vielen Regionen asiatischer (China, Kasachstan, Indien, Japan, Iran) und lateinamerikanischen Länder

(Brasilien, Chile) eine hohe Inzidenz zu verzeichnen ist, kommt diese Erkrankung in Norwegen, Israel und Schweden relativ selten vor. Weitere Länder, in denen es häufig zu der Entstehung eines Ösophaguskarzinoms kommt, sind Frankreich und die Schweiz sowie in den USA, hier unter der schwarzen Bevölkerung (Höpker, 1990; Häring und Zilch, 1992; Remmele, 1996; Ruf et al., 2001).

Bei der Geschlechterverteilung zeigen sich regionale Unterschiede, wobei insgesamt dennoch mehr Männer als Frauen erkranken (Häring und Zilch, 1992; Stahl und Wilke, 1995; Remmele, 1996). Die europäische Geschlechterverteilung beträgt 6: 1.5 (männlich/weiblich) (Stahl und Wilke, 1995).

Die höchsten Mortalitätsraten für Ösophaguskarzinome bei Männern hatten China (21.6 pro 100.000 Einwohnern), Südafrika und Kasachstan (19.2 bzw. 19.1 pro 100.000) bezogen auf das Jahr 2002. Bei Frauen lag die Sterberate am höchsten in Uganda, Kasachstan und China (11.3, 10.0 bzw. 9.6 pro 100.000 Einwohnern).

Im Vergleich dazu waren die Mortalitätsraten in Deutschland und den USA bei Männern etwa vierfach (5.0 und 5.1 pro 100.000 Einwohnern) und bei Frauen circa zehnfach (1.0 und 1.2 pro 100.000) niedriger (Jemal et al., 2006).

Im Jahre 1998 verstarben in der Bundesrepublik Deutschland 3.966 Personen an einem Ösophaguskarzinom. Im Jahre 2007 stieg diese Zahl auf 4.845 Personen an (Statistisches Bundesamt, 2007). In Deutschland erkranken jährlich ca. 3.900 Männer und ca. 1.050 Frauen an einem Ösophaguskarzinom. Dieses entspricht einem Anteil von 1.7% an allen bösartigen Neubildungen bei den Männern und 0.5% bei den Frauen. Sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten der Frauen zeigen im Zeitverlauf bis 2004 eine geringfügige Zunahme (Robert Koch-Institut, 2008).

Dabei zeigt sich auch, dass das Ösophaguskarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Der Altersgipfel liegt im sechsten und siebten Dezennium. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern liegt mit 65 Jahren um vier Jahre unter, das

der Frauen mit fast 70 Jahren um ein Jahr über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs gesamt (Robert Koch-Institut, 2008; Ruf et al., 2001).

Histologisch lassen sich fast ausschließlich Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome nachweisen (Daly et al., 2000). Sehr selten kommen andere maligne Tumorarten wie kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome, Melanome, Leiomyosarkome vor.

In den letzten Jahren hat die Inzidenz des Adenokarzinoms stark zugenommen. Wurden in den U.S.A. 1975 noch 75 % der Ösophaguskarzinome als Plattenepithelkarzinome diagnostiziert und nur 25 % als Adenokarzinome, war zwanzig Jahre später die Anzahl der Plattenepithelkarzinome in der weißen wie auch in der schwarzen Bevölkerung zurückgegangen (in der Mehrheit Männer). Aber die Anzahl der Adenokarzinome um 450% in der weißen männlichen Bevölkerung und um 50 % in der schwarzen männlichen Bevölkerung gestiegen (Devesa et al., 1998; Rjes et al., 2002). In Nordeuropa gibt es ebenso einen klaren Aufwärtstrend der Inzidenz des Adenokarzinoms bei der Diagnose eines Ösophaguskarzinoms.

Wahrscheinlich übersteigt heutzutage in den U.S.A. und der restlichen Welt schon die Anzahl der Patienten, die an einem Adenokarzinom des Ösophagus erkrankt sind, die Anzahl der Personen, die unter einem Plattenepithelkarzinom leiden (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group, 2002; Burmeister, 2002).

Die genauen Gründe für diesen Wechsel sind nicht zu nennen, dennoch lässt sich vermuten, dass die wechselnde Gewohnheit des Nikotin und Alkoholgebrauches, insbesondere bei Männer, und Veränderung in der Nahrungsaufnahme, Diät und physische Aktivität bei beiden Geschlechtern als Ursachen genannt werden können (Daly et al., 1996; Daly et al., 2000; Bosetti et al., 2007).

Von der Lokalisation kommen die Plattenepithelkarzinome in allen Bereichen des Ösophagus vor, während die Adenokarzinome hauptsächlich im distalen Ösophagus

und im Bereich der Cardia (Karzinom des gastroösophagealen Übergangs) zu finden sind (Daly et al., 2000).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung von Speiseröhrenkrebs in Deutschland sind der Alkoholabusus und der Nikotinabusus. Weitere wichtige Risikofaktoren sind: Nitrosamine, chronische Refluxösophagitis, Narbenstrikturen nach Laugenverletzungen, Barrett-Syndrom, Plummer-Vinson-Syndrom, Achalasie, Sklerodermie, thermische Schäden und erniedrigte Plasmaspiegel für Zink, Vitamin A und C (Häring und Zilch, 1992; Preiß et al., 1996; Remmele, 1996; Herold, 2007).

Dennoch zeigen sich Unterschiede in der Ätiologie des Ösophaguskarzinoms in Bezug auf das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom.

1.1.2.1 Ätiologie und Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms

Nikotinabusus ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Plattenepithelkarzinom und geringer für das Adenokarzinom (Brown et al., 2001; Wu et al., 2001). Das Risiko zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms korreliert direkt mit der Anzahl der Zigaretten, die pro Tag geraucht werden und der Dauer des Nikotinabusus (Brown et al., 2001; Wu et al., 2001) und zusätzlich dem Teergehalt der Zigaretten (Vecchia et al., 1994). Ebenso besteht eine Präposition für beide histologischen Typen bei Patienten, die in Vergangenheit einer Radiatio des Mediastinums unterzogen wurden, wie sie z.B. bei der Behandlung eines Mammakarzinoms, eines Lymphoms oder einer anderen Neoplasie eingesetzt wird. Das Ösophaguskarzinom entsteht in solchen Fällen typischerweise zehn Jahre nach Bestrahlung (Ahsan und Neugut, 1998).

Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms steigt mit jedem Faktor, der eine chronische Irritation und Entzündung der Ösophagasmukosa hervorruft, wie chronischem Alkoholabusus, insbesondere in Kombination mit einem Nikotinabusus. Mehr als 90% der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus in den Industrieländern entwickeln sich aus dieser Kombination (Brown et al., 2001; Wu et al., 2001).

Entscheidend für das Karzinomrisiko durch Alkohol ist im Wesentlichen die Menge (erhöhtes Risiko ab 40g/die), aber auch die Konzentration des Alkohols sowie die unterschiedlichen Anteile von Karzinogenen, die im Alkohol enthalten sind (polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine und andere mutagene Anteile) (Rogers et al., 1982). Es konnte in einer Studie mit Nicht-Rauchern ein 2,7 fach erhöhtes Risiko bei Genuss von 52-104 g Alkohol/ Tag beobachtet werden; bei sogar mehr als 104 g/die stieg das relative Risiko auf 5.4 (Tavani et al., 1994).

Andere Ursachen für die chronische Mukosaschädigung und der daraus resultierenden Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms sind weiterhin die Achalasie und Ösophagusdivertikel. Bei diesen Erkrankungen kommt es zu einem Aufstau von Nahrung im Ösophagus und mit der damit anschließenden Übersiedelung von Bakterien zu einer chemischen Reizung der Ösophagasmukosa (Sandler et al., 1995; Avisar und Luketich, 2000).

In vielen Ländern, insbesondere in Asien, Südamerika und Südafrika, führt der regelmäßige Genuss von scharfen und heißen Speisen ebenso zu einer Erhöhung der Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms durch chronische Mukosaschädigung (Garidou et al., 1996; Ghavamzadeh et al., 2001).

Die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird auch in Verbindung gebracht mit einem niedrigen sozialen Status und den damit häufig verbundenen Defizitsyndromen, wie das Plummer-Vinson-Syndrom und Vitamin A und C-Mangel (Larsson, 1975 ; Brown et al., 2001).

1.1.2.2 Ätiologie und Pathogenese des Adenokarzinoms

Im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom sind die Risikofaktoren für die Entstehung eines Adenokarzinoms nicht genau zu definieren. Ein übermäßiger Alkohol bzw. Nikotingenuss kann auch als ursächlich für die Entstehung eines Adenokarzinoms genannt werden, aber die Assoziation ist nicht so deutlich wie beim Plattenepithelkarzinom (Wu et al., 2001).

Als führender Risikofaktor für das Adenokarzinom lässt sich das Barrett-Syndrom bei länger bestehender Refluxkrankheit nennen. Personen, die an chronischem Reflux leiden, haben ein achtfaches Risiko, an einem Adenokarzinom des Ösophagus zu erkranken (Lagergren et al., 1999), bzw. eine jährliche Rate einer malignen Transformation von annähernd 0.5 Prozent (Shaheen und Ransohoff, 2002). Ungefähr 5-8% der Patienten mit einem gastroösophagealen Reflux entwickeln ein Barrett-Syndrom, d.h. eine Metaplasie des Plattenepithels des Ösophagus in Zylinderepithel (Romero et al., 2002). Dennoch kann der gastroösophageale Reflux allein auch als Risikofaktor gewertet werden (Lagergren et al., 1999).

Andere Faktoren einer Refluxerkrankung, Hiatushernien, Ulcera der Ösophagusschleimhaut und der regelmäßige Gebrauch von Antazida und H₂-Blockern, sind auch mit der Entstehung des Adenokarzinoms des Ösophagus assoziiert (Farrow et al., 2000). Medikamente, die den gastroösophagealen Spinkter relaxieren und damit den Reflux begünstigen (z.B. Beta-Blocker und Anticholinergika), machen 10% von der Entwicklung dieser Karzinomart aus (Vaughn et al., 1998; Lagergren et al., 2000).

Die zunehmende Prävalenz von Adipositas in den westlichen Ländern wird auch in Verbindung gebracht mit der zunehmenden Inzidenz des Adenokarzinoms. Ein Anstieg des Body-Mass-Index korreliert mit dem ansteigenden Risiko eines Adenokarzinomes des Ösophagus durch Erhöhung des abdominalen Druckes und

kann somit eine gastroösophageale Refluxkrankheit begünstigen (Chow et al., 1998; Lagergren et al., 2000; Wu et al., 2001; Negri, 2004).

Es bleibt hier zu erwähnen, dass in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Adipositas und der Entstehung von gastroösophagealem Reflux gesehen wurde, wobei dennoch eine Studie gegenteilige Resultate vor brachte und eine andere dieses Phänomen nur bei Frauen sah (Lagergren et al., 2000; Nilsson et al., 2002).

1.1.3 Klinischer Verlauf und Prognose

1.1.3.1 Anatomie

Der Ösophagus ist etwa 25 cm lang und an beiden Enden jeweils mit einem Sphinkter versehen. Die in zwei Schichten angeordneten Muskeln des Ösophagus sind im oberen Drittel quer gestreift und gehen danach in glatte Muskulatur über. Der Wandaufbau ist ähnlich wie bei den anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes, allerdings fehlt die Tunica serosa. Die Gefäßversorgung erfolgt durch eigene Arterien, Venen und Lymphgefäße des zervikalen, thorakalen und abdominalen Bereiches unter Bildung von zahlreichen Anastomosen. Das Organ verläuft im hinteren Mediastinum in enger Nachbarschaft mit der Pleura, Aorta, Vena cava, Trachea, linkem Hauptbronchus, Perikard und Zwerchfell (Kremer et al., 1987; Braun und Renz-Polster, 2001). Diese Umstände und die fehlende Serosa ermöglichen im Falle einer Karzinomkrankung eine rasche lymphogene Metastasierung bzw. Infiltration von Nachbarorganen.

Die anatomische Einteilung des Ösophagus in vier Abschnitte, die Pars cervicalis, thoracalis, diaphragmatica und abdominalis, spielt in der Klinik eine untergeordnete Rolle (Schliebler und Schmidt, 2003). Hier ist im Hinblick auf therapeutische Überlegungen bei Ösophagustumoren die Einteilung in Ösophagusdrittel gängig.

Das obere Drittel erstreckt sich bis zur Trachealbifurkation (ca. 24 cm aboral der oberen Zahnreihe), das mittlere Drittel ist lokalisiert bei ca. 25-32 cm aboral und das distale Drittel bei ca. 33- 40 cm aboral (Stahl et al., 2002).

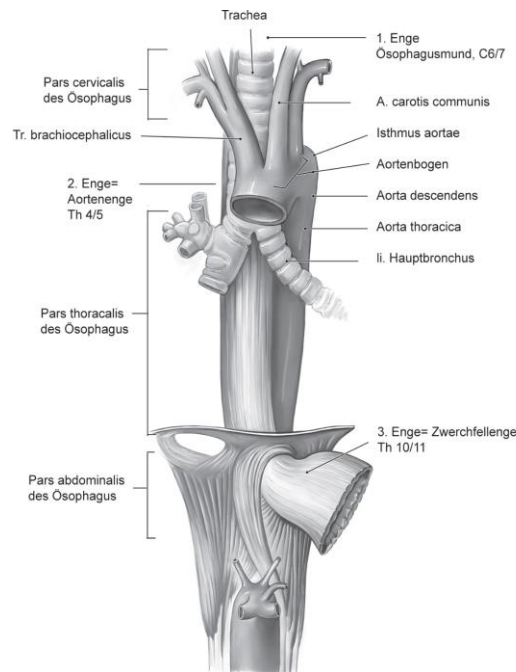


Abb.1.: Anatomische Einteilung der Ösophagusdrittel

1.1.3.2 Metastasierung und Lokalisation

Die Metastasierung der Ösophaguskarzinome findet sowohl hämatogen als auch lymphogen statt. Tumoren des oberen Ösophagusdrittels metastasieren über die mediastinalen Lymphabflussgebiete in die zervikalen Lymphknoten, Tumoren des mittleren Ösophagusdrittels lymphogen in die mediastinalen, paratrachealen und tracheobronchialen Lymphknoten. Die im unteren Drittel gelegenen Ösophaguskarzinome metastasieren über die Noduli lymphatici cardiaci in das Epigastrium und von dort vor allem in die paraaortalen Lymphknoten, aber auch in die

mediastinalen und prähepatischen gelegenen Lymphknoten (Sons und Borchard, 1986). Der Ösophagus ist von einem ausgedehnten Venenplexus umgeben, was eine relativ frühzeitige hämatogene Metastasierung in Leber, Lunge und Gehirn begünstigen soll (Pichlmaier et al., 1984). Die Infiltration per contuinitatem erfolgt, wie schon erwähnt, rascher als bei anderen Organen, da dem Ösophagus ein Serosaüberzug fehlt.

In den TNM- Klassifikationen der Union Internationale Controle de Cancer 2010 (UICC) wird der Primärtumor nach seiner Infiltrationstiefe, T1 bis T4 eingeteilt. Die Gruppierung nach Stadien beinhaltet die Lymphknoten (N- Stadium)- und Fernmetastasierung (M- Stadium). In dieser Arbeit wurde die Auswertung nach den UICC 2002 vorgenommen. Die Veränderungen zu der aktuellen UICC TNM- Klassifikation 2010, in die Ösophagus und gastroösophagealer Übergang zusammen eingeteilt sind, sind in der folgenden Tabelle zusätzlich dargestellt, wurden aber nicht in der Auswertung berücksichtigt :

TNM	UICC 2002	UICC 2010
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
Tx	Primär Tumor kann nicht beurteilt werden	
T1	Infiltration von Lamina propria oder Submukosa Invasion der Lamina Propria (UICC 1993) Invasion der Submukosa (UICC 1993)	T1a Tumordinfiltration in Lamina propria oder Muscularis propria T1b Tumordinfiltration in Submukosa
T2	Infiltration von Muscularis propria	
T3	Infiltration der Adventitia	
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen	T4a Infiltration in Pleura, Perikard und Zwerchfell T4b Infiltration von anderen Nachbarstrukturen , z.B. Aorta , Trachea
Nx	Lymphknoten kann nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	N1 Metastasen in ein bis zwei regionären Lymphknoten N2 Metastasen in drei bis sechs regionären Lymphknoten N3 Metastasen mehr als sechs oder mehr Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen	
M1 Suprabifokal: M1a M1b Infrabifokal: M1a M1b	Fernmetastasen Metastasen in zervikalen Lymphknoten Andere Metastasen Metastasen in zöliakalen Lymphknoten Andere Metastasen	M1 Fernmetastasen

Tab. 1: TNM-Stadium des Ösophaguskarzioms (Klassifikation der UICC 2002 und ergänzende Veränderungen zu 2010)

2002				2010	
Stadium	T	N	M	Stadium	TNM
0	Tis	N0	M0		
I	(p)T1	(p)N0	(p)M0	Ia Ib	T1N0M0 T2N0M0
IIa	(p)T2,T3	(p)N0	(p)M0	IIa	T3N0M0
IIb	(p)T1,T2	(p)N1	(p)M0	IIb	T1/2N1M0
III	(p)T3 (p)T4	(p)N1 Jedes N	(p)M0 (p)M0	IIIa IIIb IIIc	T4aN0M0 T3N1M0 T1/2N2M0 T2N2M0 T4aN1/2M0 T4b, jedes N M0 jedesT N3M0
IVa	Jedes T	Jedes N	M1a	IV	jedes T jedes N M1
IVb	Jedes T	Jedes N	M1b		

Tab. 2: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (UICC 2002 und die Veränderung zur UICC 2010)

Von der Lokalisation her kommen die Plattenepithelkarzinome in allen Bereichen des Ösophagus vor. In etwa 60 % tritt das Plattenepithelkarzinom im mittleren Drittel des Ösophagus auf, und in 30% im distalen bzw. 10% im proximalen Drittel (Anderson und Lad, 1982; Sons und Borchard, 1984).

