

**Aus dem Institut für Sozialmedizin,
Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Die gastroösophageale Refluxkrankheit und extraösophageale Erkrankungen -
eine Langzeitbeobachtung im Rahmen der ProGERD-Studie**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin**

**von
Marianne Merschhemke
aus Magdeburg**

Gutachter:

- 1. Frau Prof. Dr. med. V. Braun**
- 2. Herr Prof. Dr. med. S. N. Willich**
- 3. Herr Prof. Dr. med. habil. Dr. h. c. P. Malfertheiner**

Datum der Promotion: 21.11.2008

Für meine Eltern

Inhalt

1. Einleitung	-1-
2. Die gastroösophageale Refluxkrankheit: Krankheitsbild und Stand der Forschung	-2-
2.1 Historische Betrachtung der GERD	-2-
2.2 Epidemiologie der GERD	-3-
2.3 Einteilung der GERD	-4-
2.4 Faktoren für die Entstehung der GERD	-5-
2.5 Klinik der GERD	-6-
2.5.1 Ösophageale Symptome der GERD	-6-
2.5.2 Extraösophageale Symptome der GERD	-6-
2.5.3 GERD und Lebensqualität	-8-
2.6 Diagnose der GERD	-9-
2.7 Therapie der GERD	-11-
2.7.1 Allgemeine Maßnahmen	-11-
2.7.2 Medikamentöse Therapie der GERD	-12-
2.7.3 Operative Therapie der GERD	-13-
2.8 Krankheitskosten	-14-
3. Herleitung der Fragestellung	-16-
4. Material und Methoden	-17-
4.1 Material	-17-
4.2 Methoden	-21-
4.2.1 Endoskopische Einteilung der GERD	-21-
4.2.2 Histologische Aufarbeitung	-22-
4.2.3 Genetik	-23-
4.2.4 Ethik	-23-
4.2.5 Verwendete Software/ Statistik	-23-

5. Ergebnisse	-25-
5.1 Populationsdaten	-25-
5.2 1. Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED	-28-
5.2.1 Chronischer Husten	-29-
5.2.2 Luftnot/ Asthma	-33-
5.2.3 Laryngitis/ Pharyngitis	-37-
5.2.4 Nicht-kardialer Brustschmerz	-41-
5.3 2. Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED	-45-
5.3.1 Chronischer Husten	-45-
5.3.2 Luftnot/ Asthma	-48-
5.3.3 Laryngitis/ Pharyngitis	-51-
5.3.4 Nicht-kardialer Brustschmerz	-55-
5.4 Zusammenhang zwischen Risiko/ Folgen der EED	-58-
5.4.1 Chronischer Husten	-58-
5.4.2 Luftnot/ Asthma	-60-
5.4.3 Laryngitis/ Pharyngitis	-62-
5.4.4 Nicht-kardialer Brustschmerz	-64-
6. Diskussion	-66-
6.1 Chronischer Husten	-68-
6.2 Luftnot/ Asthma	-71-
6.3 Laryngitis/ Pharyngitis	-71-
6.4 Nicht-kardialer Brustschmerz	-73-
6.5 Schlussfolgerung	-74-
7. Zusammenfassung	-76-
8. Literaturverzeichnis	-78-
9. Abkürzungsverzeichnis	-87-
10. Abbildungsverzeichnis	-88-
11. Tabellenverzeichnis	-89-

12. Lebenslauf	-90-
13. Erklärung an Eides Statt	-91-
14. Danksagung	-92-
15. Anhang	-93-
15.1 Arzt-Fragebogen	-94-
15.2 Patienten-Fragebogen	-96-

Die gastroösophageale Refluxkrankheit und extraösophageale Erkrankungen - eine Langzeitbeobachtung im Rahmen der ProGERD-Studie

1 Einleitung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (=gastro-esophageal reflux disease = GERD) ist eine weitverbreitete Erkrankung in Industrieländern. Sie hat zahlreiche ösophageale und extraösophageale Symptome (=extra-esophageal disorders = EED). Die GERD beeinträchtigt in hohem Maße die Lebensqualität der erkrankten Patienten und verursacht enorme Kosten im Gesundheitssystem. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten entstammen der ProGERD-Studie. (**ProGERD**: Clinical and endoscopic evaluation of the **pro**gression of the **gastroesophageal reflux disease** (GERD) in patients successfully treated with esomeprazol as basis for epidemiological long-term follow-up). Diese Studie ist eine Langzeitbeobachtung von an GERD erkrankten Patienten. Ein besonderes Augenmerk der hier vorliegenden Arbeit gilt der Entwicklung der extraösophagealen Symptome, dem Auffinden möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von EED und die Auswirkungen innerhalb des Gesundheitssystems.

2 Die gastroösophageale Refluxkrankheit: Krankheitsbild und Stand der Forschung

2.1 Historische Betrachtung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Wie bei Barrett (1) erwähnt, wurden schon im 19. Jahrhundert durch Karl Freiherr von Rokitansky peptische Läsionen im distalen Ösophagus beschrieben. Er vermutete einen Zusammenhang zwischen diesen Läsionen und Magensaft in der Speiseröhre. Auch stellte Tilestone (2) bereits im Jahr 1906 die These auf, dass es eine Verbindung zwischen peptischen Läsionen und einer Karzinomentstehung im Ösophagus gibt. Er folgerte dies aufgrund postmortem gemachter Beobachtungen.

Schon in dieser Zeit fiel auf, dass sich die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) nicht nur mit ihren typischen Symptomen wie Regurgitation oder retrosternalem Brennen äußert, sondern dass auch pulmonale Symptome auftreten können (3).

Erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts gelangte die GERD in den Mittelpunkt des Interesses. Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit den Symptomen, den Ursachen und den Folgen dieser Erkrankung. Besonders hervorzuheben ist hier der britische Chirurg Norman Rupert Barrett (1), der sich nicht nur intensiv mit der Erforschung der Refluxkrankheit beschäftigte, sondern auch den Begriff des Barrett-Ösophagus prägte, einer präkanzerösen Veränderung im distalen Ösophagus, die unter anderem auf den Reflux von Magensäure zurück zu führen ist.

In diesem Zeitraum kam auch wieder der Gedanke der extraösophagealen Manifestationen der GERD auf. So beschrieb Kennedy (4) im Jahr 1962 in einer Studie 25 Patienten, die an gastroösophagealem Reflux erkrankt waren. Alle Patienten litten an Husten. Andere Symptome waren Hämoptyse, Brustschmerz oder Schluckbeschwerden. Ein Teil der Patienten wurde durch chirurgische Maßnahmen in gastrointestinaler und pulmonaler Sicht beschwerdefrei.

2.2 Epidemiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Das große Problem der GERD sind die sich aus ihr ergebenden Komplikationen.

Die Inzidenz der GERD wird mit 4,5-5,5 auf 100.000 angegeben (5;6).

Die Prävalenz der GERD lässt sich nicht so einfach feststellen. Spechler (7) z.B. postulierte im Jahr 1992, dass 20-40 % der erwachsenen Bevölkerung an Sodbrennen (einem Hauptsymptom der GERD) leiden, jedoch sich nur bei 2% objektiv (mittels pH-Metrie oder Endoskopie) eine Refluxösophagitis nachweisen lässt. Auch Petersen (8) stellte fest, dass sich die Prävalenz der GERD aufgrund der bis dahin fehlenden Definition und des fehlenden Gold-Standards zur Diagnosesicherung nicht exakt bestimmen lässt. Anhand von Refluxsymptomen und Antazidabedarf in der Bevölkerung schätzte er eine Prävalenz von ca. 10%. Andere Studien beschreiben eine Prävalenz von 13% - 36% (9).

Aufgrund einer fehlenden einheitlichen Definition für die GERD wurde im Jahr 1997 in Genval die „Genval Workshop Conference“ (10) einberufen. Die Teilnehmer dieser Konferenz definierten die GERD als Präsenz von Mukosaschäden im Bereich des Ösophagus oder als Auftreten von Refluxsymptomen in einem Schweregrad, dass sie die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen. Anhand dieser Kriterien lässt sich die Prävalenz der GERD in Industrieländern auf ca. 20% der Bevölkerung schätzen. Die Prävalenz der GERD in Asien ist mit 2% signifikant geringer als in Europa (11).

Von diesen 20% GERD-Patienten entwickeln etwa 10% eine Refluxösophagitis (12).

Bei wiederum 10% dieser Patienten mit einer Refluxösophagitis kommt es zu einer Metaplasie der Mukosazellen (=Barrett-Ösophagus). Beim Barrett-Ösophagus handelt es sich um eine Zylinderzellmetaplasie, die erstmals von Normen Rupert Barrett im Jahre 1950 beschrieben wurde (1). Ronkainen et al. (13) fanden z.B. in der schwedischen Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von Barrett-Ösophagus von 1,6%. Endoskopisch lässt sich solch eine Metaplasie oft nicht sicher diagnostizieren. Eine eindeutige Einstufung ist nur bioptisch möglich (14).

Spechler (14) beschrieb Patienten mit einer NERD (non-erosive reflux disease = NERD), also einer Refluxerkrankung ohne endoskopische Veränderungen, bei denen er in 18% einen Barrett-Ösophagus fand. Der Barrett-Ösophagus gilt heute als Vorstufe

des ösophagealen Adenokarzinoms mit einer Entartungsquote von etwa 10% (15). Dies schlägt sich nieder in einem entsprechenden Anstieg der Inzidenz der ösophagealen Karzinome: Powell (16) et al. wiesen einen Anstieg der ösophagealen Karzinome von 3,45 (1962-1966) auf 4,37 (1982-1986) nach. Pera et al. (17) konnten diese Aussage noch genauer spezifizieren. So kam es bei der von ihnen untersuchten Patientengruppe zu einem Inzidenzanstieg der ösophagealen Adenokarzinome von 0,13 (1935-1971) auf 0,74 (1974-1989) und zu einem Inzidenzanstieg der Karzinome im Bereich der Z-Linie von 0,25 auf 1,34 im selben Zeitraum. In einer prospektiven Studie konnten Drewitz et al. (18) eine Inzidenz des Adenokarzinoms bei Barrett-Patienten von 1/208 Patientenjahre nachweisen.

Die Inzidenz der Entstehung eines Karzinoms scheint mit der Länge, der Häufigkeit und der Stärke der Refluxsymptome in einem direkten Zusammenhang zu stehen (19). Dennoch stellt sich die Frage, ob die Refluxösophagitis für die Karzinogenese verantwortlich ist oder ein bereits vorhandener Barrett-Ösophagus.

2.3 Einteilung der GERD

Man unterscheidet bei der GERD zwei verschiedene Formen:

Zum einen gibt es die erosive Form (ERD = Erosive Reflux Disease), bei der endoskopische Schädigungen an der ösophagealen Schleimhaut nachgewiesen werden können. Zur Einteilung einer ERD werden die gängigen, auf endoskopischer Diagnose basierenden, Klassifikationen verwendet (LA-Klassifikation, Klassifikation nach Savary-Miller, siehe Kapitel: Material und Methoden). Daneben gibt es noch die nicht erosive Form der GERD, die NERD (= Non-Erosive Reflux Disease). Leider gibt es noch keine einheitlich festgelegte Definition für die NERD. Fass et al. (20) definierten die NERD als Präsenz typischer Refluxsymptome, die durch intraösophageale Säure ausgelöst werden, ohne endoskopisch sichtbare Mukosaschädigung.

2.4 Faktoren für die Entstehung der GERD

Als Ursache der GERD werden verschiedene Faktoren diskutiert. Mechanisch gesehen liegt eine Störung der physiologischen Anti-Reflux-Mechanismen vor. Zu diesen physiologischen Anti-Reflux-Mechanismen gehören:

- Hisscher Winkel: physiologisch $\sim 50-60^\circ$; bei Kardiainsuffizienz $\sim 90^\circ$
Zwerchfellzwinde: distale Ösophagusenge; Phreno-ösophageale Membran: Laimer-Membran – elastische Aufhängung.
- Intraabdomineller Druck: sicherer Sphinkterverschluss bei regelrechter Lage der Kardia in der sogenannten Ausgleichszone.
- gestörte Motilität der Ösophaguskulatur (21).

Hackelsberger et al. (22) stellten einen Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *Helicobacter pylori* und einer Ösophagitis fest, jedoch nur in Kombination mit Ulzerationen. Eine Ösophagitis ohne Ulzerationen dagegen wies keine erhöhte Besiedlung mit *Helicobacter pylori* auf. Auch gibt es Hinweise darauf, dass die Besiedlung mit *Helicobacter pylori* einen protektiven Effekt für die Entstehung einer Refluxösophagitis darstellt (23). Weitere Faktoren für die Entstehung einer erosiven Refluxkrankheit (ERD) sind männliches Geschlecht, Übergewicht, regelmäßiger Alkoholkonsum, Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese und das Bestehen von GERD länger als ein Jahr (24-26). Höhere Bildung und eine Besiedlung mit *Helicobacter pylori* wirken sich hingegen protektiv bezüglich der Entstehung einer ERD aus (24;27). Auch geographische Unterschiede lassen sich feststellen. So ist die GERD in Industrieländern häufiger verbreitet, als in Entwicklungsländern, in Europa häufiger als in Asien (7;28).

2.5 Klinik der gastroösophagealen Refluxkrankheit

2.5.1 Ösophageale Symptome der GERD

Die GERD zeigt diverse Symptome in unterschiedlichster Ausprägung. Die sicher am weitesten verbreiteten sind die ösophagealen wie Sodbrennen und Regurgitation von Magensäure (29-32). Hinzu kommen Halitosis, Erbrechen, epigastrische Schmerzen oder Dysphagie. Die Dysphagie kann schon ein erster Hinweis auf die Entstehung eines Barrett-Ösophagus sein.

2.5.2 Extraösophageale Symptome der GERD

Zu den ösophagealen Symptomen kommen noch die extraösophagealen, die verschiedene Organe betreffen können. Genannt seien hier der Larynx mit Trachea und Lunge, der Pharynx, die Nase, das Ohr (s. Tabelle 1). Symptome sind unter anderem nicht-kardialer Brustschmerz, Laryngitis, Husten, Globusgefühl oder Heiserkeit (29;33-38). Katz (34) prägt hier den Ausdruck des laryngo-pharyngealen Refluxes (39). Weist ein Patient nur - oder zumindest hauptsächlich EED auf, ist die Diagnose der GERD oft sehr schwer zu stellen.

Lokalisation	Erkrankung/ Symptom
Larynx, Trachea, Lunge	Laryngitis posterior, Laryngospasmus, subglottische und tracheale Stenosen, Leukoplakien, Larynxkarzinome, funktionelle Dysphonien/ Heiserkeit, Stimmbandknötchen, Asthma, chronischer Husten, chronische Bronchitis, Lungenfibrose, Pneumonie
Pharynx	Globusgefühl, chronische Pharyngitis, Dysphagien, Zenker Divertikel, Zungenbrennen
Nase	Vasomotorische Rhinitis, chronische Sinusitis
Ohr	Chronische Otitis media
Andere	Nicht-kardialer Brustschmerz

Tabelle 1: verschiedene Lokalisationen von extraösophagealen Symptomen

Die Ursache dieser extraösophagealen Symptome ist noch nicht eindeutig geklärt, es gibt jedoch folgende drei Erklärungsansätze: Zum einen handelt es sich um eine direkte Reizung der Schleimhaut im Bereich des Ösophagus und im Pulmonaltrakt durch Magensäure (34;40-42). Dieses lässt sich anhand der anatomischen Nähe der betroffenen Strukturen schnell nachvollziehen (s. Abbildung 1). Fouad (43) untersuchte hier die Bedeutung der Ösophagusmotilität und fand heraus, dass es bei Patienten mit einer ineffektiven Ösophagusmotilität vermehrt zu respiratorischen Symptomen im Rahmen einer GERD kommt.

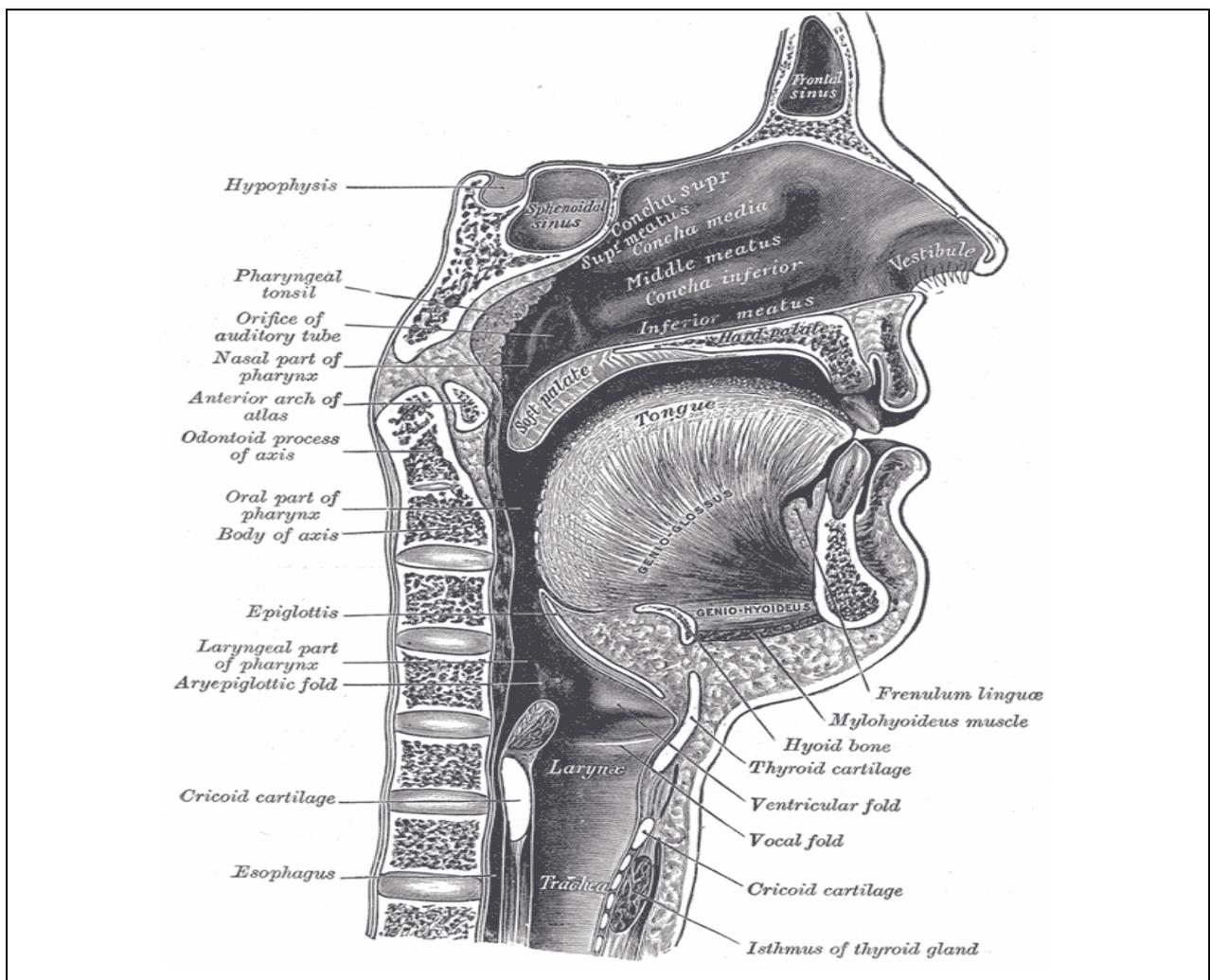


Abbildung 1: Darstellung der anatomischen Verhältnisse im nasopharyngealen Bereich

Zum anderen gibt es die Möglichkeit einer vagalen Reaktion. Durch die aufsteigende Magensäure kommt es zur Vagusreizung. Diese wiederum erzeugt Symptome wie nicht-kardialen Brustschmerz oder Husten (34;40;42;44). Eine dritte Theorie zur

Entstehung extraösophagealer Symptome ist die Mikroaspiration von Magensäure (40). So kann es zum Beispiel zur Entstehung einer Pneumonie kommen.

Um die komplexe Symptomatik der GERD noch besser beschreiben zu können, erarbeitete eine Arbeitsgruppe um Vakil (44) einen neuen Konsensus zur Definition und Klassifizierung der GERD, die Montreal-Definition. Im Ergebnisteil soll hierauf nochmals genauer eingegangen werden.

2.5.3 GERD und Lebensqualität

Zur Gefahr der Entartung durch einen Reflux kommt die Abnahme der Lebensqualität, die GERD-Patienten häufig beklagen. Revicki et al. konnten zeigen, dass es zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36-Score (Fragebogen zur Gesundheitserfassung), durch die GERD kommt (45). Auch Chen et al. (46) konnten einen negativen Einfluß von GERD auf die Lebensqualität sowohl mittels des HRQOL- (health related quality of life) Fragebogen als auch mittels des RDQ (Reflux Disease Questionnaire) nachweisen. Verschiedene Studien zeigen eine niedrigere Lebensqualität bei GERD-Patienten in allen fünf Subskalen des QOLRAD- (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) Fragebogens (47;48). Selbst Patienten mit einer NERD zeigen eine deutlich verschlechterte Lebensqualität (49). Die Patienten sind durch ihre Erkrankung wesentlich mehr beeinträchtigt als Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie (45). Kulig et al. (50) berichten, dass die Lebensqualität der GERD-Patienten der von Patienten nach einem akuten koronaren Ereignis gleicht, andere Autoren (51;52) beschrieben eine vergleichbare oder sogar niedrigere Lebensqualität von GERD-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Asthma, Arthritis, Depression oder Brustkrebs.

2.6 Diagnose der GERD

Zur Diagnosesicherung der GERD gibt es verschiedene Möglichkeiten.

Am wichtigsten ist natürlich eine ausführliche Anamnese der zahlreichen Symptome und der Lebensgewohnheiten. Hinzu kommt die ausführliche klinische Untersuchung. Da es jedoch auch eine Vielzahl an Patienten gibt, die kaum die typischen Symptome aufweisen, ist oftmals die Diagnose GERD nicht sicher zu stellen.

Gebräuchlichstes apparatives Verfahren ist die Gastroskopie. Hierbei kann eine erosive Refluxösophagitis anhand der Mukosaschädigung nachgewiesen werden und nach den gängigen Klassifikationen (L-A-Klassifikation, Savary-Miller-Klassifikation, siehe Kapitel: Material und Methoden) eingeteilt werden. Endoskopisch können jedoch nur erosive Refluxerkrankungen mit deutlich sichtbaren Schleimhautveränderungen nachgewiesen werden, da es bei der nicht erosiven Refluxerkrankung nicht zu einer Schädigung der Mukosa kommt. Ein Vorteil der Gastroskopie besteht in der Möglichkeit, Biopsate zur histologischen Untersuchung zu gewinnen. So kann auch eine mögliche Metaplasie nachgewiesen werden.

Als nächste Diagnosemöglichkeit kann die pH-Metrie einen Hinweis auf das Vorliegen einer GERD geben. Hierbei wird 24-Stunden lang der pH-Wert des unteren Ösophagus gemessen. Der physiologische ösophageale pH liegt bei 4-7 mit kurzzeitigen postprandialen Abfällen unter 4. Eine stärkere Abnahme des pH-Wertes spricht für das Vorliegen einer GERD. Die pH-Metrie ist eine gute Diagnosemöglichkeit für NERD. Soto-Perez et al. (53) geben jedoch zu bedenken, dass es bei einem Teil der ERD-Patienten (33%) keine Korrelation zwischen Veränderungen des pH und der Refluxsymptomatik gibt.

Weitere Diagnosemöglichkeiten sind die 3-Punkt-Manometrie zur Messung der Ösophagusmotilität oder eine Röntgen-Kontrastmitteldarstellung zur direkten Darstellung des Refluxes.

Als letzte Möglichkeit bietet sich noch der PPI- (Protonenpumpeninhibitoren)Test, also eine ex-juvantibus-Therapie. Hierbei wird der Patient bei Verdacht auf eine GERD mit Antirefluxmedikamenten, wie z.B. Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Kommt es darunter zu einer Besserung der Beschwerdesymptomatik, so ist davon auszugehen, dass der Patient an einer GERD erkrankt war (33;54). Auch extraösophageale Symptome können so erfolgreich behandelt werden (55;56).

