

Aus den Asklepios- Fachkliniken München- Gauting
Klinik für Pneumologie
Chefarzt: Prof. Dr. med. Karl Häußinger

Parentale Krebsrisiken bei Patienten mit Lungenkarzinom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Claudia Ohlendorf

aus
München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl Häußinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. - Erich Wichmann
Priv. Doz. Dr. Susanne Schnittger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Peter Meyer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2010

1. EINLEITUNG	5
<hr/>	
2. GRUNDLAGEN	6
2.1 DAS LUNGENKARZINOM	6
2.1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	6
2.1.2 ÄTIOLOGIE	6
2.1.3 HISTOPATHOLOGIE	8
2.1.4 KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG	9
2.1.5 DIAGNOSTIK	11
2.1.6 THERAPIE UND PROGNOSE	12
2.2 FAMILIÄRE HÄUFUNG DES LUNGENKARZINOMS	15
2.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	18
<hr/>	
3. METHODEN	19
3.1 STUDIENBESCHREIBUNG	19
3.1.1 DAS PATIENTENKOLLEKTIV	19
3.1.2 DIE KONTROLLKOLLEKTIVE	19
3.1.3 DER STANDARDISIERTE FRAGEBOGEN	20
3.1.4 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE	22
3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG	22
<hr/>	
4. ERGEBNISSE	24
4.1 DEMOGRAPHISCHE AUSWERTUNG	24
4.1.1 ALTERSVERGLEICH	24
4.1.2 RAUCHERVERHALTEN	26
4.1.3 HERKUNFT DER ELTERN	27
4.2 HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG DER LUNGENKARZINOMPATIENTEN	27
4.3 ZWEITMALIGOME BEI LUNGENKARZINOM- UND PROSTATAKARZINOMPATIENTEN	28
4.4 KREBSFÄLLE IM KONTROLLKOLLEKTIV 1 UND 3	29
4.5 KREBSFÄLLE BEI DEN ELTERN	30
4.5.1 KREBSFÄLLE BEIM VATER	30
4.5.2 VERGLEICH DER KREBSHÄUFIGKEIT BEI VÄTERN MÄNNL. UND WEIBL. PERSONEN	34
4.5.3 KREBSFÄLLE BEI DER MUTTER	34
4.5.4 VERGLEICH DER KREBSHÄUFIGKEIT BEI MÜTTERN MÄNNL. UND WEIBL. PERSONEN	37

4.5.5	KREBSFÄLLE BEI GESCHWISTERN VON LUNGENKARZINOMPATIENTEN	38
4.5.6	KREBSHÄUFIGKEIT BEI DEN ELTERN (VATER + MUTTER)	39
4.5.7	LUNGENKREBS- UND KREBSHÄUFIGKEIT BEI BEIDEN ELTERNTEILEN	41
4.5.8	HYPERTONUS- UND MYOKARDINFARKTINZIDENZ IN DEN KOLLEKTIVEN	41
5.	<u>DISKUSSION</u>	42
5.1	DISKUSSION DER METHODIK	42
5.1.1	STUDIENDESIGN UND UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	42
5.1.2	FRAGEBOGEN	42
5.1.3	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN	43
5.2	DISKUSSION DER GEFUNDENEN ERGEBNISSE	44
5.2.1	DISKUSSION DER DEMOGRAPHISCHEN DATEN	45
5.2.2	PRÄVALENZ DER HISTOLOGIEEN BEI PATIENTEN MIT LUNGENKARZINOM	45
5.2.3	PRÄVALENZ VON KREBSERKRANKUNGEN ALLGEMEIN BEI DEN ELTERN	46
5.2.4	PRÄVALENZ VON LUNGENKREBSERKRANKUNGEN BEI DEN ELTERN	47
5.2.5	PRÄVALENZ VON ZWEITMALIGNOMEN	48
5.2.6	INZIDENZ VON LUNGENERKRANKUNGEN BEI PATIENTEN MIT LUNGENKREBS	49
5.2.7	INZIDENZ VON HYPERTONUS UND MYOKARDINFARKT BEI PATIENTEN MIT LUNGENKREBS	50
5.2.8	EINFLUSS DES RAUCHERVERHALTENS DER ELTERN AUF DIE KINDER	51
5.2.9	RAUCHEN UND M. PARKINSON	51
6.	<u>AUSBLICK</u>	53
7.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	54
8.	<u>ANHANG</u>	56
8.1	TABELLENSAMMLUNG	56
8.2	EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG DER PATIENTEN	62
9.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	64
10.	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	71
11.	<u>DANKSAGUNG</u>	72
12.	<u>LEBENS LAUF</u>	73

1. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit die häufigste zum Tode führende Tumorerkrankung. Die Zahl der Neuerkrankungen wurde im Jahr 2007 auf insgesamt 1.549.121 Fälle geschätzt [5]. Allein in Deutschland sind im selben Jahr 41.495 Menschen an dieser äußerst bösartigen Erkrankung verstorben [2].

Die Fortschritte, die in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie gemacht wurden, haben nur zu einer geringgradigen Verbesserung der Mortalitätsrate geführt, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt noch immer bei nur 15%. Dabei ist das inhalative Zigarettenrauchen der Hauptrisikofaktor für den Lungenkrebs und verursacht weltweit etwa 80% aller Lungenkrebsfälle bei Männern [5]. Bemerkenswerterweise erkranken aber nur etwa 10% aller Raucher an einem Lungenkarzinom, und die Krankheit tritt auch bei Nichtrauchern auf.

Ähnlich verhält es sich bei der COPD (chronic obstructive pulmonary disease), bei der es durch eine chronische Entzündung der Bronchiolen zur Zerstörung des Lungenparenchyms kommt [69]. 90% aller Patienten mit COPD sind Raucher oder Exraucher, aber nur etwa 20% aller Raucher entwickeln im Laufe ihres Lebens eine COPD.

Aufgrund dieser Zahlen muss man noch andere ätiologische Faktoren vermuten, die das Auftreten von Lungenkarzinomen maßgeblich beeinflussen. Ein möglicher Risikofaktor ist dabei eine genetische Prädisposition für diese Erkrankung.

In diversen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Krebsfälle familiär gehäuft auftreten können und dass es dabei auch geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms haben Forscher nun begonnen, spezifisch nach Ursachen für Tumore auf der DNA zu suchen. Hierbei konnten auch schon Erfolge, z.B. beim Brustkrebs verzeichnet werden, bei dem die erbliche BRCA 1/2 Mutation nachgewiesen werden konnte. Diese Mutation erhöht nachweislich das Risiko, selber an einem Mammakarzinom zu erkranken.

Beim Lungenkarzinom ist ein solcher Nachweis bisher noch nicht gelungen, es gibt aber erste genetische Analysen, die einzelne Gene in Verbindung mit diesem Tumor bringen. Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie liefert epidemiologische Daten über die Häufung von Krebsfällen und Lungenkrebsfällen im Besonderen bei Eltern und Geschwistern von betroffenen Patienten, die zwischen 2007 und 2008 in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting therapiert wurden.

2. Grundlagen

2.1 *Das Lungenkarzinom*

2.1.1 *Definition und Epidemiologie*

Definitionsgemäß handelt es sich beim Lungenkarzinom um einen hochmalignen Tumor, der sich entweder von den Oberflächenepithelien der Bronchial- oder Bronchiolenwand herleitet, oder von den Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems [1].

Die Inzidenz der Neuerkrankungen wurde 2007 auf 1.549.121 weltweit geschätzt [5]; damit ist es die häufigste Neubildung bei den Männern und die vierthäufigste bei den Frauen.

Inzwischen ist die Inzidenz der Neuerkrankungen bei Männern in den USA, Kanada, England, Dänemark und Australien aufgrund des verminderten Zigarettenkonsums rückläufig. Bei den Frauen nimmt sie weiterhin stetig zu, wobei sie in einigen Ländern langsam ein konstantes Niveau zu erreichen scheint.

Dieser Trend spiegelt sich auch in der Mortalität des Lungenkarzinoms wieder. Weltweit war das Lungenkarzinom im Jahr 2007 bei Männern die häufigste Todesursache unter allen Krebserkrankungen, bei den Frauen stand es hinter dem Mammakarzinom auf Platz zwei [5].

In Deutschland war das Lungenkarzinom in 2007 die vierthäufigste Todesursache mit 41.495 Sterbefällen [2].

Die Latenz im zeitlichen Verlauf der Lungenkrebsinzidenz und -mortalität der Frauen im Vergleich zu den Männern reflektiert historische Unterschiede im Rauchverhalten. Der Zigarettenkonsum erreichte bei Frauen erst 20 Jahre nach dem der Männer seinen Höhepunkt [5]. Daher wird erwartet, dass mit dem Zurückgehen des Tabakkonsums in den letzten Jahren, die Inzidenz und Mortalität weiter abnehmen werden.

2.1.2 *Ätiologie*

Der Hauptrisikofaktor für das Lungenkarzinom ist das inhalative Zigarettenrauchen. In den USA und Europa ist es für über 90% der Lungenkrebsfälle bei Männern und für 70-80% der Lungenkrebsfälle bei Frauen verantwortlich [5; 68].

Für das Rauchen lässt sich eine Dosisabhängigkeit zwischen der Exposition und dem daraus resultierenden Karzinomrisiko feststellen. Je früher der Patient mit dem Rauchen anfängt, und je mehr pack years (Anzahl der pro Tag gerauchten Zigarettenschachteln mal Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde) er erreicht, desto höher liegt sein Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Im Vergleich zum Nichtraucher kann es bis zu 30fach erhöht sein. Rauchen erhöht insbesondere das Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen [3].

Einige Studien vermochten sogar eine geschlechtsspezifische Erhöhung des Lungenkrebsrisikos in Abhängigkeit vom Rauchen nachzuweisen; demnach hatten Männer ein höheres Krebsrisiko als Frauen. Dies wurde mit einer eventuell unterschiedlichen genetischen Prädisposition gegenüber Umweltkarzinogenen erklärt. Andere Studien konnten jedoch diese Aussage nicht stützen. [8; 42]. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise, dass eine hohe β -Carotin Zufuhr bei Rauchern das Risiko für raucherassoziierte Krebsarten erhöht [62].

Auch der Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs gilt als belegt [9]. Eine groß angelegte Studie konnte interessanterweise zeigen, dass Passivrauchen in der Kindheit nicht das Lungenkrebsrisiko steigert, aber mit einem erhöhten Risiko für Karzinome der Nase einhergeht [21; 27].

Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Lungenkrebs sind eine, besonders berufliche, Exposition gegenüber Radon und anderer ionisierender Strahlung, Asbest, Chrom, Cadmium, Nickel, Arsen, Vinylchlorid, Beryllium, Kohlerrauch und Dieselabgasen [3, 4].

Chronisch interstitielle Lungenerkrankungen wie die COPD und die idiopathische Lungenfibrose erhöhen das Risiko für ein Lungenkarzinom um das bis zu 14fache. Dies wird einerseits durch die chronisch-entzündlichen Veränderungen, andererseits durch Störungen der Clearance inhalierter Karzinogene bedingt [11; 68].

Eine genetische Prädisposition scheint insbesondere bei jungen Patienten eine Rolle zu spielen [5]; es gibt Hinweise darauf, dass Rauchen während der Schwangerschaft zu chromosomaler Instabilität beim Kind führt, das wiederum für das Entstehen von Malignomen prädisponiert [53].

2.1.3 Histopathologie

Grundsätzlich unterscheidet man das Kleinzellige vom Nichtkleinzelligen Karzinom.

Zu den Nicht- kleinzelligen Karzinomen zählt man u.a.:

- Plattenepithelkarzinome
- Adenokarzinome
- Großzellige Karzinome
- Neuroendokrine Karzinome

Das Plattenepithelkarzinom ist bei Männern das häufigste Karzinom und entsteht auf dem Boden irritativer Plattenepithelmetaplasien und -dysplasien [1].

Über 90% der betroffenen Patienten sind Raucher oder hatten Kontakt zu Arsen.

90% der Plattenepithelkarzinome sind zentral lokalisiert, nur 10% liegen peripher, machen dann aber 50% der Pancoast-Tumore aus [11].

Histologisch zeichnen sich die Plattenepithelkarzinome durch intrazytoplasmatische Keratinbildung und extrazytoplasmatische Verhornung mit Bildung von Hornperlen und Desmosomen als Interzellulärbrücken aus [1, 11]. Immunhistologisch exprimiert diese Tumorart die hochmolekularen Zytokeratine CK5/6 und CEA. Bei einigen Tumoren gelingt der Nachweis von TTF-1 (Thyreoglobulin Transkriptionsfaktor 1) oder Zytokeratin 7.

Das Adenokarzinom hat heute das Plattenepithelkarzinom als häufigste Lungenkrebsart abgelöst. Obwohl die meisten Fälle bei Rauchern auftreten, ist es gerade auch für nichtrauchende Frauen typisch. Ein erhöhtes Risiko für Adenokarzinome der Lunge haben auch Zimmerer, Schreiner und Maler.

75% dieser Tumore liegen peripher in der Lunge, wo auch die meisten Narbenprozesse stattfinden. Man bezeichnet das Adenokarzinom daher auch als „Narbenkarzinom“ [1,11].

Das Adenokarzinom wird in bronchioloalveoläre und bronchogene Karzinome unterteilt.

Die bronchioloalveolären Karzinome zeichnen sich dadurch aus, dass sie in der Regel histologisch besser differenziert sind als die bronchogenen.

Immunhistologisch exprimiert das Adenokarzinom epitheliale Marker, darunter CEA, EMA, AE1/ AE2 und CAM 5.2. TTF-1 lässt sich bei besser differenzierten Tumoren nachweisen [11].

Das kleinzellige Karzinom tritt häufig bei starken Rauchern auf, und besonders bei denen, die frühzeitig mit dem Rauchen begonnen haben. Darüber hinaus ist es häufig bei Beschäftigten im Uranbergbau [11].

Histologisch zeichnet es sich durch zahlreiche Nekrosen, kleine Zellen, schlecht definierte Zellgrenzen, wenig Zytoplasma und viele Mitosen aus. Immunhistologisch sind über 90% der kleinzelligen Karzinome positiv für TTF-1, etwa 70% exprimieren Synaptophysin und Chromogranin. Weniger als 10% aller kleinzelligen Karzinome sind negativ für alle neuroendokrinen Marker [1,11].

Im Gegensatz zu den anderen Lungenkarzinomen zeigen sie kein präinvasives Wachstum.

Unter der Diagnose großzelliges Karzinom fasst man jene Tumoren zusammen, die sich weder den kleinzelligen noch den nicht-kleinzelligen Karzinomen zuordnen lassen. Die Diagnose ist also eine Ausschlussdiagnose. Diese Tumore sind stets gering differenziert; immunhistochemisch lassen sich Chromogranin, Synaptophysin und CD56 nachweisen. Ein deutlich positiver Marker reicht allerdings zur Diagnosestellung aus [11].

Großzellige Karzinome liegen eher peripher in der Lunge und infiltrieren gerne Pleura, Brustwand und angrenzende Strukturen.

2.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Das Lungenkarzinom wird wie andere Tumoren nach der TNM- Klassifikation eingeteilt. Dabei gibt (T) Auskunft über die lokale Ausdehnung des Primärtumors, (N) über den regionären Lymphknotenstatus und (M) über eventuell vorhandene Fernmetastasen (Tabelle 1)

Anhand des TNM- Status erfolgt dann die Einteilung in die klinisch orientierten Stadien I-IV (siehe Tabelle 2).

Für Prognose und Therapie ist die exakte Diagnose mit der Einteilung nach der TNM- Klassifikation entscheidend, die histologische Klassifikation und Ausdehnung ist ausschlaggebend für die Therapie.

Tabelle 1: TNM- Klassifikation (1998)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausdehnung: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tumor mit mehr als 3cm in größter Ausdehnung ➤ Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2cm oder weiter distal der Karina ➤ Tumor infiltriert viszerale Pleura ➤ Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließl. Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, Karina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder mit Metastasen im ipsilateralen Tumorlappen der Lunge
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen im ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten u./o. im ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2	Metastasen im ipsilateralen mediastinalen u./o. subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen im kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Sklenus u./o. supraclaviculäre Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (Metastasen in der ipsilateralen Lunge, jedoch nicht im primär befallenen Lungenlappen, werden ebenfalls als M1 klassifiziert)

Tabelle 2: Stadiengruppierung

St. 0	Tis	N0	M0
St. IA	T1	N0	M0
St. IB	T2	N0	M0
St. IIA	T1	N1	M0
St. IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
St. IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
St. IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
St. IV	Jedes T	Jedes N	M1

2.1.5 Diagnostik

Hinsichtlich der Therapieplanung und Prognose des Lungenkarzinoms ist eine exakte Diagnosestellung von essentieller Bedeutung. Dabei geben die histologische Klassifizierung und die Tumorausdehnung die therapieführende Richtung an. Entsprechend den Richtlinien des Tumorzentrums München soll bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom immer eine Basisdiagnostik durchgeführt werden, die sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Basislabor mit Tumormarkern, einer Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen und einer Bronchoskopie zur Biopsieentnahme zusammensetzt.

In der Anamnese sollten Informationen bezüglich familiärer Krebsfälle genauso erhoben werden wie Angaben zu persönlichen Risikofaktoren und möglicher berufsbedingter Noxenexpositionen.

Ebenso sollten Vorerkrankungen, die die therapeutischen Optionen einschränken könnten erfragt und dokumentiert werden.

Vor Beginn einer Therapie sollten als Ausgangspunkt für spätere Verlaufskontrollen zur Erfassung der Therapieeffizienz, die Tumormarker CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP bestimmt werden.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 empfiehlt, TTF-1 (thyroid transcription factor 1) bei nicht-kleinzelligen Tumoren zu bestimmen, da er prognostische Aussagen im Hinblick auf das Überleben ermöglicht [13].

Unerlässlich für Diagnosestellung und Therapieplanung sind die heutigen bildgebenden Verfahren.

Zum genauen Staging eines bioptisch- histologisch gesicherten Lungenkarzinoms zählen eine Computertomografie (CT)- Aufnahme des Thorax und Oberbauchs, eine Abdomensonografie und eine Skelettszintigrafie zur Metastasensuche. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom wird auch ein CT des Schädels angefertigt, da bei diesen Patienten die Inzidenz von stummen Gehirnetastasen relativ hoch ist. Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass besonders Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom von einer routinemäßigen PET/CT- Untersuchung profitieren würden, da dieses die Genauigkeit des Stagings zu verbessern scheint [12].

2.1.6 Therapie und Prognose

In Abhängigkeit vom histologischen Typ des Tumors und des Tumorstadiums versucht man durch Kombination verschiedener Behandlungsmethoden die Langzeitprognose der Patienten zu verbessern.

Beim kleinzelligen Karzinom überwiegen in allen Stadien die konservativen Therapien bestehend aus Chemotherapie und Bestrahlung, operative Möglichkeiten sind bei dieser Tumorart sehr begrenzt [16].

Im lokal begrenzten Stadium der Erkrankung (limited disease) erfolgt immer eine adjuvante Chemotherapie, wenn sich bei der OP herausstellt, dass mediastinale Lymphknoten befallen sind, wird zusätzlich der Thorax bestrahlt. Bei den meisten Patienten, die sich im Stadium limited disease befinden, ist der Tumor jedoch zentral lokalisiert und hat schon in die mediastinalen Lymphknoten metastasiert, daher ist bei diesen Patienten eine primäre Resektion nicht indiziert. Hier scheint eine frühzeitige Bestrahlung des Thorax mit gleichzeitiger Chemotherapie überlegen zu sein.

Die Chemotherapie führt in diesem Stadium zu hohen Remissionsraten, allerdings sind diese nur von begrenzter Dauer da es bei fast allen Patienten irgendwann zu einer Tumorresistenz gegen die Chemotherapie kommt [15, 16].

Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels bei allen Patienten in diesem Stadium senkt zusätzlich das Risiko einer symptomatischen Hirnmetastasierung.

Im Stadium der extensive disease, in dem Fernmetastasen vorliegen, steht die systemische, palliative Chemotherapie im Vordergrund [16].