Adenokarzinome werden zumeist im distalen Drittel, selten im mittleren Drittel beobachtet (Siewert, 1992; Remmele, 1996). Adenokarzinome im distalen Ösophagus nehmen an Häufigkeit zu (Anteil in den USA inzwischen über 50%) (Stahl et al., 2002). Sie sind oft schwer von Kardiakarzinomen des Magens mit Infiltration des Ösophagus abzugrenzen. Deshalb werden diese Tumoren zunehmend unter dem Begriff Karzinome des ösophagealen Übergangs zusammengefasst (Stahl et al., 2002). In der klassischen TNM-Klassifikation des

Ösophaguskarzinoms anhand der Richtlinien der American Joint Committee on Cancer findet sich aber keine Unterscheidung zwischen Tumoren des gastroösophagealen Überganges und Magenkarzinomes. Daher ist hier die Einteilung des Adenokarzioms im Bereich des gastroösophagealen Überganges nach Siewert zu nennen, welche international nicht anerkannt ist, aber eine wichtige therapeutische und klinische Relevanz zeigt (Siewert und Stein, 1996) .

Die Klassifikation nach Siewert lässt sich in drei Typen unterteilen:

- Typ 1 – Adenokarziom des distalen Ösophagus (sogenanntes Barrett Ösophagus-Karzinom)
- Typ 2 – eigentliches Kardiakarzinom
- Typ 3 – subcardial entstandendes Magenkarzinom, welches von aboral die Kardia infiltriert

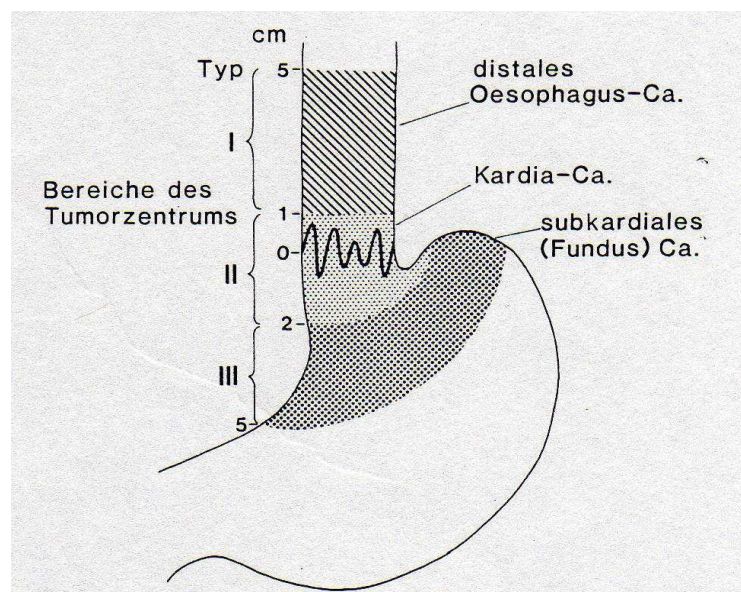


Abb. 2: Schematische Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert

Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass das UICC im Jahre 2010 eine neue TNM-Klassifikation herausbringen wird, welche insbesondere die Sonderfälle des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges nochmal besonders unterteilt. In den U.S.A. findet nur noch das neue System Anwendung. Wir haben uns für unsere Arbeit aber noch auf die alte Einteilung aus dem Jahre 2002 bezogen.

1.1.3.3 Leitsymptome und Prognose

Leitsymptome bei Patienten mit Ösophaguskarzinom ist die Dysphagie, gefolgt von der Gewichtsabnahme in schon frühen Stadien der Erkrankung (Daly et al., 2000; Lecleire et al., 2006). Gewichtsverlust und Verschlechterung des Allgemeinzustandes treten rasch bei Patienten auf, die an einem Karzinom des gastrointestinalen Traktes erkrankt sind (Lecleire et al., 2006). Riccardi und Allen (1999) berichten, dass Mangelernährung in 78.9% der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom bei Diagnosestellung besteht. Mangelernährung hat eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität, Morbilität und Überleben von Krebspatienten (Ovesen et al. , 1993 ; Ockenga und Valentini , 2005). Der Gewichtsverlust, der in 57-90% der Fälle bei Patienten auftritt, kann als ein unabhängiger Indikator für eine eher schlechte Prognose eingesetzt werden, wenn es sich um einen Gewichtsverlust von mehr als 10% des Body Mass Index handelt (Fein et al., 1985; Schrump et al., 2001). Deshalb sollte der Erhalt und die Wiederherstellung des Ernährungsweges ein wichtiger Baustein der palliativen Therapie sein (Lecleire et al., 2006).

Hierbei sind zusätzlich der Karnofsky-Index und auch der Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (kurz: ECOG-Leistungsstatus) zu erwähnen, mit denen die jeweiligen symptombezogenen Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bewertet werden können. Es wird damit

letztendlich versucht, den abstrakten und schwer erfassbaren Begriff der Lebensqualität zu bewerten. Folgende Tabelle gibt die Einteilung wieder:

Karnofsky-Index	ECOG-Score	Beschreibung der Aktivitätseinschränkung
100%	ECOG= 0	Keine Beschwerden,keine Zeichen der Krankheit.
90%	ECOG= 0	Fähig zu normaler Arbeit, kaum o. geringe Symptome.
80%	ECOG= 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	ECOG= 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	ECOG= 2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50%	ECOG= 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	ECOG= 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	ECOG= 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20%	ECOG= 4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10%	ECOG= 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0%	ECOG= 5	Tod.

Tab. 3: Karnofsky-Index und ECOG-Leistungsstatus

Man unterscheidet vier verschiedene Dysphagieschweregrade, wie im Folgenden beschrieben:

Grad 0 volles Schluckvermögen

Grad 1 Unvermögen feste Speisen zu schlucken

Grad 2 Unvermögen passierte Kost zu schlucken

Grad 3 Unvermögen für jegliche Speisen und Flüssigkeiten

Dysphagie tritt als Erstsymptom in 74-90% der Fälle auf und meist erst dann, wenn mehr als 75% der Zirkumferenz des Ösophagus vom Tumor befallen sind. Es ist damit häufig ein Zeichen eines bereits fortgeschrittenen Karzinomstadiums

(Vigneswaran et al., 1990; Iyver, 2003) und in den meisten Fällen ein Zeichen eines Spätsymptoms, da eine spürbare Passagebehinderung für feste Speisen erst dann eintritt, wenn etwa zwei Drittel der Zirkumferenz neoplastisch verändert sind (Barbier et al., 1982; Mayer et al., 1986). Zusätzlich beklagen 17-20% der Patienten über Odynophagie, einen schmerzhaften Schluckakt (Daly et al., 2000; Schrump et al., 2001).

Eher selten treten als Symptome Schmerzen (retrosternal, rechts abdominal und Rücken), Dyspnoe, Reizhusten, Heiserkeit und Pneumonie auf, die aber ebenfalls Indikatoren für ein fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen sind (Schrump et al., 2001; Enzinger und Mayer et al., 2003).

Die körperliche Untersuchung zeigt sich häufig als unauffällig. Tastbare Lymphknoten, besonders in der linken Fossa supraclavicularis (Virchow-Lymphknoten), Hepatomegalie und Flüssigkeitsansammlung im Pleuraraum sind alles Hinweise auf ein bereits metastasierte Tumorerkrankung (Enzinger und Mayer, 2003). Die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt durchschnittlich vier Monate (Barbier et al., 1982; Weitensfelder et al., 1984; Porschen und Wienbeck, 1986). Bei 50 % bis 65 % der Patienten liegen zu diesem Zeitpunkt schon Metastasen vor (Weitensfelder et al., 1985). Bei einer Längenausdehnung des Tumors von weniger als 5 cm sind in 50 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vorhanden. Bei längerem Tumorwachstum steigt dieser Prozentsatz auf 90% an (Earlham und Cunha-Melo, 1980; Barbier et al., 1982).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bereits 50 % der Patienten inoperabel und 60 % inkurabel (Katlik et al., 1990; Mayoral und Fleischer, 1999). Daraus ergibt sich, dass die Prognose des Ösophaguskarzinoms insgesamt schlecht ist. Parkin et al. (2005) beschreibt für diese Patientengruppe eine 5-Jahres Überlebensrate von unter 20%. Erfreulicherweise hat sich die 5-Jahres Überlebensrate aktuell für Männer mit

etwa 22%, für Frauen mit 20%, insbesondere aber für Männer in letzter Zeit leicht verbessert (Robert Koch Institut, 2008).

Die Prognose des Patienten mit Ösophaguskarzinom ist von der Ausdehnung der Erkrankung abhängig und drückt sich durch die unterschiedlichen Überlebenszeiten in den verschiedenen Stadien aus. Im Detail kann man die Ergebnisse zu den Überlebenszeiterwartungen nach den verschiedenen T-Stadien, dem Lymphknotenbefall, dem Grading, der Längenausdehnung des Tumors sowie der Anwesenheit von Fernmetastasen gliedern (Greene et al., 2002; Iyver et al., 2003).

Stadium	T	N	M	5-Jahres Überlebensrate
0	Tis	N0	M0	>95%
I	T1	N0	M0	50-80%
II a	T2-3	N0	M0	30-40%
II b	T1-3	N1	M0	10-30%
III	T3	N0	M0	10-15%
	T4	N1	M0	
IV a	Jedes T	Jedes N	M1a	<5%
IV b	Jedes T	Jedes N	M1b	<1%

Tab. 4: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinom anhand der Richtlinien des American Joint Committee on Cancer 2002, 6th Edition

In der Gesamtheit zeigte sich bei mehr als 50% der Fälle der Patienten bei Diagnosestellung ein nicht mehr resezierbares Geschehen und/oder ein schon metastasierter Krankheitsverlauf (Enzinger und Mayer, 2003).

Von den Patienten, die noch chirurgisch therapiert werden können, sind 13-20% im Stadium I, 14-27% im Stadium IIa, 7-16% Stadium IIb und 40-54% haben das Stadium III der Erkrankung erreicht (Siewert et al., 2001; Collard et al., 2001; Hulscher et al., 2002). In den einzelnen Stadien zeigen sich in Bezug auf die Histologie des Tumors, ob Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom, keine wesentlichen Unterschiede (Siewert et al., 2001).

Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IV) befinden, haben eine mittlere Überlebenszeit von weniger als ein Jahr (Enzinger et al., 1999). Mehrere Studien belegen, dass zusätzlich zu dem TNM- Stadium, Gewichtsverlust von 10% des Body Mass Index, Dysphagie, Tumorgröße, höheres Lebensalter und Mirkometasasierung, unabhängige Faktoren sind für eine schlechte Prognose (Fein et al., 1985; Marriette C et al., 2001; Hosch et al., 2001; Urba et al., 2001; Swanson et al., 2001). Daher sollte für diese Patientengruppe das vorrangigste Ziel die Palliationstherapie sein, mit einer ausreichenden zufriedenstellenden Therapie und im Besonderen die Erhaltung der Nahrungspassage und Dysphagiebehebung (Papachristou und Baron, 2007).

1.1.4 Diagnostik

Die vorrangigste Methode zur Sicherung der Diagnose eines Ösophaguskarzinoms mit Gewinnung einer Histologie ist die Endoskopie. Bei der Ösophagusgastroskopie stehen neben der Gewebesicherung und der Größenbestimmung noch der endoskopische Aspekt unter Vitalfärbung als zusätzliche Möglichkeit zur Verfügung, um das diagnostische Ergebnis, insbesondere beim Frühkarzinom, zu verbessern (Weiser et al., 1986; Schassmann, 1999).

Zur Diagnosestellung bzw. zum Staging des Ösophaguskarzinoms gehören neben dem Ösophagogramm und der Ösophagoskopie mit Biopsie auch die Computertomographie des Thorax und Abdomens und Endosonographie des Ösophagus zu den notwendigen Untersuchungen (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft, 1996), wobei die Endosonographie das sensitivste Verfahren zur Feststellung der Tiefe der Tumorerinfiltration innerhalb der ösophagealen Gewebsschichten (T- Stadium) ist und in Verbindung mit der Computertomographie die größte Aussagekraft über die Beurteilung der regionalen

Lymphknotenmetastasierung gibt (Takemoto et al., 1986; Pokieser et al., 1999). Als ergänzende Maßnahmen werden die Bronchoskopie sowie Sonographie und/oder Computertomographie des Halses durchgeführt (Dittler, 1992; Souquet et al., 1994; Hirata et al., 1997; Siewert et al., 1997).

1.2. Palliative Therapiemöglichkeiten

Für die Behandlung des Ösophaguskarzinoms im Stadium IV stehen nur noch palliative Maßnahmen im Vordergrund.

Diese palliativen Maßnahmen sollten aufgrund der relativ schlechten Prognose eine niedrige Morbidität aufzeigen, ambulant oder während eines kurzen Krankenhausaufenthaltes durchführbar sein (Payne et al., 1990; Nathwani und Kowalski, 2007), und das Hauptsymptom Dysphagie rasch beheben. Ebenso sollten die langfristige Aufrechterhaltung des Ernährungsweges gewährleistet sein und die Lebensqualität verbessert werden (Costamagna et al., 2006).

So stellen sich die verschiedenen Optionen dar:

endoskopische Intervention, vor allem zur Behebung der Dysphagie (Baron, 2001)

- Bestrahlungstherapie mit oder ohne intraluminaler Intubation und Dilatation
- Intraluminale Brachytherapie, ebenso zur Verbesserung der Dysphagie (Gaspar et al., 1997; Sur et al., 1998)
- Schlingenabtragung zur Verkleinerung der Tumormassen insbesondere vor geplanter Lasertherapie (Lambert, 1990; Heier et al., 1995)
- Neodymium YAG Laser (Yttrium Aluminium Granat), zur endoluminalen Tumorzerstörung oder Elektrokoagulation (Bourke et al., 1996)

-
- alternativ kann zum YAG- Laser die Photodynamische Therapie (PDT) angewandt werden
 - Zytostatische Monotherapie mit Kombinationsschemata : für das Plattenepithelkarzinom Cisplatin/5- Fluoruracil, Cisplatin/Paclitaxel, 5-Flururacil/Mitomycin, Vinorelbin als Monotherapie ;
für das Adenokarzinom Paclitaxel, Mitomycin und Cisplatin (Dwenger et al., 2006)
 - Radiotherapie, die in der Regel in einer Kombinationstherapie mit anderen Verfahren wie der endoskopischer Behandlung oder einer Chemotherapie durchgeführt wird (Oliver et al., 1990; Diehl, 1991; Harter, 1991)

Die heutigen endoskopischen Therapiemöglichkeiten beinhalten Thermokoagulation, Injektionen von Alkohol und Chemotherapeutika, Photodynamische Therapie, Lasertherapie, Anlage einer PEG und Einlage eines Stents (Papachristou und Baron, 2007; Nathwani und Kowalski, 2007).

1.2.1 Metallstents als palliative Therapiemaßnahme

Die endoskopische Intervention spielt eine große Rolle in der palliativen Behandlung von malignen Ösophagusstenosen, da sie bei der Großzahl der Patienten zu einer sofortigen Verbesserung der Dysphagie führt (Yang et al., 2005), und damit deutlich die Lebensqualität der Patienten verbessert und eine weitere enterale Ernährung gewährleistet (Lightdale, 1992; Raijman et al., 1994; Bethge et al., 1996).

Vor diesem Hintergrund hat sich die Implantation von Stents im letzten Jahrzehnt in der klinischen Praxis etabliert. Die Implantation einer Endoprothese (Stent) ist heute ein effektives Verfahren zur Behandlung ösophagorespiratorischer Fisteln und

stenosierender Tumore im mittleren und unteren Drittel des Ösophagus sowie im Bereich der Cardia (Cusumano et al., 1992; Kozarek et al., 1992; Wu et al., 1994).

Man unterscheidet dabei im Wesentlichen Kunststoff- und Maschendrahtstents.

Der erste Kunststoff-/ Plastikstent zur Behebung einer Dysphagie bei einem Patienten mit maligner Ösophagusstenose wurde 1959 durch Celestin im Rahmen einer Laparatomie eingeführt (Celestin, 1959) und in den 70iger Jahren endoskopisch durch Atkinson und Ferguson (Atkinson und Ferguson, 1997; Lee, 1998). 1983 wurde dann der erste selbstexpandierende Metallstent endoskopisch gelegt, später dann auch wie heute durch fluoroskopische Mithilfe (Frimberger, 1983).

Kunststoffstents sind röhrenartige Gebilde, die nach entsprechender endoskopisch geführter Aufweitung der Stenose in die Stenosenregion eingebracht werden. Dennoch sind häufige Komplikationen von Kunststoffstents wie Obstruktion durch Speiseboli, Perforation im Rahmen der vorausgegangenen Dilatationsbehandlung oder das Entstehen von Fisteln aufgetreten (Homs und Siersema, 2007).

Ein technischer Fortschritt mit weiteren Vorteilen, wie z.B. sicherere und einfachere Einlage mit geringerer Komplikationsrate und geringerer Mortalität (0- 2% versus 2-16%) (Johnson et al., 2006), war die Einführung der selbst-expandierenden Maschendrahtstents, deren Überlegenheit im Vergleich zu Kunststoffstents in mehreren randomisierten nachgewiesen wurde (Siersema et al., 1998; Knyrim et al., 1993; Ell et al., 1994; Grund et al., 1995). Kunststoffstents haben dadurch an Bedeutung verloren.

Wir können mehrere Typen von Maschendrahtstents unterscheiden. Die momentan erhältlichen Metallstents von unterschiedlichen Herstellern variieren in Design und in der Größe der Lumenausweitung. Zusätzlich differieren auch die radiale Expansionskraft und der Grad der Verkürzung. Die Nachteile der ersten Generation

von Metallstents, welche unbeschichtet waren, zeigten sich in der Entstehung von Tumoreinwuchs durch die Metalldrähte in 20-30% der Fälle, welches wiederum zu erneuter Dysphagie führte (Papchristou und Baron, 2007). Die zweite Generation von Metallstents waren nun durch eine dünne Silikoninnenhaut beschichtet worden, um Tumoreinwuchs zu reduzieren-bzw. zu verhindern. Dieses konnte signifikant in mehreren Studien bewiesen werden (Ell et al., 1994; Hills et al., 1998; Baron, 2000; Vakil et al., 2001). Dennoch wurde in mehreren Studien berichtet, dass beschichtete Stents insbesondere, wenn sie im distalen Teil des Ösophagus oder Cardia gelegt wurden, mehr zu Dislokation neigten als unbeschichtete Stents (Vakil et al., 2001; Xinopoulos, 2004; Saranovic et al., 2005). Um einer Dislokation dieser beschichteten Stents entgegenzuwirken (Fleischer und Bull-Henry, 1992), hat man diese an beiden Enden über eine Länge von je ca. zwei Zentimeter unbeschichtet gelassen (beschichteter Wallstent, Schneider AG, Bülach, Schweiz).

Zur Zeit der Untersuchung sind in den USA vier Arten von selbstexpandierenden Metallstents (Siersema, 2006; Costamagna et al., 2006) erhältlich:

1. Ultraflex™ –Stent (Microvasive, Boston Scientific, Natick, MA), bestehend aus einem strickartigen Nitinolgitter. In beschichteter und unbeschichteter Version erhältlich
2. Wallstent® (Microvasive/ Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA), aus Edelstahl hergestellt mit einer auf Cobalt basierenden Legierung und geformt in ein tubuläres Netz. Es gibt den Wallstent in zwei Variationen:
 - a) Wallstent®
 - b) Flamingo Wallstent®
3. Z-Stent® (Cook Endoscopy, Winston-Salem, North Carolina (NC), USA) bestehend aus einem weitem Z-förmigen Edelstahlgitter, erhältlich partiell oder

vollständig mit einer Polyethlenhaut beschichtet.

4. Alimaxx™ (Alveolus, Charlotte, NC, USA), ein Nitolstent, der innerlich vollkommen beschichtet ist. Für diesen Stent gibt es noch keine veröffentlichten Studien über Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit Dysphagie.

Eine Reihe von anderen Stentarten sind noch außerhalb der USA zu erwerben. Diese seien hier nur kurz erwähnt, da diese in unserem Patientenkollektiv keine Rolle spielen: Choostent, Dostent™ und der Hanarostent™ (M.I. Tech, Seoul, Korea), Niti-S Stent (Taewoong Medical, Seoul, Korea), FerX-ELLA und SX-ELLA (Hradec Karlove, Tschechische Republik). Diese Stents sind teilweise für bestimmte Indikationen hergestellt worden, z.B. der Dostent für Obstruktionen im unteren Teil des Ösophagus und gastroösophagealen Übergang und der Niti-S Stent für das Minimieren des Dislokationsrisikos (Papachristou und Baron, 2007).

Die Stentimplantation kann in den meisten Fällen ambulant durchgeführt werden und ist in der Regel eine schnelle Prozedur von 15-20 min. bei einem erfahrenen Endoskopeur. Der technische Erfolg liegt in den meisten Fällen bei fast 100 % (Siersema, 2006). Die Platzierung und Entfaltung des Stents kann über verschiedene Techniken erreicht werden. Bei den meisten Modellen wird die Entfaltung allerdings mechanisch durch die Entfernung eines Fixierungsbandes bewirkt.

Die Einlage eines Stents kann einfach endoskopisch oder fluoroskopisch erfolgen, wobei dem Patienten nur eine geringe Menge an Analgoesedierung verabreicht werden muss. Ebenso ist eine vorausgehende Dilatation nicht immer erforderlich.

Der Stent expandiert sich selbst nach Einlage in den Tumor und entfaltet sich in den darauf folgenden Stunden und Tagen zur maximalen Größe und erzielt

damit eine allmähliche und kontinuierliche Dilatation der Stenose (Vakil und Bethge, 1996).

Selbstexpandierende Metallstents sind besonders gut einsetzbar bei Patienten, bei denen keine Strahlentherapie oder Chemotherapie angewendet werden kann, bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf und bei Patienten, bei denen eine vorherige Therapie keinen Erfolg gezeigt hat (Bethge et al., 1996).

1.3 Fragestellung

Diese vorliegende retrospektive Arbeit befasst sich mit drei wichtigen Fragen bezüglich der Anwendung von selbstexpandierenden Metallstents und deren mögliche Komplikationen bei der Behandlung der malignen Ösophagusstenose:

1. Wie hoch ist die Komplikationsrate und welche verschiedenen Komplikationen treten nach Stenteinlage auf?
2. Welche Möglichkeiten der Reintervention bestehen nach dem Auftreten von Komplikationen nach Stenteinlage?
3. Hat die Stenteinlage einen Einfluss auf die Überlebenszeit von Patienten, die an einer malignen Ösophagusstenose erkrankt sind?

2. Material und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden retrospektiv über einen Zeitraum von November 1993 bis Januar 2001 die Krankheitsverläufe und Behandlungsergebnisse von insgesamt 133 Patienten analysiert, die an einem Ösophaguskarzinom oder einer malignen Ösophagusstenose im meist fortgeschrittenem Stadium erkrankt waren und in der Medizinischen Klinik I der Medizinischen Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, mit der endoskopischen Implantation eines oder mehrerer selbstexpandierender Metallstents behandelt wurden.

Die Datenerfassung erfolgte nach Krankenakteneinsicht und anschließender Erstellung eines Erhebungsbogen (siehe Anhang: Erhebungsbogen). Zusätzlich wurde der postinterventionelle Verlauf nach Stentimplantation, soweit dieser nicht aus den Krankenakten zu erheben war, durch einen zusätzlichen Fragebogen ergänzt, der an die weiterbehandelnden Ärzte, zum größten Teil an die Hausärzte, aber auch andere Klinikärzte, versandt wurde (siehe Anhang: Fragebogen). Durch diese beiden Methoden konnte ein Patientenkollektiv von 133 Patienten in unserer Studie aufgenommen werden.

2.2 Untersuchte Faktoren und Auswertungskriterien

Die gewonnenen Patientendaten enthielten die Patientendemographie, Alter, Geschlecht, Alkoholabusus (> 40 g/die), Nikotinabusus (Raucher/ Ex-Raucher vs. Nichtraucher), Tumorart-/größe, Tumorphistologie, TNM-Klassifikation und Tumorstadium (nach der UICC 2002), Datum der Erstdiagnose, Datum der

Stentimplantation, Lokalisation und Stenttyp, prä-und postinterventionelle Tumorthherapie (klassifiziert als Operation, Chemotherapie, Radiotherapie oder Kombination der beiden), PEG-Anlage, Auftreten und Datum von Spätkomplikationen (klassifiziert als Tumoreinwuchs, Tumorüberwuchs, Bolus, ösophagotracheale Fistel, Stentdislokation und andere) und Häufigkeit und Datum der endoskopischen Reintervention (klassifiziert als Lasertherapie, Implantation eines zweiten oder dritten Stents, mechanische Entfernung, Anlage einer PEG, Dilatation).

Die aufgetretenen Komplikationen wurden als Spätkomplikationen bewertet, wenn sie mindestens vier Wochen nach Stentimplantation auftraten.

Diese genannten Daten konnten vollständig für die ganze Patientengruppe gesammelt werden, und eine Assoziation zwischen Komplikationen und beeinflussenden Variablen konnte für die ganze Gruppe berechnet werden.

2.3 Endoskopisches Material und Technik

2.3.1 Stenttypen

Als Endoprothesen wurden in unserer Arbeit zwei verschiedene Typen von selbstexpandierenden Metallstents verwendet.

Bei dem ersten Stenttyp handelt es sich um den Wallstent® (Schneider AG, Bülach, Schweiz), einen schrägschraffierten Edelstahlstent, der in zwei verschiedenen Formen in unserer Studie benutzt wurde: unbeschichtet und beschichtet.

Diese Stentform hat einen flexiblen Charakter, sodass es noch bis zu einer Entfaltung von 50% seines Durchmessers repositioniert werden kann.

Der Wallstent® hat einen Durchmesser von 17 bis 24 mm im voll entfalteten Zustand sowie eine Länge von 11.2 – 13.2 cm, wobei die Länge des beschichteten Anteils

zwischen 7, 5 und 9 cm liegt. Diese Stentform wird gehäuft in distalen Läsionen implantiert. Heutzutage sind nur noch beschichtete Wallstents im Gebrauch.

Der zweite Stenttyp ist der Ultraflex® Stent, ein hochflexibler Nitinol-Stent (Microvasive, Boston Scientific/Meditech, Watertown, U.S.A.), der von einer gelantinartigen Flüssigkeit umgeben ist, die sich unmittelbar nach Kontakt mit der Ösophagusschleimhaut löst und durch intrinsische Spannkraft zur Expansion des Stents führt. Diese weist einen Durchmesser von 18 mm in voll expandierten Zustand auf und ist in verschiedenen Längen erhältlich (7, 10, 15 cm). Diese Stentart ist ebenso in beschichteter und unbeschichteter Form zu erhalten. Im Vergleich zu dem Wallstent® ist dieser kein reiner Metallstent und damit zum einen weniger traumatisch und zum anderen auch wieder entfernbar. Durch ihren hohen Grad an Flexibilität sind es geeignete Stents für proximale, aber auch distale Läsionen.

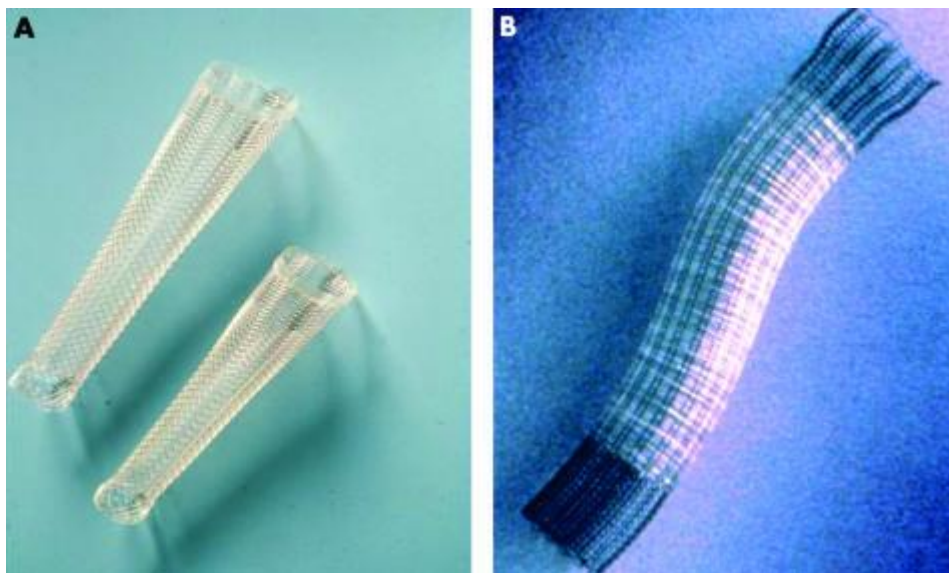


Abb. 3: zwei unterschiedliche Stenttypen

A= Wallstent® Flamingo

B= Ultraflex® Stent

2.3.2 Endoskopische Stentimplantation

Alle endoskopischen Eingriffe wurden durch erfahrene Oberärzte der Medizinischen Klinik I des UKSH/Campus Lübeck durchgeführt. Dabei erfolgte bei der Erstimplantation sowie auch bei der Reintervention die Rachenanästhesie mit Lidocain-Spray mit anschließender bedarfsangepasster Sedierung aus einer Kombination aus Midazolam, Propofol und ggfs. Ketamin.

Im Allgemeinen erfolgt die Endoprothesenanlage unter Durchleuchtungskontrolle. Zunächst wird das Endoskop durch die Stenose geführt und so die Tumorstenoseränder nach proximal und distal exakt lokalisiert. Dann wird der verwendete Maschendrahtstent im komprimierten Zustand in einem schmalen, 8 mm (24 French) durchmessenden Trägersystem über einen Führungsdraht in die Stenose eingeführt. Die Freisetzung erfolgt unter radiologischer und teilweise endoskopischer Sicht. Ein Gastrografinschluck wird zum Ausschluss einer Perforation anschließend veranlasst. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation eine Verbesserung der Dysphagie um mindestens einen Grad beobachtet wurde, konnte die Endoprothesenanlage als erfolgreich bezeichnet werden.

Die nun folgenden Prozeduren beschreiben die Reinterventionsmaßnahmen, die bei dem Patientenkollektiv, welches diese Arbeit erfassen konnte, aufgrund von stentassoziierten Komplikationen durchgeführt werden mussten.

2.4. Endoskopische Reinterventionstechniken

2.4.1 Dilatation

Bei manchen Patienten war eine erneute Dilatation nötig, welche mittels eines Ballondilatators (Rigiflex, 8 bis 15 mm) oder eines Savary-Bougies (Microinvasive, Milford, USA) erreicht wurde. Im Falle einer Dilatation wurde in mm-Schritten sukzessive bis maximal einem Durchmesser von bis zu 15 mm durchgeführt.

2.4.2 Mechanische Entfernung

Dieses Verfahren beinhaltet die Entfernung eines Bolus entweder antegrad durch Druck auf den Essensrest mit einem flexiblen Endoskop oder durch retrograde Entfernung mit einer Zange.

2.4.3 Anlage einer PEG

Die Anlage einer PEG via eines endoskopisch gelegten Stent, wurde als tumorassoziierte Reintervention gewertet, wenn die PEG-Anlage aufgrund einer stentassoziierten Komplikation erfolgte (z.B. um nach Auftreten einer ösophago-trachealen Fistel Aspiration zu vermeiden). Bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten wurde die PEG vor bzw. nach Stentimplantation angelegt, um einer Malnutrition vorzubeugen. Die Anzahl dieser PEGs wurden unabhängig von der Stentanlage gelegt und wurden daher auch nicht als Reinterventionen bei stentassoziierten Komplikationen gewertet.

2.4.4 Lasertherapie

Die Lasertherapie erfolgte mittels eines Neodymium-Lasers (ND:YAG –Laser, MediLas, MBB Ottobrunn, Deutschland) via flexiblen Endoskop, wodurch ein Tumorüberwuchs ober-und unterhalb des Stents beseitigt werden konnte. Dieses wird auch insbesondere häufig angewendet bei engen proximalen Läsionen. Hauptkomplikation hierbei ist die Ösophagusperforation, die allerdings selten auftritt (Fleischer, 1990; Sander und Poesl, 1993).

2.4.5 Implantation eines neuen Stents

Die endoskopische Anlage eines zweiten oder dritten Stents wurde in derselben Technik durchgeführt, wie beim zuerst gelegten Stent. Die neuen Stents wurden implantiert, indem sie den schon vorhandenen Stent zum Teil überlappten. In Fällen, in denen ein zweiter bzw. dritter Stent aufgrund einer neu aufgetretenen Fistel gelegt wurde, wurde ein beschichteter Stent benutzt.

2.5 Analyse der Überlebenszeit nach Stentimplantation und Reintervention

Von 133 Patienten waren bei 89 Patienten die Daten vollständig dokumentiert, und es konnten alle relevanten Ereignisse bis zu ihrem Tode erhoben werden. Von diesen 89 Patienten konnten 53 Patienten identifiziert werden, die sich mindestens einer Kontrollendoskopie aufgrund von stentassoziierten Komplikationen unterziehen mussten. Diese wurden definiert als Tumoreinwuchs, Tumorüberwuchs, Bolus, Entwicklung einer ösophagotrachealen Fistel, Stentdislokation, Brustschmerz und Blutung. Bei den restlichen 36 Patienten waren keine weiteren endoskopischen Behandlungen aufgrund von stentassoziierten Komplikationen nötig. In Fällen von kleineren stentassoziierten Komplikationen, die aber keine endoskopische

Reintervention als Konsequenz zur Folge hatten, wurden unter der Gruppe der 36 Patienten ohne stentassoziierten Komplikationen geführt. Patienten, bei denen keine erfolgreiche Reintervention durchgeführt wurde, sind in der Erhebung als fehlgeschlagene Therapie spezifiziert.

2.6 Statistische Methoden

Bei der kleineren Gruppe von Wallstents (n=16), die eingesetzt wurden, zeigten sich fast identische Komplikationsraten im Vergleich zu den weitaus häufiger eingesetzten Ultraflex-Stents, sodass wir uns entschieden, eine gemeinsame Analyse durchzuführen. Es folgte allerdings eine getrennte Analyse von beschichteten gegen unbeschichtete Stents.

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von den oben im Detail beschriebenen Spätkomplikationen und den verschiedenen aufgetretenen Variablen wurde mittels Fisher`s exact test berechnet.

Diese Analyse wurde bei allen 133 Patienten durchgeführt, die einen Stent erhielten. Über die oben angeführten Analysen hinaus erfolgte eine Auswertung der Überlebenszeit von Patienten, die sich einer Reintervention unterziehen mussten, welche verglichen wurde mit der Überlebenszeit von Patienten, die keinerlei Reintervention erhielten. Diese Auswertung erfolgte nur bei den oben erwähnten 89 Patienten, bei denen ein vollständiger Datensatz vorhanden war.

Die statistischen Berechnungen der Überlebenskurven vom Patienten jeweils mit und ohne endoskopische Reinterventionen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven (Kaplan und Meier, 1958) durchgeführt. Die Überprüfung der resultierenden Überlebenskurven auf Signifikanz erfolgte mit Hilfe des Log-rank Tests. Die Verbindung zwischen Spätkomplikationen und den verschiedenen Einflussgrößen wurden mittels logistischer Regression bestimmt. Als statistische Signifikanz wurde

ein zweiseitiger P-Wert mit einem Signifikanzniveau von < 0.05 festgesetzt. Alle statistischen Tests erfolgten unter Zuhilfenahme von Standard-Software (SPSS für Windows 9.0, SPSS Inc. Chicago, USA).

Die gesamten statistischen Methoden erfolgten nach einer eingehenden Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/ Campus Lübeck, durch Fr. PD Dr. I König, die einen Teil der Analysen dankenswerterweise selber durchgeführt hat.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 133 Patienten berücksichtigt, die in der Zeit von November 1993 bis Januar 2001 in der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck an einem Ösophaguskarzinom oder einer malignen Ösophagusstenose erkrankt waren und einer Stentimplantation unterzogen wurden.

Diese Gruppe unterteilte sich in 108 Männer und 25 Frauen, was einer prozentualen Verteilung von 81.4% zu 18.6% entspricht. Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 62.7 ± 12.7 Jahren, der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste 90 Jahre alt.

3.1.2 Lokalisation und Histologie

Von den 133 Patienten, die in unserer Studie erfasst wurden, konnten 93 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom diagnostiziert werden. Bei dem Rest der Patienten wurden Magen-bzw. Karzinome des gastroösophagealem Überganges (20 Pat.), Bronchialkarzinome (11 Pat.) und andere Tumore (9 Pat) festgestellt. Bei den Patienten mit der Diagnose Bronchialkarzinom und andere Tumoren war die Ösophagusstenose sekundär.

Histologisch lagen in 83 Fällen (62%) Plattenepithelkarzinome, in 48 Fällen (36%) Adenokarzinome und in zwei Fällen (2%) undifferenzierte Karzinome vor. Bei den ausgewerteten Daten konnten in keinem Fall ein T0-Stadium oder T1 Stadium dokumentiert werden, in sieben Fällen ein T2 Stadium, in 41 Fällen ein T3-Stadium

und in 35 Fällen ein T4-Stadium, in den verbliebenen 50 Fällen war aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung endosonographisch auf die Bestimmung eines TNM Stadiums verzichtet worden. In allen Fällen erfolgte die Stentintervention in palliativer Intention. In keinem der untersuchten Patienten war aufgrund von Alter, Komorbidität oder Tumorstadium eine kurative Operation indiziert. Eine genaue Analyse des N oder M Stadiums erfolgte im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht.

Bei allen Patienten, die in dieser retrospektiven Studie untersucht wurden, konnte die entsprechende Tumorlokalisation festgelegt werden. Die Einteilung der Tumorlokalisation wurde gemäß den Richtlinien der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O Klassifikationen) (Percy et al., 1990) vorgenommen. Die Verteilung der Lokalisation konnte wie folgt erhoben werden: in zwei (2%) Fällen lag die tumoröse Stenose im oberen Drittel des Ösophagus, in 42 (31,5%) Fällen im mittleren Drittel, in 42 (31,5%) Fällen im unteren Drittel, und in 47 Fällen (35%) im gastro-ösophagealen Übergang.

3.1.3 Risikofaktoren

Von den Patienten mit Plattenepithelkarzinom bestand bei 41 Patienten ein Nikotinabusus, bei 28 Patienten ein Alkoholabusus, und 26 Patienten hatten einen kombinierten Nikotin- und Alkoholabusus betrieben. Hingegen war der Anteil der Raucher in elf Fällen bei den Patienten mit Adenokarzinom und mit sechs Fällen eines Alkoholabusus deutlich niedriger. Von diesen hatten nur insgesamt vier Patienten eine Anamnese für Alkohol- und Nikotinabusus.

	Adenokarzinom (n)	Plattenepithelkarzinom (n)
Raucher	11	41
Ex-Raucher	7	7
Alkohol	6	28
Alkohol/Raucher	5	26
Alkohol/Ex-Raucher	0	3
Nichtraucher	19	7

Tab. 5: Risikofaktoren in Bezug auf Nikotin,-und/oder Alkoholabusus im untersuchten Patientenkollektiv

3.1.4 Dysphagiegrad und Karnofsky –Index bzw. ECOG Leistungsstatus

Der Dysphagiegrad konnte bei fast allen Patienten vor der Stentapplikation dokumentiert werden. So zeigten 90 Patienten einen Dysphagie-Grad I und 38 Patienten einen Dysphagie-Grad II. Eine totale Dysphagie (sprich Grad III) ließ sich bei keinem Patienten dokumentieren. Bei fünf Patienten fehlte die Angabe über den Dysphagiegrad.

24 h nach Stentimplantation stellte sich die Dysphagieentwicklung wie folgt dar:

in 31 Fällen (23%) Grad O , in 71 Fällen (53%) Grad I, in fünf Fällen (4%) Grad II, in einem Fall (0,1%) Grad III. In 25 Fällen konnte der Dysphagieverlauf nicht dokumentiert werden.

Zur Erfassung des Allgemeinzustandes des Patientenkollektivs wurde der Karnofsky-Index bzw. ECOG Leistungsstatus erfasst, der sich in unserer Patientengruppe wie in folgender Tabelle erfassen ließ:

Patientenkollektiv (n=133)	Karnofsky-Index (%)	ECOG
23	100-90%	0
52	80-70%	1
10	60-50%	2
5	40-30%	3
1	20-10%	4
42	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar

Tab. 6: Karnofsky-Index bzw. ECOG-Leistungsstatus des Patientenkollektivs

3.2 Stentimplantation

Bei den 133 Patienten wurden unbeschichtete (n=11) und beschichtete (n=5) Wallstents (Schneider AG, Bülach, Schweiz) und unbeschichtete (n=72) und beschichtete (n=45) Ultraflexstents (Microvasive, Boston Scientific/Meditech, Watertown, MA) erfolgreich verwendet.

Im Verlauf ihrer Erkrankung erhielten 24 Patienten einen zweiten Stent, bei fünf Patienten wurde sogar ein dritter Stent platziert; eine Subgruppenanalyse dieser Kollektive erfolgte nicht.

Bei Stenosen mit einem Durchmesser < 10mm wurde eine Dilatation durchgeführt. Diese war in 59 Fällen unseres Patientenkollektivs notwendig.

3.3. Spätkomplikationen nach Stenteinlage

Als Spätkomplikationen wurden jene Komplikationen erfasst, die mindestens vier Wochen nach Stentimplantation auftraten. Als Frühkomplikationen wurde bei 19 Patienten eine nicht ausreichende Stententfaltung beobachtet, bei einem Patienten eine Schluckstörung, ebenso einmalig Übelkeit/Erbrechen und eine Dislokation. Insgesamt war bei dem Großteil der Patienten (n=101) keine Frühkomplikation zu dokumentieren. Lebensbedrohliche Frühkomplikationen wurden nicht beobachtet.

Eine Reintervention kam bei Patienten mit Tumoreinwuchs-bzw. Überwuchs und Auftreten eines Bolusereignisses, bei denen die Nahrungspassage nicht behindert und der Stent sich mit einem flexiblen Endoskop gut passieren ließ, nicht in Betracht.

In unseren Auswertungen konnten 101 Spätkomplikationen bei 71 von den 133 Patienten erfasst werden, die mit einer Stentimplantation im Zusammenhang stehen. Dieses macht einen prozentualen Anteil von 53.4% aus. Zusätzlich boten 34 Patienten mehr als eine Komplikation (25.6 %).

Die häufigsten Komplikationen ließen sich unterteilen in Tumoreinwuchs (n=29), Tumorüberwuchs (n=20), nahrungsbedingter Bolus (n=28), Entwicklung einer Ösophagotrachealen Fistel (n=12) und Stentdislokation (n=12).

Kleinere Komplikationen wie leichter Thoraxschmerz, Ösophagitis oder kleinere Blutung wurden bei zehn Patienten beobachtet (siehe Tabelle Seite 44).

3.4 Assoziation der Spätkomplikationen

Nach einer univarianten Analyse konnten mehrere Faktoren klassifiziert werden, bei denen ein Bezug zu bestimmten stentassoziierten Komplikationen gefunden werden konnte. Bei der Stentdislokation (n=12) fand sich eine geringe Assoziation mit einer Therapie vor der Stentimplantation (Radiatio und /oder Chemotherapie,

16.2% vs. 5.5%, $p\text{-value} = 0.056$). In 22.8% aller Patienten konnte aber eine Stentdislokation bei einem Therapiebeginn nach Stenteinlage beobachtet werden. Im Vergleich trat eine Stentdislokation nur in 4,1 % Fälle der Patienten auf, die keine Therapie nach Stentimplantation erhielten. Ebenso wurden Stentdislokationen häufiger im gastroösophagealen Übergang beobachtet, verglichen zu Stentimplantationen ausschließlich im Ösophagus (17.8% vs. 4.5%, $p\text{-value} \leq 0.05$). Des Weiteren wurden Dislokationen häufiger bei beschichteten Stents (14.2%) registriert als bei unbeschichteten Stents (5.9%), welches aber nicht als statistisch signifikant zu werten war.

Das Auftreten von gastroösophagealen Fisteln wurden bei 12 Patienten dokumentiert, wobei diese Komplikation ausschließlich bei Patienten mit einer ösophagealen Stentlage zu beobachten war (13.6% aller Patienten, verglichen mit 0% aller Patienten mit der Stentlokalisierung im gastroösophagealen Übergang, $p\text{-value} < .0001$). Innerhalb dieser Patientengruppe zeigte sich der Tumorwuchs im mittleren Bereich des Ösophagus (26%, $p\text{-value} < .0005$, verglichen mit anderen Patienten). Eine prä-bzw. postinterventionelle Therapie und auch die Stentart beeinflussten in unserer Population nicht das Entstehen einer ösophagealen Fistel.

Das Auftreten von Tumoreinwuchs war ebenso nicht assoziiert mit einer Stentart, Tumorthherapie oder der Lokalisation des Stents. Dennoch konnte es häufiger bei unbeschichteten Stents im Vergleich zu beschichteten Stents beobachtet werden (26.1% vs. 14.3%, $p\text{-value}=.13$). Tumorüberwuchs trat deutlich häufiger nach Implantation eines beschichteten Stents auf, im Vergleich mit der Implantation von unbeschichteten Stents (26.5% vs. 8.3% bei unbeschichteten Stents, $p\text{-value}=.01$), wobei das Verlegen des Stents durch einen Bolus bei den unbeschichteten Stents geringfügig häufiger dokumentiert wurde (26.1% vs. 12.2% bei den beschichteten Stents, $p\text{-value}=.07$). Weder eine prä-, bzw. postinterventionelle Therapie noch die Stentlokalisierung hatte einen Effekt auf das Entstehen von Tumorüberwuchs oder

einer Bolusentstehung. Die Daten der Spätkomplikationen nach Stentimplantation und die beeinflussenden Faktoren sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	Stentart		präinterventionelle Therapie		postinterventionelle Therapie		Stentlokalisierung	
	Unbeschichtet (n=84)	Beschichtet (n=49)	Ja (n=43)	Nein (n=90)	Ja (n=35)	Nein (n=98)	Ösophagus (n=88)	GE- Übergang (n=45)
Stentdislokation (n=12)	5.9% (5)	14.2% (7)	16.2% (7)	5.5% (5)	22.8% (8)	4.1% (4)	4.5% (4)	17.8% (8)
p-value		0.12		0.056		0.002		0.05
Fistel (n=12)	5.9%(5)	14.2% (7)	13.9% (6)	6.6% (6)	11.4% (4)	8.1% (8)	13.6% (12)	0,00%
p-value		0.12		0.2		0.51		<0.001
Tumoreinwuchs (n=29)	26.1% (8)	14.3% (4)	25.6% (11)	20% (18)	14.3% (5)	24.5% (24)	23.8% (21)	17.8%
p-value		0.13		0.3		0.24		0.51
Tumorüberwuchs (n= 20)	8.3% (7)	26.5% (13)	20.9% (9)	12.2% (11)	17.1%(6)	14.3% (14)	19.3%(17)	6.7% (3)
p-value		0.01		0.3		0.78		0.07
Bolus (n=28)	26.1% (22)	12.2% (6)	23.3% (10)	20% (18)	17.1% (6)	22.4% (22)	21.6% (19)	20.8% (9)
p-value		0.77		0.65		0.63		1.0

Tab.7: Spätkomplikationen > vier Wochen nach Stentimplantation

3.5 Endoskopische Reinterventionen

Insgesamt 109 Reinterventionen wurden bei 71 Patienten durchgeführt, um 101 Spätkomplikationen zu behandeln. Diese umfassten Dilatation, Lasertherapie, mechanische Entfernung des Bolus, Restenting, Fibrinkleber und Stententfernung. In 94% der Fälle war dies erfolgreich.

Patienten mit einem Bolusgeschehen (n=28) konnten in 64% aller Fälle (n=18) erfolgreich durch mechanische Entfernung des verlegenden Nahrungsrestes behandelt werden. Bei einem Patienten wurde ein zweiter Stent implantiert, um ein weiteres Auftreten einer Bolussituation zu vermeiden. Bei einem anderen Patienten kam es zu einer PEG-Anlage, um dieses Problem in den Griff zu bekommen. Bei 10

Patienten kam es nach Entstehung einer Bolussituation zu keiner Behandlung, da diese nicht wirklich die Nahrungspassage behinderte.

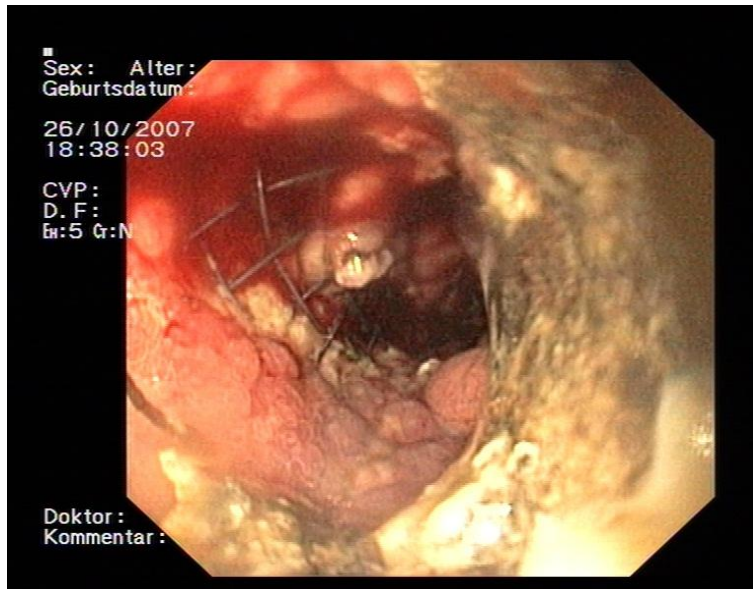


Abb. 4 : Tumoreinwuchs

Endoskopisch sichtbarer Tumoreinwuchs-bzw. überwuchs wurde in Fällen von Auftreten von Dysphagie und/oder relevanter Obstruktion endoskopisch behandelt (beurteilt anhand der Passage eines 9 mm Endoskops).

Tumoreinwuchs (n=29) oder Tumorüberwuchs (n=20) konnten erfolgreich mit Dilatation bei Tumoreinwuchs in 40% (n=14) und bei Tumorüberwuchs in 48% (n=10) behandelt werden. Eine Lasertherapie konnte bei Tumoreinwuchs in 29% (n=10) der Patienten und bei Tumorüberwuchs in 29% (n=6) der Patienten oder Anlage eines zweiten Stents (bei Tumoreinwuchs 26% bzw. n=9; bei Tumorüberwuchs 33%, n=7) behandelt werden. Aufgrund von wiederholtem Tumoreinwuchs,-bzw. überwuchs wurde bei sechs bzw. acht Patienten eine PEG-Anlage durchgeführt, wobei 26% (n=9) und 19% (n=4) keine weitere Therapie erhielten.

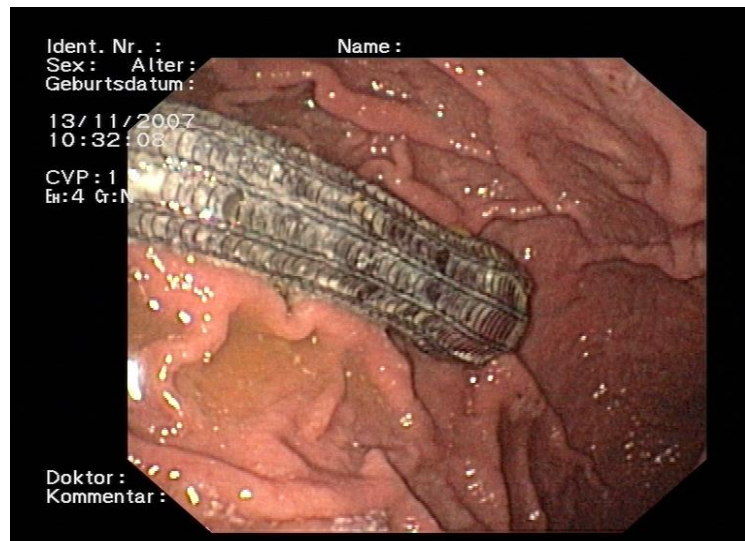


Abb. 5: Stentdislokation in den Magen

In drei von elf Fällen von Stentdislokation konnte der Stent erfolgreich entfernt werden, wobei bei den restlichen Patienten der Stent entweder nicht mehr aufgefunden werden oder nicht aus dem Magen entfernt werden konnte. Bei zwei Patienten wurde unterstützend eine PEG gelegt, und bei weiteren fünf Patienten konnte ein zweiter Stent erfolgreich implantiert werden.

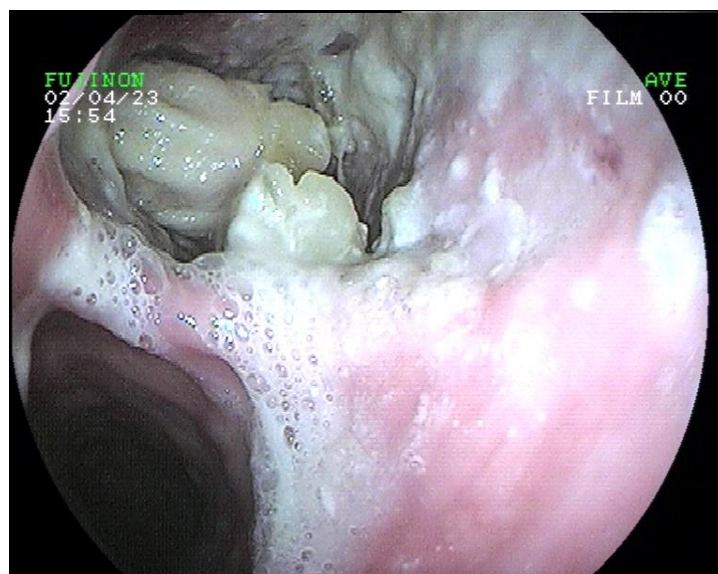


Abb. 6: Ösophagotracheale Fistel

Von den Patienten, die eine ösophagotracheale Fistel nach Stentimplantation entwickelten (n=12), konnten fünf Patienten zufriedenstellend mit einem beschichteten Stent therapiert werden, und bei einem Patienten konnte die Fistel dank eines Fibrinklebers geschlossen werden. Bei sechs Patienten war keine einfache endoskopische Reintervention möglich. Drei dieser sechs Patienten erhielten eine PEG-Anlage. Stentassoziierte Komplikationen und ihre Reinterventionen sind in folgender Tabelle aufgelistet:

	Tumor- einwuchs (n = 35)	Tumor- überwuchs (n = 21)	Bolus (n = 28)	Dislokation (n = 11)	Fistel (n = 12)
Endoskopische Reintervention					
Dilatation	40% (14)	48% (10)			
Lasertherapie	29% (10)	29% (6)			
Mechanisches Entfernen			64% (18)		
Einlage eines 2ten Stents	26% (9)	33% (7)	4% (1)	45% (5)	41% (5)
Stententfernung				27% (3)	
Fibrinkleber					8% (1)
PEG	17% (6)	38% (8)	4% (1)	18% (2)	25% (3)
Therapie-versagen/ nicht durchführbar					50% (6)
keine Therapie	26% (9)	19% (4)	25% (10)	27% (3)	7% (4)

Tab.8: Endoskopische Reintervention der Spätkomplikationen

3.6 Überlebensanalyse nach endoskopischer Reintervention

In diesem Teil der Arbeit wurden die Daten von 89 Patienten, die vollständig bis zu ihrem Tode dokumentiert wurden, ausgewertet. Diese Patientengruppe zeigte eine Geschlechterverteilung von 73 Männern (82 %) zu 16 (18 %) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 62.6+/- 11.6 Jahren. Es konnten 53 Patienten identifiziert

werden, die mindestens eine endoskopische Reintervention aufgrund einer der genannten Spätkomplikation unterliefen.

Die restlichen 35 Patienten erhielten nach Stentimplantation keine weitere endoskopische Reintervention.

Diese Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied in Alter, Geschlecht, Tumorstaging, Tumorart, prä-bzw. postinterventionelle Therapie, Alkohol-oder Nikotinabusus (siehe Tabelle Seite 49).

Es kam zu signifikant mehr PEG-Anlagen aufgrund von Mangelernährung bei Patienten mit einer endoskopischen Reintervention (18 von 53 in der Gruppe mit Reinterventionen vs. 4 von 36 in der Gruppe ohne Reintervention, p-value= .02).

53 Patienten (59.5%), die bis zu ihrem Tode beobachtet wurden, mussten sich mindestens einer Wiederholungsendoskopie aufgrund von stentassoziierten Komplikationen unterziehen.

Die klinischen Daten und die erfolgten Therapien sind in folgender Tabelle aufgeführt:

	Intervention (n=53)	Keine Intervention (n=36)	P-value
Geschlecht			1.0 ^b
männlich	43	30	
weiblich	10	6	
Alter	62.6 ± 11.6	62.8 ± 15.4	0.93 ^a
PEG Anlage nach Stentanlage	18	4	0.02 ^b
PEG Anlage vor Stentanlage	4	4	0.7 ^b
Tumorlokalisation			
Ösophagus	40	23	0.25 ^b
Gastroösophagealer-Übergang	13	13	
Tumorstadium			0.65 ^a
III	34	25	
IV	19	11	
Alkoholabhängigkeit			0.28 ^b
Ja	24	12	
Nein	29	24	
Karnofsky Index (in %)	72 ± 15.2	68 ± 14.7	0.34 ^a
Nikotinabusus			0.36 ^b
Ja	38	22	
Nein	15	14	
Initiale Therapie (n=34)			1.0 ^c
Ja	19	13	
Nein	24	23	
Chemoradiotherapie	11	5	
Chemotherapie	3	4	
Radiatio	2	3	
Operation	2	1	
Operation + Chemoradiotherapie	1	0	
Tumorthherapie nach Stentimplantation (n=22)			0.62 ^c
Nein	37	26	
Ja	16	10	
Chemoradiotherapie	8	8	
Chemotherapie	4	2	
Radiatio	4	0	

Tab. 9: Patientencharakteristika mit/ ohne endoskopische Reintervention

a: zweizeitiger p-Test; b: Fishers exact Test; c: Fishers exact Test vs. keiner Therapie

Patienten, die eine Reintervention durchliefen, zeigten eine Verlängerung der Überlebenszeit in der Analyse des Zeitraumes von Diagnosestellung bis zum Tode (377 ± 50.5 Tage vs. 224 ± 39.4 Tage, $p\text{-value}=0.0061$, durch log-rank-test und nach univarianter Kaplan Meier Kurve berechnet). Dieser Zeitraum wurde unterteilt in den Zeitraum von Diagnose bis Stentimplantation und den Zeitraum von Stentimplantation bis zum Sterbedatum. Es konnte kein Unterschied im Zeitraum Diagnose bis Stentimplantation in beiden Gruppen gefunden werden (155 ± 41.1 Tage in der Gruppe mit Reintervention vs. 138 ± 42.1 Tage in der Gruppe ohne

Reintervention, p-value= 0.98 nach log-rank-test und univarianter Kaplan-Meyer-Kurve).

	Gruppe mit Komplikation	Gruppe ohne Komplikation	p-value
Diagnose bis 1. Stenteinlage (d)	155±41.1	138±42.1	> 0.05
1.Stenteinlage bis 1. Komplikation (d)	105±6.5		
1. Stenteinlage bis Tod (d)	222±25.6	86±13.6	< 0.001
1. Komplikation bis Tod	149±15.10		
1. Reintervention bis Tod	116.34±18.88		
Diagnose bis Tod (d)	377±50.5	224±39.4	0.006

Tab. 10: Vergleich der Überlebenszeit der Komplikationsgruppe vs keine Komplikationsgruppe

Nach Analyse des Zeitraumes von der Stentimplantation bis zum Tode konnte eine starke Signifikanz in der Verlängerung der Überlebenszeit gefunden werden

(222+/- 25.6 Tage vs. 86+/- 13.6 Tage, p-value < 0.001 nach log-rank-test und univarianter Kaplan-Meyer Kurve).

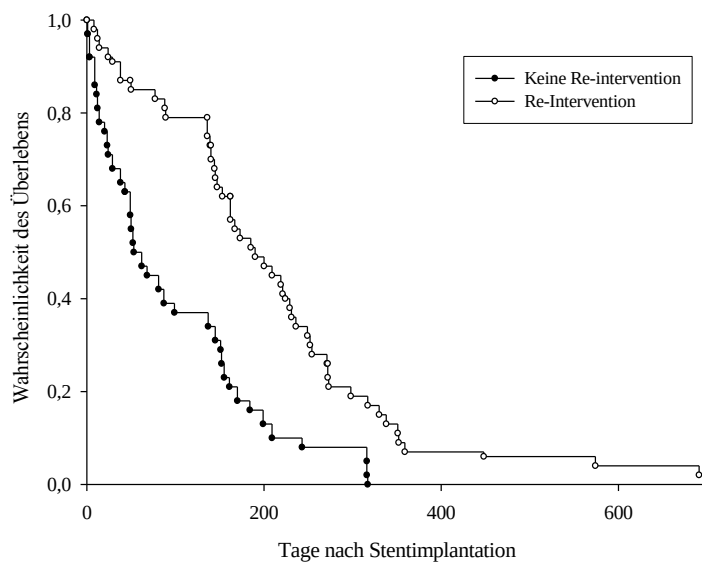


Abb. 7 :Überlebensanalyse der Patienten mit und ohne endoskopische Reintervention nach Stentimplantation anhand Kaplan-Meyer-Kurve.
Die Überlebensrate ist signifikant verlängert bei der Patientengruppe mit endoskopischer Reintervention vs. keine endoskopische Reintervention ($p < 0.001$, log rank-test)

4. Diskussion

Selbstexpandierende Metallstents bieten einen erheblichen Fortschritt in der Behandlung der Dysphagie bei Patienten mit maligner Ösophagusstenose oder Fistel. Dennoch sollten die vorteilhaften Effekte dieser Methode, wie die einfache Implantation, schnelle Behebung der Dysphagie und Verbesserung der Lebensqualität, im Vergleich gesehen werden zu dem Auftreten von Spätkomplikationen, zu denen der Tumoreinwuchs-bzw. überwuchs, Bolusgeschehen, Entwicklung einer Fistel und Stentdislokation gehören (Cwikiel et al., 1996; Ell und May, 1997; Kozarek, 1999; Homs und Siersema, 2001; Shimi, 2000).

Das erneute Auftreten wiederkehrender Dysphagie als Leitsymptom einer Stentdysfunktion konnte in dieser Studie und auch in anderen Studien bei mehr als 50 % der Patienten in einem Zeitraum von vier bis zehn Wochen dokumentiert und beobachtet werden (Kozarek et al., 1996; Ludwig et al., 1998).

Die Reinterventionsmassnahmen wie Lasertherapie oder erneute Stentimplantation, aber auch die systemische Chemotherapie und Radiatio scheinen eine wichtige Rolle zu spielen, um eine anhaltende Durchgängigkeit des Stents zu gewährleisten (Kozarek et al., 1996; Ell und May, 1997; Ludwig et al., 1998; Kozarek et al., 1999; Shimi, 2000; Siersema et al., 2001; Wang et al., 2001).

Im Vergleich zu früheren Studien zeigte eine weitere Studie, dass der jeweilig verwendete Stenttyp von geringer Wichtigkeit ist in Bezug auf Effektivität, Komplikationsrate und Mortalität (Siersema et al., 2001).

In unserer Arbeit wurden hauptsächlich Ultraflex-Stents (88%) eingesetzt, dennoch können die Ergebnisse auf andere Stentarten übertragen werden. Ähnlich wie andere Studien (Ell et al., 1994; Hills et al., 1998; Baron, 2001; Vakil et al., 2001) konnten wir bei Gebrauch von beschichteten Stents eine geringere Anzahl an

Tumoreinwuchs dokumentieren. Dieser Vorteil wird dennoch minimiert durch die höhere Anzahl von Tumorüberwuchs und Stentdislokation und führt nicht zur Verlängerung der Lebenszeit (Kozarek, 1999; Shimi, 2000; Bartelsmann et al., 2000; McManus K et al., 2001).

Bei unserer Patientengruppe konnte ein Tumoreinwuchs- bzw. Tumorüberwuchs in 22% bzw. 15 % dokumentiert werden, welches sich auch mit anderen publizierten Studien deckt (entsprechend 26-36% und 4-18%). Das Auftreten von Tumorein-,bzw. Überwuchs tritt häufiger auf bei Verwendung von kürzeren Stents und längerem Überleben, sodass dies eher bedingt scheint durch den Progress der malignen Grunderkrankung und nicht als stentassoziierte Komplikation gewertet werden kann (Wang et al., 2001).

Wie erwähnt, war bei uns Tumorüberwuchs-bzw. Tumoreinwuchs ein sehr häufiges Problem und machte hier häufig Reinterventionen notwendig. Neben der Nutzung von beschichteten Stents wäre hier zumindest theoretisch auch (in Analogie zu den Drug-Eluting Stents bei koronaren Stents) die Freisetzung von antiproliferativ wirksamen Substanzen mit z.B. dem Zytostatikum 5-Fluorouracil aus dem Stent denkbar. Bis jetzt konnte jedoch nur die Machbarkeit im Tiermodell gezeigt werden, es liegen hier noch keine Daten am Menschen vor (Guo et al., 2007).

Zur Behebung des Wiederauftretens von Dysphagie in unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine Kombination aus verschiedenen Reinterventionstechniken als effektivste Methode. Wie schon erwähnt, ist der Effekt von Reintervention mit Dilatation und Lasertherapie nur von begrenzter zeitlicher Dauer (Stange et al., 1989; McManus et al., 2001). Eine Intervention mit einem längeren, überlappenden Stent oder die Anlage einer PEG-Sonde können den Erhalt der Nahrungspassage für einen längeren Zeitraum gewährleisten.

Stentdislokationen können in bis zu 50 % der Fälle bei beschichteten Wallstents beobachtet werden, wenn sie in den gastroösophagealen Übergang platziert werden (Kozarek, 1999; Shimi, 2000; Bartelsmann, 2000).

Wir verwendeten verschiedene Stenttypen mit einer insgesamt niedrigen Rate von Stentdislokationen (9%). Aber das erhöhte Risiko von Stentdislokationen bei beschichteten Stents in distaler Position konnten wir bestätigen. Die Entfernung des dislozierten Stents scheint nicht sinnvoll und ist wenig erfolgreich. Sie war in allen beobachteten Fällen mit deutlich erhöhtem Risiko und Gefährdung der Patienten behaftet (Conio et al., 1996; Kozarek, 1999; Shimi, 2000; de Palma et al., 2001). In unserem Patientenkollektiv favorisierten wir ebenso eine „wait and see“- Strategie in Übereinstimmung mit anderen Studien (de Palma et al., 2001), denn kein Patient bot eine Komplikation aufgrund eines im Magen befindlichen Stents. Neuere Stentgenerationen, welche die Fähigkeit haben mit einem Seide ähnlichem Faden fixiert zu werden oder längere Stents, die eine silikonbeschichtete Hülle aufweisen (z.B. Microvasive 15 cm beschichtet), könnten das Risiko von Tumorüberwuchs und/oder Stentdislokation minimieren (Shim et al., 2001).

Das Entstehen von ösophagorespiratorischen Fisteln kann zum einen durch progressiven Tumoreinwuchs entstehen, zum anderen durch Radiotherapie oder als Folge von ischämischer Nekrose nach Stentimplantation oder Dilatation (Cook und Dehn, 1996; Kozarek, 1999; Nomori et al., 2000). Der erfolgreichste Weg, diese zu behandeln, ist das Einbringen eines beschichteten Stents, welches mit einer hohen Erfolgsquote belegt ist (67-100%) (Shimi, 2000; Wang et al., 2001; Siersema, 2001). Dennoch konnte bei mehreren unserer Patienten ein vollständiges Verschließen der Fistel nicht erreicht werden, hauptsächlich bedingt durch Stentdislokation und bzw. oder einen zu großen Durchmesser der entstandenen Fistel und bestehender ösophagealer Leckage. Unter diesen Umständen scheint ein zusätzliches Stenting des tracheobronchialen Weges eine effektive Methode zu sein, welche ebenso die

Überlebenszeit verbessern könnte (Cook und Dehn, 1996; Freitag et al., 1996; Raijman et al., 1998; Nomori et al., 2000; Siersema, 2001). Da die meisten Fisteln im mittleren Drittel des Ösophagus entstehen (aufgrund der nahen anatomischen Nachbarschaft zu den Atemwegen), könnte für diese Region ein generelle Anlage von beschichteten Stents zur Erstimplantation empfohlen werden.

Die auch bei uns beobachtete recht hohe Reinterventionsrate bei Patienten konnte auch in neueren Studien belegt werden. So mussten in der Studie von Ross et al. (Ross et al., 2007) bei ca. einem von sechs Patienten ein erneuter Stent gelegt werden.

In unserer Studie befanden sich auch einige Patienten, die nicht primär an einem Ösophaguskarzinom litten, sondern bei denen die maligne Stenose durch Kompression von außen, beispielsweise durch eine extraluminale Bronchialkarzinom verursacht wurde. In unserer Arbeit war diese Subgruppe zu klein, um separat analysiert zu werden. Jedoch war festzuhalten, dass auch bei diesen Patienten primär eine erfolgreiche Implantation möglich war; eine Aussage zu erhöhter Reinterventionsrate konnte nicht getroffen werden. Nach einer neueren Studie von van Heel aus dem Jahre 2010 scheint sich dieser Eindruck zu bestätigen (van Heel et al., 2010). Diese Patienten konnten in dieser Serie in der Tat alle erfolgreich gestentet werden. Jedoch war das Überleben dieser Patienten eher kurz; die Reinterventionsrate war hauptsächlich recurrente Dysphagie (16%) und konnte, passend zu unseren Daten, immer erfolgreich durch endoskopische Reintervention behandelt werden.

Bestrahlung, Chemotherapie oder Radiochemotherapie sind alles akzeptierte Methoden zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms und können die Überlebenszeit verlängern.

Dennoch wird zunehmend sehr kontrovers insbesondere über die Rolle des Stenting bei Patienten mit nachfolgender Radiochemotherapie diskutiert und die Rolle des Stenting dabei auch vermehrt etwas kritischer gesehen (Mc Loughlin et al., 2008), andererseits gelten sie insbesondere bei Patienten mit Fisteln als Standard (Dua et al., 2007).

Der Dysphagiegrad kann durch Stenteinlage in 81% verbessert werden, nach Chemotherapie in 63% und nach Bestrahlung in 56% der Fälle. Diese Zahlen bieten aber keine optimale Verbesserung, sodass die Evaluierung von Kombinations-therapien sinnvoll erscheint.

In früheren Studien konnte belegt werden, dass Patienten, die einen Stent unter laufender Chemotherapie/Bestrahlungstherapie bekommen hatten, eine längere Überlebenszeit aufweisen (239 Tage) im Vergleich zu Patienten mit gleichem Tumorstadium, aber ohne begleitende Therapie (138 Tage) (Ludwig et al., 1998). Dennoch sind diese Ergebnisse nie in einer prospektiven Studie bestätigt worden (Siersema et al., 1998; Betghe et al., 1996). Andere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen vorausgegangener Bestrahlung, Chemotherapie oder einer Kombination aus beiden und stentassoziierten Komplikationen (Kinsman et al., 1996; Siersema, 1997; Siersema et al., 2001; Wang et al., 2001; Binkert und Petersen, 2002). Dabei sind aber lebensbedrohende Komplikationen wie größere Blutung oder ausgedehnte Perforation selten.

In unserem Patientenkollektiv konnten wir erfreulicherweise keine größere Blutung oder Perforation beobachten, die von klinischer Relevanz gewesen wäre (Kinsman et al., 1996; Kozarek, 1999; Shimi, 2000; Siersema et al., 2001). Der Grund dafür mag an der Stentart liegen, die wir implantiert haben, da diese Art von Komplikation zum größten Teil bei Patienten auftrat, bei denen ein Gianturco-Z-Stent implantiert wurde (Kinsman et al., 1996; Maier et al., 1999; Dirks et al., 2002, Yakami et al., 2003). Andere gravierende Blutungskomplikationen könnten bedingt sein durch

intraluminale Brachytherapie und Bestrahlung nach Stenteinlage (Raijman et al., 1997; Binkert und Petersen, 2002). Resultierend daraus empfehlen manche Autoren keine Stenteinlage vor geplanter Radiation (Raijman et al., 1997).

Gleichzeitige systemische Bestrahlung und Chemotherapie erhöht ebenso das Risiko von kleineren Komplikationen, wie z.B. Refluxsymptomatik, retrosternale Schmerzen und die Entstehung von Fisteln (Bethge et al., 1996; Siersema et al., 1998; Wang et al., 2001). In unseren erhobenen Daten konnten wir eine signifikant höhere Rate an Stentdislokationen beobachten, wenn eine Bestrahlungstherapie nach Stentimplantation angeschlossen wurde. Insbesondere dann, wenn der Stent in die Cardia gesetzt wurde.

Zusätzlich konnten wir in unserer Arbeit zeigen, dass insbesondere bei Patienten mit nachfolgender Radiochemotherapie eine erhöhte Dislokationsgefahr besteht. Ein Lösungspunkt für dieses Problem könnte z.B. die Nutzung von extrahierbaren Stents sein. Eine koreanische Arbeitsgruppe legte bei 47 Patienten einen Stent und extrahierte bei 24 dieser Patienten den Stent wieder. In dieser Studie war die Komplikations- und Reinterventionsrate bei diesen Patienten signifikant besser (Shin et al., 2005). Daher sollten die therapeutischen Möglichkeiten auf ihre Effektivität geprüft werden, um mögliche Beeinträchtigungen für den Patienten vor Beginn einer multimodalen Therapie zu minimieren.

Dies erscheint insbesondere wichtig, da diese Patienten eine Besonderheit auch bezüglich ihrer Prognose darstellen. So konnten Elphick et al. an einer konsekutiven Studie mit 100 Patienten zeigen, dass gerade Patienten mit Tumoren am gastroösophagealen Übergang eine eher schlechtere Prognose haben (Elphick et al., 2005). Zudem leiden diese Patienten, da regelhaft die Cardia überstentet wird, besonderes unter hartnäckigem und schwer zu behandelbarem, voluminösen gastroösophagealem Reflux. Eine Lösung könnten hier neuere Stents mit Antirefluxventil sein. In einer Studie von Laasch et al. konnte damit der

gastroösophageale Reflux im Vergleich zu konventionellen Stents von 96% auf 12% reduziert werden (Laasch et al., 2002).

Besonders spannend wird die Rolle der Stents zusätzlich bei den zunehmend häufiger eingesetzten neoadjuvanten Konzepten beim Ösophaguskarzinom und Tumor des gastroösophagealen Überganges. So konnten Lopes et al. in einer Pilotstudie sehr positive Daten berichten. Es traten keine Perforationen oder sonstige schweren Komplikationen auf, der Dysphagiescore war signifikant gebessert. Kritisch bleibt jedoch anzumerken, dass in dieser Studie nur wenige Patienten tatsächlich operiert worden sind, sodass hier sichere weiter größere Studien notwendig sind (Lopes et al., 2009).

Hier und bei Patienten mit benignen Stenose versprechen insbesondere biodegradierbare Stents einen interessanten Ansatz, hierzu liegen bis jetzt nur Pilotstudien vor (Saito et al., 2007).

Das wichtigste Ergebnis unserer Arbeit war die deutlich erhöhte Überlebenszeit (30 vs 13 Wochen) bei Patienten, die aufgrund einer Spätkomplikation eine Reintervention erhielten. Die Überlebenszeit von Patienten mit maligner ösophagealer Stenose oder Tumoren des ösophagogastralen Überganges werden durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst, wie Tumorstadium, Therapie, Ansprechen auf die Therapie, therapiebedingte Mortalität, Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Vorhandensein von Nikotin-und/oder Alkoholabusus (Coia und Sauter, 1994; Blot und Mc Laughlin, 1999; Christein et al., 2002).

Trotz der Grenzen, welcher einer retrospektiven Studie wie unserer gesetzt sind, konnten wir zeigen, dass viele dieser oben genannten Faktoren klar mit dem Überleben korrelieren und in beiden Gruppen ausgeglichen waren, sodass dies keine Erklärung für die verlängerte Überlebenszeit in diesen Gruppen geben konnte.

Die körperliche Verfassung der Patienten mit Ösophaguskarzinom (gemessen an WHO-Grad und Karnofsky Index bzw. ECOG-Status), die sich durch Gewichtsverlust und reduzierte orale Nahrungsaufnahme verschlechtert, sind andere wichtige Faktoren, die die Überlebenszeit beeinflussen kann (Fein et al., 1985; Coia und Sauter, 1994; Andreyev et al., 1998). Wie man weiß, sind die reduzierte Nahrungsaufnahme und der damit verbundene Gewichtsverlust bei allen malignen Erkrankungen die Ursache für eine Verkürzung der Lebenszeit (Fein et al., 1985; Coia und Sauter, 1994; Andreyev et al., 1998). Die Erhaltung der Nahrungspassage, bzw. Fortführung der Ernährung kann in den meisten Fällen durch Anlage einer PEG-Sonde, Lasertherapie oder Implantation eines selbstexpandierenden Metallstents erreicht werden. Regelmäßiges Einsetzen von Lasertherapie kann den körperlichen Zustand der Patienten und das Überleben verbessern (Stange et al., 1989). Dennoch kann dieses Ziel nicht bei allen Patienten erreicht werden.

So ist beispielsweise ein immer wieder kontrovers diskutiertes Thema als Alternative zum Stenting die interstitielle Brachytherapie einzusetzen. Hier konnte mittlerweile in einer randomisierten Studie bezüglich Lebensqualität und Dysphagiescore nach 30 Tagen bei sogar reduzierter Komplikationsrate ein Vorteil für die Brachytherapie gesehen werden. Kritisch bleibt anzumerken, dass jedoch hier Langzeitdaten fehlen und die Patienten sicherlich nach Brachytherapie irgendwann progrediente Dysphagie zeigen werden. Trotzdem ergibt sich damit die Option eines sequentiellen Vorgehens.

Bei unserem Patientenkollektiv überlebte die Gruppe an Patienten deutlich länger, die eine PEG-Anlage erhalten hatten, welches die These stützt, dass endoskopische Reintervention mit Behebung der Dysphagie und adäquater Ernährung eine *conditio sine qua non* für die Verlängerung der Überlebenszeit sein kann. Zudem können dadurch das Auftreten von lebensbedrohenden Komplikationen, wie z.B. Aspiration, verhindert werden.

Die zum Zeitpunkt unserer Arbeit noch teils etwas unklaren Kriterien, was die Evidenz und Datenlage zur Indikation einer Stenteinlage betrifft, wurden kürzlich in einer Evidenz basierten Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie zusammengefasst (Sharma et al., 2010). Dabei wird der Rolle von Stents auch unter Kostengesichtspunkten und Risiken für den Patienten dezidiert und zunehmend differenziert dargestellt, und es wurde ein System vorgestellt was diese Punkte zusammenfasst (GRADE System).

Zusammenfassend empfehlen wir eine frühe und konsequente endoskopische Interventionstherapie von stentassoziierten Komplikationen bei Patienten, da es die Lebensqualität von Patienten im palliativen Stadium des Ösophaguskarzinoms verbessern kann.

5. Zusammenfassung

Die Implantation eines selbst-expandierenden Metallstents gilt als sichere und effektive Behandlung bei Patienten mit maligner Ösophagusstenose. Dennoch sind das weitere Procedere und der mögliche Benefit einer Reintervention bei Patienten mit wiederkehrender Dysphagie oder aufgetretenen Spätkomplikationen noch unklar. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv von 133 Patienten mit maligner Ösophagusstenose klinische Daten erhoben, bei denen im Zeitraum von November 1993 bis Januar 2001 insgesamt 164 Metallstents implantiert worden waren.

Bei 89 Patienten konnte der Verlauf bis zu ihrem Tode dokumentiert werden. Alle tumor- bzw. stentassoziierten Komplikationen und deren jeweilige Reintervention wurden erfasst und ausgewertet. Insgesamt traten in 53.4% der Fälle (71 von 133 Patienten) Spätkomplikationen auf. Bei 34 Patienten (25.6%) konnte sogar mehr als eine Spätkomplikation dokumentiert werden. Wiederkehrende Dysphagie aufgrund von Tumoreinwuchs (22%), Tumorüberwuchs (15%), Bolus (21%), Stentdislokation (9%) und Entwicklung einer ösophagotrachealen Fistel (9%) konnte erfolgreich durch Dilatation (24%), Einlage eines zweiten/dritten Stents (27%), Lasertherapie (16%) und/oder Anlage einer PEG (19%) behandelt werden. Die Patientengruppe, die sich aufgrund einer/mehrerer Spätkomplikationen einer endoskopischen Reintervention unterziehen musste, zeigte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (222 ± 26 Tage) im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Reintervention (86 ± 14 Tage, $p < 0.0001$). Zusammenfassend treten Spätkomplikationen und erneute Dysphagie nach Stentimplantation häufig auf, können aber in den meisten Fällen durch eine geeignete endoskopische Reintervention erfolgreich behandelt werden. Zusätzlich ist eine Verlängerung der Überlebenszeit nach endoskopischer Reintervention möglich, regelmäßige endoskopische Kontrollen bei Patienten nach Stentimplantationen vorausgesetzt.

6. Literaturverzeichnis

Ahsan H, Neugut A

Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma
Ann Intern Med 1998; 128: 114-7

Anderson LL, Lad TE

Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus
Cancer 1982; 50: 1587

Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D

Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?
Eur J Cancer 1998; 34: 503-09

Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft

Leitlinien zur Therapie des Ösophaguskarzinoms
Onkologie 1996; 1/96, 513-5

Atkinson M, Ferguson R

Fibre-optic endoscopic palliative intubation of inoperable oesophagogastric neoplasms
Br Med J 1997; 1: 266-7

Avisar E, Luketich J

Adenocarcinoma in a mid-esophageal diverticulum
Ann Thorac Surg 2000; 69: 288-9

Barbier P, Joss R, Scheurer U, Aeberhard P

Das Ösophaguskarzinom heute
Teil I Schweiz Med Wschr 1982; 112: 1026-32

Bartelsmann JF, Bruno MJ, Jensema AJ, Haringsma J, Reeders JW, Tytgat GN

Palliation of patients with esophagogastric neoplasia by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: experiences in 153 patients
Gastrointest Endosc 2000; 51:134-8

Baron TH

Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract
N Engl J Med 2001; 344(22): 1681-7

Braun J, Renz-Polster H (Hrsg)

Basislehrbuch Innere Medizin, 2. korrigierte Auflage,
Urban-Fischer Verlag München-Jena 2001

Bethge N, Knyrim K, Wagner HJ, Strack E, Pausch J, Kleist D

Self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal obstruction: A pilot study of eight patients
Endoscopy 1992; 24(5): 411-5

Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Nimish V

A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy
Gastrointestinal Endosc 1996; 44(3): 283-6

Binkert CA, Peterson BD

Two fatal complications after parallel tracheal-esophageal stenting
Cardiovasc Intervent Radiol 2002; 25: 144-7

Blot WJ, McLaughlin JK

The changing epidemiology of esophageal cancer
Semin Oncol 1999; 26: 2-8

Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia G

Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe
International Journal of Cancer 2007; 122(5): 1118-1129

Bourke MJ, Hope RL, Chu G, Gillespie PE, Bull C, O'Rourke I, Williams SJ

Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death
Gastrointestinal endoscopy 1996; 43(1): 29-32

Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L

A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery(CR-S) versus surgery alone(S) for localized resectable cancer of the esophagus
Prog Proc am Soc Clin Oncol 2002; 21:130a.abstract

Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schwartz A, Dosemeci M, Pottern L, Fraumeni FJ

Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors
Am J Epidemiol 2001; 153: 114-22

Celestin LR

Permanent intubation in inoperative cancer of the esophagus and cardia
Ann R Coll Surg Engl 1959; 25: 165-70

Chen LQ, Hu CY, Ghadirian P, Duranceau A

Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy- An overview
Dis Esophagus 1999; 12 (3): 161-167

Christein JD, Hollinger EF, Milikan KW

Prognostic factors associated with resectable carcinoma of the esophagus
AM Surg 2002; 68: 258-62

Chow WH, Blot WJ, Vaughn TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, Dubrow R, Schoenberg JB, Mayne ST, Farrow DC, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Niwa S, Fraumeni JF, Jr

Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia
J Natl Cancer Inst 1998; 90: 150-5

Coggon D, Inskip H

Is there an epidemic of cancer?
BMJ 1994; 308: 705-708

Coia LR, Sauter ER

Esophageal cancer
Curr Probl Cancer 1994; 18: 189-247

Collard JM, Otte JB, Fiasse R, Laterre PF, De Kock M, Longueville J, Glineur D, Romagnoli R, Reynaert M, Kestens PJ

Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer
Ann Surg 2001; 234: 25-32

Conio M, Caroli-Bosc M, Maes B, Pugliese V, Demarquary JF, Dumas R, Bellon S, Delmon J

Early migration of a covered self-expanding metal stents corrected by implantation of a second stent
AmJ Gastroenterol 1996; 53: 2212-4

Costamagna G, Marchese M, Lacopini F

Self-expanding stents in oesophageal cancer
Europ J Gastroenterol u. Hepatol 2006; 18: 1177-1180

Cook TA, Dehn TC

Use of covered expendable metal stents in the treatment of oesophageal carcinoma and tracheo-oesophageal fistula
Br J Surg 1996; 83: 1417-8

Cusumano A, Ruol A, Segalin A, Noderto L, Baessato M, Tiso E, Peracchia A

Push-through intubation: Effective palliation in 409 patients with cancer of the esophagus and the cardia

Ann Thorac Surg 1992; 53(6): 1010-4

Cwikiel M, Cwikiel W, Albertsson M

Palliation of dysphagia in patients with malignant esophageal strictures. Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment

Acta Oncol 1996; 35: 75-9

Daly JM, Karnell LH, Menck HR

National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma

Cancer 1996; 78: 1820-8

Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM

Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study

J Am Coll Surg. 2000 May; 190(5): 562-572

De Palma GD, Iovino P, Catanzano C

Distally migrated esophageal self-expanding metal stents: wait and see or remove?

Gastrointest Endosc 2001; 53: 98-8

Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr

Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States

Cancer 1998; 83 (10): 2049-53

Diehl LF

Radiation and chemotherapy in treatment of esophageal cancer

Gastroenterol Clin North Am 1991; 20: 765-74

Dirks K, Schulz T, Schellmann B, Stolte M, Lutz H

Fatal Hemorrhage following perforation of the aorta by a barb of the Gianturco-Rosch esophageal stent

Z Gastroenterol 2002; 40: 81-84

Dittler HJ

Präoperatives Staging beim Ösophaguskarzinom

Chirurgische Gastroenterologie 1992; 8: 224-8

Dua KS

Stents for palliating malignant dysphagia and fistula: is the paradigm shifting?

Gastrointest. Endoscopy 2007; 65: 77-81

Dwenger A, Otto F, Engelhardt R

In: Kapitel Ösophaguskarzinom, Das Rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie, 3. überarbeitete Ausgabe, Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann (Hrsg.), ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig, Jehle Rehm GmbH, Landsberg/Lech 2006

Earlham R, Cunha-Melo JR

Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: II. A critical Review of Surgery

Br J Surg 1980; 67: 381-90

Eastern Cooperative Oncology Group

<http://ecog.dfci.harvard.edu/> (Tag des Zugriffs: 01.04.2010)

Ell C, Hochberger J, May A, Fleig WE, Hahn EG

Coated and uncoated self-expanding metal stents in the palliation of malignant stenosis in the upper GI-tract: preliminary clinical experiences with Wallstents

Am J Gastroenterol 1994; 89: 1496-1500

Ell C, May A

Self-expanding metal stents for palliation of stenosing tumors of the esophagus and cardia: a critical review

Endoscopy 1997; 29: 392-8

Elphick DA, Smith BA, Bagshaw J, Riley SA

Self expanding metal stents for palliation of malignant dysphagia: outcome analysis in 100 consecutive patients

Dis Esophagus 2005; 18: 93-95

Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP

Chemotherapy in esophageal cancer

Semin Oncol 1999; 26 Suppl 15: 12-20

Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, Ryan DP, Kim H, Earle CC, Vincitore MM

Phase II trial of CPT-11 in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and stomach

Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 315a.abstract

Enzinger PC, Mayer RJ

Esophageal Cancer

N Eng J Med, 2003; 349(23): 2241-52

Farrow Dc, Vaughn TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, Mayne ST, Schoenberg JB

Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonist, and risk of esophageal and gastric cancer

Cancer Causes Control 2000; 11: 231-8

Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF

Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: prognostic factors and results of therapy

Cancer 1985; 56: 2512-8

Fleischer DE

Endoscopic treatment of upper gastrointestinal tumors

In Jensen DM, Brunetaud JM eds. Medical laser endoscopy 1990; Dordrecht:Klüwer, 149-162

Fleischer DE, Bull- Henry K

A new coated self-expanding metal stent for malignant esophageal strictures

Gastrointest Endosc 1992; 38(4): 494-6

Freitag L, Tekolf E, Steveling H, Donovan TJ, Stamatis G

Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting

Chest 1996; 110: 1155-60

Frimberger E

Expanding spiral: a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant oesophageal stenosis

Endoscopy 1983; 15: 213-4

Garidou A, Tzonou A, Lipworth L, Signorello LB, Kalapothaki V, Trichopoulos D

Life-style factors and medical condition in relation to esophageal cancer by histologic type in a low-risk population

Int J Cancer 1996; 68: 295-9

Gaspar LE, Nag S, Herskovic A

American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer

International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1997; 41(1): 29-32

Ghavamzadeh A, Moussavi A, Jahani M, Rastgarpanah M, Iravani M

Esophageal Cancer in Iran

Semin Oncol 2001; 28: 153-7

Greene FL, Page DI, Fleming ID

AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York
Springer-Verlag 2002

Grund KE, Storek D, Becker HD

Highly flexible self-expanding meshed metal stents for palliation of malignant esophagogastric obstruction
Endoscopy 1995; 27: 486-94

Guo Q, Guo S, Wang Z

A type of esophageal stent coating composed of one 5-Fluorouracil-containing EVA Layer and one drug-free protective layer: in vitro release, permeation and mechanical properties
J Control Release 2007; 118: 318-24

Häring R, Zilch H (Hrsg.)

Lehrbuch der Chirurgie mit Repetitorium
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, 1992

Harter KW

Esophageal cancer: Management with radiation
In: Ahlgren J, Macdonald J eds. Gastrointestinal oncology 1992; 123-34, JB Lippincott, Philadelphia

Heier SK, Rothmann K, Heier LM, Rosenthal WS

Photodynamic therapy for obstruction esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy
Gastroenterology 1995; 109(1): 63-72

Herold, G (Hrsg.)

Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung
By Gerd Herold, Köln 2007

Hirata N, Kawamoto H, Ueyama T, Masuda K, Utsunomiya T, Kuwano H

Using endosonography to assess the effects of neoadjuvant therapy in patients with advanced esophageal cancer
American Journal of Roentgenology, 1997; 169(2): 485-91

Hills KS, Chopra KB, Pal A, Westaby D

Selfexpanding metal oesophageal endoprotheses, covered and uncovered: a review of 30 cases
Eur J Gastroenterol 1998; 10: 371-4

Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom, WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, van Lanschot JJ, Wijnremann HK, Mulder CJ, Reinders JG, Boot H, Aleman BM, Kipers EJ, Siersema PD

Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from esophageal cancer: multicentre randomised trial
Lancet 2004; 364: 1497-1504

Homs MY, Siersema PD

Stents in the GI-tract
Expert Rev Med Devices 2007; 4(5): 741-52

Homs MY, Siersema PD

Self-expanding metal stents or conventional protheses for palliation of dysphagia?
Endoscopy 2001; 33: 466-467

Höpker WW

Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms
In: Langhans, P.; Schreiber, HB.; Häring R; Reding R; Siewert JR.; Bunte H. (Hrsg.): Aktuelle Therapie des Ösophaguskarzinoms. Springer-Verlag, Berlin, (1990), 66

Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, Rehders A, Scheunemann P, Niendorf A, Knoefel WT, Izbicki JR

Esophageal Cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance
J Clin Oncol 2001; 19: 1970-5

Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM

Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus

N Engl J Med 2002; 347: 1662-9

Iyer RB, Silverman PM, Tamm EP, Dunnington JS, DuBrow CA

Diagnosis, Staging and Following-Up of esophageal cancer
American Journal Radiolo 2003; 181: 785-93

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murra T, Xu J, Smigal C, Thun MJ

Cancer statistics 2006

CA Cancer J Clin.2006 March; 4(2): 123-132

Johnson E, Enden T, Noreng HJ, Holck-Steen A, Gjerlaug BE, Morken T, Johannessen HO, Drolsum A

Survival and complications after insertion of-self-expandable metal stents for malignant oesophageal stenosis

Scandinavian Journal of Gastroenterology 2006; 41: 252- 256

Kaplan EI, Meier P

Non-parametric observation from incomplete observations

J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-81

Karnofsky DA, Burchenal JH

The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer

In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents

Columbia Univ Press, 1949: 196.

Katlik MR, Wilkins EW, Grillo HC

Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts General Hospital

J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 929-938

Kinsman KJ, De Gregorio BT, Katon D, Morrison K, Saxon RR, Keller FS, Rosch J

Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy

Gastrointest Endosc 1996; 43: 196-203

Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ

Metallic self-expanding stent application in the upper gastrointestinal tract: Caveats and concerns

Gastrointest Endosc 1992; 38: 1-6

Kozarek RA, Ball TJ, Brandabur JJ, Patterson DJ, Low D, Hilla L, Raltz S

Expandable versus conventional esophageal prostheses: easier insertion may not preclude subsequent stent-related problems

Gastrointest Endosc 1996; 43: 204-8

Kozarek RA

Complications and lessons learned from 10 years of expandable gastrointestinal prostheses

Dig Dis 1999; 17:14-22

Knyrim K, Wagner J, Bethge N, Keymling M, Vakil N

A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer

N Engl J.Med 1993; 329: 1302-7

Kremer K, Lierse W, Pitzer W, Schreiber HW, Weller S

Chirurgische Operationslehre; Bd 3 Ösophagus, Magen, Duodenum
Georg Thieme- Verlag, Stuttgart 1987

Laasch HU, Mariot A, Wilbraham L, Tunnah S, England RE, Martin DF

Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux
Radiology 2002; 225: 359-65

Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O

Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma
N Engl J Med 1999; 340:825-31

Lagergren J, Bergström R, Adami HO, Nyren O

Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma
Ann Intern Med 2000; 133: 165-75

Lagergren J, Bergström R, Nyren O

No relation between body-mass and gastroesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study
GUT 2000; 47: 26-9

Lambert R

Cancer in the esophagus: Principles of laser treatment
In: Jensen DM, Bruntaud JM eds. Medical laser endoscopy,
Dordrecht: Kluwer 1990, 162-7

Larsson LG, Sandstrom A, Westling P

Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden
Cancer Res 1975; 35: 3308-16

Leclaire S, Di Fiore F, Antonietti, Ben Soussan E, Hellot MF, Grigioni S, Dechelotte P, Lerebours E, Michel P, Ducrotte P

Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stents insertion in patients with inoperable esophageal cancer
Gastrointest Endosc 2006; 64(4): 479-84

Lee SH.

The role of oesophageal stenting in the non-surgical management of oesophageal strictures
Br j Radiol 1998; 74: 891-900

Lightdale CJ

Self-expanding metal stents for esophageal and gastric cancer. A New opening
Gastrointest Endosc 1992; 38: 86-8

Lopes TL, Eloubeidi MA

A pilot study of fully covered self-expandable metal stents prior to neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer
Dis Esophagus 2009; 23(4): 309-15

Ludwig D, Dehne A, Burmester E, Wiedemann GJ, Stange EF

Treatment of unresectable carcinoma of the esophagus or the gastroesophageal junction by mesh stents with or without radiochemotherapy
Int J Oncol 1998; 13: 583-8

Maier A, Pinter H, Friehs GB, Renner H, Smolle-Juttner FM

Self-expandable coated stent after intraluminal treatment of esophageal cancer: a risky procedure?
Ann Thorac Surg 1999; 67: 781-4

Marriette C, Maurel A, Fabre S, Balon JM, Triboulet JP

Facteurs pronostiques préopératoires des cancers épidermoïdes de l'œsophage thoracique
Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 568-72

Mayer M, Strosche H, Schlenkhoff D

Endoskopische Implantation von Überbrückungstuben beim inoperablen Ösophagus- bzw. Kardiamalignom als palliative Maßnahme der ersten Wahl
Med Welt 1986; 37: 534-6

Mayoral W, Fleischer DE

The Esophacoil stent for malignant esophageal obstruction
Gastrointest Endosc Clin N Am 1999; 9(3): 423-430

McLoughlin MT, Byrne MF

Endoscopic stenting: where are we now and where can we go?
World J Gastroenterol. 2008; 14: 3798-803

McManus K, Khan I, McGuigan J

Self-expanding oesophageal stents: strategies for re-intervention
Endoscopy 2001; 33: 601-04

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group

Surgical resection with or without postoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial
Lancet 2002; 359: 1727-33

Nathwani RA, Kowalski T

Endoscopic stenting of esophageal cancer: the clinical impact
Curr Opin Gastroenterol 2007; 23: 535-8

Negri E

Smoking and cancer of the oesophagus tobacco and public health: science and policy
In: Boyle P, Gray N, et al.: eds. Oxford: Oxford University Press 2004; 383-96

Neuhaus H, Hoffmann W, Dittler HJ, Niedermeyer HP, Classen M

Implantation of Self-expanding esophageal stent for palliation of malignant dysphagia
Endoscopy 1992; 24: 405-10

Nilsson M, Lundegardh G, Carling L, Ye W, Lagergren J

Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association?
Scand J Gastroenterol 2002; 37: 626-30

Nomori H, Horio H, Imazu Y, Suemasu K

Double stenting for esophageal and tracheobronchial stenosis
Ann Thorac Surg 2000; 70: 1803-07

Ockenga J, Vaentini L

Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer
Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2005; 22(7): 583-94

Oliver SE, Robertson CS, Logan RF, Sokal M, Pearson JC, Atkinson M

What does radiotherapy add to survival over endoscopic intubation alone in inoperable squamous cell esophageal cancer?
Gut 1990; 31(7): 750-2

Ovesen L, Jannibal J, Mortensen EL

The interrelationship of weight loss, dietary intake and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast and ovary
Nutr Cancer 1993; 19: 159-67

Papachirstou GI, Baron TH

Use of Stents in Benign and Malignant Esophageal Disease
Rev Gastroenterol Disord 2007; 7(2): 74-88

Parkin DM, Bray F, Ferlay, J, Pisani P

Global cancer statistics

CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108

Payne JJ, Spiller RC, Misiewicz JJ, Silk DBA

Use of ethanol-induced tumor necrosis to palliative dysphagia in patients with esophagogastric cancer

Gastrointest Endosc 1990; 36: 43-6

Percy C , van Holten V , Muir C

ICD-O International Classification of Diseases for Oncology

WHO, Genf 1990

Pichlmaier HJ, Müller M, Neumann G

Ösophagus- und Cardiakarzinom

Deutsches Ärzteblatt 1984; 33: 81

Pokieser P, Menarsadeghi M, Danzer M, Prokesch R, Partik B, Wenzl E

Staging of carcinomas of the upper gastrointestinal tract. Their current status of diagnostic imaging

Radiologie 1999; 39(7): 555-61

Porschen R, Wienbeck M

Ösophaguskarzinom. Gibt es therapeutische und diagnostische Fortschritte?

Z Allg Med 1986; 62: 798-804

Preiß J, Dornoff W, Hagmann F, Schmieder A

Onkologie 1996: Empfehlung zur Therapie

Onkologische Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel e.V. 1996

Raijman I, Walden D, Kortan P, Haber GB, Fuchs E, Siemens M, Kandel G, Marcon NE

Expandable esophageal stents. Initial experience with a new nitinol stent

Gastrointest Endosc 1994; 40: 614-21

Raijman I, Siddique I, Ajani J, Lynch P

Does chemoradiation therapy increase the incidence of complications with self-expanding coated stents in the management of malignant esophageal strictures?

Am J Gastroenterol 1997; 92: 2192-6

Raijman 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; 48: 172-9

Remmele W (Hrsg.)

Pathologie; Bd 2 Verdauungstrakt

Springer-Verlag, Berlin, 1996

Riccardi D, Allen K

Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer

Cancer Control 1999; 6: 64-72

Rjes LAG, Eisner MP, Kosary C

SEER cancer statistics review, 1973-1999.

Bethesda, Md.: National Cancer Institut, 2002

http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/esoph.pdf (Tag des Zugriffs 29.04.2009)**Robert Koch –Institut :**

Krebs in Deutschland 2003-2004, Häufigkeiten und Trends.

Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

6.überarbeitete Auflage, 2008

Rogers EL, Goldkind L, Goldkind SF

Increasing frequency of esophageal cancer among black male veterans
Cancer 1982; 49(3): 610-617

Romeo Y, Cameron AJ, Schaid DJ

Barrets esophagus: prevalence in symptomatic relatives
Am J Gastroenterol 2002; 97: 1127-32

Ross WA, Alkassab F, Lynch PM, Ayers GD, Ajani J, Lee JH, Bismar M

Envolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistula
Gastrointest. Endoscopy 2007; 65: 70-76

Ruf G, Farthmann EH, Engelhardt R, Frommhold H, Henke M, Schaefer HE

Empfehlung zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms
Tumorzentrum Freiburg am Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität, 1. Auflage, Juni 2001

Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T, Nitta N, Murata K, Fujiyama Y

Usefulness of biodegradable stents constructed of poly -l-lactic acid filaments in patients with benign esophageal stenosis

World J Gastroenterol 2007; 13: 3977-80

Sander R, Poesl H

Cancer of the esophagus. Palliation: Laser treatment and combined procedures
Endoscopy 1993; 25: 679-82

Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Jofsson S

The risk of esophageal cancer in patients with achalasia: a population-based study
JAMA 1995; 274: 1359-62

Saranovic DJ, Djuric-Stefanovic A, Ivanovic A

Fluoroscopically guided insertion of self-expandable metal esophageal stents for palliative treatment of patients with malignant stenosis of esophagus and cardia: Comparison of uncovered and covered stent-types

Dis Esophagus 2005; 18: 230-8

Schassmann A

Esophageal carcinoma: accurate staging thanks to modern diagnostic methods open up new therapeutic strategies

Schweiz Med Wochenschr 1999; 129(34): 1207-10

Schiebler, Schmidt

Anatomie, 8. Auflage
Springer-Verlag 2003

Schrump DS, Altorki NK, Forastiere AA, Minsky BD

Chapter 33: Cancers of the Gastrointestinal Tract, 33.2: Cancer of the Esophagus Principles and Practice of Oncology, 6th Edition

Published by Lippincott Williams and Wilkins, Copyright 2001

Shaheen N, Ransohoff DF

Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus and esophageal cancer: scientific review
JAMA 2002; 287:1972-81

Sharma P, Kozarek R

Role of esophageal stents in benign and malignant diseases
Am J Gastroenterol 2010; 105: 258-273

Shim CS, Cho YD, Moon JH, Kim JO, Cho JY, Kim YS, Lee JS, Lee MS

Fixation of a modified covered esophageal stent: its clinical usefulness for preventing stent migration
Endoscopy 2001; 33: 843-8

Shimi SM

Self-expanding metallic stents in the management of advanced esophageal cancer: a review
Semin Laparosc 2000; 7: 9-21

Shin JH, Song HY, Kim JH, Kim SB, Lee GH, Park SI, Han YM, Kang W

Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiotherapy in patients with esophageal carcinoma
J Vasc Interv Radiol 2005; 16: 67-74

Siewert JR, Stein HJ

Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extent of resection
Dis Esoph 1996; 9: 173-182

Siewert JR, Stein HJ, Senderl A

Chirurgische Relevanz präoperativer Diagnostik bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts – Entscheidungswege beim Ösophagus-, Magen-, Colon-, und Rectumkarzinom
Chirurg 1997; 68(4): 317-24

Siersema PD, Tan TG, Sutorius FF, Dees J, Van Blankenstein M

Massive hemorrhage caused by a perforating Gianturco-Z stent resulting in an aorto-esophageal fistula
Endoscopy 1997; 29: 416-20

Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, Van Blankenstein M

Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study
Gastrointest Endosc 1998; 47: 113-20

Siersema PD, Schrauwen SL, van Blankenstein M, Steyerberg EW, van der Gasst A, Tilanus HW, Dees J

Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. Self Expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer
Gastrointest Endosc 2001; 54: 579-586

Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, van Tilburg AJ, Bac DJ, Homs MY, Kuipers EJ

A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study
Gastrointest Endosc 2001; 54: 145-53

Siersema PD

New developments in palliative therapy
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 959-78

Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U

Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1.000 consecutive resections at a single center in the Western world
Ann Surg 2001; 234: 360-7

Song HY, Choi KC, Kwon HC, Yang DH, Cho BH, Lee ST

Esophageal strictures: Treatment with a new design of modified gianturco stent. Work in progress
Radiology 1992; 184(3): 729-34

Sons HY, Borchard F

Esophageal Cancer: autopsy findings in 171 cases.
Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 983

Sons HY, Borchard F

Cancer of the distal esophagus and cardia. Incidence, tumorous infiltration and metastatic spread
Ann Surg 1986; 203: 188-195

Souquet JC, Napoleon B, Pujol B, Kervien O, Ponchon T, Descos F, Lambert R

Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of esophageal cancer
Endoscopy 1994; 26(9): 764-6

Stahl M, Wilke H

Ösophaguskarzinom. In: Seeber, S: Schütte, J (Hrsg.): Therapiekonzepte Onkologie, Springer-Verlag, Berlin 1993; 500-511

Stahl M, Wilke H, Eigler FW, Budach V

Kapitel Ösophaguskarzinom In: Kompendium Internistische Onkologie , Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.); 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 2002

Stange EF, Dylla J, Fleig WE

Laser treatment of upper gastrointestinal carcinomas: Determinants of survival
Endoscopy 1989; 21: 254-7

Stange EF, Dylla J, Fleig WE

Laser treatment of upper gastrointestinal tract carcinoma: determinants of survival
Endoscopy 1989; 21: 254-7

Statistisches Bundesamt Gesundheitswesen

Sterbefälle in Deutschland ab 1998-2007
Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2008

Stein HJ, Siewert JR

Barrett-Ösophagus-was ist gesichert?
Chirurgische Gastroenterologie 1992; 8: 200-205

Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A

Fractionated high dose intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer
International Journal of radiation Oncology, Biology, Physics 1998; 40(2): 447-53

Swanson SJ, Batriel HF, Bueno R

Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrostomy for esophageal cancer
Ann Thorac Surg 2001; 72: 1918-25

Takemoto T, Ito T, Aibe T, Okita K

Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Esophageal Carcinoma with particular regard to Staging it for Operability
Endoscopy 1986; 18: 22-5

Tavani A, Negri E, Franceschi S, LaVeccia C

Risk factors for oesophageal cancer in lifelong non-smokers
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3 : 387-392

Union for International Cancer Control

TNM Classification of Malignant Tumors: Oesophagus including Oesophagogastric Junction
6th Edition, 2002; 62-65

Union for International Cancer Control

TNM Classification of Malignant Tumors: Oesophagus including Oesophagogastric Junction
7th Edition, 2010; 66-70

Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannetoni M, Forastiere A, Strawderman M

Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma
J Clin Oncol 2001; 19: 305-13

Vakil N, Betghe N

Metal Stents for Malignant Esophageal Obstruction
Am J o Gastroenterol 1996; 91(12): 2471-6

Vakil N, Morris AI, Marcon N, Segalin A, Percchia A, Bethge N, Zuccaro G, Bosco JJ, Jones WF

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; 96: 1791-6

Van Heel NC, Haringsma J, Spaander MC, Bruno MJ, Kuipers EJ

Esophageal stents for the relief of malignant dysphagia due to extrinsic compression
Endoscopy 2010; 42(7): 536-40

Vaughn TL, Farrow DC, Hansten PD

Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7: 749-56

Veccia CL, Liati P, Decarli A, Negrello I, Franceschi S

Tar Yields of cigarettes and the risk of oesophageal cancer
International Journal of Cancer 1986; 38: 381-385

Vigneswaran WT, Trastek VF, Pairolero PC, Descamps C, Daly RC, Allen MC

Extended esophagectomy in the management of carcinoma of the upper thoracic esophagus
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1993; 107(3): 901-7

Wang MQ, Sze DY, Wang ZP, Wang ZQ, Gao Ya, Dake MD

Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas
J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 465-74

Weiser HF, Lange R, Feussner H

How can we diagnose the early stage of esophageal cancer?
Endoscopy 1986; 18: 2-10

Weitensfelder W, Redtenbacher M, Haiderer O, Weitensfelder B

Prognostisch ungünstige Faktoren beim Ösophaguskarzinom I. Die Bedeutung anamnestischer Angaben
Chirurg 1984; 55: 600-04

Weitensfelder W, Redtenbacher M, Haiderer O, Weitensfelder B

Prognostisch ungünstige Faktoren beim Ösophaguskarzinom.III. Operative Therapie des Ösophaguskarzinoms.Einfluss präoperativer Maßnahmen auf die Prognose bei kurativer Resektion
Chirurg 1985; 56: 161-5

Wu AH, Wan P, Bernstein L

A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body-size and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus (USA)
Cancer Causes Control 2001;12: 721-32

WU WC, Katon RM, Saxon RR, Barton RE, Uchida BT, Keller FS, Rosch J

Silicone covered self-expanding metallic stents for the palliation of malignant esophageal obstruction esophagorespiratory fistula: Experience in 32 patients and a review of the literature
Gastrointest Endosc 1994; 40(1):22-33

Xinopoulos D, Dimitroulouloulos D, Moschandrea I, Skordilis P, Bazinis A, Kontis M

Natural course of inoperable esophageal cancer treated with metallic expandable stents: quality of life and cost-effectiveness analysis
J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 1397-402

Yakami M, Mitsumori M, Sai H, Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura

Development of severe complications caused by stent placement followed by definitive radiation therapy for T4 esophageal cancer
Int J Clin Oncol 2003; 8: 395-8

Yang HS, Zhang LB, Wang TW, Zhao YS, Liu L

Clinical application of metallic stents in treatment of esophageal carcinoma
World J Gastroenterol 2005; 11: 451-3

7. Anhänge

7.1 Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

Abb,	Abbildung
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
d/die	Tag
et al.	et altera
g	Gramm
ggfs.	gegebenenfalls
kg	Kilogramm
mm	Millimeter
min	Minuten
Pat.	Patient
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
s.	siehe
Tab.	Tabelle
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Anatomische Einteilung der Ösophagusdrittel
(Schiebler, Schmidt ;Anatomie, 8.Auflage
Springer-Verlag 2003)
- Abb. 2: Schematische Einteilung der gastroösophagealen
Übergangskarzinome nach Siewert
(entnommen aus: Inaunen R, Ruhstaller T
Magen- und gastroösophageales Übergangskarzinom
Onkologie 2009; I: 8-13)
- Abb. 3: zwei unterschiedliche Stenttypen
A= Wallstent® Flamingo B= Ultraflex® Stent
(Entnommen aus :gut.bmj.com/content/52/7/922/F1.large.jpg
Datum des Zugriffs 23.04.2009)
- Abb. 4: Tumoreinwuchs
- Abb. 5: Stentdislokation in den Magen
- Abb. 6: Gastroösophageale Fistel
- Abb. 7: Überlebensanalyse der Patienten mit und ohne endoskopische
Reintervention nach Stentimplantation anhand der Kaplan-Meyer
Kurve

Alle endoskopischen Bilder sind in der gastroenterologischen Klinik der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck erstellt worden.

7.3. Tabellenverzeichnis

Tab.1:	TNM-Stadium des Ösophaguskarzioms (Klassifikation der UICC 2002 und ergänzende Veränderungen zu 2010)
Tab.2:	Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (UICC 2002 und ergänzende Veränderungen zu 2010)
Tab.3:	Karnofsky-Index und ECOG-Leistungsstatus
Tab.4:	Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms anhand der Richtlinien des American Joint Committee on Cancer 2002
Tab.5:	Risikofaktoren in Bezug auf Nikotin,-und/oder Alkoholabusus im untersuchten Patientenkollektiv
Tab.6:	Karnofsky-Index bzw. ECOG-Leistungsstatus des Patientenkollektivs
Tab.7:	Spätkomplikationen > 4 Wochen nach Stentimplantation
Tab.8:	Endoskopische Reintervention der Spätkomplikationen
Tab.9:	Patientencharakteristika mit und ohne endoskopischer Reintervention
Tab.10:	Vergleich der Überlebenszeit der Komplikationsgruppe vs keine Komplikationsgruppe

7.4 Erhebungsbogen zur Dokumentation des allgemeinen Krankheitsverlaufes sowie den möglichen Komplikationen- Patientendaten

Datum: _____

Patnr.: _____

Patientendaten:

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: weiblich / männlich

Anamnestiche Daten:

Alkoholabusus: ja/ nein
Wenn ja, wieviel _____ l / Tag ?

Bier	ja/ nein	wie viel	_____ l / Tag?
Wein	ja / nein	wie viel	_____ l / Tag?
Harte Getränke	ja/ nein	wie viel	_____ l / Tag?
Wieviel Jahre?	_____		

Nikotinabusus ja / nein
Wenn ja, wieviel _____ / Tag ?
Wieviel Jahre ? _____
Wieviel _____ Packs/ Tag

Andere Risikofaktoren ? ja / nein
Wenn ja, welche:

Refluxösophagitis	_____ Grades	ja / nein
Achalasie		ja / nein
Plummer-Vinson-Syndrom		ja / nein
Z.n. Laugenverätzung		ja / nein
Divertikel		ja / nein
Sklerodermie		ja / nein

Symptome:

1. Dysphagie vor/ nach der Therapie

Grad 0- keine Dysphagie, jegliche Nahrungsaufnahme problemlos möglich
Grad 1 – Dysphagie für feste Speisen, d.h. es können noch feste Speisen zu sich genommen werden, allerdings bestehen dabei Schluckbeschwerden
Grad 2 – Dysphagie für flüssige Speisen, d.h. schon flüssige Nahrung bereitet Beschwerden
Grad 3 – komplette Dysphagie, keine orale Nahrungsaufnahme mehr möglich

Dysphagiegrad : _____ Vor Therapie : _____

-
2. Schmerzen: ja / nein
3. andere klinische Zeichen: ja / nein
 Wenn ja, welche?
- | | |
|--|-----------|
| 2. Hypersalivation | ja / nein |
| 3. Aspiration | ja / nein |
| 4. Sodbrennen | ja / nein |
| 5. Regurgitation von Schleim / Nahrung | ja / nein |
| 6. Andere Symptome: | |
-

4. Verschlechterung des Allgemeinzustandes:

Gewichtsverlust: ja / nein
 Wenn ja: _____ kg in _____ Monaten
 Ausgangsgewicht : _____ kg

5. Allgemeinbefinden nach Karnofsky – Index. _____

Diagnose und Befunde:

Diagnose gestellt am: _____

Gastroskopiebefund : vorhanden / nicht vorhanden

1. Aspekt:	Stenose:	ja / nein
	Tumor	ja / nein
	Erosion	ja / nein
	Ulcus	ja / nein
	Blutung	ja / nein

2. Ausdehnung:

a.) Lokalisation:	oberes Drittel	ja / nein
	mittleres Drittel	ja / nein
	unteres Drittel	ja / nein
	gastroösophagealer Übergang	ja / nein
	Magen / Cardia	ja / nein

b.) Größe: - longitudinale Ausdehnung: von _____ cm . bis _____ cm

transversale Ausdehnung:

$\frac{1}{4}$	der Zirkumferenz	ja / nein
$\frac{1}{2}$	der Zirkumferenz	ja / nein
$\frac{3}{4}$	der Zirkumferenz	ja / nein
	Gesamte Zirkumferenz	ja / nein

Offenes Restlumen:

_____ mm

Passierbar ja / nein

Histologischer Befund: vorhanden / nicht vorhanden
Wenn ja:

Endosonographiebefund: vorhanden / nicht vorhanden
Wenn ja:

TNM- Stadium:

Falls Metastasen vorhanden, wo ?

Lymphogen: _____

Hämatogen: _____

Therapieverfahren:

Operation:	ja / nein	Datum : _____
Chemotherapie	ja / nein	Zeitraum: _____
Radiotherapie:	ja / nein	Zeitraum: _____
Laserung:	ja / nein	Zeitraum: _____
Dilatation:	ja / nein	Zeitraum: _____
Tubuseinlage:	ja / nein	Zeitraum: _____
Sonstiges:	ja / nein	Zeitraum: _____

Stenteinlage:

Datum : _____

Zu welchem Zeitpunkt der Therapie : _____

Stentcharakteristika:

Art des Stents? : _____

Größe des Stents? : _____

Vordilatation notwendig? ja / nein

Wenn ja, welcher Durchmesser der Bougies? _____ mm

Lage des Stents intraösophageal?:

Obere Begrenzung _____ cm

Untere Begrenzung _____ cm

Verlauf der Stenteinlage:

Indikation:

Fortgeschrittenes Tumorstadium: ja/ nein
 Inoperabilität: ja / nein

Aufgrund Tumorausdehnung ja / nein
 Tumorlokalisation: ja / nein

Aufgrund anderer Gründe:
 z.B. Alter: ja / nein
 schlechter AZ: ja / nein

andere Kontraindikationen: _____

Stent bei Anlage durchgängig: ja / nein
 Stent bei Anlage richtig platziert: ja / nein

Stentkontrolle:

Datum: _____

Stent vollständig entfaltet: ja / nein
 Stentlumen durchgängig: ja / nein

Wenn ja, welches Lumen ? _____ mm

Nachdilatation notwendig. ja / nein

Wenn ja, welcher Bougies Durchmesser ? : _____ mm

3. Komplikationen

Traten Frühkomplikationen bei Anlage auf: ja / nein
 Wenn ja, welche: _____

Komplikationen nach Anlage aufgetreten: ja / nein

Wenn ja ,welche : Hängenbleiben von Nahrungsresten.: ja / nein
 Datum: _____

Tumor in Stent eingewachsen: ja / nein
 Datum: _____

Stentkompression durch Tumor: ja / nein
 Datum: _____

Stent disloziert: ja / nein
 Datum: _____

Ösophageale-tracheale Fisteln: ja / nein
 Datum: _____

Dysphagiegrad: _____

Musste Stent wegen Komplikation (en) entfernt / gewechselt werden? ja / nein

Wenn ja, welche Komplikation: _____

Entfernt: ja / nein

Gewechselt: ja / nein

Verbesserung nach der Stenteinlage:

Besserung der Dysphagie: ja / nein
Wenn ja, sofort ja / nein
welcher Dysphagiegrad: _____
Wenn nein, Besserung nach wieviel Tagen: _____
welcher Dysphagiegrad: _____
Gewicht: _____ kg
Gewichtszunahme: ja/ nein
wenn ja _____ kg
wenn nein _____ kg abgenommen
keine Veränderung des Gewichtes ja/nein
In welchem Zeitraum: _____

Allgemeinbefinden nach Karnofsky- Index:

Sonstige Maßnahmen:

Anlegen einer PEG-Sonde: ja / nein
Datum: _____

Im Todesfall

Todesdatum: _____
Todesursache: _____

7.5 Fragebogen an die weiterbehandelnden Hausärzte und Klinikärzte

Sehr geehrte/ r Frau/ Herr Dr.

wie schon telefonisch besprochen, erhebt unsere Klinik eine retrospektive Verlaufskontrolle von Patienten, die in den letzten zehn Jahren in unserem Hause einen Ösophagusstent erhalten haben. Um die Daten vollständig zu erfassen, benötigen wir auch Informationen der Hausärzte. Bitte faxen Sie den Bogen, soweit es für Sie möglich ist, ausgefüllt zurück.

Fehlende Daten:

Patientenname:

Alkoholabusus? _____

Wenn ja, wieviel Liter/die und welcher Alkohol ? _____

Nikotinabusus? _____

Wenn ja, wieviel Zigaretten/die und wieviel packyears? _____

Dysphagiegrad bei Erstdiagnose: _____

Gewichtsverlust? _____

Wenn ja, wieviel Kilogramm ? _____

Diagnose festgestellt am : _____

Gastroskopiebefund: _____

Histologischer Befund: _____

TNM-Stadium: _____

Wenn Metastasen, an welcher Lokalisation? _____

Welche Therapieverfahren gab es und wann? _____

Gab es Komplikationen nach der Stenteinlage, wenn ja welche und wann? _____

Dysphagie gebessert nach Stenteinlage? _____

Mußte Stent entfernt oder neu angelegt werden, wenn ja wann? _____

PEG erhalten, wenn ja wann? _____

Patient verstorben? wenn ja, bitte Sterbedatum und Todesursache: _____

Wir danken Ihnen im Voraus für Ihre Mitarbeit.

Veröffentlichung

Homann N, Noftz MR, Klingenberg-Noftz RD, Ludwig D

Delayed Complications after Placement of Self-Expanding Stents in Malignant Esophageal Obstruction: Treatment Strategies and Survival Rate

Dig Dis Sci 2008; 53:334-40

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. N. Homann für die Überlassung des Themas, seine stets ausdauernde Betreuung und Beistand bei der Ausarbeitung und seine wunderbare Geduld.

Ferner danke ich Frau Priv.-Doz. Dr I. König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/ Campus Lübeck für die Beratung und teilweise Bearbeitung und Auswertung der statistischen Methoden.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die stets an mich geglaubt und mich immer wieder motiviert haben, die Ausarbeitung abzuschließen.