

Aus der Klinik Föhrenkamp  
des Reha-Zentrums Mölln  
der Deutschen Rentenversicherung Bund  
Leitender Arzt:  
Prof. Dr. med. G. Oehler

Einfluss von kolorektalen Karzinomerkrankungen in der  
Familie auf die Prävalenz kolorektaler Neoplasien

Promotion  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Arjen Teetzmann  
aus Hameln  
Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 19.12.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Oehler

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. A. de Weerth

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. M. Bläker

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	1
Abkürzungsverzeichnis	2
<b>1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>3</b>
<b>2. HINTERGRUND</b>	<b>4</b>
2.1. <i>Inzidenz und Mortalität von Dickdarmkrebs</i>	4
2.1.1. Inzidenz im europäischen Vergleich	6
2.1.2. Inzidenz im Altersvergleich	7
2.1.3. Mortalität in Deutschland	8
2.1.4. Überlebensraten in Deutschland	10
2.1.5. Gesundheitsökonomische Bedeutung kolorektaler Karzinome	12
2.2. <i>Einflussfaktoren für kolorektale Karzinome</i>	13
2.2.1. Negative (protektive) Faktoren	13
2.2.1.1. Körperliche Aktivität	13
2.2.1.2. NSAR	13
2.2.1.3. Ernährung	14
2.2.2. Das KRK-Risiko steigernde Einflussfaktoren	15
2.2.2.1. Übergewicht	15
2.2.2.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	16
2.3. <i>Genetik kolorektaler Karzinome</i>	16
2.3.1. Adenom-Karzinom-Sequenz	17
2.3.2. Multistep-Karzinogenese	18
2.3.3. Onkogene	19
2.3.4. Tumorsuppressorgene	19
2.3.4.1. APC-Gen	20
2.3.4.2. P53-Gen	21
2.3.4.3. Chromosom 18q	21
2.3.5. Mismatch repair Gene	22
2.3.6. Epigenetische Phänomene	22
2.4. <i>Formen kolorektaler Karzinome</i>	23

2.4.1.	Hereditäre Formen kolorektaler Karzinome	23
2.4.1.1.	Familiäre adenomatöse Polyposis	23
2.4.1.2.	Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom	25
2.4.1.3.	Seltene genetisch definierte Syndrome mit erhöhtem KRK-Risiko	29
2.4.1.3.1.	Peutz-Jeghers-Syndrom	29
2.4.1.3.2.	Familiäre juvenile Polyposis	29
2.4.1.4.	Übersicht über hereditäre kolorektale Tumordispositionserkrankungen	30
2.4.2.	Familiäre Formen kolorektaler Karzinome	32
2.4.3.	Sporadische Formen kolorektaler Karzinome	33
2.5.	<i>Vorsorge- und Screeningverfahren</i>	34
2.5.1.	FOBT	35
2.5.2.	Sigmoidoskopie	35
2.5.3.	Ileokoloskopie	35
3.	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	36
3.1.	Patienten	36
3.2.	Fragebogen	36
3.3.	Okkultbluttest	37
3.4.	Bioelektrische Impedanzanalyse	37
3.5.	Ileokoloskopie	39
3.6.	Ethikkommission	40
3.7.	Statistische Berechnungen	40
4.	<b>ERGEBNISSE</b>	41
4.1.	Allgemeine Patienten- und Untersuchungsdaten	41
4.2.	Endoskopische Befunde allgemein	42
4.3.	Endoskopische Befunde und Lebensalter	45
4.4.	Endoskopische Befunde und Familienanamnese	46
4.5.	Endoskopische Befunde und FOBT	48
4.6.	Endoskopische Befunde und NSAR	48
4.7.	Endoskopische Befunde und Körpergewicht	49
4.8.	Endoskopische Befunde und Körperfettkompartiment	50

5.	<b>DISKUSSION</b>	51
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	60
7.	<b>DANKSAGUNG</b>	70
8.	<b>LEBENSLAUF</b>	71
9.	<b>ANHANG</b>	72

## **Zusammenfassung**

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist der häufigste Tumor mit dem Gastroenterologen konfrontiert sind. Nur bei weniger als 5% der Patienten mit KRK sind genetisch definierte Syndrome mit erheblich gesteigertem Karzinomrisiko - Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) und Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) – nachweisbar. Die meisten kolorektalen Karzinome treten sporadisch auf. Daneben gibt es eine pathogenetisch noch wenig verstandene familiäre Häufung dieser Tumorart. Ziel dieser Studie war es, bei asymptomatischen Patienten die Prävalenz kolorektaler Neoplasien endoskopisch zu erheben. Die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese bezüglich KRK sollte erfasst und das relative Risiko für Adenome bei positiver Familienanamnese bestimmt werden. Die Einflussfaktoren Bodymassindex, Körperfettanteil und chronische Einnahme von NSAR wurden mitberücksichtigt.

Ausschlusskriterien waren: Alter <40 und >75 Jahre, Kontraindikationen für eine Koloskopie, Quick-Wert <40%, Thrombozyten <100/nl, Tumorerkrankungen, Organtransplantationen, chronisch entzündliche Darmerkrankung.

Alle Polypen im Dickdarm wurden endoskopisch entfernt und histologisch untersucht. Als fortgeschrittene Neoplasien wurden definiert: alle Adenome größer 1cm Durchmesser, sowie Adenome jeder Größe mit villösem Anteil und Adenome mit mittel- oder höhergradiger Dysplasie.

400 konsekutiv rekrutierte Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52,5 Jahren wurden untersucht, davon 44,5% Frauen. Bei 88 von 400 Patienten (22%) wurden Neoplasien abgetragen, davon 29 fortgeschrittene Neoplasien (7,3%), bei zwei wurden Karzinome (0,5%) nachgewiesen. Es handelte sich um ein T1 und ein T2 Karzinom, also frühe Tumorstadien. Eine positive Familienanamnese gaben 88 von 391 Patienten (22,5%) an (bei 9 Patienten keine Angaben zur Familienanamnese). Die Prävalenz kolorektaler Neoplasien unterschied sich in der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese (22,7%) nicht signifikant ( $p=0,74$ ) von der in der Gruppe ohne erstgradige Angehörige mit KRK (21,8%). Auch für die fortgeschrittenen Neoplasien fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Neoplasieprävalenz bei 17 Patienten mit extremem Übergewicht (BMI >40) gegenüber normgewichtigen Patienten war signifikant erhöht ( $p=0,003$ ). Ebenso war die Neoplasieprävalenz bei 76 Patienten mit stark

erhöhtem Körperfettkompartiment signifikant vergrößert. Es konnte kein protektiver Effekt bezüglich der Neoplasieprävalenz durch eine chronische NSAR-Einnahme nachgewiesen werden (kein NSAR 22,3%; NSAR 20,6%;  $p=0,74$ ).

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass in diesem Untersuchungskollektiv allein ein stark erhöhtes Körperfettkompartiment das relative Risiko für die Entwicklung kolorektaler Adenome steigert, nicht jedoch eine positive Familienanamnese bezüglich kolorektaler Karzinome.

### **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ASS	Acetylsalicylsäure
BCM	body cell mass
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Bodymassindex
CHRPE	congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium
CIN	chromosomal instability pathway
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FJP	Familiäre juvenile Polyposis
FOBT	Fäkal okkultes Bluttest
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
KRK	Kolorektale(s) Karzinom(e)
LBM	lean body mass
LOH	loss of heterozygosity
LOI	loss of imprinting
MMR	mismatchrepair
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TBF	total body fat
TBW	total body water

## 1. Einleitung und Fragestellung

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (KRK) in Deutschland ist hoch und übertrifft die Neuerkrankungsrate der anderen EG-Staaten und der USA [1]. Das kolorektale Karzinom ist bei Männern und Frauen in unserem Land die zweithäufigste Krebstodesursache [2].

Da in Deutschland etwa 6% der Einwohner an einem KRK erkranken, ist zwangsläufig zu erwarten, dass bei einem Teil der Patienten die Familienanamnese für KRK positiv ist. Nur weniger als 5% der KRK-Patienten mit positiver Familienanamnese leiden an den genetisch definierten Syndromen mit erheblich gesteigertem Karzinomrisiko (FAP und hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC [3]) [4]. Die Angaben zum Anteil der Personen mit KRK-Erkrankungen in der Familie (nicht FAP oder HNPCC) in einzelnen Untersuchungskollektiven schwanken zwischen 10 % [5] und 42 % [6].

Untersuchungen mit konsekutivem Patienteneinschluss sind nicht publiziert. Das relative Risiko für ein KRK bei Personen mit KRK-Erkrankungen in der Familie wird in einer Metaanalyse von 27 Fall/Kontroll- und Kohortenstudien mit 2,25 [7] angegeben. Eltern und Geschwister von asymptomatischen Personen mit Dickdarmadenomen haben gegenüber der Normalbevölkerung ein relatives Risiko von 1,78 an einem KRK zu erkranken [8]. Das relative Risiko für die Entwicklung von Adenomen im Dickdarm bei Menschen mit an KRK erkrankten Verwandten 1. Grades beträgt nach Studien aus den USA 1,5 [9] und aus Italien und Deutschland 1,9 [5, 6]. Die Ursachen für die erhöhte Neoplasierate im Dickdarm sind unbekannt, können aber in den in der Familie geteilten Umwelt- und Ernährungsfaktoren [10, 11], aber auch in noch nicht klar definierten genetischen Veränderungen vermutet werden [4].

Bei übergewichtigen Personen soll das Risiko für ein Dickdarmkarzinom erhöht sein [12]. Des weiteren scheint die chronische Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika zur Regression von kolorektalen Polypen zu führen und die Inzidenz von KRK zu senken [13, 14].

In der vorgelegten prospektiven Untersuchung wurde bei asymptomatischen Personen ab dem 40. Lebensjahr eine genaue Anamnese bezüglich von KRK-Erkrankungen in der Familie und der Einnahme von NSAR erhoben, die Körperzusammensetzung mit der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) gemessen und eine koloskopische Untersuchung mit Bestimmung der Zahl,



Größe, Verteilung und histologischen Form pathologischer Läsionen im Dickdarm durchgeführt.

Es sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

- Der Anteil von Personen im Untersuchungskollektiv, die eine KRK-Erkrankung bei Verwandten ersten und zweiten Grades angeben, beträgt 15%
- Die Prävalenz von Neoplasien im Dickdarm ist verdoppelt, wenn Familienmitglieder an KRK erkrankt sind
- Die Prävalenz von Neoplasien im Dickdarm ist bei adipösen Patienten erhöht
- Die chronische Einnahme von NSAR oder ASS ist negativ mit der Prävalenz kolorektaler Neoplasien korreliert

## **2. Hintergrund**

### **2.1. Inzidenz und Mortalität von Dickdarmkrebs**

Die hohe Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (KRK) in Deutschland übertrifft die Neuerkrankungsrate der anderen EG-Staaten und der USA [1]. In Deutschland liegt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Männern an dritter Stelle nach dem Prostata- und dem Bronchialkarzinom [15] (Tab. 1) und bei Frauen nach dem Brustkrebs an zweiter Stelle der Tumorerkrankungen [16] (Tab. 2). Ende der 90er Jahre musste nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts von ca. 27.000 Darmkrebsneuerkrankungen pro Jahr bei Männern und aufgrund des höheren Durchschnittsalters von ca. 30.000 Neuerkrankungsfällen bei Frauen in Deutschland ausgegangen werden. Diese Krebsform ist in Deutschland die zweithäufigste [2] und in den USA die dritthäufigste Krebstodesursache [17].

Jahr \ Krebsart	Brust ICD 174	Dick- und Mastdarm ICD 153, 154	Lunge ICD 162	Gebär- mutter ICD 179, 182	Ovarien und Adnexe ICD 183	Magen ICD 151	Gebär- mutterhals ICD 180
1990	95,75	47,84	12,91	20,4	16,58	16,89	15,76
1991	97,63	49,01	13,29	20,54	16,67	16,65	15,29
1992	98,92	49,98	13,69	20,6	16,74	16,40	14,89
1993	99,61	50,74	14,11	20,55	16,79	16,13	14,55
1994	99,66	51,26	14,55	20,37	16,81	15,85	14,28
1995	99,07	51,52	14,99	20,06	16,78	15,54	14,05
1996	97,87	51,52	15,44	19,61	16,72	15,20	13,89
1997	96,10	51,28	15,91	19,04	16,63	14,86	13,78
1998	93,79	50,81	16,39	18,39	16,53	14,52	13,73
1999	91,02	50,11	16,88	17,67	16,42	14,16	13,75
2000	87,82	49,16	17,38	16,91	16,30	13,79	13,83

Tabelle 1: Altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland je 100.000 Europabevölkerung für Frauen aller Altersgruppen

Jahr \ Krebsart	Prostata ICD 185	Dick- und Mastdarm ICD 153, 154	Lunge ICD 162	Harnblase ICD 188	Magen ICD 151	Nieren und sonst. Harnwege ICD 189	Mundhöhle und Rachen ICD 140 -149
1990	69,84	63,68	78,76	46,15	31,51	17,58	20,62
1991	73,90	65,62	78,19	47,22	31,04	18,11	20,74
1992	77,61	67,33	77,55	47,88	30,50	18,58	20,76
1993	80,89	68,81	76,87	48,10	29,92	18,98	20,67
1994	83,68	70,01	76,10	47,89	29,28	19,29	20,47
1995	85,84	70,88	75,09	47,23	28,57	19,51	20,15
1996	87,35	71,40	73,9	46,13	27,81	19,62	19,73
1997	88,23	71,62	72,64	44,66	26,98	19,65	19,23
1998	88,48	71,52	71,33	42,85	26,11	19,58	18,64
1999	88,05	71,11	69,93	40,75	25,18	19,41	17,99
2000	86,94	70,38	68,41	38,41	24,21	19,14	17,28

Tabelle 2: Altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland je 100.000 Europabevölkerung für Männer aller Altersgruppen

Insbesondere das Kolonkarzinom und nicht ganz so ausgeprägt das Rektumkarzinom (Mastdarmkrebs) erfährt in Deutschland seit 1970 eine erhebliche Zunahme [18] (Abb. 1). So hat sich die Inzidenz des Kolonkarzinoms der Männer altersstandardisiert auf eine Europabevölkerung über alle Altersgruppen im Saarland, dem einzigen Bundesland mit seit 1967 bestehenden landesweitem Krebsregister, seit 1970 von 24 auf 44/100.000 Einwohner im Jahr 1994 fast verdoppelt. Bei den Frauen findet sich ein Anstieg von 20 auf 33/100.000 Einwohnern im Jahr 1993. Auf diesem hohen Niveau stagnieren seither die Zahlen. Im Jahr 1999 lag die Kolonkarzinom-Neuerkrankungsrate nach

dem saarländischen Krebsregister bei 42/100.000 für Männer und 30/100.000 für Frauen.

Für das Rektumkarzinom ist ein moderaterer Anstieg zu verzeichnen von 25 im Jahr 1970 auf 29/100.000 im Jahr 1999 für Männer und von 14 im Jahr 1970 auf 19/100.000 im Jahr 1999 für Frauen.

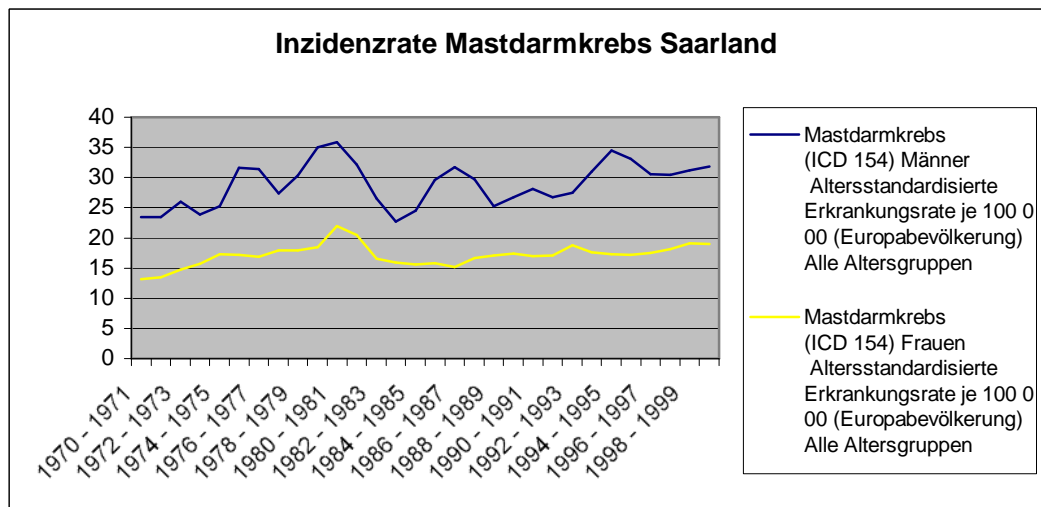
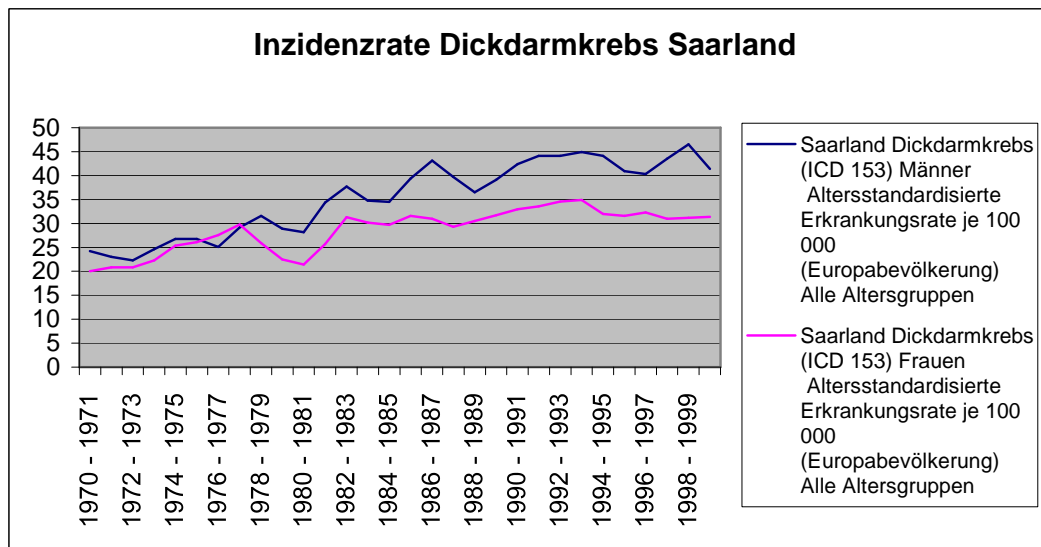


Abbildung 1: Inzidenzraten für Dickdarm- und Mastdarmkrebs im Saarland 1970-1999

### 2.1.1. Inzidenz im europäischen Vergleich

Vergleicht man die Inzidenz des KRK in Deutschland mit der anderer europäischer Länder, so fällt auf, dass Deutschland die höchste Inzidenz für Frauen und Männer hat [2] (Abb. 2).

Da die Überlebensraten in Deutschland vergleichsweise gut sind, liegt Deutschland auch bezüglich der altersstandardisierten Prävalenz für Frauen und Männer an der Spitze des Vergleichs [1].

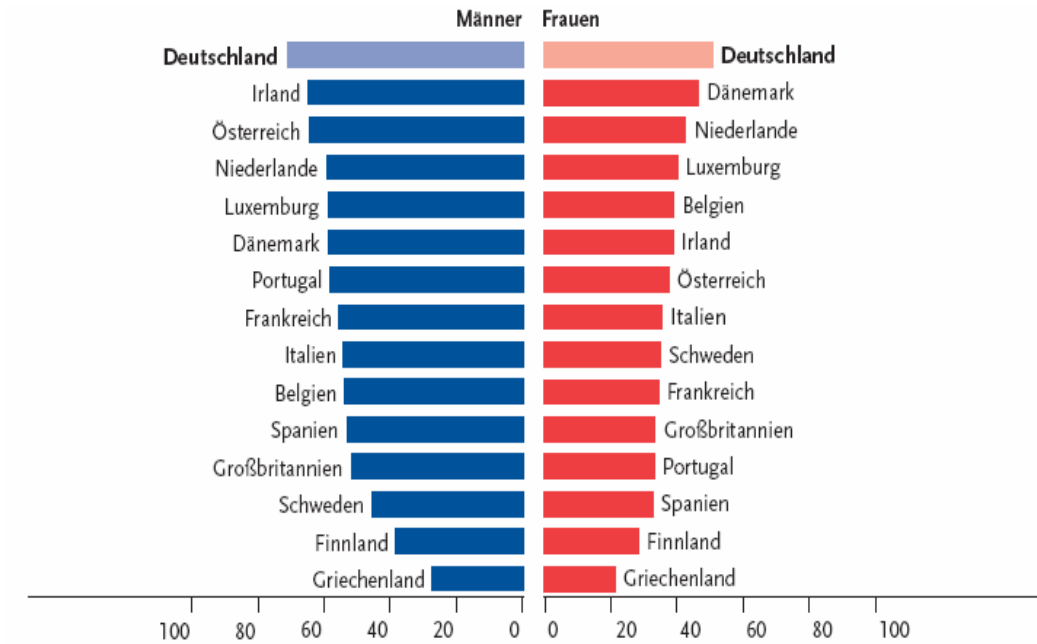


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz für Dickdarmkrebs in der Europäischen Union 1998 in Erkrankungen pro 100.000

### 2.1.2. Inzidenz im Altersvergleich

Das Lebenszeitrisko am KRK zu erkranken beträgt in Deutschland derzeit 4-6%, wobei hiervon vor allem die älteren Jahrgänge betroffen sind[19]. Das Durchschnittsalter der Erkrankung bei Männern beträgt 67 Jahre, bei Frauen 73 Jahre[2]. Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (Abb. 3).