Beim nicht-kleinzelligen Karzinom versucht man im Stadium I und II durch eine vollständige Resektion des Tumors Heilung zu erzielen. Da aber auch hier die Langzeitergebnisse einer alleinigen Operation enttäuschend sind, wird mit adjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung versucht, das Überleben der Patienten zu verlängern [16; 17]. Zudem stellt sich das Problem dass mehr als 2/3 aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht OP-tauglich sind. Dies kann den technischen Grund haben, dass bereits Nachbarorgane infiltriert sind, oder aber funktionelle Gründe. Hierzu zählen gravierende Zweiterkrankungen wie Herzinsuffizienz der Klassen NYHA III- IV, Karnofsky- Index unter 50% und funktionelle Inoperabilität aufgrund zu schlechter Lungenfunktion.

Im Hinblick auf die Entfernung von Lymphknoten in den Stadien I- IIIA hat sich ergeben, dass Patienten die sich einer vollständigen Lymphknotendisektion im Mediastinum unterziehen ein besseres Langzeitüberleben haben, als Patienten, bei denen nur einzelne Lymphknoten entfernt wurden [18].

Die Prognose für Lungenkarzinome ist aber trotz aller Therapiekonzepte bisher sehr schlecht, dies verdeutlichen die Abbildungen 1 und 2 (Daten des Tumorregisters München).

Die 5-JÜR aller Patienten mit Lungenkarzinom beträgt nur etwa 5%. Beim SCLC im Stadium der Limited Disease beträgt die 5-JÜR nur 5- 10%. Im Stadium der Extensive Disease liegt die 5-JÜR bei nur 2% [15].

Beim NSCLC beträgt die 5-JÜR bei T1, N0, M0 60%, jedoch schon bei T1/2, N1, M0 beträgt sie nur noch 20%.

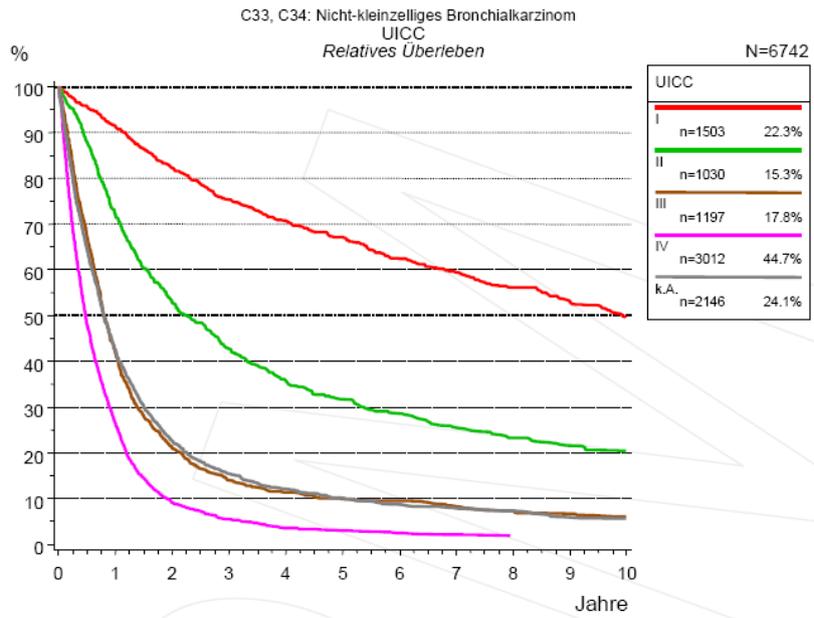


Abb. 1 Relatives Überleben für Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (Tumorregister München)

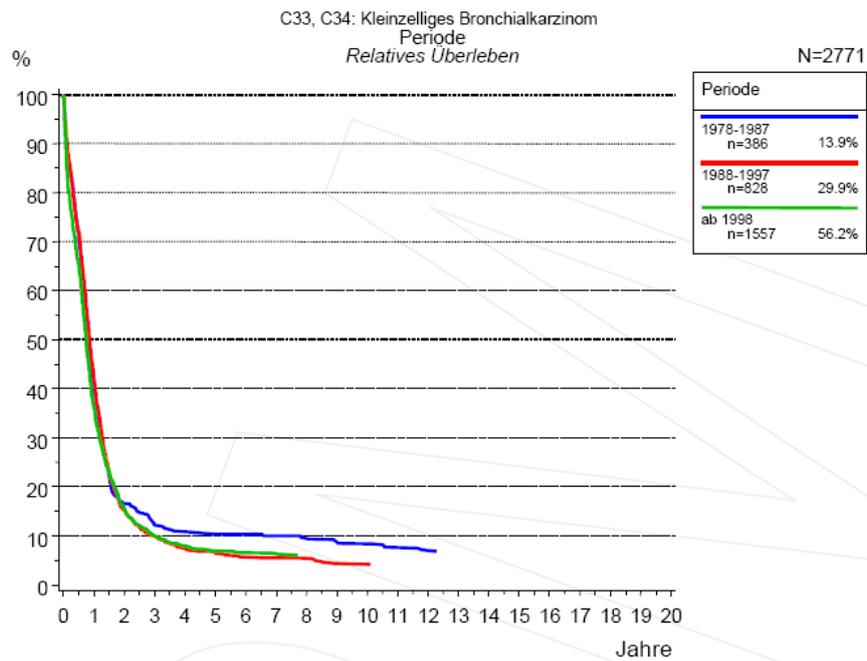


Abb. 2 Relatives Überleben für Kleinzellige Lungenkarzinome (Tumorregister München)

2.2 Familiäre Häufung des Lungenkarzinoms

Familiär gehäuft auftretende Krebsfälle zu untersuchen ist bedeutungsvoll, um die Rolle vererbbarer Einflussfaktoren zu erforschen. Allerdings ist Krebs eine recht häufige Erkrankung und in vielen Familien kommen ein oder mehrere Krebsfälle vor.

Insgesamt beträgt, laut dem schwedischen Krebsregister, das kumulative Risiko bis zum 85. Lebensjahr an einem Karzinom zu erkranken bei Männern 51% und bei Frauen 38% [49].

In den 1960er Jahren beschrieben Tokuhata und Lilienfeld erstmals eine familiäre Häufung von Lungenkarzinomen [55].

Seitdem konnte in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien, unter Berücksichtigung von Alter, Raucherverhalten und Geschlecht, ein erhöhtes Krebsrisiko für Verwandte von Lungenkarzinompatienten belegt werden [19, 20, 28, 29, 44, 52]. Das Risiko für Verwandte ist dabei umso größer, je mehr Personen in der Familie von Lungenkrebs betroffen sind [30].

Das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, war in einer anderen Studie für Frauen erhöht, wenn ein Verwandter 1° an Lungenkrebs leidet und erhöhte sich noch weiter, je mehr Verwandte betroffen und je jünger die Frau war [24].

Insbesondere bei einem frühen Auftreten von Lungekrebs vermutet man einen vererblichen Einfluss. Dies konnte bereits eine deutsche Fall Kontroll-Studie nachweisen, die zwischen 1990 und 1996 durchgeführt wurde. Dafür wurden Patienten, die früh an Lungenkrebs erkrankt waren, und Patienten mit späterem Erkrankungsbeginn mit einem Vergleichskollektiv aus dem Einwohnermelderegister verglichen. In dieser Studie konnte ein 2,6fach erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei jungen Personen aufgezeigt werden, wenn ein erstgradig Verwandter ebenso an Lungenkrebs erkrankt war. Bei älteren Personen ließ sich dagegen kein familiärer Einfluss zeigen [70].

Im Hinblick darauf, ob es bei der genetischen Disposition für das Lungenkarzinom Geschlechterunterschiede gibt, existieren widersprüchliche Studien. Einige Studien vermochten ein erhöhtes Risiko für Frauen im Vergleich zu Männern zu belegen, andere Studien konnten keinen geschlechtsspezifischen Unterschied aufzeigen [8, 42, 50].

Sicher belegt sind interindividuelle Unterschiede bei der Empfindlichkeit gegenüber Karzinogenen aus der Umwelt und dem Zigarettenrauch.

Ein Beispiel hierfür sind die Enzyme CYP1A1 und Glutathion - S - Transferase (GST), die am Metabolismus der Karzinogene im Zigarettenrauch beteiligt ist. In vitro konnte ein Polymorphismus der GST die Genotoxizität einiger Schadstoffe im Zigarettenrauch beeinflussen. Daraus wurde gefolgert, dass der sog. GSTM1 - Genotyp das Risiko für Lungen- und Blasenkrebs leicht erhöht, allerdings ist er sicher nicht der entscheidende Faktor für das Auftreten dieser Karzinome [41, 46]. In einer Metaanalyse von 11 Studien war ein Polymorphismus im CYP1A1- Gen mit einem leicht erhöhten Risiko für Lungenkrebs bei Nichtraucherinnen assoziiert. Handelte es sich dagegen um starke Raucherinnen, die diesen Polymorphismus aufwiesen, war das Risiko für Lungenkrebs deutlich erhöht [68].

Diese genetischen Polymorphismen in Enzymen, die am Abbau von Karzinogenen beteiligt sind, könnten dazu beitragen, dass einige Patienten schon nach geringer Tabakexposition ein Lungenkarzinom entwickeln, während andere trotz jahrzehntelangen intensiven Tabakgenusses gesund bleiben. Schließlich sind die meisten Lungenkarzinompatienten Raucher, aber nicht mehr als 20% aller Raucher entwickeln einen Lungenkrebs [27, 53].

Eine andere Studie konnte nachweisen, dass der rs1862214 Polymorphismus im PDCD5-Gen eine prognostische Relevanz für das Lungenkrebsrisiko und die Prognose der Erkrankung hat [67].

Eine große genetische Studie aus Deutschland, die basierend auf 635 Lungenkrebspatienten unter 51 Jahren (LUCY-Studie) durchgeführt wurde, untersuchte Punktmutationen der Matrixmetalloproteinase 1 (MMP-1). Eine Überexpression dieser MMP-1 konnte bereits mehrfach in Tumorgewebe nachgewiesen werden und stand daher im Verdacht, die Invasion von Tumoren in fremde Gewebe zu fördern. Einige dieser Punktmutationen sind mit einem erhöhten Risiko für frühen Lungenkrebs assoziiert.

Es gelang der Studiengruppe nachzuweisen, dass die Punktmutationen rs1938901 und rs193008 das Risiko für Lungenkrebs bei jungen Patienten um das 1,2fache erhöhen. Außerdem gelang es ihnen, einen weiteren Risikoanstieg bei zusätzlichem Tabakkonsum aufzuzeigen [72].

Eine andere deutsche Forschergruppe untersuchte, basierend auf den KORA- und LUCY-Studien, die Punktmutation SNP 309 (rs2279744) im murine-double-minute-2

(MDM2) Gen. Sie vermuteten, dass das MDM 2-Gen, das zum einen als Inhibitor von p53 gilt, zum anderen mit p53 Einfluss auf Zellzykluskontrolle und DNA-Reparatur hat, Einfluss auf die genetisch bedingte Veranlagung für Lungenkrebs haben könnte. Durch die Studie ließ sich allerdings nicht bestätigen, dass SNP 309 an der Entstehung von Lungenkrebs signifikant beteiligt ist [71].

Diese hier exemplarisch zitierten Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine erbliche Komponente an der Entstehung von Lungenkarzinomen, insbesondere bei jungen Patienten, zu vermuten ist. Ein endgültiger Nachweis steht bisher aber noch aus, allerdings konnten besonders genetische Studien mehrfach den Einfluss von DNA-Polymorphismen auf die Tumorentstehung beschreiben.

2.3 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht hauptsächlich in drei Punkten:

- Anhand einer retrospektiven Fall- Kontroll- Studie, im Design einer Querschnittstudie, wird untersucht, ob es ein erhöhtes Risiko für eine Lungenkrebserkrankung bei Menschen gibt, deren Eltern an einem Krebs erkrankt sind. Dabei soll sowohl die Inzidenz von Lungenkrebs, als auch die Inzidenz anderer Krebsarten bei den Eltern untersucht werden. Darüber hinaus soll geklärt werden, ob bei anderen erstgradig Verwandten von Lungenkrebspatienten eine erhöhte Krebsinzidenz festgestellt werden kann.
- Weiterhin soll der Frage nachgegangen werden, ob die Koinzidenz von Zweittumoren bei Lungenkrebspatienten höher ist, als bei anderen Tumorerkrankungen (in dieser Studie exemplarisch vertreten durch Prostatakarzinompatienten) und ob es einen möglichen Zusammenhang von Lungenkrebs mit anderen körperlichen Erkrankungen gibt.
- Durch das Sammeln von Blutproben bei Patienten mit Lungenkrebs, soll eine Grundlage für sich später anschließende genetische Studien geschaffen werden. Hierbei könnte untersucht werden, ob sich z.B. bestimmte genetische Mutationen bei den Patienten regelhaft wiederholen. Einige der bereits bekannten Mutationen, die einen Einfluss zu haben scheinen wurden im vorherigen Kapitel erörtert. Analyse und Interpretation der dabei gewonnenen Daten ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

3. Methoden

3.1 *Studienbeschreibung*

3.1.1 *Das Patientenkollektiv*

Das Patientenkollektiv umfasst 400 Lungenkarzinompatienten, die während ihres stationären Aufenthaltes auf den onkologischen Stationen 2 und 3 und der chirurgischen Station 1.2 in der Asklepios Fachklinik München-Gauting rekrutiert wurden.

Ein kleiner Teil der verwendeten Daten in dieser Arbeit wurde in den Jahren 2002 bis 2003 von einer früheren Doktorandin ebenfalls in der o.g. Klinik gesammelt. Der Großteil der Patienten wurde zwischen 2007 und 2008 rekrutiert.

In die Studie wurden alle Patienten mit einem gesicherten Lungenkarzinom vom kleinzelligen oder nicht- kleinzelligen Typ eingeschlossen, wobei das Alter des Patienten oder die Anzahl der bereits durchlaufenen Chemozyklen keine Rolle spielte.

Patienten mit Pleuramesotheliomen und Metastasen anderer Primärtumore in die Lunge wurden nicht in die Studie aufgenommen. Darüber hinaus mussten Patienten mit Demenz oder sehr schlechten Deutschkenntnissen wegen der Art der Studie ausgeschlossen werden.

3.1.2 *Die Kontrollkollektive*

Zu den 400 Lungenkarzinompatienten wurden aus drei verschiedenen, schon vor Beginn der Patientenrekrutierung bestehenden Dateien, die von Herrn PD Dr. Meyer zur Verfügung gestellt wurden, von der Autorin der Arbeit nach Alter und Geschlecht möglichst gut zum Lungenkrebspatientenkollektiv passende Kontrollen gesucht.

Kontrollkollektiv 1 besteht aus 406 Patienten; als Einschlusskriterien in die Zusammenstellung galten: vollständig ausgefüllter Patientenbogen, keine Krebserkrankung bekannt, möglichst gleiche Altersverteilung wie beim Patientenkollektiv und möglichst hohe Raucherquote. Die Kontrollen setzen sich aus Blutspendern sowie tumorfreien Patienten im Krankenhaus zusammen.

Ausgeschlossen wurden Patienten die jünger als Jahrgang 1968 waren. Dies betraf insbesondere viele Patienten aus der Blutspenderdatei.

Kontrollkollektiv 2 setzt sich aus 342 Prostatakarzinompatienten zusammen. Einschlusskriterien in die Auswertung: vollständig ausgefüllter Patientenbogen, möglichst ähnliche Altersverteilung wie beim männlichen Teil des Patientenkollektivs sowie ein möglichst hoher Raucheranteil.

Kontrollkollektiv 3 zählt 384 Parkinsonpatienten. Als Einschlusskriterien in die Auswertung galten: vollständig ausgefüllter Patientenbogen, möglichst gleiche Altersverteilung wie beim Patientenkollektiv.

Durch die drei Kontrollkollektive ist nicht nur der Vergleich von Lungenkarzinompatienten mit krebsfreien Kontrollen, sondern auch mit Prostatakarzinom- und Parkinsonpatienten möglich. Hierdurch können im Folgenden auch Unterschiede sowohl zwischen Lungekarzinom- und Prostatakarzinompatienten, als auch zwischen beiden Karzinomgruppen und den krebsfreien Kontrollgruppen untersucht werden.

3.1.3 *Der standardisierte Fragebogen*

Insgesamt wurden in der Arbeit drei verschiedene Fragebögen verwendet, die alle vom Betreuer der Arbeit entwickelt und zur Verfügung gestellt wurden.

Der erste Fragebogen wurde ausschließlich bei den Patienten aus den Jahren 2002-2003 verwendet, ein zweiter bereits etwas modifizierter Bogen wurde von der Autorin der Arbeit zu Beginn der Rekrutierungsphase für die ersten 151 Patienten benutzt. Für die restlichen 197 Patienten wurde ein, im Hinblick auf die Familienanamnese überarbeiteter und deutlich umfassenderer Fragebogen benutzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden für Vergleiche zwischen den verschiedenen Patientengruppen nur die Teile der Fragebögen analysiert, die in allen Bögen identisch waren. Dadurch konnten einige Teilaspekte in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt oder, da nur bei Lungenkrebspatienten erhoben, rein deskriptiv beschrieben werden.

Beispielsweise wurden Fragen nach Lungenemphysem und COPD in der Familie wegen fehlender Nachprüfbarkeit nicht verwertet. Dagegen konnten diese Angaben bei den Lungenkrebspatienten selber anhand der vorliegenden Patientenakte verifiziert und später ausgewertet werden. Die dabei erhaltenen Daten sind aber rein deskriptiv, da hierfür keine Vergleichsdaten zur Verfügung standen.

Die Fragebögen setzen sich wie folgt zusammen (siehe Anhang):

- Fragen zur Person
 - Alter
 - Größe
 - Gewicht
 - Geschlecht
 - Haarfarbe
- Sozialanamnese
 - Fragen zum Familienstand
 - Berufsanamnese
 - Berufliche Exposition mit kanzerogenen Stoffen
- Fragen zu Risikofaktoren für Lungenkarzinome
 - Rauchverhalten des Patienten
 - Passivrauchexposition durch die Eltern
 - Frage nach Lungenkrebsfällen bei den Eltern
- Fragen zu möglichen Risikofaktoren für Lungenkarzinome
 - Frage nach durchgemachter Tuberkulose
 - Krebsfälle bei allen Verwandten 1. Grades
 - Noch weitere erinnerliche Krebsfälle in der Familie
- Fragen zur Krankengeschichte des Patienten (z.T. ergänzt aus der Patientenakte)
 - Zeitpunkt der Diagnosestellung
 - TNM- Klassifikation
 - Histologische Differenzierung des Tumors
- Lokalisation eventueller Zweitkarzinome mit Zeitpunkt der Diagnosestellung

3.1.4 Durchführung der Studie

Die Studie wurde auf der Basis einer vorhergehenden, und von der Ethikkommission genehmigten Initialstudie durchgeführt. Vor der Befragung wurden die Patienten über die Art, Zielsetzung und Freiwilligkeit an der Teilnahme der Studie informiert, und gaben schriftlich ihr Einverständnis.

Das Interview erfolgte während den stationären Aufenthalten der Patienten auf den internistischen Stationen 2 und 3 und der chirurgischen Station 1.2.

Um ein gewissenhaftes und vollständiges Ausfüllen der Fragebögen zu gewährleisten, wurden sämtliche Antworten im Interview erhoben. Die Befragung wurde von der Autorin der Arbeit durchgeführt und dauerte im Schnitt zwischen zehn und zwanzig Minuten.

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten gebeten, zwei 8ml EDTA- Röhren Blut für Forschungen zu genetischen Lungenkrebsrisiken zur Verfügung zu stellen. Ihr Einverständnis wurde nach Aufklärung über den Zweck der Blutentnahme schriftlich dokumentiert.

Das Blut wurde entweder von den Stationsärzten oder der Autorin selbst abgenommen.

Alle Blutproben wurden noch am gleichen Tag bei 3000 Umdrehungen pro Minute 10min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abpipettiert, und die Proben getrennt nach Plasma und zellulären Bestandteilen bis zur weiteren Analyse bei -80°C tiefgefroren.