Richter et al. (57;57) entwickelten zu diesem Thema eine sogenannte Refluxpyramide. Hierbei korreliert die Prävalenz der GERD bei den unterschiedlichen Symptomen mit dem Ansprechen auf eine säuresuppressive Therapie. Die Basis dieser Pyramide bildet die erosive Gastritis mit einer GERD-Prävalenz von 100%. Die Ansprechrate auf PPI beträgt 85-95%. Je mehr man zur Spitze der Pyramide kommt, desto geringer ist die Ansprechrate.

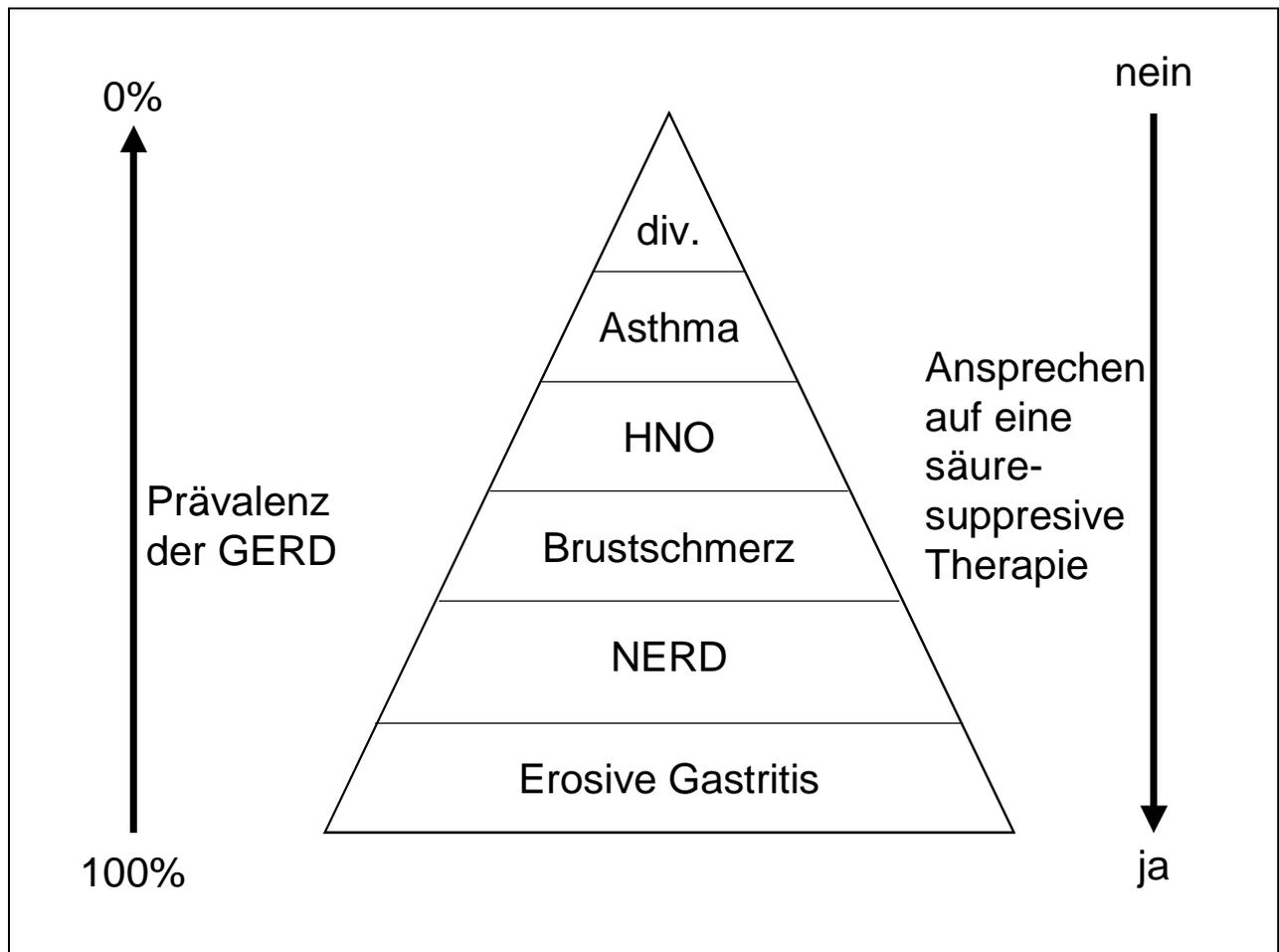


Abbildung 2: Refluxpyramide adaptiert von Richter et al. (57)

2.7 Therapie der GERD

Die Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit kann mittels Allgemeinmaßnahmen, medikamentös oder operativ erfolgen. (s. Tabelle 2)

Die in der Tabelle aufgeführten Therapiemaßnahmen werden anschließend nochmals ausführlich erklärt.

Allgemeinmaßnahmen	Medikamentöse Therapie	Operative Therapie
Gewichtsreduktion	PPI	Fundoplicatio (360°/270°)
Verzicht auf Kaffee, Nikotin, Alkohol	H2-Blocker	Vagotomie (Proximal gastrisch/ selektiv)
Einnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten	Prostaglandine	Gastropexie
Schlafen mit erhobenem Oberkörper	Antazida	Distale Magenteilresektion mit Y-Roux-Anastomose
Tragen weicher Kleidung	Prokinetika	
Eiweißreiche Ernährung	Anticholinergika	
Stuhlregulation		

Tabelle 2: Therapiemaßnahmen der GERD

2.7.1 Allgemeine Maßnahmen

Obwohl es keine eindeutigen Forschungsergebnisse gibt, dass eine Veränderung der Lebensgewohnheiten die Refluxsymptome bessern kann, wird trotzdem zu solchen Maßnahmen geraten. Hierzu gehören der Verzicht auf Kaffee, Nikotin oder Alkohol, die Einnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten und das Vermeiden später Mahlzeiten am Abend. Auch eine eiweißreiche Ernährung scheint sich positiv auf den Reflux auszuwirken, da sie den Sphinktertonus erhöht. Ebenso hilfreich sind Gewichtsreduktion, das Tragen weicher Hosen, Verringerung des abdominalen Drucks durch das Vermeiden von Obstipation und das nächtliche Hochlagern des Oberkörpers.

2.7.2 Medikamentöse Therapie der GERD

In der Pharmakotherapie gibt es die verschiedensten Substanzklassen, die zu einer Verbesserung der GERD beitragen können.

- Protonenpumpeninhibitoren (PPI, z.B. Esomeprazol) vermindern durch eine Blockade der H/K-Transporter (Wasserstoff-Kalium-Transporter) an den Parietalzellen des Magens den Säuregehalt des Magensaftes. PPI können als Kurz- oder Langzeittherapie verabreicht werden. Allerdings gibt es keine feste Definition der maximalen Dauer einer Langzeittherapie. Die Zeitspanne erstreckt sich von 90 Tagen (58) bis hin zu einem Jahr und mehr (59). Man sollte jedoch immer wieder Dosisreduktionen oder Auslassversuche machen. Etwa 80% der Patienten werden so symptomfrei. Mit der Abnahme der Beschwerden kommt es zu einer histologisch sichtbaren Verbesserung der GERD (60) und zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Diese lässt sich z.B. mit dem SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität herausarbeiten (61). Insgesamt haben sich PPI als effektivste Therapie bei GERD herausgestellt (20);(62), sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie (63).
- H₂-Blocker (z.B. Ranitidin) antagonisieren die Wirkung des körpereigenen Botenstoffes Histamin an der Parietalzelle und vermindern so die Säuresekretion.
- Prostaglandine (z.B. Misoprostol) stimulieren die Schleim- und Bikarbonatsekretion und hemmen die Säuresekretion durch Verbesserung der Durchblutung der Magenschleimhaut.
- Antazida (z.B. Natriumbicarbonat) neutralisieren den Säuregehalt des Magens.
- Prokinetika (z.B. Metoclopramid) sorgen für einen schnelleren Weitertransport des angesäuerten Speisebreis in das Duodenum.
- Anticholinergika (z.B. Pirenzepin) reduzieren den vagalen Einfluß auf die Verdauung über die cholinergen M₃-Rezeptoren. Sie werden aufgrund ihrer doch sehr störenden Nebenwirkungen kaum noch eingesetzt.

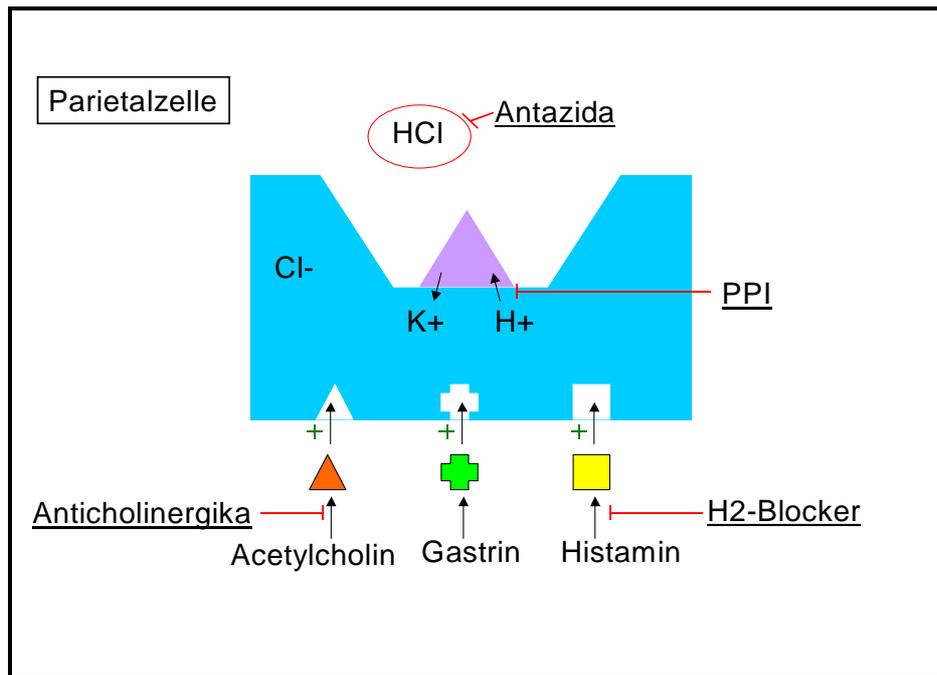


Abbildung 3: Angriffspunkte einiger Medikamente an der Parietalzelle

2.7.3 Operative Therapie der GERD

Zusätzlich gibt es noch operative Therapiemöglichkeiten der GERD. Diese werden vor allem bei einem Versagen der allgemeinen und medikamentösen Maßnahmen eingesetzt. Bei der Nissen-DeMeester 360° Fundoplicatio, die sowohl laparotomisch, als auch laparoskopisch durchgeführt werden kann, wird nach Fundusmobilisierung eine lockere Manschette über einen 40-60Ch Bougie gelegt. Laparoskopische und offene Fundoplicatio zeigen gleich gute Therapieergebnisse (64) wobei jedoch einige Autoren von wesentlich kürzeren Liegezeiten, geringeren Kosten und besserer Verträglichkeit bei der laparoskopischen gegenüber der offenen Operationsmethode berichten (65;66). Eine Fundoplicatio ist auch partiell möglich. Hierbei wird nur eine 270° Manschette gelegt. Im Langzeitverlauf kommt es hierbei jedoch vermehrt zum erneuten Auftreten von Reflux.

Bei der proximal gastrischen/ selektiven Vagotomie werden die zum Magen führenden Vagusäste unter Schonung der Nervenfasern zum Antrum und Pylorus durchtrennt. Ein laparoskopisches Vorgehen ist auch hier möglich.

Auch die Gastropexie z.B. nach Hill hat insgesamt gute postoperative Ergebnisse erbracht (67).

Als Methode der Wahl bei Rezidivoperationen gilt eine Anastomose nach Y-Roux, bei der nach distaler Magenteilresektion der proximale Anteil refluxfrei in den Dünndarm geleitet wird.

Wang et al. (68) konnten bei 87,9% der operierten Patienten eine signifikante Besserung der Refluxbeschwerden erreichen. Trus et al. (69) berichten sogar von einer postoperativen pH-Normalisierung bei 94% der untersuchten Patienten. Allerdings ist eine Besserung der extraösophagealen Symptome mit operativen Techniken nicht in einem so hohen Maße zu erreichen (70). Lediglich Rakita et al. (71;72) konnten in zwei Studien eine Besserung der EED nach laparoskopischer Fundoplicatio nach Nissen nachweisen.

2.8 Krankheitskosten

Die GERD verursacht heutzutage enorme Kosten im Gesundheitssystem. Die entstehenden Kosten lassen sich einteilen in direkte Kosten und indirekte Kosten. Zu den direkten Kosten zählen Kosten, die entstehen durch Diagnostik, medikamentöse und operative Therapie, sowie Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte. Die indirekten Kosten entstehen durch den Verlust der Arbeitskraft durch Krankschreibung und einen entsprechenden wirtschaftlichen Schaden (57;73;74). Zahlreiche Autoren untersuchten die Kosten, die von GERD verursacht werden. Brook et al. (75) errechneten in einer retrospektiven Analyse (267269 Arbeitern wurden untersucht, von denen 11653 Arbeiter an GERD erkrankt waren) Gesamtkosten von 3355 \$/ Arbeiter im Jahr in den USA, verursacht durch GERD. Die direkten Kosten machten 81% der Gesamtsumme aus, 19% entfielen auf die indirekten Kosten durch Arbeitsausfall. Auch Joish et al. (76) konnten mit 3441 \$/ Arbeiter/ Jahr ähnliche Zahlen für entstehende Kosten von GERD in den USA nachweisen. Dal Negro (77) verglich die entstehenden Kosten bei Patienten mit atopischem Asthma im Vergleich zu Patienten mit GERD-assoziiertem Asthma in Italien und fand heraus, dass Patienten mit atopischem Asthma deutlich weniger Kosten im Gesundheitssystem verursachen (1246 €/ Arbeiter/ Jahr) als Patienten mit GERD-

assoziertem Asthma (3967 €/ Arbeiter / Jahr). Willich et al. (73) fanden eine ähnliche Kostenverteilung wie Brook. 64% der entstehenden Kosten werden durch Medikamente verursacht, 19% durch Krankenhausaufenthalte, 10% durch indirekte Kosten (Arbeitsausfall) und 7% durch Arztbesuche.

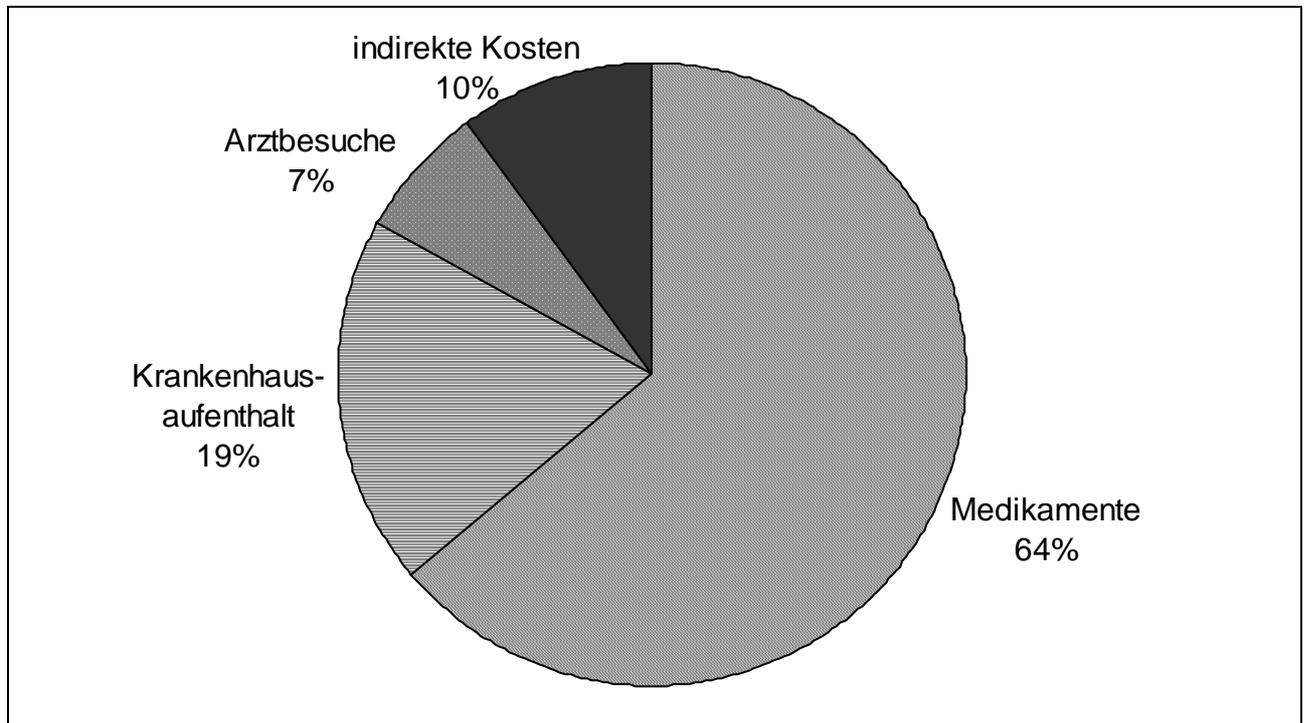


Abbildung 4: Verteilung der entstehenden Kosten durch GERD (73)

3. Herleitung der Fragestellung

Der oben skizzierte Stand der Forschung bezüglich der GERD ist in Hinsicht auf einige Fragestellungen noch sehr unzureichend. Ein Problem im klinischen Alltag ist vor allem die Tatsache, dass eine GERD, die ausschließlich mit den Symptomen einer EED einhergeht, oft schwer zu diagnostizieren ist. Andererseits stehen im Behandlungsverlauf diese extraösophagealen Symptome mitunter sogar im Vordergrund. Die Patienten fühlen sich gerade durch diese Symptome ihrer Erkrankung stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt.

Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Arbeit mit den EED, speziell mit dem Verlauf der EED, Differenzierung zwischen geheilten, persistierenden und neuauftretenden Erkrankungen, sowie den Faktoren, die zur Veränderung der EED innerhalb der Studienpopulation aus der ProGERD-Studie beitragen. Also:

Welche Faktoren können die extraösophagealen Symptome beeinflussen?

Außerdem soll der Zusammenhang zwischen der EED und entstehenden Kosten durch Medikamente, Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Operationen oder Arbeitsunfähigkeit geklärt werden. Im Sinne der Fragestellung:

Welche Folgen im Gesundheitssystem entstehen durch die extraösophagealen Symptome?

4 Material und Methoden

4.1 Material

Die Grundlage für die auszuwertenden Daten der vorliegenden Arbeit bilden Daten, die im Rahmen der ProGERD-Studie erhoben worden sind.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie in Deutschland, Österreich und der Schweiz, bei der über einen geplanten Zeitraum von insgesamt 10 Jahren eine Patientenbeobachtung durchgeführt wird, bei Patienten mit nachgewiesener GERD, die initial mit Esomeprazol behandelt worden sind. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in 1253 Zentren (Internistische Arztpraxen mit Schwerpunkt „Gastroenterologie“ oder „Gastroenterologische Abteilungen“ an Kliniken). Der initiale Rekrutierungszeitraum war von Mai 2000 bis Februar 2001 nach folgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

1. Männer und Frauen; Alter > 18 Jahre
2. erosive Refluxkrankheit (ERD) oder nicht erosive Refluxkrankheit (NERD) mit oder ohne ösophageale Mukosaschäden
3. schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien:

1. gastrointestinale Operationen, gastrointestinale Malignome
2. säuresuppressive Therapie für mehr als sieben Tage während der letzten vier Wochen vor der Rekrutierung
3. Kontraindikationen für eine Therapie mit Esomeprazol
4. „Alarmsymptome“ wie: ungewollter Gewichtsverlust, Hämatemesis, Meläna, Fieber, Ikterus oder andere Anzeichen einer malignen, kardiovaskulären, pulmonalen, renalen, pankreatischen oder hepatischen Erkrankung, die sich nicht mit dem Ablauf der Studie in Einklang bringen lässt
5. Schwangerschaft oder Stillzeit
6. Alkohol- oder Drogenabusus

7. Patienten mit Hypertonie oder ischämischen Herzerkrankungen, die bei der Befragung Brustschmerzen angaben, wurden nicht bei extraösophagealen Erkrankungen gelistet, wenn sie Brustschmerz als einziges Symptom angegeben hatten

Alle Patienten wurden zu Beginn der Studie im Rahmen einer Baseline-Erhebung untersucht. Hierzu gehörte nach Zustimmung des Patienten eine ausführliche Anamnese der Krankengeschichte durch den Untersucher inkl. Erhebung der typischen und atypischen Refluxsymptome und Erhebung epidemiologischer Daten, das Ausfüllen eines Fragebogens zur Lebensqualität (QOLRAD), eine endoskopische Untersuchung inkl. Biopsieentnahme aus verschiedenen Bereichen des Gastrointestinaltraktes (Ösophagus, Z-Linie und Magen) sowie die Entnahme einer Blutprobe. Nach Auswertung der Anamnese und der endoskopischen Ergebnisse durch den Untersucher wurde die Patientenklientel in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten mit Refluxbeschwerden ohne endoskopisches Korrelat = NERD
2. Patienten mit Refluxbeschwerden mit endoskopisch sichtbaren Veränderungen = ERD

Der Grad der erosiven Refluxösophagitis wurde nach der LA-Klassifikation (s. Abbildung 6) eingeteilt (78).

Patienten aus der ersten Kohorte (NERD-Patienten) erhielten 20 mg Esomeprazol/ Tag, Patienten aus der zweiten Kohorte (ERD-Patienten) erhielten 40 mg Esomeprazol/ Tag. Zwei Wochen nach der ersten Visite wurden die Patienten erneut einbestellt. Die Patienten wurden nun erneut zu ihren Symptomen befragt und gebeten einen QoL-Fragebogen (Quality of life) und einen OTE-Fragebogen (Overall Treatment Evaluation) auszufüllen. Für die NERD-Patienten, die bereits bei der zweiten Visite keine Symptome mehr aufwiesen, begann zu diesem Zeitpunkt die Routinebehandlung. NERD-Patienten mit persistierenden Beschwerden und ERD-Patienten wurden gebeten, ihre Medikation noch weiterzuführen und wurden zu einer dritten Visite nach weiteren zwei Wochen einbestellt.

Hier erfolgte für NERD-Patienten das gleiche Procedere wie zur zweiten Visite. ERD-Patienten wurden zusätzlich endoskopiert. Für die NERD-Patienten begann nun der Ablauf im Sinne des Studienprotokolls, ebenso ERD-Patienten, bei denen keine pathologische Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt mehr nachzuweisen

waren. ERD-Patienten mit persistierenden pathologischen Veränderungen wurden zu einer vierten Visite vier Wochen später wieder einbestellt. Auch hier erfolgte wieder eine Anamnese, QoL-/ OTE-Fragebogen-Erhebung sowie eine Endoskopie und anschließend der Beginn der Betreuung laut Studienprotokoll (zur Übersicht des Ablaufschemas siehe Abbildung 5).