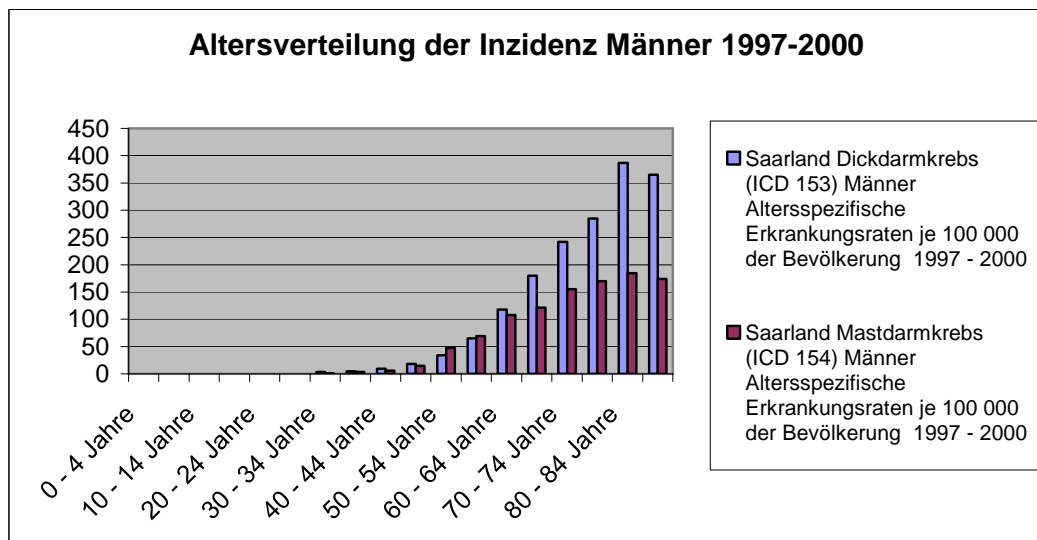


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate im Saarland je 100.000 der Bevölkerung 1997 – 2000

### 2.1.3. Mortalität in Deutschland

Das kolorektale Karzinom ist heute in Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache. Dies gilt sowohl für Männer, als auch für Frauen. Im Jahr 2000 verstarben 11.000 Frauen und 9.000 Männer an den Folgen eines Kolonkarzinoms sowie 4.000 Frauen und 4.500 Männer an den Folgen eines Rektumkarzinoms. Darüber rangiert bei Frauen nur noch das Mamma-Karzinom mit 18.000 Todesfällen und bei Männern der Lungenkrebs mit 29.000 Todesfällen.

In der männlichen deutschen Bevölkerung lag über die Jahre 1996-1998 die auf die europäische Standardbevölkerung bezogene Mortalitätsrate für kolorektale Karzinome und Analkarzinome bei 32,1 und für Frauen bei 21,4/100.000 Einwohner. Sowohl Inzidenz als auch Mortalität des Dickdarmkarzinoms sind in Deutschland bei Männern höher als bei Frauen (Abb. 4) [20].

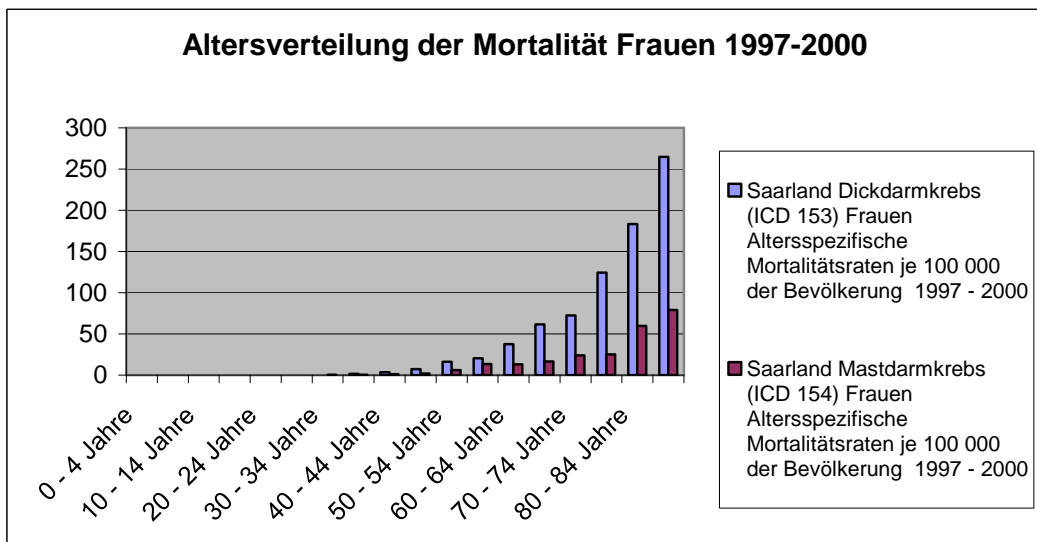
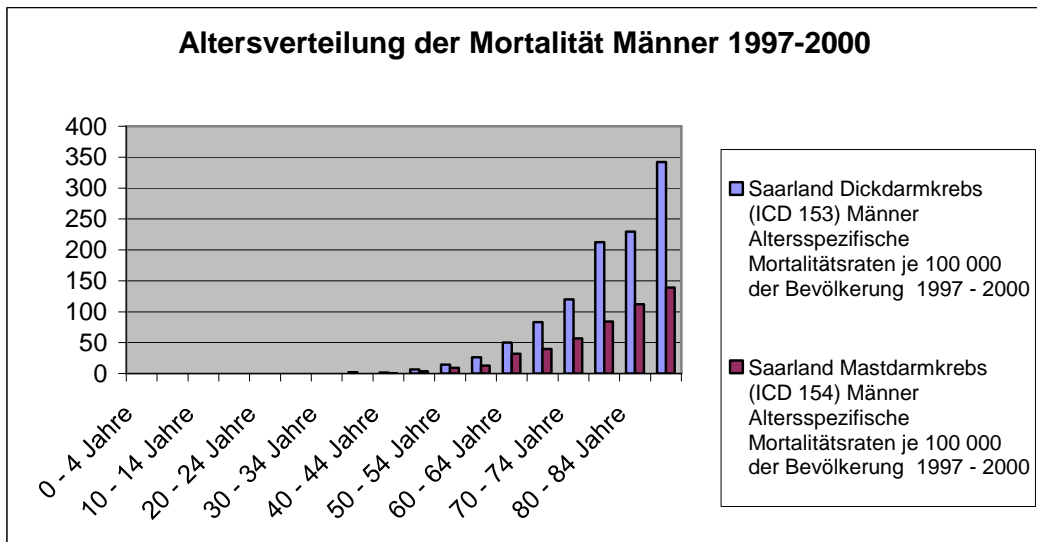


Abbildung 4: Altersspezifische Mortalitätsraten im Saarland je 100.000 der Bevölkerung 1997-2000

Erfreulicherweise kam es im Gegensatz zu der annähernd stetig steigenden Neuerkrankungsrate bereits in den 70er Jahren in der Mortalität zu einer Trendumkehr, wobei der Rückgang bei den Frauen ausgeprägter ist als bei den Männern[2, 21] (Abb. 5). Allerdings steigt mit der anteiligen Zunahme der älteren Bevölkerung im Rahmen der demographischen Entwicklung die absolute Zahl der Todesfälle durch Darmkrebs pro Jahr weiterhin an.

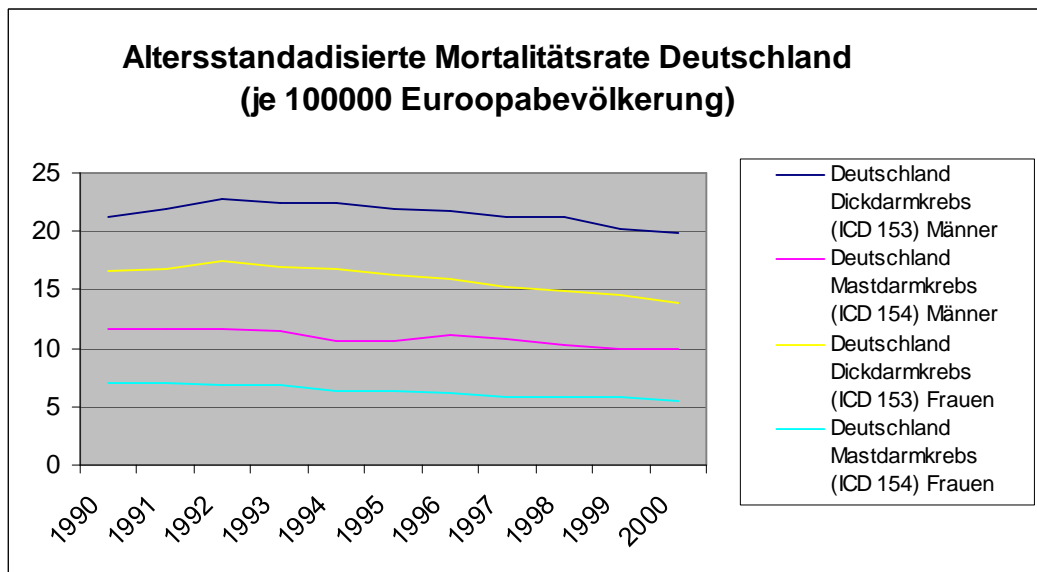


Abbildung 5: Altersstandardisierte Mortalitätsraten in Deutschland je 100.000 der Europabevölkerung

#### 2.1.4. Überlebensraten in Deutschland

Der durchschnittliche Verlust an Lebensjahren durch Karzinomerkrankungen des Dickdarms beträgt sowohl bei Männern als auch bei Frauen 6 Jahre. Dabei schneiden die über 70-Jährigen am schlechtesten ab, wobei die Überlebensrate natürlich weiterhin vom Stadium abhängt, in dem die Krankheit diagnostiziert und therapiert wird [2].

In den USA betragen die 5-Jahres-Überlebensraten beim Kolonkarzinom mit lokal begrenztem Wachstum (T1-2) 97-90%, während bei regional begrenztem Wachstum (T3-4) diese auf 78-63% fallen. Für regional nodal positive Tumoren mit 1-3 positiven Lymphknoten beträgt die Überlebensrate 66%, während sie bei mehr als drei betroffenen Lymphknoten auf 37% sinkt. Im metastasierten Stadium fällt sie dann auf 4% [22]. 6 Jahre nach Therapie eines Dickdarmtumors unterscheidet sich die Sterblichkeit der Patienten nicht mehr von der Sterblichkeit der Allgemeinbevölkerung. Die Patienten gelten als geheilt [2].

Im Verlauf der Zeit hat sich die Lebenserwartung der Patienten mit einer Darmkrebserkrankung deutlich verbessert [23] (Abb. 6).

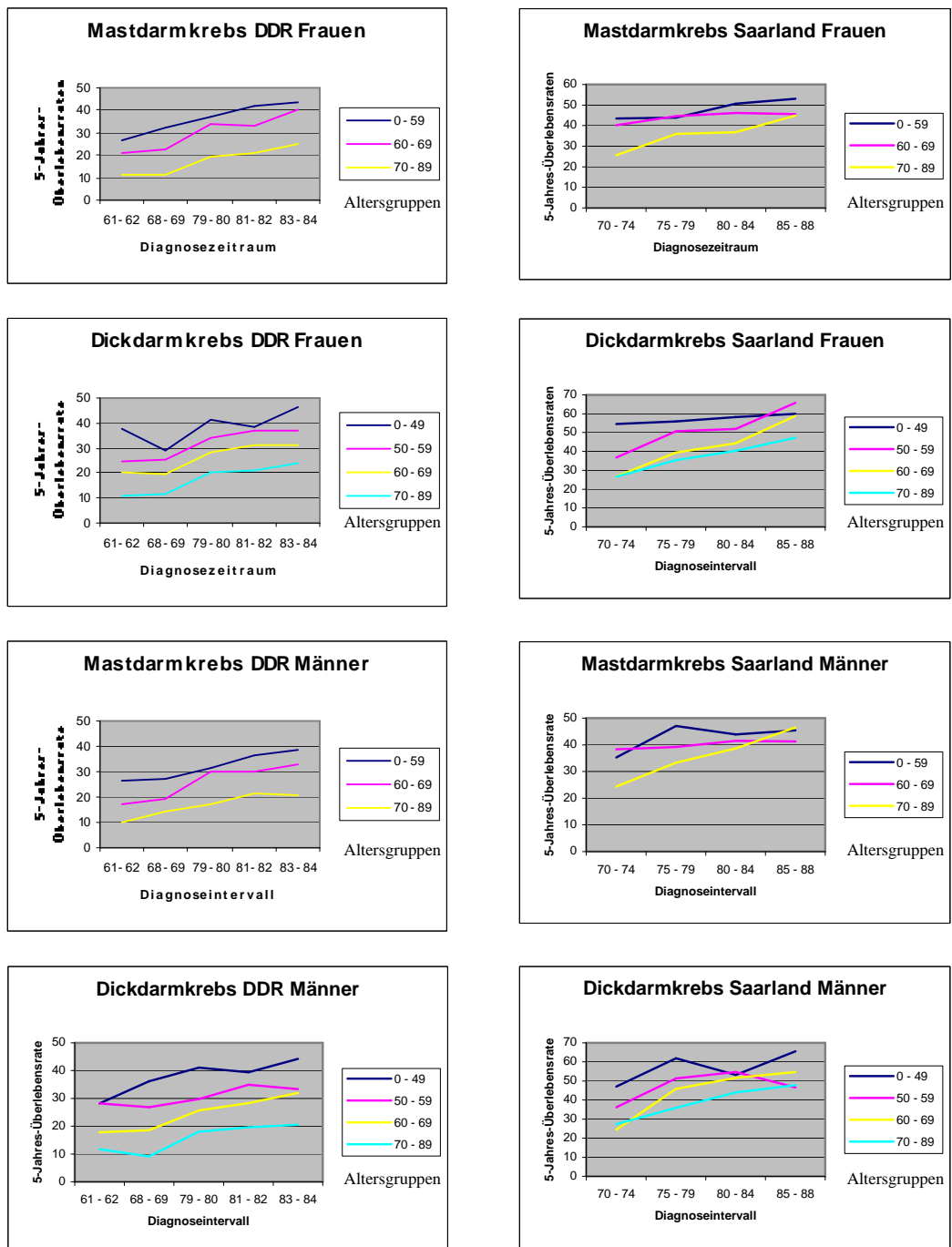


Abbildung 6: 5-Jahres-Überlebensraten nach Diagnosezeitraum, Geschlecht und Altersgruppen getrennt für DDR und Saarland, unterteilt nach Mast- und Dickdarmkrebs

Der durch das Robert Koch-Institut geschätzte Anteil der als geheilt geltenden Patienten mit Darmkrebs stieg deutlich an (Abb. 7). Von Patienten mit Diagnosestellung in den 1970er Jahren bis zu Patienten mit Diagnosestellung in den 1980er Jahren ist ein Anstieg von rund 33% auf über 50% für Patienten mit Dickdarmkrebs und auf über 40% für Patienten mit Mastdarmkrebs zu verzeichnen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen [24].



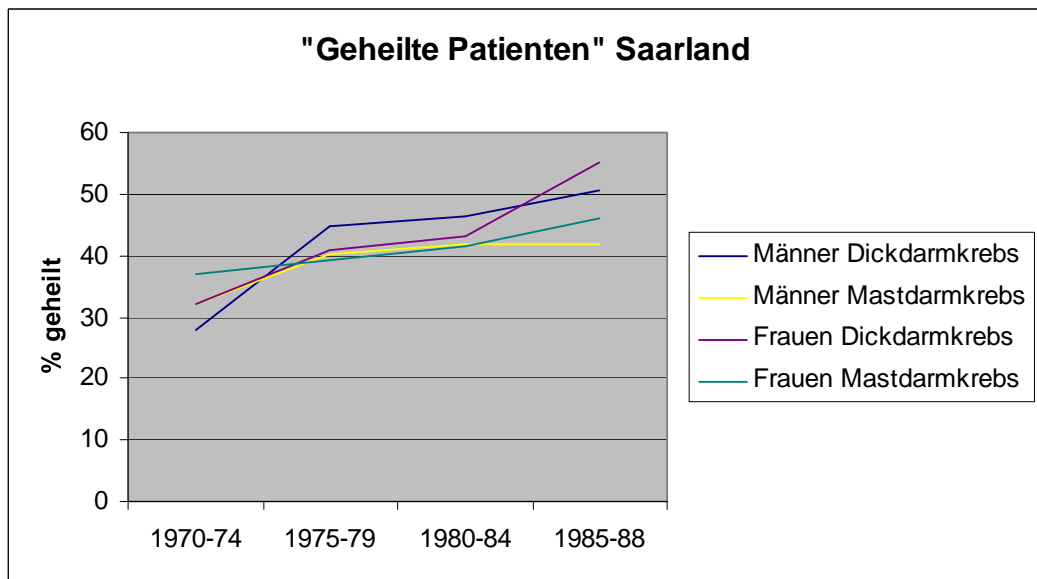


Abbildung 7: Als geheilt geltende Patienten nach Diagnosezeitraum, Geschlecht und Mast- und Dickdarmkrebs

### 2.1.5. Gesundheitsökonomische Bedeutung kolorektaler Karzinome

In der Bundesrepublik Deutschland wurden 1995 bei ungefähr 181.000 Entlassungsfällen aus dem Krankenhaus die Diagnose „kolorektales Karzinom“ genannt. Dabei wurden ungefähr 25.400 nach operativer Therapie einer malignen Neubildung am Dickdarm und etwa 21.000 nach Operation wegen einer malignen Neubildung des Rektums aus dem Krankenhaus entlassen. Das heißt, nahezu alle neuerkrankten Patienten wurden mit kurativer oder palliativer Intention operiert. Die Zahl von 181.000 Krankenhausbehandlungen zeigt aber auch, dass ein großer Anteil der Dickdarmkarzinompatienten mehrfach stationär behandlungsbedürftig war.

Die Verweildauer dieser Patienten betrug 1995 durchschnittlich zwei Wochen, was zusammen 2,5 Millionen Pflegetage (1,4% aller Krankenhaustage) ausmacht. Die hierbei für die direkte Krankenhausversorgung anfallenden Kosten werden vom statistischen Bundesamt für das Jahr 1994 auf etwa 2,2 Milliarden DM geschätzt. Zudem dürften die Kosten, die aufgrund von Krankschreibungen und Verrentungen, die hier noch unberücksichtigt sind, in etwa in gleicher Höhe liegen [1].

## **2.2. Einflussfaktoren für kolorektale Karzinome**

### **2.2.1. Protektive Einflussfaktoren**

#### **2.2.1.1. Körperliche Aktivität**

Regelmäßige körperliche Aktivität, sowohl im Beruf als auch in der Freizeit, scheint einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung kolorektaler Karzinome zu haben [25, 26]. Eine Untersuchung männlicher Raucher konnte zeigen, dass Personen mit beruflicher leichter Aktivität ein vermindertes relatives Risiko (0,6) gegenüber Personen, die im Sitzen arbeiten haben. Noch niedriger war das relative Risiko (0,45) für Personen mit mittlerer oder schwerer beruflicher körperlicher Aktivität. In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Freizeitaktivität gefunden, wobei allerdings die Personen, die beruflich und in der Freizeit am meisten Aktivität zeigten, das niedrigste relative Risiko (0,33) aufwiesen [27].

#### **2.2.1.2. NSAR**

In Anbetracht der hohen Zahl an kolorektalen Karzinomen, die in Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache darstellen und der großen sozioökonomischer Bedeutung, ist eine Primärprävention wünschenswert. Neben Empfehlungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität und diätetischen Hinweisen (siehe unten) werden auch Strategien zur primären Chemoprävention mittels Aspirin verfolgt [28].

Pathophysiologisch ist der Effekt von Aspirin durchaus nachvollziehbar, da eine Teilwirkung der Acetylsalicylsäure die Hemmung der Cyclooxygenase ist, einem Enzym, dass im Gewebe kolorektaler Karzinome verstärkt exprimiert wird. Durch die Hemmung dieses Enzyms wird die Prostaglandinsynthese gehemmt, wodurch wiederum der zellproliferative und mutagene Effekt der Prostaglandine vermindert wird. Zudem induziert ASS den programmierten Zelltod (Apoptose) in der Kolon-Karzinom-Zelllinie HT-29 [29-32]. Nun ist aber der Effekt einer solchen Chemoprävention schwer nachzuweisen, da sehr langdauernde Studien notwendig wären, wenn man wirklich die Wirkung in der Entstehung kolorektaler Karzinome untersuchen wollte. Daher untersucht man unter der Annahme, dass die Entstehung der allermeisten kolorektalen Karzinome der Adenom-Karzinom-Sequenz folgt, die Wirkung von Aspirin auf die Adenomentstehung, um hierüber

in kürzerer Zeit Auskunft geben zu können. In zwei solchen Studien wurde gezeigt, dass Aspirin, sowohl in niedriger Dosierung (81mg) [33], als auch in höherer Dosierung (325mg) [34] bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen oder Adenomen in der Vorgeschichte die Rate neuauftretender Adenome gering reduzieren konnte. Allerdings kann aus diesen Studien keine generelle Empfehlung zur Einnahme von Aspirin abgeleitet werden. Zum einen entwickelt sich aus den wenigsten kolorektalen Adenomen auch ein Karzinom und zum anderen hat Aspirin auch unerwünschte Nebenwirkungen, wie die gastrointestinalen Blutungen. Diese könnten den positiven Effekt des Aspirins bezüglich des Neuauftretens von Adenomen überwiegen. Aspirin als Primärprophylaxe ist nach heutigem Wissen nicht zu empfehlen, da die Kosteneffektivität gegenüber jeder Screeningmethode schlechter ist [35].

### **2.2.1.3. Ernährung**

Bereits Burkitt postulierte, dass eine ballaststoffreiche Ernährung protektiv bezüglich KRK wirkt. In Afrika ist durch einen hohen Anteil pflanzlicher Nahrung die tägliche Ballaststoffaufnahme hoch und die Inzidenz von KRK niedrig [36].

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms zeigt weltweit erhebliche Schwankungen. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in den westlichen Industrienationen, während die niedrigsten für Indien beschrieben werden. Dies und die Veränderung der Adenomhäufigkeiten bei Immigranten stützen die Hypothese, dass Umweltfaktoren, insbesondere der Ernährung eine zentrale Bedeutung zukommt.

Die Datenlage zu einem protektiven Effekt einer faserreichen und fettarmen Ernährung ist derzeit kontrovers. So konnte ein erhöhtes Risiko für eine fleischreiche Ernährung gezeigt werden, ohne dass eine faserarme Ernährung einen Effekt hatte [37]. In anderen Studien wiederum fand sich keine Risikoreduktion unter einer faserangereicherten Ernährung gegenüber einer normalen westlichen Ernährung [38-40]. In Metaanalysen wurde hingegen eine inverse Korrelation zwischen dem Darmkrebsrisiko und dem täglichen Ballaststoffkonsum gefunden [41] und auch eine reduzierte tägliche Gesamtenergiezufuhr zeigt eine positive Korrelation mit einem erniedrigten

Darmkrebsrisiko, wobei dieser Effekt nur für die Gesamtenergiezufuhr bestand, nicht für eine Reduktion des Fettanteils [42]. Kurzfristige Effekte sind von einer Ernährungsumstellung allerdings nicht zu erwarten. Das relative Risiko liegt bei 0,5, wenn man die Gruppe mit dem höchsten Konsum an faser-, gemüse- und fruchtreicher Kost mit der Gruppe mit dem niedrigsten Konsum vergleicht. Dies legt insgesamt einen protektiven Effekt einer solchen Ernährung nahe [43].

### **2.2.2. Das KRK-Risiko steigernde Einflussfaktoren**

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für kolorektale Karzinome ist, wie für die meisten Krebserkrankungen auch, das Alter (Abb. 3). Als Tribut an die genetische Variabilität, die erst die Evolution ermöglicht, muss das Auftreten von maligne entarteten Zellen in Kauf genommen werden. Vor dem vierzigsten Lebensjahr ist die Diagnose eines KRK die Ausnahme. Zwischen dem vierzigsten und fünfzigsten Lebensjahr beginnt die Prävalenz zu steigen und wächst kontinuierlich in den darauf folgenden Lebensdekaden an. Weiterhin können sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren die Wahrscheinlichkeit der Entstehung kolorektaler Karzinome erhöhen [2, 19].

#### **2.2.2.1. Übergewicht**

Übergewicht führt zu einer erhöhten allgemeinen Mortalität [44, 45]. Des weiteren ist seit langem bekannt, dass starkes Übergewicht den Tod durch Krebs begünstigt [46]. Neuere Studien zeigen einen allgemeinen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Krebs und unterscheiden zudem verschiedene Krebsarten. Dabei lässt sich für alle Krebsarten nachweisen, dass mit steigendem Bodymassindex (BMI) auch das relative Risiko, an Krebs zu sterben, steigt. So liegt das relative Risiko für Männer mit einem BMI zwischen 30 und 34,9 bei 1,09 und steigt für Männer mit einem BMI von über 40 auf 1,52 an. Für Frauen sind dieser Anstieg und auch das relative Risiko noch deutlicher. Betrachtet man nun isoliert kolorektale Karzinome, so wird der fördernde Einfluss des Übergewichts noch deutlicher. Das relative Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu versterben, liegt ohne den Einfluss des Rauchens für Männer mit einem BMI zwischen 30 und 34,9 bei 1,47 und für Männer mit einem BMI von

über 40 bei 1,84. Bei Frauen mit einem BMI von über 40 liegt das relative Risiko bei 1,46 gegenüber der Referenzgruppe mit einem BMI zwischen 18 und 24,5. Übergewicht steigert signifikant die Mortalität durch kolorektale Karzinome [47].

#### **2.2.2.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

Zwischen einer Erkrankung an Colitis ulcerosa und dem Auftreten kolorektaler Neoplasien gibt es einen gut dokumentierten Zusammenhang. Entscheidend sind hierbei die Erkrankungsdauer sowie Schweregrad und Ausdehnung der Erkrankung. Bei einer Pancolitis ist das Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung um das fünf- bis fünfzehnfache erhöht [48]. Eine linksseitige Colitis ist mit einer dreifachen Risikoerhöhung assoziiert, wohingegen eine alleinige Proctitis das Risiko nicht signifikant erhöht [48]. Nach Schätzungen beträgt die Inzidenz des Kolonkarzinoms für Menschen mit einer Erkrankungsdauer von zehn bis zwanzig Jahren ungefähr 0,5 Prozent, danach jährlich ein Prozent. Dabei scheint das Risiko nochmals erhöht zu sein für Patienten mit gleichzeitigem Auftreten einer Colitis ulcerosa und einer Primär sklerosierenden Cholangitis [49, 50].

Die Risikoerhöhung für Patienten mit Colitis ulcerosa an einem Kolonkarzinom zu erkranken, beginnt ungefähr zehn Jahre nach der Erstdiagnose einer Pancolitis und fünfzehn bis zwanzig Jahre nach Erstdiagnose einer linksseitigen Colitis [51]. Die Wahrscheinlichkeit ein Kolonkarzinom zu entwickeln, wächst mit der Erkrankungsdauer und erreicht im vierten Krankheitsjahrzehnt 30 Prozent bei Patienten mit Pancolitis [48]. Für den M. Crohn liegen weit weniger Daten vor als für die Colitis ulcerosa. Dennoch scheint auch diese Erkrankung ebenso, wie die Colitis ulcerosa, bei Befall des Dickdarmes mit einem ähnlichen Risiko für maligne Neubildungen behaftet zu sein [52].

#### **2.3. Genetik kolorektaler Karzinome**

Weniger als zehn Prozent aller mit KRK erkrankten Patienten haben eine vererbte genetische Prädisposition zur Entwicklung solcher Karzinome. Diese können in genetisch definierte Syndrome mit und ohne Polypen unterteilt werden. Zu den Formen mit Polypen gehören die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) die Syndrome mit hamatomatösen Polypen, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom und die

familiäre juvenile Polyposis (FJP). Beim hereditären nichtpolypösen Kolonkarzinom (HNPCC, Lynch Syndrom I) finden sich keine Polypen im Dickdarm. Allen gemeinsam ist das hohe Risiko, auf dem Boden von zum Teil bereits gut identifizierten Genmutationen, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln [53].

Genmutationen können vererbt oder erworben sein. Jede genetische Mutation, die vor der Befruchtung der Eizelle auftritt, ist eine Keimbahnmutation und kann somit von den Eltern auf die Kinder vererbt werden. Dabei kann diese Mutation spontan in Eizelle, Spermium oder Zygote auftreten, ohne dass das betroffene Elternteil phänotypisch von dieser Mutation betroffen ist. In nachfolgenden Generationen kann diese Mutation allerdings dennoch vererbt werden.

Weitaus häufiger sind jedoch so genannte somatische Mutationen, bei denen während des Wachstums oder der Entwicklung eines Gewebes oder Organs innerhalb einer Zelle eine Mutation auftritt. Häufig bedingen diese Mutationen einen Wachstumsvorteil der betroffenen Zelle, was zu einer verstärkten Proliferation führt [54]. Nach diesem Modell bedingt der Wachstumsvorteil der mutierten Zelle eine größere Zahl von Zellnachkommen gegenüber den Nachbarzellen. Aus dieser klonalen Population erfährt nun eine Zelle eine weitere Mutation, die wiederum einen Wachstumsvorteil mit sich bringt. Diese fortgeführte sequenzielle Ansammlung von Mutationen führt schließlich zur zellulären Desorganisation und potentiell zu invasivem und metastasierendem Wachstum [55-57].

### **2.3.1. Adenom-Karzinom-Sequenz**

Die meisten kolorektalen Karzinome entstehen aus benignen Neoplasien (Adenomen) des Dickdarms. Normalerweise werden bei funktionierenden Regulationsmechanismen in der Epithelerneuerung der Darmschleimhaut adenomatöse Strukturen zerstört. Oberflächliche Schleimhautzellen gehen kontinuierlich durch Apoptose oder Abschilferung in das Darmlumen verloren und werden ebenso kontinuierlich ersetzt. Typischerweise findet diese Erneuerung nur an der Basis der Krypten statt. Die Zellen wandern von dort aus zur luminalen Oberfläche, proliferieren nicht mehr und differenzieren schließlich. Dieser kontrollierte Vorgang ist zunehmend gestört, wenn Adenome in Größe und

Entartung zunehmen und kann mit einem invasiven Potential der Zellen enden [58].

### 2.3.2. Multistep-Karzinogenese

Bestimmte genetische Mutationen sind notwendig, um aus normalem Kolonepithel ein invasives Karzinom werden zu lassen. Vogelstein et al gelang es, der histologischen Entwicklung der Neoplasie und deren Progression bis zum Karzinom die jeweilige genetische Mutation zuzuordnen [59]. Die Entwicklung wurde als Multistep-Karzinogenese beschrieben, in der jeder der akkumulierenden Mutationen ein bestimmter Wachstumsvorteil der Epithelzelle des Kolons zugewiesen wurde [54].

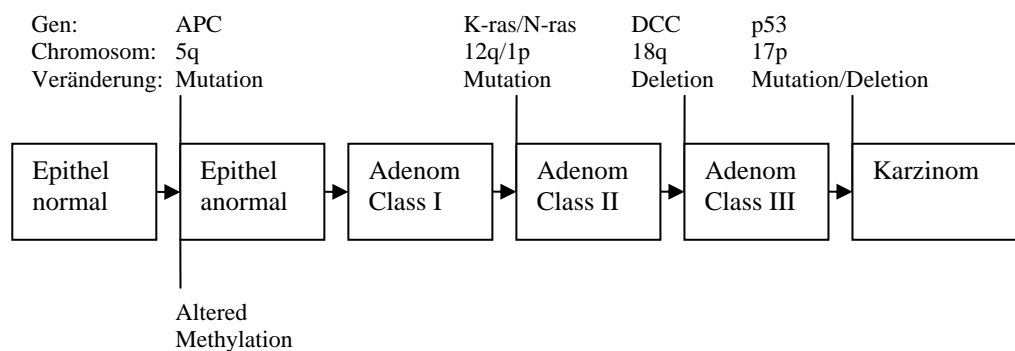


Abbildung 8: Multistep-Karzinogenese vom normalen Epithel bis zum invasiven Karzinom

Zwar treten bestimmte Mutationen eher früher auf dem Weg zum kolorektalen Karzinom auf, wie beispielsweise im APC-Gen, während andere meist später in der Tumorentstehung auftreten, wie zum Beispiel im p53 Suppressorgen. Nach diesem Modell ist jedoch nicht die Reihenfolge sondern die Gesamtzahl an Mutationen für die Entstehung kolorektaler Karzinome entscheidend (Abb. 8)[60]. Beteiligt an dieser Kaskade der Tumorgenese sind unterschiedliche Formen der Mutation, wie Punktmutationen, Hypermethylierung der DNA, Rearrangements, Amplifikation und Deletion. Diese bewirken eine Veränderung in der Genfunktion. Hiernach lassen sich einteilen, eine Funktionsverstärkung, wie typischerweise bei Onkogenen, ein Funktionsverlust, wie typischerweise bei Tumorsuppressorgen und epigenetische Phänomene, wie Hypermethylierung mit Folgen für die Genfunktion [61].

Dieser durch Aneuploidie und chromosomale Instabilität gekennzeichnete molekulare Entstehungsweg des kolorektalen Karzinoms wird mittlerweile auch „chromosomal instability pathway“ (CIN) genannt [62]. Dieser molekulare Entstehungsmechanismus findet sich in über 80% der sporadischen kolorektalen Karzinome. Somit handelt es sich um den deutlich führenden Mechanismus der genetischen Instabilität. Er führt zu einer schnellen und wirksamen Ansammlung von Mutationen [62]. In Zellen von CIN-Tumoren finden sich Verluste oder Zunahmen ganzer Chromosomen. Diese liegen in ihrer Häufigkeit 10 bis 100-mal höher, als in normalen Zellen. Neuere Untersuchungen zeigten zudem, dass Mutationen an Genen, die die korrekte Mitose kontrollieren, wie beispielsweise Bub1, zu CIN-Tumoren führen [63].

Im Folgenden sollen kurz die beim kolorektalen Karzinom häufigsten und wichtigsten genetischen Veränderungen innerhalb der Karzinogenese dargestellt werden.

### **2.3.3. Onkogene**

Onkogene entsprechen normalen zellulären Genen, die an der Steuerung des Zellwachstums und der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Eine Mutation bewirkt eine permanente Aktivierung dieses Gens, so dass es zu unkontrollierter Zellproliferation kommt [64]. Das bei kolorektalen Karzinomen am häufigsten betroffene Onkogen ist k-ras. Aktivierende Mutationen dieses Gens finden sich bei ungefähr 50% kolorektaler Karzinome. Ähnlich häufig finden sich solche Mutationen in fortgeschrittenen Adenomen im Gegensatz zu Adenomen unter 1cm. Dies lässt vermuten, dass die Aktivierung von k-ras an der Progression vom Adenom zum Karzinom beteiligt ist [59, 65, 66]. Mutationen im ras-Gen können möglicherweise zum Screening auf kolorektale Karzinome herangezogen werden. Hierzu werden Tests zum Nachweis von ras-Mutationen im Stuhl in Studien getestet [67].

### **2.3.4. Tumorsuppressorgene**

Im Gegensatz zu den Onkogenen haben Tumorsuppressorgene einen hemmenden Einfluss auf den Zellzyklus. Bei einer Deletion dieser Gene reduziert sich dieser



hemmende Einfluss. Hierdurch ist der normale Kontrollmechanismus nicht mehr ausreichend aktiv, und es kommt zu einem ungehemmten Wachstum. Die ersten molekulargenetischen Beweise für eine Beteiligung von Tumorsuppressorgenen bei der Entstehung kolorektaler Karzinome entstammen einer Studie, in der große Chromosomendeletionen in Proben von Dickdarmtumoren nachgewiesen wurden. Beim Auftreten von Deletionen im Tumorgewebe sprach man vom Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity oder LOH). Es wurden LOH auf den Chromosomen 5q (Adenomatosis Polyposis Coli oder APC Gen), 18q (deleted in colon cancer oder DCC Gen) und 17p (p53 Gen) bei kolorektalen Karzinomen identifiziert [59, 68].

#### **2.3.4.1. APC-Gen**

Eine Mutation im APC-Gen (Adenomatosis Polyposis Coli-Gen) findet sich bei 60-65% aller sporadischen kolorektalen Karzinome und eine Keimbahnmutation dieses Gens ist verantwortlich für die autosomal-dominant erbliche Erkrankung FAP, die durch das Auftreten von hunderten bis tausenden von Kolonadenomen gekennzeichnet ist [69].

In genetischen Studien zur familiären adenomatösen Polyposis wurde eine Vererbung über das Chromosom 5q21 mit Mutationen an diesem Genlocus nachgewiesen. Darauf erhielt es den Namen APC-Gen. Da bereits in sehr frühen Stufen, so genannten Mikroadenomen und auch in kleinen adenomatösen Polypen der Verlust des zweiten Allels dieses Gens nachgewiesen werden konnte, liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um ein frühes Geschehen in der Tumorentstehung handelt [70, 71]. Die Funktion dieses Gens wird erst in Anfängen verstanden. Es besteht eine Interaktion mit Cateninen, wodurch eine Signalkaskade beeinflusst wird, die eine zentrale Rolle in der ständigen epithelialen Erneuerung im Dickdarm spielt [72, 73]. Das normale APC-Gen scheint vor einer Ansammlung von beta-catenin im Zytosol und im Nukleus zu schützen. Durch den Funktionsverlust kommt es zu einer Ansammlung des beta-catenins im Zellkern, wodurch es zur Aktivierung des Transskriptionsfaktors T-Zell-Faktors-4 (Tcf-4) kommt [74-76]. Man nimmt an, dass hierdurch ein Umschalten in den intestinalen Kryptenepithelzellen von Differenzierung zur

Proliferation ausgelöst wird [77, 78]. Die Zellen werden gleichsam vor einer endgültigen Differenzierung und vor der Apoptose geschützt [79]. Das Ergebnis ist eine permanente Zellproliferation.

#### **2.3.4.2. p53-Gen**

Dieses Gen ist auf dem Chromosom 17p lokalisiert. Veränderungen in diesem Gen finden sich in 75% aller kolorektalen Karzinome, wohingegen diese Veränderungen nur selten in Adenomen oder Mikroadenomen gefunden werden. Dies macht ein relativ spätes Erscheinen dieser Veränderung in der Tumorentstehung wahrscheinlich [54, 59, 80]. Dabei liegt in 50 bis 70 Prozent der Fälle eine Mutation des einen Allels vor, gefolgt von einem Verlust des Wildtyp-Gens [59, 81, 82]. Normalerweise werden durch dieses Gen wachstumshemmende Gene aktiviert. Dies ist von Bedeutung bei Zellen, die eine DNA-Schädigung erlitten haben. In solch einem Fall kommt es zur Aktivierung von p53, wodurch die Wachstumshemmungsmechanismen aktiviert werden, wie Hemmung des Zellzyklus zur Erleichterung von Reparaturmechanismen und Apoptose. Das p53 Gen wird deshalb als Wächter des Genoms bezeichnet [83].

#### **2.3.4.3. Chromosom 18q**

Bereits in der Studie von Vogelstein und Fearon (1988) gab es Hinweise auf eine Beteiligung des Chromosoms 18q an der Entstehung kolorektaler Karzinome in Form eines Tumorsuppressorgens. In dieser Studie fand sich ein Verlust einer Kopie von 18q bei 73 Prozent der sporadischen kolorektalen Karzinome, 47 Prozent der großen Adenome mit fokaler maligner Invasion aber nur bei weniger als 15 Prozent der kleinen und weniger fortgeschrittenen Adenome [59]. Auf diesem Chromosom wurde dann an der Position 18q21 ein Gen identifiziert und erhielt den Namen „deleted in colon cancer“ (DCC) [84]. Mutationen dieses Gens führen zu einem Verlust eines kodierten Proteins, von dem man annimmt, dass es eine Rolle in der Zell-Zell oder Zell-Matrix-Kommunikation spielt [84, 85]. Dieser Verlust scheint zudem eine prognostische Bedeutung zu haben. Insbesondere bei nodal-negativen Patienten zeigt sich eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit DCC-Verlust im Vergleich zu solchen, bei denen das Gen noch abgelesen wird [86].

Ein zweites Tumorsuppressorgen auf dem Chromosom 18q ist SMAD4. Dieses Gen kodiert ein Protein, das in den Signalweg des „transforming growth factor-beta“ (TGF-beta) eingreift. Normalerweise unterdrückt TGF-beta das Wachstum normaler Zellen. Viele Karzinomzellen sind resistent gegen diesen Effekt [87], wodurch es zu einem ungehemmten Wachstum kommt.

### **2.3.5. Mismatch repair Gene**

Mismatch repair (MMR) Gene sind verantwortlich für die Reparatur ständig vorkommender Basenfehlpaarungen, kleiner Einfügungen oder Deletionen in der DNA-Sequenz [88-91]. Keimbahnmutationen dieser Gene sind grundlegender genetischer Defekt der meisten HNPCC-Fälle. Sie finden sich in 15 bis 20 Prozent der sporadischen kolorektalen Karzinome, wobei bei den sporadischen kolorektalen Karzinomen mit MMR-Gendefekt keine Genmutation vorliegt, sondern epigenetische Phänomene für die verminderte Genexpression verantwortlich sind [92-94]. In den Zellen mit einem MMR-Gendefekt kommt es zu einer Anhäufung von DNA Fehlern im gesamten Genom. Typischerweise kommt es zu einer Ansammlung von kurzen Nukleotidbasensequenzen, die hunderte Male wiederholt sind. Diese werden Mikrosatelliten genannt [95]. In mehreren Genen, die entscheidende Funktionen in der Wachstumsregulation haben, finden sich solche Mikrosatelliten in der Promotorregion. Dadurch sind diese Gene für frameshift-Mutationen anfällig. Abweichungen in den Mikrosatelliten finden sich häufig bei MMR-Gendefekten, so dass man von einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) spricht. Identifiziert werden können diese Tumoren mit MMR-Gendefekt durch den Nachweis der MSI [95-97].

### **2.3.6. Epigenetische Phänomene**

Wie bereits beschrieben, führen Mutationen und der Verlust von Allelen in MMR-Genen zur MSI in den meisten Fällen von HNPCC. Im Gegensatz dazu weisen die meisten sporadischen kolorektalen Karzinome mit MSI eine Hypermethylierung der Promotorregion einiger MMR-Gene und/oder einen Verlust der genomischen Prägung (loss of imprinting, LOI) auf [88, 98-103].

DNA-Methylierung zielt spezifisch auf CpG-Dinukleotide, die sich in den Promotoren vieler Gene, so auch MMR-Gene finden und führt zur verminderten Genexpression [104-106]. Ein anderer Prozess der epigenetischen Inaktivierung von Genen bezeichnet man als loss of imprinting (LOI). Durch die genomische Prägung (imprinting) wird gezielt ein elterliches Allel durch gezielte Methylierung inaktiviert. Dies geschieht in der Zygote und bleibt in der Entwicklung erhalten. Ein Verlust dieser genomischen Prägung für das den Insulin-like growth factor II (IGF-II) kodierende Gen ist positiv assoziiert mit kolorektalen Karzinomen mit Mikrosatelliteninstabilität [102, 103, 107]. Zudem findet sich ein Verlust der genomischen Prägung für IGF-II häufiger in der Kolonschleimhaut und in Lymphozyten von Menschen mit kolorektalen Karzinomen, als bei solchen ohne diese Erkrankung [102, 108].

## **2.4. Formen kolorektaler Karzinome**

### **2.4.1. Hereditäre Formen kolorektaler Karzinome**

Charakteristisch für die Tumorgenese kolorektaler Karzinome ist die makroskopisch und histologisch zu erfassende Progression, die sich in der Adenom-Karzinom-Sequenz widerspiegelt. Dies gilt sowohl für sporadische, als auch für hereditäre kolorektale Karzinome. Der grundsätzliche Unterschied der hereditären Formen gegenüber den sporadischen besteht darin, dass eine bestimmte Mutation bereits über die Keimbahn vererbt wurde. Hierdurch entsteht nicht direkt ein ererbtes Karzinom, sondern eine erbliche Karzinomdisposition. Das heißt, das Risiko zur Karzinomentwicklung wird durch das Vorhandensein der Keimbahnmutation um ein Vielfaches erhöht. Letztendlich sind aber immer weitere somatische Mutationen erforderlich, damit ein Karzinom entsteht. Die bekanntesten und häufigsten hereditären Formen sollen im Folgenden dargestellt werden.