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2002 und Microsoft Access 2002.

Zur Auswertung wurden die Daten, getrennt nach Fragebogenart, in Exceltabellen erfasst und dann mit Hilfe von Pivot-Table- Berichten und Datenabfragen in Access analysiert. Soweit die Daten in allen drei Kohorten gleichmäßig erhoben wurden (z.B. das Rauchverhalten der Patienten), konnten die Einzelergebnisse hinterher summiert werden.

Die Daten aus der Fall- und Kontrollgruppe wurden mittels des Chi^2 - Tests auf eine nachweisbare Assoziation getestet. Dieser Test untersucht die Unabhängigkeit zweier Merkmale.

Mittelwerte, wie z.B. das Durchschnittsalter der Patienten und Kontrollen wurde mittels t-Tests analysiert.

Im Folgenden wird bei einem p-Wert $<0,05$ von einem signifikanten Ergebnis gesprochen, bei einem p-Wert $> 0,05$ ist der Unterschied zwischen zwei Ergebnissen nicht signifikant.

4. Ergebnisse

Die Auswertung erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: demographische Daten (Alter, Herkunft der Eltern, Raucherverhalten), Auswertung von histologischen Aspekten und einer Analyse der Krebshäufigkeit bei den Eltern.

Es zeigten sich signifikante Auffälligkeiten bei der histologischen Auswertung (Kapitel 3.3), bei der Analyse der Häufigkeit von Zweitmalignomen (Kapitel 3.4) und bei der Krebshäufigkeit der Eltern (Kapitel 3.6).

4.1 *Demographische Auswertung*

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die demografischen Daten der untersuchten Kollektive.

Tabelle 3: Demografische Datenauswertung

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Anzahl der Probanden	400	406	342	384
Anteil Männer	247 (61,75%)	242 (59,61%)	342 (100%)	275 (56,82%)
Anteil Frauen	153 (38,25%)	164 (40,939%)	0 (0%)	209 (43,18%)
Durchschnittsalter gesamt	64,84 (Range: 38-90)	64,13 (Range: 34-90)	65,44 (Range: 45-90)	68,39 (Range: 40-89)
Durchschnittsalter Männer	65,0	64,01	65,44	67,3
Durchschnittsalter Frauen	63,85	64,31	0	69,82

4.1.1 *Altersvergleich*

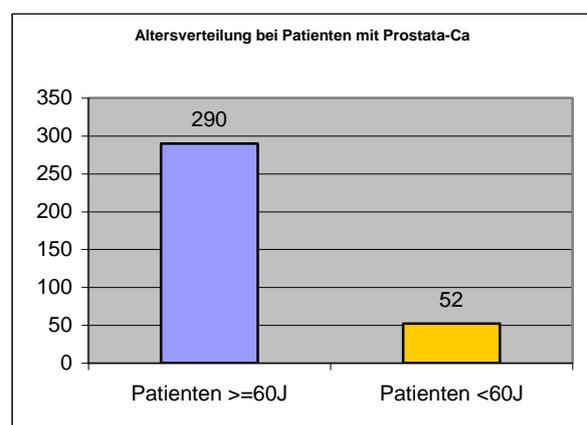
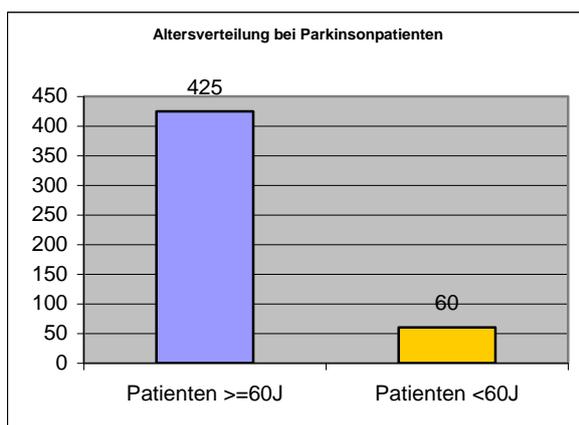
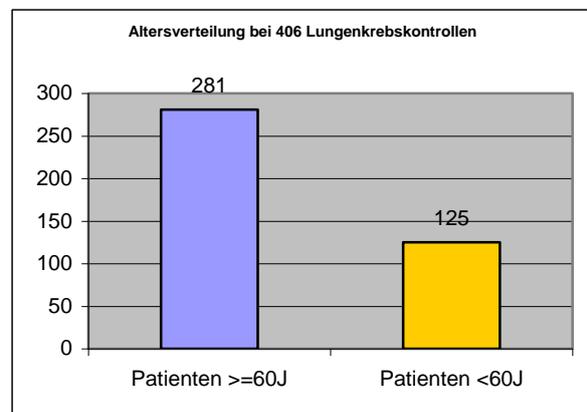
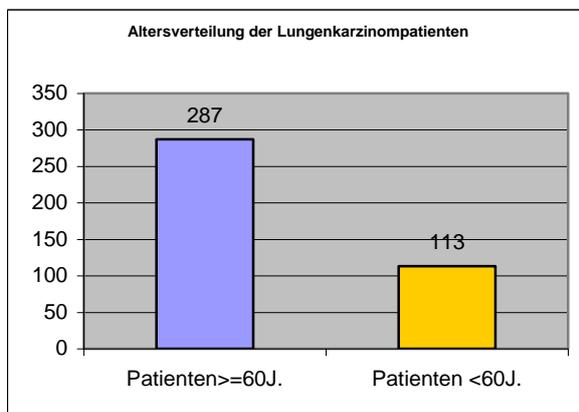
Der Altersdurchschnitt lag in im Patientenkollektiv bei 64,8 Jahren (SD = 9 Jahre), die Frauen waren durchschnittlich etwas jünger als die Männer. Im Kontrollkollektiv 1 lag der Altersdurchschnitt bei 64,01 Jahren (SD = 10,71 Jahre), und im Kontrollkollektiv 3 bei 68,39 Jahren (SD = 8,08 Jahre). In diesen beiden Kontrollkollektiven waren die Frauen tendenziell etwas älter als die Männer. Im rein männlichen Kontrollkollektiv 2 waren die Probanden im Schnitt 65,44 Jahre alt (SD = 6,19 Jahre).

Im statistischen Vergleich unterscheidet sich in Hinblick auf den Altersdurchschnitt nur das Kontrollkollektiv 3 von den Patienten- und Kontrollkollektiven signifikant, hier sind die Probanden älter als in den anderen Kollektiven.

Betrachtet man die Kollektive nach ihrer Altersverteilung auf \leq 60 Jahre, unterscheiden sich die männlichen Lungenkarzinompatienten signifikant von den Prostatakarzinompatienten ($p=0,00126$).

Kontrollkollektiv 3 unterscheidet sich hoch signifikant, sowohl insgesamt, als auch nach Geschlecht betrachtet, von allen anderen Kollektiven. Nur die männlichen Patienten in Kontrollkollektiv 3 unterscheiden sich von den männlichen Patienten in Kontrollkollektiv 2 nicht signifikant ($p=0,72173$).

Abbildungen: Altersverteilung \leq 60 Jahre bei Patienten und Kontrollen (nicht nach Geschlecht getrennt)



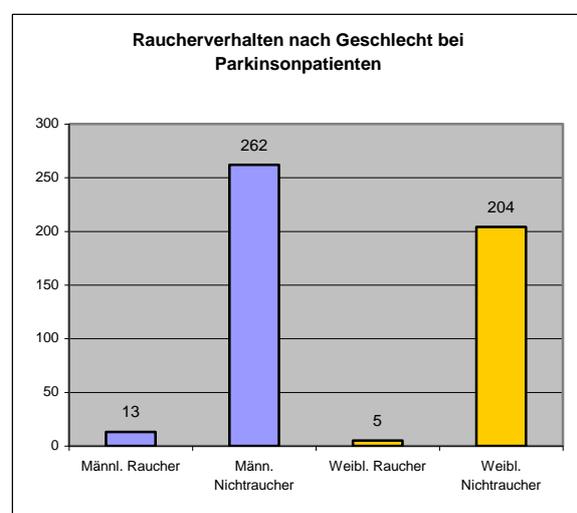
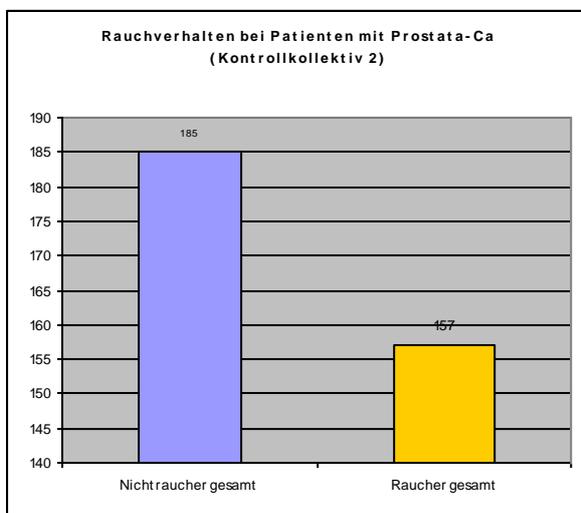
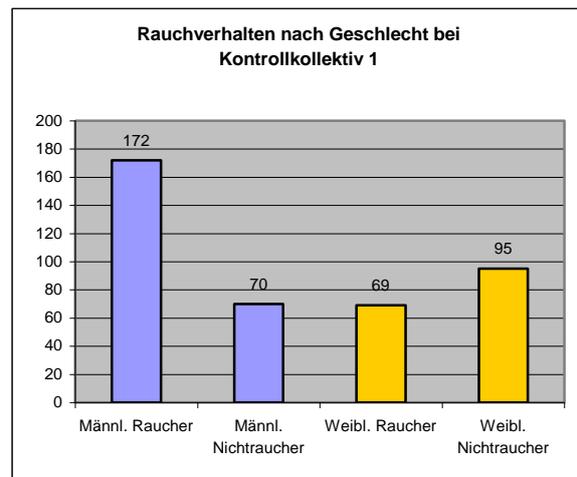
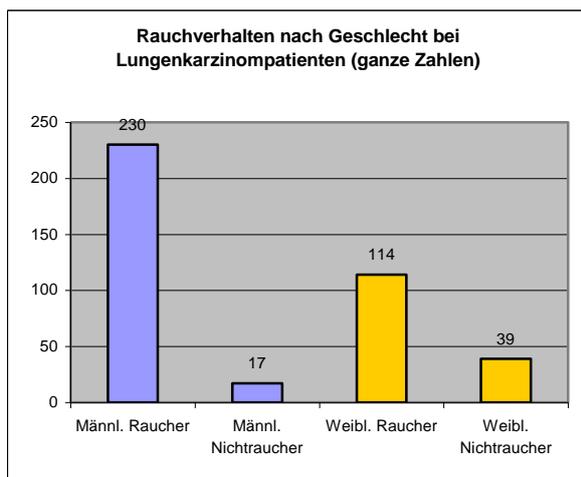
4.1.2 Raucherverhalten

Die unten stehende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über das Raucherverhalten der Probanden in den Kollektiven. Die genaue Analyse des Raucherverhaltens nach Geschlecht, Tabelle 5, findet sich unter 7.1 im Anhang.

Im Hinblick auf das Raucher-/Nichtraucherverhalten unterscheidet sich das Patientenkollektiv hoch signifikant von allen drei Kontrollkollektiven, sowohl in der Gesamtauswertung als auch in der geschlechtsspezifischen Auswertung ($p=0,0000$). Besonders auffällig ist in diesem Zusammenhang die extrem niedrige Raucherquote im Kontrollkollektiv 3.

Tabelle 4: Raucherverhalten der Probanden

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Raucher	344 (86,0%)	241 (59,36%)	157 (45,91%)	18 (3,72%)
Nichtraucher	56 (14,0%)	165 (40,64%)	185 (54,09%)	466 (96,28%)



4.1.3 Herkunft der Eltern

Beide Elternteile in den Kontrollkollektiven sind in Deutschland geboren. Beim Patientenkollektiv sind 85,5% der Eltern in Deutschland geboren, bei 11% der Patienten sind beide Elternteile im Ausland geboren. In 2,5% ist der Vater deutscher, die Mutter ausländischer Herkunft. In 1% der Fälle ist die Mutter Deutsche, während der Vater im Ausland geboren ist.

4.2 Histologische Auswertung der Lungenkarzinompatienten

In der Gesamtauswertung haben 73,25% aller Patienten ein nicht-kleinzelliges Karzinom und 26,5% ein kleinzelliges Lungenkarzinom.

Im Vergleich zwischen Männern und Frauen ergeben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 6: Histologische Auswertung der Lungenkarzinome nach Geschlecht

	Männer	Frauen
Plattenepithel-Ca.	89 (36%)	17 (11,11%)
Adeno-Ca.	76 (30,8%)	71 (46,41%)
SCLC	55 (22,3%)	46 (30,07%)
NSCLC	22 (8,9%)	13 (8,50%)
Großzelliges Ca.	3 (1,2%)	4 (2,61%)
Bronchoalveoläres Ca.	2 (0,8%)	1 (0,65%)
Atypisches Karzinoid	0 (0%)	1 (0,65%)

Daraus ist ersichtlich, dass bei Männern das Plattenepithelkarzinom an erster Stelle liegt, gefolgt vom Adenokarzinom. Bei den Frauen ist dagegen das Adenokarzinom am häufigsten, gefolgt vom kleinzelligen Karzinom.

Eine Übersicht über die Auswertung der histologischen Angaben nach Geschlecht und Raucherverhalten zeigt Tabelle 7 im Anhang 7.1.

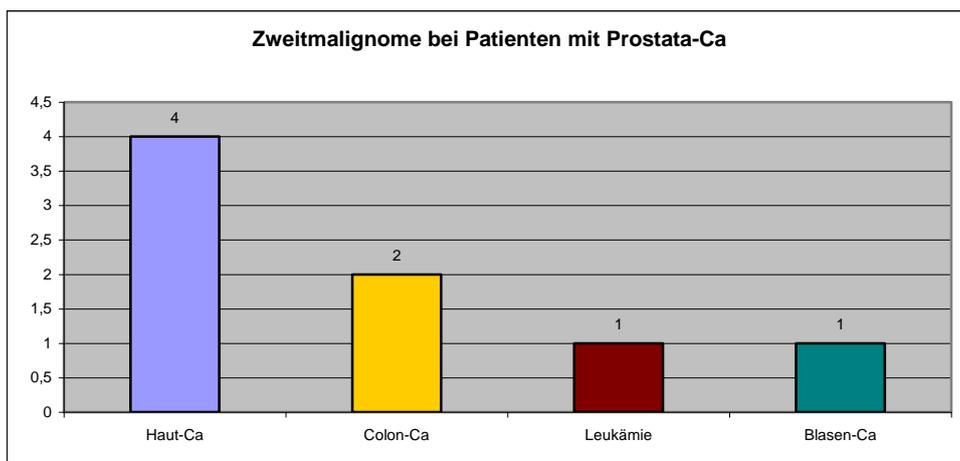
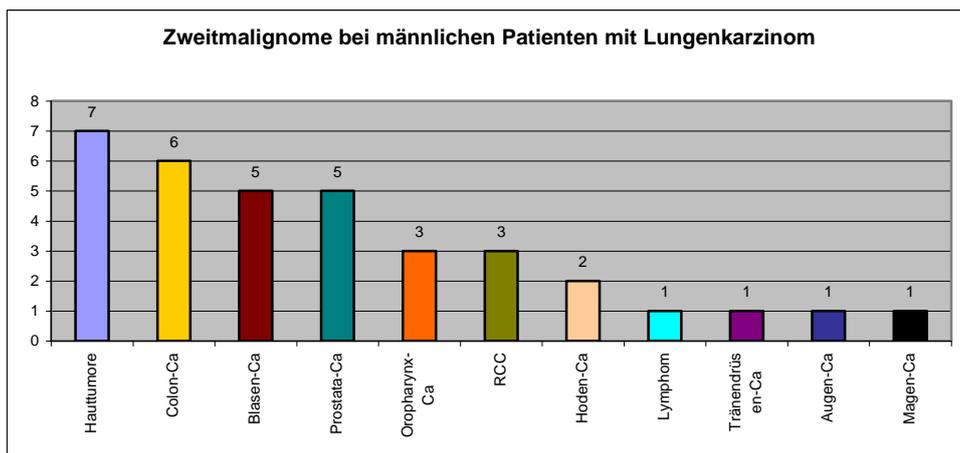
Hier zeigt sich, dass es im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung von kleinzelligen- zu nicht-kleinzelligen Karzinomen keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt, wenn man das Raucherverhalten berücksichtigt ($p < 0,107$).

4.3 Zweitmalignome bei Lungenkarzinom- und Prostatakarzinompatienten

Im Patientenkollektiv haben 14% aller Patienten außer dem Lungenkarzinom noch ein weiteres Karzinom (siehe Anhang 7.1 Tabelle 8). Männer sind dabei im Schnitt etwas häufiger betroffen als Frauen, dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,9009$).

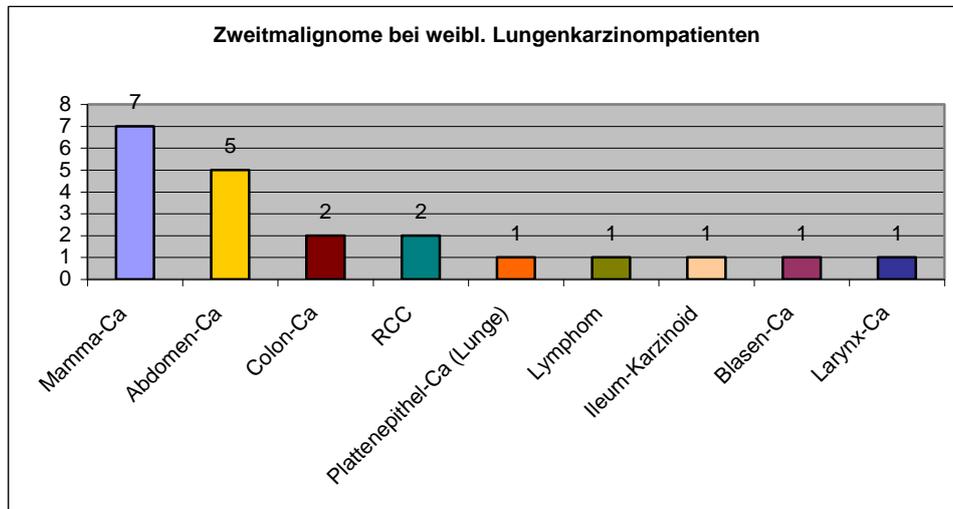
Bei den Prostatakarzinompatienten sind 2,34% von einem Zweitmalignom betroffen. Damit ist die Rate an Zweitmalignomen bei Patienten mit Lungenkarzinom deutlich höher als bei Patienten mit Prostatakarzinom und unterscheidet sich auch statistisch hochsignifikant ($p=0,0000$).

Die einzelnen Zweitmalignomtypen und deren Häufigkeit bei Männern sind aus den folgenden Grafiken zu entnehmen:



Im Vergleich zu den männlichen Lungenkarzinompatienten überwiegen bei den weiblichen Patienten im Hinblick auf die Zweitmalignome die gynäkologischen

Tumoren. Hauttumore, die bei Männern am häufigsten auftraten, gab es bei den Frauen überhaupt nicht.

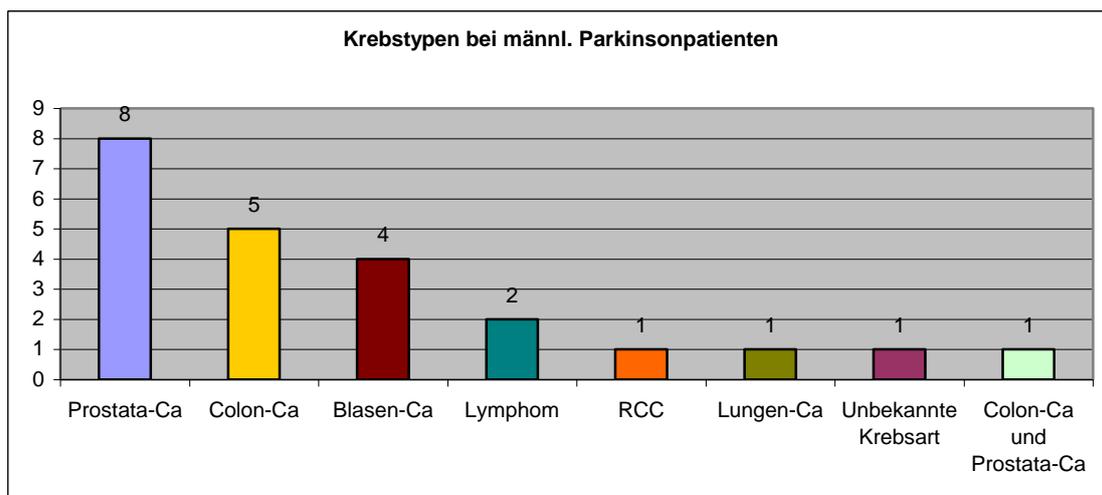


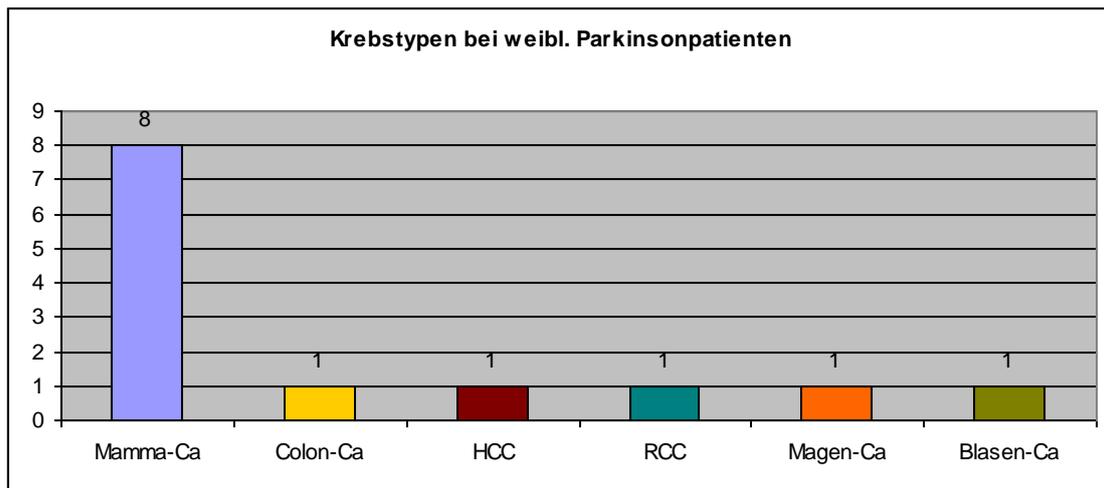
4.4 Krebsfälle im Kontrollkollektiv 1 und 3

Die Patienten in Kontrollkollektiv 1 sind alle tumorfrei.

Von den 484 Parkinsonpatienten in Kontrollkollektiv 3 haben 36 (7,44%) eine Krebserkrankung (Details siehe Tabelle 9 im Anhang 7.1). Männer sind im Schnitt etwas häufiger betroffen, dieser Unterschied ist statistisch aber nicht signifikant ($p= 0,37334$)

Die Häufigkeit der aufgetretenen Krebstypen nach Geschlecht kann man den folgenden Grafiken entnehmen:





4.5 Krebsfälle bei den Eltern

4.5.1 Krebsfälle beim Vater

Insgesamt waren 19,5% der Väter im Lungenkarzinomkollektiv von Krebs betroffen. Im Kontrollkollektiv 3 waren 14,46% und im Kontrollkollektiv 1 9,61% der Väter an Krebs erkrankt. Im Kontrollkollektiv 2 lag die Rate an Krebsfällen mit 24,85% am höchsten.

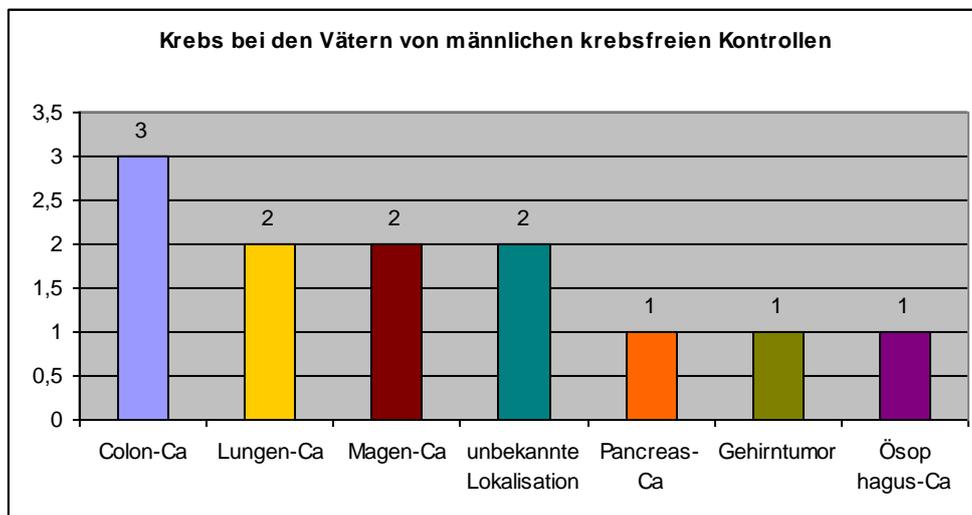
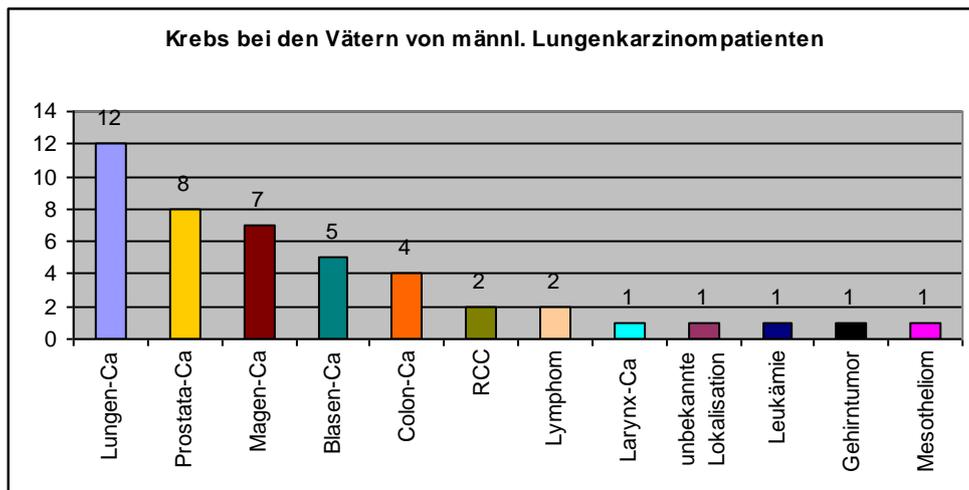
Es zeigt sich eindeutig, dass bei Vätern von krebserkrankten Personen selber häufiger Krebsfälle vorkommen, als bei krebserkrankten Personen. Allerdings lässt sich kein signifikanter Unterschied zu der Krebshäufigkeit bei den Vätern von Patienten mit Parkinson feststellen.

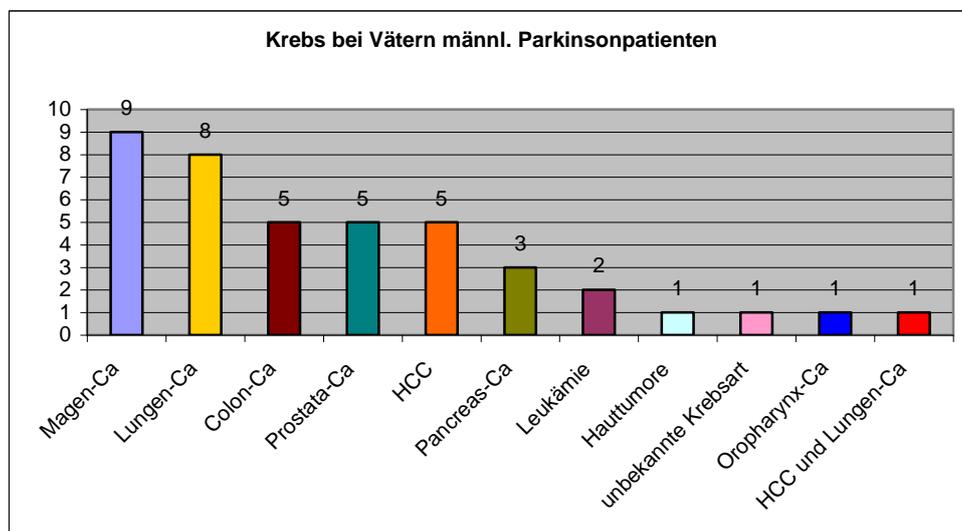
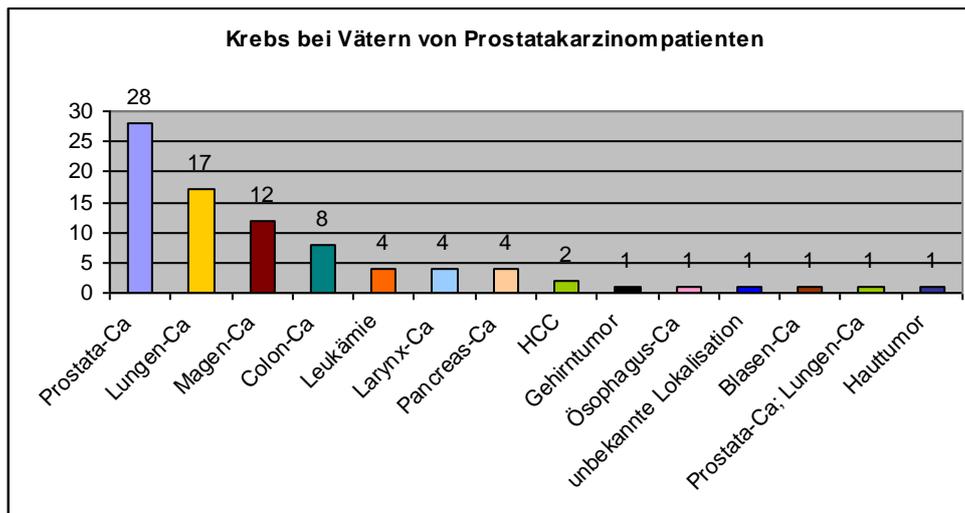
Betrachtet man bei männlichen Patienten und deren Kontrollen, wie häufig Krebserkrankungen bei den Vätern vorkommen (siehe auch Tabelle 11 im Anhang 7.1), stellt man fest, dass auch hier im Kontrollkollektiv 2 und im Patientenkollektiv Krebsfälle bei Vätern am häufigsten sind (24,85% und 18,22%).

Vergleicht man die Häufigkeiten bei dem Patientenkollektiv und dem Kontrollkollektiv 2 mit dem Kontrollkollektiv 1, so treten Krebsfälle bei den Vätern von männlichen Krebspatienten statistisch hochsignifikant häufiger auf als bei Vätern, deren Söhne nicht an Krebs erkrankt sind ($p = 0,0000$).

Allerdings unterscheidet sich die Krebshäufigkeit bei Vätern im Kontrollkollektiv 3 hochsignifikant von Kontrollkollektiv 1 und 2 ($p < 0,002$), aber nicht signifikant vom Patientenkollektiv ($p = 0,30882$).

Vergleicht man die Krebshäufigkeit beim Vater von männlichen Lungenkarzinompatienten mit der bei Prostatakarzinompatienten, tritt Krebs bei Vätern von Prostatakarzinompatienten statistisch signifikant häufiger auf ($p = 0,05537$).



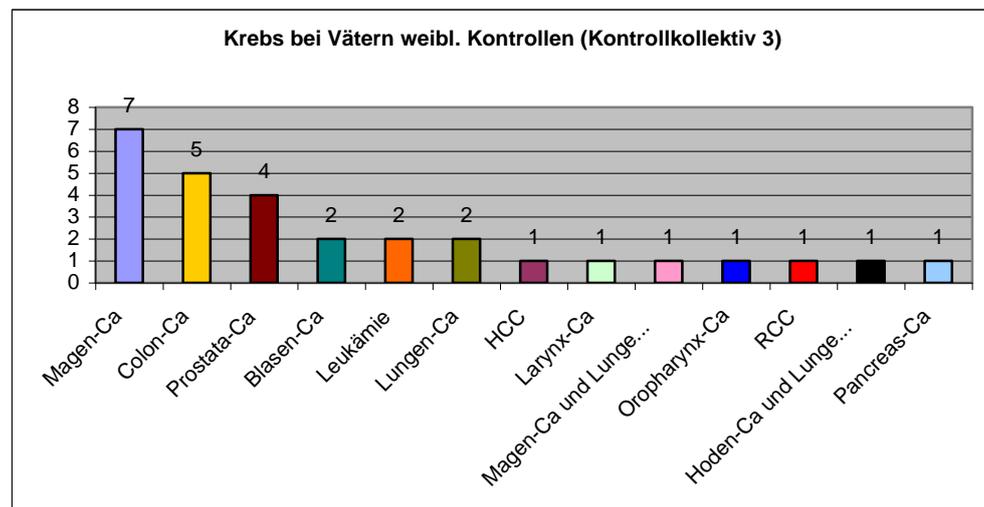
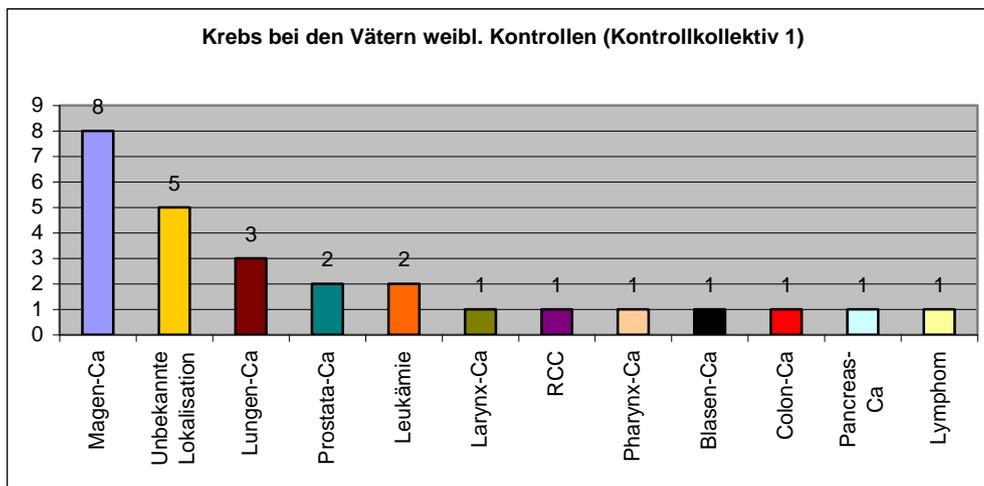
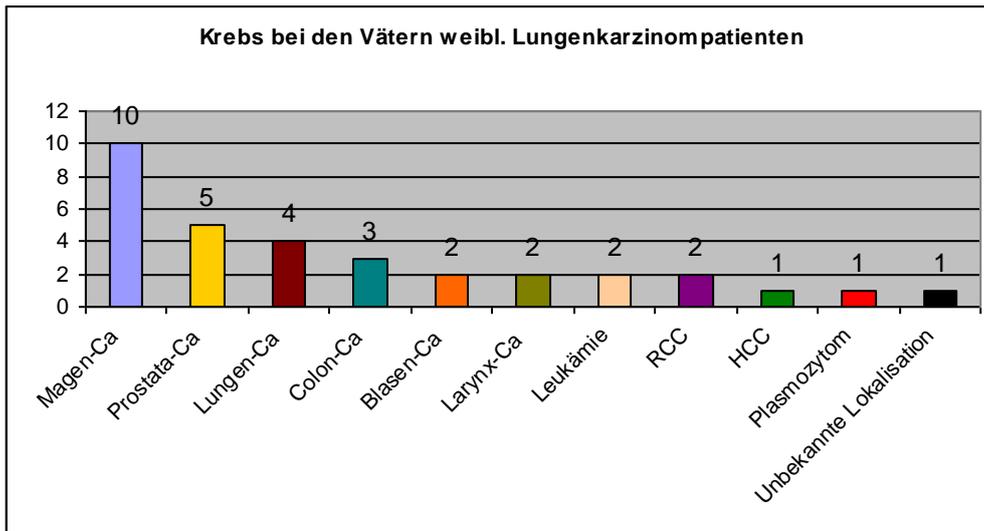


Bei den weiblichen Lungenkarzinompatienten und dem Kontrollkollektiv 1 und 3 ergeben sich im Hinblick auf die Väter folgende Daten:

21,57% der Väter von weiblichen Lungenkarzinompatienten waren selber von Krebs betroffen, beim Kontrollkollektiv 1 waren es 16,46%. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch nicht signifikant ($p= 0,24625$).

In Kontrollkollektiv 3 waren 13,88% der Väter weiblicher Patienten an Krebs erkrankt. Damit unterscheidet sich das Kontrollkollektiv 3 statistisch signifikant vom Patientenkollektiv ($p= 0,05496$), aber nicht signifikant vom Kontrollkollektiv 1 ($p= 0,48738$).

Wie aus den untenstehenden Grafiken zu entnehmen ist, waren in allen drei Kollektiven die Magenkarzinome bei Vätern am häufigsten.



4.5.2 Vergleich der Krebshäufigkeit bei Vätern männl. und weibl. Personen

Vergleicht man die Häufigkeit von Krebsfällen bei Vätern männlicher und weiblicher Personen (siehe auch Tabelle 12 im Anhang 7.1), zeigt sich, dass im Kontrollkollektiv 1 bei den Vätern weiblicher Personen Krebs signifikant häufiger auftritt, als bei Vätern männlicher Personen ($p = 0,00011$).

Beim Patientenkollektiv und im Kontrollkollektiv 3 ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p > 0,4116$).

4.5.3 Krebsfälle bei der Mutter

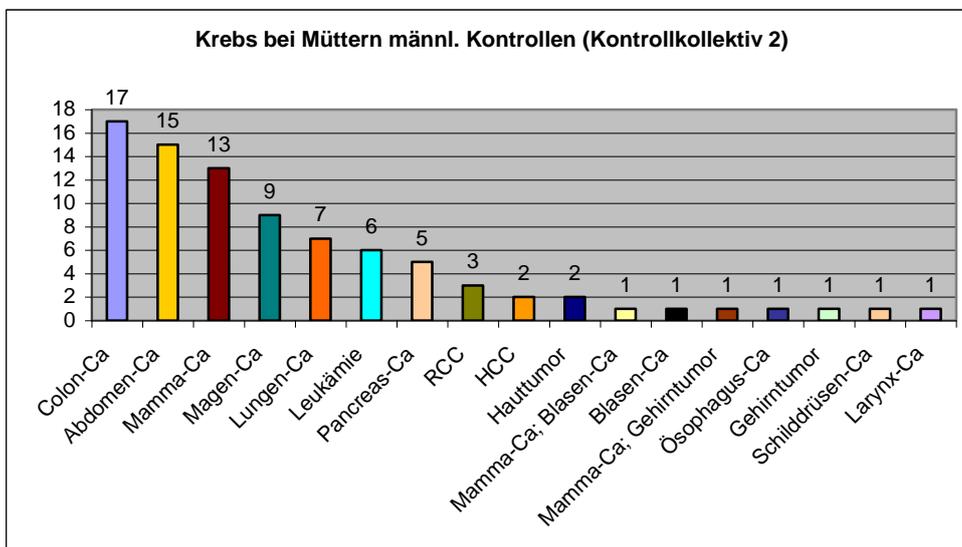
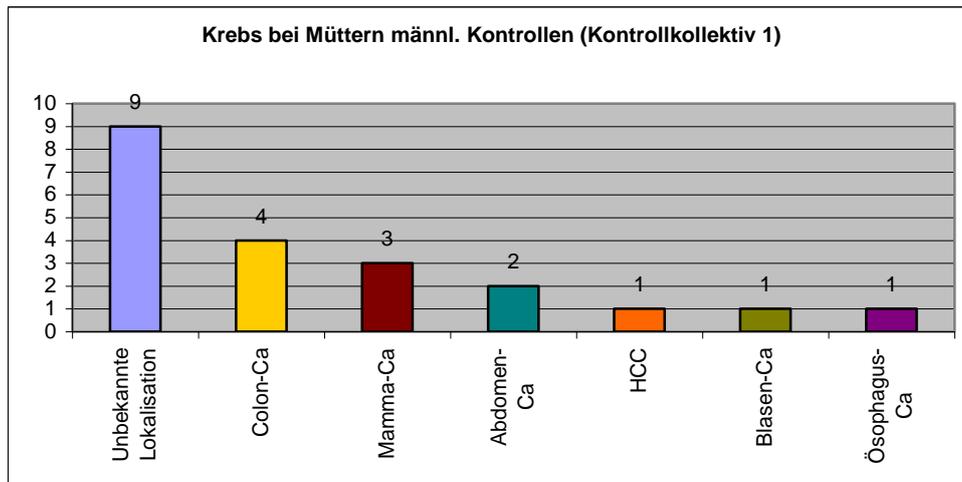
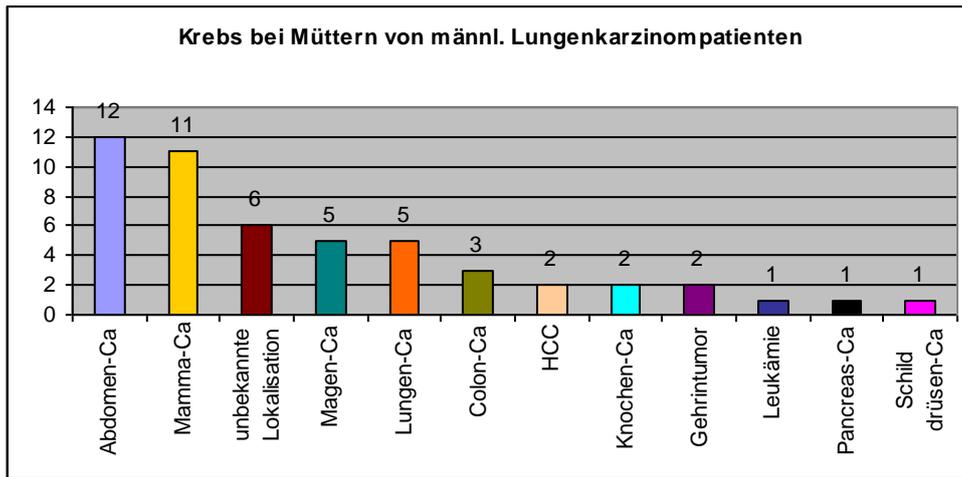
Insgesamt hatten 25,15% der Mütter im Kontrollkollektiv 2 eine Krebserkrankung, im Patientenkollektiv lag die Rate bei 20,75%. Im Kontrollkollektiv 3 waren 19,21% der Mütter von Krebs betroffen, im Kontrollkollektiv 1 waren es 11,08% (siehe auch Tabelle 13 im Anhang 7.1).

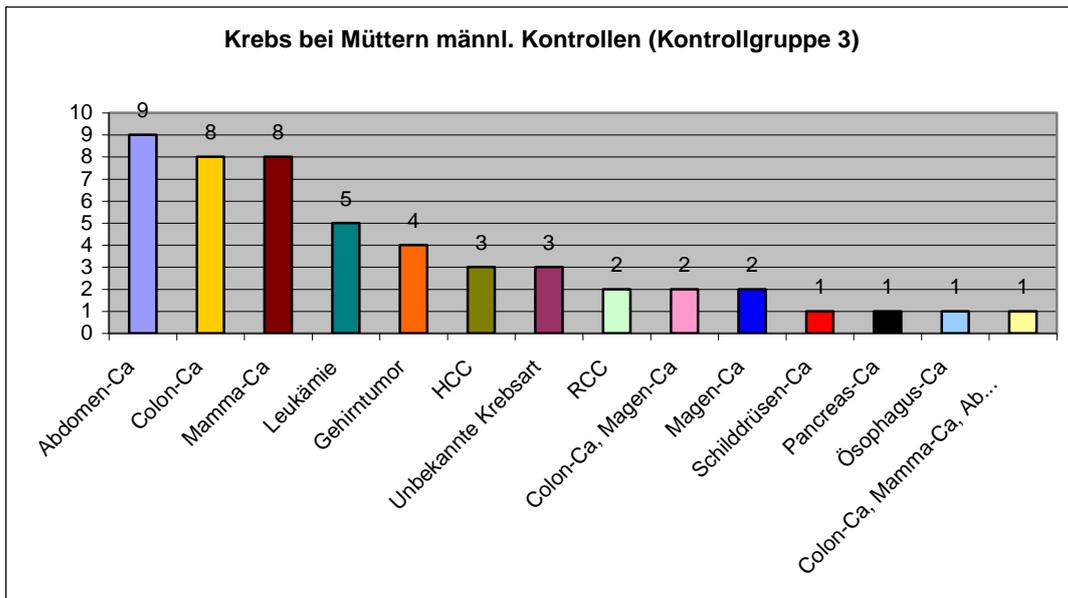
Auch hier zeigt sich also eine Häufung von Krebserkrankungen bei Patienten, die selber an Krebs erkrankt sind, allerdings sind hier auch viele Mütter von Parkinsonpatienten krebserkrank.

Betrachtet man die Krebshäufigkeit bei der Mutter im Patientenkollektiv nur bei den männlichen Patienten, waren 20,65% der Mütter an Krebs erkrankt; beim Kontrollkollektiv 1 waren dann 8,68% der Mütter betroffen und im Kontrollkollektiv 3 18,18% (siehe auch Tabelle 14 im Anhang 7.1).

Im statistischen Vergleich unterscheidet sich das Patientenkollektiv signifikant vom Kontrollkollektiv 1 ($p = 0,00019$), jedoch nicht signifikant vom Kontrollkollektiv 2 ($p = 0,20227$) und Kontrollkollektiv 3 ($p = 0,47641$). Das Kontrollkollektiv 2 unterscheidet sich hoch signifikant vom Kontrollkollektiv 1 ($p = 0,0000$) und signifikant von Kontrollkollektiv 3 ($p = 0,03806$).

Kontrollkollektiv 3 unterscheidet sich signifikant von Kontrollkollektiv 1 ($p = 0,00173$).

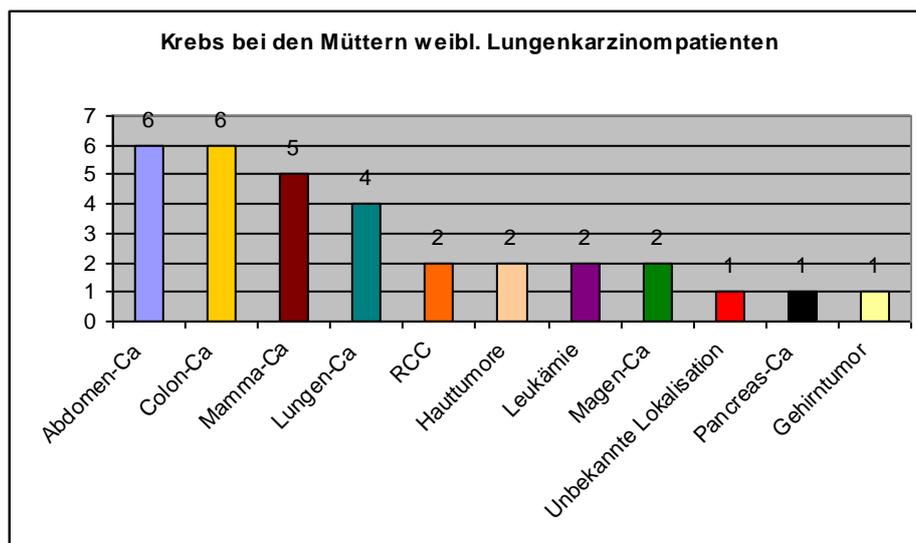


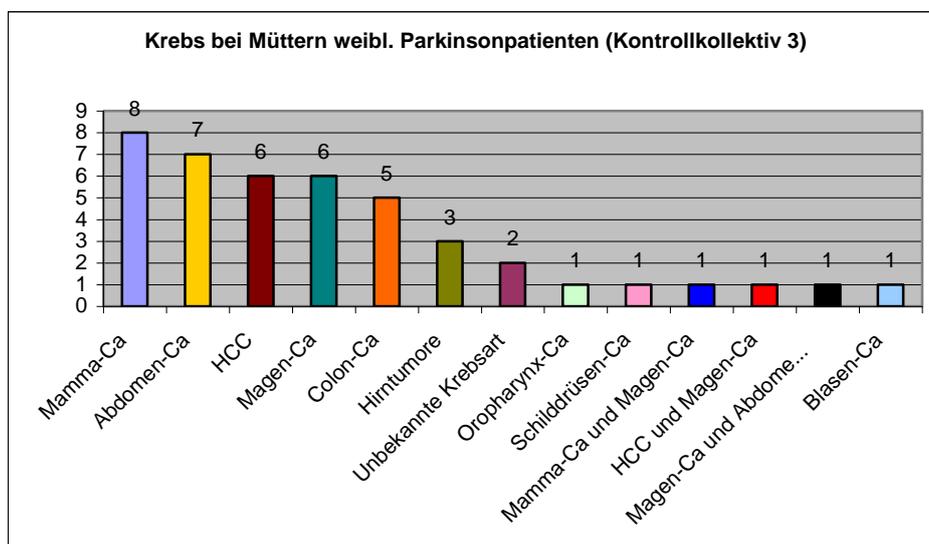
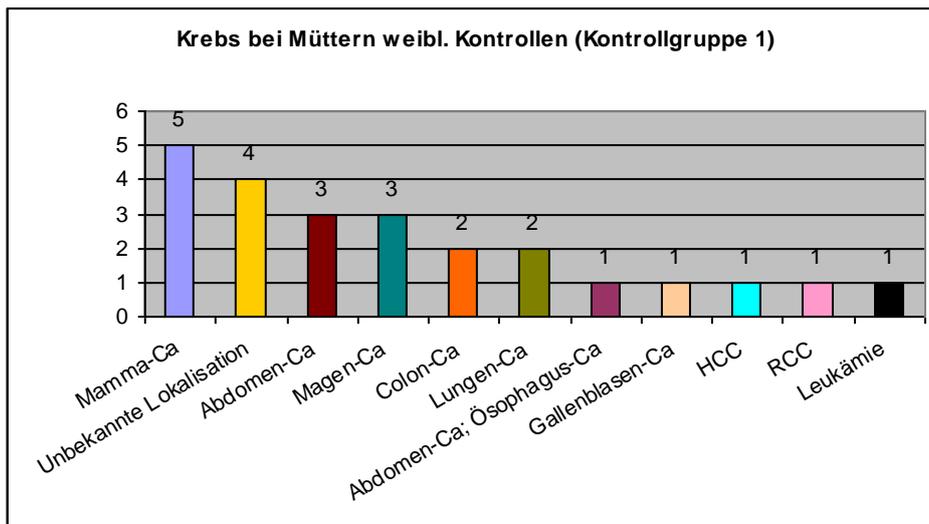


Bei den weiblichen Lungenkarzinompatienten und dem Kontrollkollektiv 1 und 3 ergeben sich im Hinblick auf die Mütter folgende Daten: Im Patientenkollektiv hatten 20,92% der Mütter Krebs, im Kontrollkollektiv 3 waren es 20,57%. Im Kontrollkollektiv 1 hatten 14,63% der Mütter von weiblichen Probanden Krebs (siehe auch Tabelle 15 im Anhang 7.1).

Statistisch unterscheiden sich diese Kollektive nicht signifikant ($p = 0,14286$).

In allen drei Kollektiven waren die gynäkologischen Tumore am häufigsten.





4.5.4 Vergleich der Krebshäufigkeit bei Müttern männl. und weibl. Personen

Eine genaue Übersicht über die Häufigkeiten gibt Tabelle 16 im Anhang 7.1.

Im Patienten- und im Kontrollkollektiv 3 treten bei den Müttern männlicher wie weiblicher Personen Krebsfälle etwa gleich häufig auf, hier lassen sich keine statistisch relevanten Unterschiede feststellen.

Im Kontrollkollektiv 1 tritt bei den Müttern weiblicher Personen Krebs signifikant häufiger auf, als bei Müttern männlicher Personen ($p = 0,06066$).

Bei den Müttern männlicher Lungenkrebspatienten und den Müttern männlicher Patienten im Kontrollkollektiv 3 tritt Krebs statistisch signifikant häufiger auf, als im Kontrollkollektiv 1 ($p < 0,00019$).

Bei den Müttern weiblicher Patienten ergeben sich im statistischen Vergleich keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Vergleichsgruppen.

4.5.5 Krebsfälle bei Geschwistern von Lungenkarzinompatienten

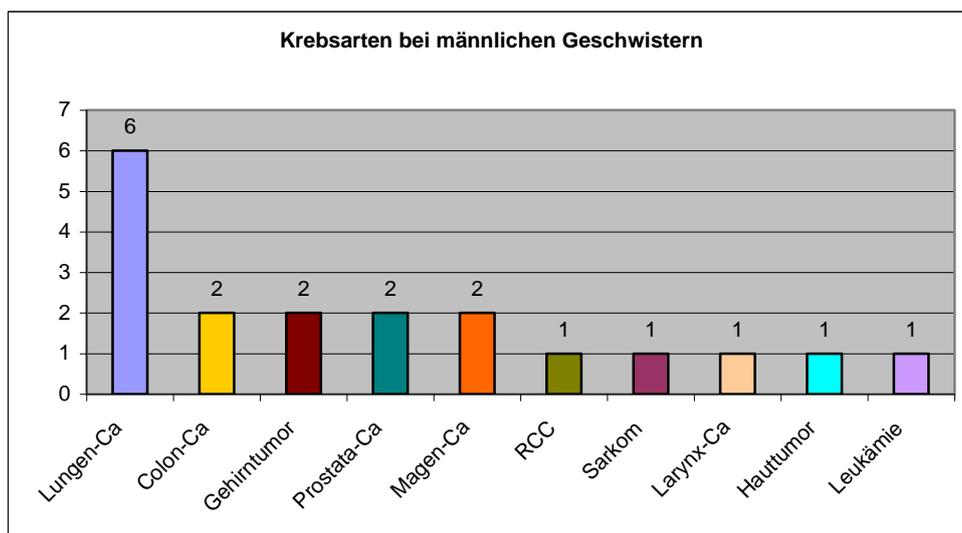
Bei 206 Lungenkrebspatienten lagen Angaben über Tumorerkrankungen bei Geschwistern vor. 42 dieser Patienten hatten keine Geschwister, blieben für die Auswertung 164 Patienten. 24,39% der Patienten hatten von Krebs betroffene Geschwister (siehe auch Tabelle 17 im Anhang 7.1). Hierzu liegen leider keine Vergleichsdaten vor.

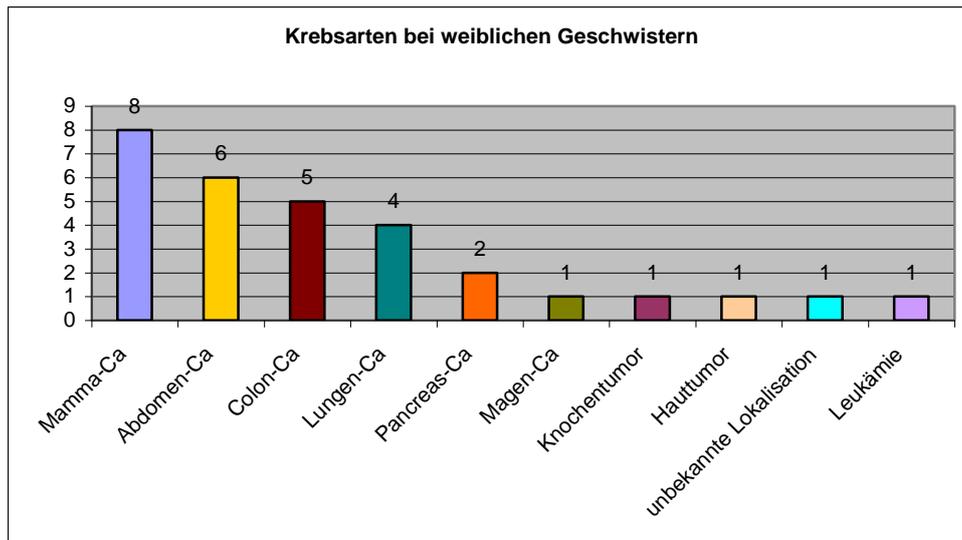
Insgesamt betrachtet, ist bei den Geschwistern das Lungenkarzinom (25%) am häufigsten, gefolgt vom Mamma- (20%), Colon- (17,5%) und Abdomenkarzinom (15%).

Betrachtet man die Häufigkeit der einzelnen Tumoren nach Geschlecht, so tritt bei männlichen Geschwistern das Lungenkarzinom mit 31,58% am häufigsten auf, während bei den weiblichen Geschwistern das Mammakarzinom mit 26,67% führt. Das Lungenkarzinom liegt bei den weiblichen Geschwistern erst an vierter Stelle mit 13,33%.

Statistisch unterscheidet sich die Häufigkeit von Lungenkrebs bei männlichen und weiblichen Geschwistern nicht ($p= 0,37524$).

Im Einzelnen sind die bei Geschwistern aufgetretenen Tumorarten den folgenden Grafiken zu entnehmen:

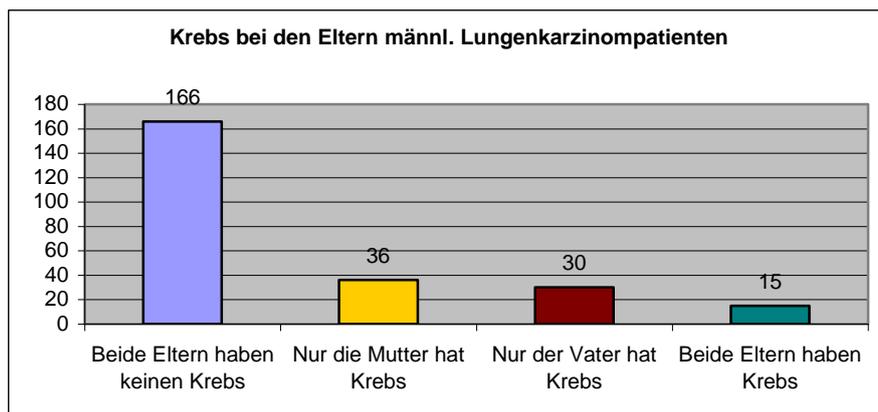


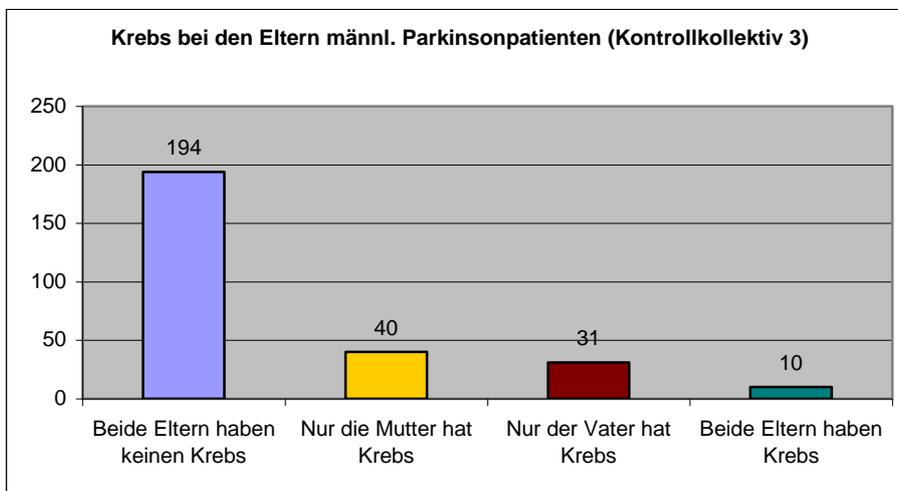
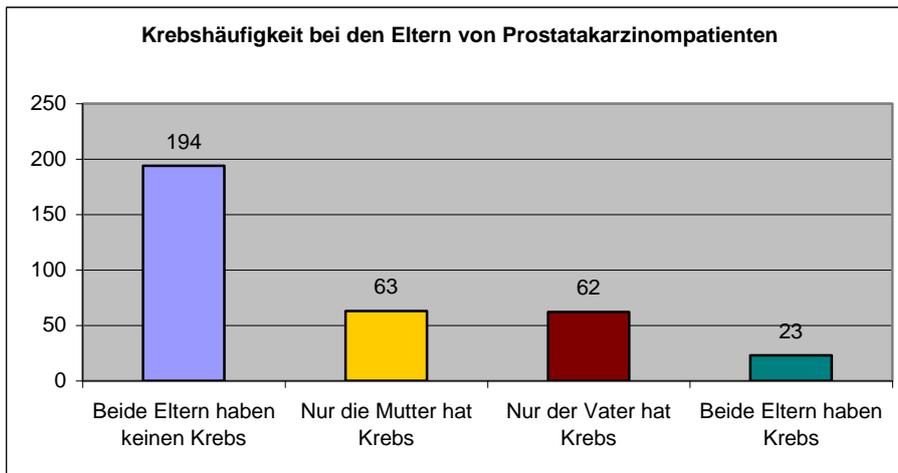
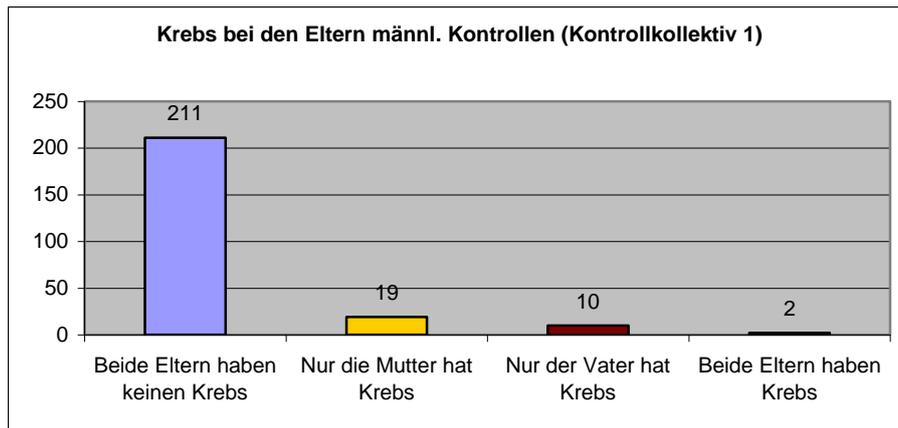


4.5.6 *Krebshäufigkeit bei den Eltern (Vater + Mutter)*

Hier wurde verglichen, in wieweit die Eltern eines Patienten von Krebs betroffen sind.

Bei den Eltern männlicher Lungenkarzinompatienten waren insgesamt 32,79% der Eltern von Krebs betroffen, im Kontrollkollektiv 3 waren es 29,45%. Im Kontrollkollektiv 1 waren es dagegen 12,81%. Beim Kontrollkollektiv 2 lag die Rate mit 43,27% am höchsten. Eine detaillierte Übersicht hierzu gibt Tabelle 18 im Anhang 7.1.





Statistisch betrachtet haben damit die Männer im Patientenkollektiv und in den Kontrollkollektiven 2 und 3 hoch signifikant höhere Krebsraten bei den Eltern als im Kontrollkollektiv 1 ($p=0,0000$). Bei Personen aus dem Kontrollkollektiv 2 zeigen sich zudem statistisch signifikant häufiger Krebsfälle bei den Eltern, als bei Personen aus dem Patientenkollektiv und dem Kontrollkollektiv 3 ($p < 0,01003$).

4.5.7 Lungenkrebs- und Krebshäufigkeit bei beiden Elternteilen

Hier wurde analysiert, inwieweit einer der beiden Elternteile an Lungenkrebs erkrankt, und zugleich der andere Elternteil von einer Krebserkrankung betroffen ist.

Insgesamt hatten 5,75% der Personen im Patientenkollektiv Eltern, die am Lungenkarzinom erkrankt sind. Beim Kontrollkollektiv 3 waren 2,07% der Eltern betroffen und im Kontrollkollektiv 1 waren es 1,27%. Im Kontrollkollektiv 2 lag der Anteil bei 7,6% und damit sogar noch höher als im der Patientenkollektiv.

Im Patientenkollektiv waren signifikant mehr Eltern vom Lungenkarzinom betroffen als im Kontrollkollektiv 1 und 3 ($p < 0,00254$). Weitere Informationen dazu gibt auch Tabelle 19 im Anhang 7.1.

Betrachtet man im Patientenkollektiv nur die männlichen Personen, lag die Häufigkeit von Lungenkarzinomfällen bei den Eltern bei 5,67%. Im Kontrollkollektiv 1 waren es demnach 0,83%, im zweiten Kontrollkollektiv 7,6% und im dritten Kontrollkollektiv 2,91%. Nähere Angaben hierzu finden sich in Tabelle 20 im Anhang 7.1.

Im krebsfreien Kontrollkollektiv 1 war die Lungenkrebshäufigkeit bei den Eltern männlicher Personen signifikant geringer, als im Patientenkollektiv ($p = 0,00262$). Auch sind im Kontrollkollektiv 2 statistisch signifikant häufiger Lungenkrebsfälle bei den Eltern aufgetreten als im Kontrollkollektiv 3 ($p = 0,0111$). Von diesen zwei Konstellationen abgesehen, unterscheiden sich die Kollektive untereinander nicht signifikant ($p > 0,11726$).

4.5.8 Hypertonus- und Myokardinfarktinzidenz in den Kollektiven

39,5% der Lungenkrebspatienten und 33,63% der Prostatakarzinompatienten leiden an Hypertonus, dagegen sind nur 28,08% in der krebsfreien und 28,31% in der Parkinsonpatientengruppe betroffen.

10,5% der Lungenkrebspatienten hatten bewusst einen Herzinfarkt erlitten, bei den krebsfreien Kontrollen hatten nur 4,43% und bei den Prostatakarzinompatienten nur 4,93% einen Herzinfarkt erlitten. Bei den Parkinsonpatienten waren 5,37% betroffen.

5. Diskussion

5.1 *Diskussion der Methodik*

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mittels einer Befragung von Lungenkarzinompatienten das Ausmaß der familiären Häufung von Krebserkrankungen zu ermitteln.

Im Folgenden sollen die gefundenen Ergebnisse der Studie mit Daten aus der Literatur verglichen werden.

5.1.1 *Studiendesign und Untersuchungskollektiv*

Für die Durchführung der vorliegenden Untersuchung wurde das Design einer Fall-Kontroll-Studie im Rahmen einer Querschnittstudie gewählt. Vorteile dieser Form sind vergleichsweise niedrige Kosten und ein relativ niedriger Aufwand. Dadurch konnte eine große Zahl Patienten in dem vorgesehenen einen Jahr der Datensammlung befragt werden.

Ein Nachteil dieser Studienform ist, dass das Auftreten von Krebserkrankungen bei Eltern und Geschwistern nicht im zeitlichen Verlauf untersucht werden kann, sondern nur zu einem einzigen Zeitpunkt erfragt wird. Man erhält dadurch eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt der Patientenbefragung. Die Fälle, in denen noch künftig Krebserkrankungen in der Familie auftreten, werden nicht erfasst.

5.1.2 *Fragebogen*

Zwei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Fragebögen wurden bereits in anderen Studien verwendet. Der dritte Fragebogen wurde basierend auf den ersten beiden erstellt und in dieser Arbeit zum ersten Mal getestet. Der dritte Fragebogen ist aufgrund seiner Ausführlichkeit den anderen beiden qualitativ deutlich überlegen.

Allerdings ist daher, um statistische Fehler zu vermeiden, die Analyse von einigen Daten nicht möglich, weil diese nur mit dem neuesten Fragebogen erhoben wurden. Die betroffenen Datensätze mussten daher wegen mangelnder Vergleichbarkeit aus der Analyse ausgeschlossen werden. Bei anderen Datensätzen, wie z.B. dem Rauchverhalten der Eltern, konnte die Untergruppe, bei der dies

erhoben war, rein deskriptiv ausgewertet werden. Hier fehlen allerdings Vergleiche zu den Kontrollgruppen.

Die Daten des Patientenkollektivs wurden alle im persönlichen Interview erhoben. Der Vorteil bei diesem Vorgehen liegt darin, dass alle Patientenbögen in gleicher Weise ausgefüllt werden und sichergestellt ist, dass die Patienten auch alle Fragen verstanden haben.

Im Unterschied zu einigen anderen durchgeführten Studien wurden Daten zu Vorerkrankungen der Patienten nicht nur anamnestisch erhoben, sondern die Angaben wurden auch anhand der Patientenakte verifiziert. Der Vorteil bei diesem Vorgehen liegt darin, dass viele Patienten über eigene Erkrankungen kaum Bescheid wissen. Fragt man beispielsweise gezielt nach dem Vorliegen einer chronischen Bronchitis (COPD), wissen nur etwa die Hälfte der Patienten meiner Studie, dass sie diese Krankheit haben. Hätte man sich hier allein auf die anamnestischen Angaben gestützt, wären die Ergebnisse deutlich unterschiedlich ausgefallen.

5.1.3 Stärken und Schwächen

Ein Nachteil der vorliegenden Studie besteht darin, dass zu dem untersuchten Patientenkollektiv kein exakt dazu passendes Kontrollkollektiv rekrutiert wurde, sondern auf bereits vorhandene Daten, die nicht von der Autorin der Arbeit gesammelt wurden, zurückgegriffen werden musste (siehe 3.1.2.). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass die Kontrollpatienten die Fragen ausschließlich im Interview beantworteten. Auch gab es bei vielen Datensätzen aus den Kontrollkollektiven zu einzelnen Fragen keine Angaben, wobei nicht nachvollzogen werden konnte, warum es hierzu keine Antwort gab. Diese Patienten mussten folglich aus den Auswertungen ausgeschlossen werden.

Zudem sollten idealerweise die Kollektive nicht ausschließlich aus Fachkliniken gewonnen werden, um die Allgemeingültigkeit der Aussagen zu untermauern und der Gefahr einer Selektion bestimmter Untergruppen des Lungenkarzinoms vorzubeugen.

Im Vergleich zu anderen Studien war beispielsweise im Patientenkollektiv die Rate an großzelligen Karzinomen und Karzinoiden sehr gering.

Darüber hinaus kann aufgrund des Studiendesigns nur retrospektiv nach Auslösern und möglichen Häufungen von Krebserkrankungen bei den Eltern gesucht werden. Die Studie lässt keine Prognosen für die Patienten und deren Nachkommen zu. Eine große Stärke dieser Arbeit liegt in der Sammlung der Patientendaten. Da alle Patienteninterviews immer von der gleichen Person mit einem standardisierten Fragebogen durchgeführt wurden, kann man davon ausgehen, dass die Reliabilität der Angaben recht hoch ist. Noch dazu wurde bei Vorerkrankungen regelhaft in der Patientenakte nachgeforscht, ob diese Erkrankungen in Arztbriefen oder Befunden dokumentiert sind.

Ein weiterer positiver Aspekt dieser Studie besteht darin, dass bei einer Untergruppe der Patienten das Raucherverhalten der Eltern miterfasst wird. Diese Angaben lassen Rückschlüsse darauf zu, ob rauchende Eltern einen Einfluss auf das Raucherverhalten der Kinder und deren Krebsrisiko haben.

5.2 *Diskussion der gefundenen Ergebnisse*

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mittels einer Befragung von Lungenkrebspatienten die Häufigkeit von Krebsfällen bei den Eltern und die Häufigkeit von Begleiterkrankungen der Patienten selber zu ermitteln. Daraus sollte abgeleitet werden, ob Krebsfälle bei den Eltern gehäuft auftreten und ob es noch andere, bisher unbekannte Risikofaktoren seitens der Eltern gibt, die das Auftreten eines Lungenkarzinoms mitbedingen.

Als Hauptergebnisse der Studie lässt sich festhalten, dass Krebsfälle allgemein, aber auch Lungenkrebsfälle im Besonderen, bei den Eltern der Patienten gehäuft auftraten. Besonders signifikant waren die Ergebnisse für männliche Patienten und deren Eltern; die Korrelation zwischen weiblichen Patienten und deren Eltern war nicht so eindeutig.

Weiterhin traten Krebsfälle auch bei Geschwistern der Patienten gehäuft auf und bei Brüdern war das Lungenkarzinom die am häufigsten genannte Tumorart.

Ein Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und anderen Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma konnte in dieser Studie nicht belegt werden.

5.2.1 *Diskussion der demographischen Daten*

Das Geschlechterverhältnis in meinem Patientenkollektiv ist deutlich zu Gunsten der Männer verschoben (61,75% vs. 38,25%). Das spiegelt die Tatsache wider, dass Männer häufiger am Lungenkarzinom erkranken als Frauen [2]. Laut dem Tumorregister München schwankte der Anteil der Männer beim invasiven Lungenkarzinom in den Jahren 1998-2006 zwischen 64-65% [66]. Hier stimmen die in dieser Studie ermittelten Daten mit nationalen wie internationalen Daten überein.

Die Raucherquote ist insgesamt mit 86% im vorliegenden Patientenkollektiv sehr hoch. Auffällig ist hier die Tatsache, dass Frauen deutlich wahrscheinlicher Nichtraucher waren, als Männer (25,4% vs. 6,88%). Diese Quote liegt höher als bei vielen Studien aus der Literatur, wobei die Angaben hier stark schwanken. Eine polnische Studie hatte unter den eingeschlossenen 20561 Patienten 95,7% Raucher, und damit eine noch höhere Quote als in der vorliegenden Arbeit [51].

Es ist international bekannt, dass Frauen bis vor wenigen Jahrzehnten seltener rauchten als Männer. Das aktuelle Geschlechterverhältnis beim Lungenkrebs wird sich allerdings in der Zukunft zu Lasten der Frauen verschieben, da Frauen heute genauso häufig rauchen wie Männer [5].

5.2.2 *Prävalenz der Histologien bei Patienten mit Lungenkarzinom*

Die Daten zu histologischen Auswertungen sind in der Literatur sehr umfangreich aber auch uneinheitlich. Dies liegt daran, dass die Studien die histologischen Daten nach unterschiedlichen Gesichtspunkten auswerten; einige Autoren werten nur nach dem Geschlecht der Patienten aus, andere nach Raucherverhalten, wieder andere nach Alter und Histologie.

In einer 2005 durchgeführten, englischen Fall- Kontrollstudie von Matakidou et.al. wurden die Daten von 1482 Lungenkrebspatientinnen ausgewertet. Bei den Raucherinnen hatten 27,4% ein kleinzelliges Karzinom und insgesamt 68,9% ein nichtkleinzelliges Karzinom. Bei den Nichtraucherinnen hatten 17,4% ein kleinzelliges Karzinom, und 79,0% ein nichtkleinzelliges- Karzinom [24].

Eine polnische Studie von Radzikowska et.al. aus dem Jahr 2002 untersuchte 20561 Lungenkrebsfälle bei Männern und Frauen. In dieser Studie war die Raucherquote, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, mit 95,7% sehr hoch.

Von den Frauen hatten 26,6% ein kleinzelliges Karzinom, bei den Männern lag der Anteil dieses Tumors bei 19,9% [51].

In der vorliegenden Studie hatten 73,25% der Lungenkrebspatienten ein nichtkleinzelliges- Karzinom und 26,75% ein kleinzelliges Karzinom. Damit liegt die Häufigkeitsverteilung im Schnitt wie in den Daten aus der publizierten Literatur. Betrachtet man die Häufigkeit der Untergruppen beim nichtkleinzelligen Karzinom, so ergeben sich Unterschiede zu Daten aus anderen Studien. In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv gab es nur wenig Karzinoide und Großzellige Karzinome. Diese sind in anderen Studien deutlich häufiger aufgetreten. Ursachen für diesen Unterschied könnten darin begründet liegen, dass bestimmte Tumorentitäten des Lungenkarzinoms in der Lungenfachklinik Gauting häufiger behandelt werden als andere. Eine andere Vermutung ist, dass sich die Kollektive in der Anzahl der untersuchten Lungenkrebspatienten stark unterscheiden. Die Zahl der in Studien untersuchten Patienten schwankte in der Literatur zwischen einigen Hundert bis zu mehreren Tausend Patienten.

5.2.3 Prävalenz von Krebserkrankungen allgemein bei den Eltern

Seit längerem ist bekannt, dass Verwandte 1. Grades von Lungenkrebspatienten ein erhöhtes Risiko für raucherassoziierte Krebserkrankungen und Lungenkrebs im Besonderen haben. Zu den raucherassoziierten Krebserkrankungen werden das Lungen-, Nasopharynx-, Pancreas-, Nierenzell- und Blasenkarzinom gezählt.

In einer Fall-Kontroll-Studie konnten Osann et.al. bei weiblichen Lungenkrebspatientinnen zeigen, dass Krebsfälle bei Verwandten 1. Grades häufiger auftreten als in der Kontrollgruppe (41% vs. 33%) [31].

Eine andere Fall-Kontroll-Studie, von Etzel et.al. mit nichtrauchenden Lungenkrebspatienten durchgeführt, konnte nachweisen, dass bei Vätern von Patienten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, häufiger Krebserkrankungen allgemein, als auch Lungenkrebs im Besonderen auftraten. Bei den Müttern traten dagegen bei Fällen und Kontrollen Krebsfälle etwa gleich häufig auf, mit Ausnahme von Brustkrebs, der bei den Fällen doppelt so häufig auftrat [23].

Bei meinen eigenen Daten fällt auf, dass Väter und Mütter von krebsskranken Söhnen in der Fallgruppe selber signifikant häufiger an Krebs leiden, als die Väter und Mütter in der krebsfreien Kontrollgruppe. Bei Vätern und Müttern von

krebskranken Töchtern dagegen sind in der Fallgruppe Krebsfälle nicht signifikant häufiger als in der kreisfreien Kontrollgruppe.

Bei den Vätern waren die häufigsten Tumorarten Lungenkarzinome, Magenkarzinome und Prostatakarzinome, bei den Müttern waren die gynäkologischen Tumore, also Unterleibskarzinome und Mammakarzinome am häufigsten.

Diese Studie stützt damit die These, die bereits von Etzel et.al aufgestellt wurde, dass das Risiko für vererbliche Krebsfälle geschlechtsabhängig ist.

Im Unterschied zu den dort beschriebenen Ergebnissen, konnte in der vorliegenden Studie eine erhöhte Prävalenz von Krebserkrankungen bei Vätern und Müttern aber nur bei Söhnen abgebildet werden. Bei Vätern und Müttern von Töchtern waren keine signifikanten Unterschiede zu kreisfreien Kontrollgruppen nachweisbar.

Die Beobachtung, dass Verwandte 1.Grades ein erhöhtes Risiko für raucherassoziierte Karzinome haben, wird in dieser Studie nur eingeschränkt gestützt. Mütter von Lungenkreispatienten hatten die häufigsten Tumoren, die nicht raucherassoziiert waren und auch bei den Vätern war das Lungenkarzinom das einzige häufige Karzinom, das raucherassoziiert ist. Die anderen o.g. Tumoren, die als raucherassoziiert gelten, traten bei den Vätern in dieser Studie nur vereinzelt auf, obwohl der Großteil von ihnen über Jahre hinweg regelmäßig rauchte. Daher kann man die gefundenen Ergebnisse auch nicht allein auf lebensstilbedingte Einflüsse, wie z.B. Rauchen zurückführen, da sonst die raucherassoziierten Tumoren deutlich häufiger hätten auftreten müssen im Vergleich zu den nicht-raucherassoziierten. Darüber hinaus deutet die geschlechtsspezifische Häufung auf nicht lebensstilbedingte Einflüsse hin.

5.2.4 Prävalenz von Lungenkreiserkrankungen bei den Eltern

Im Jahr 1960 gelang es einer Forschergruppe erstmals, die familiäre Häufung von Lungenkreisfällen nachzuweisen. Seitdem konnten viele epidemiologische Studien eine familiäre Häufung nachweisen [19; 20; 23; 44; 54].

Einige Studien konnten zeigen, dass das Risiko für den Patienten proportional umso größer ist, je jünger er bei Diagnosestellung war und wie viele Verwandte betroffen waren [19; 30].

Eine Fall-Kontroll-Studie aus China ergab, dass weibliche Verwandte von Lungenkrebspatienten ein höheres Risiko für Lungenkrebs haben als männliche Verwandte [20].

Eine deutsche Studie von Broman et.al. beschrieb eine 1,9fache Risikoerhöhung, selber an Lungenkrebs zu erkranken, wenn Eltern oder Geschwister bereits erkrankt sind. Hierbei war darüber hinaus die Assoziation zwischen Vätern und deren Nachkommen größer, als die zwischen Müttern und deren Nachkommen [19].

Wiederum eine Studie von Xinjun et.al. zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko für Personen, deren Eltern ein Adenokarzinom oder ein Großzelliges Karzinom haben [25]. Außerdem war hier bei jüngeren Patienten das Risiko für Lungenkrebs höher wenn Geschwister betroffen sind, als wenn die Eltern von Lungenkrebs betroffen sind.

In einer von Hemminki et.al. durchgeführten Studie war bei Kindern von weiblichen Lungenkrebspatienten das Risiko nicht signifikant unterschiedlich, als bei Kindern von männlichen Lungenkrebspatienten [27].

In einer anderer Studie von Matakidou et.al. führte Lungenkrebs bei einem männl. oder weibl. Verwandten zu einem deutlich erhöhten Lungenkrebsrisiko, wobei sich hier kein Geschlechterunterschied nachweisen ließ [24].

Diese Ergebnisse widersprechen damit anderen Studien, die eine geschlechtsspezifische Häufung postulieren.

In der vorliegenden Studie hatten insgesamt 5,75% der Eltern von Patienten selber Lungenkrebs, bei den krebsfreien Kontrollen lag der Anteil bei nur 1,72%. Auffällig war, dass bei den Eltern von Prostatakarzinompatienten die Prävalenz von Lungenkrebsfällen mit 7,6% noch höher als in der Fallgruppe lag.

Schlussfolgernd kann man aus meinen Ergebnissen und den publizierten Daten aus der Literatur schließen, dass Lungenkarzinome in Familien gehäuft auftreten. In der vorliegenden Arbeit traten Lungenkrebsfälle bei Patienten mit Prostatakarzinomen sogar noch häufiger in der Familie auf, als bei den Lungenkarzinompatienten.

5.2.5 Prävalenz von Zweitmalignomen

Es gibt wenig präzise Daten über die Prävalenz und histologische Art von Zweitmalignomen. In einer Studie von Haraguchi et.al. hatten 13,1% der

Lungenkrebspatienten ein Zweitmalignom, am häufigsten waren hierbei das Magenkarzinom vor dem Colonkarzinom und dem Mammakarzinom [65].

In der vorliegenden Arbeit hatten 14% der Patienten Zweitmalignome. Bei den männlichen Patienten mit Lungen- oder Prostatakarzinom waren die Haut- und Dickdarntumore am häufigsten. Bei Frauen mit Lungenkrebs waren die gynäkologischen Tumore, also Mammakarzinome und Unterleibstumore, am häufigsten aufgetreten.

Die Rate an Zweitmalignomen in dieser Studie entspricht in etwa den Daten aus anderen Studien und den Daten des Tumorregisters München; hier schwankt die Prävalenz von Zweitkarzinomen bei Lungenkrebspatienten um die 13-14%.

Im Gegensatz zum Tumorregister München und dem schwedischen Krebsregister, wo alle betroffenen Patienten registriert sind und deren Datensätze im Lauf der Therapiezeit aktualisiert werden, wurden die Daten in der vorliegenden Studie, wie auch in vergleichbaren anderen Studien, nur einmalig erhoben. Auch konnten in der vorliegenden Studie die Patienten nicht zusätzlichen bildgebenden Verfahren zur Tumorsuche unterzogen werden. Es muss daher von einer gewissen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Zweittumoren, insbesondere im Bereich der Hauttumoren, ausgegangen werden.

Dagegen fällt in der Prostatakarzinomkontrollgruppe auf, dass hier im Vergleich mit Daten des Tumorregisters München die Rate an Zweitmalignomen signifikant niedriger ist. Die Daten dieser Studie sind daher an dieser Stelle kritisch zu beurteilen, da es sich um einen Selektionsbias handeln könnte.

5.2.6 Inzidenz von Lungenerkrankungen bei Patienten mit Lungenkrebs

In einer von Osann et.al. publizierten Studie über Lungenkrebs bei Frauen, traten in der Fallgruppe häufiger Lungenerkrankungen wie Bronchitis, Pneumonie oder Emphysem auf, als in der Kontrollgruppe [31]. Erstaunlicherweise hatten Asthmapatientinnen, trotz der chronischen Entzündungsreaktion in ihren Atemwegen, in dieser Studie ein niedrigeres Risiko für Lungenkrebs. Allerdings wurde in dieser Studie die Inzidenz der Lungenerkrankungen rein anamnestisch bestimmt und nicht aufgrund von Daten aus spirometrischen Untersuchungen. In einer anderen, von Brenner et.al. durchgeführten Studie in China traten Tuberkulose, COPD und Lungenemphysem bei Lungenkarzinompatienten häufiger

auf; Asthma und Pneumonie in der Vorgeschichte schienen das Risiko ebenfalls zu erhöhen, die Ergebnisse waren aber diesbezüglich nicht eindeutig signifikant [48]. In der NHANES II Studie war die Lungenkrebsmortalität bei Nichtrauchern erhöht, die Asthma und keine Krebsvorgeschichte haben [60].

Aus den in der vorliegenden Studie gesammelten Daten geht hervor, dass COPD bei männlichen Lungenkrebspatienten und männlichen krebsfreien Kontrollen etwa gleich häufig auftritt, aber bei den nichtrauchenden krebsfreien Frauen COPD sogar häufiger vorkommt, als bei den nichtrauchenden Patientinnen.

Asthma trat bei den Lungenkrebspatienten zwar am häufigsten auf, allerdings ließ sich kein signifikanter Unterschied zu den krebsfreien Kontrollen darstellen.

Zusammenfassend kann die vorliegende Studie keine erhöhte Inzidenz von Lungenerkrankungen bei Patienten mit Lungenkarzinom nachweisen. Allerdings muss man vermuten, dass die Rate der COPD-Patienten in der Kontrollgruppe überhöht und nicht repräsentativ für die Normalbevölkerung ist, da die Kontrollen teilweise ebenfalls an einer Lungenklinik rekrutiert wurden.

5.2.7 Inzidenz von Hypertonus und Myokardinfarkt bei Patienten mit Lungenkrebs

Insgesamt gibt es über den Zusammenhang zwischen Hypertonus und Lungenkrebs nur wenige Daten in der Literatur.

Eine Studie von Lee et. al. beschreibt, dass Hypertonus keinen unabhängigen Risikofaktor für Lungenkarzinome darstellt, dass aber Rauchen und Hypertonus zusammen das Mortalitätsrisiko für Lungenkrebs beeinflussen [61].

In der vorliegenden Studie traten Hypertonus und Myokardinfarkte im Patientenkollektiv deutlich häufiger auf als in den Kontrollkollektiven.

Es bleibt zu vermuten, dass zumindest in der vorliegenden Studie, die hohe Raucherquote im Lungenkrebskollektiv die Hauptursache für die hohe Inzidenz von Hypertonus und Myokardinfarkten ist, da Rauchen einer der Risikofaktoren für das Auftreten einer Arteriosklerose ist und dass sich auch durch eine Schädigung der Endothelzellfunktion der Blutgefäße das Risiko für vaskuläre Ereignisse erhöht.

5.2.8 Einfluss des Raucherverhaltens der Eltern auf die Kinder

Obwohl Rauchen ohne Zweifel ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten des Lungenkarzinoms ist, beginnen viele Jugendliche mit dem Rauchen. Dennoch gibt es nur wenige Studien, die untersuchen, warum Jugendliche mit dem Rauchen anfangen.

Die Hauptgründe für Jugendliche mit dem Rauchen anzufangen sind einerseits, dass zu Hause die Eltern auch rauchen und andererseits, dass es ihnen bei Gleichaltrigen Respekt verleiht.

Eine amerikanische Studie kommt zu dem Schluss, dass Kinder aus rauchenden Familien ein erhöhtes Risiko haben, mit dem Rauchen anzufangen wobei das Risiko noch größer ist, wenn beide Elternteile rauchen [46].

Eine Umfrage unter indianischen Jugendlichen ergab, dass der Einfluss von Freunden auf das Raucherverhalten größer ist, als der der Eltern [31].

Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen die These, dass sich Jugendliche ihr Raucherverhalten an der Umwelt anschauen. Die Patienten waren deutlich häufiger selber Raucher, wenn bei den Eltern geraucht wurde. Im Gegensatz zu der These, dass die Jugendlichen eher mit dem Rauchen anfangen, wenn beide Elternteile rauchen, als wenn nur ein Elternteil raucht, war in den hier vorliegenden Daten das Raucherverhalten des Vaters entscheidend.

Wenn der Vater in der Familie rauchte, fingen 40 % der Kinder mit dem Rauchen an, dagegen nur 7% wenn die Mutter allein rauchte und 15% Prozent wenn beide Elternteile rauchten. In immerhin 23% waren beide Eltern Nichtraucher, hier war das Raucherverhalten der Freunde ausschlaggebend.

Viele Patienten berichteten im Interview, dass sie zu rauchen anfangen, da Freunde es ebenfalls taten, oder dass sie während des Zweiten Weltkrieges anfangen, da zu dieser Zeit eben Bezugsscheine für Zigaretten ausgegeben wurden.

5.2.9 Rauchen und M. Parkinson

Auffällig in der vorliegenden Arbeit war, dass in der Parkinsonpatienten-Kontrollgruppe 96,2% Nichtraucher und nur 3,72% Raucher waren.

In einigen Studien konnte belegt werden, dass Rauchen vor dem Auftreten von M. Parkinson schützt, abhängig von Dauer und Intensität des Rauchens [55; 56].

Allerdings scheint Rauchen nicht den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, wenn die Krankheit bereits ausgebrochen ist [57].

6. Ausblick

Die in Abschnitt 5.2. diskutierten Daten weisen eindeutig auf eine familiäre Häufung von Lungenkarzinomen, im untersuchten Patientenkollektiv, hin.

Besonders auffällig ist hier auch die offensichtliche Häufung von Lungenkarzinomfällen in Familien mit Prostatakarzinompatienten.

Um abzuklären, ob es sich hierbei um selektionsbedingte Ursachen handelt, oder ob tatsächlich eine Häufung in diesen Familien vorliegt, könnten an dieser Stelle weitere Studien angeschlossen werden. Hierbei wären auch genetische Studien interessant, um zu eruieren, ob es vererbliche Zusammenhänge zwischen Lungen- und Prostatakarzinomen gibt.

Im Hinblick auf die familiäre Häufung von Krebsfällen allgemein könnte es angezeigt sein, bei Tumorpatienten regelhaft eine gründliche Familienanamnese zu erheben und auf die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung und Untersuchung hinzuweisen. Die Nutzen und Risiken eines solchen Vorgehens könnten ebenfalls in weiteren Studien evaluiert werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels einer Fragebogenerhebung bei 400 Patienten mit sporadischem Lungenkarzinom epidemiologische Daten zur familiären Häufung von Lungenkarzinomen und zu Begleiterkrankungen der Patienten ermittelt. Die hierbei gewonnenen Daten wurden mit bereits vorhandenen Daten von 1132 Kontrollpatienten verglichen. Diese waren, je nach Vorerkrankungen, einer von drei Kontrollkollektiven zugeordnet worden.

Alle Patienten im Fallkollektiv wurden im persönlichen Interview befragt und Angaben zu Begleiterkrankungen wurden regelhaft in der Patientenakte überprüft und vervollständigt. Einige erfasste Daten der Studie konnten nicht verwertet werden, da hierzu die Angaben nur von einem Teil des Patientenkollektivs vorlagen, nicht aber von den Kontrollkollektiven.

Die Auswertung der Patienten- und Kontrollkollektivdaten ergab eine signifikante Assoziation zwischen Krebserkrankungen bei den Eltern und dem Risiko, selbst an Lungenkrebs zu erkranken. Hierbei war augenscheinlich, dass auch das Risiko für Prostatakarzinome signifikant erhöht war, wenn bei den Eltern Krebserkrankungen bekannt waren.

Auffällig war in diesem Bezug die Häufung von Lungenkrebsfällen bei Eltern und Geschwistern von betroffenen Patienten ebenso wie bei den Eltern von Prostatakarzinompatienten. Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass Lungenkrebsfälle genetisch mitbedingt sein können und dass Lungenkarzinomfälle bei Eltern und Geschwistern signifikant das Risiko erhöhen, selbst an diesem Tumor zu erkranken. Dies mag teilweise auch lebensstilbedingten Faktoren wie dem Rauchen geschuldet sein. Um diesen Faktor auszuschließen, wäre eine Analyse der Krebserkrankungen bei Patienten und bei den Kontrollgruppen notwendig, bei denen die Eltern nicht geraucht haben. Diese Auswertungen waren aber aufgrund fehlender Angaben bei den Kontrollpatienten nicht möglich.

Aufgrund der viel versprechenden publizierten Ansätze in der Literatur, genetische Einflüsse auf die Entstehung von Tumoren zu entschlüsseln, scheinen weitere genetische Studien notwendig zu sein, um eine erbliche Assoziation zwischen Lungen- und Prostatakarzinomen zu belegen oder auszuschließen. Die hier vorgelegte Studie kann genetische Zusammenhänge natürlich nicht belegen, zeigt

aber epidemiologisch signifikante Häufungen von Krebsfällen in betroffenen Familien auf.

Obwohl die genauen Mechanismen der Vererbbarkeit des Lungenkarzinoms noch weitgehend unbekannt sind, unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie die Bedeutung einer vererblichen Prädisposition bei der Entstehung von Tumoren. Da die vorgelegte Studie eine Momentaufnahme der Lungenkrebspatienten in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting darstellt, können aus ihr sicherlich keine allgemeingültigen Schlüsse gezogen werden und sie ist groß angelegten Studien, wie beispielsweise der LUCY-Studie, unterlegen. Die Ergebnisse aus der Literatur ließen sich aber, soweit es in dieser Studie möglich war, mit den Patienten der Lungenfachklinik München-Gauting verifizieren, indem sie hier in vergleichbarem Maße zuzutreffen.

Durch weitere epidemiologische und onkogenetische Studien sollten die vererblichen Einflüsse genauer erforscht werden mit dem Ziel, die Prävention dieser tückischen Erkrankung effektiv zu verbessern.

8. Anhang

8.1 *Tabellensammlung*

Tabelle 1: TNM- Klassifikation (1998)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe und Ausdehnung: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tumor mit mehr als 3cm in größter Ausdehnung ➤ Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2cm oder weiter distal der Karina ➤ Tumor infiltriert viszerale Pleura ➤ Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließl. Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, Karina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder mit Metastasen im ipsilateralen Tumoralappen der Lunge
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen im ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten u./o. im ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2	Metastasen im ipsilateralen mediastinalen u./o. subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen im kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus u./o. supraklavikuläre Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (Metastasen in der ipsilateralen Lunge, jedoch nicht im primär befallenen Lungenlappen, werden ebenfalls als M1 klassifiziert)

Tabelle 2: Stadiengruppierung

St. 0	Tis	N0	M0
St. IA	T1	N0	M0
St. IB	T2	N0	M0
St. IIA	T1	N1	M0
St. IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
St. IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
St. IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
St. IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: Demografische Datenauswertung

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Anzahl der Probanden	400	406	342	384
Anteil Männer	247 (61,75%)	242 (59,61%)	342 (100%)	275 (56,82%)
Anteil Frauen	153 (38,25%)	164 (40,939%)	0 (0%)	209 (43,18%)
Durchschnittsalter gesamt	64,84 (Range: 38-90)	64,13 (Range: 34-90)	65,44 (Range: 45-90)	68,39 (Range: 40-89)
Durchschnittsalter Männer	65,0	64,01	65,44	67,3
Durchschnittsalter Frauen	63,85	64,31	0	69,82

Tabelle 4: Raucherverhalten der Probanden

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Raucher	344 (86,0%)	241 (59,36%)	157 (45,91%)	18 (3,72%)
Nichtraucher	56 (14,0%)	165 (40,64%)	185 (54,09%)	466 (96,28%)

Tabelle 5: Raucherverhalten nach Geschlecht

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Männl. Raucher	230 (93,12%)	172 (71,07%)	157 (49,91%)	13 (4,73%)
Männl. Nichtraucher	17 (6,88%)	70 (28,93%)	185 (54,09%)	262 (95,27%)
Weibl. Raucher	114 (74,51%)	69 (42,07%)	0	5 (2,39%)
Weibl. Nichtraucher	39 (25,49%)	95 (57,93%)	0	204 (97,61%)

Tabelle 6: Histologische Auswertung der Lungenkarzinome nach Geschlecht

	Männer	Frauen
Plattenepithel-Ca.	89 (36%)	17 (11,11%)
Adeno-Ca.	76 (30,8%)	71 (46,41%)
SCLC	55 (22,3%)	46 (30,07%)
NSCLC	22 (8,9%)	13 (8,50%)
Großzelliges Ca.	3 (1,2%)	4 (2,61%)
Bronchoalveoläres Ca.	2 (0,8%)	1 (0,65%)
Atypisches Karzinoid	0 (0%)	1 (0,65%)

Tabelle 7: Histologische Auswertung der Lungenkarzinome nach Raucherverhalten

	Männl. Raucher	Männl. Nichtraucher	Weibl. Raucher	Weibl. Nichtraucher
Plattenepithel-Ca.	86	3	12	5
Adeno-Ca.	67	9	43	28
SCLC	53	2	43	3
NSCLC	20	2	11	2
Großzelliges Ca.	3	0	4	0
Bronchoalveoläres Ca.	1	1	1	0
Atypisches Karzinoid	0	0	0	1
NSCLC gesamt	163 (70,87%)	14 (82,35%)	71 (62,28%)	36 (92,31%)
SCLC gesamt	67 (29,13%)	3 (17,65%)	43 (37,72%)	3 (7,69%)

Tabelle 8: Inzidenz von Zweitmalignomen bei Lungenkarzinompatienten

Lungenkrebsfälle	Männer	Frauen
Zweitkarzinom	35 (14,17%)	21 (13,73%)
Kein Zweitkarzinom	212 (85,83%)	132 (86,27%)

Tabelle 9: Krebsfälle im Kontrollkollektiv 3

	Männer	Frauen
Karzinom	23 (8,36%)	13 (6,22%)
Kein Karzinom	252 (91,64%)	196 (93,78%)

Tabelle 10: Krebsfälle beim Vater

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Krebs beim Vater	78 (19,5%)	39 (9,61%)	85 (24,85%)	70 (14,46%)
Kein Krebs beim Vater	322 (80,5%)	367 (90,39%)	257 (75,15%)	414 (85,54%)

Tabelle 11: Krebsfälle bei Vätern männlicher Patienten

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Krebs bei Vater männl. Patienten	45 (18,22%)	12 (4,96%)	85 (24,85%)	41 (14,91%)
Kein Krebs bei Vater männl. Patienten	202 (81,78%)	230 (95,04%)	257 (75,15%)	234 (85,09%)

Tabelle 12: Krebshäufigkeit bei Vätern männl. und weibl. Patienten

	Krebs bei Vätern männl. Patienten	Krebs bei Vätern weibl. Patienten
Patientenkollektiv	45 (18,22%)	33 (21,57%)
Kontrollkollektiv 1	12 (4,96%)	27 (16,46%)
Kontrollkollektiv 3	41 (14,91%)	29 (13,88%)

Tabelle 13: Krebsfälle bei der Mutter

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Krebs bei Mutter	83 (20,75%)	45 (11,08%)	86 (25,15%)	93 (19,21%)
Kein Krebs bei Mutter	317 (79,25%)	361 (88,92%)	256 (74,85%)	391 (80,79%)

Tabelle 14: Krebs bei Müttern männlicher Patienten

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Krebs bei Mutter männl. Patienten	51 (20,65%)	21 (8,68%)	86 (21,15%)	50 (18,18%)
Kein Krebs bei Mutter männl. Pat.	196 (79,35%)	221 (91,32%)	256 (74,85%)	225 (81,82%)

Tabelle 15: Krebs bei der Mutter weibl. Patienten

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 3
Krebs bei Mutter weibl. Patienten	32 (20,92%)	24 (14,63%)	43 (20,57%)
Kein Krebs bei Mutter weibl. Patienten	121 (79,08%)	140 (85,37%)	166 (79,43%)

Tabelle 16: Krebshäufigkeit bei Müttern männl. und weibl. Patienten

	Krebs bei Müttern männl. Patienten	Krebs bei Müttern weibl. Patienten
Patientenkollektiv	51 (20,65%)	32 (20,95%)
Kontrollkollektiv 1	21 (8,68%)	24 (14,63%)
Kontrollkollektiv 3	50 (18,18%)	43 (20,57%)

Tabelle 17: Krebsfälle bei Geschwistern von Lungenkrebspatienten

	164 Geschwister
Krebs bei Geschwistern	40 (24,39%)
Kein Krebs bei Geschwistern	124 (75,15%)

Tabelle 18: Krebshäufigkeit bei den Eltern (Vater und Mutter)

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Beide Eltern kein Krebs	265 (66,25%)	330 (81,28%)	194 (56,73%)	334 (69,01%)
Nur Mutter hat Krebs	57 (14,25%)	37 (9,11%)	63 (18,42%)	80 (16,53%)
Nur Vater hat Krebs	52 (13%)	31 (7,64%)	62 (18,13%)	57 (11,78%)
Beide Eltern haben Krebs	26 (6,5%)	8 (1,97%)	23 (6,73%)	13 (2,69%)

Tabelle 19: Lungenkrebs- und Krebshäufigkeit bei den Eltern

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Beide Eltern haben Lungen-Ca	2 (8,7%)	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Vater hat Lungen-Ca, Mutter gesund	12 (52,17%)	4 (57,14%)	14 (53,85%)	9 (90%)
Mutter hat Lungen-Ca, Vater gesund	6 (26,09%)	0 (0%)	3 (11,54%)	0 (0%)
Vater hat Lungen-Ca, Mutter hat irgendein Ca	2 (8,7%)	1 (14,29%)	4 (15,38%)	1 (10%)
Mutter hat Lungen-Ca, Vater hat irgendein Ca	1 (4,35%)	2 (28,57%)	4 (15,38%)	0 (0%)

Tabelle 20: Lungenkrebs- und Krebshäufigkeit bei männlichen Patienten

	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv 1	Kontrollkollektiv 2	Kontrollkollektiv 3
Beide Eltern haben Lungen-Ca	2 (14,29%)	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Vater hat Lungen-Ca, Mutter gesund	8 (57,14%)	2 (100%)	14 (53,85%)	7 (87,5%)
Mutter hat Lungen-Ca, Vater gesund	3 (21,43%)	0 (0%)	3 (11,54%)	0 (0%)
Vater hat Lungen-Ca, Mutter hat irgendein Ca	1 (7,14%)	0 (0%)	4 (15,38%)	1 (12,5%)
Mutter hat Lungen-Ca, Vater hat irgendein Ca	0 (0%)	0 (0%)	4 (15,38%)	0 (0%)

8.2 Einverständniserklärung der Patienten

ProBioMed: Sammlung von Körpermaterialien von Probanden für die biomedizinische Forschung

Leiter: Dr. med. Peter Meyer • Facharzt für Humangenetik

Einwilligungserklärung des Probanden

Frau Claudia Ohlendorf bzw. hat mir anhand der „Probandenaufklärungen (Kenn-Nr. 200701ProBioMed)“, die ich erhalten, gelesen und verstanden habe, die Teilnahme an ProBioMed ausführlich dargelegt. Alle mich interessierenden Fragen wurden hinreichend beantwortet. Ich möchte an ProBioMed nach allen in der Aufklärung genannten Bedingungen freiwillig und unentgeltlich teilnehmen. Kosten entstehen mir keine.

Ich willige in die Entnahme von 2 Röhrchen Blut von gesamt ca. 20 ml ein und trete das Eigentum an den Proben an den Leiter von ProBioMed ab.

Meine den Gesundheitszustand, Diagnosen und körperlicher Merkmale (auch in der Familie), das Alter, die Adresse (auch z. B. Telefonnummer, E-Mail-Adresse etc.) und die Abstammung (rassische und ethnische Herkunft) betreffenden Daten dürfen im persönlichen Gespräch, durch Fragebögen, aus meiner Patientenakte oder aus Aufzeichnungen weiterer Stellen (Ärzte, Arztpraxen, Kliniken oder andere Einrichtungen [z. B. Krebs- und Sterberegister]) jetzt und später persönlich, schriftlich oder telefonisch erhoben und dauerhaft gespeichert werden. Die weiteren Stellen bitte ich um Mithilfe bei der Erhebung dieser Daten für ProBioMed und entbinde sie insoweit ausdrücklich und vollinhaltlich von ihrer Schweigepflicht.

Ich willige ein, daß die Daten und die Proben u.a. allgemein für Projekte mit wissenschaftlichen Fragestellungen verwendet werden können, ohne daß ich jeweils einzeln gefragt werden und erneut einwilligen muß. Mit einer kommerziellen Nutzung und Verwertung meiner Daten und Proben und der aus den Analysen gewonnenen Erkenntnissen (z. B. Patentierung und Lizenzierung etc.) bin ich einverstanden und verzichte zugunsten des Leiters ProBioMed und/oder seiner Rechtsnachfolger auf alle damit im Zusammenhang stehenden eventuellen Rechte.

Darüber hinaus bin ich einverstanden, daß meine persönlichen Daten zum Zwecke der Kontaktaufnahme (auch entgeltlich) an Dritte weitergegeben werden dürfen. Die Kontaktaufnahme darf auch der Bewerbung von Produkten und Dienstleistungen dienen.

Ich habe zur Kenntnis genommen, dass die Teilnahme an ProBioMed für mich und meine Behandlung keine Konsequenzen hat. Ergebnisse aus den Untersuchungen und Auswertungen dürfen mir mitgeteilt werden; Eine Verpflichtung hierzu per se besteht allerdings nicht.

Gauting, _____
Datum

Unterschrift aufklärende Person

X

Unterschrift des Probanden

Klinischer Partner:

ASKLEPIOS Fachkliniken München-Gauting
Klinik für Pneumologie
Robert-Koch-Allee 2
82131 Gauting

Leiter ProBioMed:

Dr. med. Peter Meyer
Facharzt für Humangenetik
Sperberstr. 2
81827 München

Fragebogen

Aufkleber Patient
Name, Vorname
Straße, PLZ, Ort
Geburtsdatum

Datenerhebung am: _____

durch: C. Ohlendorf _____

Telefon Patient: _____

Beruf Patient: _____

Herkunft? Mutter D _____ Vater D _____

Raucher? nie (<100) 1. Zigarette |__|__| letzte Zigarette |__|__| Zig./Tag _____

_____ w m
Phasen mit unterschiedlich starkem Nikotinkonsum (von Jahr bis Jahr, Zig./Tag)

Beginn Atembeschwerden |__|__| berufliche Exp. _____
inhalative Noxen am Arbeitsplatz

Husten? regelm. Prod. v. a. morgens prod. unprod. Reizh. nicht

Atemnot? bisher nicht bei Belast. Seit |__|__| in Ruhe seit |__|__|

Sauerstoff? O₂ zu Hause ____ (l) ____ (Std.Tag) seit |__|__|

Tuberkulose _____ Alter Lungenentzündung _____ Alter Emphysem _____ Alter

Lungenkarzinom: Erstdiagnose |__|__|__|__| pT ____ N ____ M ____ G ____
M M J J

histologischer Subtyp: kleinzellig _____

2. Primärtumor: Erstdiagnose |__|__|__|__| Art: _____
M M J J

Person (#)	(01)	(02)	(03)	(04)	(05)	(06)	(07)	(08)	(09)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)
Diagnose (#)																			
Asthma	<input type="checkbox"/>																		
COPD	<input type="checkbox"/>																		
Emphysem	<input type="checkbox"/>																		
Raucher?	<input type="checkbox"/>																		
Hypertonie	<input type="checkbox"/>																		
Diabetes	<input type="checkbox"/>																		
Adipositas	<input type="checkbox"/>																		
(A) Herzkr.	<input type="checkbox"/>																		
(B) Krebs	<input type="checkbox"/>																		
(C) Verst.	<input type="checkbox"/>																		

Details Familienanamnese: z. B. A1 Herzinfarkt; B5 Melanom; C1 Krebs 85J.; C2 Schlaganfall 65J

Blutabnahme |__|__|__|__| Aliquotieren |__|__|__|__| DNA-Präparation |__|__|__|__|
T T M M J J T T M M J J T T M M J J

Datenerhebungsbogen Forschungsprojekt Lungenkrebs (Version MY200705A)

9. Literaturverzeichnis

1. Riede U. Allgemeine und spezielle Pathologie. 2004; (11): 636-642; Georg Thieme Verlag
2. Todesursachenstatistik 2006 des Statistischen Bundesamtes
3. Kohlhäufl M, Häußinger K. Ätiologie und Epidemiologie des Lungenkarzinoms *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München, 2006 (1): 1-6*
4. Jemal A. Cancer Statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66
5. Garcia M, Jemal A et.al. Global Cancer Facts and Figures 2007 Atlanta, GA; *American Cancer Society 2007*
6. Wingo P, Cardinez C. Long-Term Trends in Cancer Mortality in the United States 1930-1998. *American Cancer Society 2003*
7. Lungenkrebs. *Die Blauen Ratgeber. Deutsche Krebshilfe e.V. 2007*
8. Kreuzer M. et.al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicenter case- control study in Germany and Italy. *British J Cancer* 2000; 82; 1: 227-233
9. Zhong L, Goldberg M. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer- a metaanalysis. *Lung Cancer* 2000; 27: 3-18
10. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194-1210
11. Bittmann I, Müller- Höcker J. Pathomorphologie der Lungenkarzinome. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München, 2006 (7): 56-65*
12. Fischer B.M. et.al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Annals of Oncology* 2007; 18: 338-345

13. Berghmans T. et.al. Thyroid transcription factor1- a new prognostic factor in lung cancer: a metaanalysis. *Annals of Oncology* 2006; 17: 1673-1676
14. Behr J, et al. Diagnostik des Lungenkarzinoms. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München, 2006 (2): 7-33*
15. Rosti G. et.al. Small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2006; 17: ii5-ii10
16. Huber R.M, Schalhorn A. Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München, 2006 (15): 138-145*
17. Manser R. et.al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Review) *The Cochrane Collaboration* 2008; 2
18. Wright G. et.al. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Thorax* 2006; 6: 597-603
19. Broman K. et.al. Aggregation of lung cancer in families: Results from a population- based case- control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 497-505
20. Yongtang Y. et.al. Increased risk of cancer among relatives of patients with lung cancer in China. *BMC Cancer* 2005; 5: 146
21. Boffetta P. et.al. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: a metaanalysis. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108: 73-82
22. Bermejo J.L, Hemminki K. Familial lung cancer and aggregation of smoking habits: a simulation of the effect of shared environmental factors on the familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(7): 1738-1740
23. Etzel C.J, et.al. Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Research* 2005; 63: 8531-8535

24. Matakidou A. et.al. Case- control study of familial lung cancer risks in UK women. *Int J Cancer* 2005; 116: 445-450
25. Xinjun Li, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer* 2004; 112: 451-457
26. Mayne S.T, et.al. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1999; 8: 1065-1069
27. Hemminki K, Bowang C. Parental lung cancer as predictor of cancer risks in offspring: Clues about multiple routes of harmful influence? *Int J Cancer* 2006; 118: 744-748
28. Hemminki K, Xinjun L. Familial risk for lung cancer by histology and age of onset: Evidence for recessive inheritance. *Experimental Lung Research* 2005; 31: 205-215
29. Sellers T.A, et.al. Increased familial risk for non-lung cancer among relatives of lung cancer patients. *Am J Epidemiol* 1986; 126(2): 237-246
30. Matakidou A. et.al. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British J Cancer* 2005; 93: 825-833
31. Osann K.E. Lung cancer in women: The importance of smoking, family history of cancer, and the medical history of respiratory disease. *Cancer Research* 1991; 51: 4893-4897
32. Schwartz A.G. et.al. Increased cancer risk among relatives of nonsmoking lung cancer cases. *Genetic Epidemiology* 1999; 17: 1-15
33. Kabat G. et.al. Body Mass Index and Waist Circumference in Relation to Lung Cancer Risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008;
34. Gorlova O. et.al. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer* 2007; 121: 111-118

35. Jonsson S. et.al. Familial Risk of Lung Carcinoma in the Icelandic Population. *JAMA* 2004; 292(24): 2977-2983
36. Cassidy A. et.al. Family history and risk of lung cancer: age at diagnosis in cases and first-degree relatives. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 1288-1290
37. Brenner A. et.al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol* 2001; 30; 118-124
38. Neuberger J. et.al. Risk factors for lung cancer in Iowa women: Implications for prevention. *Cancer Detect Prev* 2006; 30(2): 158-167
39. Kreuzer M. et.al. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1998; 147(11): 1028-1037
40. Brownson R. et.al. Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime non-smokers and long-term ex-smokers. *Int J Epidemiol* 1997; 26(2): 256-263
41. Goode E. et.al. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations with Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002; 31: 1513-1530
42. Bain C. et.al. Lung Cancer Rates in Men and Women with Comparable Histories of Smoking. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96 (11): 826-834
43. Hung R. et.al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633-637
44. Lee P. et.al. Epidemiological Studies relating Family History of Lung Cancer to risk of the Disease. *Indoor Environ* 1993; 2: 129-142
45. Schwartz A. et.al. Familial Lung Cancer- Genetic Susceptibility and Relationship to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 16-22

46. Norppa H. Genetic susceptibility, biomarker responses and cancer. *Mutation Research* 2003; 544: 339-348
47. Brownson R. et.al. Family History of Cancer and Risk of Lung Cancer in Lifetime Non-smokers and Long-term Ex-smokers. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (2): 256-263
48. Brenner A. et.al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 118-124
49. Hemminki K. et.al. Familial Risks for Cancer as the Basis for Evidence-Based Clinical Referral and Counseling. *The Oncologist* 2008; 13: 239-247
50. Zang E. Et.al. Differences in Lung Cancer Risk Between Men and Women: Examination of the Evidence. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88 (3/4): 183-192
51. Radzikowska E. et.al Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population - based study of 20.561 cases. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1087-1093
52. Wünsch- Filho V. et.al. Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002; 120 (2): 38-44
53. De la Chica RA et.al. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA* 2005;293: 1212-1222
54. Tokuhata GK et.al. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30: 289-312
55. Thacker E.L. et.al. Temporal Relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007;68: 764-768
56. Hancock D.B. et.al. Smoking, Caffeine and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Families with Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2007;64: 576-580

57. Alves G. et.al. Cigarette smoking in Parkinson's disease: Influence on disease progression. *Movement Disorders* 2004;19(9): 1087-1092
58. Hung R. Et.al. Genetic Polymorphisms in the Base Excision Repair Pathway and Cancer Risk: a HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2005;162(10): 925-942
59. Tokuhata GK. Familial factors in human lung cancer and smoking. *A.J.P.H.* 1964;54: 24-32
60. Brown D.W. et.al. Asthma and risk of death from lung cancer: NHANES II Mortality Study. *Journal of Asthma* 2005;42: 597-600
61. Lee S.Y. et.al. Does hypertension increase mortality risk from lung cancer? A prospective cohort study on smoking, hypertension and lung cancer risk among Korean men. *Journal of Hypertension* 2002;20: 617-622
62. Touvier M. Et.al. Dual Association of β - carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort study of French women. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(18): 1338-1344
63. Rosenberger A. et.al. Do genetic factors protect for early onset lung cancer? A case control study before the age of 50 years. *BMC Cancer* 2008;8(60)
64. Lichtenstein P. et.al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343(2): 78-85
65. Haraguchi S. Et.al. Herediatry factors in multiple primary malignancies associated with lung cancer. *Surg Today* 2007;37: 375-378
66. Tumorspezifische Auswertungen zum Lungenkarzinom- Basisstatistik.
Tumorregister München
67. Spinola M., Meyer P. et.al. Association of the PDCD5 locus with lung cancer risk and prognosis in smokers. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(11): 1672-1678
68. Subramanian I.et.al. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(8): 561-570

69. Piqueras M.G. et.al. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18 (34): 41-49
70. Kreuzer M., Kreienbrock L., Wichmann H.E. et.al. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (11): 1028-1037
71. Mittelstrass K. Haeussinger K., Wichmann H.E. et.al. Early onset lung cancer, cigarette smoking and the SNP 309 of the murine double -minute 2 (MDM2) gene. *BMC Cancer* 2008; 8: 113
72. Sauter W., Rosenberger A. et.al. Matrix Metalloproteinase 1 (MMP1) is associated with early onset lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (5): 1127-1135
73. <http://imib.uni-muenster.de/fileadmin/template/conf/imib/lehre/skripten/biomathe/bio/vierf.html>

10. Abbildungsverzeichnis

ABB. 1 RELATIVES ÜBERLEBEN FÜR NICHT-KLEINZELLIGE LUNGENKARZINOME (TUMORREGISTER MÜNCHEN).....	14
ABB. 2 RELATIVES ÜBERLEBEN FÜR KLEINZELLIGE LUNGENKARZINOME (TUMORREGISTER MÜNCHEN).....	14

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Häußinger für die Möglichkeit zur Durchführung der Studie in seiner Abteilung und für seine unermüdliche Unterstützung und Beratung beim Zustandekommen dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. Meyer danke ich für die Bereitstellung des Themas und der zur Durchführung der Studie benötigten Materialien sowie für seine fachliche Beratung bei auftretenden Problemen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch an Herrn Michael Schmidt aus dem Tumorregister München an der LMU für die bereitwillige und umfassende Beratung und Betreuung in statistischen Fragen richten.

Darüber hinaus gilt mein Dank den Ärzten und Stationshilfen in der Asklepios Fachklinik München- Gauting für die tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung der Studie auf ihren Stationen.

Vielen Dank auch den Patienten, die meine Arbeit durch Ihre Teilnahme an der Studie erst möglich gemacht haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für die fortwährende Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.

12. Lebenslauf

Persönliches

Name: Claudia Ohlendorf
Geburtsdatum: 29.6.1984
Geburtsort: München
Familienstand: ledig

Schulbildung

1990 - 1994 Grundschule Münsing
1994 - 2003 Gymnasium Starnberg
5/2003 Abitur

Universitätsausbildung

2003-2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-
Universität München

8/2005 1. Ärztliche Prüfung

8/2008- 7/2009 Praktisches Jahr
1. Terial: Allgemeine Chirurgie an der Kreisklinik
Wolfratshausen (Chefarzt Dr. Schmidbauer)

2. Terial: Gynäkologie an der Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe in München Großhadern
(Chefarzt Prof. Dr. Friese)

3. Terial: Innere Medizin an den Asklepios Fachkliniken
München-Gauting (Chefarzt Prof. Häußinger)

10/2009 2. Ärztliche Prüfung