

Désirée Ehrmann

Dr. med.

## **Gastroösophagealer/laryngopharyngealer Reflux als Ursache bei der Entstehung des Larynxkarzinoms und dessen Rezidiven**

Geboren am 06. August 1981 in Bad Mergentheim

Staatsexamen am 14.-16. April 2008 (schriftlich) sowie am 28./29. Mai 2008 (mündlich) an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Sittel

Seit langem ist bekannt, dass GER, als dessen Leitsymptom Sodbrennen gesehen wird, über eine kontinuierliche Schleimhautreizung des Zylinderepithels im Ösophagus eine Reflux-ösophagitis verursachen kann, die über die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus bis hin zu einem Adenokarzinom des Ösophagus führen kann. Dem gegenüber sind die Symptome eines LPR eher unspezifisch. Ein LPR kann sich sowohl durch Heiserkeit, Husten und ständiges Räuspern als auch durch Globusgefühl und Dysphagie äußern. Die klinischen Zeichen und Auswirkungen des LPR auf das Epithel im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich sind ebenfalls vielfältig. Beschrieben als Folge eines LPR sind subglottische Stenosen, chronische Sinusitis, Otagie, posteriore Laryngitis, Pharyngitis, Zahnschmerzen und Asthma. Die posteriore Laryngitis, auch bekannt als Refluxlaryngitis, wird von einigen Autoren als pathognomonisch für einen LPR angesehen. Dies wird jedoch widersprüchlich diskutiert.

Karzinome der Atemwege, allen voran das Larynxkarzinom, wurden ebenfalls als Folge eines LPR beschrieben. Vor allem bei Larynxkarzinompatienten ohne Alkohol- und Nikotinabusus zeigten verschiedene Studien einen erhöhten Reflux, der als ursächlich für die Entstehung der Neoplasie angenommen wird.

Dieser Sachverhalt wurde der Studie zur Untersuchung des Refluxes bei Larynxkarzinompatienten zu Grunde gelegt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, darzustellen, ob bei Patienten mit einem RZ des Larynxkarzinoms verglichen mit Patienten mit ED ein vermehrter Reflux vorliegt und ob dieser neben Alkohol- und Nikotinkonsum maßgeblich zur Entwicklung eines RZ beiträgt. Des

Weiteren wurde über einen Refluxfragebogen die Korrelation zwischen einem mittels pH-Metrie objektivierbaren Reflux und den subjektiv wahrgenommenen Symptomen untersucht. Insgesamt wurden in einer Fall-Kontroll-Studie zwischen 2005 und 2007 20 Patienten mit Larynxkarzinom untersucht, die regelmäßig die Tumorsprechstunde der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universität Heidelberg besuchten. Alle Patienten waren auf Grund des Larynxkarzinoms primär chirurgisch behandelt worden und hatten sich weder einer Laryngektomie noch einer Radio- bzw. Chemotherapie unterziehen müssen. Von den untersuchten Patienten litten fünf Fälle an einem Rezidiv. Diese wurden mit einer Kontrollgruppe von 15 Erstdiagnosen eines Larynxkarzinoms verglichen und gematched.

Die Aussagen zu den subjektiven Symptomen des Reflux wurden mit Hilfe des Refluxfragebogens gewonnen. Über eine Laryngoskopie sowie Stroboskopie erfolgte die Darstellung der klinischen Zeichen des Refluxes.

Mittels 24Stunden-2Kanal-pH-Metrie, die mit hoch entwickelter Computersoftware ausgewertet wurde, konnte der Reflux objektiviert werden. Die Analyse des Refluxes wurde in einem Diagramm dargestellt und für den oberen und unteren Messpunkt der pH-Metrie-Sonde getrennt vorgenommen. Die Aussage eines pathologischen GER erfolgte allein über den De Meester Score, während die Diagnose eines pathologischen LPR über die Anzahl an Refluxen, die Fraktionszeit mit  $\text{pH} < 4$  und den RAI gestellt wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass nur eine geringe Korrelation zwischen den subjektiven Symptomen eines Reflux und einem mittels 24Stunden-pH-Metrie objektiv dargestellten Reflux besteht.

Ebenfalls ein geringer Zusammenhang besteht in dieser Untersuchung zwischen einem messbaren Reflux und möglichen klinisch erfassbaren pathologischen Schleimhautbefunden des Larynx.

Ein Unterschied der Symptomausprägung des Refluxes sowie der Schleimhautbefunde zwischen ED und RZ konnte nicht festgestellt werden.

Die pH-Metrie-Sonde wurde bis auf eine Ausnahme von allen Patienten gut toleriert. Die Bewältigung des Alltags sowie die Nahrungsaufnahme waren ohne Probleme möglich.

Die Ergebnisse der 24Stunden-2Kanal-pH-Metrie zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit ED eines Larynxkarzinoms und Patienten mit einem RZ. Ein höherer De Meester Score sowie höhere Werte des RAI sowie der Anzahl der Refluxes konnten jedoch bei den Patienten mit ED im Vergleich zu den RZ gemessen werden. Bezüglich des RAI fiel im Gesamtkollektiv sogar der Hinweis auf einen signifikant erhöhten RAI bei ED auf.

Es konnte somit nicht gezeigt werden, dass bei RZ eines Larynxkarzinoms im Vergleich zu ED ein stärker ausgeprägter Reflux vorliegt. Im Gegenteil, es liegen Hinweise vor, dass ein vermehrter Reflux viel eher bei ED zu finden ist. Diese Hypothese müsste mittels größerer Fallzahlen weiter untersucht werden.

Insgesamt konnte aber bei 90% der Patienten mit Larynxkarzinom ein Reflux mittels pH-Metrie nachgewiesen werden, was auf einen Zusammenhang zwischen Reflux und der Entstehung eines Larynxkarzinoms schließen lässt.

Unter Berücksichtigung der geringen Korrelation von Symptomen und Schleimhautbefunden des Refluxes mit einem objektiv darstellbaren Reflux, sollte bei Patienten mit Verdacht auf GER oder LPR die Durchführung einer 2Kanal-pH-Metrie zur Verifizierung des Refluxes vor allem im Hinblick auf eine mögliche anschließende Therapie in Erwägung gezogen werden.