#### **2.4.1.1. Familiäre adenomatöse Polyposis**

Die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) tritt in den westlichen Industrieländern mit einer Häufigkeit von ca. 1:13.000 Einwohnern auf. Es handelt sich um einen nach den Mendelschen Regeln streng autosomal

dominanten Erbgang mit annähernd hundertprozentiger Penetranz. Somit erkrankt annähernd jeder Genträger auch an einer FAP. In einem Viertel der Fälle lassen sich allerdings keine eindeutigen familiären Häufungen für Polypen oder kolorektale Karzinome nachweisen, so dass es sich hierbei meist um Neumutationen handelt [109]. Insgesamt machen die FAP-Karzinome ungefähr 1% der kolorektalen Karzinome aus. Ursächlich ist die FAP auf eine Keimbahnmutation im APC- (adenomtösen Polyposis-coli) Gen zurückzuführen. Dieses liegt auf dem Chromosom 5q21 [110]. Die FAP ist eine obligate Präkanzerose. Typischerweise ist sie durch die Entstehung von mehr als 100 kolorektalen Adenomen mit steigender Häufigkeit von proximal nach distal gekennzeichnet [111]. Die abgeschwächte oder attenuierte Form der familiären adenomatösen Polyposis ist charakterisiert durch eine geringere Zahl von Kolonadenomen. Meist finden sich nur einige wenige, in einigen Fällen auch bis zu 100, die zumeist im proximalen Kolon lokalisiert sind [110]. Diese treten in der Regel ein Jahrzehnt später als bei der klassischen FAP auf. Zudem treten auch, endoskopisch nur schwer zu erkennende, im Niveau der Kolonmukosa gelegene dysplastische Epithelveränderungen auf, so genannte „flat-adenomas“ [112].

Erste Adenome treten bei der klassischen Form meist im zweiten Lebensjahrzehnt auf. Durchschnittlich um das 39. Lebensjahr entwickeln diese Patienten dann ein Kolonkarzinom. Bei den Patienten mit der attenuierten Form liegt das Durchschnittsalter für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms bei 55 Jahren. Zusätzlich zu den Kolonpolypen finden sich in beiden Fällen häufig Adenome im Dünndarm [110]. Hinzu kommen fakultativ noch extraintestinale Manifestationen, wie eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium CHRPE), Zahnabnormalitäten, Osteome, Lipome, Epidermoidzysten, Hepatoblastome, Medulloblastome, papilläre Schilddrüsenkarzinome und Desmoide [111].

Diagnostisch wurde bisher, aufgrund des autosomal dominanten Erbganges mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit für die Nachkommen ebenfalls zu erkranken, allen Nachkommen eines Erkrankten regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen mittels Endoskopie empfohlen. Da nunmehr eine molekulare prädikative Diagnostik, das heißt eine Erkennung der Anlageträger vor Krankheitsbeginn durch Genuntersuchungen, möglich ist, wird für die erkannten Anlageträger und

alle erstgradigen Verwandten eines FAP-Patienten, bei denen diese prädikative Diagnostik nicht möglich ist, ein spezielles FAP-Vorsorgeprogramm empfohlen. Die aktuellen Empfehlungen hierzu von der Deutschen Gesellschaft für Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten sind in Tabelle 3 dargestellt [113].

<b>Vorsorgeempfehlungen bei familiärer adenomatöser Polyposis</b>		
Grenzialter	Maßnahme	Intervall (Jahre)
10. Lebensjahr	Körperliche Untersuchung	2
	Sigmoidoskopie (bei Beobachtung erster Polypen Koloskopie statt Sigmoidoskopie)	1
	Oberbauchsonographie	1
	Augenärztliche Untersuchung auf CHPRE (optional)	Einmalig
30. Lebensjahr	Gastroduodenoskopie:	
	- mit Nachweis von Adenomen	1
	- ohne Nachweis von Adenomen	3

Tabelle 3: Vorsorgeempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten

#### **2.4.1.2. Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom**

Das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) gehört, wie die FAP, zur Gruppe der autosomal-dominanten Erbkrankheiten. Jedoch treten hier keine noch gutartigen Kolonpolypen auf, die eine frühe Diagnose ermöglichen würden [114]. Die Penetranz des HNPCC beträgt maximal 80% bis zum 75. Lebensjahr. Die genaue Prävalenz der Erkrankung ist nicht bekannt, es gibt jedoch Schätzungen, wonach das HNPCC bis zu 30% der Kolonkarzinome, die sich vor dem 50. Lebensjahr manifestieren, verursacht [3]. Zur Diagnosestellung werden die im weiteren Text dargestellten Amsterdam-Kriterien (klassische Amsterdam-Kriterien und Amsterdam-II-Kriterien) herangezogen. Es konnte in einer regionalen deutschen Studie gezeigt werden, dass anhand dieser Kriterien etwa bei 3% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom ein HNPCC vermutet werden kann. Zur Diagnosesicherung ist jedoch letztlich der Nachweis einer Keimbahnmutation in einem DNA-Reparaturgen notwendig [115]. Phänotypisch lassen sich unterschiedliche Syndrome abgrenzen. Beim Lynch-Syndrom I findet sich eine autosomal-dominant vererbte Neigung zu proximalen Kolonkarzinomen ( $\approx 70\%$  proximal der linken Flexur) sowie eine Häufung von synchronen und metachronen Karzinomen ( $\approx 30\%$  metachrone Karzinome bei

Patienten, die eine subtotale Kolonresektion, wie Hemicolektomie oder Segmentresektion hatten). Das Lynch-Syndrom II zeigt das gleiche Erscheinungsbild bezüglich der Kolonkarzinome zusätzlich jedoch extrakolische Karzinome wie Endometriumkarzinome, Ovarialkarzinome, Karzinome des Magens, des Dünndarms, der Gallenwege, Übergangsepithelkarzinome des Ureters und des Nierenbeckens sowie Haut- und Hirntumoren [110].

Ursache sind die bereits bei der Mikrosatteliteninstabilität beschriebenen Mutationen in den Mismatchreparaturgenen, deren Aufgabe im Erkennen und Beseitigen von fehlerhaften Basenpaarungen nach der DNA-Replikation besteht. Als Folge kommt es zur raschen Akkumulation somatischer Mutationen, die letztlich die Karzinomentstehung begünstigen. [114].

Hinsichtlich des klinischen Bildes des einzelnen Patienten unterscheidet sich das HNPCC nicht von einem sporadischen Kolonkarzinom. Daher wurden diagnostische Kriterien für das HNPCC durch die „International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer“ (ICG-HNPCC) festgelegt, die allgemein als „Amsterdam-Kriterien“ bezeichnet werden (Tab. 4) [63, 116]. Da diese Kriterien sehr streng sind, wurden, um eine Untererfassung von Risikopatienten zu vermeiden, die so genannten Bethesda-Kriterien definiert. Hier finden auch extrakolische Tumoren und bestimmte pathomorphologische Tumoreigenschaften Berücksichtigung [117].

### **Amsterdam-Kriterien I**

Ziel: Einheitliche Patientenrekrutierung zur Identifizierung der ursächlichen Gene

Mindestens 3 Personen an histopathologisch gesichertem kolorektalem Karzinom erkrankt, alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

1. ein Patient ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen Patienten
2. mindestens 2 aufeinander folgende Generationen müssen betroffen sein
3. mindestens ein kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert und familiäre adenomatöse Polyposis ausgeschlossen

### **Amsterdam Kriterien II**

Ziel: Vollständigere Patientenerfassung als unter Amsterdam I

Wie Amsterdam-Kriterien I, jedoch werden auch extrakolische Tumoren berücksichtigt (Endometrium, Dünndarm und ableitende Harnwege)

### **Bethesda-Kriterien**

Ziel: Identifizierung möglichst aller Patienten mit Verdacht auf HNPCC, deren Tumoren auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) untersucht werden sollten.

1. Patienten, die Amsterdam Kriterien I erfüllen
  2. Patienten mit 2 Tumoren aus dem HNPCC-Spektrum (Endometrium, Ovarien, Magen, hepatobiläres System, Dünndarm, Urothelkarzinome der ableitenden Harnwege), auch syn- oder metachrone Tumoren desselben Organs
  3. Patienten mit kolorektalem Karzinom und erstgradig Verwandten mit Karzinomen aus dem HNPCC-Spektrum (s.o.) oder mit kolorektalen Adenomen, ein Karzinom muss vor dem 45. Lebensjahr, ein Adenom vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert worden sein
  4. Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
  5. Patienten mit kolorektalem Adenom vor dem 40. Lebensjahr
  6. Patienten mit wenig differenziertem (solid oder kribriform) und rechtsseitigem kolorektalem Karzinom
- Patienten mit einem kolorektalen Karzinom vom Siegelringzelltyp (>50% Siegelringzellen)

Tabelle 4: Etablierte klinische Kriterien und Richtlinien zur Erfassung von Patienten, bei denen ein hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom (HNPCC) vorliegen könnte

Nachdem der klinische Verdacht nach den genannten Kriterien besteht, sollte eine molekulare Analyse mindestens eines Tumors aus der HNPCC-Verdachtsfamilie bezüglich einer MSI erfolgen. Bei MSI-positivem Tumor und positiver Familienanamnese sollte eine Genanalyse der Keimbahn erfolgen. Spätestens hier sollte auch eine eingehende humangenetische Beratung erfolgen. Der positive



Mutationsnachweis hat dann die dringende Empfehlung zur Konsequenz an einer engmaschigen Nachsorge entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten teilzunehmen (Tab. 5) [63, 113].

<b>Vorsorgeempfehlungen bei hereditärem nicht-polypösem Kolonkarzinom</b>		
Grenzalter	Maßnahme	Intervall (Jahre)
18. Lebensjahr	Erstes Beratungsgespräch	
20. Lebensjahr ab 30. Lebensjahr	Erste gynäkologische Krebsvorsorge + intravaginale Sonographie	1
25. Lebensjahr	Klinische Untersuchung: - Oberbauchsonographie - Urinzytologie - Koloskopie	1 1 1
30. Lebensjahr	Gastroduodenoskopie	1

Tabelle 5: Vorsorgeempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten

Zum anderen sollte den übrigen Familienangehörigen eine Blutanalyse empfohlen werden, die aufgrund des bekannten Mutationsortes beim betroffenen Familienmitglied relativ schnell und gezielt durchführbar ist, um sie dann gegebenenfalls ebenso in ein Vorsorgeprogramm aufzunehmen [63]. Es konnte gezeigt werden, dass ein regelmäßiges Screening (alle 3 Jahre) in HNPCC-Familien mit bekannten Mutationen zu einer Reduktion der Mortalität um 65% führte [118].

Die Entdeckung der Schädigungen der Mismatchrepair-Gene mit Mikrosatelliteninstabilität als ursächlich für HNPCC hat zu einer weiteren Möglichkeit der Überwachung und des Screenings in Form genetischer Tests geführt. Diese sollen die Diagnose bei einem verdächtigen Patienten ermöglichen oder aber eine Risikoabschätzung bei präsymptomatischen Familienangehörigen ermöglichen. Wenn bei einem verdächtigen Patienten dieser Test positiv ist, also eine Schädigung identifiziert werden konnte, so sollten die Familienangehörigen, die dann ebenfalls HNPCC verdächtig sind, getestet werden. Ist hier der Test positiv, so haben sie ebenfalls HNPCC. Ist er negativ, haben sie kein HNPCC und ihr Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, entspricht dem der Normalbevölkerung [119]. Mikrosatelliteninstabilität findet man allerdings auch bei ungefähr 15% aller sporadischen Karzinome [120]. Bei diesen ist dieser

Phänotyp allerdings assoziiert mit einer somatischen Mutation von Mismatchrepair-Genen, die sich somit nicht in der Keimbahn wiederfindet, sondern nur in Tumorzellen. Diese sporadischen Tumoren weisen ebenso, wie die hereditären Formen eine Prädilektion für das rechte Hemikolon auf [100]. Die Klärung des Tumors bezüglich einer Mikrosatelliteninstabilität ist prognostisch von entscheidender Bedeutung, da diese eng mit dem MSI-Status korreliert. Patienten mit MSI positiven Tumoren haben unabhängig vom Tumorstadium eine signifikant niedrigere Mortalität [121]. Zudem zeigen die MSI positiven Tumoren ein wesentlich besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil. In Studien lag das rezidivfreie Überleben nach drei Jahren bei 90% für MSI positive Tumoren gegenüber 32% bei Patienten ohne Mikrosatelliteninstabilität [122, 123]. Der Mechanismus, der diesem Verhalten der Tumoren zugrunde liegt, ist bisher noch unklar.

#### **2.4.1.3. Seltene genetisch definierte Syndrome mit KRK Risiko**

##### **2.4.1.3.1. Peutz-Jeghers-Syndrom**

Das Peutz-Jeghers-Syndrom folgt ebenfalls einem autosomal-dominanten Erbgang. Die Häufigkeit beträgt etwa ein Zehntel der Familiären adenomatösen Polyposis [124]. Gekennzeichnet ist das Peutz-Jeghers-Syndrom durch mindestens zwei hamartomatöse Polypen vom Peutz-Jeghers-Typ oder einen Peutz-Jeghers-Polyp mit Pigmentflecken der Lippen- und Mundschleimhaut oder einen Peutz-Jeghers-Polypen mit positiver Familienanamnese [113]. Die Polypen finden sich zumeist im Dünndarm und etwas weniger häufig in Magen und Colon. Ihre Anzahl variiert zwischen wenigen bis zu Dutzenden [124]. Das Risiko der Entartung und somit der Entstehung eines Kolonkarzinoms ist für diese Patienten 18-mal größer als für die Normalbevölkerung [125].

##### **2.4.1.3.2. Familiäre juvenile Polyposis**

Die Familiäre Juvenile Polyposis (FJP) folgt ebenfalls einem autosomal-dominantem Erbgang. Hamartomatöse Polypen des Colons sind keine Seltenheit. Sie finden sich bei etwa 1% aller Kinder. Diese solitären juvenilen Polypen gehen nicht mit einem erhöhten Kolonkarzinomrisiko einher. Anders ist hier die

familiäre Variante dieser juvenilen Polypen zu bewerten. Diese beinhaltet ein erhöhtes Risiko für bösartige Tumoren des Gastrointestinaltraktes [110]. Definiert ist die familiäre Variante über mindestens fünf juvenile Polypen oder einen juvenilen Polypen bei positiver Familienanamnese [113]. Dabei kann die Diagnose der familiären juvenilen Polyposis schwierig sein, da harmlose juvenile Polypen und solche der familiären Variante parallel vorkommen können. Zudem ist die Abgrenzung zur Familiären adenomatösen Polyposis schwierig. Deshalb empfiehlt es sich, bei Patienten, die multiple Polypen aufweisen, eine große Zahl zu biopsieren [126].

#### 2.4.1.4. Übersicht über hereditäre kolorektale Tumordispositionserkrankungen

Autosomal-dominant vererbte kolorektale Tumordispositionen sind in der nachfolgenden Tabelle 6 aufgeführt[113].

Erkrankung	Definition	Gastrointestinaltrakt	Andere Organbeteiligung	Gen (kartiert / kloniert)
<b>Adenomatöse Polypenerkrankungen</b>				
<b>Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)</b>	>100 kolorektale Adenome, Beginn des Polypenwachstums zwischen 1. und 3. Lebensjahrzehnt	>100 kolorektale Adenome distal > proximal; Risiko für KRK fast 100%; Adenome und Karzinome im Duodenum, selten im Magen; benigne Drüsenkörperzysten im Magen	Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) bei 70% der Patienten; Desmoide bei etwa 10-20%; seltener: Hepatoblastome, Schilddrüsenkarzinome, Astrozytome, Medulloblastome	APC (1987/1991)
<i>Allelische Varianten</i>				
Gardner-Syndrom (heute: FAP)	Wie FAP, plus Osteome, plus Epidermoidzysten/kutane Fibrome	s. oben	Epidermoidzysten, Fibrome, Osteome, Desmoide	APC (allelisch zu FAP)
Attenuierte FAP (AAPC; "hereditary flat adenoma syndrome")	5-100 Adenome, Beginn des Polypenwachstums jenseits 2. Lebensjahrzehnt	5-100 Adenome, Karzinome proximal > distal	Selten	APC (allelisch zu FAP)
Turcot-Syndrom, Untergruppe FAP	Adenomatöse Polypen, KRK plus Hirntumor	>100 Adenome plus Manifestation wie bei FAP	Medulloblastom	APC
Untergruppe HNPCC	KRK plus Hirntumor	Wenige Adenome, KRK	Glioblastom	Mismatchreparaturgene (s. unten)
<b>HNPCC (Lynch Syndrom)</b>	Multiple syn- oder metachrone KRK und andere Tumoren familiär gehäuft	Einzelne Adenome, die zu KRK entarten (proximal > distal)	Karzinome des Endometriums, des Urothels, des oberen Gastrointestinaltrakts, Pankreas, Ovarien, andere	Mismatchreparaturgene, hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6/GTBP, hMSH3?, hMLH3?, andere?

<b>Erkrankung</b>	<b>Definition</b>	<b>Gastrointestinaltrakt</b>	<b>Andere Organbeteiligung</b>	<b>Gen (kartiert / kloniert)</b>
Muir-Torre-Syndrom (Untergruppe)	Talgdrüsentumor plus viszeraler Tumor	Kolonkarzinome	Talgdrüsentumoren, Endometriumkarzinome, andere HNPCC-assoziierte Tumoren	Mismatchreparaturgene, hMSH2, hMLh1, andere?
<b>Hamartomatöse Polypen</b>				
<b>Peutz-Jeghers-Syndrom</b>	Mindestens 2 hamartomatöse Polypen vom Peutz-Jeghers-Typ oder ein Peutz-Jeghers-Polyp plus Pigmentflecken der Lippen- und Mundschleimhaut oder ein Peutz-Jeghers-Polyp bei positiver Familienanamnese	Peutz-Jeghers-Polypen im Dünndarm und Magen, seltener im Kolon	Hyperpigmentierung der Lippen- und Mundschleimhaut (Melaninspots) bei 50-80% der Patienten, gutartige endokrine Ovarial-/Hodentumoren, erhöhtes Risiko für Mamma-, Zervix- und Pankreaskarzinome	STK11/LKB1 (1997/1998)
<b>Familiäre juvenile Polyposis</b>	Mindestens 5 „juvenile Polypen“ oder ein juveniler Polyp bei positiver Familienanamnese	Juvenile Polypen im Dickdarm; erhöhtes Risiko für bösartige Tumoren des Gastrointestinaltrakts	Unklar	HMAD4/SMAD4, DPC4 (1998/1998)
<b>Cowden-Syndrom</b>	Multiple Hamartome in vielen Geweben einschließlich Darm	Hamartomatöse Polypen im Kolon und Magen	Verruköse Papeln im Gesicht (Tricholemmome), Papillome mit kopfsteinpflasterartigen Erscheinungen an Lippen, Zahnfleisch und Mundschleimhaut, keratotische Papeln an Händen und Füßen, Zysten und Fibroadenome der Brust und Ovarien, Struma und follikuläre Adenokarzinome der Schilddrüse, Makrozephalie	PTEN/MMAC1 (1996/1997)
<i>Allelische Varianten</i>				
Bannayan-Zonana-Syndrom (Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom)	Makrozephalie plus subkutane und viszerale Lipome und Hämangiome			
Lhermitte-Duclos-Syndrom	Hamartome der Gliazellen im Zerebellum			
„Hereditary mixed polyposis syndrome“	Hamartomatöse Polypen (ähnlich, aber nicht identisch mit juvenilen Polypen), Adenome, entzündliche Polypen und Karzinome im Kolon		Unklar	Gen auf Chromosom 6q21 (1996 kartiert)

Tabelle 6: Autosomal-dominant vererbte kolorektale Tumordispositionserkrankungen

#### **2.4.2. Familiäre Formen kolorektaler Karzinome**

Bei etwa 15% der Patienten mit kolorektalem Karzinom ist die Familienanamnese positiv, das heißt, kolorektale Karzinome kommen bei einem oder mehreren nahen Verwandten vor [127]. Bei ungefähr einem Drittel dieser Patienten mit positiver Familienanamnese ist eine hereditäre Form nachweisbar, wie beispielsweise FAP oder HNPCC. Bei etwa zehn Prozent der KRK-Patienten ist zwar die Familienanamnese positiv, es findet sich jedoch keine der bekannten hereditären Formen oder ein bekannter Vererbungsmodus [127]. Ein erkrankter erstgradiger Verwandter, also Elternteil, Geschwisterteil oder Kind, erhöht das Risiko für ein kolorektales Karzinom 1,7-fach gegenüber der Normalbevölkerung [128]. Eine weitere Risikoerhöhung ergibt sich, wenn zwei Verwandte ersten Grades erkranken oder wenn der erkrankte Angehörige zum Zeitpunkt der Erkrankung 55 Jahre alt oder jünger war [128]. Daher werden koloskopische Screeninguntersuchungen für Personen mit an kolorektalem Karzinom erkrankten Verwandten ersten Grades zehn Jahre vor dem Erkrankungsalter des Familienmitgliedes, mindestens aber ab dem 40. Lebensjahr vorgeschlagen [129]. In einer prospektiven Studie von Sieg wurde die Prävalenz von kolorektalen Neoplasien unter Berücksichtigung der Familienanamnese in Deutschland untersucht. Hier zeigte sich ein Einfluss der positiven Familienanamnese vor allem bei Personen von 55-60 Jahren [6].

Auch scheint eine positive Familienanamnese bezüglich kolorektaler großer oder villöser Adenome die gleiche Bedeutung zu haben bezüglich des Risikos, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wie eine positive Familienanamnese mit kolorektalem Karzinom [8].

Diese Ergebnisse legen die Empfehlung nahe, Personen mit positiver Familienanamnese frühzeitig einer Screeningkoloskopie mit nachfolgender regelmäßiger Überwachung zu unterziehen. Diese sollte mit 40 Jahren beginnen oder aber 10 Jahre früher, als der jüngste Fall mit kolorektalem Karzinom in der Familie [130].

Insgesamt scheinen mehrere Faktoren für diese, im Vergleich zu den bekannten Syndromen weniger eindrücklichen, familiären Häufungen kolorektaler Karzinome, ursächlich zu sein. Interessant erscheint es hier zu sein, auf die Lebensumstände der betroffenen Patienten zu schauen. Familien teilen Umwelteinflüsse. Bei Lungenkrebspatienten fragt man automatisch, wie viele

Raucher in der Familie sind. Diese Faktoren mögen bei kolorektalen Karzinomen Ernährung, körperliche bzw. sportliche Aktivität, Einnahme von NSAR und ähnliches sein, also Faktoren, die, wenn sie einen ausreichend starken Effekt haben, eine Risikoerhöhung oder -minderung bezüglich kolorektaler Karzinome haben. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz sind noch nicht näher bestimmte genetische Erkrankungen. Letztendlich ist es auch möglich, dass bekannte zu kolorektalen Karzinomen führende Mutationen in schwächerer oder attenuierter Form verantwortlich für diese familiäre Häufung sind [4]. Prospektive Untersuchungen zur Prävalenz der familiären Form von KRK aus Deutschland liegen nicht vor.

### **2.4.3. Sporadische Formen kolorektaler Karzinome**

Ungefähr 85% aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben eine sporadische Form der Erkrankung. Sie weisen eine negative Familienanamnese auf und bei ihnen ist kein genetisch definiertes Syndrom nachweisbar, wie HNPCC oder FAP und andere [127]. Auffällig ist jedoch der Anstieg der Inzidenz kolorektaler Karzinome in einzelnen entwickelten Weltregionen, beispielsweise in Deutschland (s. Abbildung 3). Dieser Inzidenzanstieg ist durch genetische Einflussfaktoren nicht zu erklären. Es scheinen hier vielmehr die gemeinsamen Lebensbedingungen und Umwelteinflüsse das Entstehen kolorektaler Karzinome zu beeinflussen [11]. Gestützt wird diese Annahme durch Beobachtungen an japanischen Immigranten in den USA. Die Inzidenz kolorektaler Karzinome für Japaner, die in die USA immigrieren, ändert sich kaum. Betrachtet man jedoch die Nachkommen der Immigranten, so nähert sich die Inzidenz dem Durchschnitt, der in den USA lebenden Menschen, ohne dass hierbei genetische Komponenten eine Rolle spielen können [131, 132]. Auch ist in den letzten Jahrzehnten ein dramatischer Anstieg der KRK-Inzidenz in Japan zu beobachten. Hier scheinen ebenfalls die veränderten Lebensbedingungen, insbesondere bezüglich des Ernährungsverhaltens, ursächlich zu sein [133].

## **2.5. Vorsorge- und Screeningverfahren**

Trotz der dramatischen Zahlen, was die Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms angeht, hat die Darmkrebsfrüherkennung in der öffentlichen Wahrnehmung einen erstaunlich geringen Stellenwert.

Die Primärprävention umfasst Maßnahmen, die auf eine Verhinderung von Adenom- und Karzinomentstehung zielen. Da sich die genetischen Faktoren derzeit nicht beeinflussen lassen, zielen diese Maßnahmen auf die exogenen Einflussfaktoren, die die Protektion, aber auch die Geschwindigkeit der karzinomatösen Entartung beeinflussen. Hierdurch kann eine deutliche Inzidenzminderung erreicht werden [134]. Nach großen Studien werden derzeit eine ausgewogene, fleisch- und fettarme sowie faserreiche Ernährung, körperliche Bewegung, Verzicht auf Rauchen und Limitierung von Alkohol empfohlen. Zudem gilt starkes Übergewicht als Risikofaktor [12, 135-137]. Über die Wirksamkeit von Medikamenten und Mikronährstoffen liegen keine ausreichend sicheren Daten vor [135, 138-140].

Im Gegensatz zu anderen Krebsarten kann die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms fast immer verhindert werden. Der Ablauf der Adenom-Karzinom-Sequenz [54] ist langsam und kann innerhalb dieses vieljährigen Prozesses jederzeit unterbrochen werden. Die Detektion der Vorläufer des kolorektalen Karzinoms (präkanzeröse Polypen) und deren Entfernung, sowie die Erkennung von primär kurablen Frühkarzinomen ist das Ziel der sekundären Prävention. Durch Anwendung der etablierten Screeningverfahren können adenomatöse Polypen frühzeitig erkannt und abgetragen werden bzw. das kolorektale Karzinom in einem prognostisch günstigen Stadium erkannt werden [141]. Die National Polyp Study konnte zudem zeigen, dass durch eine gezielte endoskopische Polypektomie ein KRK-Rückgang von 76-90% zu erreichen ist [142]. Trotz dieser erfolgversprechenden Ergebnisse ist die Akzeptanz dieser Vorsorgemaßnahmen nach wie vor enttäuschend und auch um die Kostenübernahme wurde lange gestritten.

Seit dem 01.10.2002 stehen nach Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinien für das kolorektale Karzinom folgende Methoden zur Verfügung.

### **2.5.1. FOBT**

Der fäkale okkulte Bluttest gehört bereits seit den 1970er Jahren zur Krebsfrüherkennung in Deutschland. Standard hierbei ist das Auftragen von je 2 Proben pro Stuhl auf 2 Testfelder aus 3 aufeinander folgenden Stuhlgängen [143]. Der Test gilt als positiv, wenn mindestens eines der Testfelder nach Entwicklung eine Blaufärbung zeigt. Ein solcher positiver Test sollte nicht wiederholt werden, sondern er erfordert eine komplette Koloskopie [113, 144].

Die Wirksamkeit dieser Testung konnte in mehreren Studien belegt werden [145-148]. Vorteile sind die geringen Kosten und die einfache Testdurchführung. Nachteil ist die nur mäßige Sensitivität für Karzinome, sowie die nur geringe Sensitivität für Adenome [149, 150]. Die Senkung der Mortalität gelingt hierbei durch Diagnose und Therapie von Dickdarmkarzinomen in früheren Erkrankungsstadien. Eine Inzidenzsenkung konnte nur in einer Studie gezeigt werden und beruht vermutlich auf der hohen Koloskopierate [149, 151].

### **2.5.2. Sigmoidoskopie**

Als Screeningmaßnahme kann die flexible Sigmoidoskopie zu einer deutlichen Mortalitätsreduktion führen. So kann eine Risikoreduktion für Karzinome des Colons und Rektums von 60% erreicht werden. Für das Kolonkarzinom liegt die Risikoreduktion bei 44%, da nur ein begrenzter Teil des Dickdarms eingesehen werden kann [152-154].

Gravierender Nachteil dieser Methode ist allerdings die fehlende Einsicht in das proximale Kolon, da die sich in diesem Abschnitt befindlichen Polypen übersehen werden, die bei ungefähr 36% aller Patienten mit distalen Polypen vorhanden sind [155, 156]. Zudem hat ein großer Teil der Patienten mit proximalen Polypen keine distalen „Markerpolypen“ [9].

### **2.5.3. Ileokoloskopie**

Die Screeningkoloskopie steht in Deutschland allen Personen, die das 55. Lebensjahr vollendet haben seit Oktober 2002 zur Verfügung. Der Sinn dieser Screeninguntersuchung wird in der Untersuchung von Lieberman und Mitarbeitern deutlich. In dieser besaßen mehr als ein Drittel aller untersuchten



asymptomatischen Patienten neoplastische Läsionen. Zudem wiesen mehr als die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem proximalem Adenom keine distalen Läsionen auf [9].

Trotz ihrer Invasivität besitzt die Screeningkoloskopie eine nur geringe Komplikationsrate mit Perforationen 1/10.000, endoskopisch behandlungsbedürftigen Blutungen 3/1.000 und einer durch Komplikationen bedingten Letalität von 1-3/10.000 [144].

Derzeitig ist die vollständige endoskopische Dickdarmuntersuchung mit Entfernung aller nachgewiesenen Polypen der Goldstandard in der Prävention des kolorektalen Karzinoms.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Im Rahmen der Studie wurden nach deren Aufklärung und Zustimmung 400 Patienten untersucht. Alle Patienten waren zu einer Heilbehandlungsmaßnahme im Reha-Zentrum der BfA (Hauptindikationen: Gastroenterologie, Diabetologie, Orthopädie) in Mölln stationär aufgenommen worden.

Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine Koloskopie, Alter unter 40 und über 75 Jahren, unzureichende Gerinnung (Quick-Wert >40%, Thrombozyten >100/nl), Tumorerkrankungen in den letzten 5 Jahren, Organtransplantationen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, schwere Grunderkrankungen, wie dekompensierte Leberzirrhose sowie eine lang andauernde Immunsuppression.

#### **3.2. Fragebogen zur Familienanamnese und Medikamenteneinnahme**

Alle Patienten, die der Untersuchung zugestimmt hatten, erhielten einen zweiteiligen Fragebogen.

Der erste Teil enthielt Fragen zur Familienanamnese, geteilt in Fragen zur Familienanamnese bezüglich KRK und bezüglich weiterer Tumorerkrankungen in der Familie, jeweils, wenn positiv, mit Angabe des Erkrankungsalters des Verwandten. Des Weiteren enthielt der erste Teil Fragen zur Medikamentenanamnese bezüglich NSAR und ASS. Zudem wurde die Grunderkrankung in Form der ersten Einweisungsdiagnose zur stationären

Rehabilitation erfasst. Dieser Teil der Daten floss in die Auswertung im Rahmen dieser Untersuchung ein.

Im zweiten Teil des Fragebogens wurden Fragen zur Kausalattribution bezüglich Krankheitseinstellungen und zum Gesundheitsverhalten gestellt, die nicht im Rahmen dieser Untersuchung ausgewertet wurden.

Der komplette, für diese Studie relevante Fragebogen ist im Anhang beigefügt.

### **3.3. Okkultbluttest**

Bei den Patienten wurde ein Okkultbluttest durchgeführt. Es wurde ein chromatographischer Guajak-Test verwendet (hemo FEC ®). Dabei enthält das Testpapier als Indikator eine chromatographisch gereinigte Fraktion des Guajak-Harzes. Als Entwicklerreagenz dient eine stabilisierte alkoholische Wasserstoffperoxidlösung. Hämoglobin katalysiert aufgrund seiner peroxidatischen Wirkung die Oxidation des Indikators durch Wasserstoffperoxid, so dass bei Anwesenheit von Blut im Stuhl eine Blaufärbung des Testpapiers auftritt. Die Empfindlichkeit des Tests ist so eingestellt, dass für ein positives Ergebnis die mittlere Erythrozytenabsonderung des Verdauungstraktes um mindestens das 2-3fache überschritten sein muss. Unabhängig vom Ergebnis dieses Testes wurden die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Kontrolle bezüglich der Durchführung dieses Tests oblag den behandelnden Stationsärzten.

### **3.4. Bioelektrische Impedanzanalyse**

Unterschiedlichen Modellen folgend, kann der Körper in atomare, chemische, biologische und funktionale Einheiten unterteilt werden. Ausgehend von diesen Modellen kann der Ernährungsstatus durch die Messung der relevanten Untereinheiten erfasst werden.

Zur exakten Erfassung von Störungen im Ernährungszustand eines Menschen ist die alleinige Messung des Körpergewichts und der Körpergröße nicht ausreichend [157-159]. Zudem können hierdurch einzelne Kompartimente nicht bestimmt werden.

Der elektrische Widerstand gegenüber Wechselstrom eines Körpers wird durch Leiterlänge und Leiterquerschnitt, sowie durch Wasser- und Elektrolytgehalt

bezüglich niedriger Frequenzen und von der Anzahl durchströmter Membranen bezüglich hoher Frequenzen bestimmt. Bei Durchströmung des zu untersuchenden Körpers mit mittelfrequentem Wechselstrom (50kHz) konstanter Stromstärke (800 $\mu$ A), können die Impedanz, d.h. der Gesamtwiderstand gegenüber Wechselstrom sowie die Phasenverschiebung als Phasenwinkel Alpha gemessen werden. Mit Hilfe dieser beiden Messgrößen wird eine Bestimmung der Resistance (R), d.h. des induktiven Widerstandes und der Reactance (Xc), des kapazitiven Widerstandes, erzeugt durch die Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen, möglich. Entsprechend der Formel

$$TBW = K_o \times Gr^2/R$$

(TBW = Gesamtwassergehalt; Ko = Konstante; Gr = Körpergröße, R = Resistance)

ist die Resistance umgekehrt proportional zum Gesamtwassergehalt.

Im nächsten Schritt lässt sich aus dem TBW mittels der Formel

$$TBF = KG - TBW / 0,732$$

(TBF = Körperfett; KG = Körpergewicht)

der Körperfettanteil errechnen [160]. Die Magermasse (LBM) des Körpers ergibt sich dann aus der Differenz von Körpergewicht und Fettgewebe. Die Reactance, die von der Anzahl der Zellmembranen abhängt, ermöglicht nun die Berechnung der Körperzellmasse (BCM), dem stoffwechselaktiven Kompartiment der LBM. Der theoretische Ansatz der Bioelektrischen Impedanzanalyse geht dabei von idealen Körpern, also Zylindern konstanten Durchmessers zur Berechnung der Kompartimente aus. Davon ist zwar beim Menschen sicher nicht auszugehen, da Rumpf und Extremitäten sichtbar unterschiedlich zu Leiterquerschnitt und Leiterlänge mit deutlich differentem Anteil am Körpergewicht beitragen. Trotzdem wurde die Verlässlichkeit der BIA in mehreren Untersuchungen bestätigt. Vergleiche mit der Isotopendilution [161-164] und der Densitometrie [160, 165] bezüglich TBW und LBM sowie der Isotopendilution bezüglich BCM [166] ergaben eine hohe Korrelation. Diese bestand nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei Über- und Untergewichtigen. Wichtig bei der Untersuchung ist, sie tetrapolar durchzuführen, da hierdurch Elektrodeninteraktionen und Polarisierungseffekte verringert werden können [165]. Zudem ist auf eine

ausreichende Liegezeit, zur Vermeidung von orthostatisch bedingten Flüssigkeitsverschiebungen, zu achten. Diese können zu Fehlmessungen von 5% führen [167]. Die BIA stellt damit die einzige Methode dar, die es erlaubt, mit sehr wenig Aufwand und ohne Gefahr oder Belastung für den Patienten, alle wichtigen Teilkompartimente des Körpers verlässlich und reproduzierbar zu messen [159, 168].

Als pathologische Vergrößerung des Körperfettkompartimentes wurde ein Abweichen von mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert eines gesunden Kontrollkollektives definiert. Dies entspricht einem Körperfettanteil von >40% des Körpergewichts bei Frauen und >28% vom Körpergewicht bei Männern. Ein solches Kollektiv von 130 Probanden (50 Frauen, 80 Männer) wurde im Rahmen einer weiteren Studie an dieser Klinik untersucht [169]. Dabei fand sich ein Körperfettanteil, ausgedrückt in % vom Körpergewicht von im Mittel  $29\% \pm 5,6(\text{SD})$  bei Frauen und im Mittel  $18,3\% \pm 4,9(\text{SD})$  bei Männern.

### **3.5. Ileokoloskopie**

Die Ileokoloskopie wurde in der Klinik Föhrenkamp von vier erfahrenen Fachärzten für Innere Medizin, davon zwei Gastroenterologen, durchgeführt. Hierbei wurden die Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der gastrointestinalen Endoskopie eingehalten [170, 171].

Die Auswahl der Geräte (ausschließlich Pentax® Produkte) nach Länge, Steifigkeit, Durchmesser sowie die Entscheidung über Art und Dosis der Prämedikation wurde für jeden Patienten vom Untersucher bestimmt. In der Regel wurde die Untersuchung ohne Prämedikation oder niedrig dosiert mit Midazolam durchgeführt, in seltenen Fällen mit einer Disoprivan-Kurznaarkose.

Die gefundenen Polypen wurden endoskopisch lokalisiert und für die Auswertung dem Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma oder Rektum zugeordnet. Dabei wurden Colon ascendens und Colon transversum als proximal zusammengefasst, während das restliche, aboral gelegene Colon als distal klassifiziert wurde. Abgegrenzt hiervon wurde noch das Rektum. Die Größe der Polypen wurde durch den jeweiligen Untersucher im Vergleich mit der Größe der Polypektomieschlinge oder der Biopsiezange bestimmt. Für die Auswertung wurden alle Polypen in zwei Größenklassen eingeteilt: solche mit einem

Durchmesser  $<1\text{cm}$  und größere mit  $\geq 1\text{cm}$ . Die Adenome  $\geq 1\text{cm}$  Durchmesser, sowie Adenome jeder Größe mit villösem Anteil und Adenome mit mittelgradiger Dysplasie oder höher wurden in Anlehnung an die Arbeiten von Lieberman und Mitarbeitern als fortgeschrittene Neoplasien bezeichnet [9]. Abgegrenzt hiervon wurden Adenome ohne villösen Anteil oder Dysplasie und hyperplastische Polypen. Dabei wurde bei mehreren Polypen jeweils die am weitesten fortgeschrittene Läsion für die Zuordnung des Patienten in eine der Gruppen herangezogen. Invasive Karzinome wurden getrennt erfasst.

Die Dokumentation erfolgte dem Dokumentationsprogramm der Firma ViewPoint®.

Bei Nachweis von Polypen wurde eine Polypektomie durchgeführt und das Resektat zur histologischen Begutachtung versandt (Prof. Vollmer, Berlin)

### **3.6. Ethikkommission**

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein vorgelegt. Die Ethikkommission hat der Durchführung der Studie zugestimmt.

### **3.7. Statistische Berechnungen**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels des Programms SPSS 11 für Macintosh. In einem ersten Schritt wurde durch eine explorative Datenanalyse das Datenmaterial auf Vollständigkeit und Eingabefehler überprüft. Danach wurden für alle Variablen Kennwerte berechnet: bei metrischen Daten Mittelwert und Standardabweichung, bei alternativen oder kategorialen Daten wurden die Häufigkeitsverteilungen ermittelt.

Um Zusammenhänge zwischen den Variablen aufzeigen zu können, wurden Kreuztabellen (Kontingenztafeln) verwendet. Dabei wurden die beobachteten und die erwarteten Häufigkeiten sowie die Residuen (nicht standardisiert und standardisiert) angegeben, um den Zusammenhang zwischen den Variablen abschätzen zu können. Eine Abweichung der erwarteten von den beobachteten Häufigkeiten spricht für einen Zusammenhang zwischen den Variablen, wobei man erst ab einem standardisierten Residuum von mindestens 2 von einer

statistisch bedeutsamen Abweichung ausgeht [172]. Die Überprüfung der Daten auf systematische Effekte zwischen den Teilstichproben erfolgte mit Unterschiedstests zum Vergleich von unabhängigen Stichproben. Da es sich bei den vorliegenden Daten ausschließlich um kategoriale Daten handelt, wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Dieser Test prüft die Unabhängigkeit von Zeilen- und Spaltenvariablen in Kreuztabellen, wobei Stärke und Richtung der Beziehung nicht angegeben werden. Die in der Arbeit verwendete Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei  $\alpha = 0.05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Allgemeine Patienten- und Untersuchungsdaten

Insgesamt wurden 400 Patienten untersucht. Die Patienten waren im Mittel 52,5 ( $\pm 6,5$ ) Jahre alt, die Geschlechtsverteilung lag bei 44,5% weiblichen Patienten. Über die Hälfte der Patienten (54,5%) waren zwischen 51 und 60 Jahren alt. Gut ein Drittel (36,5%) war 50 Jahre alt oder jünger, während der Anteil der Patienten älter als 60 Jahre bei nur neun Prozent lag (Tab. 7).

Variable	Alle Patienten	Frauen	Männer
Alter (Jahre)	52,5 $\pm$ 6,5	51,8 $\pm$ 6,3	53,1 $\pm$ 6,7
bis 50 Jahre n (%)	146 (36,5)	69 (38,8)	77 (34,7)
51-60 Jahre	218 (54,5)	103 (57,9)	115 (51,8)
> 60 Jahre	36 (9,0)	6 (3,4)	30 (13,5)

Tabelle 7: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

Ernsthafte Komplikationen traten im Rahmen der Untersuchungen nicht auf. Bei den drei Komplikationen seitens des Herz-Kreislauf-System handelte es sich um zwei vagotone Reaktionen mit Blutdruckabfall und eine neu aufgetretene Herzrhythmusstörung, die durch eine entsprechende Therapie zu beheben waren. Alle polypektomiebedingten Blutungen konnten während der Untersuchung endoskopisch gestillt werden. Eine Prämedikation war bei weniger als der Hälfte der Patienten (41%) notwendig. Der zeitliche Aufwand für die Ileokoloskopie lag im Mittel unter einer halben Stunde (26,4 $\pm$ 12,5 min.). Eine Durchleuchtung wurde in 19,3% der Untersuchungen durchgeführt. Unvollständig blieben vier

Untersuchungen, wobei hierfür die Komplikationen seitens des Herz-Kreislaufsystems ursächlich waren und bei einem Patienten das Zökum nicht erreichbar war. Bei einem Viertel (25,5%) der Patienten fanden sich nebenbefundlich Divertikel (Tab. 8).

<b>Variable</b>	<b>Alle Patienten</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Untersucher K n (%)	297 (74,3)	126 (70,8)	171 (77,0)
Untersucher S	85 (21,3)	47 (26,4)	38 (17,1)
Untersucher V	3 (0,8)	--	3 (1,4)
Untersucher D	15 (3,8)	5 (2,8)	10 (4,5)
Keine (Prä)Medikation	236 (59,0)	92 (51,7)	144 (64,9)
Midazolam	160 (40,0)	83 (46,6)	77 (34,7)
Propofol	4 (1,0)	3 (1,7)	1 (0,5)
Zeit bis Zökum (min)	12,0 ± 8,2	13,6 ± 9,2	10,7 ± 7,1
Gesamtzeit (min)	25,6 ± 12,1	26,4 ± 12,5	25,0 ± 11,7
DL: nein <sup>1</sup>	295 (73,8)	118 (66,3)	177 (79,7)
DL: ja	77 (19,3)	46 (25,8)	31 (14,0)
Unvollständige Untersuchung	4 (1,0)	3 (1,7)	1 (0,5)
Keine Komplikationen	393 (98,3)	175 (98,3)	218 (98,2)
Komplikationen	3 (0,8)	1 (0,6)	2 (0,9)
Herz/Kreislauf			
Blutung nach Polypektomie	4 (1,0)	2 (1,1)	2 (0,9)
Divertikel	102 (25,5)	32 (18,0)	70 (31,5)

Tabelle 8: Allgemeine Daten zur Ileokoloskopie

<sup>1</sup> bei 28 (davon 14 weiblich, 14 männlich) Personen keine Angaben zur Durchleuchtung

#### **4.2. Endoskopische Befunde allgemein**

Insgesamt fanden sich bei 216 (54,2%) der Patienten keine Polypen. Somit konnten bei knapp der Hälfte der untersuchten Patienten Polypen abgetragen, geborgen und histologisch untersucht werden. Den größten Anteil machten hierbei die hyperplastischen Polypen mit 52,2% aus. Tubuläre Adenome bis 1cm waren mit 31% am zweithäufigsten, während die fortgeschrittenen Neoplasien mit

15,8% den kleinsten Anteil bei den nichtmalignen Läsionen darstellten.

Karzinome machten unter den Läsionen einen Anteil von 0,5% aus. Bezüglich der Lokalisation der Läsionen lag der Schwerpunkt im distalen Dickdarm und Rektum (zusammen 80,4% der Läsionen)(Tab. 9).

<b>Befund / alle Patienten</b>	<b>Gesamter Dickdarm</b>	<b>Proximales Kolon</b>	<b>Distales Kolon</b>	<b>Rektum</b>
Kein Polyp n (%)	216 (54)	--	--	--
Hyperplastische Polypen	96 (24)	15 (15,6)	29 (30,2)	52 (54,2)
Tubuläres Adenom bis 1 cm	57 (14,3)	16 (28,1)	25 (43,9)	16 (28,1)
Fortgeschrittene Neoplasie	29 (7,3)	5 (17,2)	12 (41,4)	12 (41,4)
Karzinom	2 (0,5)	--	1 (50,0)	1(50,0)

Tabelle 9: Lokalisation der pathologischen Läsionen im Dickdarm

Eine genauere Zuordnung der Läsionen nach Anzahl, Lokalisation und Größe kann den folgenden Tabellen 10 und 11 entnommen werden.



<b>Befund / alle Patienten (n=400)</b>	<b>Gesamter Dickdarm</b>	<b>Proximales Kolon</b>	<b>Distales Kolon</b>	<b>Rektum</b>
Kein Polyp n (%)	216 (54,0)	--	--	--
Hyperplastische Polypen				
1	46 (11,5)	5	10	31
2	16 (4,0)	6	4	6
3	13 (3,3)	3	4	6
4	3 (0,8)	--	2	1
5	6 (1,5)	--	3	3
6-10	8 (2,0)	1	4	3
11-15	4 (1,0)	--	2	2
Hyperplastische Polypen und tubuläre Adenome bis 1 cm	29 (7,2)	8	16	5
Hyperplastische Polypen und fortgeschrittene Neoplasie	9 (2,3)	--	4	5
1 Tubuläres Adenom bis 1 cm	24 (6,0)	6	7	11
2	3 (0,8)	2	1	--
3	1 (0,3)	--	1	--
Tubuläre Adenome bis 1cm und fortgeschrittene Neoplasie	13 (3,3)	5	5	3
1 Fortgeschrittene Neoplasie	5 (1,3)	--	2	3
2	1 (0,3)	--	1	--
3	1 (0,3)	--	--	1
Karzinom	2 (0,5)	--	1	1

Tabelle 10: Anzahl und Lokalisation der pathologischen Läsionen im Dickdarm. Zuordnung nach dem „gefährlichsten“ Polypen

<b>Befund / alle Patienten (n=400)</b>	<b>Gesamter Dickdarm</b>	<b>Proximales Kolon</b>	<b>Distales Kolon</b>	<b>Rektum</b>
Kein Polyp n (%)	216 (54,0)	--	--	--
Hyperplastischer				
Polyp bis 5 mm	49 (12,3)	5	9	35
6-10 mm	41 (10,3)	8	17	16
>10 mm	6 (1,5)	2	3	1
Tubuläres Adenom				
bis 5 mm	26 (6,5)	12	6	8
6-10 mm	31 (7,8)	4	19	8
11-20 mm	2 (0,5)	--	1	1
Fortgeschrittene				
Neoplasie bis 5mm	2 (0,5)	1	--	1
6-10 mm	10 (2,5)	2	3	5
11-20 mm	11 (2,8)	1	6	4
>20 mm	4 (1,0)	1	2	1
Karzinom	2 (0,5)	--	1	1

Tabelle 11: Größe und Lokalisation der pathologischen Läsionen im Dickdarm. Zuordnung nach dem „gefährlichsten“ Polypen

### 4.3. Endoskopische Befunde und Lebensalter

In allen Altersgruppen überwogen die hyperplastischen Polypen deutlich (20,6 – 33,3%). Betrachtete man die tubulären Adenome bis 1cm, die den zweithöchsten Anteil an den Läsionen ausmachten, so fiel auf, dass der Anteil dieser Polypen in allen Altersgruppen mit 11,1% - 15,1% ähnlich hoch war. Das Maximum mit 15,1% wiesen hierbei die Patienten der mittleren Altersgruppe (51-60 Jahre) auf. Fortgeschrittene Neoplasien fanden sich bei den bis 50 Jahre alten Patienten selten (2,1% der Läsionen in dieser Altersgruppe), während der Anteil bei den über 50 Jahre alten Patienten deutlich höher war (10,2%). Karzinome fanden sich nur in der Patientengruppe über 50 Jahren. Insgesamt waren die Neoplasien im Dickdarm in der Gruppe der Patienten über 50 Jahren signifikant ( $p=0,035$ ) häufiger als in der Gruppe der Patienten bis 50 Jahre (Tab. 12).

<b>Befund / alle Patienten</b>	<b>Alle Patienten</b>	<b>bis 50 Jahre</b>	<b>51-60 Jahre</b>	<b>&gt; 60 Jahre</b>
Kein Polyp n (%)	216 (54,0)	84 (57,5)	117 (53,7)	15 (41,7)
Hyperplastischer Polyp	96 (24,0)	39 (26,7)	45 (20,6)	12 (33,3)
Tubuläres Adenom <1 cm	57 (14,3)	20 (13,7)	33 (15,1)	4 (11,1)
Fortgeschrittene Neoplasie bei Patienten >50 Jahre	29 (7,3)	3 (2,1)	22 (10,1)	4 (11,1)
			26 (10,2)*	
Karzinom	2 (0,5)	--	1 (0,5)	1 (2,8)

Tabelle 12: Pathologische Dickdarmbefunde in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten

\* p=0,035

#### 4.4. Endoskopische Befunde und Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese bezüglich KRK konnte bei 29,7% der Patienten erhoben werden. Von diesen wiesen 22,5% KRK bei Verwandten ersten Grades auf und 7,2% in der weiteren Familie. Bei 32,5% fanden sich nur andere Tumoren, als KRK in der Familienanamnese (Tab. 13).

<b>Variable</b>	<b>Alle Patienten</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Keine Tumorerkr./Familie n (%)	148 (37,9)	50 (28,6)	98 (45,4)
KRK in Familienanamnese	116 (29,7)	63 (36,0)	53 (24,5)
davon: Verwandte 1. Grades	88 (22,5)	48 (27,4)	40 (18,5)
in der weitere Familie	28 (7,2)	15 (8,6)	13 (6,0)
Anderer Tumore in Familie	127 (32,5)	62 (35,4)	65 (30,1)

Tabelle 13: Verteilung der untersuchten Patienten anhand der Familienanamnese bezüglich KRK und anderen Krebserkrankungen. (Bei n=9 Patienten keine Angaben zur Familienanamnese vorhanden)

Hyperplastische Polypen fanden sich bei etwa jedem fünften Patienten mit Tumorerkrankungen in der Familie, seien es KRK bei Verwandten ersten Grades (22,7%) oder in der weiteren Familie (17,9%) oder auch anderen Tumorerkrankungen in der Familie (20,5%). Für Patienten ohne Tumorerkrankung in der Familienanamnese lag dieser Anteil mit 28,4% etwas höher.

Tubuläre Adenome bis 1cm lagen mit 16,9% am häufigsten bei Patienten ohne Tumorerkrankung in der Familie vor. Sie waren in der Gruppe der Patienten mit KRK bei Verwandten ersten Grades mit 15,9% ähnlich häufig und bei Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung in der Familie mit 13,4% etwas seltener. Am seltensten mit 3,6% fanden sich die Polypen bei Patienten mit KRK in der weiteren Familie.

Der Anteil von Patienten mit fortgeschrittenen Neoplasien war dagegen in allen Gruppen ähnlich ausgeprägt. Am häufigsten fanden sie sich bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen als KRK in der Familie mit 9,4% und bei Patienten mit KRK in der weiteren Familie mit 7,1%. Für Patienten mit KRK bei Verwandten ersten Grades lag der Anteil bei 6,8% und für Patienten ohne Tumorerkrankung in der Familienanamnese bei 6,1%. Karzinome traten bei Patienten mit KRK in der weiteren Familie und bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen in der Familienanamnese je einmal auf.

Insgesamt ließ sich in diesem Untersuchungskollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Vorkommen von neoplastischen Polypen im Dickdarm nachweisen. Dies galt sowohl für die Gegenüberstellung der einzelnen Gruppe KRK bei Verwandten 1. Grades gegenüber der Gruppe ohne Tumorerkrankungen in der Familie ( $p=0,74$ ), als auch für Gruppenkombinationen, wie KRK bei Verwandten 1. Grades plus KRK in der weiteren Familie gegenüber Patienten ohne Tumorerkrankungen in der Familie ( $p=0,437$ ) und KRK bei Verwandten 1. Grades plus KRK in der weiteren Familie plus andere Tumorerkrankung in der Familie gegenüber Patienten ohne Tumorerkrankung in der Familie ( $p=0,598$ ) (Tab. 14).

<b>Befund / alle Patienten</b>	<b>Keine Tumorerkrankungen</b>	<b>KRK bei Verwandten 1. Grades</b>	<b>KRK in der weiteren Familie</b>	<b>And. Tumorerkrank. in der Familie</b>
Kein Polyp n (%)	72 (48,6)	48 (54,5)	19 (67,9)	71 (55,9)
Hyperplastischer Polyp	42 (28,4)	20 (22,7)	5 (17,9)	26 (20,5)
Tubuläres Adenom bis 1 cm	25 (16,9)	14 (15,9)	1 (3,6)	17 (13,4)
Fortgeschrittene Neoplasie	9 (6,1)	6 (6,8)	2 (7,1)	12 (9,4)
Karzinom	--	--	1 (3,6)	1 (0,8)

Tabelle 14: Pathologische Dickdarmbefunde in Abhängigkeit von der Familienanamnese

#### 4.5. Endoskopische Befunde und FOBT

28,5% der Patienten in der Studie haben keinen FOBT durchgeführt. 6,3% der durchgeführten FOBT waren falsch positiv, das heißt es wurde ein positives Ergebnis angezeigt, obwohl sich in der Untersuchung keine Polypen fanden. Falsch negativ war der Test bei 14,7%. Bei diesen Patienten wurde ein negatives Ergebnis angezeigt, obwohl sich ein Adenom oder eine fortgeschrittene Neoplasie in der Untersuchung fand. Ein korrekt positives Ergebnis, das heißt positives Testergebnis und Adenom, fortgeschrittene Neoplasie oder Karzinom in der Untersuchung fand sich bei 7,7% aller Patienten, die diesen Test durchführten. Bei den 63 Patienten mit hyperplastischen Polypen, die diesen Test durchführten, fand sich bei 22,2% ein positives und bei 77,8% ein negatives Ergebnis. In der Gruppe der Patienten mit Adenom bis 1cm und fortgeschrittenen Neoplasien oder Karzinom fand sich bei 34,4% ein korrekt positives und bei 65,6% ein falsch negatives Ergebnis. Auch isoliert für die Gruppe der Patienten mit fortgeschrittener Neoplasie zeigte sich ein korrekt positives Ergebnis bei 54,5% gegenüber einem falsch negativen Ergebnis bei 45,5%. Bei beiden Patienten mit Karzinom war der Test korrekt positiv (Tab. 15).

<b>Befund / alle Patienten</b>	<b>keine Angabe</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
Kein Polyp n (%)	57 (50,0)	18 (33,3)	141 (60,8)
Hyperplastischer Polyp	33 (28,9)	14 (25,9)	49 (21,2)
Tubuläres Adenom bis 1 cm	17 (14,9)	8 (14,8)	32 (13,8)
Fortgeschrittene Neoplasie	7 (6,1)	12 (22,2)	10 (4,3)
Karzinom	--	2 (3,7)	--

Tabelle 15: Pathologische Dickdarmbefunde in Abhängigkeit vom FOBT

#### 4.6. Endoskopische Befunde und NSAR

Eine NSAR Einnahme mit einer mittleren Dosis von 130 mg Acetylsalicylsäure oder Äquivalent-NSAR pro Tag und einer Dauer über einem Jahr lag bei 24,3% der Patienten vor, während 9,5% der Patienten NSAR über eine Dauer von unter einem Jahr einnahmen. Die übrigen Patienten (66,3%) gaben keine NSAR Einnahme an. Der Anteil der Patienten mit Neoplasien lag in der Patientengruppe mit NSAR Einnahme über einem Jahr mit 20,6% auf gleichem Niveau ( $p=0,74$ ), wie in der Gruppe ohne NSAR Einnahme mit 22,3% (Tab. 16).

<b>Befund / alle Patienten</b>	<b>NSAR &gt; 1Jahr</b>	<b>NSAR &lt; 1 Jahr</b>	<b>Kein NSAR</b>
Kein Polyp n (%)	46 (47,4)	22 (57,9)	148 (55,8)
Hyperplastischer Polyp	30 (30,9)	8 (21,1)	58 (21,9)
Tubuläres Adenom bis 1 cm	8 (8,2)	4 (10,5)	45 (17,0)
Fortgeschrittene Neoplasie	12 (12,4)	4 (10,5)	13 (4,9)
Karzinom	1 (1,0)	--	1 (0,4)

Tabelle 16: Pathologische Dickdarmbefunde in Abhängigkeit von der NSAR Einnahme

#### 4.7. Endoskopische Befunde und Körpergewicht

Bei den Normgewichtigen Patienten fanden sich bei 63,9% keine Polypen, während 14,3% hyperplastische Polypen aufwiesen und bei 13,5% tubuläre Adenome unter 1cm vorlagen. Fortgeschrittene Neoplasien fanden sich bei 7,5%. Bei einem Patient dieser Gruppe wurde ein Karzinom diagnostiziert. Für die Patienten mit moderatem Übergewicht (BMI>25-30) zeigte sich eine ähnliche Verteilung, allerdings war hier die Gruppe der Patienten ohne Polypen mit 49,7% kleiner, wohingegen die Gruppe der Patienten mit hyperplastischen Polypen mit 27% größer war. Der Anteil der Patienten mit tubulärem Adenom bis 1cm lag mit 15,3% auf ähnlichem Niveau wie auch der Anteil der Patienten mit fortgeschrittener Neoplasie mit 7,4%. In dieser Gruppe fand sich ebenfalls ein Karzinom. Auch für die Patientengruppe mit deutlichem Übergewicht (BMI>30-40) zeigte die Verteilung ein ähnliches Bild mit 54,3% Patienten ohne Polyp, 28,4% mit hyperplastischem Polyp, 11,1% mit tubulärem Adenom kleiner 1cm und 6,2% mit fortgeschrittener Neoplasie. Ein anderes Verteilungsmuster lag bei den extrem adipösen Patienten vor (BMI >40). Hier war der Anteil der Patienten ohne Polyp deutlich kleiner (11,8%). Deutlich größer waren die Anteile der Patienten mit hyperplastischem Polyp (47,1%), mit tubulärem Adenom kleiner 1cm (29,4%) und fortgeschrittener Neoplasie (11,8%) (Tab. 17).

Insgesamt lagen Neoplasien in der Gruppe der extrem adipösen Patienten signifikant häufiger vor, im Vergleich zu normgewichtigen Patienten (p=0,003). Für die Patienten mit moderatem (BMI >25-30) und deutlichem (BMI >30-40) war dieser Unterschied nicht signifikant.

<b>Befund / alle Patienten <sup>1</sup></b>	<b>BMI 18,5-25</b>	<b>BMI &gt;25-30</b>	<b>BMI &gt;30-40</b>	<b>BMI &gt;40</b>
Kein Polyp n (%)	85 (63,9)	81 (49,7)	44 (54,3)	2 (11,8)
Hyperplastischer Polyp	19 (14,3)	44 (27,0)	23 (28,4)	8 (47,1)
Tubuläres Adenom <1 cm	18 (13,5)	25 (15,3)	9 (11,1)	5 (29,4)
Fortgeschrittene Neoplasie	10 (7,5)	12 (7,4)	5 (6,2)	2 (11,8)*
Karzinom	1 (0,8)	1 (0,6)	--	--

Tabelle 17: Pathologische Dickdarmbefunde in Abhängigkeit vom BMI

\* p=0,003

<sup>1</sup> n= 5 Personen untergewichtig, bei n=1 Person kein BMI bestimmbar

#### 4.8. Endoskopische Befunde und Körperfettkompartiment

Bei 76 untersuchten Patienten war das Körperfettkompartiment erheblich vergrößert und lag außerhalb der doppelten Standardabweichung eines Normkollektives von 130 gesunden Probanden, die im Rahmen einer anderen Studie an dieser Klinik untersucht wurden [169]. Das Körperfettkompartiment betrug im Mittel in diesem Kollektiv in % vom Körpergewicht bei Frauen  $29\% \pm 5,6$  (Standardabweichung, SD) und bei Männern  $18,3 \pm 4,9$  (SD). Mit der BIA sind also deutlich mehr Patienten mit einem pathologischen Körperfettanteil zu erfassen, als mit dem BMI bei einem Grenzwert von  $40 \text{ kg/m}^2$ . 58,3% der Patienten mit normalem Körperfettkompartiment wiesen keinen Polypen auf gegenüber nur 35,5% der Patienten mit einem pathologisch erhöhten Körperfettkompartiment. Bei normalem Körperfettkompartiment fanden sich bei 21,3% der Patienten hyperplastische Polypen gegenüber 35,5% in der Vergleichsgruppe. Auch tubuläre Adenome kleiner 1cm waren in der Gruppe mit erhöhtem Körperfettkompartiment häufiger (18,4%), als in der Normgruppe (13,3%), wie auch die fortgeschrittenen Neoplasien mit 10,5% in der Gruppe mit erhöhtem Körperfettkompartiment gegenüber 6,5% in der Normgruppe. Karzinome wurden nur in der Gruppe mit normalem Körperfettkompartiment diagnostiziert (Tab. 18).

Insgesamt waren Neoplasien in der Gruppe mit deutlich erhöhtem Körperfettkompartiment signifikant häufiger, als bei den Patienten mit normalem Körperfettkompartiment (p=0,009).

### **Endoskopische Befunde und Körperfettkompartiment (TBF)**

<b>Befund / alle Patienten</b>	<b>TBF normal †</b>	<b>TBF pathologisch ‡</b>
Kein Polyp n (%)	189 (58,3)	27 (35,5)
Hyperplastischer Polyp	69 (21,3)	27 (35,5)
Tubuläres Adenom <1 cm	43 (13,3)	14 (18,4)
Fortgeschrittene Neoplasie	21 (6,5)	8 (10,5)*
Karzinom	2 (0,6)	--

Tabelle 18: Pathologische Dickdarmbefunde in Abhängigkeit vom Körperfettkompartiment (TBF=) total body fat

\* p=0,009

† innerhalb von zwei Standardabweichungen eines Normalkollektivs

‡ oberhalb von zwei Standardabweichungen eines Normalkollektivs

## **5. Diskussion**

Der Anteil der asymptomatischen, koloskopisch untersuchten Patienten mit positiver Familienanamnese, das heißt mit einem oder mehreren an einem kolorektalem Karzinom erkrankten Verwandten ersten Grades, lag in der vorliegenden Untersuchung mit 400 konsekutiv aufgenommenen Patienten bei 22,5%.

Eine sehr große amerikanische Untersuchung von Fuchs und Mitarbeitern aus dem Jahr 1994, in der die Daten aus der Nurses' Health Study und der Health Professionals Follow-up Study von insgesamt 119.116 Personen analysiert wurden, lag der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese im Sinne der oben geschilderten Definition bei 9,9% [173]. Allerdings ist zu dieser Untersuchung anzumerken, dass dieses große Kollektiv sehr ausgewählt war. Es handelte sich ausschließlich um im medizinischen Bereich tätige Personen mit entsprechendem Bildungsstand.

Zu einem annähernd identischen Ergebnis kam eine italienische Studie von Bazzoli und Mitarbeitern aus dem Jahr 1995 [5]. Hier wurden 397 Menschen zur Familienanamnese befragt, von denen 9,8% eine positive Familienanamnese angaben. Allerdings wurden die Patienten für diese Studie retrospektiv anhand des endoskopischen Befundes aus einem Kollektiv von vollständig koloskopierten Patienten ausgewählt. Es handelte sich somit nicht um einen konsekutiven Patienteneinschluss, sondern um ein selektioniertes Patientenkollektiv.



Etwas höher lag der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese in einer großen amerikanischen Studie aus dem Jahr 2000 von Lieberman und Mitarbeitern, in der der Anteil bei 13,9% lag [9]. Für diese Studie wurden die Patienten auf drei unterschiedliche Arten rekrutiert. Zum einen durch Zufallsauswahl aus dem Patientenkollektiv der teilnehmenden Zentren anhand des Alters, zweitens handelte es sich um asymptomatische Patienten, die zur Screeningsigmoidoskopie an eines der Zentren überwiesen waren. Drittens wurden gezielt Patienten mit positiver Familienanamnese zur Teilnahme über Annoncen aufgefordert. Zwar lag der Anteil der Patienten, die über Annoncen gewonnen werden konnten mit 6,2% relativ niedrig. Insgesamt beeinflusst diese Art der Patientenrekrutierung den Anteil mit positiver Familienanamnese deutlich. Bei Patienten, die durch eine Zufallsauswahl in den teilnehmenden Zentren gewonnen wurden, betrug der Anteil mit positiver Familienanamnese lediglich 8,2%, gegenüber 13,9% im Gesamtkollektiv.

Eine amerikanische Studie mit 1463 Patientinnen aus dem Jahr 2005 von Schoenfeld und Mitarbeitern untersuchte die Neoplasierate bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko [174]. In dieser Untersuchung lag der Anteil der Patientinnen mit positiver Familienanamnese bei 15,7%. Es handelte sich ausschließlich um Patientinnen, die zum Screening auf kolorektale Karzinome an vier Zentren der amerikanischen Streitkräfte überwiesen worden waren. Inwieweit es sich dabei ausschließlich um Angehörige der amerikanischen Streitkräfte handelte und in wieweit dies das Ergebnis beeinflussen könnte, geht aus der Studie nicht hervor.

In einer deutschen Studie mit 557 Patienten aus dem Jahr 2003 von Sieg lag der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese mit 42% erstaunlich hoch [6]. Die Kriterien, nach denen die Patienten in die Untersuchung aufgenommen wurden, sind nicht klar definiert. Allerdings erklärt sich dieser extrem hohe Anteil aus der unterschiedlichen Definition einer positiven Familienanamnese. Während in den vorgenannten Studien eine Familienanamnese als positiv angesehen wurde, wenn bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades kolorektale Karzinome aufgetreten waren, so wird in der Studie von Sieg eine positive Familienanamnese definiert als das Vorliegen von KRK oder Kolonadenomen bei Verwandten ersten Grades.

Eine generelle Einschränkung der Aussagen zur Familienanamnese besteht darin, dass diese Angaben üblicherweise nicht überprüft werden. Auch in der vorliegenden Studie wurden die Angaben zur Familienanamnese nicht durch Nachfrage bei den behandelnden Ärzten nachgeprüft. Die Angaben wurden von den Patienten selbständig in den Fragebogen eingetragen. Zu diesem Vorgehen und der Zuverlässigkeit dieser Angaben gibt es zwei Untersuchungen. Fuchs und Mitarbeiter überprüften die Zuverlässigkeit der Angaben in den Fragebögen zur Familienanamnese, indem die Krankenhaus- und Pathologieberichte eingesehen wurden [173]. Es wurde eine Übereinstimmung von 92% beziehungsweise 95% für Männer und Frauen gefunden, so dass der Schluss gezogen wurde, dass ein solches Vorgehen zuverlässige Daten liefert. Anzumerken ist hierzu allerdings, dass es sich um Patienten aus der Nurses' Health Study und der Health Professionals Follow Up Study handelte, somit um Personen aus dem Gesundheitswesen, was die Korrektheit der Daten sicher positiv beeinflusst. In der Untersuchung von Mitchell und Mitarbeitern aus dem Jahr 2003 [175] wurde die Zuverlässigkeit der Angaben zur Familienanamnese bezüglich des Dickdarmkrebses bei Verwandten ersten und zweiten Grades nach Erhebung dieser Anamnese überprüft. Hierzu wurden 199 Dickdarmkrebspatienten und 133 Kontrollpersonen befragt und die Angaben überprüft. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Angaben zur Familienanamnese bezüglich Dickdarmkrebses dahingehend mit Vorsicht zu interpretieren sind, dass die KRK-Prävalenz bei Verwandten ersten und oder zweiten Grades zu gering angegeben wird. In der vorliegenden Studie mit konsekutiver Patientenaufnahme war der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese im Vergleich zu den genannten Studien relativ hoch. Dies kann als eine sehr gründliche Auseinandersetzung der teilnehmenden Patienten mit dem Fragebogen gedeutet werden. Eine zusätzliche mögliche Erklärung für den hohen Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese ist im Zustimmungsverhalten der Patienten zur Studienteilnahme zu sehen. Der Anteil der zustimmenden Patienten unter allen zur Teilnahme aufgeforderten Patienten wurde über einen definierten Zeitraum erfasst und lag bei 33%. Möglicherweise stimmten bei konsekutiver Aufforderung der Patienten zur Teilnahme an der Studie diejenigen Patienten mit positiver Familienanamnese eher einer Teilnahme zu, als die Patienten mit negativer Familienanamnese. Insgesamt lag der Anteil der Patienten mit positiver

Familienanamnese in der vorliegenden Untersuchung mit 22,5% deutlich über der Erwartung von 15%.

Die Prävalenz kolorektaler Adenome betrug in der vorliegenden Untersuchung 22%. Das mittlere Alter der 400 konsekutiv aufgenommenen Patienten betrug 52,5 Jahren.

In der bereits erwähnten italienischen Studie von Bazzoli und Mitarbeitern zeigte sich eine Adenomprävalenz von 39% bei einem vergleichbaren Altersdurchschnitt von 55 Jahren [5]. Dabei wurden allerdings die 397 Studienpatienten aus einem Patientenkollektiv von 3078 Patienten nach durchgeführter vollständiger Koloskopie ausgewählt. Dies geschah anhand der Ergebnisse der durchgeführten Koloskopie. Es wurden nur Patienten für die Untersuchung aufgenommen, die entweder eine komplett unauffällige Koloskopie hatten, oder aber solche, bei denen sich mindestens ein Adenom von mindestens 5mm Durchmesser fand. Aus dieser Art der Patientenaufnahme erklärt sich auch die deutlich höhere Adenomprävalenz.

In der großen amerikanischen Studie von Lieberman und Mitarbeitern lag die Adenomprävalenz bei 37,7% bei einem Altersdurchschnitt von 62,9 Jahren [9]. Der deutliche Altersunterschied des Patientenkollektivs bei Lieberman und Mitarbeitern im Vergleich zur vorliegenden Studie erklärt die höhere Adenomprävalenz. Bei steigender Karzinomprävalenz im Alter muss auch eine höhere Prävalenz der Karzinomvorstufen, also der Adenome, vorliegen [176]. Ähnliches gilt für eine große, ebenfalls amerikanische Studie von Prajapati und Mitarbeitern aus dem Jahr 2003, in der 1282 Patienten untersucht wurden [177]. In dieser Studie fand sich mit 26,2% eine geringfügig höhere Adenomprävalenz als in der vorliegenden Studie. Allerdings lag auch hier der Altersdurchschnitt mit 62 Jahren annähernd zehn Jahre höher, wodurch sich die höhere Adenomprävalenz erklärt [176].

Eine annähernd identische Adenomprävalenz von 26,5% zeigte sich in einer weiteren amerikanischen Studie aus dem Jahr 2003 von Winkleman und Mitarbeitern mit 263 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 64,5 Jahren [178].

Deutlich niedriger (14,6%) war die Adenomprävalenz in der Studie von Imperiale und Mitarbeitern mit 906 amerikanischen Patienten aus dem Jahr 2002 [179].

Ganz so erstaunlich ist dies jedoch nicht, wenn man den Altersdurchschnitt betrachtet. Dieser betrug 44,8 Jahren, was ganz erheblich unter den übrigen amerikanischen Studien und auch deutlich unter dem Altersdurchschnitt der vorliegenden Studie liegt.

Eine Studie mit 1463 asymptomatische amerikanische Frauen aus dem Jahr 2005 zeigte eine Adenomprävalenz von 20,4% [174]. Damit lag die Adenomprävalenz in etwa auf dem Niveau der vorliegenden Studie bei etwas höherem Altersdurchschnitt von 58,9 Jahren. Allerdings wurden in der Studie nur Frauen untersucht.

Eine deutsche Studie mit 557 Patienten aus dem Jahr 2003 zeigt eine Adenomprävalenz von 27,8% bei einem mittleren Alter von 56 Jahren [6]. Allerdings lag der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese in der Studie von Sieg deutlich über allen bisherigen Studien, was, wie oben beschrieben, auf die Definition der positiven Familienanamnese zurückzuführen ist.

Die Prävalenz von Neoplasien im Dickdarm betrug bei Patienten ohne KKR-Erkrankungen in der Familie 21,8%, mit Krebserkrankung des Dickdarms bei Verwandten ersten Grades 22,7%. Daraus errechnet sich ein relatives Risiko von nur 1,04. Damit wurde die Annahme einer verdoppelten Prävalenz kolorektaler Neoplasien bei Patienten mit positiver Familienanamnese nicht bestätigt. Betrachtet man nur die fortgeschrittenen Neoplasien (Adenome >1cm im Durchmesser, mit villösem Anteil bei Polypen jeder Größe oder mit mittelgradiger oder höherer Dysplasie), so war die Prävalenz bei Patienten mit positiver Familienanamnese sogar etwas niedriger als bei den Patienten mit negativer Familienanamnese - 6,8% gegenüber 7,6%. Dieser Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,74$ ). Es ergibt sich ein relatives Risiko von 0,9. Dies steht im Gegensatz zu den bisher publizierten Daten. Auch die isolierte Betrachtung der Patienten mit positiver Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades, bei denen die Indexperson jünger, als 60 Jahren alt war, zeigte keine signifikante Häufung neoplastischer Polypen, weder im Vergleich zu den Patienten ohne KKR in der Familienanamnese ( $p=0,54$ ), als gegenüber den Patienten mit KKR in der Familienanamnese bei Verwandten älter als 60 Jahre ( $p=0,544$ ).

In der italienischen Studie von Bazzoli und Mitarbeitern lag der Neoplasieanteil bei den Patienten mit positiver Familienanamnese bei 69,2%, im Gegensatz zu einem Anteil von 35,8% für die Patienten ohne KRK bei Verwandten ersten Grades [5]. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,0004$ ), und es ließ sich ein relatives Risiko für Patienten mit positiver Familienanamnese von 1,9 errechnen. In der Studie von Sieg zeigte sich ein ganz ähnliches Bild [6]. Die Adenomprävalenz lag in der Gruppe der Patienten mit familiärem Risiko bei 36,2% gegenüber 21,7% in der Patientengruppe ohne familiäres Risiko. Diese entspricht ebenfalls einem relativen Risiko von 1,9. Allerdings war das familiäre Risiko in dieser Studie anders definiert als in den übrigen zitierten Studien. Signifikante Unterschiede ließen sich in dieser Untersuchung bezüglich der Neoplasieprävalenz nur für die Altersgruppe zwischen 55 und 60 nachweisen ( $p<0,001$ ). Für das gesamte Studienkollektiv lässt sich ein relatives Risiko von 1,7 errechnen. In der Altersgruppe zwischen 50 und 54 Jahren war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,863$ ). Gleiches gilt für die isolierte Betrachtung der fortgeschrittenen Neoplasien. Hier lässt sich in der Altersgruppe 50-54 Jahre kein signifikanter Unterschied errechnen ( $p=0,178$ ), während der Unterschied in der Gruppe der 55 bis 60-Jährigen signifikant war ( $p=0,004$ ). Etwas unklar sind in dieser Studie die Angaben zur Prävalenz der gefundenen Läsionen. Die tabellarisch angegebenen Zahlen sind in sich nicht vollständig schlüssig, so dass letztendlich die Exaktheit leidet, der Trend jedoch trotzdem deutlich zu bestehen scheint.

In der Studie von Schoenfeld und Mitarbeitern lag die Adenomprävalenz in der Patientinnengruppe mit positiver Familienanamnese bei 26,1% gegenüber 19,4% in der Patientinnengruppe ohne Familienanamnese [174].

Signifikanzberechnungen wurden hierzu nicht angegeben. Das relative Risiko liegt bei 1,3. Deutlicher war in dieser Studie der Unterschied, wenn man nur die fortgeschrittenen Neoplasien betrachtet. Deren Anteil betrug in der Gruppe mit positiver Familienanamnese 7% gegenüber 4,5% in der Gruppe ohne Familienanamnese. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,5.

Auch in der Studie von Lieberman und Mitarbeitern wird mit 1,5 ein erhöhtes relatives Risiko hinsichtlich der Entwicklung kolorektaler Adenome für Patienten mit positiver Familienanamnese beschrieben [9].

Die Untersuchung von Imperiale und Mitarbeitern, in der jüngere Patienten aufgenommen wurden, erfasste nicht die Familienanamnese der teilnehmenden Patienten, so dass hierzu keine Aussagen möglich sind [179]. Gleiches gilt für die Studie von Winkleman und Mitarbeitern [178], in der ebenfalls keine Angaben zur Familienanamnese gemacht wurden.

Bei der Planung der vorliegenden Studie wurde angenommen, dass die Prävalenz von Patienten mit positiver Familienanamnese bei 15% liegt und dass die Adenomprävalenz im Dickdarm bei diesen Patienten verdoppelt sei. Hieraus wurde errechnet, dass bei einer Gruppengröße von 266 Personen ein Gruppenunterschied mit ausreichender Sicherheit (Power 80%) statistisch gefunden werden kann. Letztendlich wurde eine deutlich größere Gruppengröße erreicht, ohne dass der erwartete Effekt einer Verdopplung der Adenomprävalenz bei Patienten mit positiver Familienanamnese gefunden werden konnte. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den bisherigen, zum Teil sehr großen Studien mit ähnlichen Fragestellungen. Allerdings wurde keine der genannten Studien an einem unselektierten Patientenkollektiv mit konsekutiver Aufnahme in die Studie durchgeführt. Einem solchen Studienprotokoll noch am nächsten kommt die Studie von Schoenfeld und Mitarbeitern [174], in der allerdings nur in Militärhospitälern und nur Frauen untersucht wurden. In dieser Studie lag die Adenomprävalenz auch auf einem ähnlichen Niveau, wie in der vorliegenden Studie, allerdings mit einer erhöhten Adenomprävalenz in der Patientinnengruppe mit positiver Familienanamnese.

Auch wenn in dieser Studienpopulation keine erhöhte Prävalenz kolorektaler Neoplasien bei Menschen mit KRK-Erkrankungen in der Familie nachgewiesen werden konnte, ist an einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von kolorektalen Neoplasien besonders dann nicht zu zweifeln, wenn die Dickdarmkarzinomerkrankung bei Eltern oder Geschwistern vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten [8] oder wenn mehr als ein Verwandter betroffen war [173].

Insgesamt erscheinen mehrere Faktoren für eine familiären Häufungen kolorektaler Karzinome ursächlich in betracht zu kommen. Familien teilen Umwelteinflüsse. Diese Faktoren mögen bei kolorektalen Karzinomen Ernährung, körperliche bzw. sportliche Aktivität, Einnahme von NSAR und ähnliches sein.

Faktoren also, die, wenn sie einen ausreichend starken Effekt haben, das Risiko bezüglich kolorektaler Karzinome beeinflussen können. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz sind noch nicht näher bestimmte genetische Erkrankungen. Letztendlich ist es auch möglich, dass bekannte zu kolorektalen Karzinomen führende Mutationen in schwächerer oder attenuierter Form verantwortlich für diese familiäre Häufung sind [4].

Die Adenomprävalenz war in der Gruppe der 17 extrem adipösen Patienten mit einem BMI >40 signifikant erhöht gegenüber der Gruppe der normalgewichtigen Patienten ( $p=0,003$ ). In den Patientengruppen mit moderatem Übergewicht (BMI 25-30) und einer Adipositas Grad 1 und 2 (BMI 30-40) konnte keine signifikante Unterschied nachgewiesen werden. Die Bestimmung der Körperkompartimente durch die Bioimpedanzanalyse erfasst mit akzeptabler Genauigkeit den Körperfettanteil. Gestützt auf Studien an dieser Klinik, in denen gesunde Personen als Kontrollkollektiv untersucht wurden, wurde ein Grenzwert (größer zwei Standardabweichungen des Mittelwertes des Kontrollkollektivs) als pathologischer Körperfettanteil definiert. Bei 76 Patienten in dieser Untersuchung fand sich ein krankhaft vergrößertes Körperfettkompartiment. In dieser Patientengruppe war die Prävalenz kolorektaler Neoplasien signifikant erhöht ( $p=0,009$ ). Die Bioimpedanzanalyse ist also besser, als der Bodymassindex geeignet, eine Patientengruppe zu definieren, in der ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung von Dickdarmadenomen besteht. Die erhöhte Adenomprävalenz bei Menschen mit stark vergrößertem Körperfettkompartiment stützt Resultate der Studie von Calle und Mitarbeitern, dass das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu versterben für übergewichtige Menschen erhöht ist [47]. Möglicherweise spielt eine durch das große Körperfettkompartiment induzierte Insulinresistenz mit erhöhten Insulinspiegeln eine Rolle [180-182]. Ein solcher Ansatz findet sich auch in neueren Untersuchungen. Es deutet vieles darauf hin, dass eine Hyperinsulinämie ein entscheidender Einflussfaktor ist [183, 184].

Die Adenomprävalenz lag in der Gruppe der Patienten mit chronischer NSAR-Einnahme über ein Jahr mit einer täglichen Dosis von 130 mg Acetylsalicylsäure oder Äquivalent-NSAR bei 20,6%. Die Prävalenz in der Patientengruppe ohne

NSAR-Einnahme betrug 22,3%. Ein protektiver Effekt durch die chronische NSAR-Einnahme konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,74$ ).

Große Studien neueren Datums konnten einen moderaten protektiven Effekt der NSAR-Einnahme auf die Inzidenz kolorektaler Neoplasien zeigen [33, 34]. Auch für Patienten mit bekannter FAP konnte ein positiver Effekt, insbesondere für COX-2-Hemmer, gezeigt werden [185]. Dem entgegen stehen ältere Studien ohne eindeutigen protektiven Effekt auf die Inzidenz kolorektaler Neoplasien [186, 187], so dass nach wie vor keine endgültige Klarheit über den protektiven Effekt von NSAR besteht. Der wahrscheinlich vorhandene protektive Einfluss der NSAR-Einnahme auf die Entwicklung kolorektaler Neoplasien scheint nicht sehr groß zu sein. Mit einem Untersuchungskollektiv von 400 Patienten war er statistisch nicht zu sichern. Bisher gilt weiter, dass die chronische Einnahme von NSAR weder die erforderlichen Screeninguntersuchungen, noch die regelmäßige Überwachung von Risikopatienten ersetzen kann. Ob durch NSAR-Verordnung bei solchen Patienten eventuell die Überwachungsintervalle verlängert werden können, ist vom Ergebnis weiterer Studien abhängig [35].



## 6. Literaturverzeichnis

1. Knopnadel, J., L. Altenhofen, and G. Brenner, *Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung des Darmkrebses in Deutschland*. Internist (Berl), 2003. **44**(3): p. 268-74, 276-7.
2. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*. Vol. 4. überarb. und erw. Auflage. 2004, Saarbrücken.
3. Lynch, H.T., et al., *Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review*. Gastroenterology, 1993. **104**(5): p. 1535-49.
4. Boland, C.R., *Understanding familial colorectal cancer-finding the corner pieces and filling in the center of the puzzle*. Gastroenterology, 2004. **127**(1): p. 334-8.
5. Bazzoli, F., et al., *The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer*. Gastroenterology, 1995. **109**(3): p. 783-8.
6. Sieg, A. and B.N.G.-S. für die, *Screeningkoloskopie bei Personen zwischen 50 und 60 Jahren mit und ohne familiäres Risiko für Kolonkarzinom - eine prospektive Multizenterstudie*. Z Gastroenterol, 2003. **41**(11): p. 1077-82.
7. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(10): p. 2992-3003.
8. Winawer, S.J., et al., *Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps*. National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med, 1996. **334**(2): p. 82-7.
9. Lieberman, D.A., et al., *Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer*. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. N Engl J Med, 2000. **343**(3): p. 162-8.
10. Wynder, E.L., B.S. Reddy, and J.H. Weisburger, *Environmental dietary factors in colorectal cancer. Some unresolved issues*. Cancer, 1992. **70**(5 Suppl): p. 1222-8.
11. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. N Engl J Med, 2000. **343**(2): p. 78-85.
12. Winther, J.F., et al., *Avoidable cancers in the Nordic countries. Diet, obesity and low physical activity*. APMIS Suppl, 1997. **76**: p. 100-19.
13. Labayle, D., et al., *Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis*. Gastroenterology, 1991. **101**(3): p. 635-9.
14. Thun, M.J., M.M. Namboodiri, and C.W. Heath, Jr., *Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer*. N Engl J Med, 1991. **325**(23): p. 1593-6.
15. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Inzidenz Männer*. [http://www.rki.de/nn\\_226994/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbank/abfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/nn_226994/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbank/abfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen__node.html__nnn=true).
16. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Inzidenz Frauen*. [http://www.rki.de/nn\\_226994/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbank/abfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/nn_226994/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbank/abfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen__node.html__nnn=true).

17. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2005*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(1): p. 10-30.
18. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Inzidenzraten Dick- und Mastdarmkrebs*. [http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_243922/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Trends/trends\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_243922/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Trends/trends__node.html__nnn=true).
19. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Altersspezifische Erkrankungsraten*. [http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_227110/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Altersverteilung/altersverteilung\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_227110/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Altersverteilung/altersverteilung__node.html__nnn=true).
20. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Altersspezifische Mortalitätsraten*. [http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_227110/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Altersverteilung/altersverteilung\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_227110/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Altersverteilung/altersverteilung__node.html__nnn=true).
21. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Altersstandardisierte Mortalitätsraten*. [http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_227134/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Trends/trends\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_227134/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Trends/trends__node.html__nnn=true).
22. Cohen, A.M., et al., *Prognosis of node-positive colon cancer*. Cancer, 1991. **67**(7): p. 1859-61.
23. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Überlebensraten*. <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>.
24. RobertKochInstitut, *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. Geheilte Patienten*. [http://www.rki.de/nn\\_226976/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Ueberlebensraten/geheilte\\_\\_patienten,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/geheilte\\_patienten](http://www.rki.de/nn_226976/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Ueberlebensraten/geheilte__patienten,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/geheilte_patienten).
25. Colditz, G.A., C.C. Cannuscio, and A.L. Frazier, *Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(4): p. 649-67.
26. Mao, Y., et al., *Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada*. Int J Cancer, 2003. **105**(6): p. 831-7.
27. Colbert, L.H., et al., *Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of male smokers*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(3): p. 265-8.
28. Schepp, W., *Primaerpraevention kolorektaler Polypen und Karzinome?* Dtsch Arztebl, 1996. **93**: p. A 2864-67 [Heft 44].
29. Craven, P.A. and F.R. DeRubertis, *Effects of aspirin on 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis*. Carcinogenesis, 1992. **13**(4): p. 541-6.
30. Earnest, D.L., L.J. Hixson, and D.S. Alberts, *Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention*. J Cell Biochem Suppl, 1992. **16I**: p. 156-66.
31. Maxwell, W.J., et al., *Enhanced secretion of prostaglandin E2 by tissue-fixed macrophages in colonic carcinoma*. Digestion, 1990. **47**(3): p. 160-6.
32. Shiff, S.J., et al., *Sulindac sulfide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells*. J Clin Invest, 1995. **96**(1): p. 491-503.

33. Baron, J.A., et al., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 891-9.
34. Sandler, R.S., et al., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 883-90.
35. Imperiale, T.F., *Aspirin and the prevention of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 879-80.
36. Burkitt, D.P., *Epidemiology of cancer of the colon and rectum*. Cancer, 1971. **28**(1): p. 3-13.
37. Giovannucci, E., et al., *Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men*. Cancer Res, 1994. **54**(9): p. 2390-7.
38. Alberts, D.S., et al., *Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network*. N Engl J Med, 2000. **342**(16): p. 1156-62.
39. Schatzkin, A., et al., *Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group*. N Engl J Med, 2000. **342**(16): p. 1149-55.
40. Fuchs, C.S., et al., *Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women*. N Engl J Med, 1999. **340**(3): p. 169-76.
41. Howe, G.R., et al., *Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies*. J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(24): p. 1887-96.
42. Howe, G.R., et al., *The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(2): p. 215-28.
43. Slattery, M.L., et al., *Eating patterns and risk of colon cancer*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(1): p. 4-16.
44. Calle, E.E., et al., *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 1999. **341**(15): p. 1097-105.
45. Kopelman, P.G., *Obesity as a medical problem*. Nature, 2000. **404**(6778): p. 635-43.
46. Lew, E.A. and L. Garfinkel, *Variations in mortality by weight among 750,000 men and women*. J Chronic Dis, 1979. **32**(8): p. 563-76.
47. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
48. Ekblom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
49. Brentnall, T.A., et al., *Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis*. Gastroenterology, 1996. **110**(2): p. 331-8.
50. D'Haens, G.R., B.A. Lashner, and S.B. Hanauer, *Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol, 1993. **88**(8): p. 1174-8.
51. Greenstein, A.J., et al., *Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk*. Gastroenterology, 1979. **77**(2): p. 290-4.
52. Gillen, C.D., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis*. Gut, 1994. **35**(11): p. 1590-2.

53. Wirtzfeld, D.A., N.J. Petrelli, and M.A. Rodriguez-Bigas, *Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations*. *Ann Surg Oncol*, 2001. **8**(4): p. 319-27.
54. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. *Cell*, 1990. **61**(5): p. 759-67.
55. Knudson, A.G., *Antioncogenes and human cancer*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. **90**(23): p. 10914-21.
56. Weinberg, R.A., *Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis*. *Cancer Res*, 1989. **49**(14): p. 3713-21.
57. Nowell, P.C., *The clonal evolution of tumor cell populations*. *Science*, 1976. **194**(4260): p. 23-8.
58. Renan, M.J., *How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data*. *Mol Carcinog*, 1993. **7**(3): p. 139-46.
59. Vogelstein, B., et al., *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. *N Engl J Med*, 1988. **319**(9): p. 525-32.
60. Hamilton, S.R., *Molecular genetics of colorectal carcinoma*. *Cancer*, 1992. **70**(5 Suppl): p. 1216-21.
61. Lynch, J.P. and T.C. Hoops, *The genetic pathogenesis of colorectal cancer*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2002. **16**(4): p. 775-810.
62. Lengauer, C., K.W. Kinzler, and B. Vogelstein, *Genetic instabilities in human cancers*. *Nature*, 1998. **396**(6712): p. 643-9.
63. Kullmann, F., *Karzinogenese und Kolonkarzinome*. *Internist (Berl)*, 2003. **44**(3): p. 254-5, 258-67.
64. Sherr, C.J., *Cancer cell cycles*. *Science*, 1996. **274**(5293): p. 1672-7.
65. Bos, J.L., et al., *Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers*. *Nature*, 1987. **327**(6120): p. 293-7.
66. Forrester, K., et al., *Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis*. *Nature*, 1987. **327**(6120): p. 298-303.
67. Ahlquist, D.A., et al., *Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(5): p. 1219-27.
68. Vogelstein, B., et al., *Allelotype of colorectal carcinomas*. *Science*, 1989. **244**(4901): p. 207-11.
69. Powell, S.M., et al., *Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(27): p. 1982-7.
70. Spirio, L.N., et al., *Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps*. *Nat Genet*, 1998. **20**(4): p. 385-8.
71. Lamlum, H., et al., *The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis*. *Nat Med*, 1999. **5**(9): p. 1071-5.
72. Su, L.K., B. Vogelstein, and K.W. Kinzler, *Association of the APC tumor suppressor protein with catenins*. *Science*, 1993. **262**(5140): p. 1734-7.
73. Rubinfeld, B., et al., *Association of the APC gene product with beta-catenin*. *Science*, 1993. **262**(5140): p. 1731-4.
74. Goss, K.H. and J. Groden, *Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(9): p. 1967-79.
75. Korinek, V., et al., *Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma*. *Science*, 1997. **275**(5307): p. 1784-7.

76. Morin, P.J., et al., *Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC*. Science, 1997. **275**(5307): p. 1787-90.
77. van de Wetering, M., et al., *The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells*. Cell, 2002. **111**(2): p. 241-50.
78. Shih, I.M., et al., *Top-down morphogenesis of colorectal tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(5): p. 2640-5.
79. Kim, P.J., et al., *Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer*. Lancet, 2003. **362**(9379): p. 205-9.
80. Kirsch, D.G. and M.B. Kastan, *Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis*. J Clin Oncol, 1998. **16**(9): p. 3158-68.
81. Baker, S.J., et al., *p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis*. Cancer Res, 1990. **50**(23): p. 7717-22.
82. Kikuchi-Yanoshita, R., et al., *Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients*. Cancer Res, 1992. **52**(14): p. 3965-71.
83. Lane, D.P., *Cancer. p53, guardian of the genome*. Nature, 1992. **358**(6381): p. 15-6.
84. Fearon, E.R., et al., *Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers*. Science, 1990. **247**(4938): p. 49-56.
85. Thiagalingam, S., et al., *Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers*. Nat Genet, 1996. **13**(3): p. 343-6.
86. Sun, X.F., et al., *Expression of the deleted in colorectal cancer gene is related to prognosis in DNA diploid and low proliferative colorectal adenocarcinoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1745-50.
87. Goyette, M.C., et al., *Progression of colorectal cancer is associated with multiple tumor suppressor gene defects but inhibition of tumorigenicity is accomplished by correction of any single defect via chromosome transfer*. Mol Cell Biol, 1992. **12**(3): p. 1387-95.
88. Chung, D.C. and A.K. Rustgi, *DNA mismatch repair and cancer*. Gastroenterology, 1995. **109**(5): p. 1685-99.
89. Papadopoulos, N., et al., *Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer*. Science, 1994. **263**(5153): p. 1625-9.
90. Papadopoulos, N., et al., *Mutations of GTBP in genetically unstable cells*. Science, 1995. **268**(5219): p. 1915-7.
91. Baker, S.M., et al., *Male mice defective in the DNA mismatch repair gene PMS2 exhibit abnormal chromosome synapsis in meiosis*. Cell, 1995. **82**(2): p. 309-19.
92. Boland, C.R., et al., *A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer*. Cancer Res, 1998. **58**(22): p. 5248-57.
93. Syngal, S., et al., *Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations*. Ann Intern Med, 1998. **129**(10): p. 787-96.

94. Shibata, D., et al., *Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation*. Nat Genet, 1994. **6**(3): p. 273-81.
95. Ionov, Y., et al., *Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis*. Nature, 1993. **363**(6429): p. 558-61.
96. Fujiwara, T., et al., *Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences*. Am J Pathol, 1998. **153**(4): p. 1063-78.
97. Markowitz, S., et al., *Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability*. Science, 1995. **268**(5215): p. 1336-8.
98. Weinberg, R.A., *Oncogenes and tumor suppressor genes*. CA Cancer J Clin, 1994. **44**(3): p. 160-70.
99. Veigl, M.L., et al., *Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(15): p. 8698-702.
100. Herman, J.G., et al., *Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(12): p. 6870-5.
101. Cunningham, J.M., et al., *The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas*. Am J Hum Genet, 2001. **69**(4): p. 780-90.
102. Cui, H., et al., *Loss of imprinting in normal tissue of colorectal cancer patients with microsatellite instability*. Nat Med, 1998. **4**(11): p. 1276-80.
103. Nakagawa, H., et al., *Loss of imprinting of the insulin-like growth factor II gene occurs by biallelic methylation in a core region of H19-associated CTCF-binding sites in colorectal cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(2): p. 591-6.
104. Baylin, S.B., et al., *Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(7): p. 687-92.
105. Tycko, B., *Epigenetic gene silencing in cancer*. J Clin Invest, 2000. **105**(4): p. 401-7.
106. Herman, J.G. and S.B. Baylin, *Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation*. N Engl J Med, 2003. **349**(21): p. 2042-54.
107. Rhee, I., et al., *DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells*. Nature, 2002. **416**(6880): p. 552-6.
108. Cui, H., et al., *Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk*. Science, 2003. **299**(5613): p. 1753-5.
109. Bisgaard, M.L., et al., *Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate*. Hum Mutat, 1994. **3**(2): p. 121-5.
110. Lynch, H.T. and J.F. Lynch, *Genetics of colonic cancer*. Digestion, 1998. **59**(5): p. 481-92.
111. Fearnhead, N.S., M.P. Britton, and W.F. Bodmer, *The ABC of APC*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(7): p. 721-33.
112. Lynch, H.T., et al., *Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP*. Cancer, 1995. **76**(12): p. 2427-33.

113. Schmiegel, W., et al., *Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung - Vorsorge bei Risikopatienten - Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen*. Z Gastroenterol, 2000. **38**(1): p. 49-75.
114. Liu, B., et al., *Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients*. Nat Med, 1996. **2**(2): p. 169-74.
115. Raedle, J., et al., *Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer*. Z Gastroenterol, 2002. **40**(8): p. 561-8.
116. Vasen, H.F., et al., *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC*. Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1453-6.
117. Rodriguez-Bigas, M.A., et al., *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(23): p. 1758-62.
118. Jarvinen, H.J., et al., *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Gastroenterology, 2000. **118**(5): p. 829-34.
119. Chung, D.C. and A.K. Rustgi, *The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications*. Ann Intern Med, 2003. **138**(7): p. 560-70.
120. Samowitz, W.S., et al., *The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer*. Gastroenterology, 2001. **121**(4): p. 830-8.
121. Gryfe, R., et al., *Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer*. N Engl J Med, 2000. **342**(2): p. 69-77.
122. Hemminki, A., et al., *Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy*. Gastroenterology, 2000. **119**(4): p. 921-8.
123. Elsaleh, H., et al., *P53 alteration and microsatellite instability have predictive value for survival benefit from chemotherapy in stage III colorectal carcinoma*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(5): p. 1343-9.
124. Burt, R.W., et al., *Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer*. N Engl J Med, 1985. **312**(24): p. 1540-4.
125. Giardiello, F.M., et al., *Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome*. N Engl J Med, 1987. **316**(24): p. 1511-4.
126. Jass, J.R., et al., *Juvenile polyposis--a precancerous condition*. Histopathology, 1988. **13**(6): p. 619-30.
127. Menko, F.H., et al., *Genetics of colorectal cancer. II. Hereditary background of sporadic and familial colorectal cancer*. Ned Tijdschr Geneesk, 1999. **143**(23): p. 1207-11.
128. Laken, S.J., et al., *Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC*. Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 79-83.
129. Winawer, S., et al., *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence*. Gastroenterology, 2003. **124**(2): p. 544-60.
130. Burt, R.W., J.A. DiSario, and L. Cannon-Albright, *Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk*. Annu Rev Med, 1995. **46**: p. 371-9.

131. Flood, D.M., et al., *Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(5): p. 403-11.
132. Moore, M.A., et al., *Comparison of Japanese, American-Whites and African-Americans--pointers to risk factors to underlying distribution of tumours in the colorectum*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2005. **6**(3): p. 412-9.
133. Kanazawa, K., et al., *Chronological trend of calorie intake and the incidence of epithelial neoplasms of the large intestine during the past 30 years in Japan*. *Oncology*, 2005. **69 Suppl 1**: p. 46-9.
134. Scheppach, W., et al., *[Primary prevention of sporadic colorectal carcinoma by diet modification and drugs?]*. *Internist (Berl)*, 2000. **41**(9): p. 868-75.
135. Ghadirian, P., et al., *Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada*. *Cancer*, 1997. **80**(5): p. 858-64.
136. West, D.W., et al., *Dietary intake and colon cancer: sex- and anatomic site-specific associations*. *Am J Epidemiol*, 1989. **130**(5): p. 883-94.
137. Willett, W.C., et al., *Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(24): p. 1664-72.
138. Pritchard, R.S., J.A. Baron, and M. Gerhardsson de Verdier, *Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996. **5**(11): p. 897-900.
139. Shibata, A., et al., *Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study*. *Br J Cancer*, 1992. **66**(4): p. 673-9.
140. Stahelin, H.B., et al., *Beta-carotene and cancer prevention: the Basel Study*. *Am J Clin Nutr*, 1991. **53**(1 Suppl): p. 265S-269S.
141. Bond, J.H., *Colon polyps and cancer*. *Endoscopy*, 2001. **33**(1): p. 46-54.
142. Winawer, S.J., et al., *Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(13): p. 901-6.
143. Gregor, D.H., *Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer*. *Cancer*, 1971. **28**(1): p. 131-4.
144. Winawer, S.J., et al., *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. *Gastroenterology*, 1997. **112**(2): p. 594-642.
145. Kronborg, O., et al., *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test*. *Lancet*, 1996. **348**(9040): p. 1467-71.
146. Hardcastle, J.D., et al., *Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer*. *Lancet*, 1996. **348**(9040): p. 1472-7.
147. Kewenter, J., et al., *Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects*. *Cancer*, 1988. **62**(3): p. 645-51.
148. Mandel, J.S., et al., *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(19): p. 1365-71.
149. Towler, B., et al., *A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult*. *Bmj*, 1998. **317**(7158): p. 559-65.



150. Macrae, F.A. and D.J. St John, *Relationship between patterns of bleeding and Hemocult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas*. Gastroenterology, 1982. **82**(5 Pt 1): p. 891-8.
151. Mandel, J.S., et al., *The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1603-7.
152. Muller, A.D. and A. Sonnenberg, *Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans*. Ann Intern Med, 1995. **123**(12): p. 904-10.
153. Newcomb, P.A., et al., *Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality*. J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(20): p. 1572-5.
154. Selby, J.V., et al., *A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer*. N Engl J Med, 1992. **326**(10): p. 653-7.
155. Nusko, G., et al., *Correlation of polypoid lesions in the distal colorectum and proximal colon in asymptomatic screening subjects*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996. **8**(4): p. 351-4.
156. Rex, D.K. and D.A. Lieberman, *Feasibility of colonoscopy screening: discussion of issues and recommendations regarding implementation*. Gastrointest Endosc, 2001. **54**(5): p. 662-7.
157. Crawford, D.H., R.C. Cuneo, and R.W. Shepherd, *Pathogenesis and assessment of malnutrition in liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 1993. **8**(1): p. 89-94.
158. Caregaro, L., et al., *Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis*. Am J Clin Nutr, 1996. **63**(4): p. 602-9.
159. Lautz, H.U., et al., *Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis*. Clin Investig, 1992. **70**(6): p. 478-86.
160. Lukaski, H.C., *Methods for the assessment of human body composition: traditional and new*. Am J Clin Nutr, 1987. **46**(4): p. 537-56.
161. Hoffer, E.C., C.K. Meador, and D.C. Simpson, *Correlation of whole-body impedance with total body water volume*. J Appl Physiol, 1969. **27**(4): p. 531-4.
162. Jenin, P., et al., *Determination of body fluid compartments by electrical impedance measurements*. Aviat Space Environ Med, 1975. **46**(2): p. 152-5.
163. Kushner, R.F. and D.A. Schoeller, *Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis*. Am J Clin Nutr, 1986. **44**(3): p. 417-24.
164. Thomasset, A., *Bio-electric properties of tissues. Estimation by measurement of impedance of extracellular ionic strength and intracellular ionic strength in the clinic*. Lyon Med, 1963. **209**: p. 1325-50.
165. Lukaski, H.C., et al., *Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body*. Am J Clin Nutr, 1985. **41**(4): p. 810-7.
166. McDougall, D. and H.M. Shizgal, *Body composition measurements from the whole-body-resistance and reactance*. Surg Forum, 1986. **37**: p. 42ff.
167. Kushner, R.F., R. Gudivaka, and D.A. Schoeller, *Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements*. Am J Clin Nutr, 1996. **64**(3 Suppl): p. 423S-427S.
168. Koch, J., *The role of body composition measurements in wasting syndromes*. Semin Oncol, 1998. **25**(2 Suppl 6): p. 12-9.
169. Koch, S., *Kontrollierte Untersuchung zur Malnutrition bei Patienten mit Leberzirrhose*. Med. Dissertation. 2001: Universität Hamburg.

170. Birkner, B., *Hygiene in der Endoskopie - Qualitätsmanagement gefragt*. Dtsch Arztebl, 2002. **99**: p. A 2250-51 [Heft 34-35].
171. Bundesärztekammer, *Empfehlung der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der gastrointestinalen Endoskopie*. Dtsch Arztebl, 2000. **97**: p. A 475-77 [Heft 8].
172. Bühl, A. and P. Zöfel, *SPSS Version 10*. 2002, München: Addison Wesley Verlag.
173. Fuchs, C.S., et al., *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer*. N Engl J Med, 1994. **331**(25): p. 1669-74.
174. Schoenfeld, P., et al., *Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia*. N Engl J Med, 2005. **352**(20): p. 2061-8.
175. Mitchell, R.J., et al., *Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer*. Gut, 2004. **53**(2): p. 291-5.
176. Rex, D.K., et al., *Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests*. Gastroenterology, 1991. **100**(1): p. 64-7.
177. Prajapati, D.N., et al., *Volume and yield of screening colonoscopy at a tertiary medical center after change in medicare reimbursement*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(1): p. 194-9.
178. Winkleman, B.J., D.E. Matthews, and E.A. Wiebke, *Colorectal cancer screening at a Veterans Affairs hospital*. Am J Surg, 2003. **186**(5): p. 468-71.
179. Imperiale, T.F., et al., *Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age*. N Engl J Med, 2002. **346**(23): p. 1781-5.
180. Chang, C.K. and C.M. Ulrich, *Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients*. Diabetologia, 2003. **46**(5): p. 595-607.
181. Palmqvist, R., et al., *Plasma insulin, IGF-binding proteins-1 and -2 and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden*. Int J Cancer, 2003. **107**(1): p. 89-93.
182. Wei, E.K., et al., *A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(4): p. 850-5.
183. Tripkovic, I., et al., *Insulin increase in colon cancerogenesis: a case-control study*. Arch Med Res, 2004. **35**(3): p. 215-9.
184. Slaterry, M.L., *Physical activity and colorectal cancer*. Sports Med, 2004. **34**(4): p. 239-52.
185. Steinbach, G., et al., *The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis*. N Engl J Med, 2000. **342**(26): p. 1946-52.
186. Gann, P.H., et al., *Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(15): p. 1220-4.
187. Paganini-Hill, A., et al., *Aspirin use and incidence of large-bowel cancer in a California retirement community*. J Natl Cancer Inst, 1991. **83**(16): p. 1182-3.

## **7. Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Oehler für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik diese Arbeit anzufertigen. Herrn Dr. Koch gebührt mein ganz besonderer Dank für die Überlassung des Themas, seine in jeder Phase der Arbeit engagierte Betreuung und seine, auch über diesen Rahmen hinausreichende, wohlwollende Förderung. Weiterer Dank gebührt Dr. Steimann, Dr. Dageförde und Dr. Vogel sowie dem Team der Endoskopie für die Durchführung der Untersuchungen. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Balck und seiner Mitarbeiterin Fr. Dipl. Psych. Lippmann für die stets engagierte Durchführung der statistischen Berechnungen und, außerhalb dieser Arbeit, die Informationen zu Datenaufbereitung und Statistik. Nicht zuletzt möchte ich auch den Patienten danken, ohne deren Mitwirken eine solche Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

## 8. Lebenslauf

Geburtsdatum und –ort:	30.09.1971, Hameln
Nationalität:	deutsch
Abitur:	Lauenburgische Gelehrtenschule Ratzeburg, 1991
Wehrdienst:	6. Panzergrenadierbatallion 162, Wentorf bei Hamburg, 1992 bis 1993
Studium der Medizin:	Medizinische Universität zu Lübeck, 1993 – 2000, Abschluss mit der Ärztlichen Prüfung 2000
Arbeit als AiP:	2000 bis 2001 an der Klinik Föhrenkamp des Reha-Zentrums Mölln
Assistenzarzt:	seit 2002 Arbeit als Assistenzarzt an der Klinik Föhrenkamp des Reha-Zentrums Mölln

## 9. Anhang

Prospektive Untersuchung zum Einfluss von kolorektalen Karzinomerkrankungen in der Familie auf die Prävalenz von kolorektaler Neoplasien bei asymptomatischen Patienten im Alter von 40 bis 75 Jahren mit Erfassung der Einflussfaktoren: erhöhtes Körperfettkompartiment, Einnahme von NSAR und psychosoziale Faktoren

### Tumorerkrankungen in der Familie

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

*Aufkleber*

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Zahl der Geschwister

Tumorerkrankungen in der Familie:

Dickdarmkarzinome  keine = 0

wenn ja:

bei Eltern oder Geschwistern:

Verwandter	Erkrankungsalter	Verstorben ja/nein
1		
2		
3		
4		
5		
6		

bei Großeltern, Tanten, Onkeln, Neffen und Nichten mütterlicherseits:

Verwandter	Erkrankungsalter	Verstorben ja/nein
1		
2		
3		
4		
5		
6		

bei Großeltern, Tanten, Onkeln, Neffen und Nichten väterlicherseits:

Verwandter	Erkrankungsalter	Verstorben ja/nein
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Name:

Vorname:

*Aufkleber*

Geburtsdatum:

Weitere Tumorerkrankungen in der Familie:

Andere Karzinome:

keine

wenn ja:

bei Eltern oder Geschwistern:

Verwandter	Tumorart	Erkrankungsalter
1		
2		
3		
4		
5		
6		

bei Großeltern, Tanten, Onkeln, Neffen und Nichten mütterlicherseits:

Verwandter	Tumorart	Erkrankungsalter
1		
2		
3		
4		
5		
6		

bei Großeltern, Tanten, Onkeln, Neffen und Nichten väterlicherseits

Verwandter	Tumorart	Erkrankungsalter
1		
2		
3		
4		
5		
6		

## Medikamentenanamnese

Name:

Vorname: *Aufkleber*

Geburtsdatum:

Schmerz- und Rheuma-Medikamente:

kein = 0

(zum Beispiel: Aspirin, Amuno, Diclofenac usw)

Medikament	Dosis (Tablettenzahl)	Zahl der Einnahme- Tage im letzten Jahr	Zahl der Einnahmejahre

Gegenwärtig eingenommene andere Medikamente:

Medikament	Dosis (Tablettenzahl)	Zahl der Einnahme- Tage im letzten Jahr	Zahl der Einnahmejahre

### **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: