

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert)

**Gastroösophageale Refluxerkrankung und
Adenokarzinom des Ösophagus:
Klinische Charakterisierung und Familiarität.**
Eine vergleichende Fall-Kontroll-Studie

Lisa Marie Nitsch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. H. E. Vogelsang
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 11.12.06 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.07 angenommen.

Für meine Eltern

1. Einleitung	1
1.1. Die gastroösophageale Refluxerkrankung.....	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Pathogenese.....	2
1.1.3. Ätiologie	3
1.1.4. Diagnostik und Klassifikation	4
1.1.5. Barrett-Ösophagus.....	6
1.2. Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus.....	7
1.2.1. Epidemiologie	7
1.2.2. Ätiologie	8
1.2.3. Klassifikation der Kardiakarzinome.....	9
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	11
3. Patienten und Methoden.....	13
3.1. Patienten	13
3.2. Datenerhebung.....	16
3.2.1. Soziodemografischer Fragebogen.....	16
3.2.2. Familienstammbaum.....	17
3.3. Erfassung der Hochrisikofamilien	17
3.4. Datenauswertung und Präsentation	18
4. Ergebnisse	20
4.1. Vergleich der Kontrollpatienten, AEG I-Patienten, Refluxpatienten.....	20
4.1.1. Symptomatik	20
4.1.1.1. Refluxsymptomatik.....	20
4.1.1.2. Refluxassoziierte Beschwerden	22
4.1.3. Patientenmerkmale und Lebensgewohnheiten	24
4.1.3.1. Geschlecht	24
4.1.3.2. Bodymassindex.....	24
4.1.3.3. Tabakkonsum.....	26
4.1.3.4. Alkoholkonsum.....	27
4.1.3.5. Berufliche und private Belastung.....	28
4.1.4. Familiendaten	30
4.1.4.1. Ösophagus- und Magenkarzinom	30
4.1.4.2. Refluxerkrankung	32
4.1.4.3. Tumorerkrankung	33

4.1.5. Stammbäume betroffener Familien.....	35
4.2. Refluxpatienten	41
4.2.1. Diagnostik	41
4.2.1.1. Endoskopie und Biopsie.....	41
4.2.1.2. pH-Metrie- und Manometriebefund.....	42
4.2.1.3. Axiale Hernie	43
4.2.2. Symptomatik	43
4.2.2.1. Refluxsymptomatik	43
4.2.2.2. Refluxassoziierte Beschwerden	44
4.2.3. Patientenmerkmale und Lebensgewohnheiten	47
4.2.3.1. Alter	47
4.2.3.2. Geschlecht	48
4.2.3.3. Bodymassindex.....	49
4.2.3.4. Tabakkonsum.....	50
4.2.3.5. Alkoholkonsum	52
4.2.3.6. Berufliche und private Belastung.....	53
4.2.4. Familienanalyse	54
4.2.4.1. Ösophaguskarzinom	54
4.2.4.2. Magenkarzinom.....	55
4.2.4.3. Refluxerkrankung	56
4.2.4.4. Tumorerkrankung	57
4.2.5. Charakterisierung der Hochrisikofamilien	58
4.2.5.1. Diagnostische und anamnestische Refluxausprägung.....	59
4.2.5.2. Alter	60
4.2.5.3. Geschlecht	61
4.2.5.4. Bodymassindex.....	61
4.2.5.5. Tabakkonsum.....	62
4.2.5.6. Alkoholkonsum	62
4.2.5.7. Axiale Hernie	63
4.3. AEG I-Patienten	64
4.3.1. Refluxsymptomatik.....	64
4.3.2. Lebensgewohnheiten.....	64
4.3.2.1. Alter	64
4.3.2.2. Geschlecht	65

4.3.2.3. Bodymassindex	65
4.3.3. Familienanalyse	68
4.3.3.1. Ösophagus- und Magenkarzinom	68
4.3.3.2. Refluxerkrankung	69
4.3.3.3. Tumorerkrankungen	70
4.3.4. Charakterisierung der Hochrisikofamilien	72
4.3.4.1. Refluxsymptome.....	73
4.3.4.2. Alter	74
4.3.4.3. Geschlecht	74
4.3.4.4. Bodymassindex	74
4.3.4.5. Tabakkonsum.....	75
4.3.4.6. Alkoholkonsum	75
5. Diskussion.....	76
5.1. Häufigkeit der gastroösophagealen Refluxerkrankung	76
5.2. Refluxassoziierte Symptome	77
5.3. Diagnostische Befund der Refluxpatienten.....	80
5.4. Risikofaktoren der Refluxerkrankung	81
5.5. Risikofaktoren des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus	84
5.6. Familienanalyse	87
6. Zusammenfassung	96
Literaturverzeichnis	98
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	106
Anhang	109

1. Einleitung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen der westlichen Welt und die Prävalenz der Erkrankung und ihrer Komplikationen steigt weiter an (Todd 2002/ El-Serag 1998). Dies und ein tieferes pathophysiologisches Verständnis sowie bessere therapeutische und diagnostische Möglichkeiten sind einerseits Gründe für das in den letzten Jahren wachsende wissenschaftliche und klinische Interesse an diesen Krankheitsbildern (Riemann 2003).

Zum anderen gewinnt die gastroösophageale Refluxerkrankung aufgrund ihrer Assoziation mit dem Barrett-Ösophagus und dem Adenokarzinom des distalen Ösophagus, welches in den letzten Jahrzehnten eine enorme Zunahme der Inzidenz erfahren hat, immer mehr an wissenschaftlicher Aufmerksamkeit (Bytzer 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Krankheitsbild der gastroösophagealen Refluxerkrankung und des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus analysiert und charakterisiert, wobei auf mehrere Aspekte Wert gelegt wurde (siehe Problemstellung Punkt 2). Um die Intention und Fragestellung dieser Arbeit zu verstehen, soll zunächst kurz auf den aktuellen wissenschaftlichen Stand der Forschung zu diesem Thema eingegangen werden. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der beiden Krankheitsbilder.

1.1. Die gastroösophageale Refluxerkrankung

Gekennzeichnet ist die gastroösophageale Refluxerkrankung durch Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre, wodurch die klassischen und sehr spezifischen Symptome der Refluxerkrankung wie Sodbrennen, saures Aufstoßen und Regurgitation von Magensäure auftreten können. In der Regel kann allein aufgrund der Symptomatik die Diagnose gestellt werden (Klauser 1990/ Dent 1999).

1.1.1. Epidemiologie

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist in den westlichen Ländern ein sehr häufiges Krankheitsbild (Locke 1997/ Isolauri 1995). Während bei der Inzidenz der

peptischen Ulkuserkrankungen in den letzten Jahrzehnten ein Rückgang zu verzeichnen war, stieg die Hospitalitätsrate der Refluxerkrankung und ihrer Komplikationen signifikant an. Da sich diesbezüglich ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten weißer Hautfarbe und nicht-weißer Patienten zeigte, gingen El-Serag und Mitarbeiter davon aus, dass die starke Zunahme der Inzidenz unter weißen Patienten nicht allein auf eine verbesserte Diagnostik zurückgeführt werden kann (El-Serag 1998).

Nach neueren Studien leiden etwa 30 % der erwachsenen Bevölkerung der westlichen Welt, insbesondere Frauen und Männer weißer Hautfarbe im Alter von 25-74 Jahren, unter einer Refluxsymptomatik. Etwa ein Drittel dieser Patienten berichtet über tägliches Sodbrennen (Kennedy 2000/ Locke 1997).

1.1.2. Pathogenese

Die Pathogenese der primären gastroösophagealen Refluxerkrankung ist komplex und multifaktoriell. Unter anderem liegen bei vielen Patienten Störungen der protektiven Mechanismen wie der ösophagealen Clearance und eine erhöhte ösophageale Sensitivität vor (Brown 1995).

Die wesentliche Rolle sowohl für die Symptomatik des Patienten und die Therapie als auch für das Ausmaß der Schleimhautschäden des Ösophagus spielt die Regurgitation von Säure in den säureempfindlichen Ösophagus (Lundell 1999).

Primäre Bedeutung kommt bei der Regurgitation der Inkompetenz der Antirefluxbarriere zu. Im Wesentlichen werden drei Ursachen, die allein oder in Kombination auftreten können, für eine gestörte Barrierefunktion des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) verantwortlich gemacht:

Eine unzeitgemäße Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters:

Diese so genannten transienten Sphinkterrelaxationen sind schluckunabhängige Relaxationen des UÖS. Entscheidend für das klinische Bild der Refluxerkrankung ist weniger die Frequenz der transienten Sphinkterrelaxationen sondern ihre Assoziation mit Säure- und nicht mit Luftreflux (Silfrim 2001).

Während die transienten Sphinkterrelaxationen in der Regel mit einer leichteren Form der Refluxerkrankung einhergehen und häufiger vorkommen, wird in schweren Fällen der Erkrankung meist eine Hiatushernie oder ein verminderter Ruhedruck des UÖS festgestellt (Hirsch 2002/ Dent 1998).

Ein verminderter Ruhedruck des UÖS:

Der Ruhedruck des UÖS beträgt in Ruhe zwischen 10 und 30 mmHg. Zu Reflux von Magensäure kommt es, wenn der intraabdominelle Druck den myogenen Sphinkterdruck übersteigt, sei es durch einen erniedrigten Ruhedruck des UÖS oder durch einen erhöhten intraabdominellen Druck (Mittal 1997/ Dent 1998).

Hiatushernie:

Die veränderten anatomischen Verhältnisse mit dem Resultat eines gestörten Sphinkterapparates bei Patienten mit einer Hiatushernie werden als mögliche Ursache der Refluxerkrankung gesehen (Dent 1999/ Kahrilas 1999). Da eine Hiatushernie auch bei gesunden Patienten häufig ist, ist fraglich ob ihr eine kausale Bedeutung für die Entstehung der gastroösophagealen Refluxerkrankung zukommt. Nachgewiesen werden konnte, dass die Größe der Hiatushernie mit dem Schweregrad der Refluxösophagitis korreliert (Patti 1996).

1.1.3. Ätiologie

Die unter Ärzten und Patienten meist vorherrschende Meinung, die gastroösophageale Refluxerkrankung sei eine typische selbstverschuldete „Wohlstandkrankheit“, wird in der derzeitigen Forschung kontrovers diskutiert. Während in einigen Studien eine positive Korrelation zwischen einem Übergewicht der Patienten und einer gastroösophagealen Refluxerkrankung nachgewiesen wurde (Stene-Larsen 1988/ Chang 1997/ Locke 1999/ Wilson 1999), zeigte sich diese Assoziation in zwei skandinavischen Studie nicht (Kjellin 1996/ Lagergren 2000). Auch in einer anderen Studie erwies sich die Rolle von diätischen Maßnahmen und Lifestylefaktoren von untergeordneter Bedeutung für die Pathogenese der Erkrankung (Meining 2000).

Bezüglich der Assoziation der gastroösophagealen Refluxerkrankung mit Alkohol- oder Tabakkonsum ist derzeit ebenfalls keine einheitliche Meinung der Wissenschaft zu finden (Locke 1999).

In den letzten Jahren fand neben der Betrachtung der Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren die Rolle einer möglichen genetischen Disposition für die Entwicklung einer Refluxerkrankung und/oder eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus zunehmend wissenschaftliche Aufmerksamkeit.

Die Beobachtung einzelner Familien, in denen eine ungewöhnlich hohe Inzidenz der Refluxerkrankung, des Barrett-Ösophagus oder des Adenokarzinoms beobachtet wurde, ließ die Bedeutung einer genetischen Disposition vermuten (Eng 1993/ Fahmy 1993/ Poynton 1996/ Prior 1986). Auch in Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren bei der Entstehung einer Refluxerkrankung eine größere Rolle spielen als gemeinsame Umweltfaktoren (Cameron 2002/ Mohammed 2003).

Inwieweit eine genetische Disposition für die Entwicklung und den Krankheitsverlauf der gastroösophagealen Refluxerkrankung eine Rolle spielt, ist derzeit jedoch noch nicht vollständig geklärt. Während einige Studien für Patienten mit einem Barrett-Ösophagus eine familiäre Häufung der gastroösophagealen Refluxerkrankung feststellen konnten, zeigten Studien für Patienten mit einer unkomplizierten, nicht erosiven Form Refluxerkrankung unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Familienanamnese (Trudgill 1999/ Crabb 1985/ Romero 1997).

1.1.4. Diagnostik und Klassifikation

Die zentrale Rolle in der Diagnostik der gastroösophagealen Refluxerkrankung spielt die Endoskopie und Biopsie, die bei endoskopischem Verdacht auf eine Refluxösophagitis oder einen Barrett-Ösophagus erfolgen sollte.

Die Spezifität zum Nachweis einer erosiven Refluxösophagitis und/oder eines Barrett-Ösophagus ist bei der Endoskopie hoch (Labenz 2003). Von klinischer Relevanz ist bei dieser Untersuchung allerdings die Tatsache, dass die Schwere und Häufigkeit der Refluxsymptomatik und damit der Leidensdruck der Patienten nicht mit dem endoskopischen Untersuchungsbefund korrelieren (Dent 1999).

Da nicht bei allen Patienten eine chronische Refluxerkrankung zu endoskopisch sichtbaren Ösophagusveränderungen führt, ist die Sensitivität der Methode relativ gering. Eine neuere Studie hat gezeigt, dass bei 33 % der Patienten mit einer chronischen Refluxsymptomatik (>6 Monaten), die über 50 Jahre alt sind, und bei 85 % der Patienten unter 50 Jahren endoskopisch keine Ösophagitis festzustellen ist (Voutilainen 2000). Man spricht in diesem Fall von einer sog. nicht erosiven unkomplizierten Form der Refluxerkrankung (NERD) (Schilling 2003).

Da die gastroösophageale Refluxerkrankung in den meisten Fällen nicht progredient verläuft und Komplikationen früh auftreten, bestimmt der Endoskopiebefund zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Regel die Prognose (El-Serag 1997).

Die übliche Klassifikation des endoskopischen Untersuchungsbefundes ist die Savary-Miller-Klassifikation (Savary 1977). Der klinische Nachteil der Klassifikation besteht darin, dass im Stadium IV nicht zwischen unterschiedlichen Komplikationen differenziert werden kann und der Endobrachyösophagus eher eine Form der Defektheilung als eine Komplikation der Refluxösophagitis darstellt. Alternative Klassifikationen, die diese Probleme berücksichtigen, sind die Los-Angeles-Klassifikation, die MUSE-Klassifikation und die überarbeitete Form der Savary-Miller-Klassifikation von Siewert und Ottenjahn.

Tabelle 1: Klassifikation der Refluxösophagitis in Anlehnung an Savary und Miller (modifiziert nach Siewert und Ottenjahn)

Stadium	
0	Normale Schleimhaut
I	Fleckförmige rote Läsionen
I a	ohne weißen Fibrinbelag
I b	zentral mit weißen Fibrinbellag
II	Streifenförmig rote Läsionen
II a	ohne weißen Fibrinbelag
II b	zentral mit weißen Fibrinbelag
III	Größere Läsionen als Stadium I und II Ausdehnung über die gesamte Zirkumferenz des Ösophagus
IV	Komplikationen der Refluxösophagitis (kein Endybrachyösophagus, da dieser gesondert registriert wird)

Aus funktioneller Sicht ist außerdem die quantitative Bestimmung der Säureexposition des distalen Ösophagus mittels 24-Stunden-pH-Metrie von diagnostischer Bedeutung. Die Expositionszeit für pH < 4 sollte dabei nicht mehr als 3,5(-6) % der Gesamtmesszeit überschreiten. Die Sensitivität dieser Methode ist bei Patienten mit NERD mit 60-70 % allerdings relativ gering (Kahrilas 1996).

In der Primärdiagnostik der gastroösophagealen Refluxerkrankung spielt die Manometrie eine untergeordnete Rolle. Sie dient in erster Linie zur Abklärung einer Motilitätsstörung beispielsweise vor Durchführung einer Antirefluxoperation.

Entgegen früherer Ansichten spielt das Ergebnis der Manometrie für die Auswahl des Operationsverfahrens wahrscheinlich keine Rolle (Fibbe 2001).

1.1.5. Barrett-Ösophagus

Der Name „Barrett-Ösophagus“ geht auf Norman Barrett zurück, der 1950 anhand von Sektionspräparaten ein metaplastisches Zylinderepithel des Ösophagus beschrieb und in ihm ursprünglich eine Verlagerung des Magens in das Mediastinum sah (Barrett 1950).

Heutzutage wird der Barrett-Ösophagus als intestinale Metaplasie mit Ersatz des Plattenepithels durch ein einschichtiges Zylinderepithel mit Becherzellen gesehen (Paull 1976). Ausgelöst wird diese wahrscheinlich durch eine Proliferation pluripotenter Stammzellen infolge einer Schädigung des ösophagealen Plattenepithels durch Reflux von Magensäure (Boch 1997). Dies führt zum Ersatz des Plattenepithels durch intestinales Zylinderepithel (Spechler 1987). Eine Zylinderepithelmetaplasie stellt in diesem Sinne keine eigentliche Komplikation der Refluxkrankheit dar, sondern vielmehr eine typische Form der Ausheilung von Epitheldefekten im ösophagealen Plattenepithel.

Etwa 10 % der Patienten mit einer Refluxösophagitis entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung einen Barrett-Ösophagus (Sarr 1985/ Winters 1987/ Mann 1989/ Cameron 1992 / Hirota 1999).

Unterschieden wird in der Literatur ein „Long-Segment-Barrett-Ösophagus“, als eine zirkuläre Auskleidung des distalen Ösophagus mit metaplastischen Zylinderepithel über mindestens 3 cm Länge, und ein „Short-Segment-Barrett-Ösophagus“ aus kürzeren Zylinderepithelausläufern (Falk 2002). Es wird angenommen, dass das Karzinomrisiko mit der Segmentlänge des Barrett-Ösophagus ansteigt und ein Long-Segment-Barrett-Ösophagus das stärkste Karzinomrisiko aufweist (Menke-Pluymers 1993/ Reid 1987/ Hirota 1999).

Daneben wurde ein sog. „Ultra-Short-Barrett-Ösophagus“ oder „mikroskopischer Barrett-Ösophagus“ beschrieben, bei dem sich ein unauffälliger Endoskopiebefund aber histologischer Nachweis von metaplastischen Zylinderepithel findet (Spechler 1994). Die Ursache dieses, auch als „intestinale Metaplasie am gastroösophagealen Übergang“ bezeichneten, Befundes ist noch nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich ist er aber vom eigentlichen Barrett-Ösophagus zu

differenzieren und steht in Assoziation mit einer Helicobacter-Infektion (Hirota 1999).

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus gelten weiße Hautfarbe, männliches Geschlecht und Tabakkonsum (El-Serag 1999/ Hirota 1999).

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer Barrett-Metaplasie beträgt bei Erstdiagnose 55-63 Jahre (Cameron 1992).

Der Barrett-Ösophagus gilt als Präkanzerose des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus. Das Risiko für einen Patienten mit einem Barrett-Ösophagus ist im Vergleich zur Normalbevölkerung je nach Abhängigkeit der Länge des betroffenen Segmentes etwa 40-200fach erhöht (Stein 1993). Etwa 10 % der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus entwickeln ein Adenokarzinom des distalen Ösophagus (Naef 1975/ Skinner 1983).

1.2. Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus

1.2.1. Epidemiologie

Während bei der Zahl der Neuerkrankungen der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus in den letzten Jahrzehnten ein Rückgang zu verzeichnen war, berichten viele Studien über eine enorme Zunahme der Häufigkeit des Adenokarzinoms des Ösophagus in Nordamerika und Westeuropa, die nicht allein auf die verbesserte Diagnostik und Klassifikation zurückgeführt werden kann (Bytzer 1999/ Powell 1992/ Blot 1991/ Kocher 2001).

Besonders häufig betroffen sind Männer weißer Hautfarbe (Tuyns 1992). Das Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen beträgt nach Blot und Mitarbeiter 8,5 zu 1 (Blot 1991). Einer amerikanischen Studie der 90er Jahre zufolge hat unter weißen Männern die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus die des Plattenepithelkarzinoms mittlerweile überholt und lag zwischen 1992-1994 bei 3,2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (Devesa 1998).

Auch in Deutschland ist eine deutliche Zunahme des Adenokarzinoms des Ösophagus zu verzeichnen, während die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms weitgehend konstant blieb. Eine vollständige bevölkerungsbezogene Tumordokumentation liegt allerdings nur für das Saarland und die ehemalige DDR

vor. Im Saarland war ein Inzidenzanstieg des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus um 432 % und in Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen um 248 % zu verzeichnen (Bareiß 2002/ Bollschweiler 2000).

1.2.2. Ätiologie

Über die Ätiologie des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus ist bis heute wenig bekannt. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sowohl eine Refluxsymptomatik als auch ein überdurchschnittliches Gewicht der Patienten mit einer Adenokarzinomerkrankung des distalen Ösophagus korreliert (Brown 1995/ Vaughan 1995).

Neben diesen beiden Risikofaktoren zeigten einige Studien, dass Tabak- und Alkoholkonsum, wenn auch in erheblich geringerem Maße als dies für das Plattenepithelkarzinom des distalen Ösophagus gilt, und niedriger sozioökonomischer Status eine positive Korrelation mit dem Adenokarzinom des distalen Ösophagus aufweisen (Brown 1994/ Vaughan 1995/ Kabat 1993/ Gray 1992/ Gammon 1997).

Da in den westlichen Ländern, insbesondere den USA, eine erhebliche Zunahme des durchschnittlichen Gewichtes der Bevölkerung zu verzeichnen war (Kuczmarski 1994), gilt eine Korrelation zwischen der Gewichtszunahme und der Entstehung eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus als mögliche Erklärung für die steigende Inzidenz der Erkrankung.

Eine vollständige Erklärung für die enorme Zunahme der Inzidenz und den Grund für die starke Dominanz der weißen Patienten männlichen Geschlechts konnte bis heute nicht gefunden werden (Kim 1997).

1.2.3. Klassifikation der Kardiakarzinome

In den 80er Jahren wurde von Siewert und Mitarbeitern eine topographisch-anatomische Klassifikation des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges entwickelt, die einen besseren chirurgischen Zugangsweg und Resektionsvorgang gewährleisten sollte (Siewert 1987).

Entsprechend dieser Klassifikation werden alle Adenokarzinome, deren Haupttumormasse 5cm oral oder distal der anatomischen Kardia (Übergang der zweischichtigen Ösophagusmuskulatur zur dreischichtigen Muskulatur der Magenwand) liegt, als „Adenokarzinome des ösophagogastralen Überganges“ (AEG) bezeichnet. Anhand der Lage des Tumorzentrums zum anatomischen ösophagogastralen Übergang werden folgende drei Tumorentitäten unterschieden:

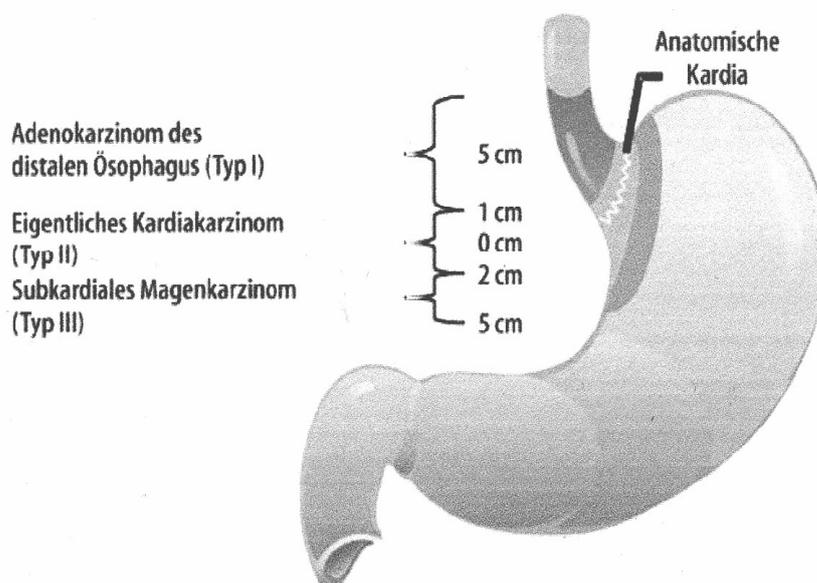
AEG I-Tumor (Barrett-Karzinom): Das Adenokarzinome des distalen Ösophagus: Es entsteht in der Regel auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie des Ösophagus und infiltriert den ösophagogastralen Übergang von oral.

AEG II-Tumor: Das eigentliche Kardiakarzinom: Es entwickelt sich im Allgemeinen aus dem Epithel der Kardia oder aus einem kurzen Segment mit interstinaler Metaplasie des gastroösophagealen Überganges.

AEG III-Tumoren: Das subkardiale Magenkarzinom: Es infiltriert den ösophagogastralen Übergang und distalen Ösophagus von kaudal.
(Stein 2000)

Diese Klassifikation des Adenokarzinoms wurde 1997 in der Consensus Konferenz der „International Society for Diseases of the Esophagus“ (ISDE) und der „Internal Gastric Cancer Association“ (IGCA) als Basis für den internationalen Vergleich von Therapieergebnissen akzeptiert und zur Verwendung empfohlen (Siewert 1998).

Abbildung 1: Anatomisch-topographische Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagealen Überganges
(Nach Siewert et al, Siewert 1987 aus Stein 2003)



Auch bezüglich der Ätiologie und Pathogenese der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges scheint eine topographisch anatomische Klassifikation sinnvoll zu sein. So zeigte sich in Studien lediglich für Adenokarzinome des distalen Ösophagus (AEG I-Tumore), nicht aber für Kardiakarzinome (AEG II-Tumore), eine starke Relation mit der gastroösophagealen Refluxerkrankung und dem Barrett-Ösophagus (Lagergren 1999).

Bei etwa 80 % der Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus lässt sich in der histopathologischen Aufarbeitung von Resektionspräparaten ein tumorassoziierter Barrett-Ösophagus nachweisen (Siewert 2000).

Findet sich kein Barrett-Ösophagus kann nach vorherrschender Meinung in der Regel davon ausgegangen werden kann, dass der Barrett-Ösophagus von dem wachsenden Tumor verdeckt wird und eine Assoziation mit dem Barrett-Ösophagus aus diesem Grund nicht nachgewiesen werden kann. Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus ohne begleitenden Barrett-Ösophagus stellt nach dem heutigen Stand der Wissenschaft eine Rarität dar (Stein 2003).

Eine Assoziation mit einer intestinalen Metaplasie findet sich bei dem sukardialen Magenkarzinom (AEG III) dagegen nur selten und wird beim eigentlichen Kardiakarzinom (AEG II) zurzeit kontrovers diskutiert (Stein 2003).

2. Fragestellung und Zielsetzung

Aus den in der Einleitung geschilderten Aspekten lässt sich Folgendes festhalten:

1. Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen der Industriestaaten mit weiter ansteigender Inzidenz (El Serag 1998). Die Häufigkeit der Adenokarzinomerkrankungen des distalen Ösophagus ist im Gegensatz dazu relativ selten. Sie hat in den westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten allerdings außergewöhnlich stark zugenommen (Bytzer 1999/ Powell 1992/ Blot 1991).

2. Es besteht ein starker, wahrscheinlich kausaler Zusammenhang, zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung und dem Adenokarzinom des distalen Ösophagus (Lagergren 1999).

Bei etwa 10 % der Patienten mit einer chronischen Refluxerkrankung ist eine Barrett-Metaplasie nachweisbar (Hirota 1999/ Winters 1987/ Mann 1989), die mit einer Entartungswahrscheinlichkeit von etwa 10 % als Präkanzerose des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Überganges gilt (Naef 1975/Skinner 1983).

3. Trotz des großen klinischen und wissenschaftlichen Interesses der letzten Jahre ist es bis heute nicht gelungen, die komplexe Pathogenese und die damit verbundenen Risikofaktoren der Refluxerkrankung und des Barrett-Karzinoms in allen Punkten zu klären.

Ziel dieser Studie ist es, die primäre Refluxerkrankung mit der Adenokarzinomerkrankung des distalen Ösophagus zu vergleichen und das jeweilige Patientengut systematisch zu charakterisieren. So sollen Risikofaktoren für den Krankheitsverlauf der Refluxerkrankung und die Karzinomentwicklung herausgearbeitet werden.

Im Wesentlichen wurde hierbei auf zwei Aspekte Wert gelegt:

Einerseits wurden, da die Ätiologie der Refluxerkrankung und des Adenokarzinoms des Ösophagus nach wie vor kontrovers diskutiert wird, Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren der Patienten systematisch untersucht.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Analyse der familiären Belastung der beiden Krankheitsbilder, da die Prävalenz und Bedeutung einer genetischen Disposition bis heute unklar ist. Durch intensiven Kontakt mit den Familien der Patienten sollen auffällige Hochrisikofamilien verifiziert und bezüglich charakteristischer Merkmale dargestellt werden.

Neben diesen Aspekten wurde in der vorliegenden Studie das klinische Krankheits- und Symptombild der Refluxerkrankung näher charakterisiert werden und die Häufigkeit der Refluxbeschwerden unter Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus und unter Patienten einer Kontrollgruppe untersucht werden.

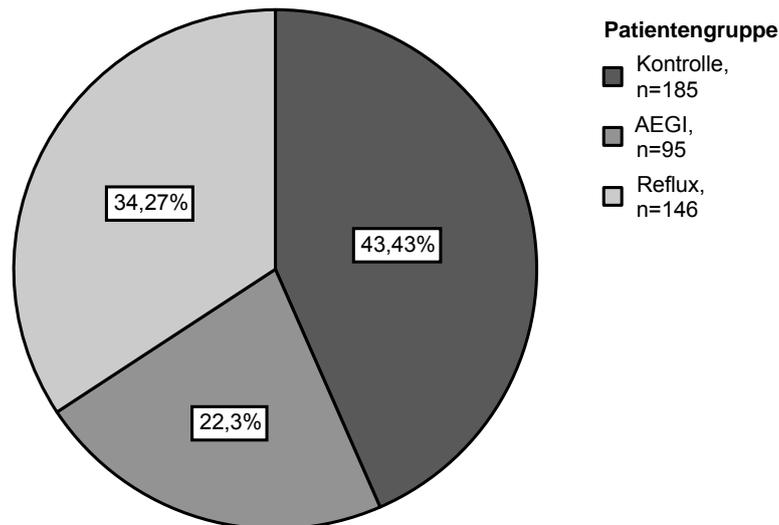
Aus Gründen der Übersicht wurden in dem Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit zunächst die Patienten der Kontrollgruppe, die AEG I-Patienten und die Refluxpatienten miteinander verglichen. Begonnen wurde hierbei mit der Charakterisierung der Refluxsymptome in diesen Gruppen. Anschließend folgen die Darstellung der Lifestylefaktoren und der familiären Disposition dieser Patienten. Um die Reflux- und die Adenokarzinomerkrankung näher zu charakterisieren, wurden diese beiden Patientengruppen noch einmal in Gruppen unterteilt und hinsichtlich Lifestylefaktoren und familiärer Disposition untersucht. Anschließend folgt die Darstellung und Charakterisierung der Hochrisikofamilien dieser Patientengruppen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 426 Patienten erfasst.

Abbildung 2: Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs (n=426)



Darunter befanden sich 146 Patienten, im Alter zwischen 21 und 80 Jahren, mit einer gastroösophagealen Refluxsymptomatik, die in dem Zeitraum von 2000 bis Juli 2003 eine morphologische und funktionelle gastroenterologische Abklärung im Funktionslabor der Chirurgischen Klinik des Klinikum rechts der Isar vornehmen ließen. Bei allen Patienten wurde dort eine Endoskopie und Biopsie vorgenommen, um eine mikroskopische Refluxösophagitis oder eine Barrett-Metaplasie ein- bzw. ausschließen zu können. Daneben erhielten alle Patienten eine pH-Metrie und eine Manometrie.

Als pathologischer Endoskopiebefund bzw. pathologischer Befund der histologischen Biopsieuntersuchung wurde eine makroskopisch sichtbare Refluxösophagitis, Anzeichen einer mikroskopischen Refluxösophagitis und eine Zylinderepithelmetaplasie im Sinne einer Barrett-Metaplasie gewertet. Dabei wurde nicht zwischen einem „short segment“ und einem „long segment“ Barrett-Ösophagus unterschieden. Bei der ambulanten 24-Stunden pH-Metrie wurde eine Expositionszeit für $\text{pH} < 4$ über mehr als 4,5% der Gesamtmesszeit als pathologisch gewertet. Als pathologischer Manometriebefund galt ein Ruhedruck

des unteren Ösophagussphinkters kleiner als 10mmHg. Grenzwertige Befunde in der pH-Metrie und Manometrie wurden als physiologisch gewertet.

Die Refluxpatienten wurden nach Grad des endoskopischen Untersuchungsbefundes aus dem Gastroenterologischen Funktionslabor in drei Gruppen unterteilt und bezüglich Lebensgewohnheiten und familiärer Belastung untersucht (vgl. 4.2.).

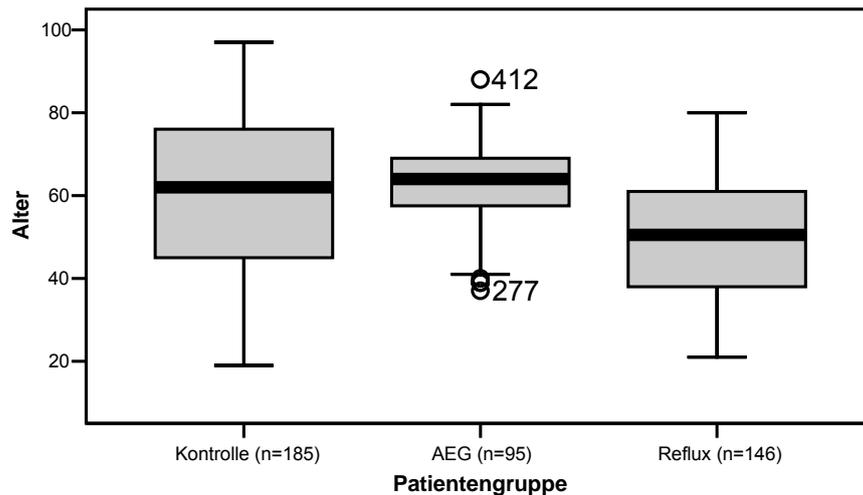
Daneben wurden 95 Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus in einem Alter zwischen 37 und 88 Jahren rekrutiert. Die Patienten wurden in dem Zeitraum von 2000 bis Juli 2003 aufgrund ihrer Tumorerkrankung stationär im Klinikum rechts der Isar behandelt. Bei allen Patienten konnte ein Adenokarzinom des distalen Ösophagus (AEG Typ I/ Barrett-Karzinom) histologisch nachgewiesen werden und von einem Kardiakarzinom (AEG Typ II) und subkardialen Magenkarzinom (AEG Typ III) abgegrenzt werden. Von ihnen konnten nur bei 64 Patienten suffiziente Daten bezüglich der Charakterisierung der Refluxsymptomatik erhoben werden. Familiendaten und Angaben über Lifestylefaktoren wurden bei allen 95 Patienten erhoben.

Um das Krankheitsbild des Adenokarzinom des distalen Ösophagus näher charakterisieren zu können, wurden die Patienten in Bezug zur anamnestischen Refluxschwere in zwei Gruppen unterteilt und bezüglich ihrer Lifestylefaktoren und Familiarität untersucht (vgl. 4.3.).

Als Kontrollgruppe wurden 185 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 19 bis 97 Jahren erhoben, die sich auf einer traumatologischen Station zu einer chirurgischen Behandlung im Klinikum rechts der Isar befanden. Bei keinem dieser Patienten der Kontrollgruppe wurde jemals eine Diagnostik bezüglich einer Refluxsymptomatik vorgenommen.

Das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe lag bei 59,8 Jahren. Die Patienten mit einem Adenokarzinom waren durchschnittlich 63,1 Jahre alt. In der Gruppe der Patienten mit einer Refluxerkrankung lag das Durchschnittsalter bei 50,2 Jahren. Die Patienten mit einer Refluxerkrankung waren signifikant jünger als die Patienten mit einem Adenokarzinom und die Patienten der Kontrollgruppe.

Abbildung 3: Altersverteilung in den Patientengruppen (n=426), $p < 0,05$



Als Einschlusskriterien galten die Zustimmung des Patienten und ein Alter über achtzehn Jahren. Voraussetzung für die Studienteilnahme für die Patienten mit einer Refluxerkrankung war des Weiteren, dass eine primäre Refluxerkrankung vorlag und eine Diagnostik der Erkrankung im gastroenterologischen Funktionslabor des Klinikums rechts der Isar vorgenommen worden war. Für die Adenokarzinompatienten galt der histologisch gesicherte Nachweis eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus als Einschlussbedingung. Als Ausschlusskriterium galt die Ablehnung des Patienten an der Studie teilzunehmen oder mangelnde sprachliche oder kognitive Fähigkeiten.

3.2. Datenerhebung

Die Patienten wurden gebeten während ihres stationären Aufenthaltes bzw. ihrer Abklärungsuntersuchung im gastroenterologischen Funktionslabor einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensgewohnheiten und einen Familienstammbaum mit Auskünften über Familienangehörige ersten Grades auszufüllen.

3.2.1. Soziodemografischer Fragebogen

Alle Patienten der Kontrollgruppe, der Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom und der Gruppe der Patienten mit einer Refluxerkrankung erhielten einen standardisierten soziodemographischen Fragebogen. Der Fragebogen enthielt Fragen zu der Ausprägung der Refluxbeschwerden, dem Alkohol- und Tabakkonsum, der Medikamenteneinnahme, den Nebendiagnosen, den Voroperationen, der beruflichen und privaten Belastung und nähere Fragen zur Charakterisierung des Symptomkomplexes der gastroösophagealen Refluxerkrankung (siehe Fragebogen im Anhang).

Folgende 19 Symptome wurden erfragt:

Tabelle 2: Refluxassoziierte Symptome

Atemwegserkrankungen	Husten, Asthma, Heiserkeit
Verdauungsbeschwerden	Verstopfung, Durchfall, Blähungen
Dyspeptische Beschwerden	Völlegefühl, Beschwerden im Oberbauch
Erbrechen/Übelkeit	Erbrechen, Übelkeit
Regurgitation	Hochwürgen unverdauter Speisen, Aufstoßen
Dysphagie/ Odynophagie	Schluckstörungen, schmerzhaftes Schlucken
Globusgefühl	Kloßgefühl im Hals
Brustschmerz	Brustschmerz
Aspiration	Einatmen von Nahrungsresten
Kurzatmigkeit/Luftschlucken	Kurzatmigkeit, Luftschlucken

Alle Patienten wurden darauf hingewiesen die erfragten Symptome und Lebensgewohnheiten in Bezug zu dem Zeitraum vor der Operation bzw. Diagnosestellung zu beantworten.

3.2.2. Familienstammbaum

Jeder der Patienten erhielt einen Familienstammbaum auf dem nach Refluxbeschwerden und Tumorerkrankungen in der Familie gefragt wurde. Der Stammbaum erfasste lediglich Familienangehörigen ersten Grades.

Für jeden Angehörigen sollte angegeben werden, ob die betreffende Person an einer Refluxsymptomatik leidet oder gelitten hat. Des Weiteren wurde nach Tumorerkrankungen in den Familien gefragt, wobei das Alter des jeweiligen Angehörigen zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung und das jeweilige Organ der Erkrankung angegeben werden sollte.

Pro Indexpatient wurden durchschnittlich drei Generationen und elf Familienangehörige erfasst, von denen durchschnittlich acht Angaben valide waren. Insgesamt wurden Auskünfte über 4530 Angehörige der 426 Patienten erhoben.

Bei der Untersuchung der Familien wurde sich auf den von einer Refluxerkrankung oder Tumorerkrankung belasteten Familienzweig konzentriert. Waren beide Familienzweige betroffen, wurde der stärker belastete Zweig berücksichtigt. Dabei wurde der Zweig bevorzugt ausgewählt, in dem ein Angehöriger von einem Magenkarzinom oder einem Ösophaguskarzinom betroffen war.

3.3. Erfassung der Hochrisikofamilien

Falls ein Stammbaum der Indexpatienten unter ein willkürlich festgelegtes Risikoprofil fiel, wurden die Patienten schriftlich und telefonisch kontaktiert, um nähere Informationen über die Familien zu erhalten und die gegebenen Aussagen zu verifizieren.

Das Profil für Hochrisikofamilien beinhaltete, dass mindestens drei Familienmitglieder des belasteten Familienzweiges an einer Refluxsymptomatik leiden oder gelitten hatten und/oder mindestens eine Tumorerkrankung des Ösophagus oder Magens in dem belasteten Familienzweig aufgetreten waren.

Unter dieses Risikoprofil fielen 23 Patienten mit einem Adenokarzinom und 65 Patienten mit einer Refluxerkrankung. Aufgrund von Versterben des Indexpatienten oder eines Umzuges mit Nichtauffindung der neuen Adresse konnten insgesamt lediglich 16 Indexpatienten mit einem Adenokarzinom und 61

Indexpatienten mit einer Refluxerkrankung kontaktiert werden. Von diesen konnten die Angaben von 8 Patienten mit einem Adenokarzinom und 44 Patienten mit einer Refluxerkrankung durch telefonische oder schriftliche Auskunft verifiziert werden.

Daraufhin wurde versucht mit den erkrankten Familienmitgliedern der Hochrisikofamilien in Kontakt zu treten. Da die betroffenen Angehörigen aus Datenschutzgründen nicht direkt angeschrieben werden konnten, wurde zunächst noch einmal der Indexpatient angeschrieben und gebeten ein mitgeschicktes Anschreiben an die, von einer der beschriebenen Erkrankung betroffenen Verwandten ersten Grades, weiterzugeben. So erhielten die Angehörigen ein Anschreiben, in welchem sie gebeten wurden mit unserer Arbeitsgruppe in Kontakt zu treten. Willigten sie ein an der Studie teilzunehmen, wurden ihnen der gleiche Stammbaum und soziodemographischen Fragebogen, den auch die Indexpatienten erhalten hatten, zugeschickt. Intensiver Kontakt zu den einzelnen Mitgliedern der betroffenen Familien erfolgte in 6 Hochrisikofamilien der Adenokarzinompatienten und in 6 Familien der Patienten mit einer Refluxerkrankung.

3.4. Datenauswertung und Präsentation

Gearbeitet wurde mit einer Access Datenbank. Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS 12.0 vorgenommen. Die Berechnung charakteristischer Kenngrößen wie z.B. Mittelwert, Mediane, Standardabweichung, Minima und Maxima erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Für kategorielle Merkmale wie beispielsweise „Geschlecht“ oder „Alkoholkonsum“ wurde der Chi-Quadrat-Test und bei den Fallzahlen, bei denen in mehr als 20 Prozent die erwartete Häufigkeit geringer als fünf pro Feld war, der Fischer-Exakt-Test verwendet.

Für stetige Merkmale wie „Alter“ und „Bodymaßindex“ wurde die Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht. Zeigte ein Merkmal innerhalb des Patientenkollektivs eine Normalverteilung, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben bzw. bei mehr als zwei Stichproben die univariate Varianzanalyse (ANOVA) für unabhängige Stichproben verwendet. Falls nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde mit dem Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben bzw. bei dem Vergleich von mehr als zwei Stichproben mit dem Kruskal-Wallis-Test gearbeitet.

Bei den Familiendaten wie beispielsweise bei der Anzahl, der von einer Refluxerkrankung oder einem Ösophaguskarzinom betroffenen Familienmitgliedern, konnte, da nicht mehr als acht Kategorien zu finden waren, der Chi-Quadrat-Test verwendet werden.

Der p-Wert wurde als signifikant bei $p \leq 0,05$ bzw. als Tendenz bei $p \leq 0,1$ gewertet.

Die Grafiken wurden mittels SPSS 12.0 erstellt. Zur Darstellung von kategoriellen Merkmalen wurden Balken- oder Kreisdiagramme verwendet. Stetige Merkmale wurden mittels Boxplots oder Balkendiagramm erstellt. Zur Darstellung der Tabellen wurde mit Microsoft Office Excel 2003 gearbeitet.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Kontrollpatienten, AEG I-Patienten, Refluxpatienten

4.1.1. Symptomatik

4.1.1.1. Refluxsymptomatik

Zwischen den Gruppen zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Ausprägung der Refluxsymptomatik ($p < 0,05$).

Tabelle 3: Refluxsymptomatik im Gruppenvergleich (n=420), $p < 0,05$

Refluxsymptome	Patientengruppe					
	Kontrollgruppen n=185		AEG I-Patienten n=95		Refluxpatienten n=144	
	n	%	n	%	n	%
nie	138	74,5	14	14,7	10	6,9
selten	24	13,0	12	12,6	4	2,8
manchmal	18	9,7	24	25,3	18	12,5
oft	5	2,7	29	30,5	80	55,6
sehr oft	1	0,5	15	15,8	22	15,3
ständig	0	0,0	1	1,1	10	6,9

Abbildung 4: Refluxsymptomatik in der Kontrollgruppe (n=185)

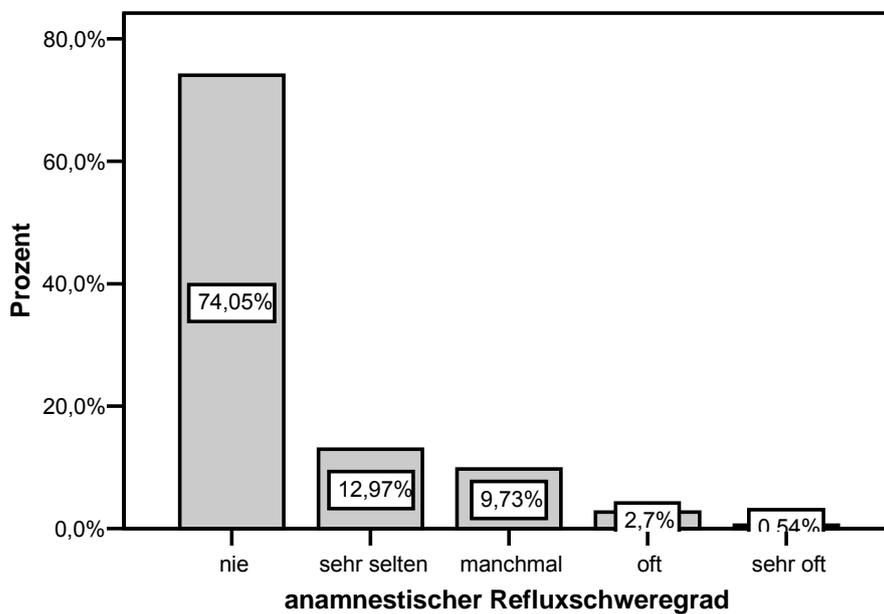


Abbildung 5: Refluxsymptomatik der AEG I- Patienten (n=95)

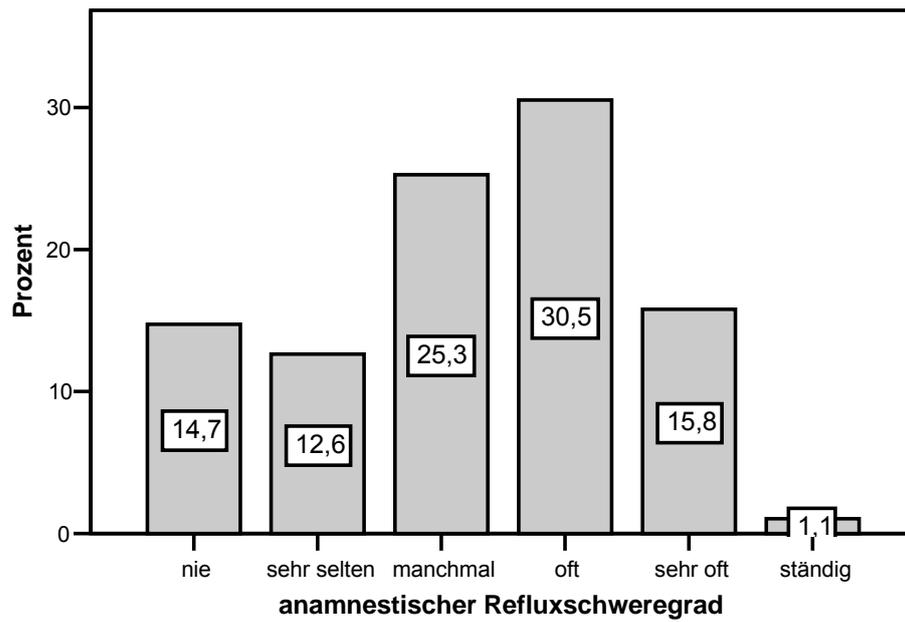
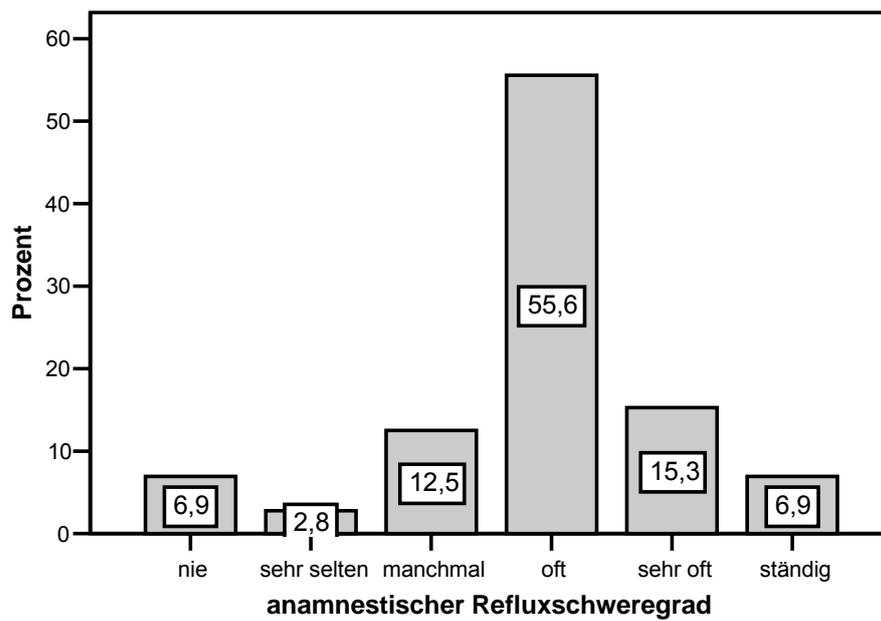


Abbildung 6: Refluxsymptomatik der Refluxpatienten (n=144)



4.1.1.2. Refluxassoziierte Beschwerden

Bezüglich der Häufigkeit refluxassoziiierter Beschwerden (siehe Fragebogen im Anhang) ergab sich für alle 19 erfragten Symptome eine signifikant unterschiedliche Ausprägung zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 4: Refluxassoziierte Symptome im Gruppenvergleich (n= 395), p<0,05

	Patientengruppe					
	Kontrollgruppe n=185		AEG I-Patienten n=64		Refluxpatienten n=146	
	n	%	n	%	n	%
Husten	2	1,1	9	14,1	54	37,0
Heiserkeit	2	1,1	4	6,3	39	26,7
Asthma	1	0,5	3	4,7	14	9,6
Verstopfung	1	0,5	1	1,6	32	21,9
Blähungen	2	1,1	10	15,6	82	56,2
Durchfall	1	0,5	5	7,8	41	28,1
Oberbauchbeschwerden	2	1,1	7	10,9	84	57,5
Völlegefühl	2	1,1	6	9,4	22	15,1
Erbrechen	0	0,0	3	4,7	26	17,8
Übelkeit	0	0,0	5	7,8	55	37,7
Aufstoßen	2	1,1	17	26,5	28	19,2
Regurgitation	0	0,0	14	21,9	61	41,8
Odynophagie	0	0,0	9	14,1	22	15,1
Dysphagie	1	0,5	32	50,0	41	28,1
Globusgefühl	2	1,1	6	9,4	46	31,5
Brustschmerz	0	0,0	7	10,9	52	35,6
Aspiration	0	0,0	3	4,7	50	33,6
Kurzatmigkeit	3	1,6	8	12,5	35	24,0
Luftschlucken	1	0,5	6	9,4	59	40,4

Beispielhaft sind im Folgenden die Symptome Husten und Oberbauchbeschwerden graphisch dargestellt:

Abbildung 7: Oberbauchbeschwerden im Gruppenvergleich

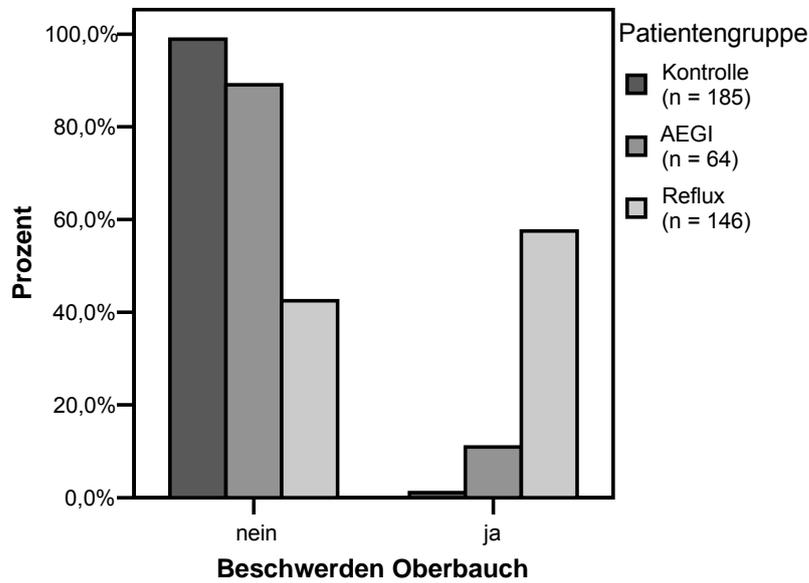
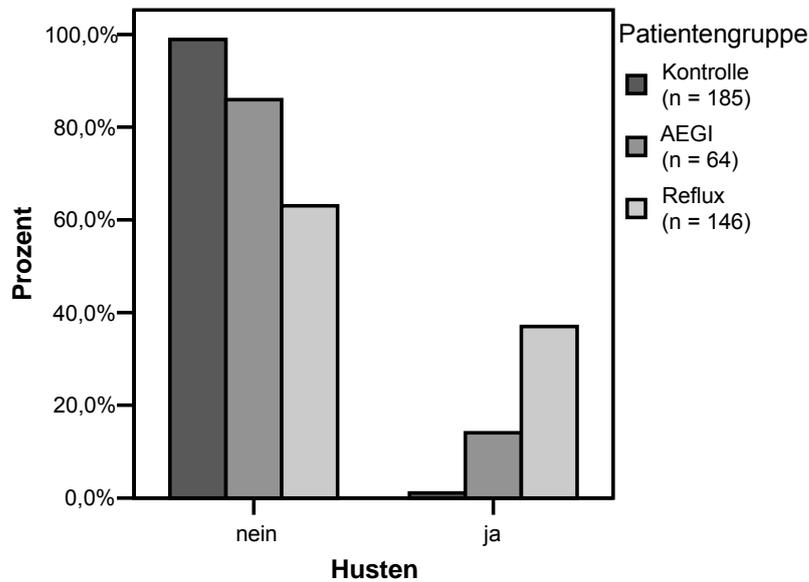


Abbildung 8: Husten im Gruppenvergleich



4.1.3. Patientenmerkmale und Lebensgewohnheiten

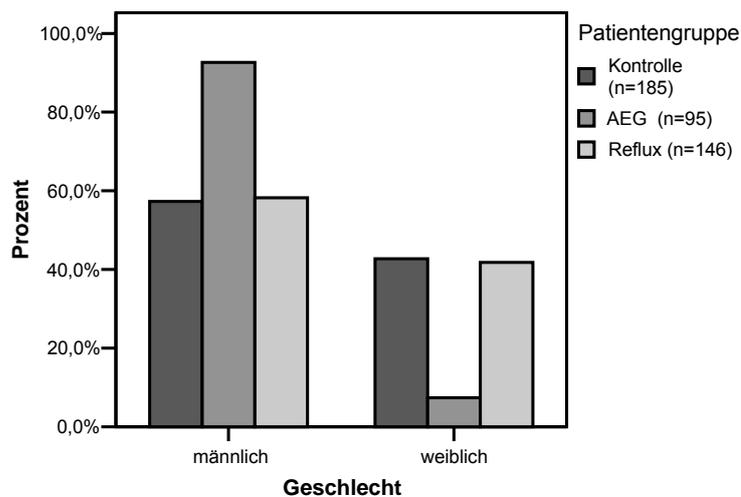
4.1.3.1. Geschlecht

Es zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung in den Patientengruppen ($p < 0,05$).

Tabelle 5: Geschlecht im Gruppenvergleich (n=426), $p < 0,05$

	Geschlecht			
	männlich (n=279)		weiblich (n=147)	
	n	%	n	%
Kontrollgruppe (n=185)	106	57,3	79	42,7
AEG I (n=95)	88	92,6	7	7,4
Reflux (n=146)	85	58,3	61	41,8

Abbildung 9: Geschlecht im Gruppenvergleich (n=426), $p < 0,05$



4.1.3.2. Bodymassindex

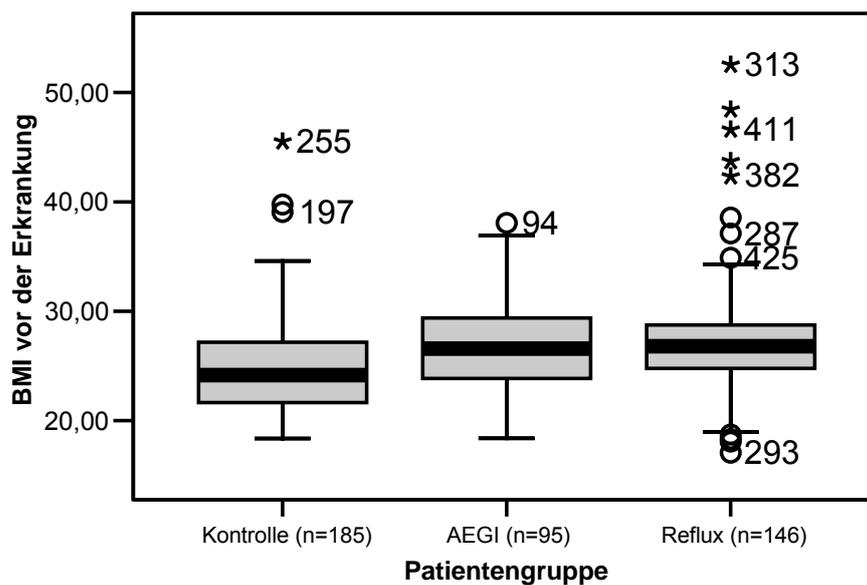
Es zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Bodymassindex in den Patientengruppen ($p < 0,001$).

Da bei den Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 3,82 kg durch die Erkrankung zu verzeichnen war, wurde in allen Gruppen der Bodymassindex vor der Erkrankung untersucht.

Tabelle 6: Bodymassindex im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05

	Bodymassindex		
	Männer (n=279)	Frauen (n=147)	Gesamt (n=426)
Kontrolle (n=185)	24,5 kg/m ²	25,2 kg/m ²	24,8 kg/m ²
AEG I (n=95)	26,9 kg/m ²	27,2 kg/m ²	26,9 kg/m ²
Reflux (n=146)	27,2 kg/m ²	27,4 kg/m ²	27,3 kg/m ²

Abbildung 10: Bodymassindex im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05



Des Weiteren zeigte sich bei der Untersuchung aller drei Gruppe, dass mit steigendem Bodymassindex auch die anamnestische Refluxsymptomatik signifikant zunimmt.

Tabelle 7: Refluxsymptome in Bezug zum Bodymassindex (n=426), p<0,05

Refluxsymptome	Bodymassindex
nie/selten/manchmal (n=263)	25,13 kg/m ²
oft/sehr oft/ständig (n=163)	27,65 kg/ m ²

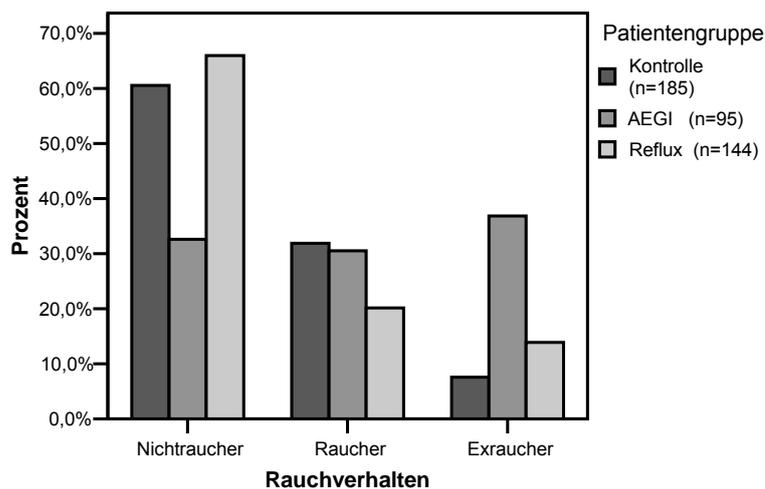
4.1.3.3. Tabakkonsum

Es zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Zigarettenkonsum zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 8: Rauchverhalten im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05

	Rauchverhalten					
	Nichtraucher		Raucher		Exraucher	
	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=185)	112	60,5	49	31,9	14	7,6
AEG I (n=95)	31	32,6	29	30,5	35	36,8
Reflux (n=144)	95	66,0	29	20,1	20	13,6

Abbildung 11: Rauchverhalten im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05



Das signifikant unterschiedliche Rauchverhalten ist nicht allein auf die unterschiedliche Geschlechterverteilung zurückzuführen, wie der Vergleich der männlichen Patienten zeigt. Auch hier ergab sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung des Rauchverhaltens.

Tabelle 9: Rauchverhalten der männlichen Patienten im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05

	Rauchverhalten					
	Nichtraucher		Raucher		Exraucher	
	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=106)	48	45,3	45	42,5	13	12,3
AEG I (n=88)	26	29,5	29	33,0	33	37,5
Reflux (n=83)	50	60,2	20	24,1	13	15,7

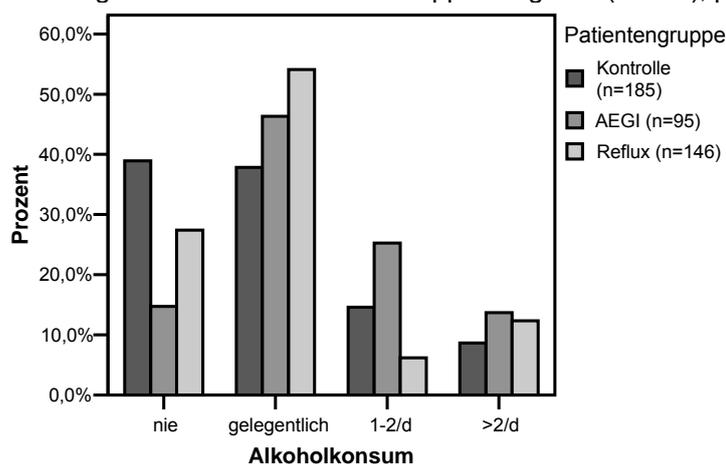
4.1.3.4. Alkoholkonsum

Es zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 10: Alkoholkonsum im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05

	Alkoholmenge							
	nie		gelegentlich		1-2/d		>2/d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=185)	72	38,9	70	37,7	27	14,6	16	8,6
AEG I (n=95)	14	14,7	44	46,3	24	25,3	13	13,7
Reflux (n=146)	40	27,4	79	54,1	9	6,2	18	12,3

Abbildung 12: Alkoholkonsum im Gruppenvergleich (n=426), p<0,05



Der signifikant unterschiedliche Alkoholkonsum ist nicht allein auf die unterschiedliche Geschlechterverteilung zurückzuführen, wie der Vergleich der männlichen Patienten zeigt. Auch hier ergab sich eine statistisch signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum.