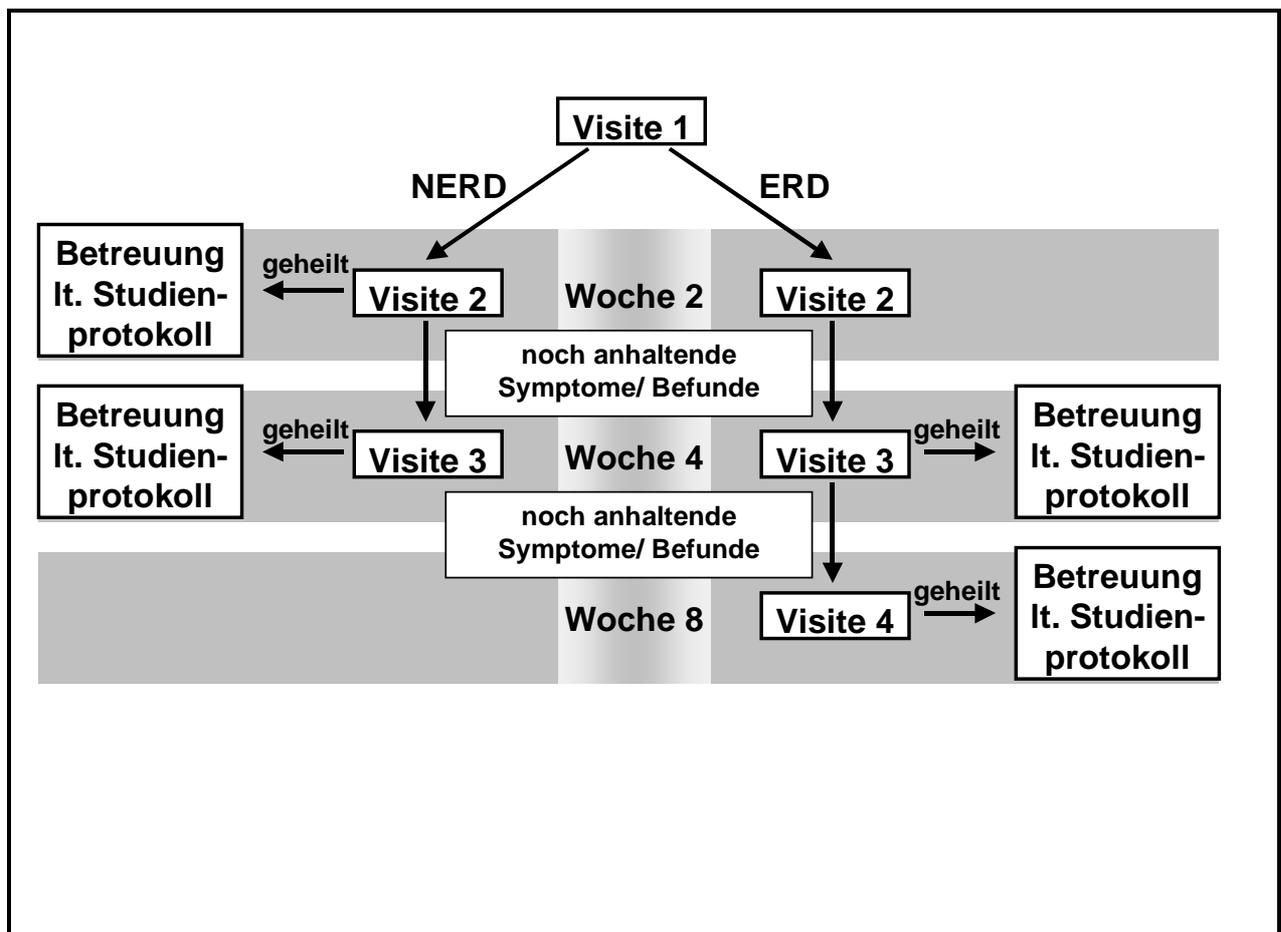


Abbildung 5: Ablauf der Einschlussphase

Nach dieser vorangehenden Heilungsphase wurden in die Studie 6215 Patienten (3303 Männer und 2912 Frauen) eingeschlossen.

Die weitergehende Beobachtung der Patienten teilte sich in zwei Bereiche auf. Auf der einen Seite gab es das so genannte „Patienten-Follow-up“. Hierbei erhielten die Patienten jährlich einen Fragebogen mit verschiedenen Unterpunkten. Hierzu gehörten epidemiologische Fragen (EPI = Epidemiologie), Fragen zu Refluxsymptomen (RDQ = Reflux Disease Questionnaire) und Fragen zur Lebensqualität (SF-36 = Short Form 36 Health Survey, QOLRAD = Quality of Life in Reflux and Dyspepsia).

Zu den epidemiologischen Fragen gehörten u.a. Alkohol-, und Nikotinverhalten, Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Arbeitsunfähigkeiten, Operationen, Medikamenteneinnahme.

Der QOLRAD-Fragebogen wurde speziell zur Erfassung der Lebensqualität bei gastrointestinalen Symptomen entwickelt. Er besteht aus fünf Dimensionen (emotionaler Stress, Eß-/Trinkprobleme, Schlafstörungen, physische/ soziale Funktion und Vitalität) mit insgesamt 25 Fragen. Die Auswertung erfolgt über eine 7-Punkte-Likert-Skala. Die Punkte der einzelnen Dimensionen werden zusammengerechnet und ergeben den Gesamt-Summen-Score (25-175). Je niedriger dieser ist, desto geringer ist die Lebensqualität, je höher, umso besser ist die Lebensqualität.

Der SF-36-Fragebogen erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen (siehe Tabelle 3):

Körperliche Gesundheit	Psychische Gesundheit
Körperliche Funktionsfähigkeit	Vitalität
Körperliche Rollenfunktion	Soziale Funktionsfähigkeit
Körperliche Schmerzen	Emotionale Rollenfunktion
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Psychisches Wohlbefinden

Tabelle 3: Dimensionen des SF-36

Auch dieser Fragebogen erfasst das Wohlbefinden und somit die Lebensqualität des Patienten.

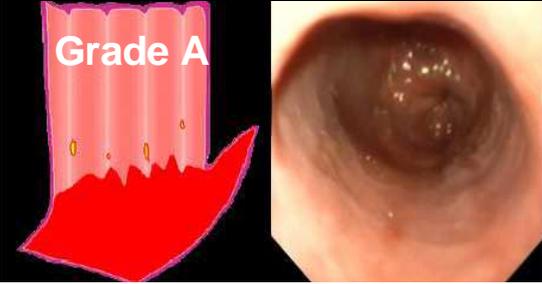
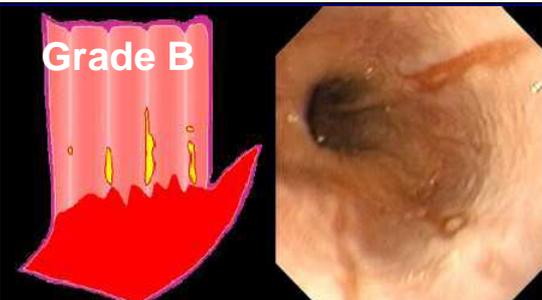
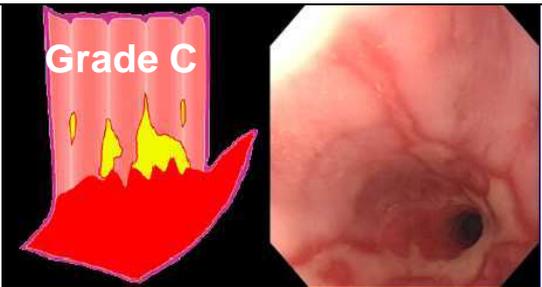
Das so genannte „Arzt-follow-up“ umfasste vier Visiten in den Beobachtungsjahren 2, 5, 7 und 10. Hierbei wurden/ werden die Patienten jedes Mal zu extraösophagealen Beschwerden befragt, die aktuelle Medikation, hinzugekommene Erkrankungen sowie Operationen am Gastrointestinaltrakt wurden erfasst und eine Endoskopie durchgeführt (Fragebogen siehe Anhang).

Hierbei gewonnene Biopsien wurden/ werden wie schon zu Beginn der Studie bei Prof. M. Stolte in Bayreuth untersucht. Bei den Visiten in den Beobachtungsjahren 7 und 10 kommen zusätzliche Untersuchungen der Patientenseren für eine Genomic-Studie hinzu.

4.2 Methoden

4.2.1 Endoskopische Einteilung der GERD

Es gibt verschiedene Klassifikationen zur Einteilung der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Die Einteilung in dieser Studie basiert auf der LA-Klassifikation (Los-Angeles-Klassifikation), die 1994 beim World Congress of Gastroenterology in Los Angeles präsentiert wurde (78;79). Die LA-Klassifikation teilt den Schweregrad einer Refluxösophagitis nach der endoskopisch diagnostizierbaren Mukosenschädigung ein:

 <p>The diagram on the left shows a cross-section of the esophagus with a red area at the bottom representing the mucosal damage. The text 'Grade A' is written in white above the diagram. To the right is an endoscopic image showing a small, localized area of redness and erosion on the esophageal mucosa.</p>	<p>Grad A: ein oder mehrere Mukoseschäden <u>nicht</u> länger als 5 mm; keiner, der sich über zwei Spitzen von Mukosafalten erstreckt</p>
 <p>The diagram on the left shows a cross-section of the esophagus with a red area at the bottom. The text 'Grade B' is written in white above the diagram. To the right is an endoscopic image showing a larger, more extensive area of redness and erosion compared to Grade A.</p>	<p>Grad B: ein oder mehrere Mukoseschäden länger als 5 mm; keiner, der sich über zwei Spitzen von Mukosafalten erstreckt</p>
 <p>The diagram on the left shows a cross-section of the esophagus with a red area at the bottom. The text 'Grade C' is written in white above the diagram. To the right is an endoscopic image showing extensive redness and erosion that spans across multiple mucosal folds.</p>	<p>Grad C: Mukoseschäden, die sich über die Spitzen von zwei oder mehr Mukosafalten erstrecken, sich aber über weniger als 75% des Umfangs erstrecken</p>

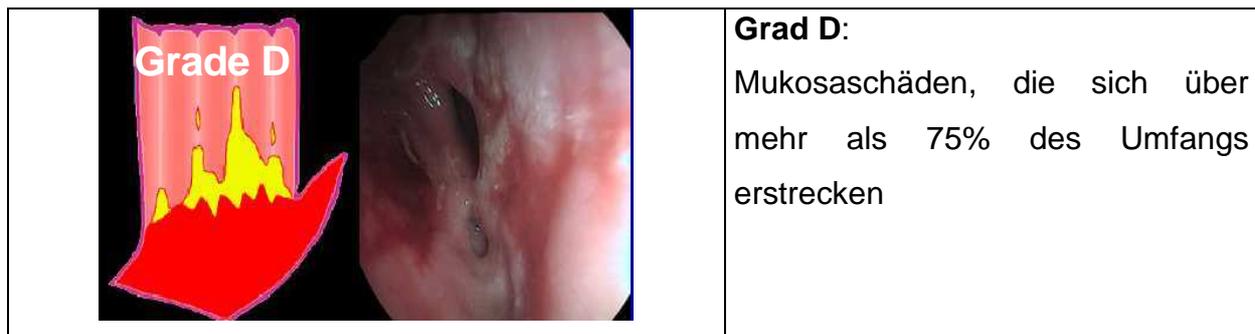


Abbildung 6: LA-Klassifikation

Die LA-Klassifikation ist die gebräuchlichste internationale Einteilung der Refluxkrankheit. In Europa wird alternativ auch die Klassifikation nach Savary und Miller verwendet. Es handelt sich hierbei um eine einfache Einteilung nach dem endoskopischen Grad der Mukosenschädigung (80).

I	einzelne Erosionen oder erythematöse Läsionen im Bereich des distalen Ösophagus
II	konfluierende Läsionen, die nur einen Teil des Umfangs betreffen
III	konfluierende Läsionen, die den ganzen Umfang betreffen
IV	wie Grad III mit zusätzlichen Komplikationen wie z.B. Ulzerationen, Strikturen, Barrett-Ösophagus

Tabelle 4: Klassifikation nach Savary und Miller

4.2.2 Histologische Aufarbeitung

Die histologische Aufarbeitung der entnommenen Biopsien erfolgte im Institut für Pathologie in Bayreuth (Prof. Dr. M. Stolte). Hier wurden die Präparate des Ösophagus, der Z-Linie, des Magens und ggf. des Barrett-Epithels untersucht. Die Anfärbung der Präparate erfolgte mit Hämatoxylin und Eosin, die Magenbiopsate wurden zusätzlich mit einer Warthin-Starry-Versilberung zur Detektion von *Helicobacter pylori* angefärbt.

4.2.3 Genetik

Im 7. Beobachtungsjahr begann zusätzlich ein sogenannter Genomic-Teil der Studie. Hierbei wurde in ausgewählten Zentren einigen Patienten Blut zur genetischen Aufarbeitung abgenommen. Die Rekrutierung dieser Genomic-Patienten erfolgte durch die behandelnden Ärzte. Je Zentrum wurde ein Patient für jede Unterkategorie NERD, ERD und Barrett-Ösophagus ausgewählt. Die Aufarbeitung des Genomic-Materials erfolgte bei Astra Zeneca in Mölndal in Schweden. Ziel der Genomic-Untersuchungen ist die Detektion von Tumormarkern eines Ösophagus-Karzinoms.

4.2.4 Ethik

Die Studie wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien, die auf der Deklaration von Helsinki basieren und in Übereinstimmung mit den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP). Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vor.

4.2.5 Verwendete Software/ Statistik

Zur Auswertung der Fragebögen wurden die Daten in einen Personal Computer eingegeben und mit SPSS (Statistical Product and Service Solution) Version 13.0 von 2004 bearbeitet.

Bivariate Vergleiche wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als abhängige Variablen wurden in einer ersten Analyse die Kategorien „Gesund“, „Heilung“, „De-Novo-Erkrankung“ und „Persistenz“, bei einer zweiten Analyse die zwei Kategorien „Symptome beim FUP5“ und „Keine Symptome beim FUP5“ gewählt. Die vier EED „Chronischer Husten“, „Luftnot/ Asthma“, „Laryngitis/ Pharyngitis“ und „nicht-kardialer Brustschmerz“ wurden bei allen durchgeführten Analysen gesondert betrachtet.

Mittels schrittweiser logistischer binärer Regression wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei zählten das Vorhandensein bzw. das Fehlen von extraösophagealen Symptomen zum Zeitpunkt des FUP5 zu den abhängigen Variablen.

Als unabhängige Variablen im Regressionsmodell dienten: Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Dauer der Erkrankung, LA-Klassifikation, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Arztbesuche, Arbeitsunfähigkeit, Krankenhausaufenthalte und Operationen. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Analysen wurde a priori ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,01$ festgelegt. Werte zwischen 0,05 und 0,01 wurden als Trend interpretiert.

5 Ergebnisse

5.1 Populationsdaten

Von den 6215 Patienten, die zu Beginn der Studie eingeschlossen wurden, nahmen noch 2889 Patienten am FUP5 (5-Jahres-Follow-up) teil, das sind 46,5% der Ursprungspopulation. Hiervon berichteten 914 Patienten (31,6%) von extraösophagealen Symptomen. Beim FUP5 nahmen, wie schon bei der Baseline-Erhebung, mehr Männer als Frauen teil (54,0% bzw. 53,1% vs. 46,0% bzw. 46,9%). Das Alter der Patienten lag beim FUP5 bei 55 Jahren \pm einer Standardabweichung SA von 12,6 Jahren (vgl. Baseline-Erhebung 53,8 Jahre \pm 14,0 Jahre). Der Altersberechnung wurde das Alter zum Einschlusszeitpunkt in die Studie zu Grunde gelegt, ebenso wurde bei der Dauer der Erkrankung verfahren. Weitere demografische Daten sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Veränderungen zwischen Baseline-Erhebung und FUP5 gab es bei der Einteilung NERD und ERD. Die Prävalenz der ERD betrug beim FUP5 32,1% gegenüber der Prävalenz zur Baseline-Erhebung von 52,2%.

		Baseline	FUP5
Anzahl der Patienten	n	6215	2889
Geschlecht	Männlich	3303 (53,1%)	1561 (54,0%)
	Weiblich	2912 (46,9%)	1328 (46,0%)
Alter	MW \pm SA (Jahre)	53,8 \pm 14,0	55 \pm 12,6
Größe	MW \pm SA (cm)	171 \pm 9	170 \pm 9
Gewicht	MW \pm SA (kg)	78,6 \pm 13,8	80,4 \pm 15,9
BMI	MW \pm SA (kg/cm ²)	27,7 \pm 4,6	27,7 \pm 4,6
Dauer der Erkrankung	MW \pm SA (Jahre)	5,6 \pm 7,5	6,1 \pm 4,8

		Baseline	FUP5
Prävalenz der EED	n	2036 (32,8%)	914 (31,6%)
ERD	n	3245 (52,2%)	889 (32,7%)
NERD	n	2969 (47,8%)	1833 (67,3%)

Tabelle 5: Population zur Baseline und FUP5

Bei den EED trat der nicht-kardiale Brustschmerz beim FUP5 am häufigsten auf (17,5% gegenüber Baseline-Erhebung: 14,5%). Die zweithäufigste EED beim FUP5 war chronischer Husten (12,7% gegenüber Baseline-Erhebung: 13,0%). Dritthäufigstes extraösophagealen Symptom war Laryngitis/ Pharyngitis mit 8,8% (gegenüber Baseline-Erhebung: 10,4%). Das Symptom Luftnot/ Asthma zeigte beim FUP5 eine Prävalenz von 7,8% (gegenüber Baseline-Erhebung: 4,8%). Genaue Zahlen sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Erhebung	Baseline	FUP 5
Keine EED	4179	1975
	67,2 %	68,3 %
EED	2036	914
	32,8 %	31,6 %
Chronischer Husten	810	368
	13,0 %	12,7 %
Luftnot/ Asthma	296	225
	4,8 %	7,8 %
Laryngitis/ Pharyngitis	645	253
	10,4 %	8,8 %
Nicht-kardialer Brustschmerz	903	506
	14,5 %	17,5%
Gesamt	6215	2889

Tabelle 6: Verteilung der EED in der Gesamtpopulation zur Baseline und FUP5

Da es während der fünfjährigen Beobachtungszeit jedoch zahlreiche fehlende Werte (Missings) gab, lassen sich diese Zahlen nur sehr schwer vergleichen.

Um einen besseren Vergleich zwischen den beiden Populationen herstellen zu können, wurden in der Tabelle 7 bei der Baseline-Erhebung nur Patienten erfasst, die auch am FUP5 teilgenommen haben. Hieraus ergibt sich im Verlauf der Beobachtungszeit eine Verringerung der drei Symptome „chronischer Husten“ (13,3% → 12,7%), „Laryngitis/ Pharyngitis“ (10,6% → 8,8%) und „nicht-kardialer Brustschmerz“ (21,3 → 17,5%).

Auffällig ist die Zunahme des Symptoms „Luftnot/ Asthma“ von 4,5% auf 7,8%.

Absolute Zahlen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

	Baseline		FUP5	
	n	%	n	%
Chronischer Husten	385	13,3	368	12,7
Luftnot/ Asthma	131	4,5	225	7,8
Laryngitis/ Pharyngitis	307	10,6	253	8,8
Nicht-kardialer Brustschmerz	616	21,3	507	17,5

Tabelle 7: Entwicklung der EED; Kohortenbildung mit allen Patienten, die an der Baseline-Erhebung und am FUP5 teilgenommen haben

Betrachtet man nun die Unterschiede der endoskopischen Ergebnisse der einzelnen EEDs zu den Beobachtungszeitpunkten Baseline und FUP5, so fällt auf, dass es hier zu einer Verschiebung der Diagnose NERD/ ERD gekommen ist. Bei der EED „Chronischer Husten“ gab es beim FUP5 weniger NERD-Patienten als zur Baseline-Erhebung, jedoch mehr ERD-Patienten. Bei der EED „Luftnot/ Asthma“ nahm der prozentuale Anteil der Erkrankten sowohl bei der NERD- als auch bei den ERD-Patienten zu. Bei „Laryngitis/ Pharyngitis“ bzw. „Nicht-kardialer Brustschmerz“ kam es bei NERD- und ERD Patienten zu weniger EED-Symptomen (s. Abbildung 7).

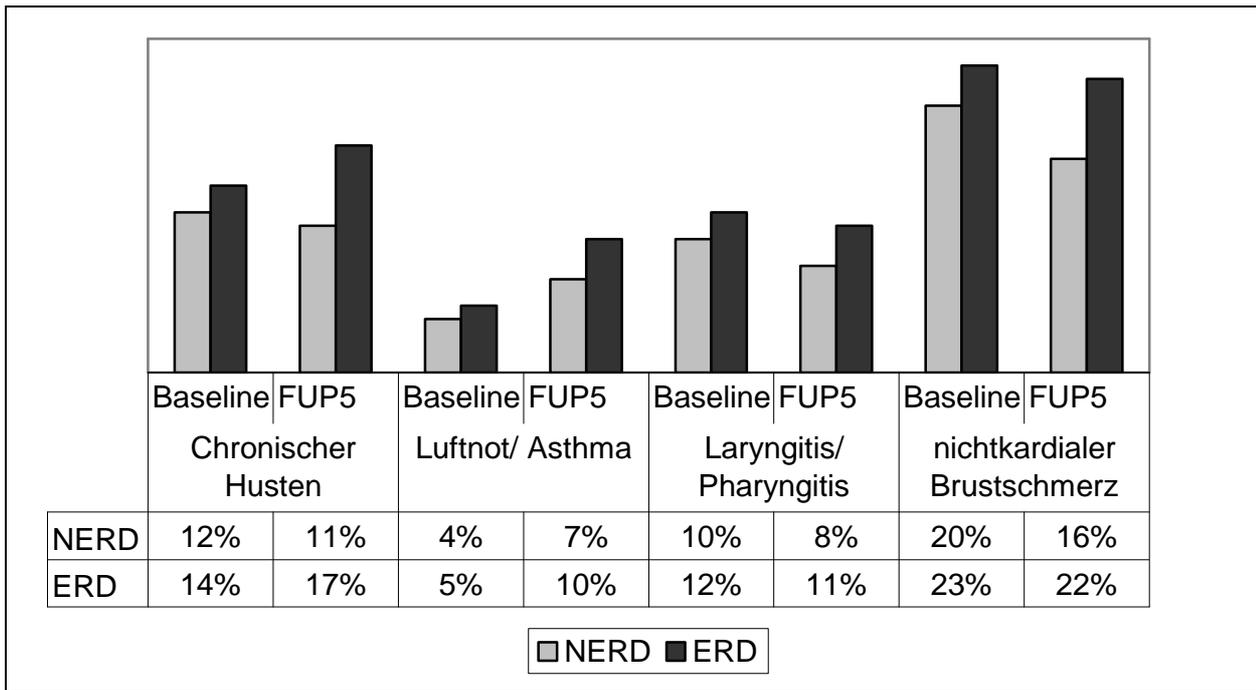


Abbildung 7: Verteilung von NERD/ ERD bei den EED

5.2 1. Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED

Um eine Analyse auf Risikofaktoren für die Entstehung der einzelnen EEDs, sowie deren Folgen durchzuführen, wurde jede Patientenkohorte nochmals unterteilt in die vier Kategorien:

1. Gesunder Patient,
2. Heilung der EED im Vergleich zur Baseline,
3. De-Novo-Erkrankungen sowie
4. Persistenz der EED.

Balkendiagramme dienen der besseren Verdeutlichung der Verteilung der einzelnen Kategorien.

