

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. ESTHER ENDLICHER
INNERE MEDIZIN – GASTROENTEROLOGIE

**FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSTIK
IN EINER GASTROENTEROLOGISCHEN SCHWERPUNKTPRAXIS
AM BEISPIEL DER
ÖSOPHAGO-GASTRO-DUODENOSKOPIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sandra Arnold

2020

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. ESTHER ENDLICHER
INNERE MEDIZIN – GASTROENTEROLOGIE

FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSTIK
IN EINER GASTROENTEROLOGISCHEN SCHWERPUNKTPRAXIS
AM BEISPIEL DER
ÖSOPHAGO-GASTRO-DUODENOSKOPIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sandra Arnold

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Esther Endlicher
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Kölbl
Tag der mündlichen Prüfung:	24.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung.....	5
1. Etablierte Vorsorgeprogramme am Beispiel der Vorsorgekoloskopie.....	5
2. Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes, Risikofaktoren und deren potentiell präkanzeröse Läsionen.....	6
2.1. Ösophaguskarzinom.....	6
2.1.1. Adenokarzinom.....	7
2.1.2. Plattenepithelkarzinom.....	7
2.2. Magenkarzinom.....	8
2.2.1. Adenokarzinom des Magens.....	8
2.2.2. MALT-Lymphom.....	9
2.2.3. Gastrointestinaler Stromatumor (GIST).....	9
2.2.4. Neuroendokrine Neoplasie (NEN).....	10
3. Gastroduodenale Ulkuskrankheit.....	10
II. Zielsetzung der Datenanalyse.....	10
III. Patienten und Methoden.....	11
IV. Ergebnisse.....	12
1. Tabellarische Übersicht.....	12
1.1. Bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	12
1.2. Bezogen auf die Patienten mit gewonnenen Biopsien.....	14
2. Auswertung der Befunde/Grafiken zu Altersverteilung und Häufigkeiten.....	16
2.1. Makroskopische Ösophagitis.....	16
2.1.1. Ösophagitis Grad I.....	18
2.1.2. Ösophagitis Grad II.....	19
2.2. Body-Mass-Index und Ösophagitis.....	19
2.3. Barrett-Ösophagus.....	20

2.3.1. Barrett-Ösophagus und BMI.....	21
2.3.2. Short-Barrett-Ösophagus.....	22
2.3.3. Long-Barrett-Ösophagus.....	22
2.3.4. Mikroskopischer (Ultra-Short) Barrett-Ösophagus.....	22
2.4. Helikobacter pylori	23
2.5. Schleimhautatrophie und intestinale Metaplasie des Magens.....	24
2.5.1. Corpus-Atrophie.....	24
2.5.2. Antrum-Atrophie.....	25
2.5.3. Intestinale Metaplasie im Corpus.....	25
2.5.4. Intestinale Metaplasie im Antrum.....	26
2.6. Magencarcinom.....	27
2.7. Ulcus ventriculi	27
2.8. Ulcus duodeni.....	27
2.9. Duodenitis.....	27
V. Diskussion.....	28
VI. Limitationen der Datenerhebung.....	34
VII. Zusammenfassung.....	34
VIII. Literaturverzeichnis.....	38
IX. Lebenslauf.....	43

I. Einleitung

1. Etablierte Vorsorgeprogramme am Beispiel der Vorsorgekoloskopie

Seit Jahren ist ein Screening für das kolorektale Karzinom etabliert. Dem zugrunde liegt die Pathogenese des kolorektalen Karzinoms (KRK). Man geht vom Konzept einer Adenom-Karzinom-Sequenz aus. Initial handelt es sich um Adenome (i.d.R. langsam wachsende Polypen) in welchen im Verlauf dem KRK zugrunde liegende Dysplasien auftreten können (1). Etwa jede achte Krebserkrankung in Deutschland betrifft das Kolon bzw. das Rektum. Im Jahr 2016 erkrankten daran etwa 32.300 Männer und 25.990 Frauen. Die Diagnose Darmkrebs wird damit im Laufe des Lebens bei einem von 17 Männern und einer von 20 Frauen gestellt. 2016 starben 11391 Frauen und 13411 Männer an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms (4).

Im Oktober 2002 war in Deutschland die Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr in das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm aufgenommen worden. Durch die Möglichkeit Darmkrebsvorstufen zu entdecken und zu entfernen hat die Vorsorgekoloskopie das Potenzial nicht nur die Mortalität, sondern auch die Inzidenz von Darmkrebs zu senken. Auf Basis der Daten der epidemiologischen Krebsregister und der Todesursachenstatistik wurde die Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland für den Zeitraum 2003-2012 untersucht. Innerhalb von 10 Jahren nach Einführung der Vorsorgekoloskopie ist in Deutschland, nach zuvor jahrzehntelangem Anstieg, die Darmkrebsinzidenz in den Altersgruppen ab 55 Jahren um 17-26% gesunken (2). Diese positiven Effekte konnten auch im Rahmen internationaler Studien belegt werden. Eine im Jahr 2012 veröffentlichte Studie zeigte beispielsweise, dass durch die Polypektomie im Rahmen der Koloskopie die Mortalität bezogen auf das kolorektale Karzinom um 53% im Vergleich zur Normalbevölkerung gesenkt werden konnte (41).

Die Daten und Ausführungen der vorliegenden Arbeit könnten Hinweise geben, ob auch im Untersuchungsbereich der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) ein Vorsorge-Früherkennungsprogramm sinnvoll sein könnte. Möglicherweise könnten Befunde bei beschwerdefreien Patienten ohne Vorerkrankungen im untersuchten Bereich mittels ÖGD detektiert werden, welche Grundlagen bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung schwerwiegender Erkrankungen darstellen. Hochrisikogruppen für

potentiell präkanzeröse Läsionen könnten frühzeitig einer Therapie im noch asymptomatischen Intervall zugeführt werden. Schwere Folgeerkrankungen könnten unter Umständen verhindert werden.

2. Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes (OGIT), Risikofaktoren und deren potentiell präkanzeröse Läsionen

2.1. Ösophaguskarzinom:

Im Jahr 2016 erkrankten 1740 Frauen und 5540 Männer neu an Speiseröhrenkrebs. Krebserkrankungen der Speiseröhre verursachen in Deutschland etwa 3,5% aller Krebstodesfälle bei Männern und 1,2% bei Frauen. Männer erkranken in Deutschland drei bis viermal häufiger und mit 67 Jahren im Mittel vier Jahre früher an Speiseröhrenkrebs als Frauen. Gesamt betrachtet sind Ösophaguskarzinome in Deutschland eine jedoch relativ seltene Tumorerkrankung (4).

Beim Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) werden zwei verschiedene histologische Subtypen unterschieden, das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom (4). Weltweit betrachtet tritt das Plattenepithelkarzinom am häufigsten auf, jedoch hat die Inzidenz des Adenokarzinoms der Speiseröhre in Ländern der westlichen Hemisphäre wie den USA, Australien, Großbritannien und Westeuropa (Finnland, Frankreich, Norwegen) das Plattenepithelkarzinom auf den zweiten Platz verdrängt (5). Dies wird vor allem auf eine Zunahme von Fällen der sogenannten gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) zurückgeführt (4).

Die zumeist erst spät auffallende klinische Symptomatik (z.B. Dysphagie, Druckgefühl) des Ösophaguskarzinoms trägt dazu bei, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur ca. 40% der Erkrankten noch resektabel sind (6,28,26).

Das Ösophaguskarzinom zählt zu den Tumorarten mit einer sehr schlechten Prognose: die relative 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 16-17% (7).

2.1.1. Adeno-Karzinom der Speiseröhre (Barrett-Karzinom)

Das Barrett-Karzinom entsteht auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus, einer Metaplasie der Ösophagus-Schleimhaut, die ursächlich mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit in Zusammenhang gebracht wird (14,29,30). Damit ist mit der sehr häufigen gastroösophagealen Refluxkrankheit, die jeden fünften Erwachsenen betrifft, eine potentiell lebensbedrohliche Entwicklung verbunden. Darüber hinaus wurde mit der Barrett-Metaplasie eine Schleimhautveränderung identifiziert, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergeht und gleichzeitig einer einfachen Überwachung oder auch endoskopischen Entfernung zugänglich ist.

Dies ermöglicht es, die schlechte Prognose dieser Erkrankung mit 5-Jahres-Überlebensraten unter 20% durch Früherkennung zu verbessern oder sogar die Tumorentstehung zu verhindern.

Der Barrett-Ösophagus und das Barrett-Karzinom werden endoskopisch diagnostiziert. Standard ist heute die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Hilfe der hochauflösenden Videoendoskopie in HD-Technik (8).

2.1.2. Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre

Das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre ist der weltweit vorherrschende histologische Subtyp (31). Es gibt viele Ursachen für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen mit starken regionalen Unterschieden. Studien aus Frankreich stellen eine Assoziation zwischen Alkohol und Tabakkonsum mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen her (13, 40). Mit zunehmender Menge des täglich getrunkenen Alkohols steigt das Krebsrisiko. Kommen Tabak und Alkohol zusammen verstärkt sich der schädliche Effekt (4,9).

In vielen westlichen Ländern nimmt die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wohl aufgrund der Reduktion des Tabak- und Alkoholkonsums ab. Diese Risikofaktoren allein können jedoch die hohe Inzidenz in anderen Regionen der Welt nicht erklären.

Weitere zur Diskussion stehende Risikofaktoren wie polyzyklisch aromatische Kohlenwasserstoffe, das Essen heißer Speisen, die Rolle des Mikrobioms oder die der Mundhygiene bedürfen weiterer Untersuchungen bezüglich ihrer Relevanz (40).

2.2. Magenkarzinom

2.2.1. Adenokarzinom des Magens

Karzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Das Magenkarzinom nimmt in Deutschland bei Männern den fünften (Inzidenz 27,7/100.000 Einwohner/Jahr) und bei Frauen den sechsten Platz (Inzidenz 19,6/100.000 Einwohner/Jahr) in der Rangliste der Krebserkrankungen ein. Seit Jahrzehnten ist in Deutschland – wie auch in anderen Industrienationen – ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkrebs zu beobachten. Dieser Trend setzt sich in allen Altersbereichen sowohl bei Frauen als auch bei Männern fort. Den größten Anteil an diesem Rückgang haben die Tumoren des Magenausgangs (Antrum und Pylorus). Das Erkrankungsrisiko steigt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter. Männer erkranken im Mittel mit 72 Jahren, Frauen mit 75 Jahren an Magenkrebs. Etwa 1% aller Todesfälle in Deutschland sind auf Magenkrebs zurückzuführen (42).

Die Prognose der Patienten ist ungünstig, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms aller Stadien von nur 30% für Männer und 33% für Frauen. Gründe hierfür sind vor allem, dass etwa 80% der Patienten zu Erkrankungsbeginn in einem langen Intervall asymptomatisch bleiben. Die Diagnose wird oft erst im fortgeschrittenen und irresektablen Zustand gestellt (42).

Der Häufigkeitsgipfel des Magenkarzinoms liegt jenseits des 50igsten Lebensjahres, das mittlere Erkrankungsalter zwischen 70igsten und 75igsten Lebensjahr (5). Risikofaktoren für Magenkarzinome sind Infektion mit *Helicobacter pylori*, Salzkonsum, Rauchen, Alkoholkonsum, positive Familienanamnese, atrophische Gastritis (AG) und intestinale Metaplasie (IM) (49).

Mehrere Studien haben bewiesen, dass AG und IM präkanzeröse Vorstufen darstellen. AG und IM können endoskopisch mit konsekutiv histologischer Untersuchung der entnommenen Proben aus auffälligen Arealen festgestellt werden. Eine *Helicobacter pylori*-Infektion triggert eine mehrstufige Entzündungsreaktion ausgehend von einer chronischen über eine atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie bis hin zum Magenkarzinom (10, 11, 12, 22). Die Magenkarzinom-Inzidenz beträgt für Patienten mit atrophischer Gastritis 1% und für die intestinale Metaplasie 0,25% (21).

Eine Helicobakter pylori-Eradikation kann die Progression bzw. das Neuauftreten von präkanzerösen Veränderungen wie Atrophie und intestinale Metaplasie verhindern und das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln reduzieren (24, 53).

2.2.2. MALT-Lymphom

H. pylori war vor mehr als 30 Jahren von Marshall und Warren in der Schleimhaut von Patienten mit chronisch aktiver Gastritis detektiert worden (15). Eine H. pylori Infektion des Magens gilt als Hauptursache für die chronisch aktive Gastritis und das MALT-Lymphom, seit der Entdeckung einer Assoziation von H. pylori Gastritis mit MALT-Lymphomen des Magens (16).

Klinisch präsentieren Patienten mit MALT-Lymphom nur unspezifische Symptome. Die endoskopische Untersuchung mit Gewebebiopsie gilt als Standard zur Diagnose eines MALT-Lymphoms. Bei in einem frühen Stadium detektierten MALT-Lymphomen stellt eine H.pylori Eradikation die Therapie der Wahl dar. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine systemische Chemotherapie indiziert (17).

2.2.3. Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

GIST sind semimaligne Tumore des Gastrointestinaltraktes (insbes. Magen und Dünndarm) mesenchymaler Herkunft. Sie entstehen aus sog. Cajal-Zellen der Magen- oder Darmwand (43). Die jährliche Inzidenz von GIST in Europa wird auf 15/1Mio. Einwohner geschätzt, mit einer Prävalenz von etwa 129/1 Mio. Einwohner. Eine objektive Zunahme der Erkrankungszinzenz wird nicht beschrieben. Somit ist für Deutschland von ca. 1200 Neuerkrankungen/Jahr auszugehen (44). Etwa 50-60% dieser Tumore bilden sich im Magen, 20-30% im Dünndarm. Sehr selten tritt ein GIST im Ösophagus, Colon, Rektum oder Omentum auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt im Falle des sporadisch auftretenden GIST um das 60 Lebensjahr. Im Falle des sehr seltenen familiären GIST zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Die Tumore sind meist klein (<2cm) und asymptomatisch. Das Tumorstadium > 2cm stellt ein Zeichen für Progression bzw. Malignität dar. Auch das Wachstum außerhalb des Magens ist malignitätsverdächtig. Tumore kleiner 2 cm werden endoskopisch überwacht oder entfernt. Größere Tumore oder Tumore außerhalb des Magens bedürfen einer

chirurgischen Exzision mit oder ohne adjuvanter oder neoadjuvanter Imatinib-Therapie (43).

2.2.4. Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

NEN bilden eine heterogene, potentiell maligne Gruppe von Tumoren die von neuroendokrinen Zellen ausgehen und in allen Organen vorkommen können. GEP-NEN (Gastrinome) treten in Deutschland mit einer Inzidenz von etwa 0,05 – 0,15/100.000 Einwohner auf. Eine Malignität besteht in ca 60-70% der Fälle. Die kurative Therapie erfolgt durch chirurgische Resektion. NEN zeigen hochvariable Krankheitsverläufe. Die Überlebensrate hängt entscheidend von prognostischen Faktoren wie unter anderem dem TNM-Stadium, der Proliverationsrate und Differenzierung ab. Aufgrund der klinisch eher unspezifischen Beschwerden erfolgt die Diagnose oft spät (45-48).

3. Gastroduodenale Ulcuskrankheit

Die gastroduodenale Ulcuskrankheit beschreibt einen ulzerierenden Gewebedefekt im Bereich der Wand des Magens bzw. des Duodenums. Die häufigste Ursache ist eine Helicobacter-pylori-Infektion. Klinisch kommt es meist zu epigastrischen Schmerzen, jedoch können Ulzera auch asymptomatisch sein und erst durch Komplikationen wie Blutungen oder Perforation klinisch manifest werden. Weitere nicht unerhebliche Komplikationen sind unter anderem das Risiko zur karzinomatösen Entartung beim Ulcus ventriculi, sowie die Entwicklung einer Magenausgangsstenose.

Diagnostisch wegweisend ist insbesondere der makroskopische Befund in der Endoskopie sowie ggf. der Nachweis von Helicobacter pylori (3).

II. Zielsetzung der Datenanalyse

Um auch für den Untersuchungsbereich des oberen Gastrointestinaltraktes (OGIT) in der Zukunft ein sinnvolles, kosteneffektives Vorsorgeprogramm entwickeln zu können müssen zunächst valide Daten zu Häufigkeiten prämaligener, frühkanzeröser Läsionen im Kollektiv der beschwerdefreien Bevölkerung ermittelt werden. Aufgrund der zum Teil niedrigen Prävalenz von Tumorerkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes

in Deutschland rechtfertigt allein diese kein flächendeckendes Massenscreening der Bevölkerung. Es gilt Komorbiditäten aufzudecken und Risikogruppen zu ermitteln, die gezielt einem Vorsorgeprogramm zugeführt werden, um Inzidenz, Mortalität und Letalität zu senken und den Patienten eine bessere Lebensqualität ermöglichen zu können.

III. Patienten und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden Befunde diagnostischer Ösophago-Gastro-Duodenoskopien in einer städtischen gastroenterologischen Schwerpunktpraxis in Bayern im Zeitraum von drei Jahren ausgewertet. Die Auswertung erfolgte retrospektiv aus elektronischen Patientenakten. Im Zeitraum von 2014 bis einschließlich 2016 waren insgesamt 9529 hochauflösend endoskopische Untersuchungen des OGIT durch drei Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie durchgeführt worden. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ohne anamnestisch vorbekannte gastro-ösophagale Erkrankungen, welche zudem zum Zeitpunkt der Untersuchung keine magenspezifischen Beschwerden aufwiesen.

Als Ausschlusskriterien wurden gewertet:

Oberbauchbeschwerden

Übelkeit und Erbrechen

Sodbrennen

Vermehrtes Aufstoßen

Appetitmangel

Dysphagie

Positiver iFOP-, oder Hämoccult-Test

Patienten, die bereits im OGIT voruntersucht waren

Es konnten 655 der 9529 untersuchten Patienten (7%), 349 Männer (53%) und 306 Frauen (47%) in die Auswertung aufgenommen werden. Das mediane Alter der Untersuchten lag bei 55 Lebensjahren. Der Altersmittelwert lag bei 54 Lebensjahren mit einer Standardabweichung von 14 Lebensjahren.

Bei 278 Patienten war der Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. In 81 Fällen (29%) lag der BMI unter 25 kg/m². Bei 197 der 278 Patienten (71%) lag ein BMI größer 25% vor.

Bei 97/197 Patienten (49%) lag der BMI zwischen 25 und 30 kg/m², bei 67/197 (34%) zwischen 30 und 35 kg/m², bei 33/197 (17%) >35 kg/m².

168 Patienten (26%) litten an arterieller Hypertonie und in 74 Fällen (11%) lag ein Diabetes mellitus vor. Der Raucherstatus war in vielen Fällen nicht erhoben worden.

Die im Rahmen der Untersuchung erhobenen anamnestischen Daten (familiäre Karzinomanamnese – insbesondere die des OGIT, BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Raucherstatus), sowie die makroskopischen und mikroskopischen (in 400 Fällen von 655 war eine Biopsie erfolgt) Schleimhautbefunde des Ösophagus, Magen und Duodenum wurden in die Auswertung aufgenommen und ausgewertet.

IV. Ergebnisse

1. Tabellarische Übersicht:

1.1. Makro- und mikroskopische Befunde der Gastro-Ösophago-Duodenoskopie bezogen auf das Gesamtkollektiv

Befund	Anzahl Untersuchte	Befund positiv	Prozent
Hiatushernie	655	507	77 %
Insuff. Hiatusschluss	655	557	85 %
Makr. Ösophagitis	655	198	30 %
Makr. Ösophagitis Grad I	655	196	30 %
Makr. Ösophagitis Grad II	655	2	0,3 %
Barrett-Ösophagus histolog. gesichert	655	64	10 %

Long-Barrett- Ösophagus	655	3	0,5 %
Short-Barrett- Ösophagus	655	55	8,4 %
Mikroskopischer (Ultra Short) Barrett- Ösophagus	655	6	0,9 %
Hist. eosinophile Ösophagitis	655	1	0,2 %
Ösophagus- karzinom	655	0	0%
Hist. Cardiagastritis	655	285	44 %
Makr. Antrumgastritis	655	289	44 %
Hist. Antrumgastritis	655	470	72 %
Hist. chronische Antrumgastritis	655	422	64 %
Hist. aktive Antrumgastritis	655	289	44 %
Hist. Antrumatrophy	655	16	2,4 %
Hist. intest. Metaplasie im Antrum	655	67	10 %
Makr. Corpusgastritis	655	142	22 %
Hist. Corpusgastritis	655	128	20 %
Makr. corpusdominante Gastritis	655	6	0,9 %
Hist. corpusdominante Gastritis	655	6	0,9 %

Hist. Corpusatrophie	655	7	1,1 %
Hist. intest. Metaplasie im Corpus	655	8	1,2 %
Hist. Helicobakter-pylori	655	150	23 %
Ulcus ventriculi	655	6	0,9 %
Ulcus duodeni	655	5	0,8 %

Tabelle 1: Makroskopische und mikroskopische Befunde der ÖGD bezogen auf das Gesamtkollektiv

1.2. Makroskopische und mikroskopische Befunde der Gastro-Ösophago-Duodenoskopien bezogen auf Patienten mit gewonnenen Biopsien

Befund	Anzahl biopsierter Patienten	Befund positiv	Prozent
Hist. Barrett-Metaplasie	400	64	16 %
Long Barrett-Ösophagus	400	3	0,8 %
Short Barrett-Ösophagus	400	55	14 %
Hist. Barrett-Ösophagus	400	6	1,5 %
Hist. eosin. Ösophagitis	400	1	0,3 %
Hist. Cardiagastritis	372	285	77 %

Hist. Antrumgastritis	620	470	76 %
Hist. chron. Antrumgastritis	620	422	68 %
Hist. aktive Antrumgastritis	620	289	47 %
Hist. Antrumatrophy	620	16	2,6 %
Hist. intestinale Metaplasie im Antrum	620	67	11 %
Hist. Corpusgastritis	264	128	49 %
Hist. corpus- dominante Gastritis	264	6	2,3 %
Hist. Corpusatrophy	264	7	2,7 %
Hist. intestinale Metaplasie im Corpus	264	8	3,0%
Hist. Helicobakter-pylori	620	150	24 %

Tabelle 2: Ergebnisse der Histologie bezogen auf die Anzahl der gewonnen Biopsien

2. Auswertung der Befunde/Grafiken zu Altersverteilung und Häufigkeit

Die Diagnose der Reflux-Ösophagitis erfolgte makroskopisch nach Savary und Miller.

Stadium 0	Reflux ohne Schleimhautveränderungen
Stadium I	Isolierte Schleimhauterosionen
Stadium II	Longitudinale Schleimhauterosionen
Stadium III	Zirkulär konfluierende Erosionen
Stadium IV	Komplikationsstadium (Ulzerationen, Strikturen, Zylinderzellmetaplasien)

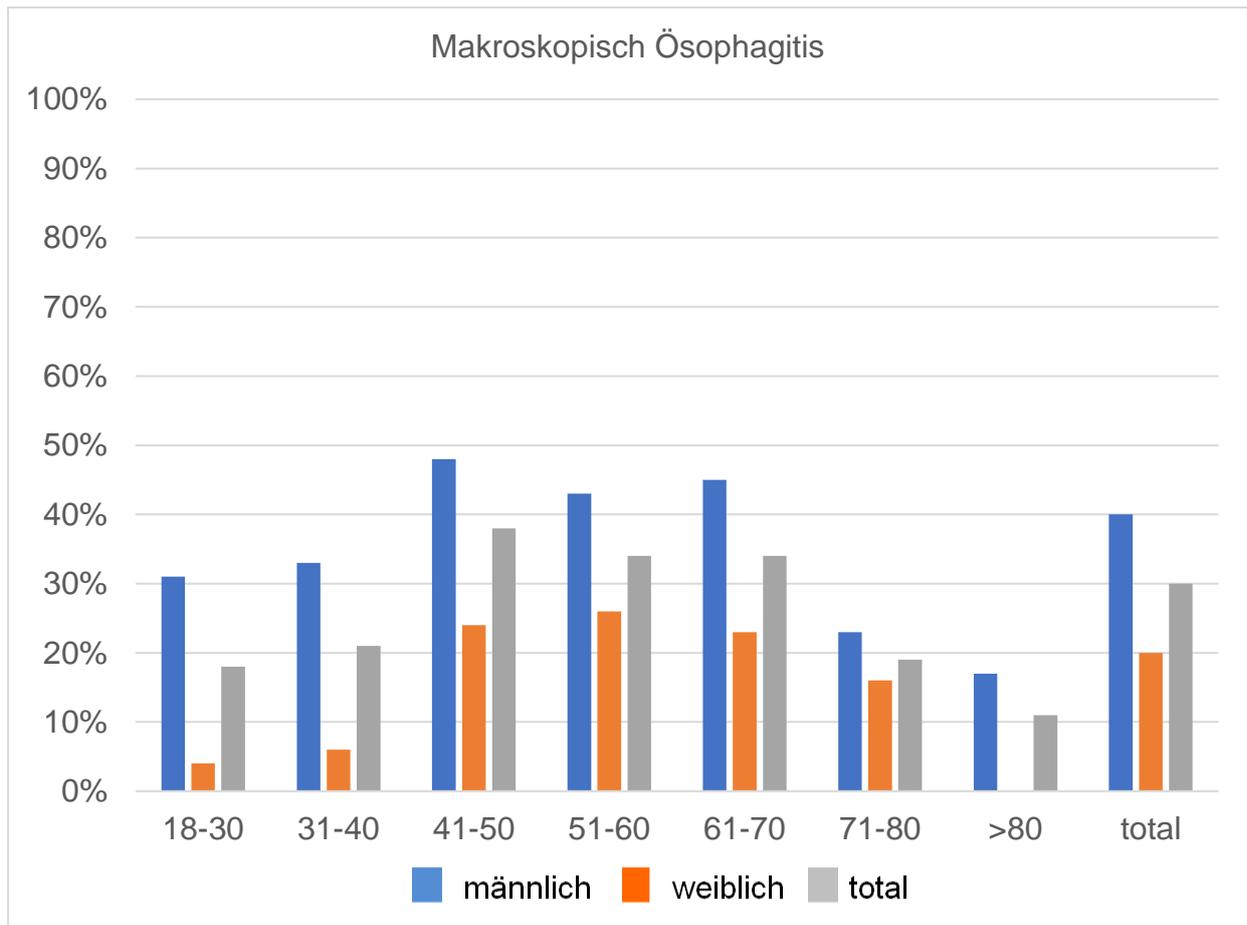
Tabelle 3: Einteilung Refluxösophagitis nach Savary und Miller

In die Auswertung flossen die Untersuchungsergebnisse im Bereich des Ösophagus von 655 Erwachsenen im Alter zwischen dem 18. und 88. Lebensjahr ein. Folgende Grafiken zeigen die Verteilung des makroskopisch erhobenen Befundes der Refluxösophagitis bezogen auf Geschlecht und Altersgruppe.

2.1 Häufigkeit einer makroskopischen Ösophagitis

Makroskopisch Ösophagitis						
Alter	männlich		weiblich		gesamt	
18-30	8/26	31%	1/23	4%	9/49	18%
31-40	12/36	33%	2/32	6%	14/68	21%
41-50	33/69	48%	12/51	24%	45/120	38%
51-60	43/101	43%	24/94	26%	67/195	34%
61-70	32/71	45%	15/66	23%	47/137	34%
71-80	9/40	23%	6/37	16%	15/77	19%
>80	1/6	17%	0/3	0%	1/9	11%
total	138/349	40%	60/306	20%	198/655	30%

Tabelle 4: Häufigkeit makroskopische Ösophagitis nach Alter/Geschlecht



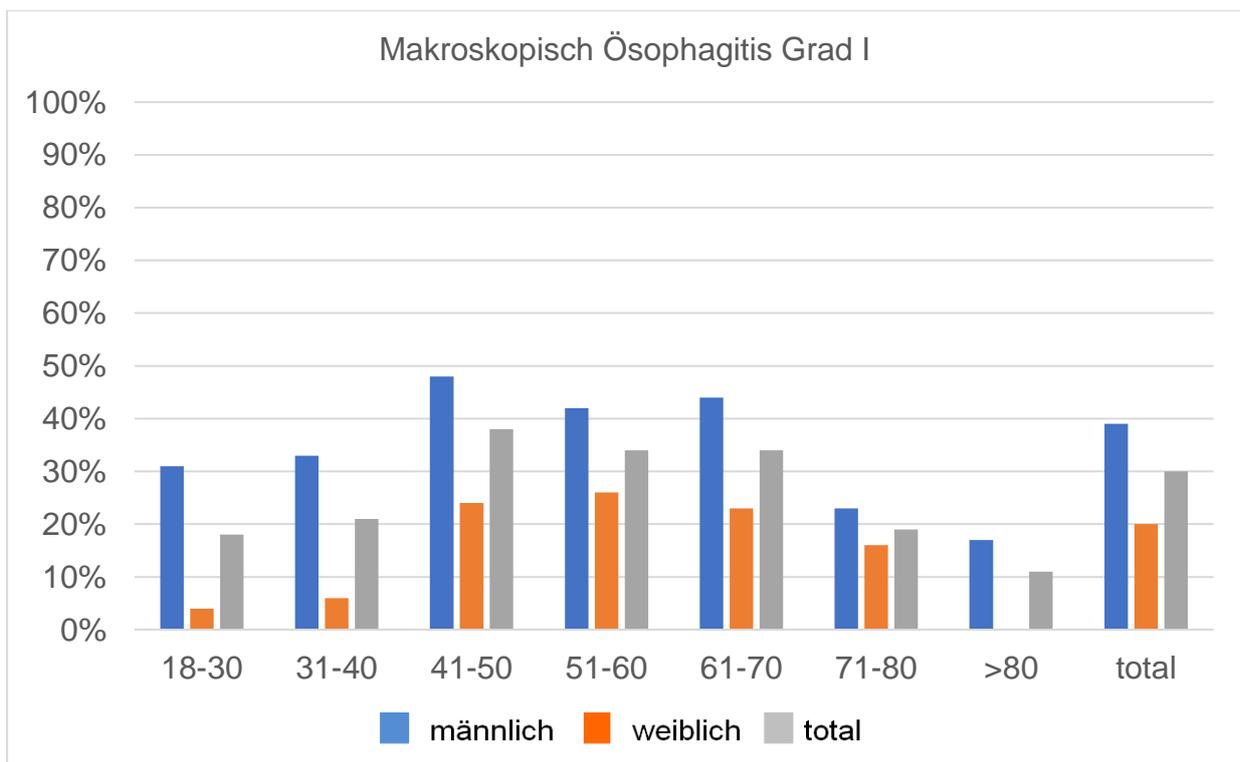
Grafik 1: Häufigkeit makroskopische Ösophagitis nach Alter/Geschlecht

In 198 Fällen von 655 Untersuchten (30%) erfolgte die Diagnose einer makroskopischen Ösophagitis. In der Altersgruppe der 40 bis 70jährigen wurde die Diagnose der makroskopischen Ösophagitis am häufigsten gestellt. Von 241 untersuchten Männern in der Altersgruppe der 40 bis 70jährigen wiesen 108 eine makroskopische Ösophagitis auf. Dies entspricht einem Anteil von 45 %. 51 von 211 untersuchten Frauen, ebenfalls in der Altersgruppe der 40 bis 70jährigen, wiesen eine makroskopische Ösophagitis auf, dies entspricht einen Anteil von 24 %. Zusammenfassend zeigte sich also, dass eine makroskopische Ösophagitis gehäuft in der Altersgruppe der 40-70jährigen auftrat, wobei Männer im Vergleich zu Frauen fast doppelt so häufig betroffen waren.

2.1.1. Häufigkeit einer makroskopischen Ösophagitis Grad I

Makroskopisch Ösophagitis Grad I						
Alter	männlich		weiblich		total	
	18-30	8/26	31%	1/23	4%	9/49
31-40	12/36	33%	2/32	6%	14/68	21%
41-50	33/69	48%	12/51	24%	45/120	38%
51-60	42/101	42%	24/94	26%	66/195	34%
61-70	31/71	44%	15/66	23%	46/137	34%
71-80	9/40	23%	6/37	16%	15/77	19%
>80	1/6	17%	0/3	0%	1/9	11%
total	136/349	39%	60/306	20%	196/655	30%

Tabelle 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der makroskopischen Ösophagitis Grad I



Grafik 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der makroskopischen Ösophagitis Grad I

Bei 196/198 Patienten mit makroskopischer Ösophagitis (99%) lag eine Ösophagitis Grad I vor. Insgesamt waren Männer deutlich häufiger betroffen; 39% Männer versus 20% Frauen.

2.1.2. Häufigkeit einer makroskopischen Ösophagitis Grad II

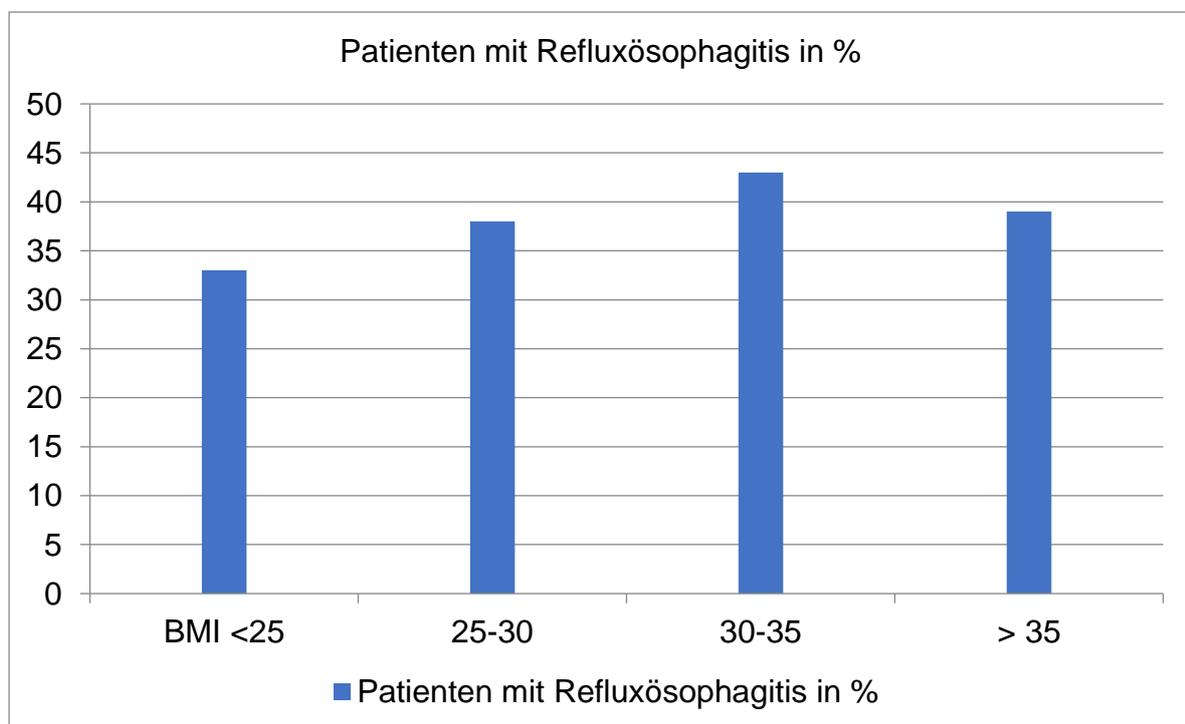
In der Altersklasse der 50 bis 60jährigen, sowie der 60 bis 70jährigen wurde bei Männern jeweils einmal die Diagnose der Ösophagitis Grad II gestellt.

Von 655 untersuchten Frauen die in 196 Fällen eine Ösophagitis aufwiesen lag in keinem Fall eine Ösophagitis Grad II vor.

2.2. Zusammenhang zwischen BMI und Auftreten einer Refluxösophagitis

Refluxösophagitis bei Untersuchten mit dokumentiertem BMI								
BMI (kg/m ²)	<25		25-30		30-35		> 35	
Untersuchte mit Refluxösophagitis	27/81	33%	37/97	38%	29/67	43%	13/33	39%

Tabelle 6: Untersuchte mit Refluxösophagitis unterteilt in BMI-Bereiche



Grafik 3: Untersuchte mit Refluxösophagitis in Abhängigkeit vom BMI in %

In 278 von 655 Fällen (42%) war der BMI erhoben worden. 197 (71%) der Patienten wiesen einen erhöhten BMI auf.

37 von 97 (38%) Patienten mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m², 29 von 67 (43%) mit einem BMI von 30-35 kg/m² und 13 von 33 (39%) Patienten mit BMI >35 kg/m² wiesen zudem eine Ösophagitis auf.

Im Vergleich dazu lag bei Patienten mit normalen BMI (<25 kg/m²) in 27 von 81 Untersuchten (33%) zusätzlich eine Ösophagitis vor.

Patienten mit erhöhtem BMI wiesen tendenziell häufiger eine Refluxösophagitis auf.

2.3. Häufigkeit eines histologisch bestätigten Barrett-Ösophagus

Histolog. Barrett-Ösophagus						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	1/17	6%	0/10	0%	1/27	4%
31-40	1/16	6%	2/12	17%	3/28	11%
41-50	5/53	9%	3/32	9%	8/85	9%
51-60	12/68	18%	5/60	8%	17/128	13%
61-70	6/44	14%	10/39	26%	16/83	19%
71-80	9/22	41%	7/24	29%	16/46	35%
>80	3/3	100%	0/0	0	3/3	100%
total	37/223	17%	27/177	15%	64/400	16%

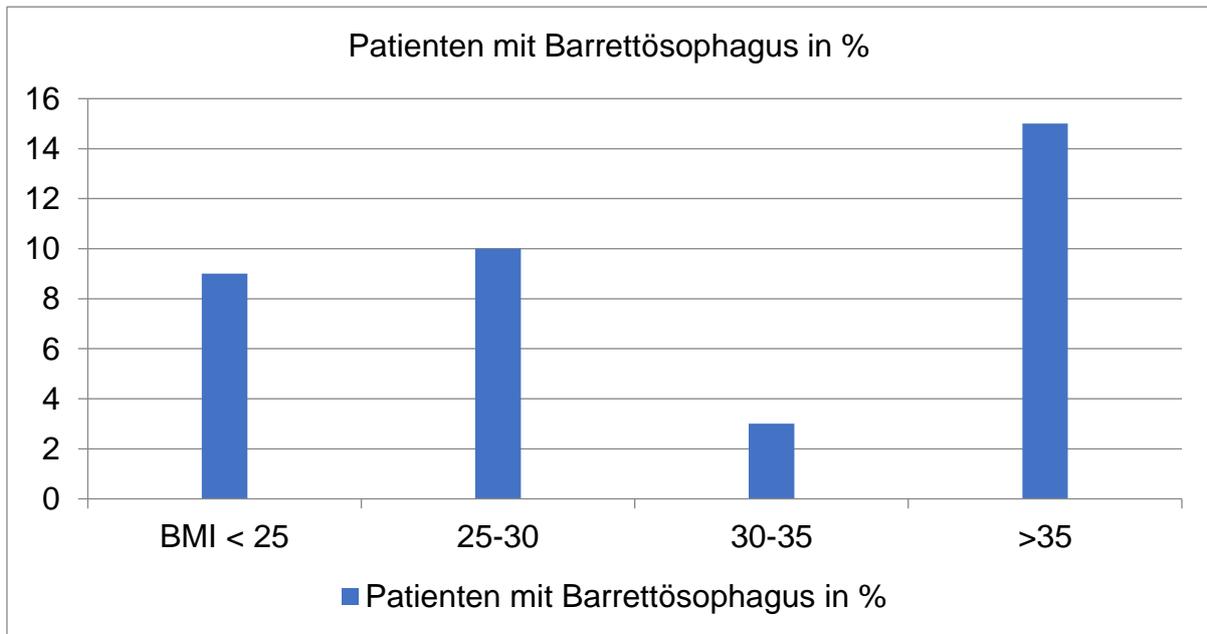
Tabelle 7: Diagnose einer Barrett-Metaplasie alters- und geschlechtsbezogen

Es erfolgten 400 Biopsien des Ösophagus. 64 Patienten wiesen eine Barrett-Metaplasie auf, dies entspricht einen Anteil von 16%. Geschlechtsbezogen lag bei 15% der Frauen und 17% der Männer eine Metaplasie vor. Ab dem 50. Lebensjahr wurde bei Männern prozentual deutlich häufiger ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert als in jüngeren Altersgruppen. Bei den Frauen war ein deutlicher Anstieg ab dem 60. Lebensjahr zu erkennen.

2.3.1. Zusammenhang zwischen BMI und Auftreten eines Barrett-Ösophagus

Histologisch Barrett-Metaplasie bei Untersuchten mit dokumentiertem BMI								
BMI-Bereich	< 25		25-30		30-35		>35	
Untersuchte mit Barrett-Metaplasie	7/81	9%	10/97	10%	2/67	3%	5/33	15%

Tabelle 8: Untersuchte mit Barrett-Metaplasie unterteilt in BMI-Bereiche



Grafik 4: Untersuchte mit Barrett-Ösophagus in Abhängigkeit vom BMI in %

Bei 10 von 97 Patienten (10%) lag ein BMI von 25-30 und zudem eine Barrett-Ösophagus vor. Im BMI Bereich von 30-35 waren dies 2 von 67 Patienten (3%), bei einem BMI von >35 waren dies 5/33 Patienten (15%).

2.3.2. Häufigkeit eines Short-Barrett-Ösophagus (histologisch gesichert)

Short-Barrett-Ösophagus						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	1/17	6%	0/10	0%	1/27	4%
31-40	1/16	6%	2/12	17%	3/28	11%
41-50	5/53	9%	3/32	9%	7/85	8%
51-60	11/68	16%	5/60	8%	16/128	13%
61-70	6/44	14%	9/39	23%	15/83	18%
71-80	6/22	27%	5/24	21%	11/46	24%
>80	2/3	67%	0/0	0%	2/3	67%
total	32/223	14%	23/177	13%	55/400	14%

Tabelle 9: Vorliegen eines Short-Barrett-Ösophagus

Von den 64 Patienten mit der Diagnose eines Barrett-Ösophagus wiesen 55 Patienten einen Short-Barrett-Ösophagus (Länge bis 3 cm) auf. Dies entspricht einem Anteil von 86%.

2.3.3. Häufigkeit eines Long-Barrett-Ösophagus (histologisch gesichert)

Bei 3 von den 64 Patienten mit histologisch gesicherter Barrettmetaplasie lag ein Long-Barrett-Ösophagus vor. Betroffen war in der Altersgruppe der 50 bis 60jährigen ein Mann. In der Altersgruppe der 70 bis 80jährigen waren es zwei Männer.

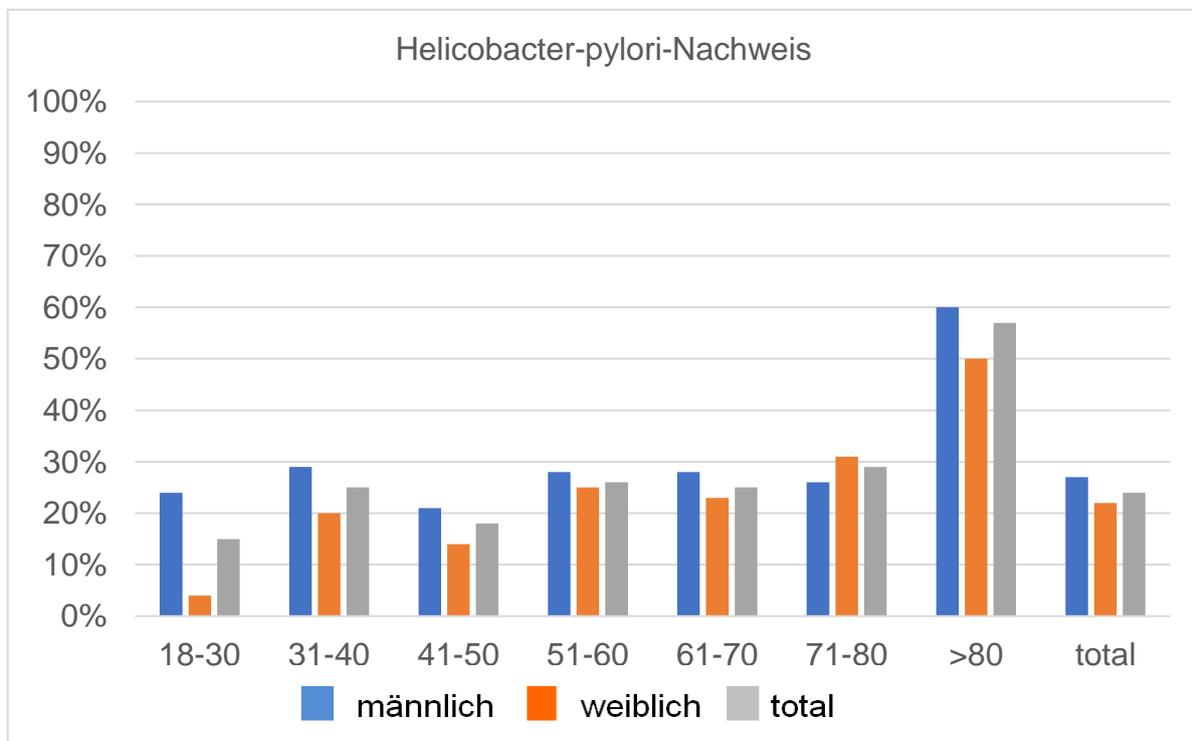
2.3.4. Häufigkeit eines mikroskopischen Barrett-Ösophagus (Ultra-Short-Barrett-Ösophagus)

Bei 6 von 64 Patienten (9%), bei denen eine Barrett-Metaplasie festgestellt wurde, bzw. bei 6 von 400 erfolgten Biopsien des Ösophagus (2%) lag ein mikroskopischer Barrett vor. Betroffen waren zwei Männer in der Altersgruppe der über 70jährigen, je eine Frau in der Altersgruppe der 40 bis 50jährigen und 60 bis 70jährigen, sowie zwei Frauen in der Altersgruppe der 70 bis 80jährigen.

2.4. Häufigkeit von mikroskopisch festgestellter Helicobakter pylori Infektion

Helicobakter-pylori-Nachweis						
Alter	männlich		weiblich		total	
	18-30	6/25	24%	1/23	4%	7/48
31-40	10/34	29%	6/30	20%	16/64	25%
41-50	14/67	21%	7/49	14%	21/116	18%
51-60	27/98	28%	23/91	25%	50/189	26%
61-70	18/65	28%	14/62	23%	32/127	25%
71-80	9/34	26%	11/35	31%	20/69	29%
>80	3/5	60%	1/2	50%	4/7	57%
total	87/328	27%	63/292	22%	150/620	24%

Tabelle 10: Häufigkeit der Helicobacter-Infektion nach Alter und Geschlecht



Grafik 5: Häufigkeit der Helicobacter-pylori-Infektion nach Alter und Geschlecht

Von 620 erfolgten mikroskopischen Untersuchungen auf *Helicobacter pylori* waren 150 (24%) positiv. Geschlechtsbezogen waren 87/150 (58%) Männer und 63/150 (42%) Frauen betroffen. Die Verteilung war in allen Altersstufen in etwa gleich. Jenseits des 80. Lebensjahres kam es in Falle beider Geschlechter zu einem prozentualen Anstieg, jedoch lag hier eine geringe Zahl an Untersuchungen vor.

2.5. Schleimhautatrophie und intestinale Metaplasie des Magen

2.5.1. Häufigkeit der Schleimhautatrophie im Magencorpus

Corpus-Atrophie						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	0/16	0%	0/12	0%	0/28	0%
31-40	0/18	0%	0/20	0%	0/38	0%
41-50	1/15	7%	0/23	0%	1/38	3%
51-60	1/39	3%	0/42	0%	1/81	1%
61-70	0/25	0%	4/26	15%	4/51	8%
71-80	0/13	0%	0/13	0%	0/26	0%
>80	0/1	0%	1/1	100%	1/2	50%
total	2/127	2%	5/137	4%	7/264	3%

Tabelle 11: Häufigkeit der Corpus-Atrophie bezogen auf Alter und Geschlecht

In 7 von 264 (3%) biopsierten Fällen lag eine Atrophie der Corpusschleimhaut vor. Es war jeweils ein Mann in der Altersgruppe der 40 bis 50jährigen und 50 bis 60jährigen betroffen. Vier Frauen in der Altersgruppe der 60 bis 70jährigen sowie eine Frau jenseits des 80. Lebensjahres erhielten die Diagnose.

2.5.2. Häufigkeit der Schleimhautatrophie im Magenantrum

Antrum-Atrophie						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	1/25	4%	0/23	0%	1/48	2%
31-40	0/34	0%	1/30	3%	1/64	2%
41-50	2/67	3%	1/49	2%	3/116	3%
51-60	2/98	2%	1/91	1%	3/189	2%
61-70	0/65	0%	3/62	5%	3/127	2%
71-80	1/34	3%	3/35	9%	4/69	6%
>80	0/5	0%	1/2	50%	1/7	14%
total	6/328	2%	10/292	3%	16/620	3%

Tabelle 12: Häufigkeiten Antrum-Atrophie bezogen auf Alter und Geschlecht

In 16 von 620 (3%) der biopsierten Fällen lag eine Atrophie der Antrumschleimhaut vor. Es waren zehn Frauen (3%) und 6 Männer (2%) betroffen.

2.5.3. Häufigkeit von intestinaler Metaplasie im Corpus ventriculi

Histologisch intestinale Metaplasie im Corpus						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	0/16	0%	0/12	0%	0/28	0%
31-40	0/18	0%	0/20	0%	0/38	0%
41-50	0/15	0%	0/23	0%	0/38	0%
51-60	3/39	8%	0/42	0%	3/81	4%
61-70	1/25	4%	1/26	4%	2/51	4%
71-80	1/13	8%	1/13	8%	2/26	8%
>80	0/1	0%	1/1	100%	1/2	50%
total	5/127	4%	3/137	2%	8/264	3%

Tabelle 13: Häufigkeiten der intestinalen Metaplasie im Corpus bzgl. Alter/Geschlecht

Bei Männern wurden in der Altersstufe vom 18. bis zum 50. Lebensjahr 49 Biopsien im Bereich des Corpus durchgeführt. In keinem Fall wurde eine intestinale Metaplasie diagnostiziert.

In der Altersstufe der 50jährigen bis über das 80igste Lebensjahr hinaus waren 78 Biopsien erfolgt. Fünf Patienten wiesen eine intestinale Metaplasie des Corpus auf. Dies entspricht einem Anteil von 6% in dieser Altersstufe.

Bei den Frauen waren in der Altersgruppe der 18 bis 60-Jährigen 97 Biopsien des Magen-Corpus erfolgt. In keinem Fall lag eine intestinale Metaplasie vor.

Ab dem 60igsten Lebensjahr bis über das 80igste Lebensjahr hinaus waren 40 Biopsien erfolgt. 3 Frauen wiesen eine intestinale Metaplasie auf. Dies entspricht einem Anteil von 8%.

2.5.4. Häufigkeit von intestinaler Metaplasie im Antrum ventriculi

Intestinale Metaplasie im Antrum						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	0/25	0%	1/23	4%	1/48	2%
31-40	2/34	6%	2/30	7%	4/64	6%
41-50	7/67	10%	7/49	14%	14/116	12%
51-60	9/98	9%	10/91	11%	19/189	10%
61-70	10/65	15%	6/62	10%	16/127	13%
71-80	5/34	15%	6/35	17%	11/69	16%
>80	0/5	0%	2/2	100%	2/7	29%
total	33/328	10%	34/292	12%	67/620	11%

Tabelle 13: Häufigkeiten der intestinalen Metaplasie im Antrum bzgl. Alter/Geschlecht

In 67 Fällen von 620 mikroskopischen Untersuchungen lag eine intestinale Metaplasie der Antrumschleimhaut des Magens vor. Dies entspricht einem Anteil von 11%. Es waren 34 Frauen und 33 Männer betroffen.

2.6. Häufigkeit eines Magenkarzinom

In keinem Fall der untersuchten 655 Patienten wurde ein Magenkarzinom diagnostiziert.

2.7. Häufigkeit von Ulkus ventriculi

In sechs von 655 Fällen (0,9%) wurde ein Ulcus ventriculi diagnostiziert. Es waren vier Männer und zwei Frauen betroffen. Vier von sechs Patienten mit Ulcus ventriculi (67%) waren Helikobacter-pylori positiv.

2.8. Häufigkeit von Ulkus duodeni

In fünf von 655 Fällen (0,8%) wurde ein Ulcus duodeni diagnostiziert. Vier von fünf Patienten mit Ulkus duodeni (80%) waren Helikobacter-pylori positiv.

2.9. Häufigkeit von makroskopischer Duodenitis

Makroskopisch Duodenitis						
Alter	männlich		weiblich		total	
18-30	4/26	15%	2/23	9%	6/49	12%
31-40	0/36	0%	0/32	0%	0/68	0%
41-50	4/69	6%	0/51	0%	4/120	3%
51-60	6/101	6%	1/94	1%	7/195	4%
61-70	9/71	13%	4/66	6%	13/137	9%
71-80	3/40	8%	0/37	0%	3/77	4%
>80	0/6	0%	0/3	0%	0/9	0%
total	26/349	7%	7/306	2%	33/655	5%

Tabelle 14: Häufigkeit der makroskopischen Duodenitis nach Alter und Geschlecht

In 33 von 655 Fällen (5%) lag eine makroskopische Duodenitis vor. Es waren 26 Männer (7%) und sieben Frauen (2%) betroffen.

V. Diskussion

Die endoskopische Vorsorgeuntersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes (OGIT) wird in der westlichen Welt kontrovers diskutiert. Ein Massenscreening wäre aufgrund der relativ niedrigen Prävalenz von Tumorerkrankungen des OGIT nicht kosteneffektiv (19). Zu viele Patienten wären einem unnötigen Untersuchungsrisiko ausgesetzt. Um ein effektives Vorsorgeprogramm etablieren zu können, müssen über die alleinigen Häufigkeiten dieser Erkrankungen hinaus weitere Risikofaktoren ermittelt werden, welche für sich oder in Kombination für den betroffenen Teil der Bevölkerung eine Vorsorgeuntersuchung mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) effektiv erscheinen lassen, da ein relevantes Risiko für maligne Erkrankungen und prämaligene Läsionen besteht (19).

Ziel dieser retrospektiven Datenerhebung war es, die Häufigkeit potentiell prämaligener Läsionen beschwerdefreier Patienten im Untersuchungsgebiet der ÖGD zu ermitteln. Dies erfolgte aus dem Kollektiv einer niedergelassenen Praxis. Es sollten Hinweise gewonnen werden, für welches Patientenkollektiv eine Vorsorgeuntersuchung im oberen Gastrointestinaltrakt kosteneffektiv und aufgrund der bestehenden Risikokonstellation für die Entwicklung von Ösophagus- oder Magenkarzinomen als medizinisch sinnvoll erachtet würde.

655 Patienten von insgesamt 9529 (7%) erfolgten Untersuchungen der Speiseröhre, des Magens und des Duodenums mittels ÖGD, im Zeitraum von drei Jahren, konnten in die Datenerhebung aufgenommen werden, da kein Ausschlusskriterium (Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Sodbrennen, vermehrtes Aufstoßen, Appetitmangel, Dysphagie, positiver iFOP-Hämoccult-Test, Hämatemesis, Voruntersuchung im OGIT) vorlag.

Ein Ösophaguskarzinom wurde nicht diagnostiziert, jedoch fanden sich zahlreiche präkanzeröse Bedingungen und präkanzeröse Läsionen für das Adenokarzinom, der in Europa und den USA häufigsten Entität des Ösophaguskarzinoms (31).

In vorliegender Arbeit wiesen insgesamt 198 (30%) der 655 untersuchten Patienten eine erosive Refluxösophagitis auf. In westlichen Ländern liegt die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit bei etwa 10-20% (45). Die im Vergleich zur Prävalenz der Gesamtbevölkerung erhöhte Diagnoserate ist vermutlich der Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs geschuldet. 63% der Patienten waren

zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 50 und 82% älter als 40 Jahre alt. Jüngere Menschen bis zum 40igsten Lebensjahr waren im Kollektiv mit 17% unterrepräsentiert. Es lag somit kein repräsentativer Querschnitt der Bevölkerung vor.

Bezogen auf alle Altersgruppen lag bei den Frauen in 20% der Fälle und bei Männern in 40% der Fälle eine Refluxösophagitis vor. Prozentual wurde in der Altersgruppe zwischen dem 40. bis einschließlich dem 70. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern am häufigsten die Diagnose einer Ösophagitis im Vergleich zu allen anderen Altersstufen gestellt. In der Gruppe der 40 bis einschließlich 70jährigen war im Falle des männlichen Geschlechtes bei 241 erfolgten Untersuchungen in 108 Fällen eine Refluxösophagitis diagnostiziert worden, dies entspricht innerhalb dieser Altersgruppe einen Anteil von 45%. Bei den Frauen erfolgten 211 Untersuchungen in dieser Altersgruppe. In 51 Fällen wurde die Diagnose einer Refluxösophagitis gestellt. Dies entspricht einem Anteil von 24%.

Männer waren damit in der Altersgruppe der 40 bis einschließlich 70jährigen, jedoch auch über alle Altersgruppen hinweg mindestens doppelt so häufig von einer Ösophagitis betroffen als Frauen. Diese Ergebnisse stützen bislang bekannte wissenschaftliche Ergebnisse, in denen das männliche Geschlecht u.a. als Risikofaktor für die Entwicklung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung identifiziert wurde (4,31).

Der Barrett-Ösophagus stellt eine prämaligne Kondition für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre dar (34).

In vorliegender Datenauswertung war ein Barrett-Ösophagus bei 64 von 655 Untersuchten (37 Männern und 27 Frauen) diagnostiziert worden. In 61/64 Fällen (95%) lag ein Short-Barrett-Ösophagus, sowie ein Ultra-Short-Barrett-Ösophagus oder mikroskopischer Barrett-Ösophagus vor. Insgesamt wurde bei 10% aller Untersuchten ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert. Bezogen auf jene 400 Patienten, welche im distalen Ösophagus biopsiert worden waren, entspricht dies einem Anteil von 16%. Für dieses beschwerdefreie Kollektiv wäre jedoch zu erwarten gewesen, dass ein Barrett-Ösophagus in nur 1-2% der Fälle vorliegt (55).

Zur Beurteilung einer möglichen Interobservervariabilität erfolgte daher nochmals eine interdisziplinäre Sichtung der endoskopischen Bilder und histologischen Befunde

durch alle beteiligten Untersucher und die Pathologie, wobei die erhobenen Befunde erneut bestätigt wurden.

Auch im Rahmen anderer Studien finden sich z.T. deutlich höhere Inzidenzen des Barrett-Ösophagus als dies für das entsprechende Patientenkollektiv zu erwarten gewesen wäre. Rex et al. führte in einer tertiär versorgenden medizinischen Einrichtung 961 Ösophago-Gastro-Duodenoskopien an Patienten durch, die eine Vorsorge-Darmspiegelung erhielten. Die Prävalenz eines Barrett-Ösophagus lag bei 6,8% (65 von 961 Fälle). Patienten die über Sodbrennen klagten wiesen eine etwas höhere Prävalenz von 8,3% auf. Die Mehrheit der Untersuchten (54%) bei denen ein Barrett-Ösophagus festgestellt worden war klagten jedoch nicht über Reflux-Symptome.

Die Autoren vermuten die Prävalenz könnte hier im Vergleich zur Gesamtbevölkerung aufgrund der Tatsache höher liegen, dass die im Tertiärzentrum untersuchten Patienten häufiger an einer GERD litten als eine echte Zufallsstichprobe aus der erwachsenen Gesamtbevölkerung (57,59)

In der durch Egigbo et al. durchgeführten Pilot-Studie zur geplanten Prä-GIT-Studie war mit 4/52 Patienten (8%) der Anteil eines Barrett-Ösophagus ebenfalls hoch, obwohl auch bei diesen Patienten eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie nicht aufgrund von Beschwerden des OGIT durchgeführt worden war. Die teilnehmenden Patienten hatten sich bereit erklärt im Rahmen der Vorsorgekoloskopie auch eine Gastroskopie durchführen zu lassen (19).

Bezüglich des Barrett-Ösophagus wurde in vorliegender Arbeit bei Männern ein Anstieg mit zunehmendem Alter (>50.Lj) beobachtet. Es waren jenseits des 50igsten Lebensjahres bis über das 80. Lebensjahr hinaus 137 Biopsien bei Männern erfolgt. Bei 30/137 Männern (22%) lag ein Barrett-Ösophagus vor. Bei Frauen zeigte sich ein deutlicher prozentualer Anstieg eines Barrett-Ösophagus jenseits des 60igsten Lebensjahres. Jenseits des 60igsten Lebensjahres bis einschließlich des 80igsten Lebensjahres waren 63 Biopsien erfolgt. 17/63 Patientinnen (27%) wiesen eine Barrett-Metaplasie auf.

Übergewicht ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer GERD und eines Barrett-Karzinoms (25). In vorliegender Arbeit lag nur zu 42% eine anamnestiche

Angabe zum BMI vor, sodass klare statistische Zusammenhänge nicht formuliert werden können.

In 278 von 655 Fällen (42%) war der BMI bekannt. 197 Patienten wiesen einen erhöhten BMI auf.

37 von 97 (38%) Patienten mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m², 29 von 67 (43%) mit einem BMI von 30-35 kg/m² und 13 von 33 (39%) Patienten mit BMI >35 kg/m² wiesen zudem eine Ösophagitis auf.

Im Vergleich dazu lag bei Patienten mit normalen BMI (<25 kg/m²) in 27 von 81 Untersuchten (33%) zusätzlich eine Ösophagitis vor.

Bei Patienten mit erhöhtem BMI lag im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten somit tendenziell häufiger eine Refluxösophagitis vor.

Im Falle eines Barrett-Ösophagus und des gleichzeitigen Auftretens eines erhöhten BMI war festzustellen, dass 9% der Patienten diese Komorbidität aufwies, ein klarer Zusammenhang zwischen steigendem BMI und der Häufigkeit eines Barrett-Ösophagus war jedoch nicht zu erkennen.

Corley und Mitarbeiter konnten in einer Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass die abdominelle Adipositas einen vom BMI unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre darstellt. Ausgehend davon, dass die abdominelle Adipositas bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen, lassen diese Untersuchungen vermuten, dass der aktuelle Anstieg übergewichtiger Menschen in der Bevölkerung das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus bei Männern mehr als bei Frauen überdurchschnittlich ansteigen lässt (36).

Hardikar et al. konnte im prospektiven Studiendesign ebenfalls einen Zusammenhang zwischen abdominaler Adipositas und erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre feststellen (37). Zur abdominalen Adipositas konnte aus den vorliegenden elektronischen Patientenakten jedoch keine Information gewonnen werden.

Bezogen auf das Magenkarzinom zeigte sich in der Datenanalyse folgendes Bild: Im untersuchten Kollektiv wurde kein Magenkarzinom diagnostiziert. Eine gewisse Übersehens-Rate muss dabei eingerechnet werden. In einer Metanalyse von Menon et al. lag die Gesamtrate an übersehenen Karzinomen des OGIT bei 11,3%.

Auch in einer Studie aus Japan konnte gezeigt werden, dass 75% neu diagnostizierter Magenkarzinome in vorangegangenen Endoskopie-Aufnahmen erkennbar gewesen wären (14,19,34).

Die Magenkarzinominzidenz steigt bei Vorliegen einer atrophischen Gastritis und intestinalen Metaplasie, sodass diese Schleimhautveränderungen vorrangig als Präkanzerosen für das Magenkarzinom betrachtet werden. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer atrophischen Gastritis und intestinaler Metaplasie ist eine Infektion mit Helikobacter-pylori, so dass die Helikobacter-pylori Infektion einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Krebserkrankung des Magens darstellt (20). Die Prävalenz der H. pylori Infektion in Deutschland liegt zwischen 3% (Kinder) und 48% (Erwachsene) (53, 29).

In vorliegender Datenanalyse wurde bei 150/620 (24%) auf Helicobakter-pylori untersuchte Patienten eine bakterielle Besiedelung festgestellt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 655 Patienten entspricht dies 23%. Die Helicobakter-pylori Infektion war prozentual in etwa gleich über alle Altersstufen verteilt. Dies entspricht somit in etwa der Prävalenzrate für Deutschland.

Eine Corpus-Atrophie wiesen 7/655 (1%) der Patienten auf. Dies entspricht knapp 3% von 264 erfolgten Biopsien.

Eine intestinale Metaplasie des Antrum lag bei 67/655 (10%) Patienten vor. Dies entspricht 11% von 620 erfolgten Biopsien. Eine intestinale Metaplasie des Corpus wurde bei 8/655 (1%) der Patienten histologisch nachgewiesen. Dies entspricht 3% der Fälle bezogen auf 264 erfolgte Biopsie.

Es ist bekannt, dass die Inzidenz des Magenkarzinoms signifikant zwischen 55 und 60 Jahren steigt (19). In vorliegender Arbeit konnten vorrangig in Bezug auf eine intestinale Metaplasie des Corpus Zusammenhänge bezüglich des steigenden Alters und vermehrten Auftretens einer Metaplasie festgestellt werden. Bei Männern wurden in der Altersstufe vom 18. bis zum 50. Lebensjahr 49 Biopsien im Bereich des Corpus durchgeführt. In keinem Fall wurde eine intestinale Metaplasie diagnostiziert. In der Altersstufe der 50 bis über das 80igste Lebensjahr hinaus waren 77 Biopsien erfolgt. Fünf Patienten wiesen eine intestinale Metaplasie des Corpus auf. Dies entspricht einem Anteil von 6,5% in dieser Altersstufe.

Bei den Frauen waren in der Altersgruppe der 18 bis 60-Jährigen 97 Biopsien des Magen-Corpus erfolgt. Bis einschließlich dem 60igsten Lebensjahr lag keine intestinale Metaplasie vor. Ab dem 60. Lebensjahr über das 80igste Lebensjahr hinaus waren 40 Biopsien erfolgt. Drei Patientinnen wiesen eine intestinale Metaplasie auf. Dies entspricht einem Anteil von 7,5 %.

Ähnliche Daten zur Prävalenz der intestinalen Metaplasie des Magens waren in einer großen retrospektiv amerikanischen Studie durch Huang et al. ermittelt worden. Es wurden 36.799 Endoskopien sowie 17710 Magenbiopsien ausgewertet. Die Prävalenz einer intestinalen Metaplasie des Magens lag bei 11,7%. Höheres Alter und männliches Geschlecht stellten Risikofaktoren für die Progression zu Dysplasien oder Magenkarzinomen dar (54). Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse aller Ösophago-Gastro-Duodenoskopien erfasst. Es fällt auf, dass in vorliegender Arbeit die Prävalenz der intestinalen Metaplasie ähnlich hoch ist, obwohl es sich um ein beschwerdefreies Patientenkollektiv handelt.

Die erhobenen Daten zur intestinalen Metaplasie des Corpus bestätigen die bekannten Zusammenhänge bezogen auf das gehäufte Auftreten mit steigendem Alter. Zudem waren betroffene Frauen etwa 10-15 Jahre älter als die männlichen Patienten. Insgesamt war die Fallzahl mit acht betroffenen Patienten jedoch gering.

Eine schwedische Studie bei mehr als 400.000 Patienten mit 20-Jahres-Follow-up ging der Frage nach, wie krebbsgefährdet Menschen sind, bei denen Läsionen der Magenschleimhaut festgestellt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass in allen Stadien des Progresses ausgehend von einer nicht atrophischen Gastritis über die atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie zur Dysplasie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms gegenüber der Normalbevölkerung besteht. Dies unterstreicht die Relevanz der in vorliegender Arbeit detektierten Magenschleimhautläsionen im beschwerdefreien Kollektiv (58).

Ein risikobasiertes und altersbezogenes Screening könnte daher eine Vorsorgegastroskopie kosteneffektiv machen.

VI. Limitationen der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus elektronischen Patientendaten. Es konnte somit nur auf vorhandene Daten zurückgegriffen werden. Ein standardisiertes, bezogen auf die Studie ergebniszentriertes Vorgehen bezüglich der Erhebung der Anamnese, dem Setting und der Durchführung der Untersuchung lag somit nicht vor.

Es variierte zudem die Häufigkeit der anamnestischen Angaben zu weiteren internistischen Diagnosen, BMI und Raucherstatus, stark und fehlten z.T. häufig.

Die Befunde der ausgewerteten Ösophago-Gastro-Duodenoskopien setzten sich aus Patientenuntersuchungen von drei Fachärzten zusammen. Trotz möglichst leitlinienkonformer Vorgehensweise der Untersucher sind Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Befunde nicht auszuschließen.

VII. Zusammenfassung:

Tumorerkrankungen des OGIT weisen in der westlichen Welt eine niedrige Inzidenz auf, sodass ein Massenscreening zur Früherkennung der Vorstufen, bzw. präkanzerösen Läsionen nicht kosteneffektiv wäre und zudem viele Menschen einem unnötigen Untersuchungs-Risiko aussetzen würde.

Im Falle des Ösophaguskarzinoms entwickeln nur etwa 10 % der Patienten aufgrund einer GERD einen Barrett-Ösophagus (25,32). Bei einem nur kleinen Prozentsatz der Patienten entwickelt sich jährlich mit einer Rate von etwa 0,12% aus der Barrett-Metaplasie ein Adenokarzinom der Speiseröhre (33). Dem insgesamt sehr geringen Risiko einer malignen Progression in der Gesamtheit der GERD-Patienten stehen volkswirtschaftlich erhebliche Kosten eines generellen endoskopischen Screenings gegenüber (50).

Seit Jahrzehnten ist zudem in Deutschland – wie auch in anderen Industrienationen ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkrebs zu beobachten. Die niedrige Inzidenz rechtfertigt daher auch rein bezogen auf das Magenkarzinom kein flächendeckendes Screening. Jedoch liegt der Anteil neu diagnostizierter Magenkarzinome im frühen Stadium (Stadium I) in Deutschland bei

deutlich unter 10% mit einer 5-Jahres Überlebensrate von nur 33% (51). Meist erfolgt die Diagnose also in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (52).

Mittels Früherkennung im Rahmen von Vorsorgeprogrammen könnte die Mortalität der Tumorerkrankungen des OGIT gesenkt werden da in frühen Stadien ein kurativer Behandlungsansatz möglich ist. In Ländern mit hoher Inzidenz wie Japan und Korea sind Screening-Programme bereits etabliert. Im Gegensatz zu Deutschland werden in diesen Hochprävalenzländern über entsprechende Vorsorgeuntersuchungen eine ausreichende Zahl präkanzeröser Vorstufen, die ein Massenscreening rechtfertigen, gefunden (56).

In Niedrigprävalenzländern wie Deutschland bedarf es der Entwicklung risikoadaptierter Screening-Programme des OGIT, um eine Kosteneffektivität zu begründen (19). Zunächst müssen valide Daten zur Prävalenz prämaligener, einem Screening zugänglichen Veränderungen des OGIT ermittelt werden. Es gilt, Komorbiditäten aufzudecken und Risikogruppen zu definieren, die gezielt einem Vorsorgeprogramm zugeführt werden, um Inzidenz, Mortalität und Letalität zu senken und den Patienten eine bessere Lebensqualität ermöglichen zu können.

Ziel dieser retrospektiven Datenerhebung war es, die Häufigkeit potentiell prämaligener Läsionen beschwerdefreier Patienten im Untersuchungsgebiet der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zu ermitteln.

Im Rahmen der Auswertung zeigte sich, dass trotz Fehlen typischer Symptome zahlreiche präkanzeröse Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt mittels ÖGD diagnostiziert werden konnten.

Bezogen auf das Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre zeigte sich folgendes Bild.

Bislang bekannte wissenschaftliche Ergebnisse, in denen männliches Geschlecht (38,39) u.a. als Risikofaktor für die Entwicklung einer GERD identifiziert werden konnte, wurden bestätigt. In vorliegender Auswertung waren Männer in der Altersgruppe der 40 bis einschließlich 70jährigen, jedoch auch über alle Altersgruppen hinweg mindestens doppelt so häufig von einer Ösophagitis betroffen als Frauen.

Mit steigendem BMI nahm tendenziell die Diagnose einer Ösophagitis zu.

Im Falle eines Barrett-Ösophagus wurde der Risikofaktor Alter in vorliegender Arbeit bestätigt. Prozentual kam es bei den Männern ab dem 50. Lebensjahr zu einem deutlichen Anstieg eines Barrett-Ösophagus, während dies bei Frauen erst ab dem 60. Lebensjahr der Fall war.

Das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus war bei 37% mit einem erhöhten BMI assoziiert, ein klarer Zusammenhang zwischen steigendem BMI und der Häufigkeit eines Barrett-Ösophagus war jedoch nicht zu erkennen, da der BMI nur lückenhaft dokumentiert war.

Es konnten im beschwerdefreien Kollektiv potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines Magenkarzinoms festgestellt werden.

Eine Helicobacter-pylori Infektion war prozentual über alle Altersstufen bei Männern und Frauen etwa gleich häufig verteilt. Bei 24% der Untersuchten war eine Helicobacter-pylori- Infektion festgestellt worden.

Eine Atrophie und intestinale Metaplasie des Corpus war im untersuchten Kollektiv selten. Es konnten keine Zusammenhänge bezüglich steigenden Alters und vermehrten Auftreten festgestellt werden. Die Diagnose einer intestinalen Metaplasie des Corpus war bei Männern jenseits des 50 Lebensjahr, bei Frauen jenseits des 60.Lebensjahres gestellt worden.

Zusammenfassend scheint es demnach sinnvoll, im Rahmen von Untersuchungen des OGIT ein standardisiertes Anamneseverfahren zu etablieren. Es sollten, wenn möglich, aktuell bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von Karzinomen des OGIT, wie die Familienanamnese auf Krebserkrankungen, der BMI, die abdominelle Adipositas sowie Ernährungsgewohnheiten einschließlich Nikotin- und Alkoholkonsum konsequent erfasst werden.

Nach vorliegenden Daten wäre gegebenenfalls für Männer jenseits des 50 Lebensjahres mit abdomineller Adipositas und oder erhöhtem BMI eine Vorsorge-ÖGD sinnvoll. Im Falle des weiblichen Geschlechts könnte dies ab dem 60.Lebensjahr der Fall sein. Für Raucher und Menschen welche regelmäßig Alkohol konsumierten bestünde aufgrund es erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms ein zusätzlicher Nutzen im Rahmen der Vorsorge Ösophago-Gastro-Duodenoskopie.

Die Vorsorge des oberen Gastrointestinaltraktes könnte ggf. in Kombination mit der geplanten Vorsorge-Koloskopie erfolgen, so könnten für diese Patienten Risiken einer zweiten Sedierung vermieden und der logistische Aufwand minimiert werden.

Vielleicht ist es aufgrund der niedrigen Inzidenzen zu hoch gegriffen, ein flächendeckendes Screening des OGIT, vergleichbar der Vorsorgekoloskopie, zu etablieren. Dennoch kann die Stärkung des Bewusstseins für die Kumulation intraindividuelle Risikofaktoren dazu führen, dass entsprechende Patienten frühzeitig, auch beschwerdefrei einer endoskopischen Untersuchung zugeführt werden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass, die Ermittlung und Auswertung vorliegender Daten und Befunde im Kontext dieser Arbeit zum regen kollegialen Austausch führte. Es wurden neue Standards für die Aspekte der Anamnese, vor allem im Hinblick auf das Aufdecken möglicher Risikofaktoren, entwickelt. Zudem wurden Untersuchungsstandards und deren einheitliche Umsetzung reevaluiert.

VIII: Literaturverzeichnis

1. Furger, P. (2015). Innere Medizin. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.
2. Brenner, H.; Schrotz-King, P.; Hollerczek, B. et al (2016). Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. Analyse zeitlicher Trends in den ersten 10 Jahren nach Einführung der Vorsorgekoloskopie, Deutsches Ärzteblatt Int., 2016; 113, 7: 101-106.
3. Amboss Miamed (2020). Gastroduodenale Ulcuskrankheit
<https://www.amboss.com/de> (24.4.2020)
4. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut. Hrsg. und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.v.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html (24.4.2020)
5. Amboss Miamed (2020). Magenkarzinom. <https://www.amboss.com/de> (5.5. 2020)
6. Amboss Miamed (2020). Ösophaguskarzinom.
<https://www.amboss.com/de> (21.4.2020)
7. Porschen, R.; Fischbach, W.; Gockel, I. et al. (2018). S3-Leitlinie. Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus (2018). Kurzversion 2.0, Stand 31.12. 2018
8. Labenz, J.; Koop, H.; Tannapfel, A.; Kiesslich, R.; Hölscher, A. (2015). Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Barrett-Karzinoms, Deutsches Ärzteblatt Int 2015;112(13): 224-34;
9. Pennathur, A.; Gibson, M. K.; Jobe, B.; Luketich, J. D. (2013). Ösophageal carcinoma. Lancet 2013; 381: 400-412,
10. Den Hoed, C.M. et al. (2011), The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. European Journal of Cancer, May 2011. 47 (8): 1211-1218.
11. Schneller, J.; Gupta, R.; Mustafa, J. et al. (2006). Helicobacter pylori infektion is associated with a high incidence of intestinal metaplasia in gastric mucosa of patients at inner-city hospitals in new York. Digestive Diseases and Sciences. 10/2006; 51:1801-9.
12. De Vries, A. C.; Meijer, G. A.; Looman, C. .W, et al. (2007). Epidemiological trends of pre-malignant gastric lesions: a long-term nationwide study in The Netherlands. Gut 2007; 56 (12): 1665-70,

13. Katada, C.; Yokoyama, T.; Yano, T. et al. (2016). Alcohol Consumption and Multiple dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck. *Gastroenterology*, 2016, Nov; 151(5): 860-869.e7.
14. Shimodate, Y.; Mizuno, M.; Doi, A. et al (2017). Gastric superficial neoplasia: high miss rate but slow progression. *Endoscopy Int. Open* 2017;5 (08): E722-E726.
15. Marshall, B. J.; Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390): 1311–1315.
16. Wotherspoon, A. C.; Ortiz-Hidalgo, C.; Falzon, M. R.; Isaacson, P. G. (2019). *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991; 338(8776): 1175–1176.
17. Qinglong, H.; Yizhuo, Z.; Xiaoyan, Z.; Kai, F. (2016). Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management. *Biomarker Research* (2016) 4: 15.
18. Amboss Mimed (2020). *Ulcuskrankheit*. <https://www.amboss.com/de> (20.4.2020)
19. Ebigbo, A.; Römmele, C.; Meisinger, C.; Probst, A.; Beyer, A.; Arnold, J.; Beer, F.; Endlicher, E.; Schiffelholz, W.; Linseisen, J.; Messmann, H. (2020). Vorsorge-Gastroskopie in Deutschland-erste Ergebnisse der Pilotphase der Prä-GIT Studie. *Z. Gastroenterol.* 2020, 58: 761-766.
20. Plummer, M.; De Martel, C.; Vignat, J.; Erly, J.; Bray, F.; Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob.Health*. 2016, 4(9): e609-16.
21. De Vries, A.; Van Grieken, N.; Looman, C. (2008). Gastric Cancer Risk in Patients with Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952
22. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O`Morain, C. et al. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastrich IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61: 646-664
23. Fischbach, W.; Malfertheiner, P.; Lynen Jansen, P. et al. (2016) S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Stand 10.2.2016.
24. Wong, B. C.; Lam, S. K.; Wong, W. M. et al. (2004). *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194
25. Fang-Liang, H.; Sheng-Jie, Y. (2018). Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment. *Asian Journal of Surgery*. 2018. 41: 210-215

26. Di Pietro, M.; Canto, M.; Fitzgerald, R. (2018). Clinical endoscopic management of early adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. Screening, diagnosis and therapie. *Gastroenterologie* 2018, Januar; 154(2): 421-436
27. Rubayat, R.; Asombang, A.; Idbah, J. (2014). Characteristics of gastric cancer in asia. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 28; 20(16): 4483-4490
28. Rubenstein, Jo.; Shaheen, N. (2015). Epidemiology, Diagnosis, and Management of esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenerology.* 2015 August; 149(2): 302317.e.l.
29. Lagergren, J; Bergstrom, R; Lindgren, A. et al. (1999). Symptomatic gasteoesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine.* 1999; 340: 825-831.
30. Souza, R. F.; Krishnan, K; Spechler, S. J. (2008): Acid, bile and CDX, the ABCs of making Barrett´s metaplasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 295(2): G211-G218
31. Arnal, M.; Arenas, A.; Arbeloa, A. (2015) Esophageal cancer: Risk factors, screening an endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J. Gastroenterol* 2015 July 14; 21(26): 7933-7943
32. Fennerty, M. B. (2002). Barrett´s-related esophageal cancer: hast he final hurdle been cleared, how pavin the way for human chemoprevention trials? *Gastroenterology.* 2002; 122:1172-1175
33. Hvid-Jensen, F.; Pedersen, L.; Drewes, A. et al. (2011). Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett´s esophagus. *New England Journal of Medicine.* 2011; 365: 1375-1383.
34. Menon, S.; Trudgill, N. (2014). How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-anslis. *Endosc. Int. Open* 2014; 2: E46-E50
35. Wani, S.; Puli, S. R.; Shaheen, N. J.; et al. (2009). Esophageal adenocarcinoma in Barrett`s esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *American Journal of Gastroenterology.* 2009; 104: 502-513.
36. Corley, D. A.; Kuba, A.; Zhao, W. (2008) Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 352-359.
37. Hardikar, S.; Onstad, L.; Blount, P. L. et al. (2013). The role of tobacco, alcohol and obesity in neoplastic progression to esophageal adenocarcinoma: a prospective study of Barrett`s esophagus. *PLoS One.* 2013; 8: e5552192

38. Cook, M. B.; Wild, C. P.; Forman, D. (2005) A systematic review and metaanalysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol.* 2005; 162: 1050-1061
39. Kubo, A.; Corley, D. A. (2002). Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. *Cancer.* 2002; 95: 2096-2102
40. Abnet, C.; Arnold, M.; Wie, W. (2018). Epidemiology of esophagus squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2018 Jan.154 (2): 360-373
41. Zauber, A.; Winawer, S.; O'Brien, M. et al. (2012). Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366: 687-696.
42. Bornschein, J.; Daum, S.; Fischbach, W. et al (2019) S3 Leitlinie Magenkarzinom. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. August 2019
43. Amboss Miamed (2020). Differentialdiagnosen des Magenkarzinoms. Gastrointestinaler Stromatumor GIST. <https://amboss.com/de> (3.6.2020).
44. Fischer, R. (2009) Diagnostik und Therapie von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). *Falk Gastro-Kolleg. Oberer GI Trakt.* 6/2009
45. Herold, G. (2018): *Innere Medizin 2019.* Herold, G., Köln. ISBN 978-3-981-46608-9
46. Rinke, A.; Wiedenmann, B.; Auernhammer, C. et al. (2018). S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2018, 56, (06): 583-681.
47. Holzer, K. (2014): Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore. *Der Chirurg.* 2014, 85, (8): 731-744.
48. Kraywinkel, K. (2018) Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumore in Deutschland. *Der Onkologe* 2018, 24, (2): 99-106
49. Kim, G. H.; Liang, P. S.; Bang, S. J.; Hang, J. H. (2016). Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(1): 18-28.
50. Koop, H.; Fuchs, K. H.; Labenz, J. (2014) S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit. Stand 31.5.2014.
51. Bisschops, R.; Areia, M.; Coron, E. et al. (2016). Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. *United European Gastroenterol J*, 2016.4(5):629-656

52. Pimentel-Unes, P.; Libanio, D.; Marcos-Pinto, R. et al. (2019). Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*, 2019.51 (4): 365-388
53. Park, Y.; Kim, N. (2015). Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *Journal of Cancer Prevention* 2015, 20 (1): 25-40.
54. Huang, R. J.; Ende, A. R.; Singla, A. et al. (2009). Prevalence risk factors, and surveillance patterns for gastric intestinal metaplasia among patients undergoing upper endoscopy with biopsy. *Gastrointest Endosc.* 2020; 91(1): 70-77.e1
55. Shaheen, N. J.; Richter, J. E. (2009). Barrett's esophagus. *The Lancet* 2009; 373 (9666): 850-861
- 56., Jow-Town, L. (2014). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 135-8
57. Runge, T.; Abrams, J.; Shaheen, N. (2015). Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol clin North Am* 2015, 44(2): 203-231
58. Song, H.; Ekheden, I.; Zheng, Z. et al. (2015). Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015, 27; 351: h3867
59. Rex DK, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1670–1677

Danksagung:

Von Herzen danke ich meiner Doktormutter Frau Professor Dr. Esther Endlicher, dass Sie mir diesen weiteren Schritt meiner beruflichen Laufbahn ermöglicht hat. Für Ihre fachliche Unterstützung und Geduld.

Ganz besonders danke ich all den lieben Menschen die mich so lange und unermüdlich ermuntert und bestärkt haben von Beginn meines zweiten Bildungsweges an bis zu Fertigstellung meiner Promotionsarbeit. Ohne meinen lieben Mann wäre dies alles nicht möglich gewesen.