Abbildung 13: Alkoholkonsum der männlichen Patienten im Gruppenvergleich (n=279), p<0,05

	Alkoholmenge							
	nie		gelegentlich		1-2/d		>2/d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=106)	23	21,7	42	39,6	26	24,5	15	14,2
AEG I (n=88)	10	11,4	42	47,7	24	27,3	12	13,6
Reflux (n=85)	11	12,9	53	62,4	4	4,7	17	20,0

4.1.3.5. Berufliche und private Belastung

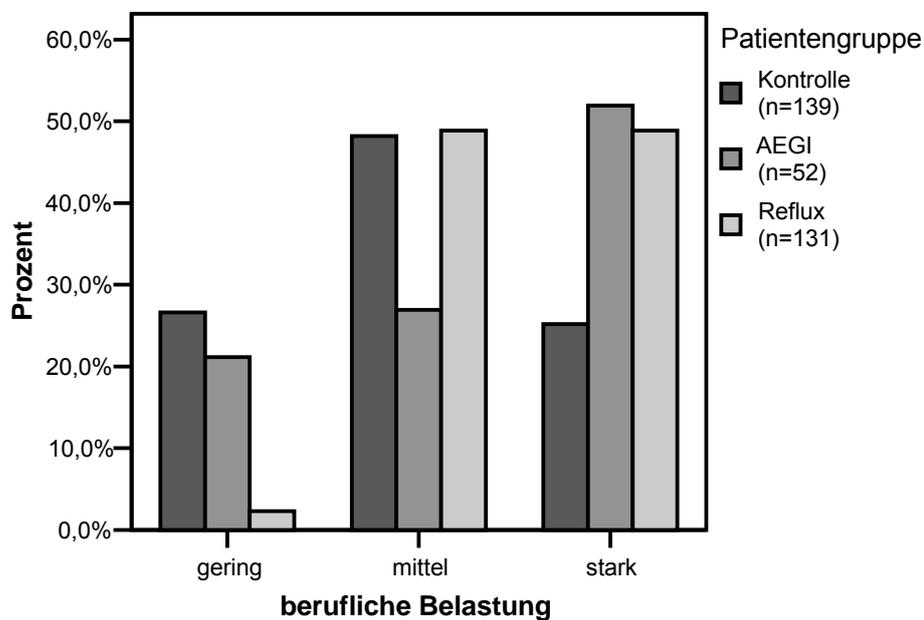
Angaben über berufliche Belastung wurden nur von berufstätigen Patienten erhoben.

Es zeigte sich eine signifikant unterschiedliche berufliche Belastung zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 11: Berufliche Belastung im Gruppenvergleich (n=322), p<0,05

	berufliche Belastung					
	gering		mittel		stark	
	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=139)	37	26,6	67	48,2	35	25,2
AEGI (n=52)	11	21,2	14	26,9	27	51,9
Reflux (n=131)	3	2,3	64	48,9	64	48,9

Abbildung 14: Berufliche Belastung im Gruppenvergleich (n=322), p<0,05

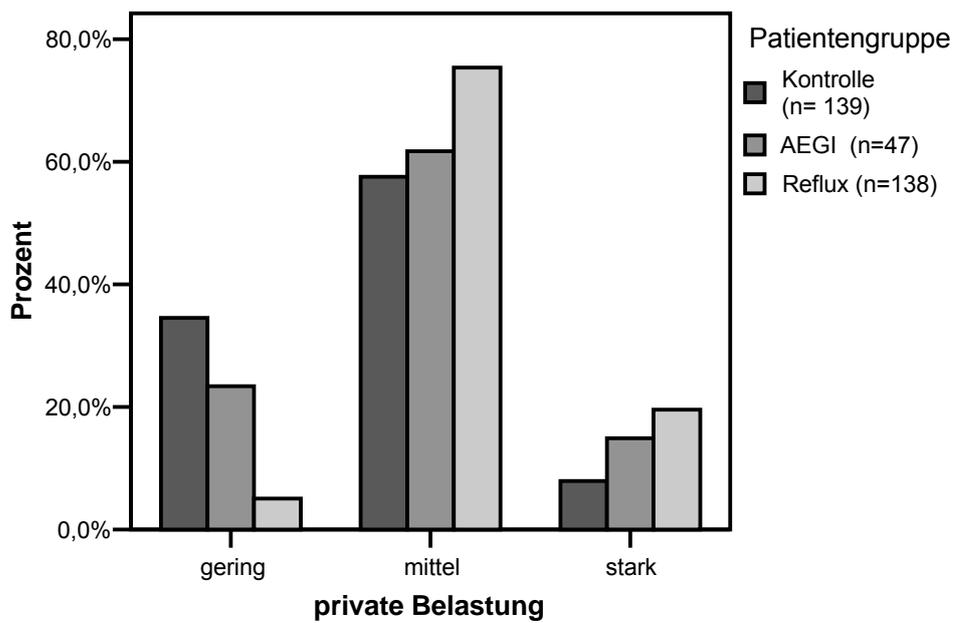


Ebenfalls zeigte sich eine signifikant unterschiedliche private Belastung zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 12: Private Belastung im Gruppenvergleich (n=324), p<0,05

	private Belastung					
	gering		mittel		stark	
	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=139)	48	34,5	80	57,6	11	7,9
AEG I (n=47)	11	23,4	29	61,7	7	14,9
Reflux (n=138)	7	5,1	104	75,4	27	19,6

Abbildung 15: Private Belastung im Gruppenvergleich (n=324), p<0,05



4.1.4. Familiendaten

In der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich 2,9 Generationen und 6,4 Familienangehörige eines betroffenen Zweiges erfasst. Durchschnittlich 5,7 dieser Angaben über Familienangehörige waren suffizient.

In der Gruppe der AEG I-Patienten wurden durchschnittlich 3,2 Generationen einer Familie und 6,5 Angehörige eines belasteten Zweiges, von denen 5,7 Angaben suffizient waren, erfasst.

In der Refluxgruppe wurden durchschnittlich 2,8 Generationen und 5,3 Familienangehörige eines belasteten Zweiges angegeben, wobei 4,7 dieser Angaben suffizient waren.

4.1.4.1. Ösophagus- und Magenkarzinom

Zwischen den Patientengruppen zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Anzahl von Magen- und Ösophaguskarzinomen in einem belasteten Familienzweig des Indexpatienten.

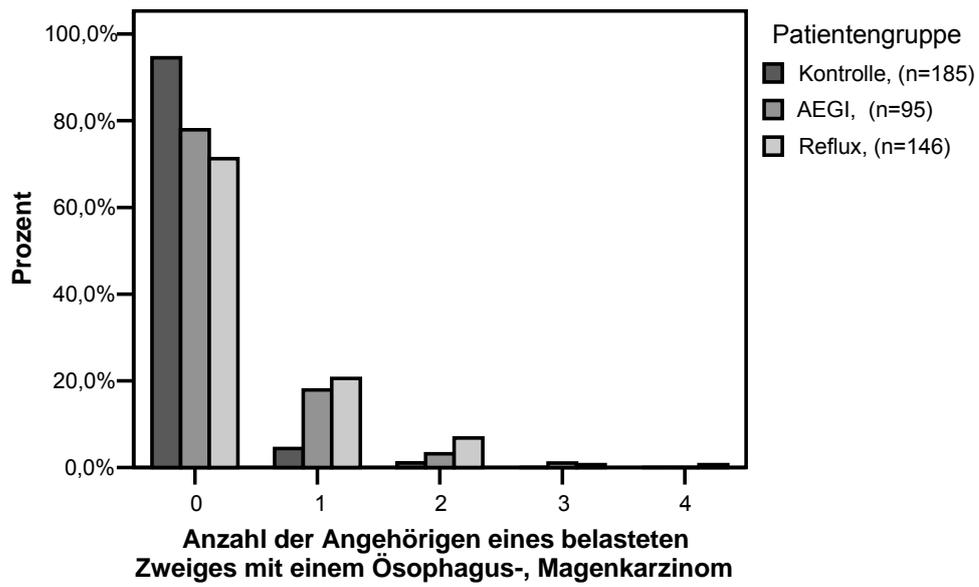
Tabelle 13: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines Familienzweiges, $p < 0,05$

	Angehörige mit einem Ösophaguskarzinom					
	0		1		2	
	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=185)	183	98,9	2	1,1	0	0,0
AEG-I (n=95)	92	96,8	3	3,2	0	0,0
Reflux (n=146)	136	93,2	8	5,5	2	1,4

Tabelle 14: Anzahl von Magenkarzinomen eines Familienzweiges, $p < 0,05$

	Angehörige mit einem Magenkarzinom							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=185)	173	95,1	8	4,4	1	0,5	0	0
AEG-I (n=95)	77	81,1	14	14,7	3	3,2	1	1,1
Reflux (n=146)	111	76,0	26	17,8	8	5,5	1	0,7

Abbildung 16: Anzahl von Magen- und Ösophaguskarzinomen eines Familienzweiges, $p < 0,05$



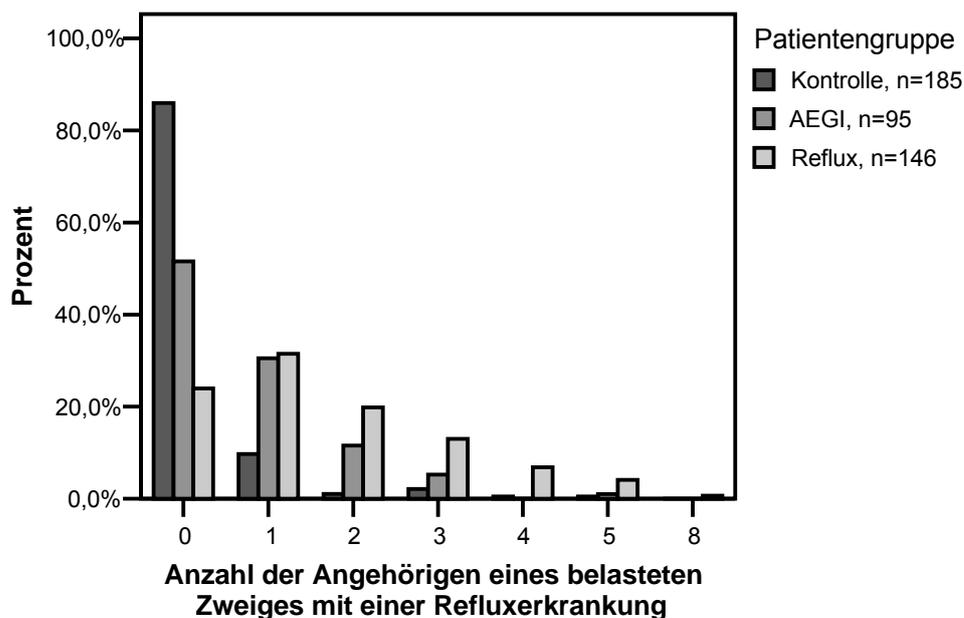
4.1.4.2. Refluxerkrankung

Es zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Anzahl von Refluxerkrankungen in den Patientengruppen. Während in der Kontrollgruppe durchschnittlich 4% der Angehörigen eines belasteten Zweiges von einer Refluxerkrankung betroffen waren, waren in den Familien der AEG I-Patienten durchschnittlich 13% und in den Familien der Refluxpatienten 35% Angehörige betroffen. Der Indexpatient wurde bei dieser Betrachtung nicht miteinbezogen.

Tabelle 15: Anzahl von Refluxerkrankungen eines Familienzweiges, $p < 0,05$

	Angehörige mit einer Refluxerkrankung													
	0		1		2		3		4		5		8	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=185)	159	85,9	18	9,7	2	1,1	4	2,2	1	0,5	1	0,5	0	0,0
AEG I (n=95)	49	51,6	29	30,5	11	11,6	5	5,3	0	0,0	1	1,1	0	0,0
Reflux (n=146)	35	24,0	46	31,5	29	19,9	19	13,0	10	6,8	6	4,1	1	0,2

Abbildung 17: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges, $p < 0,05$



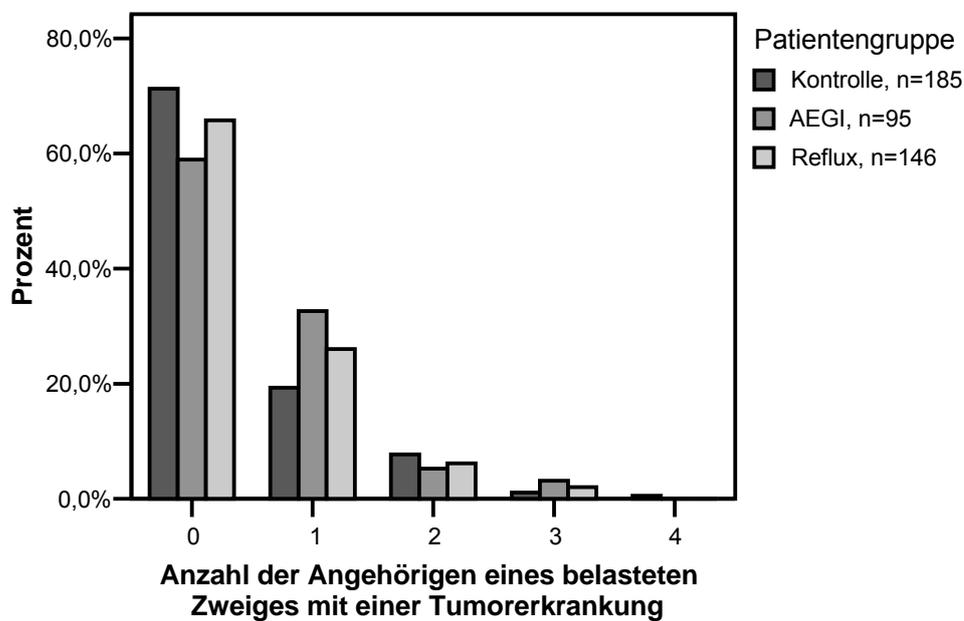
4.1.4.3. Tumorerkrankung

Im Gruppenvergleich zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Anzahl von „sonstigen Tumorerkrankungen“, d.h. andere Tumorerkrankungen als Magen- oder Ösophaguskarzinome, in den Familien der Indexpatienten ($p=0,3$). In den Familien der Kontrollgruppe waren durchschnittlich 7% der Angehörigen, in den Familien der AEG I-Patienten 9% der Angehörigen und in den Familien der Refluxpatienten 9% der Angehörigen von einer Tumorerkrankung betroffen.

Tabelle 16: Anzahl von sonstigen Tumorerkrankungen eines Familienzweiges, $p=0,3$

	Angehörige mit einer anderen Tumorerkrankung									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrolle (n=185)	129	69,7	35	18,9	14	7,5	2	1,1	1	0,5
AEG-I (n=95)	56	58,9	31	32,6	5	5,3	3	3,2	0	0,0
Reflux (n=146)	96	65,8	38	26,0	9	6,2	3	2,1	0	0,0

Abbildung 18: Anzahl von sonstigen Tumorerkrankungen eines Familienzweiges, $p=0,3$



Bei differenzierter Betrachtung der vorkommenden Tumorerkrankungen nach dem betroffenen Organ ergab sich, abgesehen von den Tumorerkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes (vgl. 4.3.3.6.1.), kein signifikanter Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Hier wurden beispielhaft lediglich drei Karzinomerkrankungen aufgezeigt:

Tabelle 17: Tumorerkrankungen in den Familien im Gruppenvergleich

	Tumorerkrankung					
	Bronchialkarzinom		Kolonkarzinom		Mammakarzinom	
	n	%	n	%	n	%
Kontrollgruppe (n=185)	11	5,9	28	15,1	20	10,8
AEG I-Patienten (n=95)	11	11,6	14	14,7	10	10,5
Refluxpatienten (n=146)	16	10,9	29	19,9	18	12,3

4.1.5. Stammbäume betroffener Familien

Im Folgenden werden die Stammbäume von zehn Familien dargestellt, welche eine familiäre Belastung von Magen- und /oder Ösophaguskarzinomen und /oder gastroösophagealen Refluxerkrankungen aufweisen.

Abbildung 19: Stammbaum mit familiärer Belastung von Refluxerkrankungen

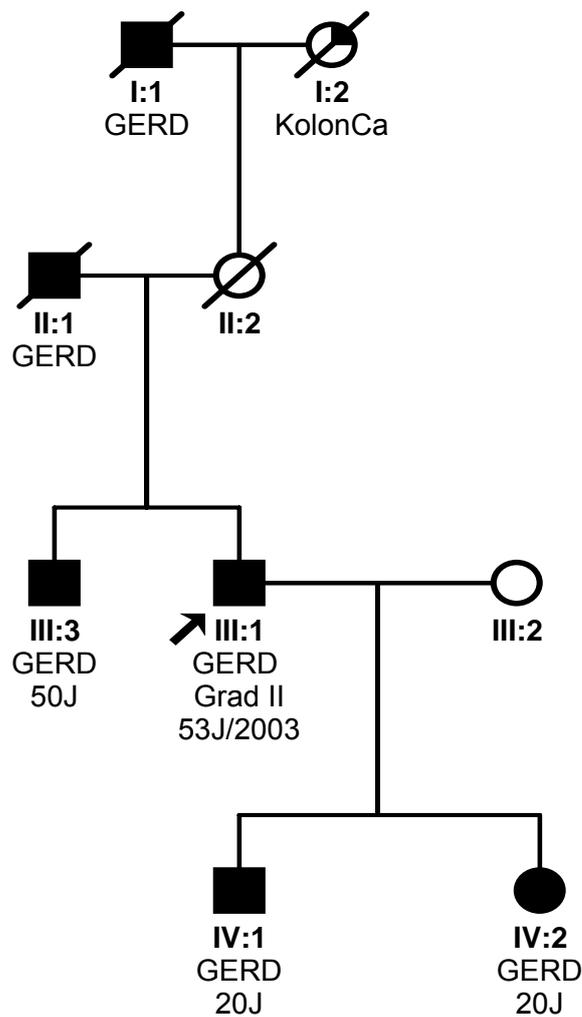


Abbildung 20: Stammbaum mit familiärer Belastung Ösophaguskarzinom- und Refluxerkrankungen

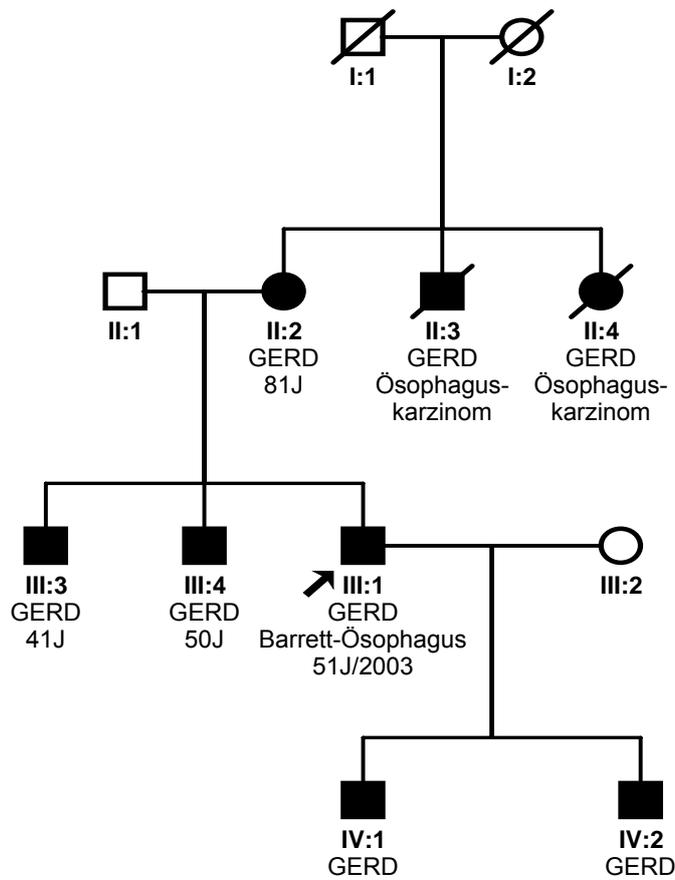


Abbildung 20: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes

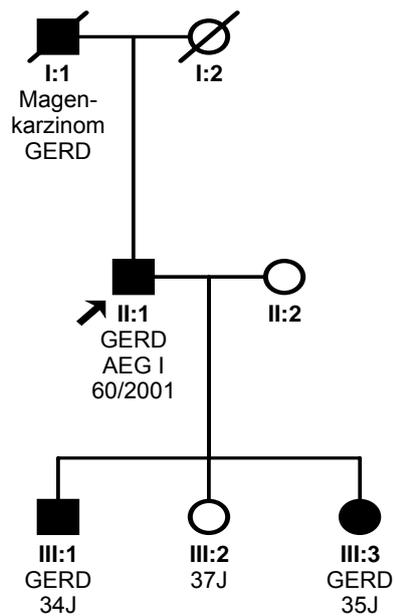


Abbildung 21: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes

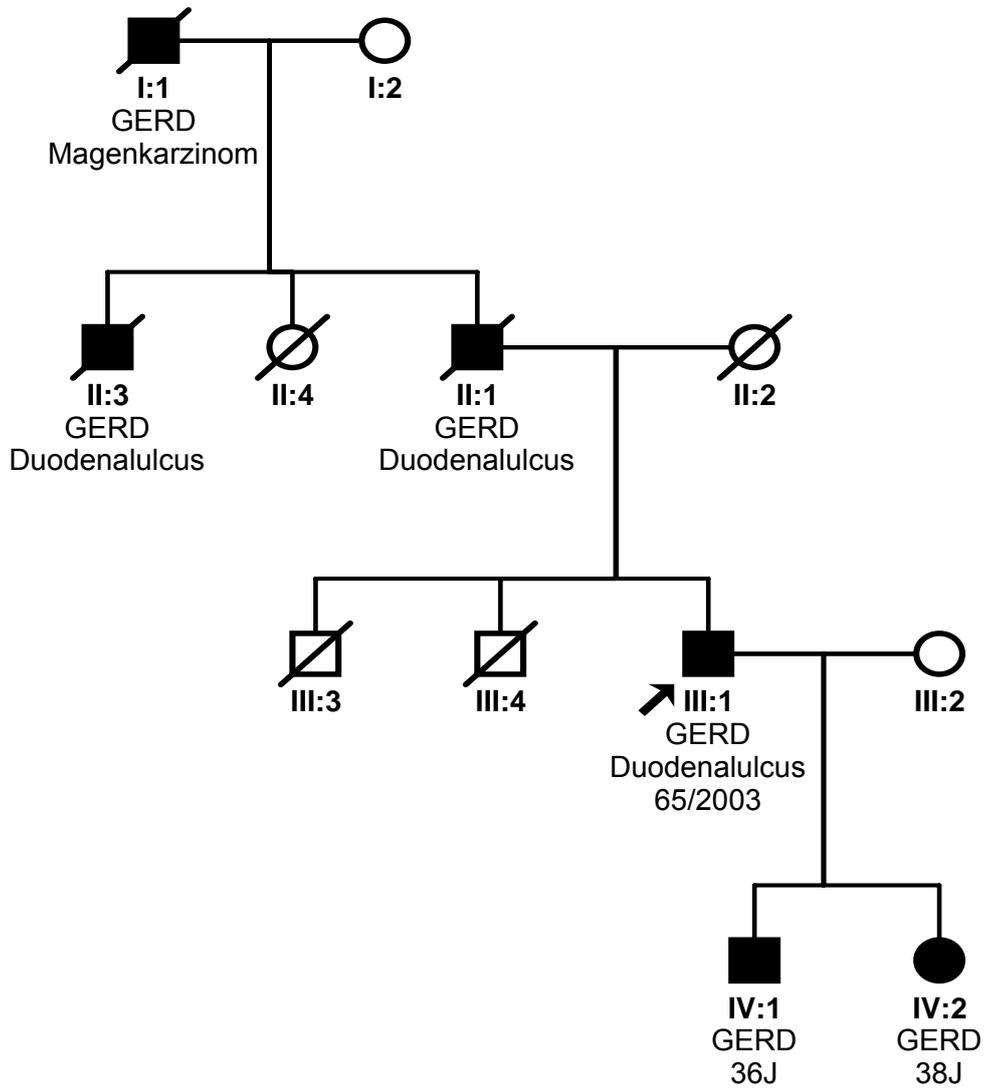


Abbildung 22: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes

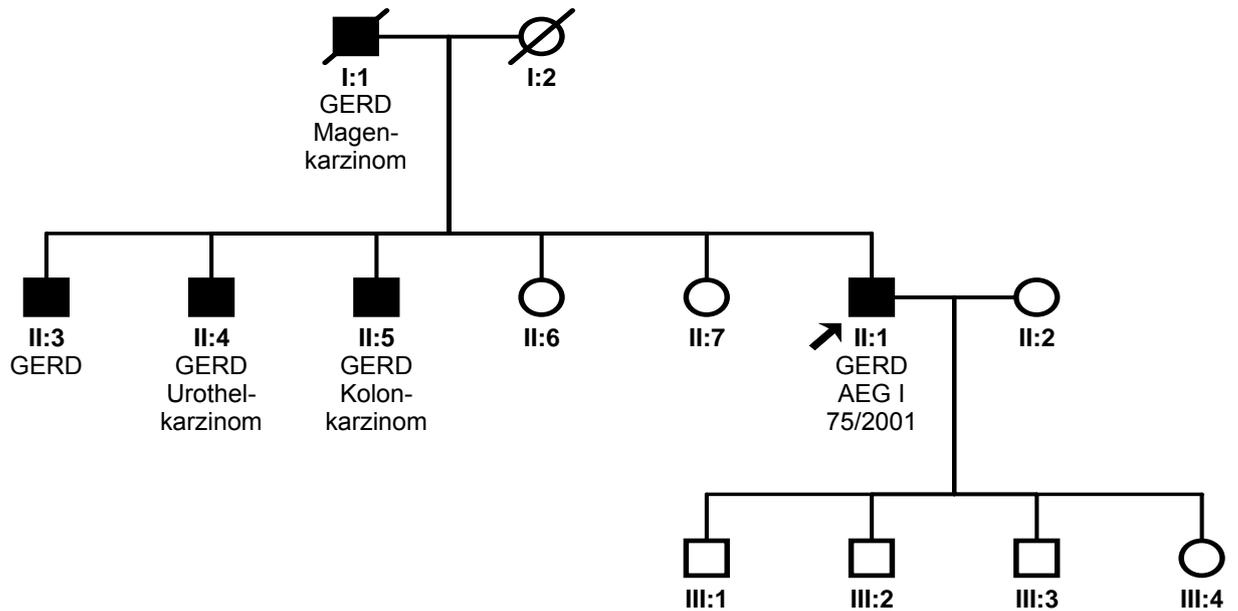


Abbildung 23: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes

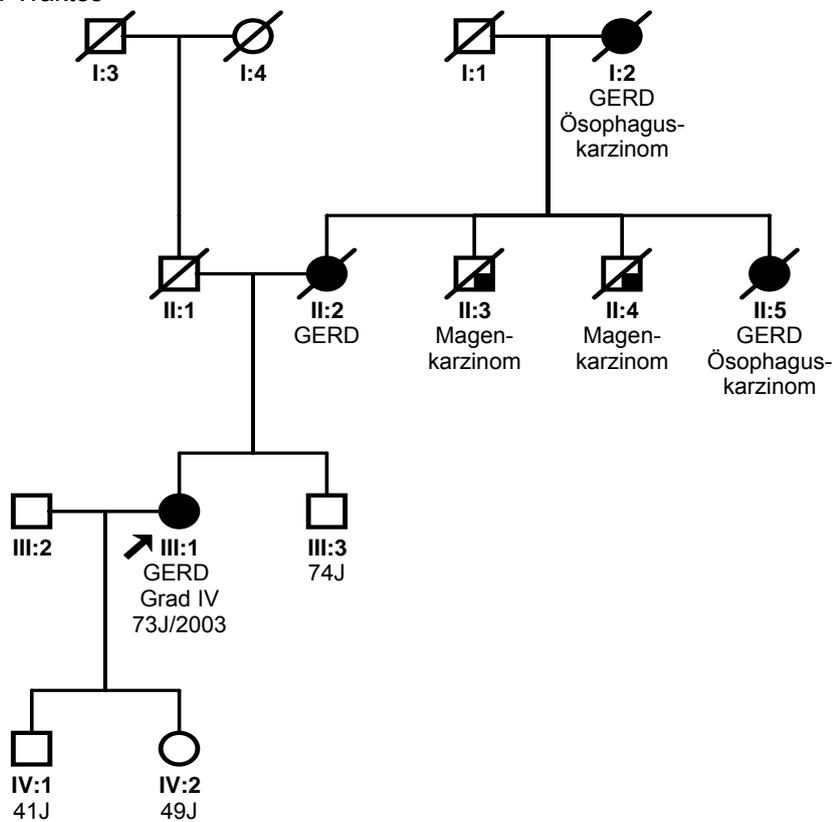


Abbildung 24: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes

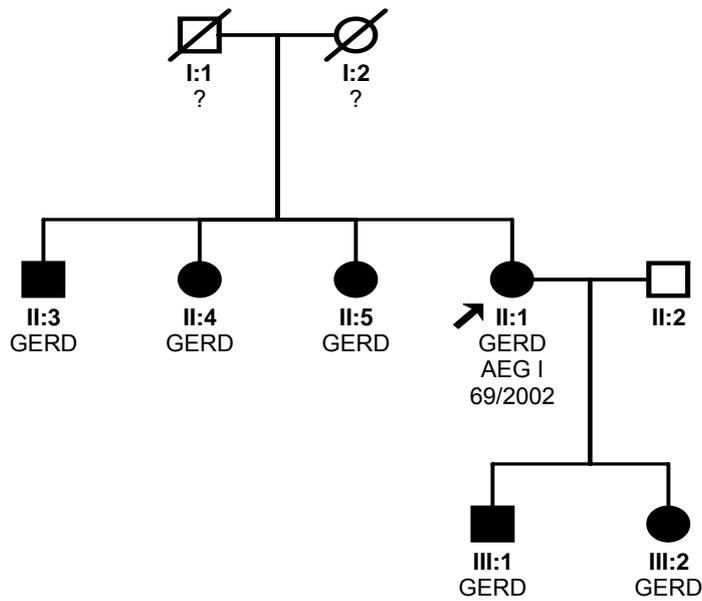


Abbildung 25: Stammbaum mit familiärer Belastung von Magenkarzinom- und Refluxerkrankungen