5.2.1 Chronischer Husten

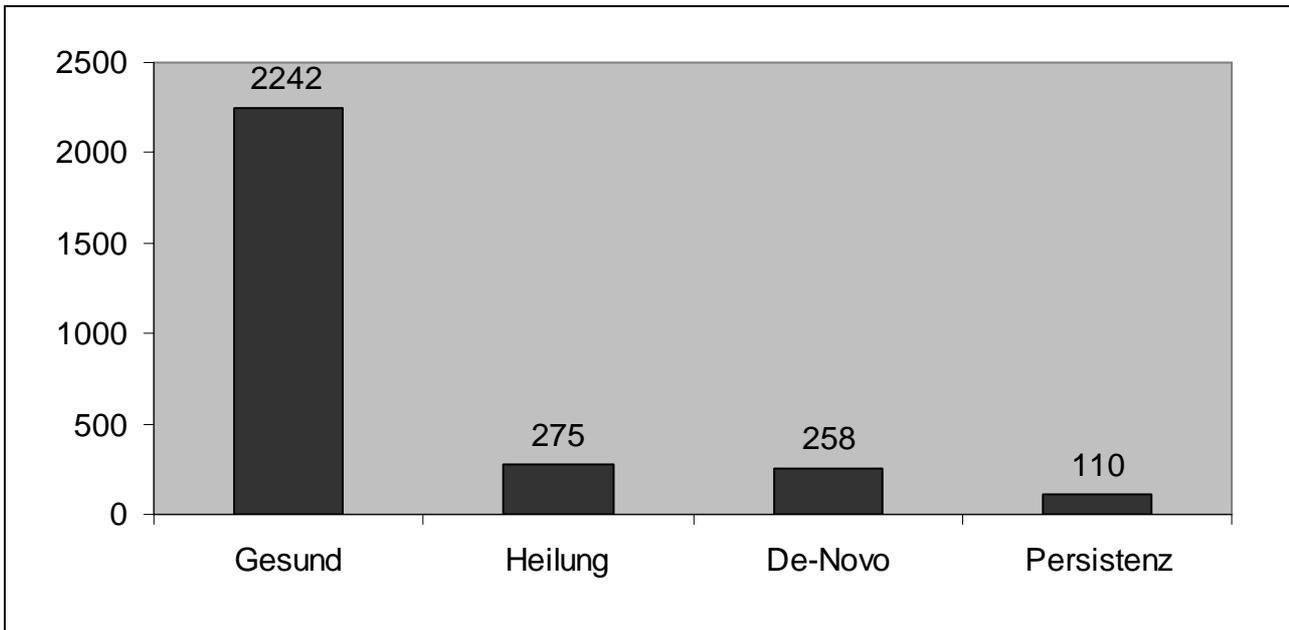


Abbildung 8: Verlauf der EED – Chronischer Husten

Von den Patienten, die bei FUP5 teilgenommen haben, hatten 2242 (77,7%) zu keinem Zeitpunkt das extraösophageale Symptom des chronischen Hustens. 275 (9,5%) wurden während der Beobachtungszeit geheilt. 258 Patienten (8,9%) berichteten von neu aufgetretenen Symptomen und bei 110 Patienten (3,8%) persistierten die Symptome.

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2242	275	258	110	0,166
	Männlich	1234 (55,0%)	143 (52,0%)	131 (50,8%)	51 (46,4%)	
	Weiblich	1008 (45,0%)	132 (48,0%)	127 (49,2%)	59 (53,6%)	
Alter	Gesamt (n)	2242	275	258	110	<0,001
	MW ± SA (Jahre)	54,4 ± 12,6	56,77 ± 12,6	56,82 ± 12,26	58,96 ± 10,05	
BMI	Gesamt (n)	2130	257	246	107	0,543
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,65 ± 4,75	28,09 ± 4,68	27,65 ± 4,01	27,57 ± 3,95	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2242	275	258	110	0,044
	MW ± SA (Jahre)	5,92 ± 7,91	7,07 ± 9,69	6,13 ± 6,49	7,4 ± 7,9	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD/ERD	Gesamt	2109	257	248	105	<0,001
	NERD	1462 (69,3%)	169 (65,8%)	137 (55,2%)	62 (59,2%)	
	ERD	647 (30,7%)	88 (34,2%)	111 (44,8%)	43 (41,0%)	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2109	257	248	105	<0,001
	NERD	1462 (69,3%)	169 (65,8%)	137 (55,2%)	62 (59,0)	
	LA Grad A/B	602 (28,5%)	81 (31,5%)	100 (40,3%)	42 (40,0%)	
	LA Grad C/D	45 (2,1%)	7 (2,7%)	11 (4,4%)	1 (1,0%)	
Rauch- verhalten	Gesamt	2133	258	246	107	0,053
	Nie geraucht	999 (36,8%)	124 (48,1%)	104 (42,3%)	55 (51,4%)	
	Früher geraucht	826 (38,7%)	98 (38,0%)	89 (36,2%)	32 (29,9%)	
	Rauche zur Zeit	308 (14,4%)	36 (14,0%)	53 (21,5%)	20 (18,7%)	
Alkohol- konsum	Gesamt	2136	259	246	107	0,867
	Kein Alkoholkonsum	452 (21,2%)	55 (21,2%)	52 (21,1%)	28 (26,2%)	
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	1028 (48,1%)	129 (49,8%)	124 (50,4%)	50 (46,7%)	
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	656 (30,7%)	75 (29,0%)	70 (28,5%)	29 (27,1%)	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Medikamente	Gesamt	2142	259	246	106	0,007
	Keine Einnahme v. Medikamenten	490 (22,9%)	58 (22,4%)	34 (13,8%)	18 (17,0%)	
	Einnahme von Medikamenten	1652 (77,1%)	201 (77,6%)	212 (86,2%)	88 (83,0%)	
Arztbesuche	Gesamt	2139	259	246	107	0,01
	Keine Arztbesuche	764 (35,7%)	83 (32,0%)	71 (28,9%)	25 (23,4%)	
	Arztbesuche	1375 (64,3%)	176 (68,0%)	175 (71,1%)	82 (76,6%)	
Arbeitsun- fähigkeit	Gesamt	2140	259	246	107	<0,001
	Keine Arbeits- unfähigkeit	2074 (96,9%)	246 (95,0%)	221 (89,8%)	93 (86,9%)	
	Arbeits- unfähigkeit	66 (3,1%)	13 (5,0%)	25 (10,2%)	14 (13,1%)	
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamt	2141	259	246	107	0,063
	Kein Krankenhaus- aufenthalt	2118 (98,9%)	256 (98,8%)	239 (97,2%)	104 (97,2%)	
	Krankenhaus- aufenthalt	23 (1,1%)	3 (1,2%)	7 (2,8%)	3 (2,8%)	
Operationen	Gesamt	2140	259	245	107	0,789
	Keine Operationen	2128 (99,4%)	258 (99,6%)	243 (99,2%)	107 (100,0%)	
	Operationen	12 (0,6%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	

Tabelle 8: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Chronischer Husten

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien gab es bei den Variablen Alter, LA-Klassifikation, Medikamenteneinnahme, Arztbesuche und Arbeitsunfähigkeit:

So waren die Patienten mit persistierenden Beschwerden 2 - 4,5 Jahre älter als die der anderen Kategorien. Patienten mit Beschwerden zum FUP5 (also entweder De-Novo-Erkrankungen oder persistierende Beschwerden) hatten häufiger eine ERD (41,0% - 44,8% gegenüber 30,7% - 34,2%), hier vor allem Grad A/B der LA-Klassifikation (40,0% - 40,3% gegenüber 28,5% - 31,5%). De-Novo-Erkrankungen waren sogar in der Klasse Grad C/D der LA-Klassifikation am häufigsten vertreten (4,4%). Auch nahmen die Patienten mit Symptomen häufiger Medikamente ein (83%-86,2% gegenüber 77,1% - 77,6%) und waren öfter arbeitsunfähig (10,2% - 13,1% gegenüber 3,1% - 5%). Ein Trend zeigte sich in häufigeren Arztbesuchen (71,1% - 76,6% gegenüber 64,3% - 68,0%).

5.2.2 Luftnot/ Asthma

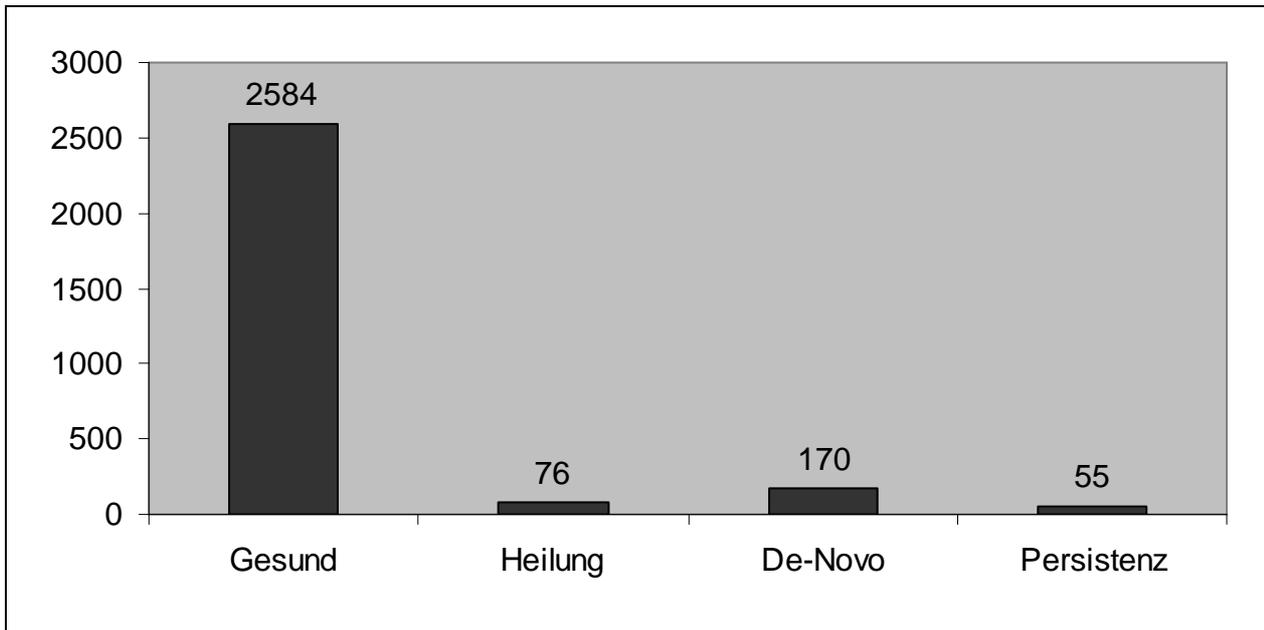


Abbildung 9: Verlauf der EED – Luftnot/ Asthma

Von den Patienten, die am FUP5 teilgenommen haben, hatten 2584 (90%) zu keinem Zeitpunkt das extraösophageale Symptom Luftnot/ Asthma. 76 (2,6%) wurden während der Beobachtungszeit geheilt. 170 Patienten (5,9%) berichteten von neu aufgetretenen Symptomen und bei 55 Patienten (1,9%) persistierten die Symptome.

Luftnot/ Asthma						
Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2584	76	170	55	0,001
	Männlich	1426 (55,2%)	40 (52,6%)	74 (43,5%)	19 (34,5%)	
	Weiblich	1158 (44,8%)	36 (47,4%)	96 (56,5%)	36 (65,5%)	
Alter	Gesamt (n)	2584	76	170	55	0,015
	MW ± SA (Jahre)	54,79 ± 12,66	55,6 ± 12,37	56,94 ± 11,85	58,96 ± 8,67	
BMI	Gesamt (n)	2454	73	162	51	0,004
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,6 ± 4,55	27,51 ± 4,21	28,91 ± 6,1	28,4 ± 4,24	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2584	76	170	55	0,387
	MW ± SA (Jahre)	6,03 ± 8,02	5,98 ± 6,31	7,04 ± 8,57	6,81 ± 6,12	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD/ERD	Gesamt	2432	71	164	52	0,055
	NERD	1648 (67,8%)	51 (71,8%)	104 (63,4%)	27 (51,9%)	
	ERD	784 (32,2%)	20 (28,2%)	60 (36,6%)	25 (48,1%)	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2432	71	164	52	0,152
	NERD	1648 (67,8%)	51 (71,8%)	104 (63,4%)	27 (51,9%)	
	LA Grad A/B	725 (29,8%)	19 (26,8%)	58 (35,4%)	23 (44,2%)	
	LA Grad C/D	59 (2,4%)	1 (1,4%)	2 (1,2%)	2 (3,8%)	
Rauch- verhalten	Gesamt	2457	73	163	51	0,011
	Nie geraucht	1159 (47,2%)	32 (43,8%)	65 (39,9%)	26 (51,0%)	
	Früher geraucht	930 (37,9%)	35 (47,9%)	59 (36,2%)	21 (41,2%)	
	Rauche zur Zeit	368 (15,0%)	6 (8,2%)	39 (23,9%)	4 (7,8%)	
Alkohol- konsum	Gesamt	2461	73	163	51	0,086
	Kein Alkohol- konsum	515 (20,9%)	18 (24,7%)	43 (26,4%)	11 (21,6%)	
	Gelegentlicher Alkohol- konsum	1189 (48,3%)	30 (41,1%)	88 (54,0%)	24 (47,1%)	
	Regelmäßiger Alkohol- konsum	757 (30,8%)	25 (34,2%)	32 (19,6%)	16 (31,4%)	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Medikamente	Gesamt	2466	73	163	51	0,006
	Keine Einnahme v. Medikamenten	560 (22,7%)	13 (17,8%)	20 (12,3%)	7 (13,7%)	
	Einnahme von Medikamenten	1906 (77,3%)	60 (82,2%)	143 (87,7%)	44 (86,3%)	
Arztbesuche	Gesamt	2465	72	163	51	0,002
	Keine Arztbesuche	871 (35,3%)	24 (33,3%)	37 (22,7%)	11 (21,6%)	
	Arztbesuche	1594 (64,7%)	48 (66,7%)	126 (77,3%)	40 (78,4%)	
Arbeits- unfähigkeit	Gesamt	2465	73	163	51	0,104
	Keine Arbeitsunfähig- keit	2366 (96,0%)	70 (95,9%)	150 (92,0%)	48 (94,1%)	
	Arbeitsunfähig- keit	99 (4,0%)	3 (4,1%)	13 (8,0%)	3 (5,9%)	
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamt	2466	73	163	51	0,710
	Kein Krankenhaus- aufenthalt	2432 (98,6%)	72 (98,6%)	162 (99,4%)	51 (100,0%)	
	Krankenhaus- aufenthalt	34 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Operationen	Gesamt	2465	72	163	51	0,626
	Keine Operationen	2450 (99,4%)	72 (100,0 %)	163 (100,0 %)	51 (100,0%)	
	Operationen	15 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabelle 9: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Luftnot/ Asthma

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien ergaben sich für die Variablen Geschlecht, BMI, Medikamenteneinnahme und Arztbesuche:

So waren die Patienten mit persistierenden Beschwerden überdurchschnittlich häufig weiblich (65,5%) als die der anderen Kategorien. Bei Patienten mit Symptomen (sowohl De-Novo-Erkrankungen, als auch persistierende Symptome) zeigte sich ein höherer BMI (28,4 - 28,9 gegenüber 27,5 – 27,6). Auch nahmen die Patienten mit Symptomen häufiger Medikamente ein (86,3%-87,7% gegenüber 77,3% - 82,2%) und konsultierten öfter einen Arzt (77,3% - 78,4% gegenüber 64,7% - 66,7%). Ein Trend zeichnete sich in den Kategorien Alter und Rauchverhalten ab. So waren die Patienten mit persistierenden Beschwerden 2 - 4,5 Jahre älter als die der anderen Kategorien. Beim Rauchverhalten stellt sich folgende Situation dar: Patienten mit persistierenden Symptomen gaben an nie geraucht zu haben (51,0% gegenüber 39,9% - 47,2%). Patienten, die über eine Heilung ihrer EED Luftnot/ Asthma berichteten, gaben an früher geraucht zu haben (47,9% gegenüber 36,2% - 41,2%). Und Patienten, die eine neu aufgetretene EED hatten, waren zum Untersuchungszeitpunkt Raucher (23,9% gegenüber 7,8% - 15,0%).

5.2.3 Laryngitis/ Pharyngitis

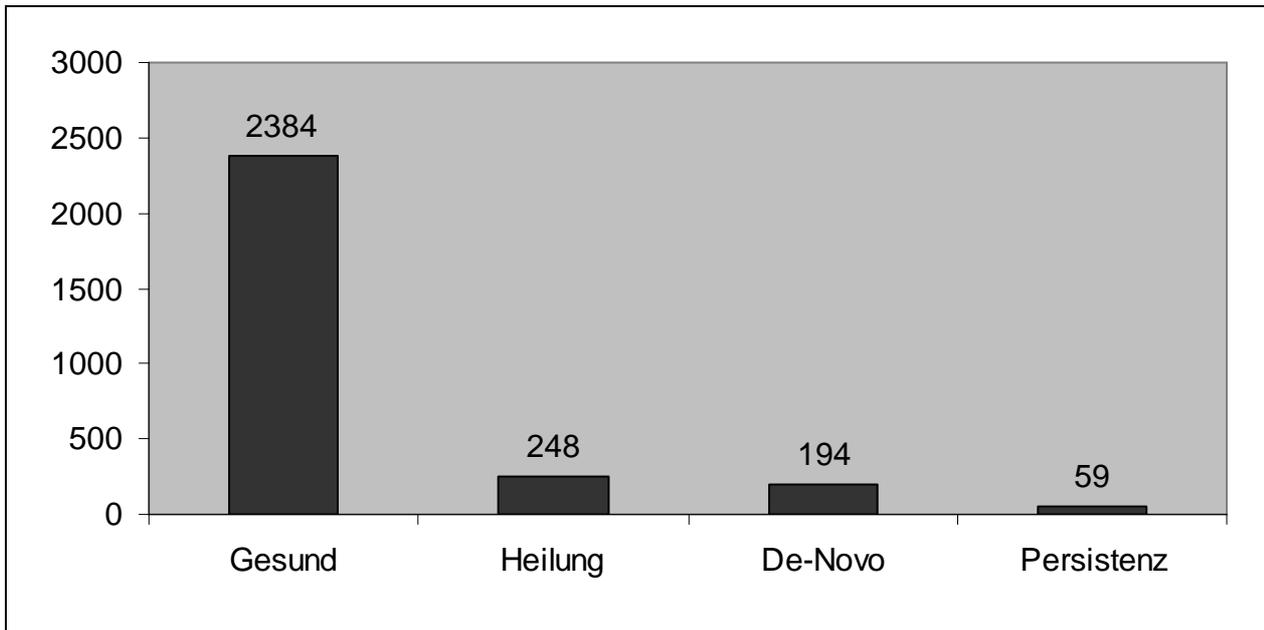


Abbildung 10: Verlauf der EED – Laryngitis/ Pharyngitis

Von den Patienten, die am FUP5 teilgenommen haben, hatten 2384 (82,6%) zu keinem Zeitpunkt das extraösophageale Symptom der Laryngitis/ Pharyngitis. 248 (8,6%) wurden während der Beobachtungszeit geheilt. 194 Patienten (6,7%) berichteten von neu aufgetretenen Symptomen und bei 59 Patienten (2,0%) persistierten die Symptome.

Laryngitis/ Pharyngitis						
Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2384	248	194	59	0,097
	Männlich	1308 (54,9%)	127 (51,2%)	90 (46,4%)	34 (57,6%)	
	Weiblich	1076 (45,1%)	121 (48,8%)	104 (53,6%)	25 (42,4%)	
Alter	Gesamt (n)	2384	248	194	59	0,045
	MW ± SA (Jahre)	54,78 ± 12,68	57,0 ± 11,91	54,96 ± 12,02	56,63 ± 11,59	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
BMI	Gesamt (n)	2271	234	181	54	0,437
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,72 ± 4,63	27,6 ± 4,75	27,2 ± 4,88	28,11 ± 4,25	
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2384	248	194	59	0,855
	MW ± SA (Jahre)	6,11 ± 8,09	5,85 ± 7,15	6,12 ± 7,69	6,86 ± 8,05	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD/ERD	Gesamt	2241	233	188	57	0,027
	NERD	1529 (68,2%)	155 (66,5%)	116 (61,7%)	30 (52,6%)	
	ERD	712 (31,8%)	78 (33,5%)	72 (38,3%)	27 (47,4%)	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2241	233	188	57	0,127
	NERD	1529 (68,2%)	155 (66,5%)	116 (61,7%)	30 (52,6%)	
	LA Grad A/B	660 (29,5%)	72 (30,9%)	67 (35,6%)	26 (45,6%)	
	LA Grad C/D	52 (2,3%)	6 (2,6%)	5 (2,7%)	1 (1,8%)	
Rauch- verhalten	Gesamt	2272	234	183	55	0,045
	Nie geraucht	1045 (46,0%)	126 (53,6%)	87 (47,5%)	24 (43,6%)	
	Früher geraucht	886 (39,0%)	79 (33,8%)	57 (31,1%)	23 (41,8%)	
	Rauche zur Zeit	341 (15,0%)	29 (12,4%)	39 (21,3%)	8 (14,5%)	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Alkohol- konsum	Gesamt	2275	235	183	55	0,987
	Kein Alkohol- konsum	493 (21,7%)	48 (20,4%)	36 (19,7%)	10 (18,2%)	
	Gelegentlicher Alkohol- konsum	1098 (48,3%)	116 (49,4%)	90 (49,2%)	27 (49,1%)	
	Regelmäßiger Alkohol- konsum	684 (30,1%)	71 (30,2%)	57 (31,1%)	18 (32,7%)	
Medikamente	Gesamt	2280	236	182	55	0,014
	Keine Einnahme v. Medikamenten	517 (22,7%)	51 (21,6%)	25 (13,7%)	7 (12,7%)	
	Einnahme von Medikamenten	1763 (77,3%)	185 (78,4%)	157 (86,3%)	48 (87,3%)	
Arztbesuche	Gesamt	2277	236	183	55	0,016
	Keine Arztbesuche	809 (35,5%)	72 (30,5%)	47 (25,7%)	15 (27,3%)	
	Arztbesuche	1468 (64,5%)	164 (69,5%)	136 (74,3%)	40 (72,7%)	
Arbeits- unfähigkeit	Gesamt	2278	236	183	55	0,012
	Keine Arbeits- unfähigkeit	2188 (96,0%)	228 (96,6%)	168 (91,8%)	50 (90,9%)	
	Arbeits- unfähigkeit	90 (4,0%)	8 (3,4%)	15 (8,2%)	5 (9,1%)	
Kranken- haus- aufenthalt	Gesamt	2279	236	183	55	0,244
	Kein Krankenhaus- aufenthalt	2253 (98,9%)	232 (98,3%)	179 (97,8%)	53 (96,4%)	
	Krankenhaus- aufenthalt	26 (1,1%)	4 (1,7%)	4 (2,2%)	2 (3,6%)	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Operationen	Gesamt	2278	236	182	55	0,247
	Keine Operationen	2264 (99,4%)	236 (100,0 %)	182 (100,0 %)	54 (98,2%)	
	Operationen	14 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	

Tabelle 10: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Laryngitis/ Pharyngitis

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien konnten nicht erwiesen werden. Es zeigte sich lediglich ein Trend bei den Variablen Alter, LA-Klassifikation, Rauchverhalten, Medikamenteneinnahme, Arztbesuche und Arbeitsunfähigkeit:

So waren die Patienten mit ausgeheilter EED Laryngitis/ Pharyngitis etwa 2 Jahre älter als die der anderen Kategorien. Patienten mit persistierenden Beschwerden beim FUP5 hatten häufiger eine ERD (47,4% gegenüber 31,8% - 38,3%), hier vor allem Grad A/B der LA-Klassifikation (45,6% gegenüber 29,5% - 35,6%). Im Rauchverhalten kam es zu folgendem Bild: geheilte Patienten berichteten, früher nie geraucht zu haben (53,6% gegenüber 43,6% - 47,5%), Patienten mit persistierenden Symptomen hatten früher geraucht (41,8% gegenüber 31,1% - 39,0%) und Patienten mit einer Neuerkrankung waren zum Erhebungszeitpunkt Raucher (21,3% gegenüber 12,4% - 15,0%). Auch nahmen die Patienten mit Symptomen häufiger Medikamente ein (86,3%-87,3% gegenüber 77,3% - 78,4%), konsultierten öfter einen Arzt (72,7% - 74,3% gegenüber 64,5% - 69,5%) und waren öfter arbeitsunfähig (8,2% - 9,1% gegenüber 3,4% - 4%).

5.2.4 Nicht-kardialer Brustschmerz

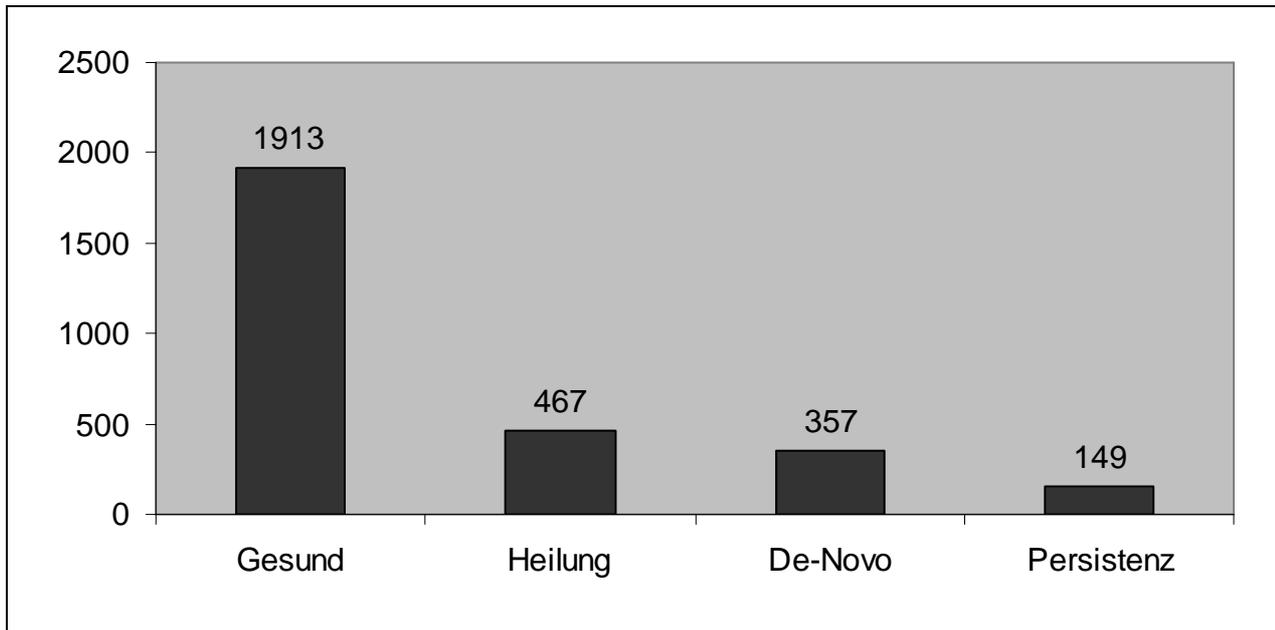


Abbildung 11: Verlauf der EED – nicht-kardialer Brustschmerz

Von den Patienten, die am FUP5 teilgenommen haben, hatten 1913 (66,3%) zu keinem Zeitpunkt das extraösophageale Symptom des nicht-kardialen Brustschmerzes. 467 (16,2%) wurden während der Beobachtungszeit geheilt. 357 Patienten (12,4%) berichteten von neu aufgetretenen Symptomen und bei 149 Patienten (5,2%) persistierten die Symptome.

Nicht-kardialer Brustschmerz						
Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	1913	467	357	149	0,210
	Männlich	1046 (54,7%)	261 (55,9%)	181 (50,7%)	72 (48,3%)	
	Weiblich	867 (45,3%)	206 (44,1%)	176 (49,3%)	77 (51,7%)	
Alter	Gesamt (n)	1913	467	357	149	0,355
	MW ± SA	54,84 ±	55,73 ±	54,6 ±	56,03 ±	
	(Jahre)	12,6	12,38	12,64	12,4	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
BMI	Gesamt (n)	1819	441	341	140	0,519
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,62 ± 4,59	27,77 ± 4,86	28,0 ± 4,92	27,54 ± 3,93	
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	1913	467	357	149	0,265
	MW ± SA (Jahre)	6,26 ± 8,3	5,55 ± 7,39	6,2 ± 7,74	5,5 ± 5,87	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD/ERD	Gesamt	1796	438	342	143	<0,001
	NERD	1259 (70,1%)	282 (64,4%)	202 (59,1%)	87 (60,8%)	
	ERD	537 (29,9%)	156 (35,6%)	140 (40,9%)	56 (39,2%)	
LA- Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	1796	438	342	143	0,001
	NERD	1259 (70,1%)	282 (64,4%)	202 (59,1%)	87 (60,8%)	
	LA Grad A/B	502 (28,0%)	143 (32,6%)	130 (38,0%)	50 (35,0%)	
	LA Grad C/D	35 (1,9%)	13 (3,0%)	10 (2,9%)	6 (4,2%)	
Rauch- verhalten	Gesamt	1822	442	341	140	0,027
	Nie geraucht	854 (46,9%)	195 (44,1%)	178 (52,2%)	55 (39,3%)	
	Früher geraucht	700 (38,4%)	183 (41,4%)	107 (31,4%)	55 (39,3%)	
	Rauche zur Zeit	268 (14,7%)	64 (14,5%)	56 (16,4%)	30 (21,4%)	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Alkohol- konsum	Gesamt	1825	443	341	140	0,071
	Kein Alkohol- konsum	367 (20,1%)	100 (22,6%)	80 (23,5%)	41 (29,3%)	
	Gelegentlicher Alkohol- konsum	879 (48,2%)	220 (49,7%)	166 (48,7%)	66 (47,1%)	
	Regelmäßiger Alkohol- konsum	579 (31,7%)	123 (27,8%)	95 (27,9%)	33 (23,6%)	
Medikamente	Gesamt	1830	444	340	140	<0,001
	Keine Einnahme v. Medikamenten	431 (23,6%)	103 (23,2%)	54 (15,9%)	13 (9,3%)	
	Einnahme von Medikamenten	1339 (76,4%)	341 (76,8%)	286 (84,1%)	127 (90,7%)	
Arztbesuche	Gesamt	1828	443	341	140	<0,001
	Keine Arztbesuche	667 (36,5%)	159 (35,9%)	87 (25,5%)	31 (22,1%)	
	Arztbesuche	1161 (63,5%)	284 (64,1%)	254 (74,5%)	109 (77,9%)	
Arbeits- unfähigkeit	Gesamt	1829	443	341	140	<0,001
	Keine Arbeits- unfähigkeit	1775 (97,0%)	425 (95,9%)	309 (90,6%)	126 (90,0%)	
	Arbeits- unfähigkeit	54 (3,0%)	18 (4,1%)	32 (9,4%)	14 (10,0%)	
Kranken- haus- aufenthalt	Gesamt	1830	443	341	140	0,098
	Kein Krankenhaus- aufenthalt	1810 (98,9%)	437 (98,6%)	336 (98,5%)	135 (96,4%)	
	Krankenhaus- aufenthalt	20 (1,1%)	6 (1,4%)	5 (1,5%)	5 (3,6%)	

Variablen		Gesund	Heilung	De- Novo	Persistenz	Signifikanz
Operationen	Gesamt	1830	442	340	140	0,479
	Keine Operationen	1820 (99,5%)	440 (99,5%)	339 (99,7%)	138 (98,6%)	
	Operationen	10 (5,0%)	2 (5,0%)	1 (3,0%)	2 (1,4%)	

Tabelle 11: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Nicht-kardialer Brustschmerz

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien gab es bei den Variablen LA-Klassifikation, Medikamenteneinnahme, Arztbesuche und Arbeitsunfähigkeit:

Patienten mit Beschwerden zum FUP5 (also entweder De-Novo-Erkrankungen oder persistierende Beschwerden) hatten häufiger eine ERD (39,2% - 40,9% gegenüber 29,9% - 35,6% mit NERD), hier vor allem Grad A/B der LA-Klassifikation (35,0% - 38,0% gegenüber 28,0% - 32,6%). Persistierende Erkrankungen waren sogar in der Klasse Grad C/D der LA-Klassifikation am häufigsten vertreten (4,2%). Auch nahmen die Patienten mit Symptomen häufiger Medikamente ein (84,1%-90,7% gegenüber 76,4% - 76,8%), konsultierten öfter einen Arzt (74,5% - 77,9% gegenüber 63,5% - 64,1%) und waren öfter arbeitsunfähig (9,4% - 10,0% gegenüber 3,0% - 4,1%). Beim Rauchverhalten zeigte sich ein unterschiedlicher Trend zwischen den Kategorien: De-Novo-Erkrankungen traten am häufigsten bei Nichtrauchern auf (52,2% gegenüber 39,9% - 46,9%), Patienten, die über eine Heilung der EED berichtet hatten, gaben an früher geraucht zu haben (41,4% gegenüber 31,4% - 39,3%) und Patienten mit einer persistierenden Erkrankung zum Zeitpunkt der Befragung Raucher (21,4% gegenüber 14,5% - 16,4%).

5.3 2. Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED

Aufgrund der auffälligen Parallelen zwischen den Kategorien „Gesund/ Heilung“ und „De-Novo/ Persistenz“ wurden diese zusammengefasst zu zwei Kategorien: keine Symptome beim FUP5 bzw. Symptome beim FUP5. Mit den so entstandenen zwei Kategorien wurden die oben durchgeführten Rechenoperationen nochmals wiederholt und anschließend eine multivariate Analyse durchgeführt.

5.3.1 Chronischer Husten

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2520	368	0,065
	Männlich	1378 (54,7%)	182 (49,5%)	
	Weiblich	1142 (45,3%)	186 (50,5%)	
Alter	Gesamt (n)	2517	368	<0,001
	MW ± SA (Jahre)	54,67 ± 12,65	57,46 ± 11,67	
BMI	Gesamt (n)	2387	353	0,785
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,7 ± 4,74	27,63 ± 3,99	
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2517	368	0,299
	MW ± SA (Jahre)	6,04 ± 8,13	6,51 ± 6,94	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
LA-Klassifikation: Einteilung ERD/NERD	Gesamt	2369	353	<0,001
	NERD	1634 (69,0%)	199 (56,4%)	
	ERD	735 (31,0%)	154 (43,6%)	
LA-Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2369	353	<0,001
	NERD	1634 (69,0%)	199 (56,4%)	
	LA Grad A/B	683 (28,8%)	142 (40,2%)	
	LA Grad C/D	52 (2,2%)	12 (3,4%)	
Rauchverhalten	Gesamt	2394	353	0,007
	Nie geraucht	1124 (47,0%)	159 (45,0%)	
	Früher geraucht	926 (38,7%)	121 (34,3%)	
	Rauche zur Zeit	344 (14,4%)	73 (20,7%)	
Alkoholkonsum	Gesamt	2398	353	0,601
	Kein Alkoholkonsum	507 (21,1%)	80 (22,7%)	
	Gelegentlich Alkoholkonsum	1159 (48,3%)	174 (49,3%)	
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	732 (30,5%)	99 (28,0%)	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Medikamente	Gesamt	2404	352	0,001
	Keine Einnahme von Medikamenten	548 (22,8%)	52 (14,8%)	
	Einnahme von Medikamenten	1856 (77,2%)	300 (85,2%)	
Arztbesuche	Gesamt	2401	353	0,003
	Keine Arztbesuche	847 (35,3%)	96 (27,2%)	
	Arztbesuche	1554 (64,7%)	257 (72,8%)	
Arbeitsunfähigkeit	Gesamt	2402	353	<0,001
	Keine Arbeitsunfähigkeit	2323 (96,7%)	314 (89,0%)	
	Arbeitsunfähigkeit	79 (3,3%)	39 (11,0%)	
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamt	2403	353	0,019
	Kein Krankenhausaufenthalt	2377 (98,9%)	343 (97,2%)	
	Krankenhausaufenthalt	26 (1,1%)	10 (2,8%)	
OP	Gesamt	2402	352	1,0
	Keine Operation	2389 (99,5%)	350 (99,4%)	
	Operation	13 (0,5%)	2 (0,6%)	

Tabelle 12: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Chronischer Husten

Wie schon in der vorangegangenen Analyse der EED „chronischer Husten“ mit vier Kategorien bestätigten sich nun auch in der Analyse mit nur zwei Kategorien die signifikanten Unterschiede zwischen „Keine Symptome“ und „Symptome“ bei folgenden Testvariablen: Alter, LA-Klassifikation, Medikamenteneinnahme, Arztbesuch und Arbeitsunfähigkeit. Signifikant zeigten sich nun auch die Testvariable Rauchverhalten. So wurde erkennbar, dass Raucher (zum Zeitpunkt der Erhebung) signifikant häufiger über Symptome klagten als Nichtraucher (20,7% gegenüber 14,4%).

5.3.2 Luftnot/ Asthma

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2263	225	< 0,001
	Männlich	1467 (55,1%)	93 (41,3%)	
	Weiblich	1196 (44,9%)	132 (58,7%)	
Alter	Gesamt (n)	2660	225	0,001
	MW ± SA (Jahre)	54,81 ± 12,65	57,43 ± 11,17	
BMI	Gesamt (n)	2527	213	0,003
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,6 ± 4,54	28,79 ± 5,7	
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2660	225	0,084
	MW ± SA (Jahre)	6,03 ± 7,98	6,99 ± 8,03	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
LA-Klassifikation: Einteilung ERD/NERD	Gesamt	2506	216	0,034
	NERD	1702 (67,9%)	131 (60,6%)	
	ERD	804 (32,1%)	85 (39,4%)	
LA-Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2506	216	0,055
	NERD	1702 (67,9%)	131 (60,6%)	
	LA Grad A/B	744 (29,7%)	81 (37,5%)	
	LA Grad C/D	60 (2,4%)	4 (1,9%)	
Rauchverhalten	Gesamt	2533	214	0,101
	Nie geraucht	1192 (47,1%)	91 (42,5%)	
	Früher geraucht	967 (38,2%)	80 (37,4%)	
	Rauche zur Zeit	374 (14,8%)	43 (20,1%)	
Alkoholkonsum	Gesamt	2537	214	0,03
	Kein Alkoholkonsum	533 (21,0%)	54 (25,2%)	
	Gelegentlich Alkoholkonsum	1221 (48,1%)	112 (52,3%)	
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	783 (30,9%)	48 (22,4%)	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Medikamente	Gesamt	2542	214	0,001
	Keine Einnahme von Medikamenten	573 (22,5%)	27 (12,6%)	
	Einnahme von Medikamenten	1969 (77,5%)	187 (87,4%)	
Arztbesuche	Gesamt	2540	214	<0,001
	Keine Arztbesuche	895 (35,2%)	48 (22,4%)	
	Arztbesuche	1645 (64,8%)	166 (77,6%)	
Arbeitsunfähigkeit	Gesamt	2541	214	0,022
	Keine Arbeitsunfähigkeit	2439 (96,0%)	198 (92,5%)	
	Arbeitsunfähigkeit	102 (4,0%)	16 (7,5%)	
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamt	2542	214	0,522
	Kein Krankenhausaufenthalt	2507 (98,6%)	213 (99,5%)	
	Krankenhausaufenthalt	35 (1,4%)	1 (0,5%)	
OP	Gesamt	2540	214	0,624
	Keine Operation	2525 (99,4%)	214 (100%)	
	Operation	15 (0,6%)	0 (0,0%)	

Tabelle 13: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Luftnot/ Asthma

Auch bei der Analyse der EED „Luftnot/ Asthma“ mit nur zwei Kategorien gab es übereinstimmende Signifikanzen im Vergleich mit der Analyse mit vier Kategorien. Die Übereinstimmungen waren bei den Variablen Geschlecht, BMI, Medikamente und Arztbesuche. Bei der Variablen Rauchverhalten konnten keine signifikanten Unterschiede im FUP5 festgestellt werden. Signifikanzen zeigten sich nun zusätzlich auch bei der Variable Alter: Patienten, die über Beschwerden klagten waren 2,62 Jahre älter als Patienten ohne Beschwerden (54,81 gegenüber 57,43). Hinzu kam ein Trend bei den Variablen LA-Klassifikation, im Alkoholkonsum und bei der Arbeitsunfähigkeit signifikante Unterschiede. So fiel auf, dass Patienten mit Luftnot/ Asthma häufiger eine ERD hatten als Patienten, die nicht über Symptome berichteten (39,4% gegenüber 32,1%). Beim Alkoholkonsum stellte sich folgendes Bild dar: Patienten mit der EED gaben gegenüber den Patienten ohne EED häufiger an, gar keinen Alkohol (25,2% gegenüber 21,0%), bzw. nur gelegentlich Alkohol zu trinken (52,3% gegenüber 48,1%). Patienten ohne EED tranken gegenüber Patienten mit EED jedoch häufiger regelmäßig Alkohol (30,9% gegenüber 22,4%). Eine Arbeitsunfähigkeit bestand häufiger bei Patienten mit EED (7,5% gegenüber 4,0%).

5.3.3 Laryngitis/ Pharyngitis

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2635	253	0,099
	Männlich	1436 (54,5%)	124 (49,0%)	
	Weiblich	1199 (45,5%)	129 (51,0%)	
Alter	Gesamt (n)	2632	253	0,662
	MW ± SA (Jahre)	54,99 ± 12,62	55,35 ± 11,91	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
BMI	Gesamt (n)	2505	235	0,331
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,71 ± 4,64	27,41 ± 4,75	
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2632	253	0,695
	MW ± SA (Jahre)	6,08 ± 8,01	6,29 ± 7,77	
LA-Klassifikation: Einteilung ERD/NERD	Gesamt	2477	245	0,008
	NERD	1687 (68,1%)	146 (59,6%)	
	ERD	790 (31,9%)	99 (40,4%)	
LA-Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2477	245	0,022
	NERD	1687 (68,1%)	146 (59,6%)	
	LA Grad A/B	732 (29,6%)	93 (38,0%)	
	LA Grad C/D	58 (2,3%)	6 (2,4%)	
Rauchverhalten	Gesamt	2509	238	0,083
	Nie geraucht	1172 (46,7%)	111 (46,6%)	
	Früher geraucht	967 (38,5%)	80 (33,6%)	
	Rauche zur Zeit	370 (14,7%)	47 (19,7%)	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Alkoholkonsum	Gesamt	2513	238	0,716
	Kein Alkoholkonsum	541 (21,5%)	46 (19,3%)	
	Gelegentlich Alkoholkonsum	1216 (48,4%)	117 (49,2%)	
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	756 (30,1%)	75 (31,5%)	
Medikamente	Gesamt	2519	237	0,001
	Keine Einnahme von Medikamenten	568 (22,5%)	32 (13,5%)	
	Einnahme von Medikamenten	1951 (77,5%)	205 (86,5%)	
Arztbesuche	Gesamt	2516	238	0,005
	Keine Arztbesuche	881 (35,0%)	62 (26,1%)	
	Arztbesuche	1635 (65,0%)	176 (73,9%)	
Arbeitsunfähigkeit	Gesamt	2517	238	0,004
	Keine Arbeitsunfähigkeit	2419 (96,1%)	218 (91,6%)	
	Arbeitsunfähigkeit	98 (3,9%)	20 (8,4%)	
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamt	2518	238	0,122
	Kein Krankenhausaufenthalt	2488 (98,8%)	232 (97,5%)	
	Krankenhausaufenthalt	30 (1,2%)	6 (2,5%)	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
OP	Gesamt	2517	237	1,0
	Keine Operation	2503 (99,4%)	236 (99,6%)	
	Operation	14 (0,6%)	1 (0,4%)	

Tabelle 14: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Laryngitis/ Pharyngitis

Bei der EED „Laryngitis/ Pharyngitis“ zeigten sich neue Signifikanzen in folgenden Kategorien: LA-Klassifikation, Medikamente, Arztbesuche und Arbeitsunfähigkeit.

Patienten ohne Beschwerden hatten häufiger ein NERD (68,1% gegenüber 59,6%), nahmen seltener Medikamente ein (77,5% gegenüber 86,5%), gingen seltener zum Arzt (65,0% gegenüber 73,9%) und waren seltener krank geschrieben (3,9% gegenüber 8,4%) als Patienten mit Beschwerden.

5.3.4 Nicht-kardialer Brustschmerz

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Geschlecht	Gesamt	2382	507	0,044
	Männlich	1308 (54,9%)	253 (49,9%)	
	Weiblich	1074 (45,1%)	254 (50,1%)	
Alter	Gesamt (n)	2380	506	0,992
	MW ± SA (Jahre)	55,01 ± 12,56	55,02 ± 12,57	
BMI	Gesamt (n)	2269	482	0,35
	MW ± SA (kg/cm ²)	27,65 ± 4,65	27,87 ± 4,66	
Dauer der Erkrankung	Gesamt (n)	2380	506	0,734
	MW ± SA (Jahre)	6,12 ± 8,13	5,99 ± 7,24	
LA-Klassifikation: Einteilung ERD/NERD	Gesamt	2236	486	<0,001
	NERD	1543 (69,0%)	290 (59,7%)	
	ERD	693 (31,0%)	196 (40,3%)	
LA-Klassifikation: Einteilung NERD, LA A/B, LA C/D	Gesamt	2236	486	<0,001
	NERD	1543 (69,0%)	290 (59,7%)	
	LA Grad A/B	645 (28,8%)	180 (37,0%)	
	LA Grad C/D	48 (2,1%)	16 (3,3%)	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Rauchverhalten	Gesamt	2266	482	0,045
	Nie geraucht	1049 (46,3%)	234 (48,5%)	
	Früher geraucht	885 (39,1%)	162 (33,6%)	
	Rauche zur Zeit	332 (14,7%)	86 (17,8%)	
Alkoholkonsum	Gesamt	2270	482	0,041
	Kein Alkoholkonsum	467 (20,6%)	121 (25,1%)	
	Gelegentlich Alkoholkonsum	1100 (48,5%)	233 (48,3%)	
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	703 (31,0%)	128 (26,6%)	
Medikamente	Gesamt	2276	481	<0,001
	Keine Einnahme von Medikamenten	534 (23,5%)	67 (13,9%)	
	Einnahme von Medikamenten	1742 (76,5%)	414 (86,1%)	
Arztbesuche	Gesamt	2273	482	<0,001
	Keine Arztbesuche	826 (36,3%)	118 (24,5%)	
	Arztbesuche	1447 (63,7%)	364 (75,5%)	
Arbeitsunfähigkeit	Gesamt	2274	482	<0,001
	Keine Arbeitsunfähigkeit	2202 (96,8%)	436 (90,5%)	
	Arbeitsunfähigkeit	72 (3,2%)	46 (9,5%)	

Variablen		Keine Symptome	Symptome	Signifikanz
Krankenhaus- aufenthalt	Gesamt	2275	482	0,119
	Kein Krankenhausaufenthalt	2249 (98,9%)	472 (97,9%)	
	Krankenhausaufenthalt	26 (1,1%)	10 (2,1%)	
OP	Gesamt	2274	481	0,735
	Keine Operation	2262 (99,5%)	478 (99,4%)	
	Operation	12 (0,5%)	3 (0,6%)	

Tabelle 15: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – nicht-kardialer Brustschmerz

Betrachtet man nun noch die zwei Analysen der EED nicht-kardialer Brustschmerz, so gibt es Übereinstimmung bezüglich der Signifikanz bei den Variablen LA-Klassifikation, Medikamente, Arztbesuche, Arbeitsunfähigkeit.

5.4 Zusammenhang zwischen Risikofaktoren/ Folgen der EED

5.4.1 Chronischer Husten

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht: weiblich	0,164	1,205	0,927	1,567
Alter -kontinuierliche Variable	<0,001	1,026	1,015	1,037
BMI -kontinuierliche Variable	0,820	0,997	0,971	1,023
Dauer der Erkrankung -kontinuierliche Variable	0,968	1,0	0,985	1,014
LA-Klassifikation ERD	0,181	1,619	0,800	3,277
LA-Klassifikation NERD LA-Grad A/B	0,763	1 (Ref.) 1,116	0,547	2,278
Rauchen Nie geraucht Früher geraucht Rauche zur Zeit	 0,890 <0,001	1 (Ref.) 0,980 1,960	 0,740 1,390	 1,298 2,765
Alkohol Kein Alkoholkonsum Gelegentlicher Alkoholkonsum Regelmäßiger Alkoholkonsum	 0,580 0,953	1 (Ref.) 1,091 1,011	 0,802 0,708	 1,484 1,443

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Medikamenteneinnahme	0,137	1,357	0,907	2,031
Arztbesuch	0,640	1,081	0,781	1,496
Arbeitsunfähigkeit	<0,001	2,932	1,887	4,555
Krankenhausaufenthalt	0,030	3,097	1,117	8,584
Operation	0,215	0,301	0,045	2,007

Tabelle 16: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – Chronischer Husten

Die multivariate Analyse der EED „chronischer Husten“ ergab Signifikanzen für die Variablen Alter, Rauchen und Arbeitsunfähigkeit.

Das Alter der teilnehmenden Patienten wurde als kontinuierliche Variable berechnet. Pro Lebensjahr erhöht sich die Chance, an chronischem Husten zu erkranken, um 2,6% ($p < 0,0001$). Raucher können knapp doppelt so häufig an dieser EED erkranken ($OR=1,96$; $p < 0,0001$). Patienten mit GERD und der EED chronischer Husten sind dreimal häufiger arbeitsunfähig ($OR=2,932$; $p < 0,001$).

5.4.2 Luftnot/ Asthma

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht: weiblich	<0,001	1,796	1,296	2,490
Alter -kontinuierliche Variable	0,005	1,020	1,006	1,034
BMI -kontinuierliche Variable	0,001	1,046	1,018	1,075
Dauer der Erkrankung -kontinuierliche Variable	0,163	1,012	0,995	1,029
LA-Klassifikation ERD	0,951	1,033	0,363	2,945
LA-Klassifikation NERD	0,506	1 (Ref.)		
LA-Grad A/B	0,506	1,432	0,497	4,123
Rauchen				
Nie geraucht		1 (Ref.)		
Früher geraucht	0,057	1,396	0,990	1,970
Rauche zur Zeit	<0,001	2,322	1,512	3,565
Alkohol				
Kein Alkoholkonsum		1 (Ref.)		
Gelegentlicher Alkoholkonsum	0,542	1,121	0,777	1,616
Regelmäßiger Alkoholkonsum	0,460	0,844	0,537	1,325
Medikamenteneinnahme	0,288	1,351	0,775	2,354

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Arztbesuch	0,032	1,606	1,041	2,480
Arbeitsunfähigkeit	0,136	1,549	0,871	2,755
Krankenhausaufenthalt	0,407	0,417	0,053	3,294
Operation	0,999	0,0	0,0	-

Tabelle 17: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – Luftnot/ Asthma

Bei der multivariaten Analyse zeigten sich fünf signifikante Faktoren bei den Variablen Geschlecht, Alter, BMI und Rauchverhalten.

Das Risiko, an der EED „Luftnot/ Asthma“ zu erkranken, erhöht sich bei weiblichem Geschlecht um den Faktor 1,796 ($p < 0,001$). Beim Alter erhöht sich mit jedem Lebensjahr die Chance an Luftnot/ Asthma zu erkranken um 2% ($p = 0,005$). Beim BMI kommt es bei der Erhöhung um einen Punkt zu einer Zunahme des Risikos, an dieser EED zu erkranken, um 4,6% ($p < 0,001$). Handelt es sich bei den GERD-Patienten um Raucher, so kommt es etwa zweimal so oft zum gleichzeitigen Auftreten der EED „Luftnot/ Asthma“ ($OR = 2,322$; $p < 0,001$) gegenüber Nichtrauchern.

5.4.3 Laryngitis/ Pharyngitis

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht: weiblich	0,375	1,149	0,846	1,560
Alter -kontinuierliche Variable	0,595	1,003	0,991	1,016
BMI -kontinuierliche Variable	0,436	0,988	0,957	1,019
Dauer der Erkrankung -kontinuierliche Variable	0,834	1,002	0,985	1,019
LA-Klassifikation ERD	0,696	1,192	0,493	2,883
LA-Klassifikation NERD		1 (Ref.)		
LA-Grad A/B	0,592	1,277	0,523	3,119
Rauchen Nie geraucht		1 (Ref.)		
Früher geraucht	0,551	0,905	0,653	1,256
Rauche zur Zeit	0,096	1,402	0,942	2,088
Alkohol Kein Alkoholkonsum		1 (Ref.)		
Gelegentlicher Alkoholkonsum	0,396	1,177	0,808	1,714
Regelmäßiger Alkoholkonsum	0,318	1,240	0,813	1,893
Medikamenteneinnahme	0,054	1,612	0,992	2,619
Arztbesuch	0,690	1,080	0,740	1,575

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Arbeitsunfähigkeit	0,017	1,922	1,122	3,292
Krankenhausaufenthalt	0,085	2,601	0,877	7,713
Operation	0,310	0,301	0,029	3,066

Tabelle 18: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – Laryngitis/ Pharyngitis

Bei der EED „Laryngitis/ Pharyngitis“ gab es keine signifikanten Unterschiede in der multivariaten Analyse.

5.4.4 Nicht-kardialer Brustschmerz

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht: weiblich	0,730	1,041	0,829	1,307
Alter -kontinuierliche Variable	0,955	1,0	0,991	1,009
BMI -kontinuierliche Variable	0,702	1,004	0,982	1,027
Dauer der Erkrankung -kontinuierliche Variable	0,555	0,996	0,983	1,009
LA-Klassifikation ERD	0,176	1,546	0,823	2,905
LA-Klassifikation NERD		1 (Ref.)		
LA-Grad A/B	0,982	1,007	0,531	1,911
Rauchen Nie geraucht		1 (Ref.)		
Früher geraucht	0,377	0,898	0,706	1,141
Rauche zur Zeit	0,277	1,186	0,872	1,613
Alkohol Kein Alkoholkonsum		1 (Ref.)		
Gelegentlicher Alkoholkonsum	0,155	0,827	0,637	1,074
Regelmäßiger Alkoholkonsum	0,035	0,719	0,530	0,976
Medikamenteneinnahme	0,071	1,392	0,972	1,993

Variable	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Arztbesuch	0,024	1,4	1,046	1,873
Arbeitsunfähigkeit	<0,001	2,656	1,759	4,009
Krankenhausaufenthalt	0,618	1,298	0,466	3,621
Operation	0,790	0,799	0,152	4,190

Tabelle 19: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – nicht-kardialer Brustschmerz

Im Fall der EED „nicht-kardialer Brustschmerz“ gab es eine Signifikanz, und zwar bei den Testvariablen Arbeitsunfähigkeit.

An GERD erkrankte Patienten mit der EED „nicht-kardialer Brustschmerz“ sind häufiger arbeitsunfähig (OR 2,656; $p < 0,001$) als Patienten ohne diese EED.

6 Diskussion

Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit handelt es sich, wie schon aufgezeigt, um eine weitverbreitete Erkrankung mit vielfältigen Symptomen. Gerade in den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass auch die sogenannten atypischen oder extraösophagealen Symptome dieser Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. So kam es im Jahr 2006 in Montreal (44) zu einer neuen Definition der GERD, die die extraösophagealen Symptome klarer herausstellt, als es die Definition des Genval-Workshops bisher tat. Zu den bisher etablierten Assoziationen wie Husten, Laryngitis, Asthma und Zahnerosionen wurden neue hinzugefügt, z.B. Pharyngitis, Sinusitis, rezidivierende Otitis media und idiopathische Lungenfibrose. In der Montreal-Definition wurde das Symptom des nicht-kardialen Brustschmerzes den ösophagealen Symptomen zugerechnet. (s. Abbildung 12)

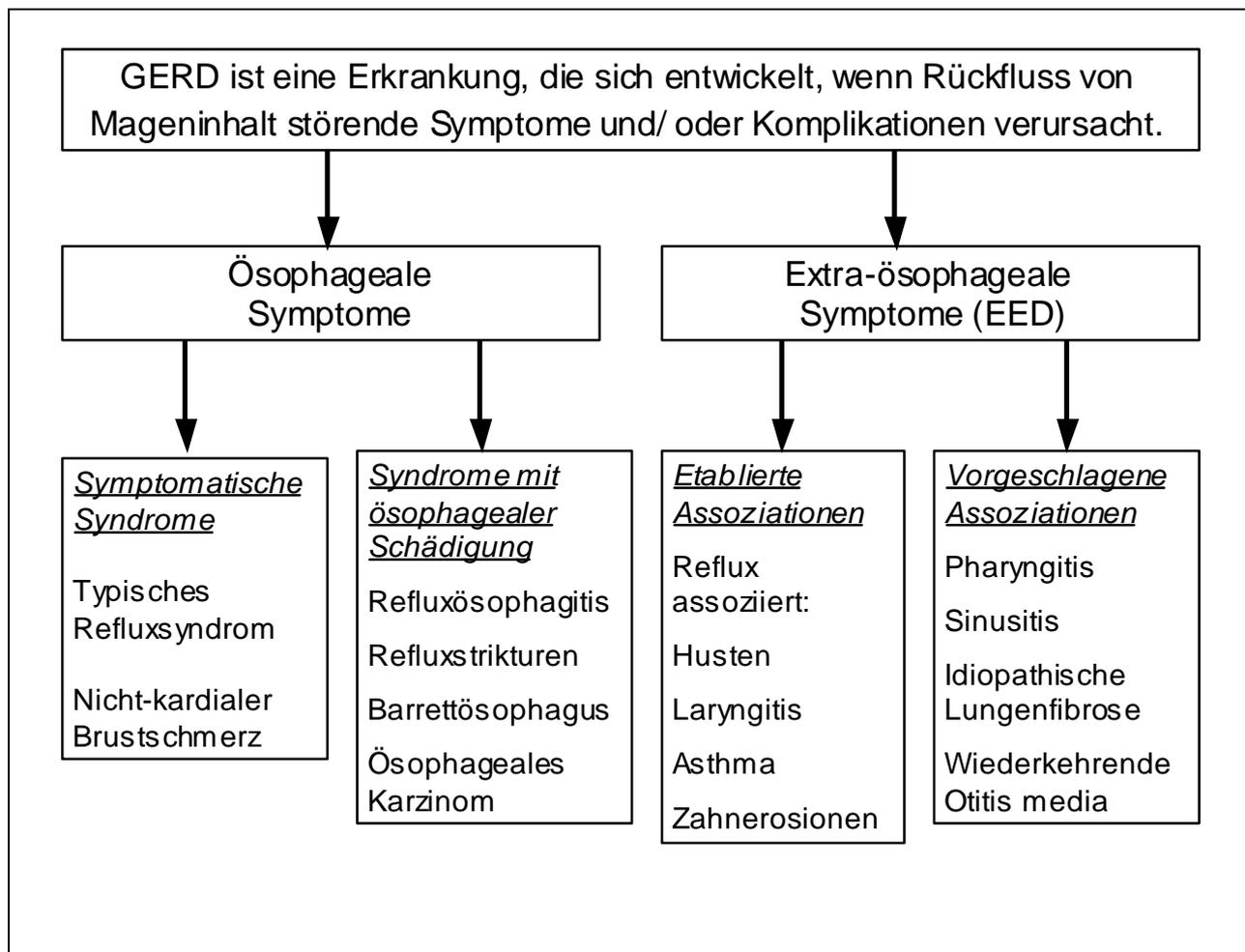


Abbildung 12: Montreal-Definition (44)

Die extraösophagealen Symptome sind bei der GERD weitverbreitet. Jaspersen (81) verwies auf Zahlen, die zeigen, dass bis zu 50% der untersuchten GERD-Patienten keine typischen ösophagealen Symptome (wie z.B. Säureregurgitation) zeigten, sondern extraösophageale (EED) wie Laryngitis, Heiserkeit, chronischer Husten, Asthma und nicht-kardialen Brustschmerz. Doch auch wenn diese extraösophagealen Symptome so weitverbreitet sind, ist es im praktischen Alltag sehr schwer, die Verbindung zwischen atypischen Symptomen und der eigentlichen Refluxerkrankung zu stellen, wenn die typischen Symptome fehlen (56). So erscheint es besonders wichtig, die extraösophageale Problematik etwas mehr ins Bewusstsein der klinisch tätigen Kollegen zu rücken, damit die Patienten möglichst schnell und richtig therapiert werden um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und Kosten durch Krankenhausaufenthalte und Untersuchungen et cetera zu senken. Vor diesem Hintergrund beschäftigte sich diese Arbeit mit der Entwicklung der EED im Verlauf von fünf Beobachtungsjahren sowie mit der Detektion von Risikofaktoren, die zur Entstehung von EED beitragen können und mit dem Aufzeigen von Auswirkungen, die die Erkrankung haben kann.

Zu Beginn der Studie im Jahr 2000 wurden 6215 Patienten eingeschlossen. Nach fünf Jahren Beobachtungszeit konnten lediglich 2889 Patienten untersucht und befragt werden. Das entspricht noch 46,5% der zu Beginn eingeschlossenen Patienten. Die genauen Ursachen, die für das Ausscheiden der Patienten verantwortlich waren, wurden nicht genauer erfragt. Eine genaue Analyse der demografischen Daten der Studienabbrecher ergab einige Unterschiede im Vergleich zu den noch verbliebenen Patienten. Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, hatten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung einen höheren GERD-Symptom-Score, rauchten weniger und tranken weniger Alkohol. Da diese Lifestyle-Faktoren vergesellschaftet sind mit einem höheren Risiko für GERD-Symptome, ist davon auszugehen, dass die Patienten, auf deren Daten diese Untersuchung basiert, eine ausgeprägtere Form der GERD zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung aufwiesen. Ansonsten sind die Populationsdaten beim Follow-up-5 mit denen zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung vergleichbar.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, wurde bei den Berechnungen eine neue Kohorte gebildet. Es wurden nur die Patienten betrachtet, die sowohl an der Baseline-Erhebung als auch am FUP5 teilgenommen haben. Betrachtet man nun die Entwicklung der EED, so fällt auf, dass es während des Beobachtungszeitraumes zu

einer Abnahme bei fast allen Erkrankungen kommt. Beim 5-Jahres-Follow-up klagten deutlich weniger Patienten über Husten, Laryngitis/ Pharyngitis und nicht-kardialen Brustschmerz. Nur beim Asthma kam es fast zu einer Verdopplung der Erkrankungszahlen. Die Ausheilung der EED ist am ehesten auf die parallele Verbesserung der zugrunde liegende Erkrankung GERD zurückzuführen, denn die entsprechenden Ergebnisse beim Follow-up-5 korrelieren gut mit den positiven Veränderungen beim Schweregrad der GERD. Bei Follow-up-5 waren deutlich weniger Patienten an einer ERD erkrankt als bei Einschluß. Ob die Ausheilung der ERD bzw. die Verbesserung der GERD spontan erfolgte, oder durch eine medikamentöse Therapie während des Beobachtungszeitraumes, wurde an anderer Stelle dieser Studie untersucht, ist jedoch nicht Teil dieser Arbeit. Den Patienten war es freigestellt sich einer Bedarfs- bzw. Dauermedikation in Absprache mit dem behandelnden Arzt zu unterziehen.

Im weiteren Verlauf sollen nun die untersuchten EED einzeln betrachtet werden.

6.1 Chronischer Husten

Auch in dieser Studie, in der mehr als 6000 Patienten untersucht wurden, wurde bei 810 Patienten (13,0%), die an GERD litten, die EED „chronischer Husten“ gefunden. Bereits Ing et al. (41;82) zeigten eine Beziehung zwischen diesen beiden Erkrankungen auf. Sie untersuchten in den Jahren 1991 bzw. 1992 zahlreiche Patienten, die seit zwei oder mehr Monaten an chronischen Husten unerklärter Ursache litten. Ihnen wurde eine gesunde Kontrollgruppe zugeordnet. Beide Gruppen wurden mittels 24-h-pH-Manometrie untersucht. Bei den Patienten mit chronischen Husten kam es während dieser Zeit zu öfteren und längeren Refluxepisoden, der pH-Wert lag längere Zeit unter 4, und auffällig oft fand sich auch das gleichzeitige Auftreten von Hustenattacken und Reflux.

Am Beginn der ProGERD-Studie stand eine Heilungsphase, bei der sich die Patienten einer individuellen Therapie mit PPI unterzogen. Als Grundlage für diese Vorgehensweise diente das Wissen, dass PPI die Symptome der GERD verbessern bzw. heilen kann. Dies gilt sowohl für die typischen als auch für die atypischen Symptome. Schon Waring et al. (83) untersuchten das medikamentöse Ansprechen von

typischen und atypischen Refluxsymptomen. Hierzu wurden Patienten evaluiert, welche sowohl die typischen Refluxsymptome als auch das extraösophageale Symptom des chronischen Hustens zeigten. Sie bekamen eine intensive Antirefluxtherapie. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Verbesserung bzw. Heilung sowohl der typischen als auch der atypischen Symptomatik.

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zeigte sich bei der EED „chronischer Husten“ eine Prävalenz von 13,0% (84), nach einem fünfjährigen Beobachtungszeitraum hatte sich die Prävalenz kaum verändert (12,7%). Diese Zahlen sind etwas niedriger als die Zahlen, die Li et al. (85) gefunden haben. In der im Jahr 2006 veröffentlichten Studie lag die Prävalenz der EED „chronischer Husten“ bei GERD-Patienten bei 21%. Bei Ours et al. (86) lag die Prävalenz mit 26% noch etwas höher. Harding et al. (87) fanden unterschiedliche Prävalenzen; je nach betrachteter Population lag die Prävalenz von chronischem Husten bei GERD-Patienten bei 10% - 40%.

Das Auftreten des extraösophagealen Symptoms chronischer Husten findet sich regelhaft in zahlreichen Studien. Die oben beschriebenen Literaturstellen geben einen kleinen Einblick in die bisherige Forschung, die sich mit der GERD und dem chronischen Husten als EED beschäftigt. In der Literatur gibt es bisher jedoch noch keine Verlaufsbeschreibung der EED bei GERD. Diese Betrachtung ist nun explizites Ziel dieser Untersuchung:

Es konnte gezeigt werden, dass sich der chronische Husten über den Beobachtungszeitraum gebessert hat. Betrachtet man die Entwicklung genauer, so fällt auf, dass viele Patienten geheilt werden konnten (275 Patienten = 9,5%). Bei 258 Patienten kam es jedoch zu einer De-Novo-Erkrankung. Das entspricht etwa 8,9% der Gesamtpatientenzahl zum Zeitpunkt des Follow-up-5. Bei 110 Patienten persistierte die Erkrankung (3,8%). Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen jedoch keine Analyse der ursächlichen Faktoren zu, die zu einer Heilung bzw. zu einem Neuauftreten der EED geführt haben könnten. In jedem Fall kann aber festgehalten werden, dass ein Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass auch die EED bei GERD keine kategorielle Erkrankung ist. Das bedeutet, dass es im Auftreten der EED keine Konsistenz gibt. Patienten, die zur Baseline-Erhebung an einer EED erkrankt waren, müssen an dieser nicht auch zwangsläufig zum Zeitpunkt des FUP5 erkrankt sein. Sowohl Heilungen, als auch Neuerkrankungen, ebenso wie Persistenz oder Gesundheit, über den Beobachtungszeitraum sind möglich. Dies passt auch sehr gut zu den Beobachtungen,

die Labenz et al. (88) bezüglich des GERD-Schweregrades gemacht haben. Sie stellten fest, dass es über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zu einer Veränderung beim Schweregrad der GERD gekommen war und zwar gab es sowohl Progression als auch Regression.

Um die Gruppen zum Zeitpunkt des Follow-up-5 hinsichtlich der Risikofaktoren besser vergleichen zu können, wurden sie zusammengefasst. Hierbei wurde das Kriterium „Auftreten der EED“ zur Einteilung benutzt. Es ergaben sich in zwei Kategorien signifikante Unterschiede. So spielt ein höheres Alter eine wichtige Rolle beim Auftreten der EED chronischer Husten (57,46 Jahre vs. 54,67 Jahre, $p < 0,001$, OR 1,026).

Auch das Rauchen ist ein wichtiger und bereits bekannter Faktor. Raucher litten signifikant häufiger an der EED (20,7% vs. 14,4%, $p < 0,001$, OR 1,96). Jaspersen et al. (89) zeigten hingegen bereits beim Zwei-Jahres-Follow-up der ProGERD-Studie, dass Rauchen nicht zum Risikofaktor für das Persistieren der Erkrankung gehört. Es wäre an dieser Stelle zu diskutieren, ob es sich bei dem hier gefundenen Ergebnis um Summationseffekte handelt, die vor allem auf den Daten der De-Novo-Erkrankungen basieren. In zahlreichen Studien in denen sowohl der Faktor Alter als auch das Rauchenverhalten als Risikofaktoren für die GERD und die damit assoziierte EED „chronischer Husten“ benannt werden (5;24;26;90). Ob diese Risikofaktoren jedoch auch für eine Persistenz der EED verantwortlich sind, konnte nicht abschließend geklärt werden.

Zu den sekundären Folgen der EED „Chronischer Husten“ kann die hier vorliegende Studie folgende Aussagen machen: Bei den Patienten mit chronischem Husten kam es signifikant häufiger zu Arbeitsunfähigkeiten (11,0% vs. 3,3%, $p < 0,001$, OR 2,932). Bereits Rey (74) und Joish (76) beschrieben einen Zusammenhang zwischen der GERD und Arbeitsunfähigkeit. Rey (74) befragte 2500 Spanier und stellte fest, dass die GERD für 201 Tage Arbeitsunfähigkeit/ 1000 Arbeitnehmer mit GERD/ Jahr verantwortlich ist. Joish (76) untersuchte unter anderem die durch GERD entstandenen Krankheitskosten in den USA und stellte fest, dass die GERD zu 3,4 Tagen Arbeitsunfähigkeit/ Arbeiter mit GERD/ Jahr führt. Allerdings beziehen sich diese Studien nur auf den Zusammenhang zwischen GERD und Arbeitsunfähigkeit. Es kann jedoch angenommen werden, dass sich die Arbeitsunfähigkeit nicht nur mit der EED „Chronischer Husten“ begründen lässt, sondern vielmehr mit der Grunderkrankung GERD.

6.2 Luftnot/ Asthma

Die EED „Luftnot/ Asthma“ zeigte in dieser Studie eine Prävalenz von 7,8%. Dies lässt sich gut mit den Zahlen vergleichen, die Autoren wie El-Serag (91), Gislason (92) oder Locke (93) ermittelt haben. Bei Jaspersen (84) und Li (85) fielen die Zahlen mit 4,8% und 3% hingegen etwas geringer aus. Über die pathophysiologischen Mechanismen und den Zusammenhang zwischen Asthma und GERD berichteten bereits El-Serag et al. (91). So konnte im Veteranenregister der USA im Zeitraum von 1981-1994 gezeigt werden, dass Asthma in typischer Weise recht häufig mit einer GERD assoziiert ist. Field (94) konnte feststellen, dass Patienten mit GERD und Asthma durch eine Antirefluxtherapie ein deutliches Benefit hatten. So kam es bei 69% der Patienten zu einer Besserung der asthmatischen Beschwerden, 62% konnte ihre bisherige Asthmamedikation reduzieren. Doch auch auf diesem Gebiet fehlen wieder die Daten, die den Verlauf der EED „Asthma“ über einen längeren Zeitraum betrachten:

Über die fünfjährige Beobachtungszeit dieser Studie konnte festgestellt werden, dass auch hier in einigen Fällen wieder eine Heilung der EED Asthma auftrat (76 Patienten = 2,6%). Diese fiel jedoch prozentual deutlich geringer aus als bei den anderen untersuchten EED. Bei 5,9% der Patienten (170) kam es zu Neuerkrankungen und bei 1,9% der Patienten (n=55) persistierten die Beschwerden.

Betrachtet man die Risikofaktoren, die zum Auftreten von Asthma bei GERD führen können, so werden durch diese Arbeit die wesentlichen Ergebnisse bisheriger Studien bestätigt: Weibliches Geschlecht (58,7% mit EED vs. 44,9% ohne EED, $p < 0,001$, OR 1,796), hohes Alter (57,43 Jahre vs. 54,81 Jahre, $p = 0,005$, OR 1,02), Übergewicht mit einem BMI > 25 (durchschnittlicher BMI 28,79 vs. 27,6, $p = 0,001$, OR 1,046) und das Rauchverhalten (20,1% vs. 14,8%, $p < 0,001$, OR 2,322) wurden als Risikofaktoren für das Auftreten von Asthma identifiziert.

6.3 Laryngitis/ Pharyngitis

Auch die Laryngitis spielt als EED eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Behandlung der GERD. Die Prävalenz dieser EED belief sich in dieser Studie auf 8,8%. Jaspersen (84) beschrieb zu Beginn dieser Studie eine Prävalenz von 10,4%. Im

Rahmen einer anderen Studie aus dem Jahr 1996 stellte er jedoch eine wesentlich höhere Prävalenz von 28,4% fest (95).

Ormseth (96) prägte in diesem Zusammenhang den Begriff der Refluxlaryngitis als gleichzeitiges Auftreten von GERD und Laryngitis. Als Pathomechanismus für die Verletzungsmechanismen des Larynx beschrieb er den direkten Kontakt von Magensäure und Pepsin mit der Schleimhaut des Larynx. Die Diagnose der GERD bereitet jedoch einige Schwierigkeiten, wenn sich der Patient, der eine chronische Laryngitis als einziges Symptom aufweist, an seinen Hals-Nasen-Ohren-Arzt wendet. Deshalb sollte man die Assoziation von beiden Erkrankungen nicht aus den Augen verlieren. Shaker (97) konnte zeigen, dass Patienten mit GERD und posteriorer Laryngitis im proximalen Ösophagus deutlich mehr Reflux haben, die Episoden länger andauern und die Säurebelastung größer ist. Jaspersen (95) und Kamel (98) konnten belegen, dass eine Therapie mit PPI sowohl die Laryngitisbeschwerden als auch das laryngoskopische Bild der Entzündung deutlich bessert. Vaezi (56) beschrieb Untersuchungen, bei denen eine chronische Laryngitis ex-juvantibus mit PPI behandelt wurde. In einigen Fällen kam es nicht zu einer Heilung der Laryngitis. Im nachträglichen pH-Monitoring konnten dann auch in diesen Fällen keine Auffälligkeiten des Ösophagus gefunden. Vaezi schloss daraus, dass GERD nicht die Ursache der Laryngitis war.

Im Vergleich zu den vorgenannten Studien konnten wir anhand dieser Langzeit-Follow-up-Studie folgende Zahlen finden: Von den ursprünglich 645 Patienten mit Laryngitis (10,4%), klagten im weiteren Verlauf noch 253 Patienten (8,8%) über das Auftreten von Laryngitis. Von 248 Patienten (8,6%) wurden keine Beschwerden einer Laryngitis mehr angegeben. Hingegen war es bei 194 Patienten (6,7%) neu zum Auftreten von entsprechenden Symptomen gekommen, bei 59 Patienten (2,0%) persistierten die Beschwerden. Dies belegt erneut, dass es sich auch bei dieser EED nicht um eine kategorielle Erkrankung handelt, ebenso, wie Labenz et al. (88) es für die GERD selbst zeigen konnten.

Auch nach nunmehr fünfjähriger Beobachtungszeit erbrachte die multivariate Analyse erneut keine signifikanten Ergebnisse bezüglich möglicher Risikofaktoren für die EED „Laryngitis/ Pharyngitis“. Somit muss diese Lücke, die bereits nach der zweijährigen Follow-up-Studie von Jaspersen et al. (89) blieb, vorerst weiter unbeantwortet bleiben.

6.4 Nicht-kardialer Brustschmerz

Nicht-kardialer Brustschmerz wird definiert als wiederkehrende Angina-pectoris-ähnliche oder substernale Brustschmerzen nicht-kardialen Ursprungs nach ausführlicher kardialer Diagnostik (99). 17,5% der von uns untersuchten Patienten berichteten nach der fünfjährigen Beobachtungsphase von nicht-kardialen Brustschmerz. Zu Beginn der Studie lag die Prävalenz mit 14,5% etwas niedriger (84), Locke (93) fand in seiner Studie aus dem Jahr 1997 eine Prävalenz der EED „Nicht-kardialer Brustschmerz“ von 23,1%. Gastal (100) fand bei Patienten mit nicht-kardialen Brustschmerz in 53,8% der Fälle endoskopisch diagnostizierbare Veränderungen im distalen Ösophagus und in 44,1% der Fälle einen erhöhten Säurekontakt der ösophagealen Schleimhaut. Fang (99) fand bei Patienten mit nicht-kardialen Brustschmerz eine Prävalenz von GERD von 22-66%. Als bekannte Therapieoption bieten sich auch hier wieder die PPI als Antirefluxmedikation mit guten Ergebnissen an. Fass (101) berichtet jedoch auch über gute Therapiemöglichkeiten mit Schmerzmodulatoren wie Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI).

Die bisher zitierten Studien geben jedoch auch hier wieder keinen Verlauf der EED wieder. Deshalb haben wir uns dieser Aufgabe gewidmet:

Bei einer Prävalenz von 14,5% (21,3% nach Kohortenbildung) zu Beginn der Studie zeigte sich nach fünf Jahren, dass nun 17,5% (507 Patienten) von der EED betroffen waren. Bei 467 Patienten (16,2%) traten keine Symptome mehr auf, 357 (12,4%) Neuerkrankungen kamen hinzu und bei 149 Patienten (5,2%) persistierten die Beschwerden.

Bezüglich der Risikofaktoren, die zum Auftreten der EED „Nicht-kardialer Brustschmerz“ führen können, kann nach der multivariaten Analyse keine Aussage gemacht werden.

Als Folge der Erkrankung steht die Arbeitsunfähigkeit im Vordergrund. Patienten mit EED waren deutlich häufiger arbeitsunfähig (9,5% vs. 3,2%, $p < 0,001$, OR 2,656) als Patienten ohne EED. Dies paßt sehr gut zu den Zahlen, die Wong (102) gefunden hat. In der Studie von 2004 wurden mehr als 2000 Chinese zum Symptom Brustschmerz befragt. 13,9% berichteten von nicht-kardialen Brustschmerz. Hier konnte bei 51% GERD als Ursache für den nicht-kardialen Brustschmerz gefunden werden. 35% dieser Patienten waren aufgrund ihrer Erkrankung einige Tage im Jahr arbeitsunfähig.

6.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lassen sich für die untersuchten EED folgende Risikofaktoren postulieren:

Alter und Nikotinkonsum können als Risikofaktoren für den chronischen Husten und Luftnot/ Asthma gewertet werden, für Luftnot/ Asthma zusätzlich ein erhöhter BMI und weibliches Geschlecht. Diese Risikofaktoren gelten jedoch nicht nur in Kombination mit der GERD sondern auch für chronischen Husten und Asthma als eigenständige Erkrankungen. Für die Laryngitis/ Pharyngitis und den nicht-kardialen Brustschmerz konnte kein eigener Risikofaktor im Verlauf bestimmt werden.

Für das Gesundheitssystem wurden als kostenverursachend vermehrte Arbeitsunfähigkeit bei den EED „chronischer Husten“ und „nicht-kardialer Brustschmerz“ gefunden. Ob dies direkte Auswirkungen der EEDs sind oder doch eher die Folge der Grunderkrankung GERD oder anderer Faktoren (z.B. Multimorbidität), sollte nochmals gezielt untersucht werden.

		Chronischer Husten	Luftnot/ Asthma	Laryngitis/ Pharyngitis	Nicht-kardialer Brustschmerz
Risikofaktoren	Alter	+	+		
	Nikotin	+	+		
	BMI		+		
	♀		+		
Folgen	AU	+			+

Tabelle 20: Risikofaktoren und Folgen in Zusammenfassung

(+ signifikantes Merkmal)

Abschließend lassen sich folgende Punkte herausfiltern:

1. Das bisherige Fehlen der Verlaufsbeobachtung der EED bei GERD konnte durch diese Arbeit beseitigt werden.
2. Die Prävalenz ist im Laufe der Beobachtungszeit bei allen EED außer bei der EED Asthma zurückgegangen.
3. Bei den EED handelt es nicht um konstante Erkrankungen. Es konnte eine ähnlich große Anzahl von Patienten geheilt werden wie auch über Neuerkrankungen berichteten.
4. Die bisher bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von EED bei GERD konnten teilweise verifiziert werden. Dennoch kann das Auftreten von EED nicht vorhergesagt werden.
5. Durch die Erkrankung GERD mit EED können zusätzliche Kosten entstehen.

Als kritisch anzumerken sind folgende Punkte:

1. Durch eine Missingrate von über 50% kann es zur Verzerrung der Zahlen gekommen sein.
2. Unklar bleibt auch, in wie weit die EED für das signifikante Auftreten von Risikofaktoren und Folgen verantwortlich ist oder doch eher die zugrunde liegende GERD.
3. Die Studie konnte nicht klar herausstellen, ob es sich bei den EED um koexistente oder durch GERD bedingte Erkrankungen handelt. Auch fehlt der Hinweis darauf, ob es andere Ursachen für die EED gibt.
4. Da es sich bei den Erhebungsdaten um Informationen direkt vom Patienten handelt, kann es durch verschiedene Wahrnehmungen auch zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sein. Die einzelnen Diagnosen der EED sollten zu diesem Zweck nochmals diagnostisch bestätigt werden.
5. Den Patienten war es während der Beobachtungszeit freigestellt, sich einer regelmäßigen oder einer Bedarfsmedikation zu unterziehen. Dadurch kann nicht genau gesagt werden, ob die Heilung von EED spontan oder durch die Einnahme von Medikamenten bedingt war. Dies sollte sicher an anderer Stelle nochmals genauer untersucht werden.
6. Die Zunahme der Asthmapatienten im Verlauf sollte noch genauer untersucht werden.

7 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist eine weitverbreitete Krankheit. Sie kann mit verschiedenen extraösophagealen Erkrankungen (EED) assoziiert sein, wie z.B. chronischer Husten, Asthma, Laryngitis oder nicht-kardialer Brustschmerz. Bisher gab es zahlreiche Arbeiten, die sich mit der Prävalenz von EED bei GERD beschäftigen. Das Ziel dieser Studie ist die Langzeitbeobachtung von Patienten mit GERD, die Entwicklung der EED und die Detektion von Risikofaktoren, die zum Auftreten von EED führen können. Außerdem sollen die Folgen der EED (wie z.B. Krankschreibungen) dokumentiert werden.

Methoden

Die bearbeiteten Daten entstammen der ProGERD-Studie. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, multizentrische Studie mit offenen Kohorten, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt wird. Die Studie begann im Jahr 2000 und ist angelegt für eine Dauer von zehn Jahren. Mehr als 6000 Patienten wurden rekrutiert nachdem sie sich einer Gastroskopie unterzogen, einen Fragebogen ausgefüllt und eine individuelle Heilungsphase mit Omeprazol durchlaufen hatten. Die Patienten wurden des weiteren jährlich kontaktiert um einen Patientenfragebogen auszufüllen. In den Beobachtungsjahren 2, 5, 7 und 10 wurden sie zu einer ärztlichen Visite einbestellt. Hierbei wurde ein Arztfragebogen ausgefüllt und eine Gastroskopie mit Biopsie durchgeführt. Die Daten wurden gesammelt. Daten aus dem 5. Beobachtungsjahr (FUP5) wurden in dieser Arbeit untersucht hinsichtlich der Entwicklung der EED im Vergleich zur Baseline-Erhebung, der Detektion möglicher Risikofaktoren und der Aufdeckung kostenverursachender Folgen.

Ergebnisse

6215 Patienten (47% weiblich, mittleres Alter 54 Jahre) wurden zur Baseline-Erhebung eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Follow-up-5 nahmen noch 2889 Patienten (46% weiblich, mittleres Alter 55 Jahre) an der Studie teil. Der Abbruch der Studienteilnahme erfolgte aus unterschiedlichen Gründen.

31,6% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt des FUP5 extraösophageale Symptome auf. Die Prävalenz der EED hatte sich somit kaum verändert (32,8% zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurde eine neue Kohorte gebildet, die zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung nur Patienten umfasste, die auch zum Zeitpunkt des Follow-up-5 an der Studie teilnahmen. Näher betrachtet berichteten 12,7% der Patienten von chronischem Husten (Baseline: 13,3% nach Kohortenbildung), 7,8% der Patienten von Luftnot/ Asthma (Baseline: 4,5% nach Kohortenbildung), 8,8% der Patienten von Laryngitis/ Pharyngitis (Baseline: 10,6% nach Kohortenbildung) und 17,5% der Patienten von nicht-kardialen Brustschmerzen (Baseline: 21,3% nach Kohortenbildung). Bei den EED handelt es sich nicht um konstante Erkrankungen. Bei jeder einzelnen EED gab es einen Anteil von Patienten, die über den Beobachtungszeitraum geheilt wurden. Bei einem Teil der Patienten persistierte die Erkrankung, auch kam es bei einigen Patienten zu De-Novo-Erkrankungen.

Die multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen erbrachte folgendes Ergebnis:

Es konnten keine gemeinsamen Risikofaktoren für die EED extrapoliert werden. Einzeln betrachtet zeigten sich beim chronischen Husten die Risikofaktoren hohes Alter und Rauchen als signifikant, bei der EED „Luftnot/ Asthma“ kamen noch weibliches Geschlecht und ein hoher BMI hinzu.

Auch konnten keine gemeinsamen Folgen der EED ermittelt werden. Lediglich die EED „Chronischer Husten“ und die EED „Nicht-kardialer Brustschmerz“ führten zu vermehrten Arbeitsunfähigkeiten zum Zeitpunkt des FUP5.

Schlussfolgerung

Patienten mit GERD klagen häufig über EED, dennoch ist diese Erkrankung nicht konstant. Es gibt einige Risikofaktoren, die mit einzelnen EED assoziiert sein können, jedoch gab es keine Gemeinsamkeiten zwischen den hier untersuchten EED. Das Gleiche gilt für die Folge, die die EED verursachen können.

8 Literaturverzeichnis

- (1) BARRETT NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. Br J Surg 1950; 38(150):175-182.
- (2) Tilestone W. Peptic ulcer of the esophagus. Am.J.Med.Sci. [132], 240-265. 1906.
Ref Type: Magazine Article
- (3) Mermod E. Dilatation Difusse de Lóesophage. Rev.Med.de la Suisse Rom. [7], 422. 1887.
Ref Type: Magazine Article
- (4) Kennedy J.H. Silent gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications. Dis Chest 42, 42-45. 1962.
Ref Type: Magazine Article
- (5) Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54(5):710-717.
- (6) Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci 2003; 326(5):264-273.
- (7) Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 Suppl 1:24-29.
- (8) Petersen H. The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 211:5-6.
- (9) Moayyedi P, Axon AT. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--the extent of the problem. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 Suppl 1:11-19.
- (10) An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44 Suppl 2:S1-16.
- (11) Chen M, Xiong L, Chen H, Xu A, He L, Hu P. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China. Scand J Gastroenterol 2005; 40(7):759-767.
- (12) Chen TS, Chang FY. The prevalence and risk factors of reflux esophagitis among adult chinese population in taiwan. J Clin Gastroenterol 2007; 41(9):819-822.
- (13) Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. Gastroenterology 2005; 129(6):1825-1831.

- (14) Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994; 344(8936):1533-1536.
- (15) Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T. Mortality associated with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease diagnoses-a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12):2616-2621.
- (16) Powell J, McConkey CC. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1(3):265-269.
- (17) Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104(2):510-513.
- (18) Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(2):212-215.
- (19) Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(11):825-831.
- (20) Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):303-314.
- (21) Little AG. Mechanisms of action of antireflux surgery: theory and fact. *World J Surg* 1992; 16(2):320-325.
- (22) Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, von AU, Manes G, Malfertheiner P. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(6):465-468.
- (23) Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 1:32-40.
- (24) Labenz J, Jaspersen D, Kulig M et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9):1652-1656.
- (25) Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1):169-174.

- (26) Kulig M, Nocon M, Vieth M et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(6):580-589.
- (27) McNamara D, O'Morain C. Gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: an intricate relation. *Gut* 1999; 45 Suppl 1:113-117.
- (28) Chen M, Xiong L, Chen H, Xu A, He L, Hu P. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(7):759-767.
- (29) Williams JL. Gastroesophageal reflux disease: clinical manifestations. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26(5):195-200.
- (30) Galmiche JP, Bruley d, V. Symptoms and disease severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 201:62-68.
- (31) Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335(8683):205-208.
- (32) Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21(11):953-956.
- (33) Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 Suppl 3:S33-S43.
- (34) Burton LK, Jr., Murray JA, Thompson DM. Ear, nose, and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. Complaints can be telltale signs. *Postgrad Med* 2005; 117(2):39-45.
- (35) Field SK, Field TS, Cowie RL. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2001; 47(3):137-150.
- (36) Jindal JR, Milbrath MM, Shaker R, Hogan WJ, Toohill RJ. Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of "idiopathic" subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103(3):186-191.
- (37) Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:39S-44S.
- (38) Jecker P, Orloff LA, Mann WJ. Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67(4):185-191.
- (39) Katz PO. State of the art: extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5(3):126-134.

- (40) Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1):251-259.
- (41) Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46(7):479-483.
- (42) Paterson WG. Extraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 Suppl B:45B-50B.
- (43) Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1464-1467.
- (44) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1900-1920.
- (45) Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998; 104(3):252-258.
- (46) Chen HX, Xiong LS, Xu AG, He LJ, Hu PJ, Chen MH. [The risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease on quality of life in general population.]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45(3):202-205.
- (47) Madisch A, Kulich KR, Malfertheiner P et al. Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany. *Z Gastroenterol* 2003; 41(12):1137-1143.
- (48) Regula J, Kulich KR, Stasiewicz J, Jasinski B, Carlsson J, Wiklund I. [Burden of illness in Polish patients with reflux disease]. *Przegl Epidemiol* 2005; 59(1):75-85.
- (49) Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):303-314.
- (50) Kulig M, Leodolter A, Vieth M et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(8):767-776.
- (51) Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8 Suppl):S57-S61.
- (52) Wiklund I. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8 Suppl):S46-S53.

- (53) Soto Perez JC, Icaza ME, Vargas F, Valdovinos Diaz MA. [Non-erosive gastroesophageal reflux disease. Incidence of clinical forms, characteristics of esophageal exposure to acid and symptomatic correlations]. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68(2):113-119.
- (54) Vakil N. Review article: how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 1:64-69.
- (55) Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and extraesophageal disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5 Suppl 2:S31-S38.
- (56) Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Cornerstone* 2003; 5(4):32-38.
- (57) Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 1:70-80.
- (58) Jacobson BC, Ferris TG, Shea TL, Mahlis EM, Lee TH, Wang TC. Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol* 2003; 98(1):51-58.
- (59) Majumdar SR, Soumerai SB, Farraye FA et al. Chronic acid-related disorders are common and underinvestigated. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2409-2414.
- (60) Vieth M, Kulig M, Leodolter A et al. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(2):313-319.
- (61) Yacavone RF, Locke GR, III, Provenzale DT, Eisen GM. Quality of life measurement in gastroenterology: what is available? *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):285-297.
- (62) Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112(6):1798-1810.
- (63) Pohle T, Domschke W. Results of short-and long-term medical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(5):317-323.
- (64) Nilsson G, Wenner J, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2004; 91(5):552-559.

- (65) Peters JH, Heimbucher J, Kauer WK, Incarbone R, Bremner CG, DeMeester TR. Clinical and physiologic comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 1995; 180(4):385-393.
- (66) Rattner DW, Brooks DC. Patient satisfaction following laparoscopic and open antireflux surgery. *Arch Surg* 1995; 130(3):289-293.
- (67) Kraemer SJ, Aye R, Kozarek RA, Hill LD. Laparoscopic Hill repair. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(2 Pt 1):155-159.
- (68) Wang QZ, Wang ZC, Liu JF et al. [Long-term outcome of antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006; 44(2):93-96.
- (69) Trus TL, Laycock WS, Branum G, Waring JP, Mauren S, Hunter JG. Intermediate follow-up of laparoscopic antireflux surgery. *Am J Surg* 1996; 171(1):32-35.
- (70) Bresadola V, Dado G, Favero A, Terrosu G, Barriga SM, Bresadola F. Surgical therapy for patients with extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Chir* 2006; 61(1):9-15.
- (71) Rakita S, Villadolid D, Thomas A et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg* 2006; 72(3):207-212.
- (72) Bresadola V, Dado G, Favero A, Terrosu G, Barriga SM, Bresadola F. Surgical therapy for patients with extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Chir* 2006; 61(1):9-15.
- (73) Willich SN, Nocon M, Kulig M et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(3):371-376.
- (74) Rey E, Moreno Elola-Olaso C, Rodriguez AF, az-Rubio M. Impact of gastroesophageal reflux symptoms on health resource usage and work absenteeism in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(7):518-526.
- (75) Brook RA, Wahlqvist P, Kleinman NL, Wallander MA, Campbell SM, Smeeding JE. Cost of gastro-oesophageal reflux disease to the employer: a perspective from the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(6):889-898.
- (76) Joish VN, Donaldson G, Stockdale W et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4):535-544.

- (77) Dal Negro RW, Turco P, Micheletto C et al. Cost analysis of GER-induced asthma: a controlled study vs. atopic asthma of comparable severity. *Respir Med* 2007; 101(8):1814-1820.
- (78) Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2):172-180.
- (79) Dent J, Bremner CG, Collen MJ, Haggitt RC, Spechler SJ. Barrett's oesophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(1):1-22.
- (80) Savary M, Miller G. L'oesophage. Manual et atlas d'endoscopie. 1977. Solothurn, Switzerland: Editions Gassmann SA.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (81) Jaspersen D. Extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52(3):269-274.
- (82) Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102(6):1668-1671.
- (83) Waring JP, Lacayo L, Hunter J, Katz E, Suwak B. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Diagnosis and response to therapy. *Dig Dis Sci* 1995; 40(5):1093-1097.
- (84) Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(12):1515-1520.
- (85) Li ZS, Xu XR, Zou DW et al. [A study of extraesophageal presentations in gastroesophageal reflux disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45(1):13-16.
- (86) Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11):3131-3138.
- (87) Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111(5):1389-1402.
- (88) Labenz J, Nocon M, Lind T et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(11):2457-2462.

- (89) Jaspersen D, Labenz J, Willich SN et al. Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. *Dig Liver Dis* 2006.
- (90) de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7):1421-1429.
- (91) El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113(3):755-760.
- (92) Gislason T, Janson C, Vermeire P et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121(1):158-163.
- (93) Locke GR, III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112(5):1448-1456.
- (94) Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998; 114(1):275-283.
- (95) Jaspersen D, Weber R, Hammar CH, Draf W. Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis. *J Gastroenterol* 1996; 31(6):765-767.
- (96) Ormseth EJ, Wong RK. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10):2812-2817.
- (97) Shaker R, Milbrath M, Ren J et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995; 109(5):1575-1582.
- (98) Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994; 96(4):321-326.
- (99) Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4):958-968.
- (100) Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106(6):1793-1796.

- (101) Fass R. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18(4):464-470.
- (102) Wong WM, Lam KF, Cheng C et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004; 10(5):707-712.

9 Abkürzungsverzeichnis

ProGERD	Clinical and endoscopic evaluation of the pro gression of the gastro esophageal r eflux d isease (GERD) in patients successfully treated with esomeprazol as basis for epidemiological long-term follow-up.
GERD	Gastro-Esophageal Reflux Disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
EED	Extra-Esophageal Disorders (extraösophageale Erkrankungen der GERD)
NERD	Non-Erosive Reflux Disease (nicht erosive Refluxkrankheit)
ERD	Erosive Reflux Disease (erosive Refluxkrankheit)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
RDQ	Reflux Disease Questionnaire
HRQOL	Health Related Quality of Life
QOLRAD	Quality of Life in Reflux and Dyspepsia
EPI	Epidemiologie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
LA-Klassifikation	Los-Angeles-Klassifikation, endoskopische Einteilung der GERD
OTE	Overall Treatment Evaluation
Qol	Quality of life
SPSS	Statistical Product and Service Solution
s	Standardabweichung
BMI	Body-Mass-Index
ANOVA	Analysis of Variance

10 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der anatomischen Verhältnisse im nasopharyngealen Bereich, Quelle: wikipedia ;
<http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Sagittalmouth.png#filelinks> [16.10.2007])
- Abbildung 2: Refluxpyramide von Richter et al. (57)
© 2005 Blackwell Publishing Ltd.
Aliment Pharmacol Ther **22** (Suppl 1), 70-80
- Abbildung 3: Angriffspunkte der Medikamente an der Parietalzelle
- Abbildung 4: Verteilung der entstehenden Kosten durch GERD
- Abbildung 5: Ablauf der Einschlussphase
- Abbildung 6: LA-Klassifikation Quelle: Internet
<http://www.laclassification.net/backindex.asp> [16.10.2007])
- Abbildung 7: Verteilung von NERD/ ERD bei den EEDs
- Abbildung 8: Verlauf der EED – Chronischer Husten
- Abbildung 9: Verlauf der EED – Luftnot/ Asthma
- Abbildung 10: Verlauf der EED – Laryngitis/ Pharyngitis
- Abbildung 11: Verlauf der EED – nicht-kardialer Brustschmerz
- Abbildung 12: Montrealdefinition

11 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: verschiedene Lokalisationen von extraösophagealen Symptomen
- Tabelle 2: Therapiemaßnahmen der GERD
- Tabelle 3: Dimensionen des SF-36
- Tabelle 4: Klassifikation nach Savary und Miller
- Tabelle 5: Population zur Baseline und FUP5
- Tabelle 6: Verteilung der EED in der Gesamtpopulation zur Baseline und FUP5
- Tabelle 7: Entwicklung der EED; Kohortenbildung mit allen Patienten, die an der Baseline-Erhebung und am FUP5 teilgenommen haben
- Tabelle 8: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Chronischer Husten
- Tabelle 9: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Luftnot/ Asthma
- Tabelle 10: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Laryngitis/ Pharyngitis
- Tabelle 11: Ergebnisse I für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – nicht-kardialer Brustschmerz
- Tabelle 12: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Chronischer Husten
- Tabelle 13: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Luftnot/ Asthma
- Tabelle 14: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – Laryngitis/ Pharyngitis
- Tabelle 15: Ergebnisse II für Risikofaktoren/ Folgen bei EED – nicht-kardialer Brustschmerz
- Tabelle 16: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – Chronischer Husten
- Tabelle 17: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – Luftnot/ Asthma
- Tabelle 18: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – Laryngitis/ Pharyngitis
- Tabelle 19: Multivariate Analyse der Risikofaktoren/ Folgen der EED – nicht-kardialer Brustschmerz
- Tabelle 20: Risikofaktoren und Folgen in Zusammenfassung

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

13 Erklärung an Eides Statt

„Ich, Marianne Merschhemke, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Die gastroösophageale Refluxkrankheit und extraösophageale Erkrankungen - eine Langzeitbeobachtung im Rahmen der ProGERD-Studie“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

14. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. St. Willich, dem Leiter des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Themas bedanken. Darüber hinaus danke ich ganz besonders Herrn Dipl. psych. Marc Nocon, der für mich als direkter Ansprechpartner die Betreuung dieser Arbeit übernommen hat und der mir durch seine stete Zuversicht, beständige Hilfsbereitschaft und jederzeitige Ansprechbarkeit bei allen Problemen eine große Hilfe war.

Danken möchte ich auch den anderen Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, die mir während der Entwicklung und der Fertigstellung der Dissertation mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, sowie Herrn Prof. Dr. H.-P. Buschehr, Frau Dr. D. Tölg und Fr. P. Merschhemke für ihre kritische Durchsicht der Arbeit. Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus aber auch meinem Mann ebenfalls für seine kritische Sichtung dieser Arbeit aber auch insgesamt für seine fortwährende Geduld und Unterstützung in jeglicher Hinsicht bei diesem Projekt.

15 **Anhang**

15.1 Arztfragebogen Seite 1 – 2

15.2 Patientenfragebogen Seite 1 – 20

Patientendaten

Patienten-Nr. Patienten-Initialen
Vorname Nachname

Geburtsdatum
Tag Monat Jahr Geschlecht
m w

Endoskopie / Biopsie

Endoskopie stattgefunden ja nein **Wenn nein, Grund:**

Wenn ja, bitte das Datum der Endoskopie eintragen:
Tag Monat Jahr

Wurden Biopsien entnommen ja nein

Ösophagus ohne Befund

erosive Refluxösophagitis LA Grad A LA Grad B
 LA Grad C LA Grad D

Barrett-Ösophagus ja nein

Wenn ja, bitte spezifizieren: Zirkulär Länge cm
 Zungenförmig Länge cm
 Zirkulär und Zungenförmig Länge cm

Stenose ja nein

Ösophagusulkus ja nein

Kardiaulkus ja nein

Magenulkus ja nein **Duodenalulkus** ja nein

Hiatushernie ja nein

Wenn ja, bitte cranio-caudale Ausdehnung angeben: cm

Andere Komplikationen der gastroösophagealen Refluxerkrankung ja nein

Wenn ja, bitte spezifizieren:.....

Extra-ösophageale Beschwerden

		Schweregrad (0-3) 0 = keine Symptome 1 = schwach Symptome 2 = mittlere Symptome 3 = schwere Symptome	Häufigkeit (0-3) 0 = nie 1 = vereinzelt pro Monat 2 = vereinzelt pro Woche 3 = täglich
Nichtkardialer Brustschmerz	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Chronischer Husten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Laryngitis / Pharyngitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Luftnot / Asthma	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Globusgefühl	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Räusperzwang	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/>	<input type="text"/>

.....
Datum

.....
Unterschrift des Arztes

Patienten-Nr.

Patienten-Initialen
Vorname Nachname

Medikation zur Behandlung der Refluxerkrankung

Welche Medikamente wurden seit 2002 zur Behandlung der Refluxerkrankung eingenommen ?

Bitte spezifizieren

	Handelsname	Dosis	Dauertherapie mind. 5 Tbl./Wo	bei Bedarf bis 4 Tbl./Wo
<input type="checkbox"/> PPI	1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> H2-Blocker	1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Andere	1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Relevante Begleiterkrankungen

Welche Begleiterkrankungen sind seit 2002 hinzugekommen ?

Bitte spezifizieren

	Begleiterkrankung andauernd	ICD-10-Code
1.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
2.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
3.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
4.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Relevante operative Eingriffe am Gastrointestinaltrakt

Gab es seit der Visite 2002 operative Eingriffe am Gastrointestinaltrakt ? ja nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

	OPS-Code
1. Monat Jahr
2. Monat Jahr
3. Monat Jahr
4. Monat Jahr

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Direktor: Prof. Dr. Stefan N. Willich, MPH, MBA

2005

Patientenfragebogen

ProGERD

Klinische und endoskopische Untersuchung der Progression der
gastroösophagealen Refluxkrankheit

5. Nachbefragung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir freuen uns, dass Sie weiterhin an unserer Studie teilnehmen. Da es für die Auswertung der Daten sehr wichtig ist, bitten wir Sie, den Fragebogen vollständig auszufüllen. Bitte beantworten Sie dazu alle Fragen. Senden Sie uns anschließend den Fragebogen im beigefügten Rückumschlag zurück. Alle Angaben werden streng vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergeleitet.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit und mit den besten Wünschen!
Ihr Studenteam

Falls Sie Fragen haben, können Sie uns gerne Mo-Fr in der Zeit zwischen 9.00 – 16.00 h unter der Tel.-Nr.: 030 - 450 529 008 (Studiensekretariat) anrufen. Auf Wunsch rufen wir auch gerne zurück.

Patientenetikett

FRAGEBOGEN ZU SYMPTOMEN IM OBERBAUCH

1. Wie häufig traten bei Ihnen in der vergangenen Woche folgende Symptome auf?

(Bitte kreuzen Sie **FÜR JEDES SYMPTOM EINE** Antwortmöglichkeit an!)

	gar nicht aufgetreten	an einem Tag	an 2-3 Tagen	an 4-6 Tagen	täglich
Ein brennendes Gefühl hinter dem Brustbein	<input type="checkbox"/>				
Schmerzen hinter dem Brustbein	<input type="checkbox"/>				
Ein brennendes Gefühl im Zentrum des Oberbauches	<input type="checkbox"/>				
Schmerzen im Zentrum des Oberbauches	<input type="checkbox"/>				
Ein säuerlicher Geschmack im Mund	<input type="checkbox"/>				
Unangenehmes Aufstoßen von Mageninhalt	<input type="checkbox"/>				

Achtung! Frage 2 bezieht sich auf Frage 1!

2. Wie würden Sie die bei Ihnen in der letzten Woche aufgetretenen Symptome bewerten?

(Bitte kreuzen Sie **FÜR JEDES SYMPTOM EINE** Antwortmöglichkeit an!)

	gar nicht aufgetreten	sehr leicht	leicht	mäßig	mäßig bis stark	stark
Ein brennendes Gefühl hinter dem Brustbein	<input type="checkbox"/>					
Schmerzen hinter dem Brustbein	<input type="checkbox"/>					
Ein brennendes Gefühl im Zentrum des Oberbauches	<input type="checkbox"/>					
Schmerzen im Zentrum des Oberbauches	<input type="checkbox"/>					
Ein säuerlicher Geschmack im Mund	<input type="checkbox"/>					
Unangenehmes Aufstoßen von Mageninhalt	<input type="checkbox"/>					

Patientenetikett

MEDIKAMENTE

6. Haben Sie in den letzten 3 Monaten Medikamente gegen das Sodbrennen oder andere Beschwerden Ihrer Refluxerkrankungen eingenommen?

Bitte ankreuzen: ja nein → bitte weiter auf der Rückseite ab Frage 7

Wenn ja, geben Sie bitte **alle Medikamente** (Tabletten, Tropfen etc.) an, die Sie in den letzten 3 Monaten gegen Sodbrennen und Reflux eingenommen haben.

Bitte gehen Sie wie in dem folgenden Ausfüll-Beispiel vor:

Name	Hersteller	Dosierung mg (bei Tabletten)	Einnahmeform	Anzahl morgens	Anzahl mittags	Anzahl abends	Anzahl zur Nacht
Nexium	Astra Zeneca	20 mg	<input checked="" type="checkbox"/> Tabletten <input type="checkbox"/> Tropfen <input type="checkbox"/> Beutel <input type="checkbox"/> Sonstiges	1			

Beispiel

regelmäßig: täglich ____ Tablette(n) seit insgesamt ____ Wochen
 jeden 2. Tag 1 Tablette(n) seit insgesamt 7 Wochen
 nur bei Bedarf: ca. ____ Tabletten in den letzten 3 Monaten

1. Medikament

Name	Hersteller	Dosierung: mg (bei Tabletten)	Einnahmeform	Anzahl morgens	Anzahl mittags	Anzahl abends	Anzahl zur Nacht
			<input type="checkbox"/> Tabletten <input type="checkbox"/> Tropfen <input type="checkbox"/> Beutel <input type="checkbox"/> Sonstiges				

regelmäßig: täglich ____ Tablette(n) seit insgesamt ____ Wochen
 oder jeden ____ .Tag ____ Tablette(n) seit insgesamt ____ Wochen
 nur bei Bedarf: ca. ____ Tabletten in den letzten 3 Monaten

2. Medikament

Name	Hersteller	Dosierung: mg (bei Tabletten)	Einnahmeform	Anzahl morgens	Anzahl mittags	Anzahl abends	Anzahl zur Nacht
			<input type="checkbox"/> Tabletten <input type="checkbox"/> Tropfen <input type="checkbox"/> Beutel <input type="checkbox"/> Sonstiges				

regelmäßig: täglich ____ Tablette(n) seit insgesamt ____ Wochen
 oder jeden ____ .Tag ____ Tablette(n) seit insgesamt ____ Wochen
 nur bei Bedarf: ca. ____ Tabletten in den letzten 3 Monaten

Weitere Medikamente bitte auf der nächsten Seite eintragen!

MEDIKAMENTE

3. Medikament

Name	Hersteller	Dosierung: mg (bei Tabletten)	Einnahmeform	Anzahl morgens	Anzahl mittags	Anzahl abends	Anzahl zur Nacht
			<input type="checkbox"/> Tabletten <input type="checkbox"/> Tropfen <input type="checkbox"/> Beutel <input type="checkbox"/> Sonstiges				

- regelmäßig:** täglich _____ Tablette(n) seit insgesamt _____ Wochen
 jeden _____ .Tag _____ Tablette(n) seit insgesamt _____ Wochen
- nur bei Bedarf:** ca. _____ Tabletten in den letzten 3 Monaten

4. Medikament

Name	Hersteller	Dosierung: mg (bei Tabletten)	Einnahmeform	Anzahl morgens	Anzahl mittags	Anzahl abends	Anzahl zur Nacht
			<input type="checkbox"/> Tabletten <input type="checkbox"/> Tropfen <input type="checkbox"/> Beutel <input type="checkbox"/> Sonstiges				

- regelmäßig:** täglich _____ Tablette(n) seit insgesamt _____ Wochen
 jeden _____ .Tag _____ Tablette(n) seit insgesamt _____ Wochen
- nur bei Bedarf:** ca. _____ Tabletten in den letzten 3 Monaten

7. Wie häufig haben Sie in den letzten 3 Monaten folgende Medikamente eingenommen?

(Bitte kreuzen Sie IN JEDER ZEILE EINE Antwortmöglichkeit an!)

	gar nicht	seltener als 1 Tag im Monat	1-3 Tage pro Monat	1-2 Tage pro Woche	3-6 Tage pro Woche	täglich
Schmerzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rheumamittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FRAGEBOGEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres **allgemeinen Gesundheitszustandes**. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie die Antwortmöglichkeiten ankreuzen, die am besten auf Sie zutreffen.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie **NUR EINE** Antwortmöglichkeit an!)

- ausgezeichnet
- sehr gut
- gut
- weniger gut
- schlecht

2. Im Vergleich zur vergangenen Woche, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie **NUR EINE** Antwortmöglichkeit an!)

- derzeit viel besser als vergangene Woche
- derzeit etwas besser als vergangene Woche
- etwa so wie vergangene Woche
- derzeit etwas schlechter als vergangene Woche
- derzeit viel schlechter als vergangene Woche

FRAGEBOGEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie **FÜR JEDE TÄTIGKEIT EINE** Antwortmöglichkeit an!)

TÄTIGKEITEN	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) mehr als 1 Kilometer weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) eine Strassenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie **FÜR JEDE SCHWIERIGKEIT EINE** Antwortmöglichkeit an!)

SCHWIERIGKEIT	ja	nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FRAGEBOGEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

5. Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie FÜR JEDE SCHWIERIGKEIT EINE Antwortmöglichkeit an!)

SCHWIERIGKEIT

ja

nein

a) Ich konnte nicht **so lange** wie üblich tätig sein

b) Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte

c) Ich konnte nicht so **sorgfältig** wie üblich arbeiten

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

überhaupt nicht

etwas

mäßig

ziemlich

sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

ich hatte keine Schmerzen

sehr leicht

leicht

mäßig

stark

sehr stark

FRAGEBOGEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie **NUR EINE** Antwortmöglichkeit an!)

- überhaupt nicht
- ein bisschen
- mäßig
- ziemlich
- sehr

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Antwortmöglichkeit an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche ...?

(Bitte kreuzen Sie **IN JEDER ZEILE EINE** Antwortmöglichkeit an!)

BEFINDEN	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a) ...voller Schwung?	<input type="checkbox"/>					
b) ...sehr nervös?	<input type="checkbox"/>					
c) ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/>					
d) ...ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>					
e) ...voller Energie?	<input type="checkbox"/>					
f) ...entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>					
g) ...erschöpft?	<input type="checkbox"/>					
h) ...glücklich?	<input type="checkbox"/>					
i) ...müde?	<input type="checkbox"/>					

FRAGEBOGEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie **NUR EINE** Antwortmöglichkeit an!)

- immer
- meistens
- manchmal
- selten
- nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie **FÜR JEDE AUSSAGE** eine Antwortmöglichkeit an!)

AUSSAGEN	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ich bin genau so gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ich erfreue mich ausgezeichnete(r) Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ALLGEMEINE ANGABEN

8. Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?

- habe noch nie geraucht (bis auf ganz seltenes Probieren)
- habe früher geraucht (Ex-Raucher) und im Alter von Jahren aufgehört.
- rauche zur Zeit

9. Wieviel rauchen Sie zur Zeit durchschnittlich am Tag?

Zigaretten Zigarren / Pfeifen Stumpen/Zigarillos

10. Wieviel alkoholische Getränke nehmen Sie in der Woche durchschnittlich zu sich?

- trinke keinen Alkohol
- trinke nur gelegentlich Alkohol, wie z.B. zu feierlichen Anlässen

- trinke Alkohol, und zwar

Bier: Glas/Gläser (0,3 l)

Wein, Sekt etc.: Glas/Gläser (0,2 l)

Hochprozentige Getränke: Glas/Gläser (2 cl)

11. Bitte geben Sie Ihr Gewicht an: kg

12. Ihre Haushaltsgröße:

- Einzelhaushalt
- Mehrpersonenhaushalt

Allgemeine Krankheiten

13. Welche der folgenden Krankheiten hatten Sie jemals bzw. haben Sie noch?

(Bitte kreuzen Sie IN JEDER ZEILE EINE Antwortmöglichkeit an!)

	ja	nein	weiß nicht
Bluthochdruck (Hypertonie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchblutungsstörungen am Herzen, Verengung der Herzkranzgefäße, Angina pectoris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzschwäche (Herzinsuffizienz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall, Durchblutungsstörungen des Gehirns (nur wenn Sie bei Ihnen mit Lähmungen, Gefühlsstörungen oder Sprach- störungen einhergingen und nicht durch Migräne bedingt waren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchblutungsstörungen an den Beinen, arterielle Verschlusskrankheit, „Schaufensterkrankheit“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asthma bronchiale (Bronchialasthma, Lungenasthma, allergisches Asthma) oder chronische Bronchitis (d.h. Husten nachts ohne Erkältung und mit morgentlichem Auswurf an den meisten Tagen von mindestens 3 Monaten im Jahr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leberschrumpfung (Leberzirrhose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krebserkrankung, bösartiger Tumor (einschließlich Blutkrebs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkverschleiß, Arthrose der Hüft- oder Kniegelenke bzw. der Wirbelsäule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entzündliche Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung (z.B. chronische Polyarthritis, Rheumatoidarthritis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Haben Sie sonstige Krankheiten, die hier nicht genannt wurden?

ja nein

Wenn ja, welche? (bitte eintragen) 1. Krankheit:

2. Krankheit:

3. Krankheit:

AUSBILDUNG, BESCHÄFTIGUNG, ARBEITSPLATZ

15. Welcher Beschäftigung gehen Sie zur Zeit oder gingen Sie in den letzten 12 Monaten nach?

- erwerbstätig
- zur Zeit nicht erwerbstätig (z.B. Hausfrau/Hausmann, arbeitslos, in Ausbildung)
- berentet seit _____ / _____
Monat Jahr

16. Ist Ihr jetziger Tagesablauf gekennzeichnet durch:

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| | nein | ja |
| a) überwiegend körperlich anstrengende Arbeit
(wie das Tragen schwerer Gegenstände) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| wenn ja:
werden Ihr Sodbrennen oder andere Beschwerden
Ihrer Refluxerkrankung dadurch verstärkt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| oder durch | nein | ja |
| b) überwiegend sitzende Tätigkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| wenn ja:
werden Ihr Sodbrennen oder andere Beschwerden
Ihrer Refluxerkrankung dadurch verstärkt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

17. Haben Sie nachts Sodbrennen oder andere Beschwerden Ihrer Refluxerkrankung?

- ja (bitte auch „ja“ ankreuzen, wenn die Beschwerden nur gelegentlich auftreten)
- nein

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

BITTE BEANTWORTEN SIE DIESE FRAGEN AUCH DANN, WENN SIE KEIN SODBRENNEN HABEN !

BITTE LESEN SIE DIESEN TEXT SORGFÄLTIG DURCH, BEVOR SIE DIE FRAGEN BEANTWORTEN !

Auf den folgenden Seiten stellen wir Ihnen eine Reihe von Fragen darüber, auf welche Weise Sie von Symptomen wie Sodbrennen oder saurem Aufstoßen betroffen sind.

SODBRENNEN bezeichnet ein brennendes Gefühl des Unbehagens, das von der Magen- oder unteren Brustgegend zum Hals hin ausstrahlt.

Mit **SAUREM AUFSTOßEN** ist das Hochkommen von saurem Mageninhalt in den Hals oder Mund gemeint.

Bitte beantworten Sie die Fragen so genau wie möglich. Kreuzen Sie die Antwort an, die am treffendsten beschreibt, wie Sie sich **IN DER VERGANGENEN WOCHE** gefühlt haben.

1. Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN MÜDE ODER MITGENOMMEN GEFÜHLT?

(Bitte kreuzen Sie **NUR EINE** Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

2. Wie oft hatten Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN SCHWIERIGKEITEN, SICH NACH VORNE ZU BEUGEN?

(Bitte kreuzen Sie **NUR EINE** Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

3. Wie sehr litten Sie in der vergangenen Woche NACH DEM ESSEN AN SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- sehr stark
- stark
- mäßig
- etwas
- ein wenig
- kaum
- überhaupt nicht

4. Wie oft ging es Ihnen in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN SCHLECHT?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

5. Wie oft sahen Sie sich in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN gezwungen, weniger als gewohnt zu essen?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

6. Wie oft haben Sie es in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN VERMIEDEN, MIT DER FAMILIE ODER FREUNDEN ETWAS ZU UNTERNEHMEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

7. Wie oft hatten Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN DAS GEFÜHL, DASS ES IHNEN AN ENERGIE MANGELT?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

8. Wie oft hatten Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN SCHWIERIGKEITEN, GUT DURCHZUSCHLAFEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

9. Wie oft haben SODBRENNEN ODER SAURES AUFSTOßEN Sie in der vergangenen Woche DARAN GEHINDERT, DAS ZU ESSEN, WAS SIE GERNE ESSEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

10. Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche MÜDE GEFÜHLT, WEIL SIE AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN SCHLECHT GESCHLAFEN HABEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

11. Wie oft sind Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN IN DER NACHT AUFGEWACHT UND KONNTEN NICHT MEHR EINSCHLAFEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

12. Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN MUTLOS ODER SORGENVOLL?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

13. Wie oft haben Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN DEN GEDANKEN AN ESSEN ALS ABSTOßEND EMPFUNDEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

14. Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN FRUSTRIERT ODER UNGEDULDIG?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

15. Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN UNRUHIG ODER DURCHEINANDER?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

16. Wie sehr litten Sie in der vergangenen Woche an SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN, WEIL SIE ETWAS GEGESSEN HATTEN, DAS SIE NICHT GUT VERTRAGEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- sehr stark
- stark
- mäßig
- etwas
- ein wenig
- kaum
- überhaupt nicht

17. Wie oft haben in der vergangenen Woche SODBRENNEN ODER SAURES AUFSTOßEN dazu geführt, DASS SIE SICH ÜBER IHRE GESUNDHEIT SORGEN GEMACHT HABEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

18. Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN MORGENS NACH DEM AUFWACHEN NICHT FRISCH UND AUSGERUHT GEFÜHLT?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

19. Wie sehr fühlten Sie sich in der vergangenen Woche GEREIZT ODER REIZBAR, WEIL SIE SODBRENNEN HATTEN ODER SAUER AUFSTOßEN MUSSTEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- sehr stark
- stark
- mäßig
- etwas
- ein wenig
- kaum
- überhaupt nicht

20. Wie oft sahen Sie sich in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN GEZWUNGEN, BESTIMMTE SPEISEN ODER GETRÄNKE ZU VERMEIDEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

21. Wie oft hatten Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN EINSCHLAFSTÖRUNGEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

22. Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche FRUSTRIERT GEFÜHLT, WEIL SIE SODBRENNEN ODER SAURES AUFSTOßEN HATTEN, OHNE DIE URSACHE DAFÜR ZU KENNEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

23. Wie oft haben Sie es in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN VERMIEDEN, MIT IHRER FAMILIE ODER FREUNDEN ZUSAMMEN ZU SEIN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN MIT SODBRENNEN (QOLRAD)

24. Wie oft haben Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN IHRE TÄGLICHEN ARBEITSAUFGABEN (SOWOHL AM ARBEITSPLATZ ALS AUCH IM HAUSHALT) NICHT ERFÜLLEN KÖNNEN?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

25. Wie oft haben Sie in der vergangenen Woche AUFGRUND VON SODBRENNEN ODER SAUREM AUFSTOßEN AUF KÖRPERLICHE AKTIVITÄTEN, DENEN SIE SICH GEWÖHNLICH WIDMEN (z.B. SPORT, FREIZEITAKTIVITÄTEN UND ANDERE UNTERNEHMUNGEN AUSSER HAUS), VERZICHTET?

(Bitte kreuzen Sie NUR EINE Antwortmöglichkeit an!)

- ständig
- meistens
- oft
- ziemlich oft
- nicht so oft
- fast nie
- nie

**Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!
Bitte prüfen Sie Ihre Angaben noch einmal auf Vollständigkeit.**

Fragebogen ausgefüllt am:

Tag		Monat		Jahr					