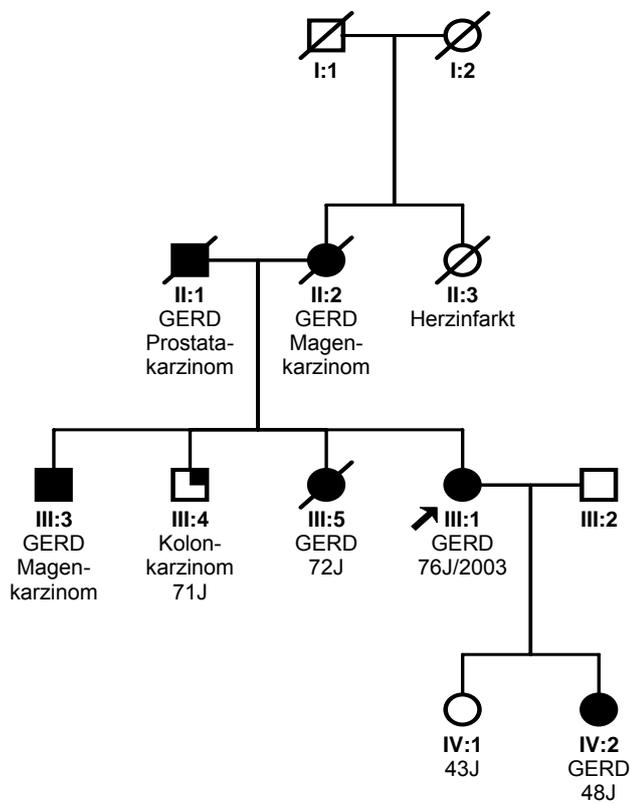


Abbildung 26: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes

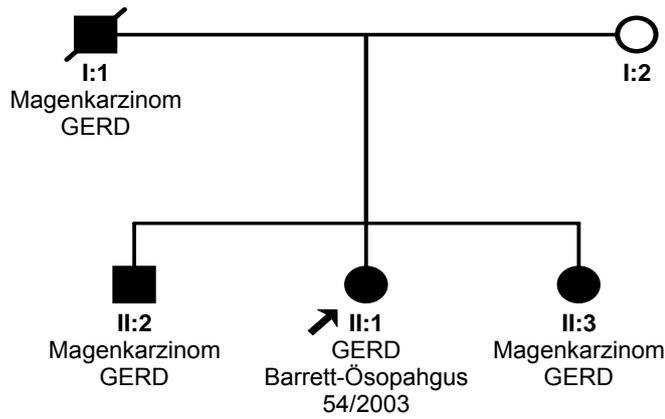
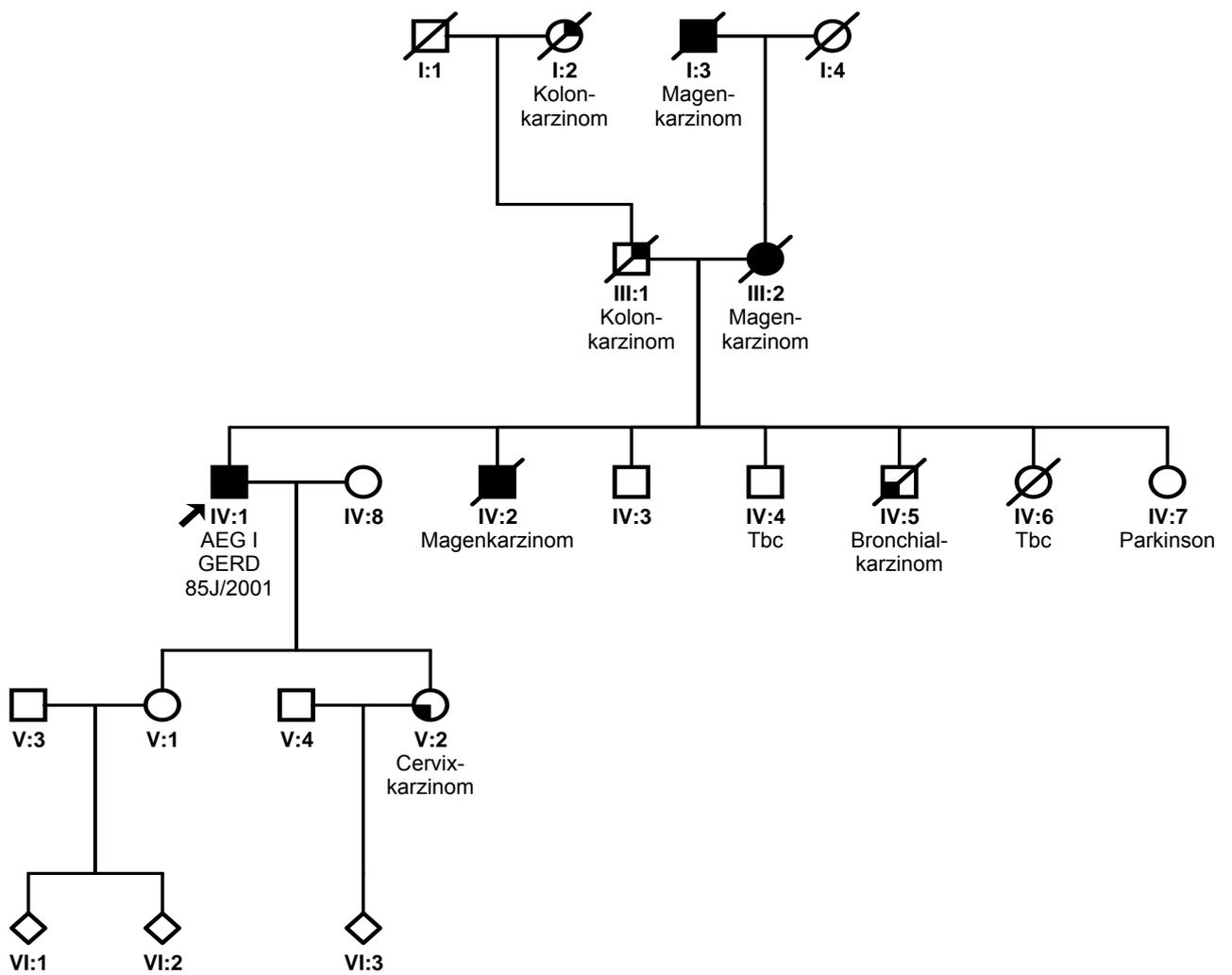


Abbildung 27: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes



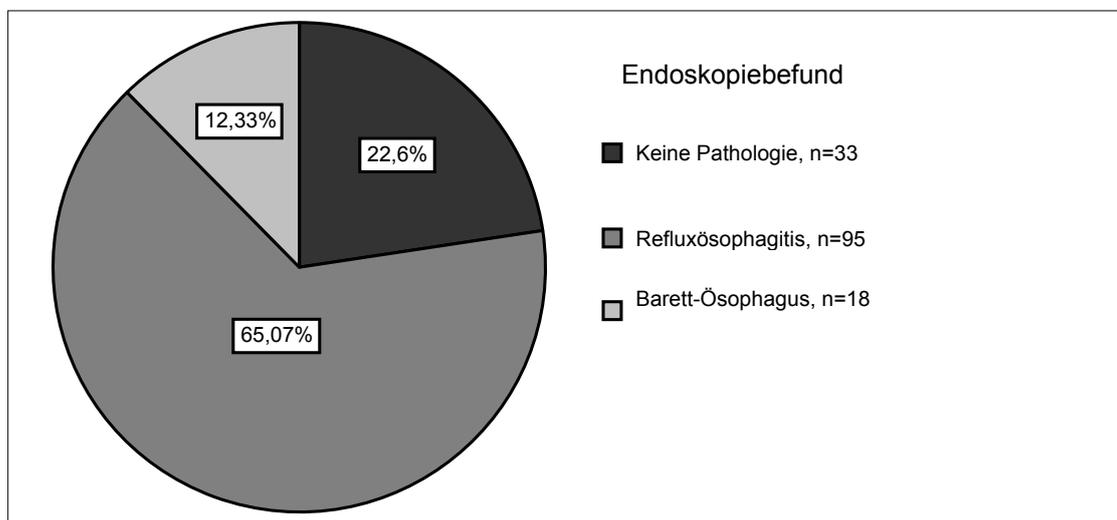
4.2. Refluxpatienten

4.2.1. Diagnostik

4.2.1.1. Endoskopie und Biopsie

Unter den Patienten mit einer Refluxerkrankung zeigten 22,6% der Patienten keine pathologischen Veränderungen in der Endoskopie und Biopsie. Bei 65,1% konnte eine Refluxösophagitis unterschiedlicher Ausprägung festgestellt werden. Bei 12,3% der Patienten zeigte sich eine Barrett-Metaplasie.

Abbildung 28: Endoskopiebefund der Refluxpatienten (n=146)



Die Refluxpatienten werden im folgendem nach dem endoskopischen/histologischen Untersuchungsbefundes in die drei abgebildeten Gruppen unterteilt und bezüglich Symptomatik, Lifestylefaktoren und Familienanamnese untersucht.

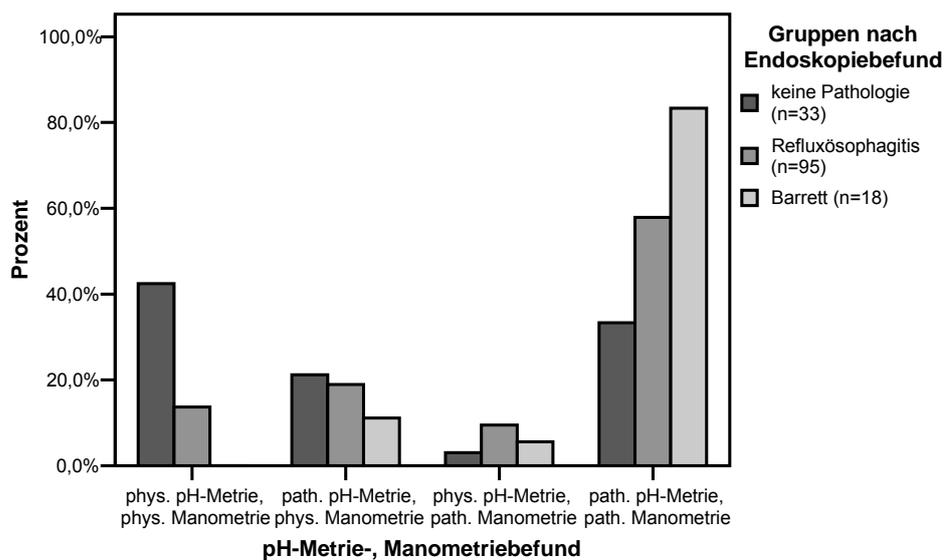
4.2.1.2. pH-Metrie- und Manometriebefund

Die Untersuchungsbefunde der pH-Metrie und Manometrie zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug zum Endoskopiebefund ($p < 0,05$). Wurde bei einem Patienten in der Endoskopie eine pathologische Ösophagusveränderung festgestellt, so fand sich in signifikant mehr Fällen auch eine pathologische Manometrie und/oder pH-Metrie als in der Patientengruppe ohne pathologischen Endoskopiebefund.

Tabelle 18: pH-Metrie und Manometriebefund der Refluxpatienten (n=146)

pH-Metrie-/Manometriebefund	Endoskopiebefund					
	keine Pathologie (n=33)		Reflux-ösophagitis (n=95)		Barrett-Ösophagus (n=18)	
	n	%	n	%	n	%
physiolog. pH-Metrie und physiolog. Manometrie	14	42,4	13	13,7	0	0,0
physiolog. pH-Metrie und patholog. Manometrie	1	3,0	9	9,5	1	5,6
patholog. pH-Metrie und physiolog. Manometrie	7	21,2	18	18,9	2	11,1
patholog. pH-Metrie und patholog. Manometrie	11	33,3	55	57,9	15	83,3

Abbildung 29: pH-Metrie- und Manometriebefund der Refluxpatienten (n=146)



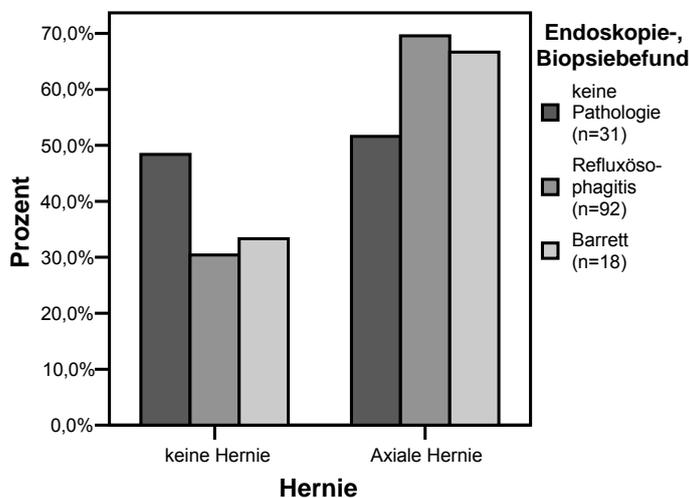
4.2.1.3. Axiale Hernie

Es zeigte sich eine tendenziell unterschiedliche Häufigkeit von axialen Hernien in Abhängigkeit vom endoskopischen Untersuchungsbefund ($p=0,09$). In der Gruppe der Patienten ohne pathologischen Endoskopiebefund fand sich seltener eine axiale Hernie als bei den Patienten mit einer Refluxösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus.

Tabelle 19: Axiale Hernien der Refluxpatienten ($n=141$), $p<0,1$

Endoskopiebefund	Axiale Hernie			
	JA		NEIN	
	n	%	n	%
keine Pathologie (n=31)	15	51,6	16	48,4
Refluxösophagitis (n=92)	64	69,6	28	30,4
Barrett-Ösophagus (n=18)	6	66,7	12	33,3

Abbildung 30: Axiale Hernien der Refluxpatienten ($n=141$), $p<0,1$



4.2.2. Symptomatik

4.2.2.1. Refluxsymptomatik

Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Ausprägung der anamnestischen Refluxsymptomatik in Bezug zum Endoskopiebefund ($p=0,41$).

Tabelle 20: Refluxsymptomatik und Endoskopiebefund (n=144)

Endoskopiebefund:	Anamnestische Refluxschwere			
	"nie"/ "selten"/ "manchmal"		"oft"/ "sehr oft"/ "ständig"	
	n	%	n	%
keine Pathologie (n=33)	10	30,3	23	69,7
Refluxösophagitis (n=94)	18	19,1	76	80,9
Barrett-Ösophagus (n=17)	4	23,5	13	76,5

4.2.2.2. Refluxassoziierte Beschwerden

Tabelle 21: Refluxassoziierte Symptome der Refluxpatienten (n=146)

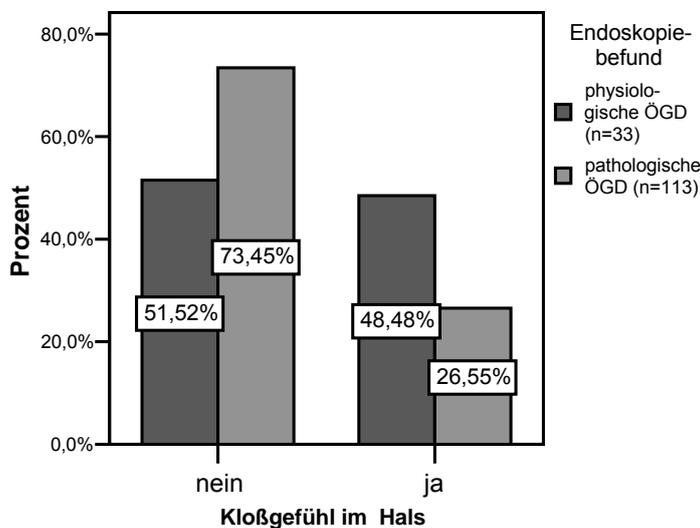
Symptome	Endoskopiebefund			
	Physiologischer Endoskopiebefund (n=33)		Pathologischer Endoskopiebefund (n=133)	
	n	%	n	%
Globusgefühl	16	48,5	30	26,5
Blähungen	21	63,6	61	54,0
Dysphagie	10	30,3	31	27,4
Heiserkeit	10	30,3	29	25,7
Aufstoßen	8	24,2	20	17,7
Kurzatmigkeit	9	27,3	26	23,0
Luftschlucken	14	42,4	45	39,8
Völlegefühl	6	18,2	16	14,2
Asthma	2	6,1	12	10,4
Oberbauchbeschwerden	16	48,5	68	60,2
Brustschmerz	8	24,2	44	38,9
Durchfall	6	18,2	35	31,0
Aspiration	11	33,3	38	33,6
Erbrechen	5	15,2	21	18,6
Hochwürgen von Speisen	12	36,4	49	43,4
Husten	8	24,2	46	40,7
Odynophagie	4	12,1	18	15,9
Übelkeit	10	30,3	45	39,8
Verstopfung	5	15,2	27	23,9

Es zeigte sich lediglich für eines (Globusgefühl s.u.) der 19 in dem Fragebogen erfassten refluxassoziierten Symptome eine signifikante unterschiedliche

Ausprägung in Bezug zum Endoskopiebefund (die Refluxösophagitis und der Barrett-Ösophagus wurden hier unter dem gemeinsamen Oberbegriff „pathologische Endoskopie“ zusammengefasst).

In der Gruppe mit einem physiologischen Endoskopie- bzw. Biopsiebefund gaben signifikant ($p < 0,05$) mehr Patienten ein Globusgefühl im Hals an. Während 48,5% ($n=16$) der Patienten ohne pathologische Veränderungen das Symptom zeigten, wurde dies nur bei 26,5% ($n=30$) der Patienten mit pathologischen Ösophagusveränderungen erhoben.

Abbildung 31: Globusgefühl im Hals ($n=146$), $p < 0,05$



Im Geschlechtervergleich zeigte sich, dass fast alle refluxassoziierten Symptome unter den weiblichen Refluxpatienten stärker ausgeprägt waren. Eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$) ergab sich diesbezüglich für die Symptome Völlegefühl, Übelkeit, Heiserkeit und Kurzatmigkeit.

Tabelle 22: Refluxassoziierte Symptome im Geschlechtervergleich, $n=146$ ($p < 0,05$)

Symptome	Geschlecht			
	Männlich (n=85)		Weiblich (n=61)	
	n	%	n	%
Völlegefühl	7	8,2	15	24,6
Übelkeit	24	28,2	31	50,8
Heiserkeit	16	18,8	23	37,7
Kurzatmigkeit	14	16,5	21	34,4

Für alle anderen refluxassoziierten Symptome zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung.

Tabelle 23: Refluxassoziierte Symptome im Geschlechtervergleich, n=146 (p>0,1)

Symptome	Geschlecht			
	Männlich (n=85)		Weiblich (n=61)	
	n	%	n	%
Blähungen	43	50,6	39	63,9
Verstopfung	15	17,6	17	27,9
Durchfall	20	23,5	21	34,4
Dysphagie	20	23,5	21	34,4
Asthma	6	7,1	8	13,1
Hochwürgen	32	37,6	29	47,5
Oberbauchbeschwerden	46	54,1	45	62,3
Husten	29	34,1	25	41,0
Kloßgefühl	29	34,1	17	27,9
Brustschmerz	23	27,6	20	32,8
Luftschlucken	36	42,4	23	37,7
Aufstoßen	15	17,6	13	21,3
Odynophagie	14	16,5	8	13,1
Erbrechen	14	16,5	12	32,8
Aspiration	29	34,1	20	32,8

4.2.3. Patientenmerkmale und Lebensgewohnheiten

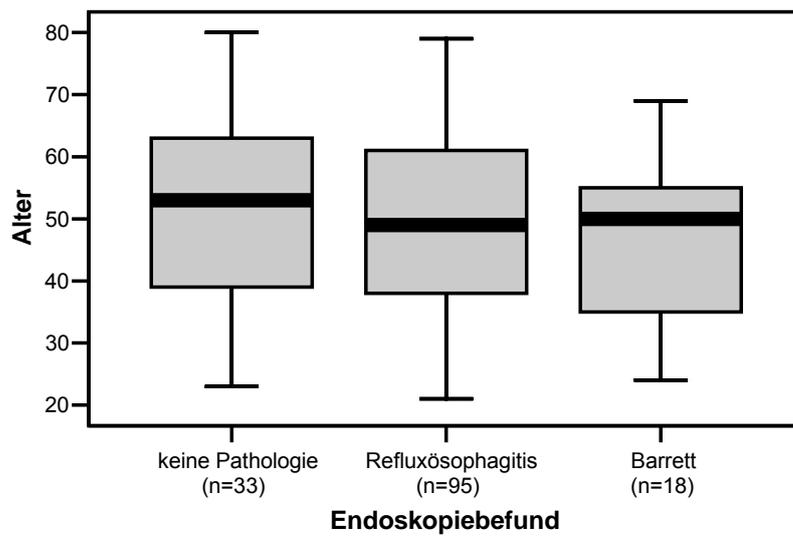
4.2.3.1. Alter

Es zeigte sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Alters.

Tabelle 24: Altersverteilung der Refluxpatienten (n=146)

Endoskopiebefund	Alter (in Jahren)
keine Pathologie (n=33)	51,6
Refluxösophagitis (n=95)	49,9
Barrett-Ösophagus (n=18)	48

Abbildung 32: Altersverteilung der Refluxpatienten (n=146)



4.2.3.2. Geschlecht

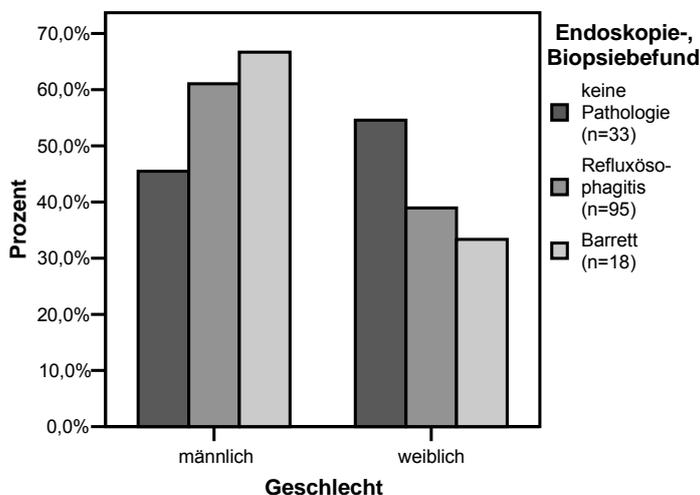
58% (n=85) der Refluxpatienten waren männlich, 42% (n=61) weiblich.

In Bezug zum Endoskopiebefund zeigte sich eine tendenziell unterschiedliche Geschlechterverteilung mit einem erhöhtem Männeranteil in den Gruppen der Patienten mit einer Refluxösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus ($p < 0,1$).

Tabelle 25: Geschlechterverteilung der Refluxpatienten (n=146), $p < 0,1$

Endoskopiebefund	Geschlecht			
	männlich (n=85)		weiblich (n=61)	
	n	%	n	%
keine Pathologie (n=33)	15	45,5	18	54,5
Refluxösophagitis (n=95)	58	61,1	37	38,9
Barrett-Ösophagus (n=18)	12	66,7	6	33,3

Abbildung 33: Geschlechterverteilung der Refluxpatienten (n=146), $p < 0,1$



Bei beiden Geschlechtern zeigte sich eine ähnliche anamnestische Symptomausprägung der Refluxerkrankung.

Tabelle 26: Symptomausprägung der Refluxerkrankung in Bezug zum Geschlecht (n=144)

Refluxbeschwerden	männlich (n=83)		weiblich (n=61)	
	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (n=32)	19	22,9	13	21,3
oft/sehr oft,/ständig (n=112)	64	77,1	48	78,7

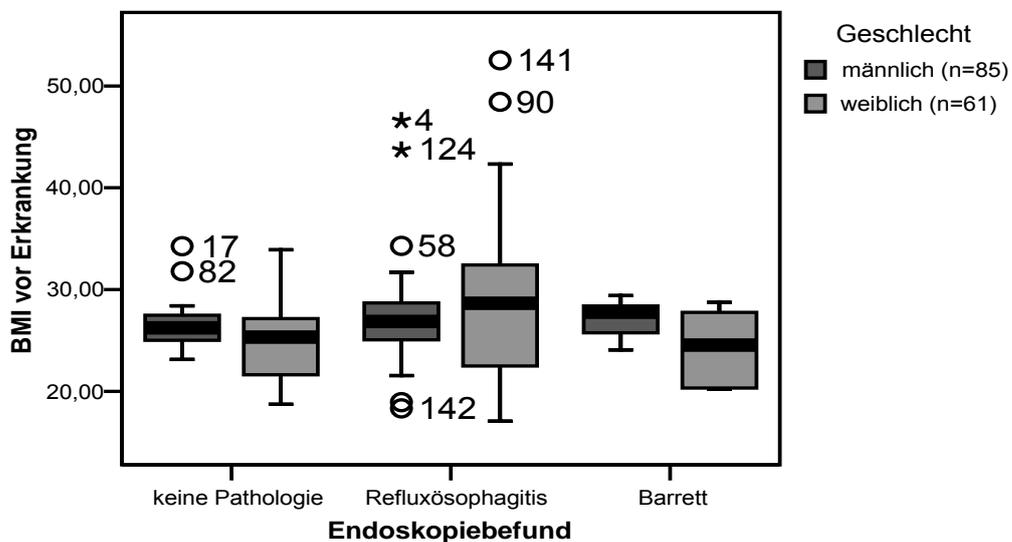
4.2.3.3. Bodymassindex

Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Bodymassindexes ($p=0,16$). Die getrennt geschlechtliche Betrachtung ergab bei den Frauen ein tendenziellen Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p=0,1$). Bei den Männern konnte kein signifikanter Unterschied ($p>0,1$) zwischen den Gruppen erhoben werden.

Tabelle 27: Bodymassindex der Refluxpatienten (n=146)

Endoskopiebefund	Bodymassindex		
	Männer (n=85)	Frauen (n=61)	Gesamt (n=146)
keine Pathologie (n=33)	26,9 kg/m ²	25,4 kg/m ²	26,06 kg/m ²
Refluxösophagitis (n=95)	27,2 kg/m ²	28,9 kg/m ²	27,88 kg/m ²
Barrett-Ösophagus (n=18)	27,1 kg/m ²	24,3 kg/m ²	26,21 kg/m ²

Abbildung 34: Bodymassindex der Refluxpatienten (n=146)



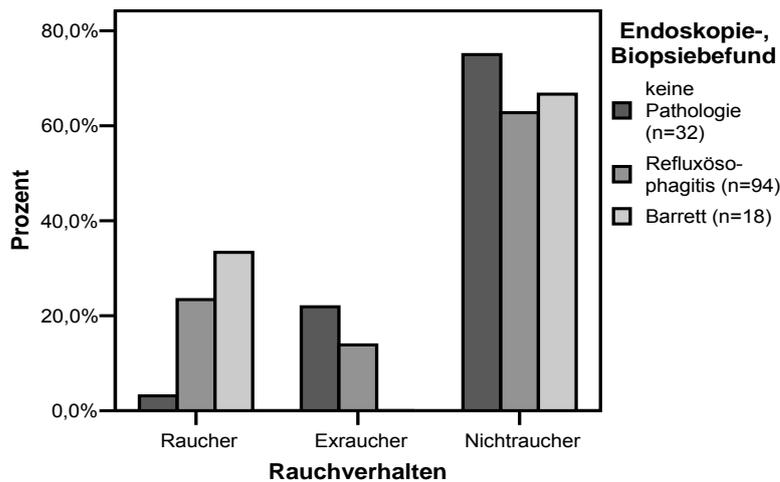
4.2.3.4. Tabakkonsum

Es zeigte sich ein signifikant unterschiedliches Rauchverhalten zwischen den Gruppen (p=0,025).

Tabelle 28: Rauchverhalten der Refluxpatienten (n=144), p<0,05

Endoskopiebefund	Rauchverhalten					
	Nichtraucher		Raucher		Exraucher	
	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (n=32)	24	75	1	3,1	7	21,9
Refluxösophagitis (n=94)	59	62,8	22	23,4	13	13,8
Barrett (n=18)	12	66,7	6	33,3	0	0

Abbildung 35: Rauchverhalten der Refluxpatienten (n=144), p<0,05



Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Geschlechterverteilung zeigte sich bei alleiniger Betrachtung der männlichen Refluxpatienten ein tendenziell unterschiedliches Rauchverhalten in den Gruppen ($p=0,06$).

Tabelle 29: Rauchverhalten der männlichen Refluxpatienten ($n=83$), $p=0,06$

Endoskopiebefund	Rauchverhalten					
	Nichtraucher		Raucher		Extraucher	
	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie ($n=14$)	10	71,4	0	0	4	28,6
Refluxösophagitis ($n=57$)	33	57,9	15	26,3	9	15,8
Barrett ($n=12$)	7	58,3	5	33,3	0	0

Bei den weiblichen Refluxpatienten zeigte sich kein wesentlich unterschiedliches Rauchverhalten zwischen den Gruppen. Der Anteil der Nichtraucher war insgesamt höher als unter den männlichen Patienten.

Tabelle 30: Rauchverhalten der weiblichen Refluxpatienten ($n=65$)

Endoskopiebefund	Rauchverhalten					
	Nichtraucher		Raucher		Extraucher	
	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie ($n=18$)	14	77,8	1	5,6	3	16,7
Refluxösophagitis ($n=37$)	26	70,3	7	18,9	4	10,8
Barrett ($n=6$)	5	83,3	0	0	1	16,7

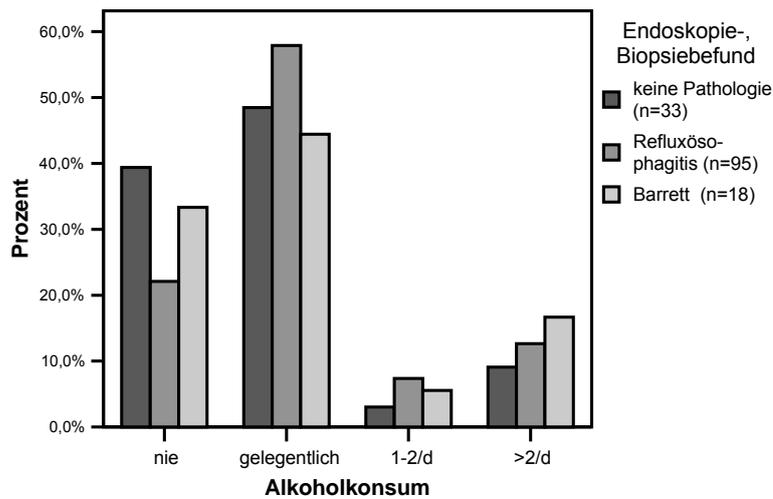
4.2.3.5. Alkoholkonsum

Es zeigte sich- auch bei getrennt geschlechtlicher Betrachtung- kein signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum zwischen den Gruppen (p=0,54).

Tabelle 31: Alkoholkonsum der Refluxpatienten (n=146), p=0,54

Endoskopiebefund	Alkoholmenge							
	nie		gelegentlich		1-2/d		>2/d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (n=33)	13	39,4	16	48,5	1	3	3	9,1
Refluxösophagitis (n=95)	21	22,1	55	57,9	7	7,4	12	12,6
Barrett-Ösophagus (n=18)	6	33,3	8	44,4	1	5,6	3	16,7

Abbildung 36: Alkoholkonsum der Refluxpatienten (n=146)



4.2.3.6. Berufliche und private Belastung

Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche berufliche und private Belastung zwischen den Gruppen ($p > 0,1$).

Tabelle 32: Berufliche Belastung der Refluxpatienten (n=131)

Endoskopiebefund	berufliche Belastung					
	gering		mittel		stark	
	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (n=26)	0	0	12	46,2	14	53,8
Refluxösophagitis (n=87)	2	2,3	43	49,4	42	48,3
Barrett-Ösophagus (n=18)	1	5,6	9	50	8	44,4

Abbildung 37: Berufliche Belastung der Refluxpatienten (n=131)

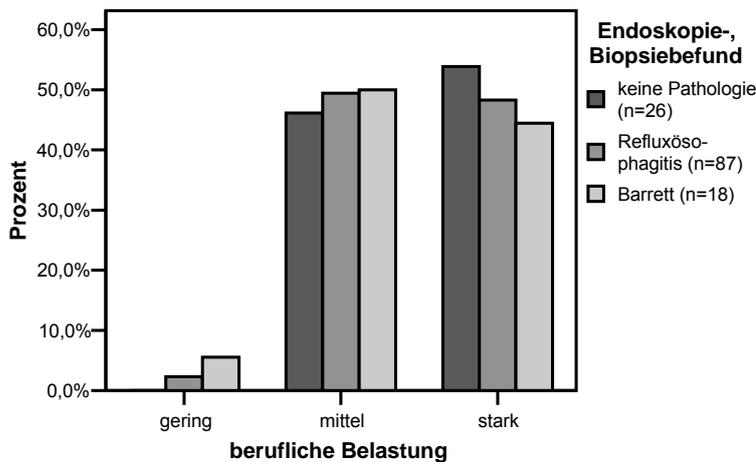


Tabelle 33: Berufliche Belastung der Refluxpatienten (n=138)

Endoskopiebefund	berufliche Belastung					
	gering		mittel		stark	
	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (n=32)	2	6,3	22	68,8	8	25
Refluxösophagitis (n=89)	5	5,6	70	78,7	14	15,7
Barrett-Ösophagus (n=17)	0	0	12	70,6	5	29,4

4.2.4. Familienanalyse

Durchschnittlich wurden in der Gruppe der Patienten ohne pathologischen Endoskopiebefund 2,9 Generationen und 5,0 Angehörige eines belasteten Zweiges erfasst. Davon waren 4,5 Angaben über Angehörige suffizient. In der Gruppe der Patienten mit Refluxösophagitis wurden durchschnittlich 2,8 Generationen und 5,3 Angehörige eines belasteten Zweiges erfasst, von denen 4,7 Angaben suffizient waren. Die Patienten mit einem Barrett-Ösophagus gaben durchschnittlich 3,0 Generationen und 5,3 Angehörige eines belasteten Zweiges an. Durchschnittlich waren 4,9 der Angaben suffizient.

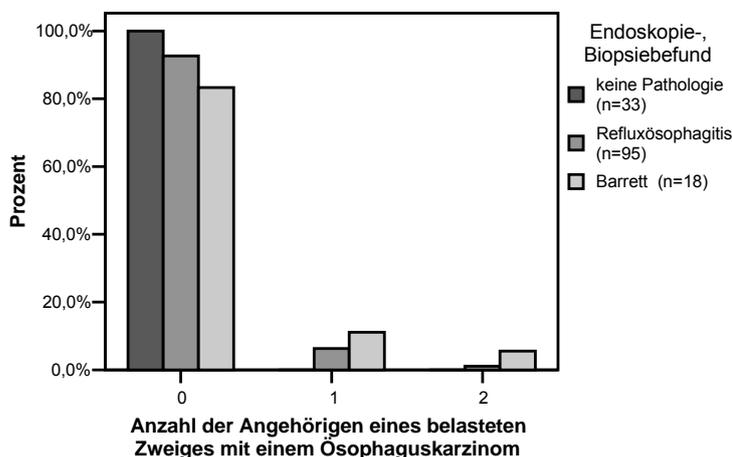
4.2.4.1. Ösophaguskarzinom

Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Anzahl von Ösophaguskarzinomerkrankungen in einem belasteten Familienzweig in Bezug zum endoskopischen Untersuchungsbefund ($p=0,12$).

Tabelle 34: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p=0,12$

Endoskopiebefund	Anzahl der Angehörigen mit einem Ösophaguskarzinom					
	0		1		2	
	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (Indexpatienten: n=33)	33	100	0	0	0	0
Refluxösophagitis (Indexpatienten: n=95)	88	92,6	28	6,3	1	1,1
Barrett-Ösophagus (Indexpatienten: n=18)	15	83,8	2	11,1	1	5,6

Abbildung 38: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p=0,12$



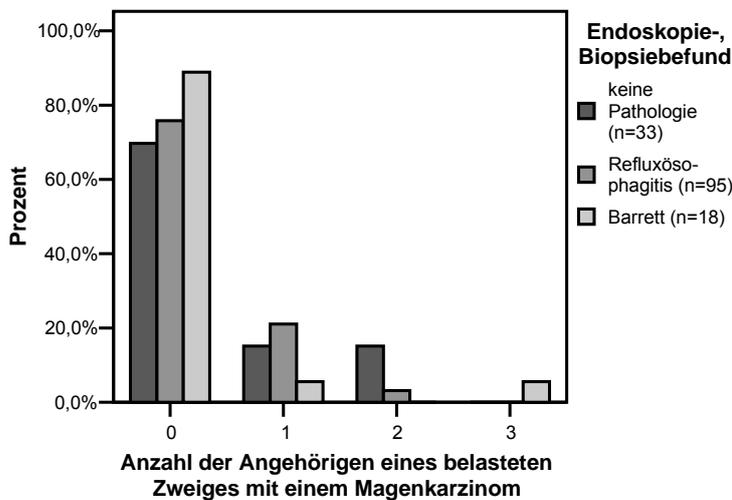
4.2.4.2. Magenkarzinom

Es zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Anzahl von Magenkarzinomerkrankungen in einem belasteten Familienzweig in Bezug zum endoskopischen Untersuchungsbefund ($p=0,008$).

Tabelle 35: Anzahl von Magenkarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p<0,05$

Endoskopiebefund	Angehörige mit einem Magenkarzinom							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (Indexpatient: n=33)	23	69,7	5	15,7	5	15,7	0	0,0
Refluxösophagitis (Indexpatient: n=95)	72	75,8	20	21,1	3	3,2	0	0,0
Barrett-Ösophagus (Indexpatient: n=18)	16	88,9	1	5,6	0	0,0	1	5,6

Abbildung 39: Anzahl von Magenkarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p<0,05$



4.2.4.3. Refluxerkrankung

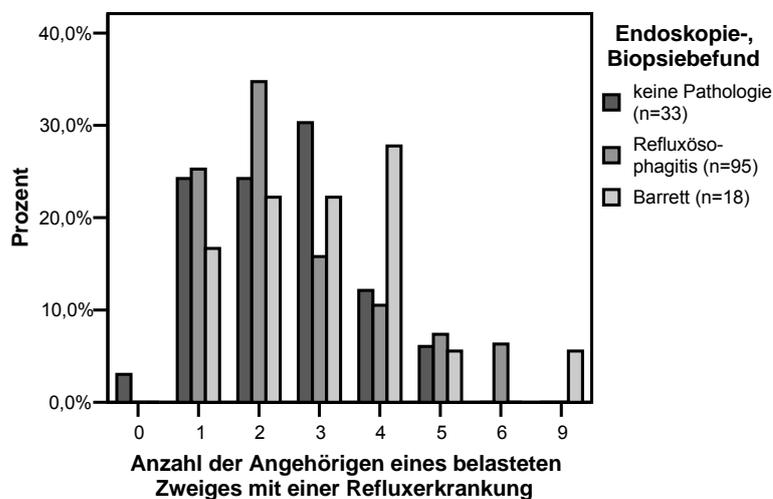
Durchschnittlich waren in der Gruppe der Patienten ohne pathologischen Endoskopiebefund 32% der Familienangehörige eines belasteten Zweiges von einer Refluxerkrankung betroffen. In der Gruppe der Patienten mit einer Refluxösophagitis waren 34% von einer Refluxerkrankung betroffene Angehörige. In den Familien der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus waren 44% der Angehörigen des betroffenen Zweiges an einer Refluxerkrankung erkrankt. Damit zeigte sich zwischen den Gruppen eine tendenziell ($p \leq 0,1$) unterschiedliche Anzahl von betroffenen Angehörigen.

In der abgebildeten Tabelle ist der Indexpatient mit eingerechnet.

Tabelle 36: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges, $p \leq 0,1$

Endoskopiebefund	Angehörige mit einer Refluxerkrankung													
	1		2		3		4		5		6		9	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (Indexpatient: n=33)	9	27,3	8	24,2	10	30,3	4	12,1	2	6,1	0	0	0	0,0
Refluxösophagitis (Indexpatient: n=95)	24	25,3	33	34,7	15	15,8	10	10,5	7	7,4	6	6,3	0	0
Barrett-Ösophagus (Indexpatient: n=18)	3	16,7	4	22,2	4	22,2	5	27,8	1	5,5	0	0,0	1	5,6

Abbildung 40: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges, $p \leq 0,1$



4.2.4.4. Tumorerkrankung

Von einer anderen Tumorerkrankung als einem Ösophagus- bzw. Magenkarzinom waren in den Familien der Patienten ohne pathologischen Endoskopiebefund 9% der Angehörigen eines belasteten Zweiges betroffen. In der Gruppe der Patienten mit einer Refluxösophagitis waren 9% der Familienangehörigen von einer Tumorerkrankung betroffen. In den Familien der Patienten mit einer Barrett-Metaplasie waren durchschnittlich 11% der Familienangehörigen eines belasteten Zweiges an einer Tumorerkrankung erkrankt.

Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,73).

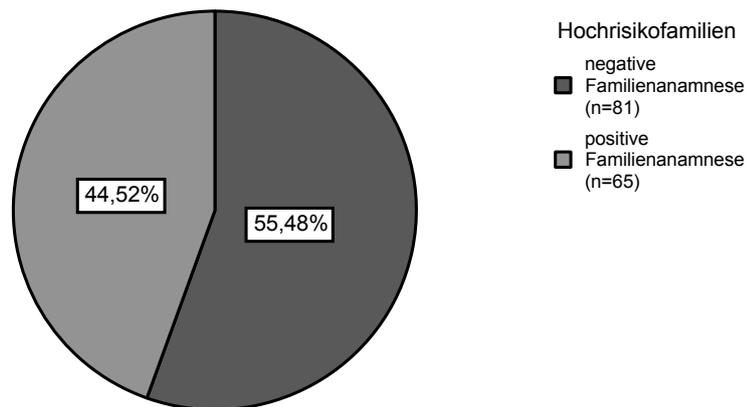
Tabelle 37: Anzahl von Tumorerkrankungen eines belasteten Familienzweiges, p=0,73

Endoskopiebefund	Angehörige mit einer anderen Tumorerkrankung							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie (Indexpatient: n=33)	21	63,6	11	33,3	1	3	0	0
Refluxösophagitis (Indexpatient: n=95)	64	67,4	22	23,2	7	7,4	2	2,1
Barrett-Ösophagus (Indexpatient: n=18)	11	61,1	5	27,8	1	5,6	1	5,6

4.2.5. Charakterisierung der Hochrisikofamilien

In der Gruppe der Patienten mit einer Refluxerkrankung entsprachen 65 Familien der insgesamt 146 Familien dem festgelegten Hochrisikoprofil (mindestens drei Angehörige mit einer Refluxerkrankung oder mindestens eine Tumorerkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes (Ösophagus- oder Magenkarzinom) in einem belasteten Familienzweig).

Abbildung 41: Hochrisikofamilien der Refluxpatienten, n=146



Durchschnittlich befanden sich pro belastetem Zweig einer Hochrisikofamilie – einschließlich des Indexpatienten selbst- 0,18 Angehörige mit einem Ösophaguskarzinom, 0,69 Angehörige mit einem Magenkarzinom und 3,68 Angehörige mit einer Refluxerkrankung.

Tabelle 38: Durchschnittlich erkrankte Angehörige

	Familienanamnese	
	negative Familienanamnese (n=81)	positive Familienanamnese (n=65)
Ösophaguskarzinom	0	0,18
Magenkarzinom	0	0,69
Refluxerkrankung	1,79	3,68
Tumorerkrankung	0,46	0,43

In den Familien, die nicht unter das festgelegte Hochrisikoprofil fielen, wurden durchschnittlich 2,73 Generationen erfasst. Dabei zeigte sich in durchschnittlich 1,72 Generationen eine Reflux- oder Tumorerkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes.

In den Hochrisikofamilien wurden durchschnittlich 2,98 Generationen erfasst. In 2,77 Generationen zeigte sich eine Reflux- oder Tumorerkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes.

4.2.5.1. Diagnostische und anamnestische Refluxausprägung

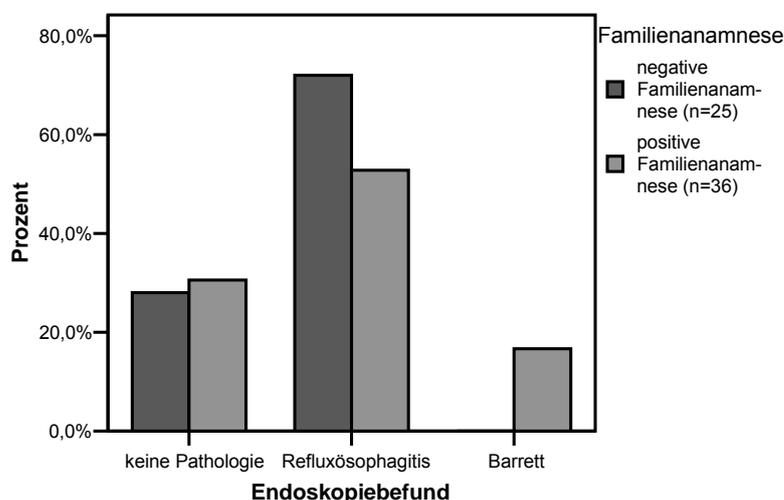
Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich kein signifikanter Unterschied der diagnostischen Refluxausprägung in Bezug zur Familienanamnese ($p > 0,1$).

Tabelle 39: Endoskopiebefund in Bezug zur Familienanamnese (n=146)

Endoskopiebefund	negative Familienanamnese						positive Familienanamnese					
	Gesamt		Männer		Frauen		Gesamt		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Pathologie	19	23,8	12	21,0	7	28,0	14	21,5	3	10,3	11	30,6
Refluxösophagitis	53	66,2	35	62,5	18	72,0	42	64,4	23	79,3	19	52,8
Barrett	8	10,0	9	16,1	0	0,0	9	13,8	3	10,3	6	16,7

Bei getrennt geschlechtlicher Betrachtung zeigten die weiblichen Refluxpatienten einen tendenziell unterschiedlichen Untersuchungsbefund in Abhängigkeit zur Familienanamnese ($p < 0,1$). In der Gruppe der männlichen Patienten mit einer Refluxerkrankung zeigte sich kein signifikant unterschiedlicher Endoskopiebefundes in Bezug zur Familienanamnese ($p = 0,35$).

Abbildung 42: Endoskopiebefund der weiblichen Refluxpatienten in Bezug zur Familienanamnese (n=61), $p < 0,1$



Es zeigte sich kein wesentlicher Unterscheid in der Ausprägung der anamnestischen Refluxbeschwerden in Bezug zur Familienanamnese ($p=0,47$).

Tabelle 40: Symptomausprägung der Refluxerkrankung in Bezug zur Familienanamnese

	anamnestische Refluxsymptome			
	nie, selten, manchmal		oft, sehr oft, ständig	
	n	%	n	%
negative Familienanamnese	16	20	16	25
positive Familienanamnese	64	80	48	75

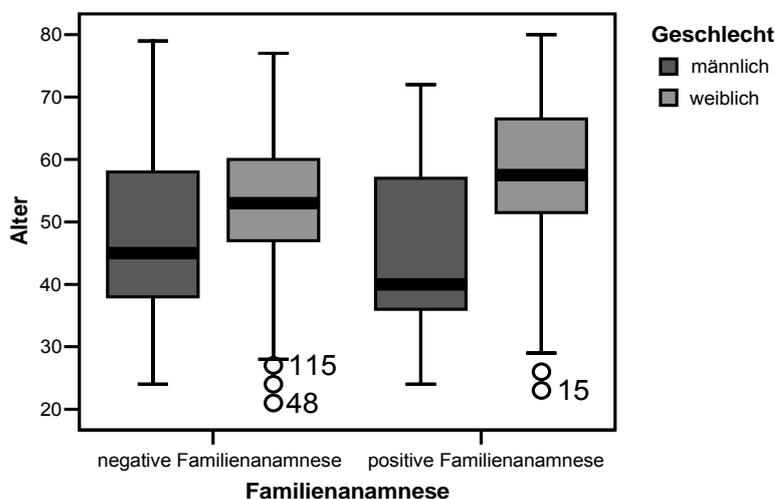
4.2.5.2. Alter

In Bezug zur Familienanamnese zeigte sich eine unterschiedliche Altersverteilung. Die weiblichen Patienten mit einer positiven Familienanamnese waren tendenziell ($p<0,1$) älter waren als die weiblichen Patienten ohne eine positive Familienanamnese. Bei den männlichen Refluxpatienten zeigte sich in Bezug zur Familienanamnese kein signifikanter Altersunterschied ($p=0,62$).

Tabelle 41: Altersverteilung in Bezug zur Familienanamnese

	Alter (in Jahren)		
	Männer	Frauen	Gesamt
negative Familienanamnese (n=85)	47,0	51,2	48,3
positive Familienanamnese (n=65)	45,8	57,3	52,2

Abbildung 43: Altersverteilung in Bezug zur Familienanamnese, $p<0,1$



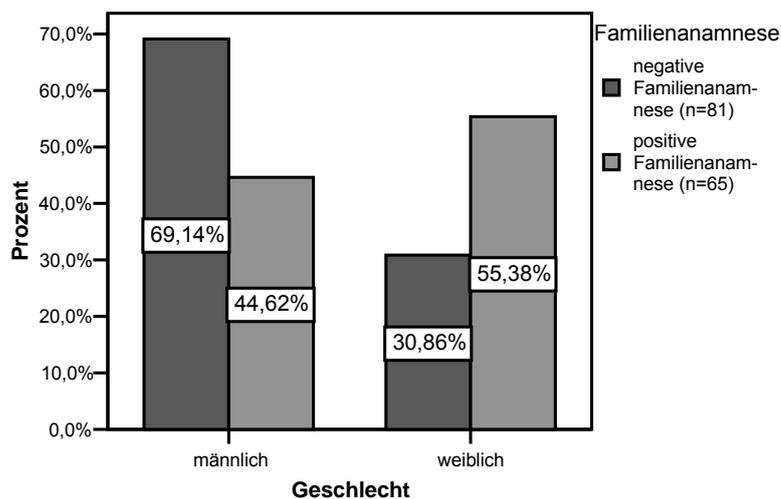
4.2.5.3. Geschlecht

Bezüglich der Familienanamnese zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung ($p < 0,05$).

Tabelle 42: Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese (n=146), $p < 0,05$

	Geschlecht			
	Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%
negative Familienanamnese	56	69,1	29	30,5
positive Familienanamnese	29	44,6	36	55,4

Abbildung 44: Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese (n=146), $p < 0,05$



4.2.5.4. Bodymassindex

Es zeigte sich- auch bei getrennt geschlechtlicher Betrachtung- kein signifikant unterschiedlicher Bodymassindex in Bezug zur Familienanamnese ($p > 0,1$).

Tabelle 43: BMI in Bezug zur Familienanamnese (n=146)

Familienanamnese	Bodymassindex	
	Männer (n=85)	Frauen (n=61)
negative Familienanamnese (n=81)	27,5 kg/m ²	28,05 kg/m ²
positive Familienanamnese (n=65)	26,47 kg/m ²	26,97 kg/m ²

4.2.5.5. Tabakkonsum

Unter den männlichen Refluxpatienten zeigte sich in Bezug zur Familienanamnese ein tendenziell ($p \leq 0,1$) unterschiedliches Rauchverhalten. Unter den weiblichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p > 0,1$).

Tabelle 44: Rauchverhalten in Bezug zur Familienanamnese (n=144),

Geschlecht	Familienanamnese	Rauchverhalten					
		Nichtraucher		Raucher		Exraucher	
		n	%	n	%	n	%
Männlich	negative Familienanamnese	37	68,5	11	20,4	6	11,1
	positive Familienanamnese	13	44,8	9	31,1	7	24,1
Weiblich	negative Familienanamnese	19	76,0	5	20,0	1	4,0
	positive Familienanamnese	26	72,2	4	11,1	6	16,7

4.2.5.6. Alkoholkonsum

Unter den männlichen Refluxpatienten zeigte sich kein signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum ($p = 0,92$). Unter den weiblichen Refluxpatienten zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum ($p < 0,05$).

Tabelle 45: Alkoholkonsum in Bezug zur Familienanamnese (n=146)

Geschlecht	Familienanamnese	Alkoholmenge							
		nie		gelegentlich		1-2/d		>2/d	
		n	%	n	%	n	%	n	%
männlich	negative Familienanamnese	7	12,5	35	62,5	2	3,6	12	21,4
	positive Familienanamnese	4	13,8	18	62,1	2	6,9	5	17,2
weiblich	negative Familienanamnese	10	40,0	14	56,0	0	0,0	1	4,0
	positive Familienanamnese	19	52,8	12	33,3	5	13,9	0	0,0

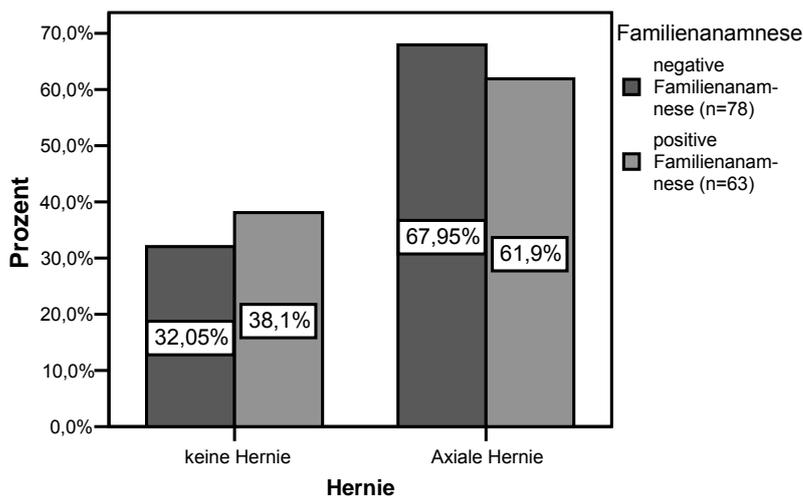
4.2.5.7. Axiale Hernie

In Bezug zur Familienanamnese zeigt sich keine signifikant unterschiedliche Anzahl von axialen Hernien unter den Refluxpatienten ($p > 0,1$).

Tabelle 46: Axiale Hernien in Bezug zur Familienanamnese (n=141)

	Axiale Hernie			
	NEIN		JA	
	n	%	n	%
negative Familienanamnese	25	32,05	53	67,95
positive Familienanamnese	24	38,1	39	61,9

Abbildung 45: Axiale Hernien in Bezug zur Familienanamnese (n=141)

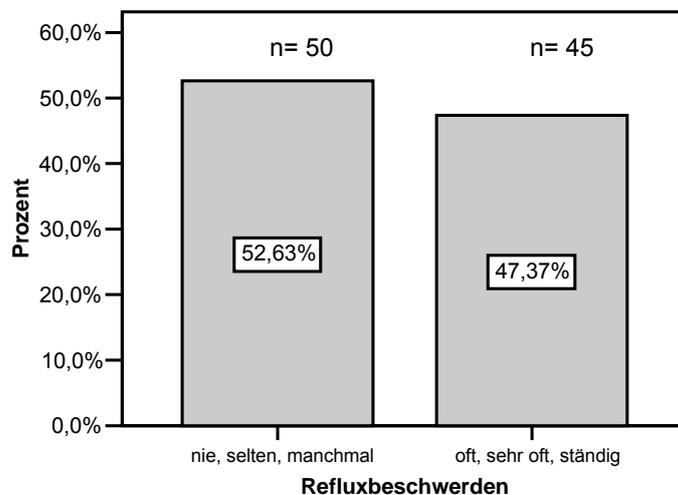


4.3. AEG I-Patienten

4.3.1. Refluxsymptomatik

Die Patienten wurden nach Ausprägung der Refluxsymptomatik in zwei Gruppen unterteilt und im Folgenden bezüglich ihrer Lebensgewohnheiten und Familienanamnese untersucht.

Abbildung 46: Gruppeneinteilung der AEG I-Patienten (n=95)



Gruppe A: Refluxsymptome nie, selten, manchmal.

Gruppe B: Refluxsymptome oft, sehr oft, ständig.

4.3.2. Lebensgewohnheiten

4.3.2.1. Alter

Es zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied in Bezug zur Refluxsymptomatik ($p > 0,1$).

Tabelle 47: Alter der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik (n=95), $p > 0,1$

Refluxsymptome	Alter (in Jahren)
nie/selten/manchmal (n=50)	62,4
oft/sehr oft/ ständig (n=45)	63,9

4.3.2.2. Geschlecht

Es zeigte sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied in Bezug zur Refluxsymptomatik ($p > 0,1$).

Tabelle 48: Geschlecht der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik (n=95), $p > 0,1$

Refluxbeschwerden	Geschlecht			
	männlich		weiblich	
	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (n=50)	46	92,0	4	8,0
oft/sehr oft,/ständig (n=45)	42	93,3	3	6,7

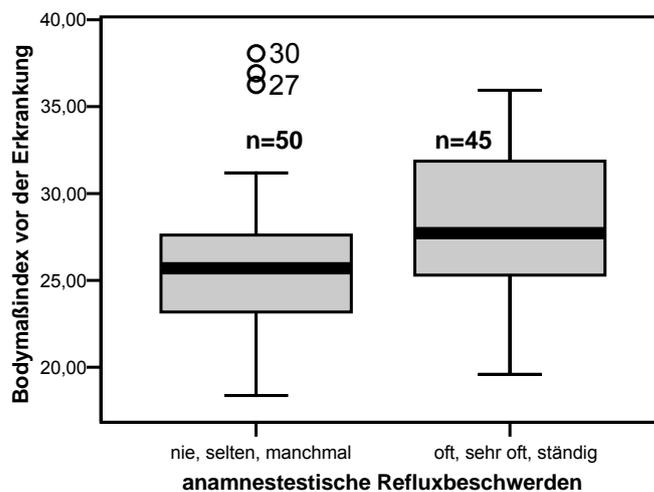
4.3.2.3. Bodymassindex

Es zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Bodymassindex in Bezug zur Ausprägung der Refluxsymptomatik ($p < 0,05$).

Tabelle 49: BMI der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik (n=95), $p < 0,05$

Refluxsymptomatik	Bodymassindex
nie/selten/manchmal (n=50)	25,91 kg/m ²
oft/sehr oft/ ständig (n=45)	27,99 kg/m ²

Abbildung 47: BMI der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik (n=95), $p < 0,05$



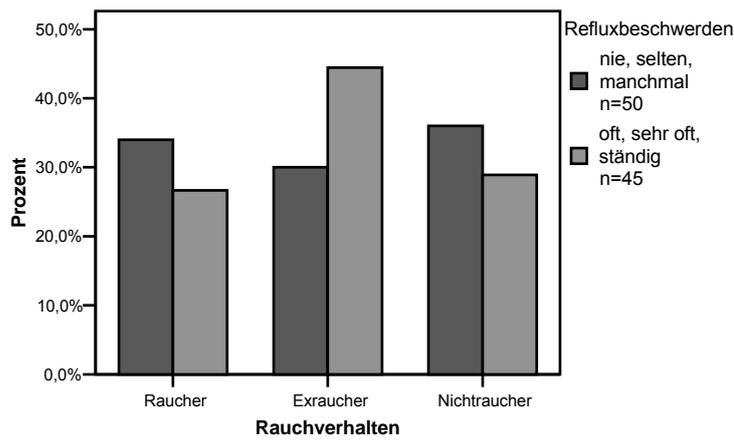
4.3.2.4. Tabakkonsum

Es zeigte sich kein signifikant unterschiedliches Rauchverhalten in Bezug zur Refluxsymptomatik ($p=0,35$).

Tabelle 50: Rauchverhalten der AEG I-Patienten (n=95)

Refluxsymptomatik	Rauchverhalten					
	Raucher		Exraucher		Nichtraucher	
	n	%	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (n=50)	17	34,0	15	30,0	18	36,0
oft/sehr oft/ständig (n=45)	12	26,7	20	44,4	13	28,9

Abbildung 48: Rauchverhalten der AEG I-Patienten (n=95)



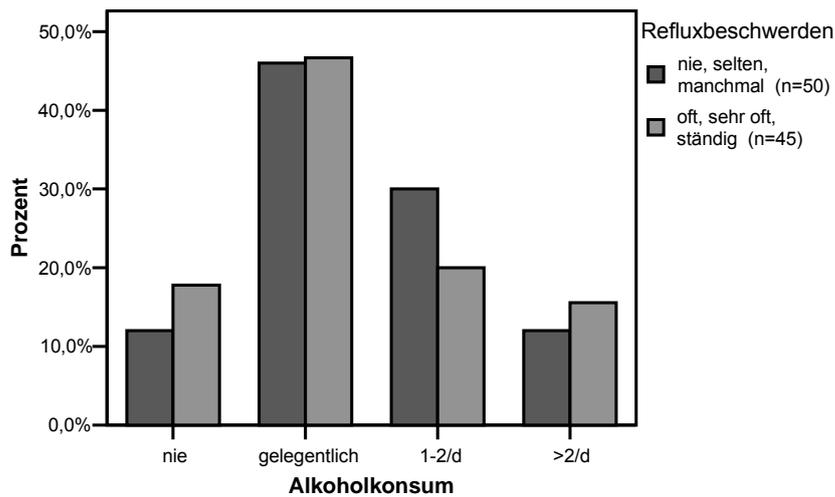
4.3.2.5. Alkoholkonsum

Es zeigte sich kein signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum in Bezug zur Refluxsymptomatik ($p > 0,1$).

Tabelle 51: Alkoholkonsum der AEG I-Patienten (n=95)

Refluxsymptomatik	Alkoholmenge							
	nie		gelegentlich		1-2/d		>2/d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (n=50)	6	12,0	23	46,0	15	30,0	6	12,0
oft/sehr oft/ ständig (n=45)	8	17,8	21	46,7	9	20,0	7	15,6

Abbildung 49: Alkoholkonsum der AEG I-Patienten (n=95)



4.3.3. Familienanalyse

Insgesamt wurden in der Gruppe A der AEG I-Patienten (Refluxsymptome nie, selten, manchmal) durchschnittlich 6,20 Angehörige eines belasteten Zweiges und 3,06 Generationen erfasst. Durchschnittlich 5,38 Angaben über Angehörige waren suffizient.

In den Familien der Adenokarzinompatienten der Gruppe B (Refluxsymptome oft, sehr oft, ständig) wurden durchschnittlich 3,29 Generationen und 6,82 Angehörige eines belasteten Familienzweiges erhoben. Davon waren 6,02 Angaben suffizient.

4.3.3.1. Ösophagus- und Magenkarzinom

In Bezug zur Refluxsymptomatik zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Anzahl von Magen- und Ösophaguskarzinomen in einem betroffenen Familienzweig ($p > 0,1$).

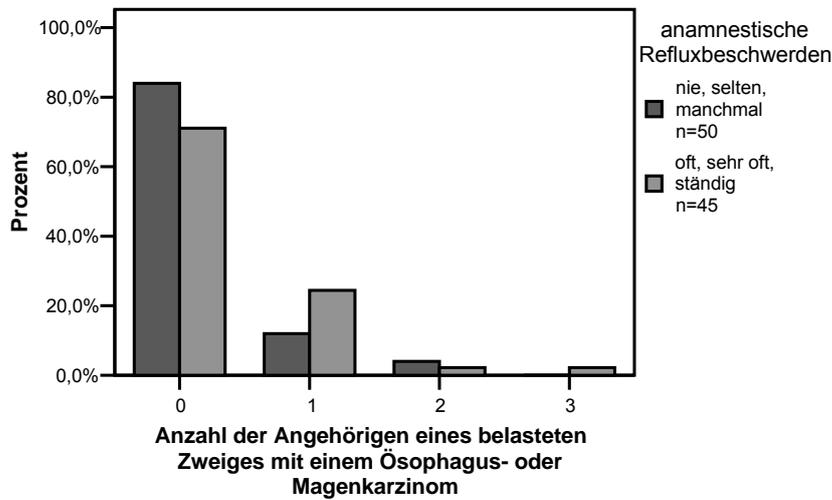
Tabelle 52: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p > 0,1$

Refluxsymptomatik	Angehörige mit einem Ösophaguskarzinom			
	0		1	
	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (Indexpatienten:n=50)	49	98,0	1	2,0
oft/sehr oft/ständig (Indexpatienten:n=45)	43	95,6	2	4,4

Tabelle 53: Anzahl von Magenkarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p > 0,1$

Refluxsymptomatik	Angehörige mit einem Magenkarzinom							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (Indexpatienten:n=50)	44	88,0	4	8,0	2	4,0	0	0,0
oft/sehr oft/ständig (Indexpatienten:n=45)	35	77,5	8	17,8	1	2,2	1	2,2

Abbildung 50: Anzahl von Magen- und Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges, $p > 0,1$



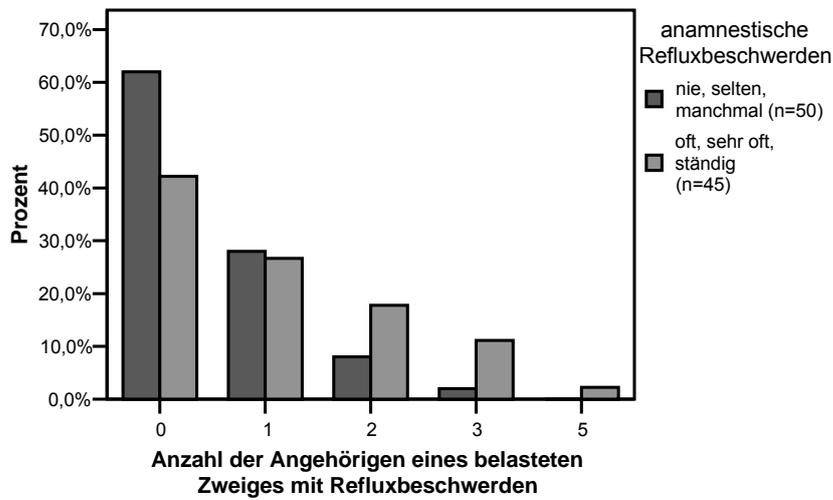
4.3.3.2. Refluxerkrankung

Durchschnittlich waren in einem belasteten Familienzweig der AEG I-Patienten der Gruppe A 9% der Angehörigen und in den Familien der AEG I-Patienten der Gruppe B 17% der Angehörigen von einer gastroösophagealen Refluxerkrankung betroffen (ohne Miteinbeziehung des Indexpatienten). Damit zeigte sich in Bezug zur Refluxsymptomatik eine tendenziell unterschiedliche Anzahl von Refluxerkrankungen in einem belasteten Familienzweig ($p=0,08$).

Tabelle 54: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges ($p < 0,1$)

Refluxsymptomatik										
	0		1		2		3		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (Indexpatienten:n=50)	31	62,0	14	28,0	4	8,0	1	2,0	0	0,0
oft/sehr oft/ständig (Indexpatienten:n=45)	19	42,2	12	26,7	8	17,7	5	11,1	1	2,2

Abbildung 51: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges ($p < 0,1$)



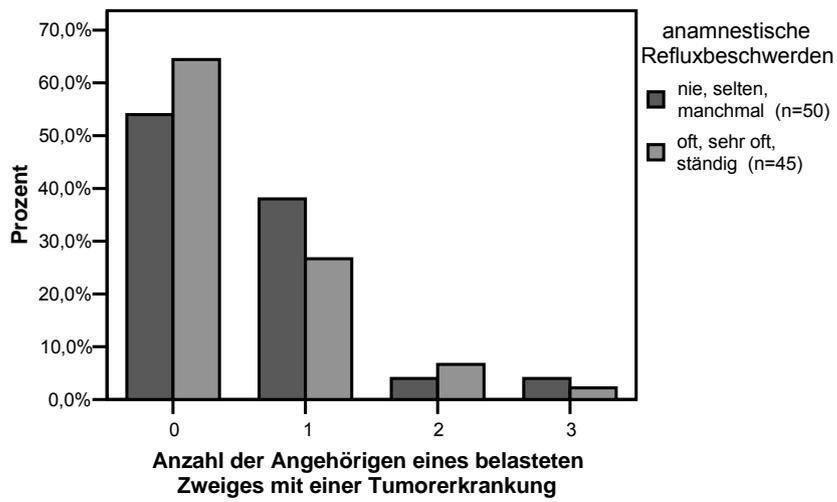
4.3.3.3. Tumorerkrankungen

Es zeigte sich keine statistisch signifikant unterschiedliche Anzahl von Tumorerkrankungen in den Familien in Bezug zur Refluxsymptomatik ($p > 0,1$)

Tabelle 55: Anzahl sonstiger Tumorerkrankungen eines belasteten Familienzweiges

Refluxsymptomatik	Angehörige mit einer sonstigen Tumorerkrankung							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
nie/selten/manchmal (Indexpatienten:n=50)	27	54,0	19	38,0	2	4,0	2	4,0
oft/sehr oft/ständig (Indexpatienten:n=45)	29	64,4	12	26,7	3	6,7	1	2,2

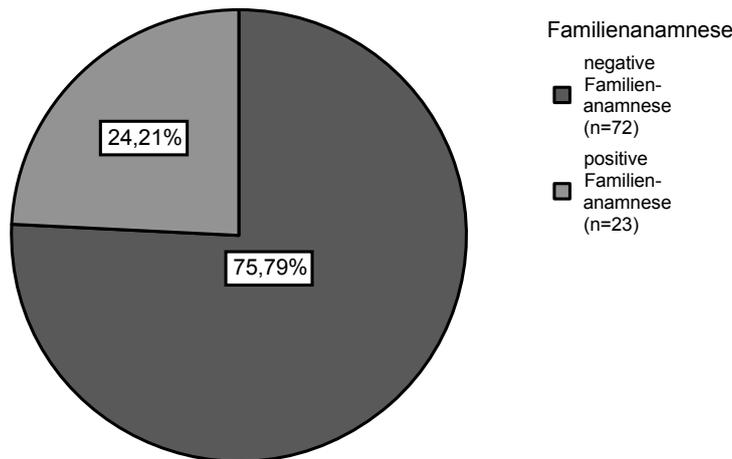
Abbildung 52: Anzahl sonstiger Tumorerkrankungen eines belasteten Familienzweiges



4.3.4. Charakterisierung der Hochrisikofamilien

Unter das festgelegte Risikoprofil für Hochrisikofamilien (mindestens 3 Angehörige mit einer Refluxerkrankung oder mindesten ein Angehöriger mit einem Magen- oder Ösophaguskarzinom) fielen 23 Familien der insgesamt 95 Indexpatienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus.

Abbildung 53: Hochrisikofamilien der AEG I-Patienten (n=95)



Durchschnittlich fanden sich pro belasteten Familienzweig in den Hochrisikofamilien der AEG I-Patienten - einschließlich des Indexpatienten selbst- 1,13 Angehörige mit einem Ösophaguskarzinom, 0,91 Angehörige mit einem Magenkarzinom und 2,48 Angehörige mit einer Refluxerkrankung.

Tabelle 56: Anzahl erkrankter Angehörige eines belasteten Familienzweiges (n=95)

	negative Familienanamnese	positive Familienanamnese
Ösophaguskarzinom	1,0	1,13
Magenkarzinom	0,0	0,91
Refluxerkrankung	1,35	2,48
Tumorerkrankung	0,55	0,61

Durchschnittlich wurden 3,52 Generationen der Familien der Patienten mit positiver Familienanamnese erfasst. Dabei zeigte sich über 2,39 Generationen dieser

Familien eine Belastung mit einer Refluxerkrankung oder einer Tumorerkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes.

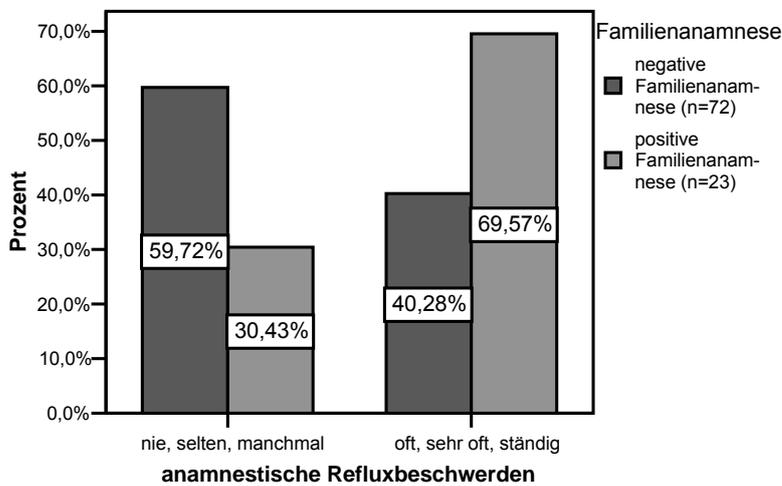
4.3.4.1. Refluxsymptome

Es zeigten signifikant mehr Patienten mit einer positiven Familienanamnese eine ausgeprägte Refluxsymptomatik als Patienten mit einer negativen Familienanalyse (p<0,05).

Tabelle 57: Refluxsymptomatik in Bezug zur Familienanamnese (n=95), (p<0,05)

Familienanamnese	anamnestische Refluxsymptomatik			
	nie, selten, manchmal		oft, sehr oft, ständig	
	n	%	n	%
negative Familienanamnese	43	59,7	29	40,3
positive Familienanamnese	7	30,4	16	69,6

Abbildung 54: Refluxsymptomatik in Bezug zur Familienanamnese (n=95), (p<0,05)



4.3.4.2. Alter

Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Altersverteilung in Bezug zur Familienanamnese ($p=0,8$).

Tabelle 58: Alter der AEG I-Patienten in Bezug zur Familienanamnese ($n=95$), $p=0,8$

	Alter (Jahre)
positive Familienanamnese	63,0
negative Familienanamnese	63,5

4.3.4.3. Geschlecht

Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese ($p>0,1$). Zu beachten ist die geringe Fallzahl der weiblichen Patienten.

Tabelle 59: Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese ($n=95$), $p>0,1$

Familienanamnese	Geschlecht			
	Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%
negative Familienanamnese	68	76,4	4	66,67
positive Familienanamnese	21	23,6	2	33,33

4.3.4.4. Bodymassindex

Es zeigte sich kein signifikant unterschiedlicher Bodymassindex in Bezug zur Familienanamnese ($p=0,5$).

Tabelle 60: BMI der AEG I-Patienten in Bezug zur Familienanamnese ($n=95$), $p=0,5$

Familienanamnese	Bodymassindex
negative Familienanamnese ($n=72$)	26,7 kg/m ²
positive Familienanamnese ($n=23$)	27,4 kg/m ²

4.3.4.5. Tabakkonsum

In Bezug zur Familienanamnese zeigte sich kein signifikant unterschiedliches Rauchverhalten ($p=0,7$).

Tabelle 61: Rauchverhalten in Bezug zur Familienanamnese (n=95), $p=0,7$

Familienanamnese	Rauchverhalten					
	Nichtraucher		Raucher		Exraucher	
	n	%	n	%	n	%
negative Familienanamnese	25	34,7	22	30,6	25	34,7
positive Familienanamnese	6	26,1	7	30,4	10	43,5

4.3.4.6. Alkoholkonsum

In Bezug zur Familienanamnese zeigte sich kein signifikant unterschiedlicher Alkoholkonsum ($p=0,7$).

Tabelle 62: Alkoholkonsum in Bezug zur Familienanamnese (n=95), $p=0,7$

Familienanamnese	Alkoholkonsum			
	nie, gelegentlich		täglich	
	n	%	n	%
negative Familienanamnese	44	61,1	28	38,9
positive Familienanamnese	14	60,8	9	39,1

5. Diskussion

5.1. Häufigkeit der gastroösophagealen Refluxerkrankung

In der Literatur wird die Häufigkeit von gastroösophagealen Refluxsymptomen in der erwachsenen Bevölkerung mit etwa 30% angegeben (Kennedy 2000/ Locke 1997). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Hier wurde bei 26% der Patienten der Kontrollgruppe anamnestisch eine gastroösophageale Refluxsymptomatik erhoben.

85,3% der Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus gaben in der vorliegenden Arbeit eine gastroösophageale Refluxsymptomatik an. Damit zeigte sich unter den AEG I-Patienten ein signifikant häufigeres Vorkommen der gastroösophageale Refluxerkrankung als unter den Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Eine starke Assoziation der gastroösophagealen Refluxerkrankung mit dem Adenokarzinom des distalen Ösophagus- wie dies auch von Lagergren et al postuliert wurde- konnte in der vorliegenden Arbeit somit bestätigt werden (Lagergren et al 1999).

In einer 1999 veröffentlichten dänischen Studie beschrieben Bytzer und Mitarbeiter die Häufigkeit von Refluxsymptomen unter Adenokarzinompatienten des Ösophagus mit 22% (Bytzer 1999). Diese deutlich niedrigere Angabe der Symptomhäufigkeit im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit (hier gaben 47% der AEG I-Patienten an „oft, sehr oft oder ständig“ Sodbrennen zu haben, vgl. 4.1.1.) kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass Bytzer und Mitarbeiter in 30% der Fälle nicht strikt zwischen einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus und einem Kardiakarzinom unterschieden. Die Klassifikation der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges nach Siewert und Mitarbeitern, wie sie in der vorliegenden Studie vorgenommen wurde, erlaubt eine differenziertere Betrachtung, da lediglich für Adenokarzinome des distalen Ösophagus (AEG I-Tumoren), nicht aber für Kardiakarzinome, eine starke Relation mit der gastroösophagealen Refluxerkrankung nachgewiesen werden konnte (Lagergreen 1999).

93% der Refluxpatienten gaben eine gastroösophageale Refluxsymptomatik an. Bei 7% der Refluxpatienten zeigte sich diagnostisch eine Refluxerkrankung ohne subjektive Symptomatik.

5.2. Refluxassoziierte Symptome

Für alle 19 erfragten refluxassoziierten Symptome (vgl. Anhang) zeigte sich eine signifikant stärkere Ausprägung unter den Reflux- und AEG I-Patienten als in der Kontrollgruppe. Eine Assoziation dieser Beschwerden mit der gastroösophagealen Refluxerkrankung scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wahrscheinlich. In der vorliegenden Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass auch die Adenokarzinompatienten signifikant häufiger refluxassoziierten Symptomen aufweisen als Patienten der Kontrollgruppe. Dies unterstützt die Annahme eines kausalen Zusammenhanges der gastroösophagealen Refluxerkrankung und der Entstehung des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus wie von Lagergren und Mitarbeitern postuliert (Lagergren et al 1999).

Einige der erfragten refluxassoziierten Symptome sind als atypische klinische Manifestation der gastroösophagealen Refluxerkrankung in der Literatur beschrieben:

Refluxassoziierte Atemwegserkrankungen wie Asthma und Husten sind seit den 1960er Jahren bekannt (Kennedy 1962) und ihre pathophysiologische Beziehung gilt als gesichert (Schan 1994). In einer aktuellen weltweiten Studie konnten Jaspersen und Mitarbeiter zeigen, dass 4,8% der Patienten mit einer gesicherten Refluxerkrankung an Asthma bronchiale leiden (Jaspersen 2002). Die Häufigkeit des Asthmas bronchiale bei den Refluxpatienten betrug in der vorliegenden Studie 9,6%. Problematisch ist in diesem Zusammenhang sicherlich, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich subjektive Beschwerden der Patienten erfasst wurden und ein objektiver Untersuchungsbefund nicht vorgenommen wurde. Daher ist es möglich, dass ein zu häufiges Vorkommen des Asthmas bronchiale in der vorliegenden Arbeit erhoben. Die Differenzierung zwischen „Husten“ und „Asthma“ ist aufgrund der subjektiven Angaben schwierig. Da aber 37,0% der Refluxpatienten angaben unter Husten zu leiden, während lediglich 9,6% über Asthma klagten, ist eine gewisse Differenzierung sicherlich zulässig.

In der Literatur schwanken die Angaben über die Prävalenz des refluxassoziierten chronischen Hustens zwischen 10-40% (Ing 1994/ Laukka 1994). Die beobachtete Häufigkeit dieses Symptoms lag demnach in der vorliegenden Studie im oberen Bereich. Unter Heiserkeit litten nach den vorliegenden Ergebnissen 27% der Refluxpatienten. Damit zeigte sich in der vorliegenden Studie eine etwas stärkere

Ausprägung des Symptoms Heiserkeit als in der Studie von Locke, der dieses Symptom bei 23% der beobachteten Patienten feststellen konnte (Locke 1997).

Eine Ursache für die Häufigkeit refluxassoziierter Atemwegserkrankungen in der vorliegenden Studie ist möglicherweise die Tatsache, dass die Patienten, die sich für eine gastroenterologische Diagnostik, eventuell im Blick auf eine Antirefluxoperation, in das Funktionslabor des Klinikums rechts der Isar begeben, in der Regel ein ausgeprägtes klinisches Krankheitsbild und einen höhern Leidensdruck haben als beispielsweise Patienten einer niedergelassenen Praxis.

Als pathophysiologisch gesichert gilt auch eine Assoziation zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung und Erkrankungen des HNO-Bereiches (Rosanowski 2003). In der vorliegenden Studie gaben 31,5% der Refluxpatienten an unter einem Globusgefühl zu leiden. Dies deckt sich mit den Angaben von Locke und Mitarbeiter, die eine Prävalenz von 33,6% erhoben (Locke 1997).

Interessanterweise lag in der vorliegenden Studie die Häufigkeit dieses Symptoms unter den Refluxpatienten mit einem endoskopisch unauffälligen Endoskopiebefund sogar bei fast 50 % der Patienten und war damit signifikant ($p < 0,05$) höher als unter den Refluxpatienten mit einem pathologischen Endoskopiebefund. In diesem Zusammenhang könnte die Diskussion um die Psychogenität dieser Beschwerden von Bedeutung sein. Bei den Patienten mit einer endoskopisch unauffälligen Refluxerkrankung scheint eine gewisse Assoziation mit psychosomatischen Erkrankungen eine plausible Erklärung für die stark ausgeprägte Globussymptomatik in dieser Gruppe zu sein. Es ist allerdings zu beachten, dass die Psychogenität des Globusgefühls in den der aktuellen Literatur kritisch gesehen wird. Moser und Mitarbeiter konnten an 68 Patienten beobachten, dass das Auftreten und der Verlauf von Globuserkrankungen unabhängig von auffälligen Persönlichkeitsmerkmalen zu sein scheint (Moser 1998) und Rosanowski kommt zu dem Ergebnis, dass eine Assoziation zwischen einem Globusgefühl und einer psychosomatischen Störung zwar möglich ist, dem betroffenen Patienten aber nicht ohne weiteres eine Psychogenität unterstellt werden darf (Rosanowski 2003).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Locke (Locke 1997), in dessen Studie 29% Dysphagiebeschwerden angaben, litten in der vorliegenden Studie etwa 30% der Refluxpatienten unter Dysphagie. Als einzige der erfragten Symptome wurden diese Beschwerden unter den AEG I-Patienten in 50% der

Fälle angegeben und waren damit deutlich häufiger als unter den Refluxpatienten. Dies ist nicht verwunderlich, da die Dysphagie als klassisches Symptom des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus beschrieben ist.

Insgesamt war bei den weiblichen Refluxpatienten eine stärkere Ausprägung refluxassoziierter Symptome zu verzeichnen als unter den männlichen Refluxpatienten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Lin und Mitarbeitern (Lin 2004). In dieser Studie zeigten weibliche Refluxpatienten deutlich häufiger Symptome wie Sodbrennen, Aufstoßen, Regurgitation, Diarrhöe und Obstipation. Nach den vorliegenden Ergebnissen konnte insbesondere für Völlegefühl, Übelkeit, Heiserkeit und Kurzatmigkeit eine deutliche stärkere Ausprägung ($p < 0,05$) unter den weiblichen Refluxpatienten als unter den männlichen Refluxpatienten nachgewiesen werden. In der Studie von Lin war das Patientenkollektiv mit 524 Patienten größer als in der vorliegenden Arbeit. Die von ihm gezeigte stärkere Ausprägung der Darmbeschwerden unter den weiblichen Refluxpatienten deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen. Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Arbeit zwar eine erhöhte, aber keine statistisch signifikant stärkere ($p < 0,15$) Ausprägung dieser Beschwerden unter den weiblichen Refluxpatienten. Dies ist wahrscheinlich auf die geringere Fallzahl in der vorliegenden Arbeit zurückzuführen. Es ist anzunehmen, dass sich in einem größeren Patientenkollektiv wahrscheinlich ebenfalls eine statistische Signifikanz zeigen würde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Studie eine ausgeprägte Häufigkeit refluxassoziierter Symptome unter den Refluxpatienten und den AEG I-Patienten gezeigt werden konnte. Die erfragten Symptome scheinen im Wesentlichen unabhängig vom endoskopischen Untersuchungsbefund der Refluxpatienten zu sein. Insbesondere bei den weiblichen Refluxpatienten war eine ausgeprägte Häufigkeit refluxassoziierter Symptome, insbesondere Oberbauch- und Darmbeschwerden, zu verzeichnen. In der Anamneseerhebung sollte dies berücksichtigt werden. Ein interdisziplinärer Zugang in der Diagnostik der Refluxerkrankung scheint relevant zu sein.

5.3. Diagnostische Befund der Refluxpatienten

In der Literatur wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass bei etwa 10% der Patienten mit einer chronischen Refluxkrankheit ein Barrett-Ösophagus zu finden ist (Hirota 1999). In der vorliegenden Arbeit fand sich eine Häufigkeit des Barrett-Ösophagus unter den Refluxpatienten von 12%.

Es ist dabei insgesamt zu beachten, dass die Patienten, die sich zu einer diagnostischen Anklärung in das Klinikum rechts der Isar begeben, teilweise zur weiterführenden Diagnostik und Therapie überwiesen wurden und damit in der Regel einen ausgeprägten Krankheitsbefund vorweisen.

In der Literatur schwanken die Angaben über die Häufigkeit der Refluxösophagitis bei Patienten mit einer Refluxsymptomatik erheblich. Während in einigen Studien lediglich bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer Refluxsymptomatik eine Refluxösophagitis zu finden ist (Dent 1998), lag die Häufigkeit in einer neuen finnischen Studie bei zwei Drittel der Patienten (Voutilainen 2000). Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Hier fand sich bei 65,1% der Patienten eine Refluxösophagitis. Das jeweilige Patientenkollektiv und die Diagnostik scheinen im Wesentlichen für diese Schwankungen verantwortlich zu sein. So wurde in der vorliegenden Arbeit bei jedem Patienten eine Biopsie entnommen und schon eine mikroskopisch sichtbare Refluxösophagitis wurde als Refluxösophagitis gewertet.

In Abhängigkeit zum endoskopischen Untersuchungsergebnis zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher pH-Metrie und Manometriebefund ($p < 0,05$). Bei 100% der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus und knapp 90% der Patienten mit einer Refluxösophagitis konnte in der vorliegenden Studie eine pathologische pH-Metrie oder eine pathologische Manometrie festgestellt werden (vgl. 4.2.1.2.). Dagegen fand sich nur bei knapp 60% der Patienten mit einer endoskopisch negativen Refluxerkrankung ein pathologischer pH-Metrie- oder Manometriebefund. Dies deckt sich mit den Angaben der Literatur. Insbesondere unter den Patienten mit einer endoskopisch negativen Refluxerkrankung ist die Sensitivität der pH-Metrie mit 60-70% begrenzt (Kahrilas 1996).

Kahrilas et al beschrieben 1996, dass in bis zu 23% der Fälle der Patienten mit einer endoskopisch nachgewiesenen Refluxerkrankung kein pathologischer pH-Metrie-Befund nachgewiesen werden kann. Dies entspricht den vorliegenden

Ergebnissen. Hier fand sich bei 23% der Patienten mit einer Refluxösophagitis kein pathologischer Befund in der pH-Metrie.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei den Refluxpatienten mit einem pathologischem Endoskopiebefund im Sinne einer Refluxösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus tendenziell ($p < 0,1$) häufiger eine axiale Hernie zu finden ist als bei den Patienten mit einer nicht erosiven Refluxerkrankung. Der prozentuale Anteil der axialen Hernien betrug bei Patienten mit einer Refluxösophagitis 70% und bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus 68%. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben von Berstad und Mitarbeitern, die in einer Studie zeigten, dass bei 63% der Patienten mit einer Refluxösophagitis eine Hernie zu finden war (Berstad 1986). Patti und Mitarbeiter konnten zeigen, dass aus einer Hiatushernie ein verminderter Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters resultiert und dadurch ein vermehrter Reflux von Säure in den Ösophagus möglich ist (Patti 1996). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit scheint es wahrscheinlich, dass eine axiale Hernie über einen vermehrten Reflux von Säure Einfluss auf die Entwicklung einer Refluxösophagitis und eines Barrett-Ösophagus hat.

5.4. Risikofaktoren der Refluxerkrankung

Bodymassindex

Eine Assoziation der Refluxerkrankung mit Übergewicht konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Stene-Larsen 1988/ Locke 1999/ Wilson 1999/ Romero 1997), wurde aufgrund einer neueren schwedischen Studie allerdings erneut diskutiert (Lagergren 2000).

In der vorliegenden Studie zeigten die Refluxpatienten unabhängig vom Geschlecht ein signifikant höheren Bodymassindex als die Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigte sich mit steigendem Bodymassindex eine signifikant stärkere Refluxsymptomatik ($p < 0,05$).

Demnach sollte eine Assoziation der Refluxerkrankung mit einem erhöhten Bodymassindex nach wie vor angenommen werden. Ein Kritikpunkt an Lagergren ist sicherlich, dass hier im Gegensatz zu der vorliegenden Studie keine Diagnostik der Refluxerkrankung vorgenommen wurde und die anamnestischen Angaben der Patienten nicht objektiviert wurden.

Interessanterweise zeigte sich innerhalb der Gruppe der Refluxpatienten bei den weiblichen Patienten ein tendenzieller Unterschied ($p \leq 0,1$) des Bodymassindexes in Bezug zu dem endoskopischen Untersuchungsbefund. Die weiblichen Patienten mit einer Refluxösophagitis zeigten einen erhöhten Bodymassindex (vgl. 4.2.3.3.) Dies lässt vermuten, dass insbesondere bei den weiblichen Patienten ein höherer Bodymassindex Einfluss auf die Entwicklung einer Refluxösophagitis hat.

Geschlecht

Die gastroösophageale Refluxerkrankung scheint unter Männern häufiger zu sein als unter Frauen (Romero 1997). Die vorliegende Arbeit bestätigt dies: 58% der Refluxpatienten waren männlich, 42% weiblich.

In der Literatur wird männliches Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus aufgeführt (El-Serag 1999/ Hirota 1999). In der Arbeit von El-Serag und Mitarbeitern zeigte sich unter Barrett-Ösophagus-Patienten eine Geschlechterverteilung von 72% männlich zu 28% weiblich (El-Serag 1999). In der vorliegenden Studie bestätigte sich dies. Unter den Barrett-Ösophagus-Patienten fand sich eine Geschlechterverteilung von 67% männlichen Geschlechtes und 33% weiblichen Geschlechtes, unter den Patienten mit einer Refluxösophagitis waren 61% männlich und 39% weiblich. Die männliche Refluxpatienten zeigten damit tendenziell ($p < 0,1$) häufiger eine erosive Refluxösophagitis und einen Barrett-Ösophagus als weibliche Refluxpatienten.

Tabakkonsum

In der Literatur wird eine Assoziation zwischen Tabakkonsum und der gastroösophagealen Refluxerkrankung kontrovers diskutiert. Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich unter Patienten mit einer Refluxerkrankung vermehrt Raucher befinden (Romero 1997). Auch experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Zigarettenrauchen den Ruhedruck des UÖS reduziert (Dua 1998/ Dua 2002/ Dennish 1971). Zu dem Ergebnis, dass das Rauchverhalten der Patienten nur in einer sehr geringen Masse mit der gastroösophagealen Refluxerkrankung assoziiert ist, kamen Locke und Mitarbeiter in einer Studie an über 2000 Patienten (Locke 1999).

Die vorliegende Arbeit unterstützt die Ergebnisse von Locke. Der Vergleich des Rauchverhaltens der Refluxpatienten mit dem der Kontrollpatienten zeigte keine

Assoziation zwischen einem vermehrtem Tabakkonsums und dem Auftreten einer gastroösophagealen Refluxerkrankung. Die etwas höhere Anzahl ehemaliger Rauchern unter den Refluxpatienten lässt sich wahrscheinlich durch einen krankheitsbedingten Leidensdruck erklären.

Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Arbeit innerhalb der Refluxpatienten in Abhängigkeit zum Endoskopiebefund ein tendenziell unterschiedliches Rauchverhalten bei den männlichen Refluxpatienten ($p=0,06$). Dabei war auffällig, dass sich unter den Patienten mit einer nicht erosiven Refluxerkrankung deutlich mehr Nichtraucher befanden als unter den Patienten mit einer Refluxösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus.

Der Anteil der Nichtraucher unter den weiblichen Refluxpatienten war insgesamt sehr hoch, so dass die Fallzahl der Barrett-Ösophagus-Patienten sicherlich zu niedrig war, um hier eine verlässliche Aussage zu machen.

Alkoholkonsum

Locke und Mitarbeiter konnten bei der Untersuchung von Risikofaktoren der gastroösophagealen Refluxerkrankung eine Assoziation zwischen einer Refluxsymptomatik und vermehrtem Alkoholkonsum aufzeigen (Locke 1997).

Ein vermehrter Alkoholkonsum unter den Patienten mit einer Refluxerkrankung zeigte sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Bei getrennt geschlechtlicher Betrachtung fand sich sogar ein geringerer Alkoholkonsum unter den männlichen Refluxpatienten als in der Kontrollgruppe.

Dieses unterschiedlicher Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei den Refluxpatienten, die sich in das gastroenterologische Funktionslabor des Klinikums rechts der Isar begeben, die Symptomatik und der Leidensdruck der Patienten und damit auch ihre Compliance größer ist als bei anderen Patienten mit einer Refluxsymptomatik, so dass dies Unterschiede zu den Ergebnissen von Locke erklären würden, in dessen Studie lediglich die Refluxsymptomatik der Patienten und nicht ihre diagnostischen Refluxausprägung erfasst wurden.

Insgesamt scheint nach den vorliegenden Ergebnissen der Alkoholkonsum für die Entstehung und Entwicklung der gastroösophagealen Refluxerkrankung von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Berufliche und private Belastung

In der vorliegenden Studie konnte eine Assoziation zwischen einer vermehrten privater und beruflicher Beanspruchung und der gastroösophagealen Refluxerkrankung nachgewiesen werden. In wie weit die Patienten mit einer Refluxerkrankung aufgrund ihrer Erkrankung ein vermehrten Stress im Alltag empfinden oder ob eine vermehrte beruflich und private Belastung bzw. eine stressanfällige Persönlichkeit als Ursache für eine gastroösophageale Refluxerkrankung betrachtet werden können, bedarf weiterer Studien.

5.5. Risikofaktoren des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus

Siewert und Mitarbeiter konnten an einer Studie an 1451 AEG-Patienten der TU München eine deutliche Dominanz des männlichen Geschlechtes unter den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges aufzeigen, die unter den Patienten mit AEG I-Tumoren mit einem Geschlechterverhältnis von 10,4:1 (m : w) noch ausgeprägter ist als bei den Patienten mit einem AEG II- oder AEG III-Tumoren (Siewert 1987/ Siewert 1998/ Siewert 2006). In der vorliegenden Arbeit bestätigte sich diese Geschlechterverteilung. Der Anteil der männlichen Adenokarzinompatienten betrug 93%. Die Anzahl weiblicher AEG I-Patienten war damit sehr gering und es war somit nicht möglich fundierte Aussagen über Risikofaktoren der weiblichen AEG I-Patienten zu machen. Da sich die weiblichen Refluxpatienten in der vorliegenden Arbeit in einigen Punkten von den männlichen Refluxpatienten unterschieden (vgl. Punkt 5.4.), scheinen weitere Studien über die Risikofaktoren weiblicher AEG I-Patienten sinnvoll, um ein geschlechtsspezifisches Risikoprofil der AEG I-Patienten zu erstellen.

Angaben über anamnestischen Refluxsymptome bei Adenokarzinompatienten liegen in der Literatur nur begrenzt vor. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals das Risikoprofil der Adenokarzinompatienten in Bezug zu ihrer anamnestischen Refluxsymptomatik charakterisiert.

Bodymassindex

Die AEG I-Patienten zeigten in der vorliegenden Arbeit ein signifikant höheres Körpergewicht als die Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen Vaughans und Mitarbeitern (Vaughan 1995). Sie konnten 1995 zeigen, dass das Adenokarzinom des Ösophagus und der Kardia mit einem erhöhten Bodymassindex einhergeht, während für das Plattenepithel eine inverse Beziehung zwischen erhöhtem Gewicht und Karzinomrisiko besteht (Vaughan 1995). Allerdings wurden in dieser Studie, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, die ösophagealen Adenokarzinome nicht anhand ihrer anatomischen Lage klassifiziert und das AEG Typ I somit nicht getrennt betrachtet.

Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied des Bodymassindexes der AEG I-Patienten in Bezug zu ihrer anamnestischen Refluxschwere. Der Bodymassindex scheint nach den vorliegenden Ergebnissen bei den AEG I-Patienten mit dem Schweregrad der Symptomatik zu korrelieren (vgl. 4.3.2.3.). Bei den AEG I-Patienten der Gruppe B (Refluxsymptome oft, sehr oft oder ständig) zeigte sich ein signifikant höherer Bodymassindex als unter den AEG I-Patienten der Gruppe A (Refluxsymptome nie, selten oder manchmal) ($p < 0,05$). Um dieses Ergebnis einzuordnen sind weitere Untersuchungen nötig, die beurteilen, ob bei diesen Patienten der Grad der Refluxsymptomatik mit dem objektiven Untersuchungsbefund korreliert.

Tabakkonsum

Ein Einfluss des Tabakkonsums für die Ätiologie des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Nachgewiesen werden konnte, dass der Einfluss vom Zigarettenrauchen bei den Plattenepithelkarzinomerkrankungen des Ösophagus deutlich höher ist als bei Adenokarzinomerkrankungen des Ösophagus (Vaughan 1995). Gammon und Mitarbeiter veröffentlichten 1997 eine Studie, in dem das Rauchen als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus verantwortlich gemacht wird (Gammon 1997). In einer anderen Studie, in der der Zusammenhang zwischen gastroösophagealen Adenokarzinom- und tabakassoziierten Tumorerkrankungen untersucht wurde, zeigten neben Patienten mit ösophagealen Plattenepithelkarzinomen auch Patienten mit ösophagealen

Adenokarzinomen eine deutliche Assoziation mit tabakassoziierten Zweittumorerkrankungen (Ahsan 1997).

In der vorliegenden Arbeit konnte unter den AEG I-Patienten ein signifikant stärkerer Tabakkonsum als in der Kontrollgruppe und der Refluxgruppe nachgewiesen werden, der sich unabhängig von der Geschlechterverteilung zeigte ($p < 0,05$). Im Gegensatz zu der Studie von Gammon und Mitarbeiter (Gammon 1997), in der die Karzinomerkrankungen lediglich zu einer Kontrollgruppe in Bezug setzte, konnte in der vorliegenden Arbeit ein erhöhter Tabakkonsum unter den Adenokarzinompatienten sowohl im Vergleich zu einer Kontrollgruppe als auch im Vergleich zu einer Gruppe von Refluxpatienten nachgewiesen werden.

Innerhalb des Adenokarzinompatientenkollektivs zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein wesentlicher Unterschied des Tabakkonsums in Abhängigkeit von dem Grad der Refluxsymptomatik. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen, nach denen das Rauchverhalten keine Assoziation mit dem Auftreten von gastroösophagealen Refluxsymptomen zeigte (vgl. 5.4.).

Alkoholkonsum

In der vorliegenden Arbeit konnte keine eindeutige Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus gezeigt werden. Der stärkere Alkoholkonsum in der Adenokarzinomgruppe gegenüber der Kontrollgruppe konnte im Wesentlichen auf die unterschiedliche Geschlechterverteilung zurückgeführt werden. Dies deckt sich mit einer Studie von Gammon und Mitarbeitern, die zwischen der Entwicklung eines ösophagealen und gastroösophagealen Karzinoms (diese wurden hier gemeinsam betrachtet) und Bier- oder hochprozentigen Alkoholkonsum keinen Zusammenhang feststellen konnten (Gammon 1997).

Innerhalb des AEG I-Patientenkollektivs zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein unterschiedlicher Alkoholkonsum in Bezug zum Grad der anamnestischen Refluxsymptomatik. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen, dass der Alkoholkonsum keinen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung einer Refluxsymptomatik hat (vgl. 5.4.).

5.6. Familienanalyse

Der wesentliche Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag auf der Erfassung, Verifikation und Analyse der familiären Belastung der betroffenen Patienten.

In der Literatur wurden in den letzten Jahren mehrere Familien beschrieben, die eine familiäre Belastung der gastroösophagealen Refluxerkrankung, des Barrett-Ösophagus und des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus aufwiesen (Eng 1993/ Fahmy 1993/ Poynton 1996/ Prior 1986). In Zwillingsstudie konnte sich die Vermutung eines hereditären Einflusses bestätigen (Cameron 2002/ Mohammed 2003). Systematische Untersuchungen über die Bedeutung genetischer Faktoren in diesen Familien sind jedoch rar.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die familiäre Belastung von Reflux-, Ösophaguskarzinom-, Magenkarzinom- und sonstigen Tumorerkrankungen an einem großen Patientenkollektiv von Adenokarzinom-, Reflux- und Kontrollpatienten untersucht. Die Tatsache, dass lediglich der belastete Zweig einer Familie betrachtet wurde, unterscheidet die vorliegende Arbeit von anderen Studien. In Abhängigkeit von der vermuteten genetischen Belastung kann dies eine differenziertere Betrachtung sein, um Hochrisikofamilien von dem sporadischen Auftreten der häufigen Refluxerkrankung abzugrenzen.

Zu beachten ist, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie zur Erfassung von Trends und Entwicklungen handelt, ohne in allen Punkten die benötigte statistische Power zu erreichen. In Hinblick auf zukünftige Studien lassen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse die Studienzahl und das Studiendesign zukünftiger Arbeiten errechnen.

Insgesamt wurde in der vorliegenden Arbeit mit 4530 Angehörigen von 424 Indexpatienten ein weit größeres Patientenkollektiv erfasst als in anderen Arbeiten. Aufgrund der großen Menge erfasster Angehöriger und weil viele der Angehörigen bereits verstorben waren, war es nicht möglich die Angaben durch objektive Untersuchungsbefunde zu verifizieren. Die Familienanamnese wurde in der Regel über den Indexpatienten erfasst und verifiziert. Da davon auszugehen ist, dass betroffene Personen erst ab einem bestimmten Leidensdruck ihren Familienangehörigen von ihrer Erkrankung berichten, ist zu beachten, dass besonders bezüglich der Refluxbeschwerden eventuell weniger erkrankte

Familienangehörige erfasst wurden als in anderen Arbeiten, in denen die Angehörigen mittels Fragebögen direkt kontaktiert wurden.

Zu beachten ist, dass lediglich für die Indexpatienten diagnostische Befunde vorlagen. Die Angaben der Angehörigen konnten nicht durch diagnostische Methoden objektiviert werden.

Ösophaguskarzinome

Es zeigte sich eine tendenziell unterschiedliche Anzahl von Ösophaguskarzinomen in den belasteten Familienzweigen der Kontroll-, Reflux- und AEG I-Patienten mit einer erhöhten Anzahl von Ösophaguskarzinomen in den Familien der Reflux- und AEG I-Patienten ($p=0,054$).

Die Tatsache, dass sich diesbezüglich lediglich eine statistische Tendenz zeigte ist wahrscheinlich auf eine zu niedrige Fallzahl bei insgesamt niedriger Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in der Bevölkerung zurückzuführen.

Die Aussagen der Angehörigen konnten, da die Angehörigen in der Regel bei Datenerhebung bereits verstorben waren, nicht objektiviert werden. Es bleibt unklar, ob es sich bei dem Ösophaguskarzinom um ein Adenokarzinom des distalen Ösophagus (AEG I), ein Kardiakarzinom (AEG II) oder ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus handelte.

Innerhalb des Patientenkollektivs der Refluxpatienten zeigte sich in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund eine unterschiedliche Anzahl von Ösophaguskarzinomen in den betroffenen Familien ($p=0,12$). In den Familien der Refluxpatienten ohne pathologischen Endoskopiebefund (NERD) fand sich kein Angehöriger mit einem Ösophaguskarzinom, während in den Familien der Patienten mit einer Refluxösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus eine familiäre Belastung mit Ösophaguskarzinomen zu finden war. Auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz. Dies kann wahrscheinlich auf eine zu niedrige Fallzahl bei insgesamt zu niedriger Anzahl der Ösophaguskarzinomerkrankungen in den Familien zurückgeführt werden.

Die Tatsache, dass die Ösophaguskarzinomerkrankungen in den Familien der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus oder einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus deutlich häufiger zu finden waren als in den Familien der Patienten mit einer endoskopisch-negativen Endoskopie deckt sich mit den Ergebnissen einer

2002 veröffentlichten Studie. Hier konnten Chak und Mitarbeiter eine familiäre Häufung von Barrett-Ösophagus- und Adenokarzinomerkrankungen des ösophagogastralen Überganges zeigen. Demnach fand sich eine positive Familienanamnese (festgelegt als mindestens ein Angehöriger mit einem Barrett-Ösophagus, einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus oder einem ösophagogastralen Adenokarzinom) signifikant häufiger unter den Patienten mit einem Barrett-Ösophagus oder einem ösophagealen oder gastroösophagealen Adenokarzinom als in der Kontrollgruppe von Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung ohne Barrett-Ösophagus (Chak 2002). Eine Differenzierung des Adenokarzinoms nach Lagetyp wurde wahrscheinlich aufgrund des kleinen Patientenkollektivs (lediglich 16 Adenokarzinomerkrankungen des Ösophagus) von Chak und Mitarbeitern nicht vorgenommen.

In der vorliegenden Arbeit konnte an einem weit größeren Patientenkollektiv gezeigt werden, dass eine positive Familienanamnese bezüglich eines Ösophaguskarzinoms als Risikofaktor für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus bzw. eines AEG I-Tumors wahrscheinlich ist. In der Anamneseerhebung sollte ein familiäres Risikoprofil eventuell mit Hinblick auf Früherkennungsmaßnahmen berücksichtigt werden.

Magenkarzinome

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikant unterschiedliche familiäre Belastung von Magenkarzinomen in den belasteten Familienzweigen der Kontroll-, Reflux- und AEG I-Patienten, wobei die Familiäre Belastung unter den Kontrollpatienten deutlich niedriger war als unter den Reflux- und AEG I-Patienten ($p < 0,001$).

Innerhalb der Refluxpatienten zeigte sich in Abhängigkeit vom Endoskopiebefund eine tendenziell unterschiedliche Anzahl von Magenkarzinomen in den Familien ($p = 0,08$). Interessanterweise fanden sich mehr Magenkarzinomerkrankungen in den Familien der Patienten mit einer endoskopisch negativen Refluxerkrankung (NERD) als in den Familien der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus oder einem AEG I.

In diesem Zusammenhang könnte die Diskussion, um die Rolle einer *Helicobacter pylori* Infektion, von Bedeutung sein. Mehrere Studien beschrieben in den letzten Jahren Beobachtungen, dass eine *Helicobacter pylori* Infektion einen protektiven Effekt für die Entstehung einer Refluxösophagitis bzw. eines Barrett's Ösophagus

mit der eventuellen Folge eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus hat (Labenz 1997/ Mihara 1996/ Wartburton-Timms 2001/ Zhang 2004). Eine *Helicobacter pylori* Infektion gilt im Allgemeinen als Risikofaktor für die Entstehung eines Magengeschwürs und eines Magenkarzinoms. Ein familiäres Auftreten der *Helicobacter pylori* Infektion konnte gezeigt werden (Dominici 1999). Aufgrund von neueren Studien ist davon auszugehen, dass das familiäre Auftreten der *Helicobacter pylori* Infektion wesentlich für ein familiäres Auftreten von Magenkarzinomen zu sein scheint (Chang 2002/ Rocco 2003). So könnte es sein, dass in der vorliegenden Arbeit bei den Patienten mit einer nicht erosiven Refluxerkrankung und in ihren Familien eine *Helicobacter pylori* Infektion vorlag. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die familiäre Belastung von Magenkarzinomen in diesen Familien. Eine Diagnostik bezüglich einer *Helicobacter pylori* Infektion wurde bei den Refluxpatienten und ihren Familien nur vereinzelt vorgenommen und ein objektiver Untersuchungsbefund über die Tumorerkrankungen der Angehörigen wurde nicht erhoben. So bleibt diese Erklärung hypothetisch und weitere Untersuchungen sind nötig, um diesen Zusammenhang zu untersuchen.

Gastroösophageale Refluxerkrankungen

In den Familien der Reflux- und der AEG-I-Patienten fanden sich gegenüber den Familien der Kontrollpatienten signifikant mehr Angehörige mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung ($p < 0,05$).

Innerhalb des Patientenkollektivs mit einer Refluxerkrankung zeigte sich in den Familien der Refluxpatienten mit einem Barrett-Ösophagus eine tendenziell höhere Anzahl von Refluxerkrankungen als in den Familien der Patienten mit einer endoskopisch-negativen Refluxkrankheit oder einer Refluxösophagitis ($p = 0,1$).

Romero und Mitarbeiter veröffentlichten 1997 eine Studie, in der eine familiäre Prädisposition der Refluxerkrankung untersucht wurde. Dabei wurden Familien von AEG I-Patienten ($n=27$), von Patienten mit einem Barrett-Ösophagus ($n=55$) und von Patienten mit einer Refluxösophagitis ($n=40$) mit einer nicht erkrankten Kontrollgruppe verglichen. Romero und Mitarbeiter kommen zu dem Ergebnis, dass eine familiäre Häufung der Refluxerkrankung lediglich in den Familien der Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus oder mit einem Barrett-Ösophagus vorkommt. Für Patienten mit einer Refluxösophagitis scheinen Lifestylefaktoren für die Ätiologie der Refluxkrankheit wesentlicher zu sein (Romero

1997). Dieses Ergebnis deckt sich nur teilweise mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich unter den Barrett-Patienten deutlich mehr Angehörige mit einer Refluxerkrankung als unter den Patienten mit einer Refluxösophagitis oder einer nicht erosiven Refluxerkrankung ($p=0,1$). Allerdings fand sich- im Gegensatz zu Romero und Mitarbeitern- unter allen Refluxpatienten eine stärkere familiäre Belastung als in der Kontrollgruppe. Die Schlussfolgerung Romeros, dass eine familiäre Belastung für die unkomplizierte Refluxerkrankung von untergeordneter Bedeutung sei (Romero 1997), konnte sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Dies könnte unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass in der Kontrollgruppe Romeros und Mitarbeiter die Anzahl der von einer Refluxerkrankung betroffenen Angehörigen höher war als in der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Arbeit betrug die Häufigkeit der gastroösophagealen Refluxerkrankung unter den Angehörigen der Kontrollgruppe etwa 4%. Auch die Ergebnisse einer anderen Studie decken sich in diesem Punkt nicht vollständig mit denen Romeros. Trudgill und Mitarbeiter fanden bei einer Untersuchung von Refluxpatienten eine familiäre Belastung von Refluxbeschwerden sowohl unter Patienten mit einer abnormalen pH-Metrie oder einem niedrigen Ruhedruck des LOS als auch unter Patienten mit einem Barrett-Ösophagus. Die Angehörigen der Patienten mit einer normalen pH-Metrie oder peptischen Stenosen waren dagegen nicht häufiger von Refluxbeschwerden betroffen als die Angehörigen nicht-dypeptischer Patienten (Trudgill 1999).

In den Familien der Adenokarzinompatienten zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl von Refluxerkrankungen als in den Familien der Kontrollgruppe ($p<0,05$). Im Gegensatz zu den Ergebnissen Romeros (Romero 1997) war in der vorliegenden Studie die familiäre Belastung eine Refluxerkrankung unter den Adenokarzinompatienten gegenüber den Refluxpatienten mit einer unkomplizierten Refluxerkrankung jedoch nicht erhöht. Eine Differenzierung der Adenokarzinompatienten in Bezug zu ihrer anamnestischen Refluxausprägung wurde von Romero und Mitarbeitern nicht vorgenommen. Diese scheint nach den vorliegenden Ergebnissen allerdings maßgeblich für die Anzahl der von einer Refluxerkrankung betroffenen Angehörigen zu sein. Problematisch ist außerdem, dass in der Studie Romeros lediglich 27 Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus und 40 ihrer Angehörigen erfasst. Die deutlich höhere Anzahl erfasster Familienmitglieder des belasteten Zweiges (durchschnittlich 6,5

Angehörige eines Indexpatienten) in der vorliegenden Studie ermöglicht eine differenziertere Betrachtung der Familien.

In der Literatur gibt es Berichte über Familien mit einem wahrscheinlich autosomal dominanten Erbgang von Hiatushernien und starker Prävalenz der Refluxkrankheit in diesen Familien, so das familiäre Auftreten der gastroösophagealen Refluxerkrankung durch das familiäre Auftreten von Hiatushernien erklärt werden könnte (Carre 1999/ Coelho 1999). In der vorliegenden Studie zeigte sich keine Assoziation zwischen dem familiären Auftreten der gastroösophagealen Refluxkrankheit und der familiären Häufung axialer Hernien. Mit etwa 65% zeigte sich sowohl in den Familien mit einer positiven Familienanamnese als auch in den Familien, die nicht unter das festgelegte Risikoprofil fielen, eine ähnliche Anzahl axialer Hernien. Unter den weiblichen Refluxpatienten mit einer positiven Familienanamnese fanden sich axiale Hernien sogar tendenziell seltener ($p=0,11$) als unter den weiblichen Patienten ohne familiäre Belastung. Die Rolle der axialen Hernien für die familiäre Belastung der gastroösophagealen Refluxerkrankungen scheint demnach von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Tumorerkrankungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl der von einer anderen Tumorerkrankung als einer gastroösophagealen Karzinomerkrankung betroffenen Familienangehörigen untersucht. Dabei zeigten sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Familien der Kontroll-, den Reflux und den AEG I-Patienten ($p=0,3$). Bei der Betrachtung der betroffenen Organe zeigte sich zwischen den Gruppen keinen signifikanter Unterschied. Diesbezüglich ist zu beachten, dass für die Untersuchung einer solchen Assoziation die Fallzahl der Patienten in der vorliegenden Studie sicherlich zu gering war. Die Anzahl der Mammakarzinome in den Familien der Kontroll-, der Reflux- und der AEG I-Patienten war nahezu gleich ($p=0,9$). Die Anzahl von Kolon- und Rektumkarzinomerkrankungen in den Familien der Refluxpatienten war im Vergleich zu den Familien der Kontroll- und AEG I-Patienten lediglich leicht erhöht ($p=0,5$). In der Literatur sind in den letzten Jahren Hinweise für eine Assoziation zwischen der Refluxkrankheit und dem kolorektalen Karzinom beschrieben worden (Logan 1999). Nach den vorliegenden Ergebnissen scheinen weitere Untersuchungen einer Assoziation zwischen einer familiären Belastung von kolorektalen Karzinomen und von Refluxerkrankungen sinnvoll zu sein. Die Anzahl von Bronchialkarzinomerkrankungen in den Familien der

Adenokarzinom- und Refluxpatienten war gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht. In Studien konnten eine Assoziation des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus mit tabakassoziierten Tumoren nachgewiesen werden, die eine gemeinsame Ätiologie vermuten lassen (Vaughan 1995/ Ahsan 1997). Die Häufigkeit des Bronchialkarzinoms in den Adenokarzinomfamilien könnte in diesem Sinne auf eine Assoziation und gemeinsame Ätiologie der Krankheitsbilder zurückgeführt werden. Es ist diesbezüglich zu beachten, dass in der vorliegenden Studie die Fallzahl für eine Aussage in diesem Sinne sehr gering und die Verifikation der Aussagen begrenzt war. Eine genauere Untersuchung des Tabakkonsums in den Familien der Adenokarzinompatienten und eine Objektivierung der Diagnosen wäre unbedingt notwendig, um hier eine verlässliche Aussage machen zu können.

Hochrisikofamilien

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Hochrisikofamilien, die unter ein festgelegtes Risikoprofil fielen (mindestens ein Angehöriger mit einem Magen- oder Ösophaguskarzinom oder mindestens drei Angehörige mit einer Refluxerkrankung), deskriptiv dargestellt und auf gemeinsame Lebensgewohnheiten des Indexpatienten untersucht.

Die Häufigkeit von Refluxpatienten mit einer positiven Familienanamnese (mindestens ein Angehöriger mit einem Magen-/Ösophaguskarzinom oder mindestens drei Angehörige mit einer Refluxerkrankung) betrug 44,5%. Insgesamt konnte in 23 Fällen (24,2%) der Adenokarzinompatienten eine positive Familienanamnese (mindestens ein Angehöriger mit einem Magen- oder Ösophaguskarzinom oder mindestens drei Angehörige mit einer Refluxerkrankung) festgestellt werden. Eine familiäre Belastung von Refluxerkrankung und Tumorerkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes scheinen nach diesen Ergebnissen relevant zu sein.

Die gezeigte familiäre Belastung mit einer genetischen Belastung gleichzusetzen wäre aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sicherlich zu weit gegriffen. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit fand sich in nahezu jeder erfassten Generation in den belasteten Familien eine Reflux- oder Tumorerkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes betroffen, könnte allerdings ein Hinweis auf einen

autosomal dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz in einigen dieser Familien sein.

Die familiäre Belastung scheint nach den vorliegenden Ergebnissen weder bei den Refluxpatienten noch bei den AEG I-Patienten auf gemeinsame Lebensgewohnheiten der Indexpatienten zurückzuführen sein. Es ist allerdings zu beachten, dass Daten über die Lebensgewohnheiten lediglich von den Indexpatienten der betroffenen Familien vorlagen. Eine generelle Aussage über die Lebensgewohnheiten dieser Familien und geteilte Risikofaktoren als Ursache für die familiäre Häufung der gastroösophagealen Reflux- und Tumorerkrankungen ist daher mit den vorliegenden Ergebnissen nicht möglich. Eine weitere Befragung aller Familienmitglieder wäre notwendig, um hier differenziertere Aussagen zu machen. Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich allerdings Hinweise darauf, dass geteilte Lebensgewohnheiten von geringer Bedeutung für eine familiäre Belastung zu sein scheinen, da die Reflux- und AEG I-Indexpatienten nach diesen Ergebnissen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Alter, Bodymassindex, Tabak- oder Alkoholkonsum in Bezug zur Familienanamnese aufwiesen.

Unter den Refluxpatienten zeigte sich bezüglich der Familienanamnese eine signifikant unterschiedliche Geschlechterverteilung ($p < 0,05$), wobei die weiblichen Refluxpatienten häufiger eine positive Familienanamnese aufwiesen als die männlichen (Frauen 55% und Männer 31%). Dies kann nicht auf eine höhere Anzahl erfasster Angehöriger zurückgeführt werden, da die durchschnittliche Anzahl erfasster Familienangehöriger bei beiden Geschlechtern ähnlich war. Eine mögliche Erklärung dieser unterschiedlichen Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese könnte sein, dass weibliche Patienten aufgrund einer stärkeren familiären Einbindung häufiger von Erkrankungen Angehöriger erfahren. Interessanterweise scheint allerdings auch bezüglich des endoskopischen Untersuchungsbefundes der Einfluss einer familiären Belastung bei den Frauen stärker zu sein als bei den männlichen Refluxpatienten. Bei den weiblichen Refluxpatienten zeigte ein tendenziell unterschiedlicher endoskopischer Befund in Bezug zur Familienanamnese ($p < 0,1$). Bei allen weiblichen Refluxpatienten mit einem Barrett-Ösophagus fand sich eine positive Familienanamnese.

Die Geschlechterverteilung bei den Adenokarzinompatienten zeigte in Bezug zu der Familienanamnese zwar Unterschiede, diese waren aber nicht signifikant ($p = 0,6$). Mit einer positiven Familienanamnese in 33% der Fälle zeigte sich bei den

weiblichen AEG I-Patienten häufiger eine familiäre Belastung als bei den männlichen AEG I-Patienten. Da der Frauenanteil unter den Adenokarzinomen sehr niedrig war, konnte diesbezüglich keine deutliche Aussage gemacht werden. Eine Analyse der Familien der weiblichen Adenokarzinompatienten mit größerer Fallzahl und ein Vergleich der Familien der Refluxpatienten mit den Familien der AEG I-Patienten bei gleicher Geschlechterverteilung wäre ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Studien.

Ein signifikanter Unterschied in Bezug zu der Familienanamnese zeigte sich bei den AEG I-Patienten bezüglich des Grades der Refluxsymptomatik ($p < 0,05$). Diese war bei den AEG I-Patienten mit einer positiven Familienanamnese signifikant stärker ausgeprägter. Dies lässt vermuten, dass AEG I-Patienten mit einer familiären Belastung eher eine ausgeprägte Refluxsymptomatik aufweisen.

6. Zusammenfassung

Die Inzidenz des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus (AEG I-Tumor/ Barrett-Karzinom) hat in den westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten außergewöhnlich stark zugenommen (Bytzer 1999/ Powell 1992/ Blot 1991). Eine Assoziation mit der gastroösophagealen Refluxerkrankung gilt als gesichert (Lagergren 1999). Bis heute ist es nicht gelungen die Risikofaktoren der Refluxerkrankung und des Barrett-Karzinoms in allen Punkten zu klären. Die Bedeutung einer familiären Belastung wird aktuell diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinische Symptomatik und Risikofaktoren der primären Refluxerkrankung und des Barrett-Karzinoms charakterisiert und verglichen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Untersuchung familiärer Faktoren dieser beiden Krankheitsbilder.

Dafür wurden von 95 Indexpatienten mit einem histologisch gesicherten AEG I-Tumor, 146 Indexpatienten mit einer primären Refluxerkrankung und 185 Indexpatienten einer Kontrollgruppe ein soziodemographischer Fragebogen und ein Familienstammbaum erhoben. Als Risikoprofil für eine familiäre Belastung wurden mindestens ein Angehöriger mit einem Ösophagus- oder Magenkarzinom oder mindestens drei Angehörige mit einer Refluxerkrankung gewertet. Durch telefonischen und schriftlichen Kontakt wurde die Familienanamnese dieser Hochrisikofamilien verifiziert.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Assoziation des AEG I-Tumors mit der Refluxerkrankung bestätigt werden. Des Weiteren konnte sowohl unter den Refluxpatienten als auch unter den AEG I-Patienten ein vermehrtes Vorkommen refluxassoziierte Beschwerden (vgl. Fragebogen Anhang) nachgewiesen werden.

Als Risikofaktoren für die Refluxerkrankung erwiesen sich ein erhöhter Bodymassindex und eine starke berufliche und private Belastung. Eine Assoziation zwischen Alkohol- und Tabakkonsum und der Refluxerkrankung zeigte sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer erosiven Refluxösophagitis und eines Barrett-Ösophagus erwiesen sich männliches Geschlecht, ein pathologischer pH-Metrie- und Manometriebefund und eine axiale Hernie. Die AEG I-Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe einen erhöhten Bodymassindex, einen erhöhten Tabakkonsum, sowie ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes. Innerhalb der AEG I-Patienten erwiesen sich ein

erhöhter Bodymassindex und eine positive Familienanamnese als wesentlich für den Ausprägungsgrad der Refluxsymptomatik.

An insgesamt über 4530 Familienangehörigen der Indexpatienten konnte deutlich ein vermehrtes familiäres Vorkommen von Refluxerkrankungen, sowie Ösophagus- und Magenkarzinomerkrankungen in den Familien der Reflux- und AEG-I-Patienten aufgezeigt werden. Insgesamt wurde bei 65 Familien (44,5%) der Refluxpatienten und bei 23 Familien (24,2%) der AEG I-Patienten eine positive Familienanamnese erhoben. Die familiäre Belastung scheint nach den vorliegenden Ergebnissen nicht ausschließlich auf gemeinsame Lebensgewohnheiten der Indexpatienten zurückzuführen sein.

Bei Betrachtung der Refluxpatienten nach dem endoskopischen Untersuchungsbefund zeigte sich in den Familien der Patienten mit einer Refluxösophagitis oder einem Barrett-Ösophagus eine deutliche familiäre Belastung von Ösophaguskarzinomerkrankungen. In den Familien der Patienten mit einer nicht erosiven Refluxerkrankung konnte eine erhöhte Anzahl von Magenkarzinomen nachgewiesen werden.

Intensiver Kontakt zu den einzelnen Mitgliedern der betroffenen Familien gelang in 6 Hochrisikofamilien der Adenokarzinompatienten und in 6 Familien der Refluxpatienten. Eine ausführliche und objektive Analyse der genetischen Disposition in diesen Familien wäre ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Arbeiten.

Literaturverzeichnis

Ahsan H, Neugut AI, Gammon MD: Association of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the Esophagus with tobacco-related and other malignancies, *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* 1997; 6: 779-782

Bareiß D, Stabenow R, Müller R, Eisinger C, Stegmaier C, Däubler P, Zeitz M, Scherübl H: Aktuelle Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms und des Kardiakarzinoms in Deutschland, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002; 127: 1367-1374

Barrett NR: Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis, *Br J Surg* 1950; 38: 175-182

Berstad A, Weberg R, Froyshov-Larsen I, Hoel B, Hauer-Jensen M: Relationship of hiatus hernia to reflux esophagitis: A prospective study of coincidence, using endoscopy, *Scand J Gastroenterol.* 1986; 21: 55-58

Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia, *J Am Med Assoc* 1991; 265: 1287-1289

Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS: Distribution of Cytokeritin Makers in Barrett's specialized columnar epithelium, *Gastroenterology* 1997; 112: 760-765

Bollschweiler E, Höscher A: Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus, *Deutsches Ärzteblatt* 2000, B 1595-1598

Brown CM, Ress WDW: Review article: factors protecting the oesophagus against acid-mediated injury, *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9: 251-262

Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Swanson GM, Liff JM, Schwartz AG, Hayes RB, Blot WJ: Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white man in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors, *Cancer Causes Control* 1994; 5: 333-340

Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Pottern LM, Hayes RB, Schwartz AG: Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet, *J Natl Cancer Inst. (Bethesda)* 1995; 87: 104-109

Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N: Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study, *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 86-91

Cameron AJ, Lagergren J, Hendrikson C, Nyren O, Locke GR, Pederson NL: Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins, *Gastroenterology* 2002; 122: 55-59

Cameron AJ, Lomboy CT: Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium, *Gastroenterology* 1992; 103: 1241-1245

Carre IJ, Johnston BT, Thomas PS, Morrison PJ: Familial hiatal hernia in a large five generation family confirming true autosomal dominant inheritance, *Gut* 1999; 45: 649-652

Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, Cooper GS, Sivak MV, Goddard KAB: Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults, *Gut* 2002; 51: 323-328

Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH: The incidence of reflux esophagitis among the Chinese, *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 668-671

Chang YW, Han YS, Lee DK, Kim HJ, Lim HS, Moon JS, Dong SH, Kim BH, Lee JI, Chang R: Role of Helicobacter pylori infection among offspring or siblings of gastric cancer patients, *Int J Cancer* 2002; 101: 469-474

Coelho J, Sousa GS, Vianna RM: Familial hiatal hernia and gastro-oesophageal reflux disease, *Eur J Surg.* 1999; 165: 392-394

Crabb DW, Berk MA, Hall TR, Conneally PM, Biegel AA, Lehman GA: Familial gastroesophageal reflux and development of Barrett's Esophagus, *Annals of Internal Medicine*, 1985; 103: 52-54

Dennish GW, Castell DO: Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter, *NEJM* 1971; 284: 1136-1137

Dent J, Brun J, Fendrick AM et al: An evidence-based appraisal of reflux disease-the Genval Workshop Report, *Gut* 1999; 44: 1-6

Dent J: Gastro-oesophageal reflux disease, *Digestion* 1998; 59: 433-445

Dent J: The hiatus hernia slides back into prominence, *Gut* 1999; 44: 449-450

Devesa S, Blot W, Fraumeni J: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States, *Cancer* 1998; 83: 2049-2053

Dominici P, Bellentani S, DiBiase AR, Soccoccio G, LeRose AL, Masutti F, Viola L, Balli F, Tiribelli C, Gilli R, Fusillo M, Grossi E: Familial clustering of Helicobacter pylori infection: population based study, *BMJ.* 1999; 319: 537-541

Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R: Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo-upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow, *Gut* 1998; 43: 537-541

Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R: Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex, *Gut* 2002; 51: 771-775

El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Kunkel D, Crooks L, Feddersen RM: Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia, *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 622-627

El-Serag HB, Sonnenberg A: Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease, *Gut* 1998; 43: 327-333

El-Serag HB, Sonnenberg A: Association between different forms of gastro-oesophageal reflux disease, *Gut* 1997; 41: 594-599

Eng C, Spechler SJ, Ruben R, Li FP: Familial Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev.* 1993; 2: 397-399

Fahmy N, King JF: Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition, *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1262-1265

Falk GW: Barrett's esophagus, *Gastroenterology* 2002; 122: 1569-1591

Fibbe C, Layer P, Keller J, Stare U, Emmermann A, Zornig C: Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study, *Gastroenterology* 2001; 121: 5-14

Gammon MD, Schoenberg B, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ, Fraumeni JF: Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia; *Journal of National Cancer Institute* 1997; 89: 1277-1284

Gray JR, Coldman AJ and MacDonald WC: Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. *Cancer* 1992; 69: 2227-2231

Hirota WK, Lounghney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholi V, Wong RK: Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and the esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 227-285

Hirsch DP, Tytgat GNJ, Boeckxstaens GE: Transient lower oesophageal sphincter relaxations- a pharmacological target for gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 17-26

Hirschowitz BI: A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis, *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-1158

Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB: Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux, *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 160-167

Isolauri J, Laippala P: Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population, *Ann Med* 1995; 27: 67-70

Jaspersen D, Kulig M, Labenz J: Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease, *Gastroenterology* 2002; 122: A629

Kabat GC, Ng SK, Wynder EL: Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia, *Cancer Causes Control.* 1993, 4: 123-132

Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M: The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure, *Gut* 1999; 44: 476-482

Kahrilas PJ, Quigley EM: Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development, *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996

Kennedy JH: Silent gastro-oesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications, *Dis Chest* 1962; 42: 42-45

Kennedy T, Jones R: The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms, *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1589-1594

Kim R, Weissfeld JL, Reynolds JC, Kuller LH: Etiology of Barrett's metaplasie and esophageal adenocarcinoma, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 369-377

Kjellin A, Ramel S, Rossner S: Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction, *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31: 1047-1051

Klauser AG, Schindbeck NE, Muller-Lissner SA: Symptoms of gastro-oesophageal reflux disease, *Lancet* 1990; 335: 205-208

Kocher HM, Linklater K, Patel S, Ellul JPM: Epidemiological study of oesophageal and gastric cancer in south-east England, *British Journal of Surgery* 2001; 88: 1249-1257

Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL: Increasing prevalence of overweight among US adult, *J Am Med Assoc* 1994; 272: 205-211

Labenz J, Borkenstein D: Pathophysiologie und Diagnostik der Refluxkrankheit, *Internist* 2003; 44: 11-19

Labenz J, Malfertheiner P: Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41: 277-280

Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O: No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study, *Gut* 2000; 47: 26-29

Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophagus adenocarcinoma, *N Engl J Med.* 1999; 340: 825-831

Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ: Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 100-104

Lin M, Gerson LB, Lascar R, Davila M, Triadafilopoulos G: Features of gastroesophageal reflux disease in women, *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1442-1447

Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ: Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County Minnesota, *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456

Locke GR, Talley NJ, Fett SR, Zinsmeister AR, Melton LJ: Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux, *Am J Med.* 1999; 106: 642-649

Logan RFA, Skelly MM: Barrett's oesophagus and colorectal neoplasia: scope for screening? *Gut* 1999; 44: 775-776

Lundell LR, Dent J, Bennet JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Lohson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L: Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification, *Gut* 1999; 45: 172-180

Manjunath S, Jankowski JAZ: Interaction of environmental factors in the esophageal carcinogenesis, *J R Coll Surg Edinb* 2000; 45: 260-262

Mann NS, Tsai MF, Nair PK: Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis, *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 1494-1496

Meining A, Classen M: The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2692-2697

Menke-Plymers MBE, Hop WC, Dees J, van Blankenstein M, Tilanus HW: Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group, *Cancer* 1993; 72: 1155-1158

Mihara M, Haruma K, Kamada T, Kiohyra K, Goto T, Sumii M: Low prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis, *Gut* 1996; 39: A94

Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction, *N Engl J Med* 1997; 336: 924-932

Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trugdill NJ: Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study, *Gut* 2003; 52: 1085-1089

Moser G, Wenzel-Abatzi TA, Stelzeneder M: Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. *Arch Int Med* 1998, 158: 1365-1373

Naef AP, Savary M, Ozello L; Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 826-835

Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Way LW: Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury, *Am J Surg.* 1996; 171: 182-186

Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK: The histologic spectrum of Barrett's Esophagus, *N Engl J Med* 1976; 295: 476-480

Powell J, McConkey C: The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia, *Eur J Cancer Prev.* 1992; 1: 2665-269

Poynton AR, Walsh TN, O'Sullivan G, Hennessy TP: Carcinoma arising in familial Barrett's esophagus, *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1855-1856

Prior A, Whorwell PJ: Familial Barrett's Esophagus? *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 86-87

Reid BL, Weidstein WM: Barrett's oesophagus and adenocarcinoma, *Annu Rev Med* 1987; 38: 477-492

Riemann JF: Refluxkrankheit der Speiseröhre, *Internist* 2003; 44: 9-10

Romero Y, Cameron AJ, Locke R, Schaid DJ, Slezak JM, Branch CD, Melton LJ: Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, *Gastroenterology* 1997; 113: 1449-1456

Rocco A, Staibano S, Ottini L, Mezza E, Somma P, Mariani-Canstantini R, Budillon G, Nardone G: Is there a link between environment factors and a genetic predisposition to cancer? A lesson of a familial cluster of gastric cancer, *European Journal of cancer* 2003; 39: 1619-1624

Rosanowski F, Eysjoldt M: HNO-Manifestation der Refluxkrankheit, *Internist* 2003; 44: 63-68

Sarr MG, Hamilton S, Marrone GC, Cameron JL: Barrett's esophagus: prevalence and association with adenocarcinoma in patients with symptoms of gastroesophageal reflux, *Am J Surg* 1985; 149: 187-193

Savary M, Miller G: *Der Ösophagus* 1977, Gassmann, Solothurn

Schan CA, Herding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE: Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-art technology, *Chest* 1994; 106: 731-737

Schilling D, Riemann JF: Reflux und refluxassoziierte Erkrankungen, *Internist* 2003; 44: 21-27

Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE: Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and the gastric cardia, *Gut* 2000; 46: 9-13

Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W: Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation, *Chirurg* 1987; 58: 25-32

Siewert JR and Stein HJ: Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction, *Br J Surgery* 1998; 85: 1457-1459

Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients, *Ann Surg* 2000; 232: 353-361

Siewert JR, Stein HJ, Feith M: Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges (AEG-Karzinom), sog. Kardiakarzinom, in „Praxis der Viszeralchirurgie“, Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006; 2. Auflage: 436-438

Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J: Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings, *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598

Skinner DB, Walther BC, Riddell RH: Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases, *Ann Surg* 1983; 198: 554-565

Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonelioli DA, Wang HH: Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction, *Lancet* 1994; 344: 1533-1536

Stein HJ, Feith M, Siewert JR: Cancer of the esophagogastric junction, *Surg Oncol.* 2000; 9: 35-41

Stein HJ, Siewert JR: Endobrachyösophagus: Pathogenese, Epidemiologie und maligne Degeneration. *Dtsch Med Wschr* 1993; 118: 511-519

Stein HJ, von Rhaden BHA, Höfler H, Siewert JR: Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus, *Chirurg* 2003; 74: 703-708

Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshov Larsen I: Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis, *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 427-432

Todd J, Johnston D, Dillon J: The changing spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, *European Journal of Cancer Prevention* 2002; 11: 215-219

Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA: Familial clustering of reflux symptoms, *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1172-1178

Tuyns A: Oesophageal cancer in France and Switzerland: recent time trends, *Eur J Cancer Prev.* 1992; 1: 275-278

Vaughan TL, Davis S, Kristal AS, Thomas DB: Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancer of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Rev* 1995, 4: 85-92

Vaughan TL, Kiemeny LA, McKnight B: Colorectal cancer in patients with esophageal adenocarcinoma; *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4: 93-97

Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Färkkilä M: Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathologic findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due the dyspeptic and reflux symptoms; *Digestion* 2000; 61: 6-13

Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, Uff JS, Shepherd NA, Barr H, McNulty CA: The significance of *cagA(+)* *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis, *Gut* 2001; 49: 341-346

Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI: Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis, *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2840-2844

Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingham JD, Gurney MS: Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease, *Gastroenterology* 1987; 92: 118-124

Zhang J, Chen XL, Wang KM, Guo XD, Zuo AL, Gong J: Relationship of gastric *Helicobacter pylori* infection to Barrett's esophagus and gastro-oesophageal reflux disease in Chinese, *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 672-675

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Anatomisch-topographische Klassifikation der Adenokarzinome des 10

Abbildung 2: Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs 13

Abbildung 3: Altersverteilung in den Patientengruppen 15

Abbildung 4: Refluxsymptomatik in der Kontrollgruppe 20

Abbildung 5: Refluxsymptomatik der AEG I- Patienten 21

Abbildung 6: Refluxsymptomatik der Refluxpatienten 21

Abbildung 7: Oberbauchbeschwerden im Gruppenvergleich 23

Abbildung 8: Husten im Gruppenvergleich 23

Abbildung 9: Geschlecht im Gruppenvergleich 24

Abbildung 10: Bodymassindex im Gruppenvergleich 25

Abbildung 11: Rauchverhalten im Gruppenvergleich 26

Abbildung 12: Alkoholkonsum im Gruppenvergleich 27

Abbildung 13: Alkoholkonsum der männlichen Patienten im Gruppenvergleich 27

Abbildung 14: Berufliche Belastung im Gruppenvergleich 28

Abbildung 15: Private Belastung im Gruppenvergleich 29

Abbildung 16: Anzahl von Magen- und Ösophaguskarzinomen eines Familienzweiges 31

Abbildung 17: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 32

Abbildung 18: Anzahl von sonstigen Tumorerkrankungen eines Familienzweiges 33

Abbildung 19: Stammbaum mit familiärer Belastung von Refluxerkrankungen 35

Abbildung 20: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 36

Abbildung 21: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 37

Abbildung 22: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 38

Abbildung 23: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 38

Abbildung 24: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 39

Abbildung 25: Stammbaum mit familiärer Belastung von Magenkarzinom- und Refluxerkrankungen 39

Abbildung 26: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 40

Abbildung 27: Stammbaum mit familiärer Belastung von Reflux- und Tumorerkrankungen des oberen GI-Traktes 40

Abbildung 28: Endoskopiebefund der Refluxpatienten 41

Abbildung 29: pH-Metrie- und Manometriebefund der Refluxpatienten 42

Abbildung 30: Axiale Hernien der Refluxpatienten 43

Abbildung 31: Globusgefühl im Hals 45

Abbildung 32: Altersverteilung der Refluxpatienten 47

Abbildung 33: Geschlechterverteilung der Refluxpatienten 48

Abbildung 34: Bodymassindex der Refluxpatienten 49

Abbildung 35: Rauchverhalten der Refluxpatienten 50

Abbildung 36: Alkoholkonsum der Refluxpatienten 52

Abbildung 37: Berufliche Belastung der Refluxpatienten 53

Abbildung 38: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges 54

Abbildung 39: Anzahl von Magenkarzinomen eines belasteten Familienzweiges 55

Abbildung 40: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 56

Abbildung 41: Hochrisikofamilien der Refluxpatienten 58

Abbildung 42: Endoskopiebefund der weiblichen Refluxpatienten in Bezug zur Familienanamnese 59

Abbildung 43: Altersverteilung in Bezug zur Familienanamnese 60

Abbildung 44: Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese 61

Abbildung 45: Axiale Hernien in Bezug zur Familienanamnese 63

Abbildung 46: Gruppeneinteilung der AEG I-Patienten 64

Abbildung 47: BMI der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik 65

Abbildung 48: Rauchverhalten der AEG I-Patienten 66

Abbildung 49: Alkoholkonsum der AEG I-Patienten 67

Abbildung 50: Anzahl von Magen- und Ösophaguskarzinomen eines belasteten
 Familienzweiges 69

Abbildung 51: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 70

Abbildung 52: Anzahl sonstiger Tumorerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 71

Abbildung 53: Hochrisikofamilien der AEG I-Patienten 72

Abbildung 54: Refluxsymptomatik in Bezug zur Familienanamnese 73

Tabelle 1: Klassifikation der Refluxösophagitis in Anlehnung an Savary und Miller 5

Tabelle 2: Refluxassoziierte Symptome 16

Tabelle 3: Refluxsymptomatik im Gruppenvergleich 20

Tabelle 4: Refluxassoziierte Symptome im Gruppenvergleich 22

Tabelle 5: Geschlecht im Gruppenvergleich 24

Tabelle 6: Bodymassindex im Gruppenvergleich 25

Tabelle 7: Refluxsymptome in Bezug zum Bodymassindex 25

Tabelle 8: Rauchverhalten im Gruppenvergleich 26

Tabelle 9: Rauchverhalten der männlichen Patienten im Gruppenvergleich 26

Tabelle 10: Alkoholkonsum im Gruppenvergleich 27

Tabelle 11: Berufliche Belastung im Gruppenvergleich 28

Tabelle 12: Private Belastung im Gruppenvergleich 29

Tabelle 13: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines Familienzweiges 30

Tabelle 14: Anzahl von Magenkarzinomen eines Familienzweiges 30

Tabelle 15: Anzahl von Refluxerkrankungen eines Familienzweiges 32

Tabelle 16: Anzahl von sonstigen Tumorerkrankungen eines Familienzweiges 33

Tabelle 17: Tumorerkrankungen in den Familien im Gruppenvergleich 34

Tabelle 18: pH-Metrie und Manometriebefund der Refluxpatienten 42

Tabelle 19: Axiale Hernien der Refluxpatienten 43

Tabelle 20: Refluxsymptomatik und Endoskopiebefund 44

Tabelle 21: Refluxassoziierte Symptome der Refluxpatienten 44

Tabelle 22: Refluxassoziierte Symptome im Geschlechtervergleich 45

Tabelle 23: Refluxassoziierte Symptome im Geschlechtervergleich 46

Tabelle 24: Altersverteilung der Refluxpatienten 47

Tabelle 25: Geschlechterverteilung der Refluxpatienten 48

Tabelle 26: Symptomausprägung der Refluxerkrankung in Bezug zum Geschlecht 48

Tabelle 27: Bodymassindex der Refluxpatienten 49

Tabelle 28: Rauchverhalten der Refluxpatienten 50

Tabelle 29: Rauchverhalten der männlichen Refluxpatienten 51

Tabelle 30: Rauchverhalten der weiblichen Refluxpatienten 51

Tabelle 31: Alkoholkonsum der Refluxpatienten 52

Tabelle 32: Berufliche Belastung der Refluxpatienten 53

Tabelle 33: Berufliche Belastung der Refluxpatienten 53

Tabelle 34: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges 54

Tabelle 35: Anzahl von Magenkarzinomen eines belasteten Familienzweiges 55

Tabelle 36: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 56

Tabelle 37: Anzahl von Tumorerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 57

Tabelle 38: Durchschnittlich erkrankte Angehörige 58

Tabelle 39: Endoskopiebefund in Bezug zur Familienanamnese 59

Tabelle 40: Symptomausprägung der Refluxerkrankung in Bezug zur Familienanamnese 40

Tabelle 41: Altersverteilung in Bezug zur Familienanamnese 60

Tabelle 42: Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese 61

Tabelle 43: BMI in Bezug zur Familienanamnese 61

Tabelle 44: Rauchverhalten in Bezug zur Familienanamnese 62

Tabelle 45: Alkoholkonsum in Bezug zur Familienanamnese 62

Tabelle 46: Axiale Hernien in Bezug zur Familienanamnese 63

Tabelle 47: Alter der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik 64

Tabelle 48: Geschlecht der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik 65

Tabelle 49: BMI der AEG I-Patienten in Bezug zur Refluxsymptomatik 65

Tabelle 50: Rauchverhalten der AEG I-Patienten 66

Tabelle 51: Alkoholkonsum der AEG I-Patienten 67

Tabelle 52: Anzahl von Ösophaguskarzinomen eines belasteten Familienzweiges 68

Tabelle 53: Anzahl von Magenkarzinomen eines belasteten Familienzweiges 68

Tabelle 54: Anzahl von Refluxerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 69

Tabelle 55: Anzahl sonstiger Tumorerkrankungen eines belasteten Familienzweiges 70

Tabelle 56: Anzahl erkrankter Angehörige eines belasteten Familienzweiges	72
Tabelle 57: Refluxsymptomatik in Bezug zur Familienanamnese	73
Tabelle 58: Alter der AEG I-Patienten in Bezug zur Familienanamnese	74
Tabelle 59: Geschlechterverteilung in Bezug zur Familienanamnese	74
Tabelle 60: BMI der AEG I-Patienten in Bezug zur Familienanamnese	74
Tabelle 61: Rauchverhalten in Bezug zur Familienanamnese	75
Tabelle 62: Alkoholkonsum in Bezug zur Familienanamnese	75

Anhang

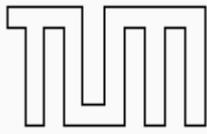
Soziodemographischer Fragebogen

Stammbaum

Erstes Anschreiben an den Indexpatienten

Erstes Anschreiben an die erkrankten Angehörigen des Indexpatienten

Zweites Anschreiben an die erkrankten Angehörigen des Indexpatienten



**Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München**



Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor Univ.-Professor Dr. J.R. Siewert)
Institut für Allgemeine Pathologie (Direktor Univ.-Professor Dr. H. Höfler)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für hereditäre Tumordisposition – Molekulare Onkologie

Größe:..... Gewicht:..... Verlust in kg:..... in..... Monaten

Alkohol: ja nein ,

Bier , 0,5 l Gläser / Tag seit wann?.....
Wein , 0,2 l Gläser / Tag seit wann?.....
Schnaps , 2 cl Gläser / Tag seit wann?.....

Rauchen: ja nein , aufgehört im Jahr.....

Zigaretten Stück /Tag über wie viel Jahre:.....
Zigarre Stück /Tag über wie viel Jahre:.....
Pfeife Stück /Tag über wie viel Jahre:.....

Medikamente: von bis
.....
.....
.....
.....
.....

Belastung beruflich: gering , mittel , stark (Beruf.....)

Belastung privat: gering , mittel , stark

Begleiterkrankungen:
.....
.....

Vor-Operationen:

Diagnose: Datum:..... Art:..... Wo:.....

Diagnose: Datum:..... Art:..... Wo:.....

Diagnose: Datum:..... Art:..... Wo:.....

Symptome:

Sodbrennen: ja nein seit wie vielen Jahren?.....
 ständig , sehr oft , oft , manchmal , sehr selten

Schluckstörung:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Heiserkeit:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Völlegefühl:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Asthma:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Kurzatmigkeit:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Aufstoßen:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Brustschmerz:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Durchfall:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Kloßgefühl im Hals:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Übelkeit:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Husten:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Luftschlucken:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Blähungen:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Erbrechen:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Verstopfung:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>			
Hochwürgen unverdauter Speise:		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>		
Beschwerden im Oberbauch:		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>		
Einatmen von Nahrungsresten:		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>		
Schmerzhaftes Schlucken:		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>		

Andere:

Kommentar:

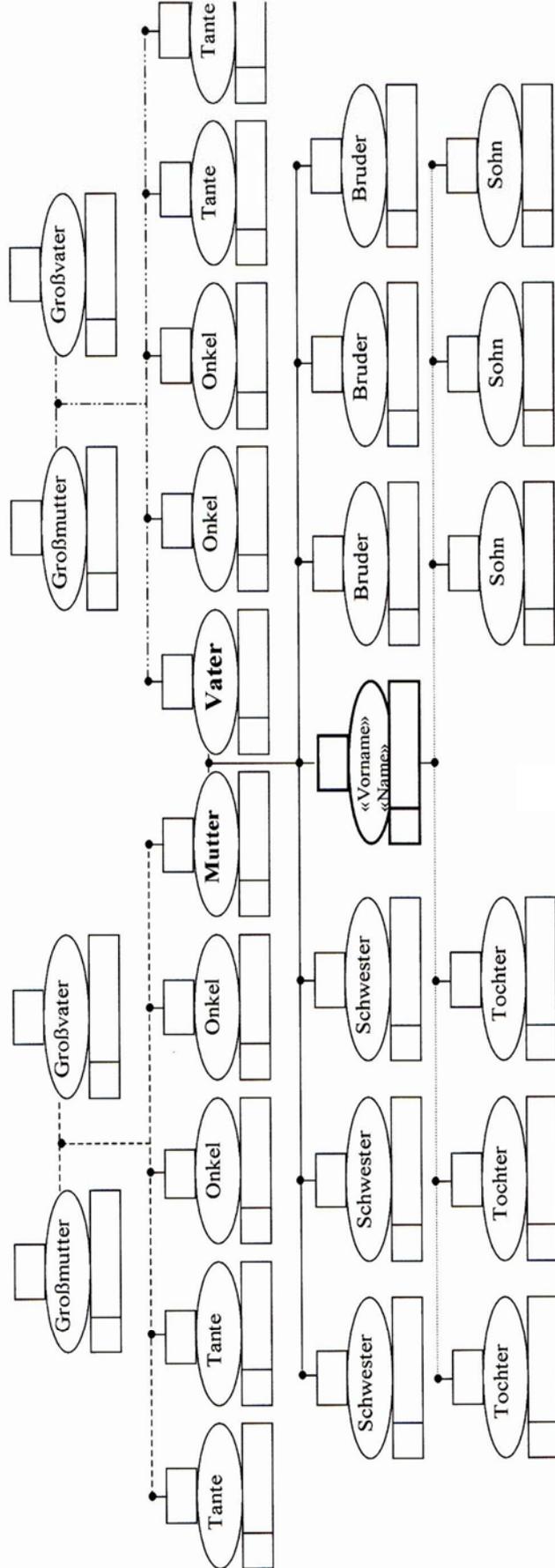
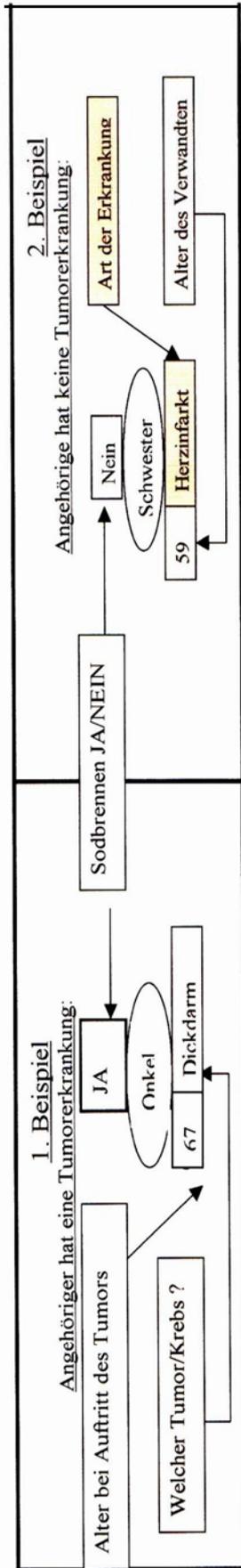
Vielen Dank


 Dr. H. Vogelsang
 Oberarzt der Klinik


 Dr. C.D. Döring
 Assistenzarzt


 M. Nitsch
 wissenschaftliche Mitarbeiterin

Name: _____ Vorname: _____ ... Geburtstag: _____





Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
 Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor Univ.-Professor Dr. J.R. Siewert)
 Funktionslabor für Gastroenterologie
 Labor für Molekulare Pathologie
 Institut für Allgemeine Pathologie (Direktor Univ.-Professor Dr. H. Höfler)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für hereditäre Tumordisposition – Molekulare Onkologie

OA Dr. med. H. Vogelsang

Prof. Dr. med. H. Stein

Dr. med. C. Döring

M.Nitsch

Dr. rer.nat. G. Keller

Ismaninger Straße 22 • 81675 München

Telefon: 089/4140-2032 Oder Ø -6038

Fax: 089/4140-216

Homepage Klinik: <http://nt1.chir.med.tu-muenchen.de>

Homepage Arbeitsgruppe: <http://www.tumorgen.de>

Sehr geehrter Herr/Frau,

im Rahmen Ihrer Untersuchung im Klinikum rechts der Isar erstellen Sie während einer Untersuchung in unserem „Gastroenterologischen Labor“/ während ihres stationären Aufenthaltes freundlicherweise einen Familienstammbaum. Hierbei fiel uns eine Häufung des Sodbrennens oder assoziierter Tumorerkrankungen im Verdauungstrakt in Ihrer Familie auf.

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns wissenschaftlich mit der Thematik einer familiär gehäuften Form des Symptoms „Sodbrennen“ und eventuell daraus resultierender Tumorerkrankungen der Speiseröhre und des Magens. Dieses Thema wurde bisher wissenschaftlich nur wenig untersucht.

Aus diesem Grunde übersenden wir Ihnen einen ausführlichen Fragebogen zur Ausprägung des Symptoms „Sodbrennen“ und von Tumorerkrankungen in Ihrer Familie. Es wäre außerordentlich freundlich von Ihnen, wenn Sie sich die Zeit nehmen könnten, diesen auszufüllen und uns im beigefügten Rückkuvert zu übersenden. Im Rahmen unserer wissenschaftlichen Untersuchungen sind wir sehr auf Ihre Hilfe angewiesen.

Selbstverständlich stehen wir jederzeit für Rückfragen zur Verfügung.

Darüber hinaus möchten wir zu den Mitgliedern Ihrer Familie, die ebenfalls vom Sodbrennen oder einer Tumorerkrankung der Speiseröhre oder des Magens betroffen sind, Kontakt aufnehmen, um die Ursache eines familiär auftretenden Sodbrennens näher charakterisieren zu können. Da wir aus Gründen des Datenschutzes nicht direkt mit ihren Angehörigen in Kontakt treten dürfen, möchte wir Sie bitten die beigefügten Anschreiben an Ihre betroffene Angehörige weiterzugeben.

Wir hoffen natürlich, dass wir Ihnen mit unserem Anliegen nicht zu viele Umstände bereiten und bedanken uns im Voraus herzlich für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. H.E. Vogelsang
(Oberarzt)

Dr. med. C.D. Döring
(Assistenzarzt)

M. Nitsch
(wissenschaftliche Mitarbeiterin)

**Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München**

Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor Univ.-Professor Dr. J.R. Siewert)

Funktionslabor für Gastroenterologie

Labor für Molekulare Pathologie

Institut für Allgemeine Pathologie (Direktor Univ.-Professor Dr. H. Höfler)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für hereditäre Tumordisposition – Molekulare Onkologie

OA Dr. med. H. Vogelsang

Prof. Dr. med. H. Stein

Dr. med. C. Döring

M. Nitsch

Dr. rer.nat. G. Keller

Ismaninger Straße 22 • 81675 München

Telefon: 089/4140-2032 oder Ø -6038

Fax: 089/4140-2162

Email: Dr.holgervogelsang@t-online.deHomepage Klinik: <http://nt1.chir.med.tu-muenchen.de>Homepage Arbeitsgruppe: <http://www.tumorgen.de>

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zunächst möchten wir uns kurz vorstellen:

Wir sind eine Arbeitsgruppe, die sich mit einer familiären Häufung von Sodbrennen oder Tumorerkrankungen der Speiseröhre und des Magens beschäftigt. Dieses Thema wurde bisher wissenschaftlich nur wenig untersucht. Eine besonders wichtige Rolle spielt dabei die Aufzeichnung von Stammbäumen möglicherweise betroffener Familien.

Auf diesem Weg wenden wir uns nun an Sie, da wir Ihnen gerne einen Fragebogen zuschicken und Informationen über Ihre Symptome erhalten würden.

Im Rahmen unserer wissenschaftlichen Untersuchungen sind wir sehr auf Ihre Hilfe angewiesen. Selbstverständlich stehen wir Ihnen jederzeit für Rückfragen zur Verfügung.

Um mit Ihnen in Kontakt treten zu können, benötigen wir Ihren Namen und Ihre Adresse. Wir wären Ihnen verbunden, wenn Sie diese auf dem beiliegenden Zettel vermerken und in dem frankierten Rückumschlag an uns zurückschicken würden.

Wir hoffen natürlich, dass wir Ihnen mit unserem Anliegen nicht zu viele Umstände bereiten und möchten uns im Voraus für Ihre Mithilfe herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. H.E. Vogelsang
(Oberarzt)

C.D. Döring
(Assistenzarzt)

M. Nitsch
(Mitarbeiterin)

**Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München**

Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor Univ.-Professor Dr. J.R. Siewert)

Funktionslabor für Gastroenterologie

Labor für Molekulare Pathologie

Institut für Allgemeine Pathologie (Direktor Univ.-Professor Dr. H. Höfler)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für hereditäre Tumordisposition – Molekulare Onkologie

OA Dr. med. H. Vogelsang

Ismaninger Straße 22 • 81675 München

Prof. Dr. med. H. Stein

Telefon: 089/4140-2032 oder Ø -6038

Dr. med. C. Döring

Fax: 089/4140-2162

M. Nitsch

Email: *Dr.holgervogelsang@t-online.de*

Dr. rer.nat. G. Keller

Homepage Klinik: *<http://nt1.chir.med.tu-muenchen.de>*Homepage Arbeitsgruppe: *<http://www.tumorgen.de>***„Familiäre Häufung von Sodbrennen und/oder Tumorerkrankungen des oberen Verdauungstraktes“**Familie:

Name:

Vorname:

Anschrift:

Telefonnummer:


Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor Univ.-Professor Dr. J.R. Siewert)

Funktionslabor für Gastroenterologie

Labor für Molekulare Pathologie

Institut für Allgemeine Pathologie (Direktor Univ.-Professor Dr. H. Höfler)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für hereditäre Tumordisposition – Molekulare Onkologie

OA Dr. med. H. Vogelsang

Prof. Dr. med. H. Stein

Dr. med. C. Döring

M. Nitsch

Dr. rer.nat. G. Keller

Ismaninger Straße 22 • 81675 München

Telefon: 089/4140-2032 Oder Ø -6038

Fax: 089/4140-2162

 Email: Dr.holgervogelsang@t-online.de

 Homepage Klinik: <http://nt1.chir.med.tu-muenchen.de>

 Homepage Arbeitsgruppe: <http://www.tumorgen.de>

Sehr geehrter Herr/Frau Name,

im Rahmen eines Anschreibens an Herrn/Frau --- nahmen Sie freundlicherweise Kontakt mit uns auf. Dafür möchten wir uns zunächst herzlich bedanken.

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns wissenschaftlich mit der Thematik einer familiär gehäuften Form des Symptoms „Sodbrennen“ und eventuell daraus resultierender Tumorerkrankungen der Speiseröhre und des Magens. Die ersten gewonnenen Ergebnisse geben Anlass zu einer genaueren Untersuchung der betroffenen Familien. Aufgrund dessen möchten wir Stammbäume erstellen und die familiäre Belastung näher charakterisieren.

Von Herrn/Frau---erhielten wir bereits einen solchen Stammbaum, der uns sehr weitergeholfen hat. Um Ihre gesamte Familie überblicken zu können, möchten wir Sie bitten den beiliegenden Stammbaum bezüglich Ihrer Verwandten ebenfalls auszufüllen. Zusätzlich wären wir Ihnen sehr verbunden, wenn Sie den Fragebogen zur Ausprägung des Symptoms „Sodbrennen“ beantworten und an uns im beigefügten Rückkuvert zurücksenden würden.

Vielleicht sind Sie aufgrund Ihrer Symptome schon einmal bei einem Arzt gewesen. Genauere Untersuchungsbefunde wären für uns sehr aufschlussreich, so dass wir gerne mit Ihrem Hausarzt Kontakt aufnehmen würden. Falls Ihnen dies recht ist, tragen Sie bitte Namen und Adresse Ihres Hausarztes und/oder Facharztes in dem beiliegenden Formular ein und schicken es ebenfalls an uns zurück. Selbstverständlich treten wir nur mit Ihrem ausdrücklichen Einverständnis mit Ihrem Arzt in Kontakt und behandeln Ihre Daten äußerst vertraulich. Für den Fall, das Sie Beschwerden haben und weitere Untersuchungen benötigen, besteht die Möglichkeit sich in unserem Gastroenterologischen Funktionslabor untersuchen zu lassen. Unter der obigen Adresse können Sie diesbezüglich jeder Zeit mit uns Kontakt aufnehmen. Gerne stehen wir auch für Rückfragen zur Verfügung.

Im Rahmen unserer wissenschaftlichen Untersuchungen sind wir sehr auf Ihre Hilfe angewiesen.

Wir hoffen natürlich, dass wir Ihnen keine zu großen Umstände bereiten und möchten Ihnen im Voraus für Ihre Mithilfe danken.

Mit freundlichen Grüßen,

 Dr. med. H.E. Vogelsang
(Oberarzt)

 C.D. Döring
(Assistenzarzt)

 M.Nitsch
(Mitarbeiterin)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. J. R. Siewert, Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, der mir diese Arbeit ermöglichte.

Gleichermaßen bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. H. Vogelsang für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. C. Döring für die sehr engagierte Mitarbeit an dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Name: Lisa Marie Nitsch
Geburtsdatum: 07.03.1980
Geburtsort: München
Familienstand: ledig

Schul Ausbildung

08/1986 - 03/1990 Schlossbachschule in Bonn
04/1990 - 07/1999 St.-Georg-Gymnasium in Bocholt, Abitur (05/1999)
08/1996 - 07/1997 Schüleraustausch an die Chagrin Falls High School,
Ohio, USA, mit Rotary Youth Exchange

1. Studium

09/1999 - 09/2001 Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt
an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald
Ärztliche Vorprüfung (09/2001)
10/2001 - 05/2006 Humanmedizin, klinischer Abschnitt
an der Technischen Universität München
1. Staatsexamen (09/2003)
2. Staatsexamen (04/2005)
3. Staatsexamen (05/2006)
04/2005-03/2006 Praktisches Jahr
Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, München
Psychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Innere Medizin, Klinikum Bogenhausen München

2. Studium

09/2003 - 09/2005 Philosophie, Grundstudium
an der Hochschule für Philosophie S.J. in München
Bakkalaureat in Philosophie (07/2005)

Seit 07/06 Assistenzärztin, Klinik und Poliklinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf