

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumor Chirurgie und
Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

**Geschlechtsspezifische Unterschiede
in der Symptomatik
und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei
Patient:innen
mit einer bekannten Gastroösophagealen
Refluxkrankheit**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Kim Burmeister
aus Köln

promoviert am 24. März 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. J. Leers
2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. medic. N. Ernstmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden von mir selbst aus den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Köln sowie der Klinik für Funktionelle OGI-Chirurgie des Evangelischen Krankenhauses Köln Kalk erfasst und ausgewertet. Die in dieser Arbeit erfolgte statistische Datenauswertung erfolgte durch mich selbst. Die einzelnen konzeptionellen Schritte sowie der Inhalt dieser Arbeit wurden von mir selbst erstellt. Die Erstellung der Dissertationsschrift erfolgte ohne fremde Hilfe. Die Erstellung der Publikation (Konzept, Inhalt, Auswertung, Interpretation) erfolgte ohne fremde Hilfe und wurde von den genannten Ko-Autoren vor Veröffentlichung überprüft.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.02.2024

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Frau Professorin Dr. med. Jessica Leers für die stetige Motivation, die konstruktiven Ratschläge und Anregungen, sowie ihre hervorragende Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation. Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich bei den Kolleg:innen des Kölner Refluxzentrums für die Unterstützung.

Widmung

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ABSTRACT	8
2. ZUSAMMENFASSUNG	9
3. EINLEITUNG	10
3.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit	10
3.1.1. Definition	10
3.1.2. Epidemiologie	11
3.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie	11
3.1.4. Klinik	13
3.1.5. Diagnostik	13
(1) Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)	13
(2) 24 Stunden pH-Impedanz Messung	16
(3) Hochauflösende Manometrie (HRM)	17
3.1.6. Behandlung	18
3.2 Gender-Medizin	19
3.3 Wissenschaftliche Fragestellung	20
4. PUBLIKATION IN <i>DISEASES OF THE ESOPHAGUS</i>	21
5. DISKUSSION	30
5.1 Biologische Faktoren	30
5.2 Psychologische Faktoren	32
5.3 Soziokulturelle Faktoren	33
5.4 Schlussfolgerung	33
6. LITERATURVERZEICHNIS	35
7. ANHANG	39

7.1	Datenerfassungsbogen Kölner Refluxzentrum	39
7.2	GERD-HRQL Fragebogen	41
7.3	GIQLI Fragebogen	43
7.4	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	45

Abkürzungsverzeichnis

AFS	American Foregut Society
BE	Barrett-Ösophagus <i>Barrett's esophagus</i>
BMI	Body-Mass-Index
CD	Zwerchfelldurchtritt <i>Crural Diaphragm</i>
EGJ	Gastroösophagealer Übergang <i>Esophagogastric junction</i>
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>
GERD-HRQL	Gastroesophageal Reflux Disease Health-related Quality of Life
GIQLI	Gastrointestinal Quality of Life Index
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HRM	Hochauflösende Manometrie <i>High-Resolution Manometry</i>
HRQoL	Health-related Quality of Life
NERD	Nicht-Erosive Refluxkrankheit <i>Non-erosive Reflux Disease</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PPI	Protonenpumpenhemmer <i>Proton pump inhibitors</i>
UÖS	Unterer Ösophagusphinkter

1. Abstract

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a widespread condition occurring in men as well as women. Complications associated with GERD, such as Barrett's esophagus (BE) or esophageal cancer, are more common in men, while Non-erosive Reflux Disease (NERD) tends to be more prevalent in women. The current study aimed to assess sex- and gender-specific symptoms and health-related quality of life in patients with GERD.

The study was based on retrospective enrolment of patients with symptoms of reflux, who had undergone 24-hour pH-Impedance testing at the Department of General, Visceral, Cancer and Transplantation Surgery of the University Hospital Cologne as well as the Department of Functional Upper GI Surgery of the Evangelic Hospital Cologne Kalk. Assessment of symptoms and health-related quality of life was conducted using the following validated surveys: GERD-Health Related Quality of Life (GERD-HRQL), Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

A total of 864 patients (509 female and 355 male) were retrospectively enrolled. Men exhibited significantly higher DeMeester scores (60.2 ± 62.6 vs. 43 ± 49.3 , $p < 0.001$) and a greater frequency of Barrett's esophagus (18.6 vs. 11.2 %, $p = 0.006$). Women reported a significantly elevated degree of anxiety (30.9 vs. 14.5%, $p = 0.001$), more serious symptoms (45.3 ± 11.3 vs. 49.9 ± 12.3 , $p < 0.001$), and a greater impact on physical (14.2 ± 5.7 vs. 16.7 ± 5.6 , $p < 0.001$) as well as social functioning (13.3 ± 4.8 vs. 14.8 ± 4.3 , $p = 0.002$). Additionally, women demonstrated a reduction in health-related quality of life (85.3 ± 22.7 vs. 92.9 ± 20.8 , $p < 0.001$).

This study highlights the differences between men and women on biological, psychological, and sociocultural levels in terms of gastroesophageal reflux disease. In comparison to men, women with gastroesophageal reflux disease experience more serious symptoms as well as a lower health-related quality of life. ¹

2. Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist eine häufige chronische gastrointestinale Störung, die sowohl Männer als auch Frauen betrifft. Von der nicht-erosiven Refluxkrankheit (NERD) sind im Allgemeinen mehr Frauen betroffen, während GERD-Komplikationen wie Barrett-Ösophagus (BE) oder das Ösophaguskarzinom mehr Männer betreffen. Ziel dieser Studie war es, die geschlechtsspezifischen Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Männern und Frauen mit GERD zu untersuchen.

Patient:innen mit klinischen Anzeichen einer Refluxkrankheit, die eine 24-Stunden-pH-Impedanz Messung an der Universitätsklinik Köln erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Bewertung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den folgenden standardisierten Fragebögen: GERD-Health Related Quality of Life (GERD-HRQL), Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Eingeschlossen wurden 864 Patienten (509 Frauen und 355 Männer) mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit. Männliche Patienten hatten einen signifikant höheren DeMeester-Score ($60,2 \pm 62,6$ vs. $43 \pm 49,3$, $p < 0,001$) und eine höhere Inzidenz eines Barrett-Ösophagus (18,6 vs. 11,2 %, $p = 0,006$). Frauen zeigten ein signifikant höheres Maß an Angstsymptomen (30,9 vs. 14,5 %, $p = 0,001$), stärker beeinträchtigende Symptome ($45,3 \pm 11,3$ vs. $49,9 \pm 12,3$, $p < 0,001$) sowie körperliche ($14,2 \pm 5,7$ vs. $16,7 \pm 5,6$, $p < 0,001$) und soziale Funktionsstörungen ($13,3 \pm 4,8$ vs. $14,8 \pm 4,3$, $p = 0,002$). Frauen berichteten außerdem über eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität ($85,3 \pm 22,7$ vs. $92,9 \pm 20,8$, $p < 0,001$).

Frauen und Männer unterscheiden sich auf biologischer, psychologischer und soziokultureller Ebene. Unsere Studie zeigt, dass Frauen mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit im Vergleich zu Männern von schwerwiegenderen Symptomen und einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffen sind. ¹

3. Einleitung

3.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit

3.1.1. Definition

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) wird definiert als ein Zustand, bei dem Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt. Dies kann bei betroffenen Patient:innen zu klassischen Refluxbeschwerden wie Sodbrennen und Aufstoßen führen ²⁻⁴. Nach der Montreal Klassifikation lässt sich die gastroösophageale Refluxerkrankung in verschiedene Subtypen unterteilen: (1) die erosive Refluxkrankheit, mit sichtbaren Schleimhautveränderungen des Ösophagus (Refluxösophagitis, peptische Striktur/Stenose), (2) die nicht-erosive Refluxkrankheit mit typischen Refluxsymptomen, allerdings ohne Schleimhautveränderungen des Ösophagus, (3) Komplikation der GERD (Barrett Ösophagus und Adenokarzinom des Ösophagus), sowie (4) die extraösophageale Refluxkrankheit mit Reflux-bedingten extraösophagealen Symptomen wie Asthma, Laryngitis, Husten und Zahnschäden ⁵.

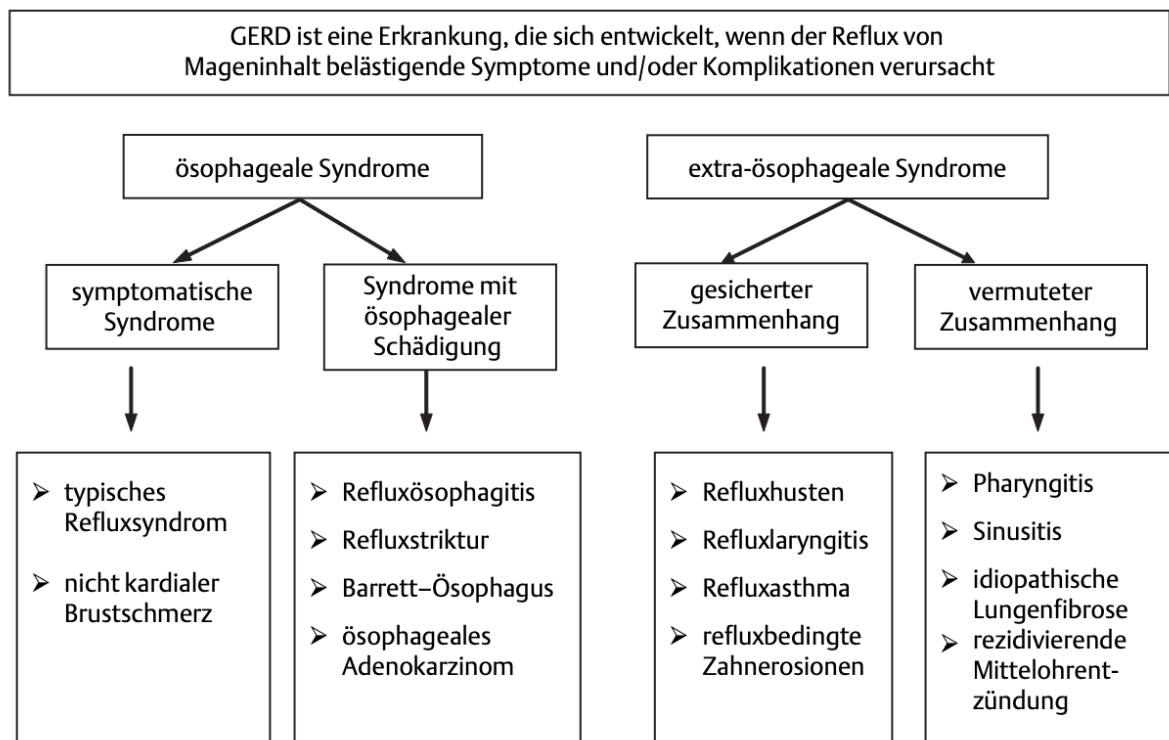


Abbildung 1. Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit und die zugehörigen Syndrome nach der Montreal Klassifikation ⁵.

Eine aktuelle Modifikation und Erweiterung der Montreal Klassifikation basiert auf dem Lyon Konsensus. Dieser bezieht zusätzlich funktionsdiagnostische Befunde ein, anhand derer die Diagnosestellung der GERD vereinfacht werden soll ⁶. In Tabelle 1 sind die Kriterien, die als Evidenz für oder gegen das Vorliegen einer GERD gelten, aufgeführt.

Tabelle 1. Modifizierter Lyon Konsensus aus der aktuellen S2k-Leitlinie der Gastroösophagealen Refluxkrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: endoskopische und funktionsdiagnostische Befunde als Evidenz für oder gegen das Vorliegen einer GERD ⁶.

	Endoskopie	pH/ Impedanzmessung	pH High Resolution Manometrie
Schlüssige Evidenz für pathologischen Reflux	LA C und D Ösophagitis Barrett Ösophagus Peptische Striktur	Säureexposition > 6 %	
Grenzwertige Evidenz oder nicht schlüssige Evidenz	LA A oder LA B Ösophagitis	Säureexposition 4 – 6 % 40 – 80 Refluxepisoden	
Ergänzende Parameter (die Bestätigung in beide Richtungen sein können durch Vorhandensein oder Nichtvorhandensein)	Histologie Elektronenmikroskopie Geringe mukosale Impedanz	Reflux-Symptomassoziation > 80 Refluxepisoden Niedrige nächtliche Basale Impedanz Niedrige Schluss induzierte peristaltische Welle	Hypotensiver ösophagokardialer Übergang Hiatushernie Ösophageale Hypomotilität
Evidenz gegen das Vorliegen einer GERD		Säureexposition < 4 % < 40 Refluxepisoden	

6

3.1.2. Epidemiologie

Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit handelt sich um eine häufige chronische gastrointestinale Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz zwischen 18 und 33.1 %. In Europa sowie Nordamerika ist die Prävalenz der GERD mit 8.8 bis 25.9% und 18.1 bis 27.8% deutlich höher als in Ostasien (2.5 bis 7.8%) ⁷. Es wird außerdem in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Prävalenz beobachtet. Dieser hängt in erster Linie mit einer älter werdenden Gesellschaft und einem vermehrt ungesunden Lebensstil (weniger Bewegung, ungesunde Ernährung) zusammen ⁴.

3.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie

Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung der gastroösophagealen Refluxkrankheit in Verbindung gebracht werden, sind unter anderem Übergewicht,

Tabakkonsum, Alkoholkonsum und die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Außerdem trägt eine ungesunde Ernährung zur Entstehung einer Refluxkrankheit bei.

3

Der Übergang zwischen Ösophagus und Magen bildet die Antireflux-Barriere. Einerseits muss diese Barriere eine ungehinderte Passage von Nahrungsmitteln zulassen, andererseits gilt es einen Rückfluss von Magensäure möglichst zu vermeiden. Der untere Ösophagussphinkter, eine funktionelle Hochdruckzone bestehend aus glatter Muskulatur, befindet sich am distalen Ende des Ösophagus und ist ein wichtiger Bestandteil dieser Antireflux-Barriere. Die Barriere wird außerdem durch das Zwerchfell mit seiner phrenoösophagealen Membran und dem His-Winkel gebildet. ⁸ Die angemessene Funktion der Antireflux-Barriere setzt die richtige anatomische Lage dieser Strukturen, sowie einen adäquaten Tonus der Muskulatur und eine funktionierende Motilität von Ösophagus und Magen voraus. Der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters schwankt bei gesunden Personen zwischen 10 und 30 mmHg. Im Laufe des Tages kann der Druck des unteren Ösophagussphinkters sogar 80 mmHg übersteigen. In diesem Fall stellt der untere Ösophagussphinkter normalerweise eine ausreichende Antireflux-Barriere dar. Der Druck ist insgesamt abhängig von muskulären und neurogenen Faktoren, die wiederum beeinflusst werden durch den intraabdominellen Druck, die Ausdehnung des Magens, Medikamenten, Hormonen und Nahrungsmitteln. ⁹

Die Pathophysiologie der Refluxkrankheit ist sehr komplex und abhängig von verschiedenen funktionellen Veränderungen des unteren Ösophagussphinkters (UÖS), die eine Dysfunktion der Antireflux-Barriere zur Folge haben. Zu den häufigsten Veränderungen zählt die Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters, eine funktionelle Inkompetenz der Hochdruckzone am gastroösophagealen Übergang. Weiterhin können eine veränderte Häufigkeit vorübergehender Relaxationen (engl.: *transient lower sphincter relaxations*), und anatomischen Veränderungen, wie das Vorhandensein einer Hiatushernie, oder eine Motilitätsstörung des Ösophagus oder Magens zu einer Refluxkrankheit führen ^{10,11}. Außerdem kann eine Beeinträchtigung der Clearancefunktion des Ösophagus die gastroösophageale Refluxkrankheit zur Folge haben ¹¹. In der Regel treten die jeweiligen Funktionsverluste nicht isoliert, sondern in Kombination auf.

Im Laufe des Lebens einer Person kommt es im Allgemeinen zu einer Bindegewebsschwäche und damit zu einem Nachlassen der Antireflux-Barriere. Im jungen Alter kann es ebenso zu einer Schwächung dieser Barrierefunktion kommen. Grund hierfür ist meist die Einnahme groß portionierter Mahlzeiten, wobei die Antireflux-Strukturen stark belastet werden können. Nach der Nahrungsaufnahme gelangt der Nahrungsbrei zunächst in den Magenfundus. Dies führt zu einem erhöhten intraabdominellen Druck, sowie zu einer Überdehnung der

phrenoösophagealen Membran zwischen Zwerchfell und Ösophagus. Die tägliche Wiederholung dieser Belastung kann letztendlich zu einem irreversiblen Tonus- und Funktionsverlust der Antireflux-Strukturen führen. ^{3,12-14}

Letztendlich kommt es hierdurch zu einer erhöhten Säureexposition des distalen Ösophagus, die zu einer Schädigung der Mukosa und schließlich zu einer Refluxösophagitis, und langfristig zu Komplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit führen kann.

3.1.4. Klinik

Zu den typischen Symptomen der gastroösophagealen Refluxkrankheit gehören Sodbrennen und Aufstoßen. Außerdem können Dysphagie, epigastrischen Schmerzen oder Übelkeit auftreten ^{3,15}. Darüber hinaus wird die Erkrankung mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) in Verbindung gebracht, z.B. mit reduzierter körperlicher Aktivität, Beeinträchtigung des Sozialverhaltens, Schlafstörungen und verminderter Produktivität am Arbeitsplatz ¹⁶⁻¹⁹. Es wird angenommen, dass der Schweregrad der Erkrankung stark mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert ¹⁹.

3.1.5. Diagnostik

Zur Diagnosestellung der gastroösophagealen Refluxkrankheit und zur Objektivierung der Symptome zählt die endoskopische Untersuchung des oberen Verdauungstraktes mit Probenentnahme. Ebenso wird eine 24 Stunden pH-Impedanz Messung, sowie die hochauflösende Manometrie eingesetzt. Diese Instrumente berücksichtigen jedoch nicht die Beeinträchtigung der allgemeinen Funktionsfähigkeit der Patient:innen aufgrund der einschränkenden Symptome. Die klinische Manifestation und die Lebensqualität von betroffenen Patient:innen können mit verschiedenen standardisierten Instrumenten ermittelt werden. Hierzu zählen folgende validierte Fragebögen: GERD-HRQL (Gastroesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) und GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index). Die jeweiligen Fragebögen sind im Anhang dieser Arbeit zu finden. Anhand der Ergebnisse dieser Instrumente können die Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen verschiedenen Patientengruppen verglichen werden. Außerdem dienen diese Fragebögen zur Verlaufskontrolle vor und nach erfolgter Behandlung.

(1) Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)

Die endoskopische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes gilt als unerlässlich in der Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Sie dient der Beurteilung der Ösophagus- und Magenschleimhaut, sowie des unteren Ösophagussphinkters, und ermöglicht die Entnahme von Gewebeproben bei Auffälligkeiten wie Barrett-Mukosa, Strikturen, oder entzündlichen Veränderungen ^{20,21}. Letztere werden nach endoskopischer

Beurteilung typischerweise anhand der Los-Angeles Klassifikation in vier verschiedene Stadien der Refluxösophagitis unterteilt:

- **Stadium A:** Es befinden sich eine oder mehrere Schleimhautläsionen unter 0.5 cm im distalen Ösophagus.
- **Stadium B:** Es findet sich mindestens eine Schleimhautläsion über 0.5cm, wobei maximal eine Mukosafalte überschritten wird.
- **Stadium C:** Es werden mehrere Mukosafalten durch die Schleimhautläsionen überschritten. Es bestehen noch keine zirkulären Defekte.
- **Stadium D:** Es liegen zirkuläre Schleimhautdefekte vor ^{3,22}.

Eine hochgradige Refluxösophagitis (LA-Grad C oder D), ein Barrett-Ösophagus oder eine peptische Striktur gelten als Bestätigung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit ²².

Bei der endoskopischen Untersuchung wird das Endoskop zunächst oral in die Speiseröhre eingeführt, um eventuelle Schleimhautdefekte und Komplikationen der Refluxkrankheit zu beurteilen. Außerdem wird der gastroösophageale Übergang (EGJ) sowie der Zwerchfelldurchtritt (CD) identifiziert, und das jeweilige Verhältnis zueinander beurteilt. Anhand der Markierungen auf dem Endoskop kann der Abstand zwischen EGJ und CD in cm gemessen werden. Darüber hinaus wird das Vorhandensein einer Hiatushernie anhand der Hill-Klassifikation bewertet. Hierbei wird das Endoskop in den Magen vorgeschoben, in Inversion gebracht und es erfolgt die retrograde Beurteilung des gastroösophagealen Übergangs. Hill I zeigt einen Normalbefund, wobei ein dichter Schluss der Schleimhaut um das invertierte Endoskop zu sehen ist. Bei Anwesenheit einer Hiatushernie, die nach Hill IV eingeteilt wird, besteht eine permanente Öffnung des gastroösophagealen Übergangs sowie der fehlende Umschluss der Schleimhaut um das invertierte Endoskop ²³. In Abbildung 2 ist die endoskopische Bewertung des gastroösophagealen Überganges anhand der Hill Klassifikationen zusammengefasst.

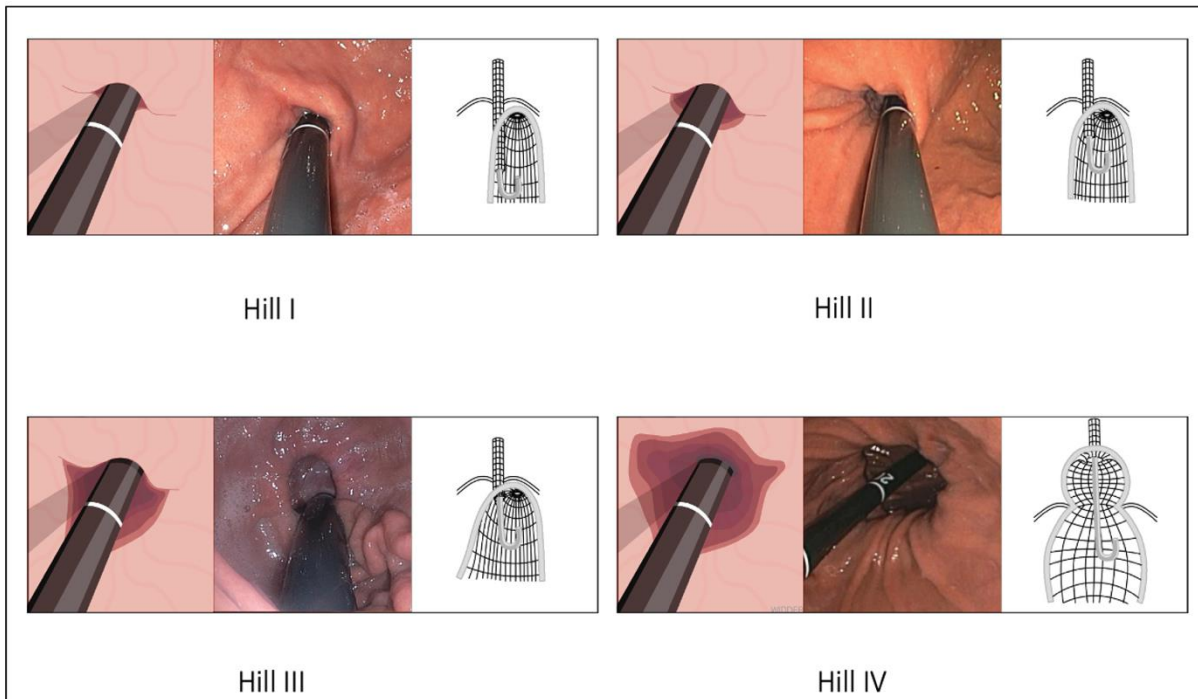


Abbildung 2. Endoskopische Bewertung des gastroösophagealen Übergangs anhand der Hill-Klassifikation ²⁴.

Neben der Hill-Klassifikation kann die Beurteilung einer Hiatushernie auch anhand der AFS-Kriterien erfolgen. Diese wurden von der *American Foregut Society* als Modifikation der Hill-Klassifikation ausgearbeitet. Die Hill-Klassifikation ist in erster Linie auf die Beurteilung der Schleimhautfalte beschränkt. Die AFS-Klassifikation hingegen berücksichtigt neben der Schleimhautfalte auch die Hiatus-Öffnung sowie die axiale Länge der Hiatushernie. So erfolgt eine Beurteilung sowohl anhand visueller Eigenschaften (Vorhandensein einer Schleimhautfalte), als auch anhand messbarer Strukturen (Länge der Hiatushernie sowie Hiatus-Öffnung in cm) (siehe Abbildung 3). Im Unterschied zur Hill-Klassifikation handelt es sich bei Grad 2 der AFS-Klassifikation bereits um eine Störung des Hiatus und einem Verlust der Funktion der Schleimhautfalte ²⁵.

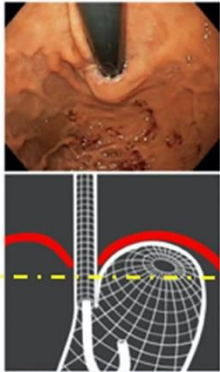
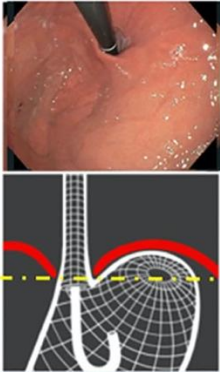
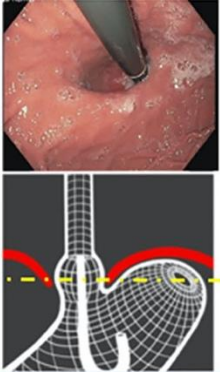
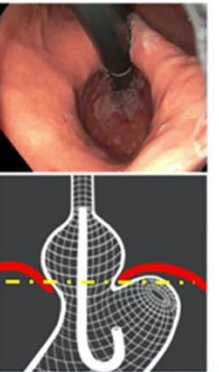
AFS-Klassifikation	Grad 1 Intakt	Grad 2 Partielle Störung	Grad 3 Mäßige Störung	Grad 4 Vollständige Unterbrechung
				
AFS-Klassifikation	1	2	3	4
Axiale Länge Hiatushernie, cm (L)	Keine (0 cm)	Keine (0 cm)	0-2 cm	> 2cm
Hiatus-Öffnung, cm (D)	Enganliegend am Endoskop (1cm)	Locker (1-2 cm)	Offen (2-3 cm)	Weit offen (> 3 cm)
Schleimhautfalte (F)	Vorhanden	Nicht vorhanden, Ausdünnung und Abflachung der Schleimhautfalte	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
Zusammenfassung	L0, D1, F+	L0, D1-2, F-	L0-2, D2-3, F-	L>2, D>3, F-

Abbildung 3. Endoskopische Beurteilung des gastroösophagealen Übergangs anhand der AFS Klassifikation ²⁵.

(2) 24 Stunden pH-Impedanz Messung

Die 24h pH-Impedanz Messung gilt als sensitives Instrument zur Beurteilung von gastroösophagealem Reflux. Anhand der Messung kann die Zusammensetzung des Refluates, der Schweregrad der gastroösophagealen Refluxkrankheit, die Expositionszeit, sowie die Clearancefunktion beurteilt werden ^{26,27}. Um exakte Ergebnisse zu erhalten, ist es erforderlich, dass Protonenpumpeninhibitoren sieben Tage vor Beginn der Messung abgesetzt werden.

Die Messung wird mithilfe einer pH-Sonde mit einem Durchmesser von etwa 2 mm durchgeführt. Diese hat zwei Messpunkte, die bei optimaler Platzierung sowohl 5 cm oberhalb als auch 10 cm unterhalb des unteren Ösophagus sphinkters die Messung durchführen. Somit lassen sich gastrale als auch ösophageale Messwerte vergleichen. Nach optimaler Positionierung wird im Verlauf von 24 Stunden der pH-Wert in der distalen Speiseröhre von einem tragbaren Rekorder aufgezeichnet. Während der Messung werden die Patient:innen außerdem gebeten, Momente der Nahrungsaufnahme, Phasen in liegender Position, sowie

das Auftreten von typischen Symptomen, wie Sodbrennen oder Aufstoßen, zu dokumentieren. Anhand verschiedener Variablen wird nach abgeschlossener Messung eine zusammengesetzte Punktzahl berechnet, der so genannte DeMeester-Score²⁸. Dieser setzt sich aus folgenden Messwerten zusammen:

- Säure-Expositionszeit (in %) mit ösophagealem pH < 4 während der gesamten Messdauer
- Säure-Expositionszeit (in %) mit ösophagealem pH < 4 während der Wachphase (= aufrechte Position)
- Säure-Expositionszeit (in %) mit ösophagealem pH < 4 während der Schlafphase (= liegende Position)
- Anzahl der Refluxepisoden in 24 Stunden
- Anzahl der Refluxepisoden mit einer Dauer > 5 Minuten
- Dauer der längsten Refluxepisode (in Minuten)

Eine Punktzahl über 14.72 deutet auf eine pathologische Säureexposition des distalen Ösophagus hin.

(3) Hochauflösende Manometrie (HRM)

Die hochauflösende Manometrie dient bei nicht eindeutiger Diagnose einer gastroösophagealen Refluxkrankheit zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer Motilitätsstörung des Ösophagus²⁹.

Für die Untersuchung wird ein Katheter mit eng angeordneten Drucksensoren transnasal in den Ösophagus eingeführt. Zunächst wird bei ruhiger Atmung der Ruhedruck des Ösophagus für etwa 30 Sekunden gemessen. Im Anschluss werden mindestens zehn Schluckakte mit Wasser gemessen. Anhand der Untersuchungsergebnisse kann die Schluckfunktion der Patient:innen beurteilt werden. Außerdem kann das Vorliegen einer Hiatushernie mit dieser Untersuchung bestätigt werden.

Die präoperative Durchführung einer hochauflösenden Manometrie zur Planung einer Antireflux-Operation ist laut aktueller S2k-Leitlinie obligat^{6,30}. Abbildung 4 zeigt einen normwertige, propulsiven Schluckakt (A), sowie ein einen propulsiver Schluckakt mit Vorliegen einer doppelten Hochdruckzone (B). Letzteres bestätigt das Vorhandensein einer Hiatushernie.

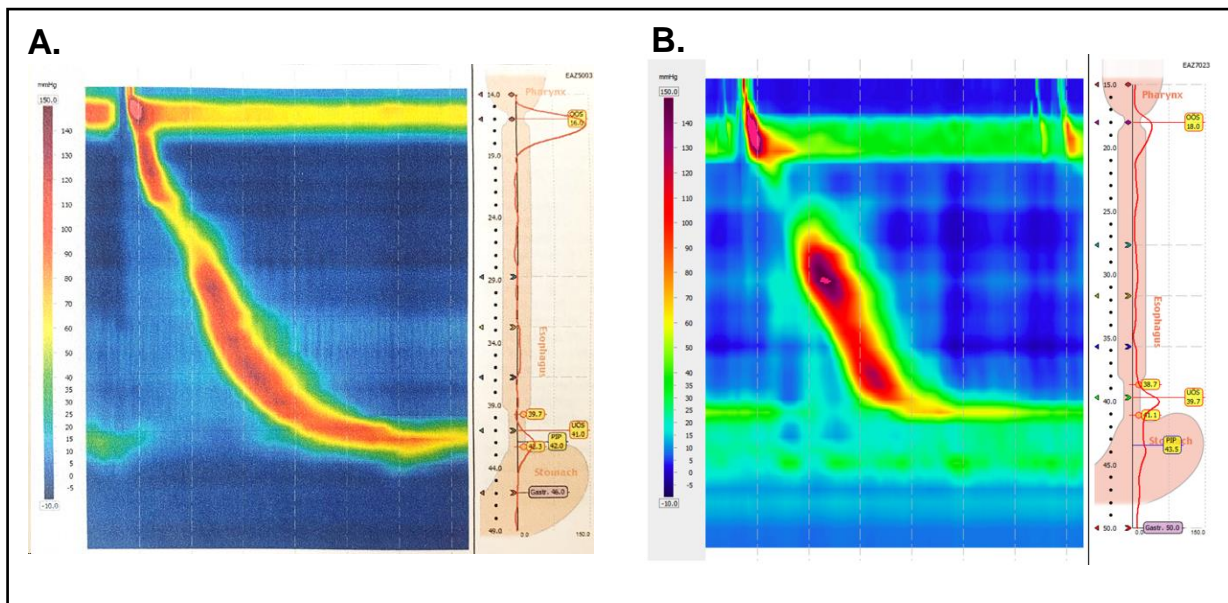


Abbildung 4. Ergebnisse einer hochauflösenden Manometrie. **A:** Normwertiger, propulsiver Schluckakt. **B:** Propulsiver Schluckakt. Der untere Ösophagussphinkter und das Zwerchfell liegen getrennt voneinander. Daher liegt eine doppelte Hochdruckzone als Zeichen einer Hiatushernie vor.

3.1.6. Behandlung

Die Behandlung der GERD erfolgt in erster Linie konservativ. Die konservative Therapie beinhaltet neben der Adaption der Lebensgewohnheiten (z.B. Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, Zeitpunkt und Abstand der Nahrungsaufnahme) im Wesentlichen die medikamentöse Therapie mit Protonpumpeninhibitoren (PPI) oder H₂-Antagonisten. Diese Medikamente reduzieren den Säuregehalt des Refluates und sorgen somit für eine verminderte Säurebelastung des distalen Ösophagus. Die operative Behandlung umfasst hauptsächlich die Korrektur der Anatomie des gastroösophagealen Überganges durch Repositionierung des unteren Ösophagussphinkters in das Abdomen, Wiederherstellung des His'schen Winkels, Streckung des Ösophagus, Verstärkung des Hiatus durch Hiatoplastik und Bildung einer Fundusmanschette. Hierdurch wird eine funktionelle Barriere geschaffen, die verhindert, dass Refluat aus dem Magen in den Ösophagus gelangt. Die operative Therapie gilt heutzutage als wirkungsvolle Option für eine selektierte Patientengruppe. Patienten mit einer Persistenz und/oder Progredienz der Refluxbeschwerden trotz adäquater medikamentöser Therapie, Komplikationen der GERD (z.B. peptische Stenose oder Barrett Ösophagus), und diejenigen mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität aufgrund der Beschwerden, kommen für eine operative Antirefluxmaßnahme in Frage und können von dieser deutlich profitieren ⁶.

3.2 Gender-Medizin

Gender-Medizin erfährt gegenwärtig zunehmende Aufmerksamkeit in allen medizinischen Fachbereichen. Obwohl es bereits zahlreiche Belege für geschlechtsspezifische Unterschiede bei verschiedenen Erkrankungen gibt, wird ein geschlechtsspezifischer Ansatz in der Diagnostik und Behandlung noch nicht ausreichend angewandt. Daher besteht ein dringender Bedarf an allgemeinen Empfehlungen und Leitlinien für eine genderbasierte Medizin.

Im Englischen bezeichnet das Wort ‚sex‘ das biologische Geschlecht, das mit den genetischen, endokrinologischen und phänotypischen Komponenten verbunden ist ³¹. ‚Gender‘ bezeichnet die Geschlechtsidentität oder Geschlechterrolle, also eine subjektive Identifikation, die mit persönlichen, gesellschaftlichen, kulturellen und politischen Ansichten einer Person in Verbindung steht ³¹. Diese Begriffe werden häufig in falscher oder austauschbarer Weise verwendet. Sowohl ‚sex-‘ als auch ‚gender-‘ Variablen können sich auf gesundheitsbezogene Aspekte auswirken.

Die Gender-Medizin hat sich zum Ziel gesetzt, die Unterschiede zwischen Geschlechtern im Hinblick auf die Gesundheit zu untersuchen. Im Allgemeinen wird argumentiert, dass ein Großteil des medizinischen Wissens auf Studien beruht, die hauptsächlich das männliche Geschlecht eingeschlossen haben. Es ist allerdings bereits bekannt, dass die Schwere der Erkrankung sowie die klinische Ausprägung zwischen Männern und Frauen variieren kann. Als Beispiel können hier kardiovaskuläre Erkrankungen aufgeführt werden ³². Zu den bekannten, typischen Symptomen eines Myokardinfarktes zählen Brust-, Arm- oder Kieferschmerzen. Diese können sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten. Allerdings präsentieren sich Frauen häufiger mit atypischen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, Oberbauchschmerzen und Müdigkeit ^{33,34}. In einigen Fällen bleibt ein Myokardinfarkt daher unerkannt und dementsprechend auch unbehandelt.

Ähnliche Beobachtungen wurden bei Patient:innen mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit gemacht: Von einer nicht-erosiven Refluxkrankheit sind im Allgemeinen mehr Frauen als Männer betroffen, während Komplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit wie eine Refluxösophagitis, ein Barrett-Ösophagus und ein Adenokarzinom des Ösophagus bei Männern stärker ausgeprägt sind als bei Frauen ^{35,36}. In der Literatur wird auch darauf hingewiesen, dass Schweregrad und Häufigkeit von GERD-Symptomen bei Frauen deutlich höher sind als bei Männern, wobei die Ergebnisse der 24 Stunden pH-Impedanz Messungen jedoch keine Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen aufzeigen ^{37,38}. Darüber hinaus werden Frauen trotz des durchschnittlich milderen Schweregrades der Erkrankung mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Männer in Verbindung gebracht ³⁹. In einer Querschnittsstudie von Kim et al. über geschlechtsspezifische Risikofaktoren der gastroösophagealen Refluxkrankheit, wurde die

Vermutung aufgestellt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede mit der Menopause und dem veränderten Hormonstatus von Frauen zusammenhängen könnten ³⁵.

3.3 Wissenschaftliche Fragestellung

Die meisten publizierten Studien zur klinischen Manifestation und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren nicht auf standardisierten Fragebögen. Außerdem wurde eine Differenzierung der klinischen Ausprägung zwischen Männern und Frauen bisher nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die geschlechtsspezifischen Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit anhand standardisierter Fragebögen zu bewerten.

4. Publikation in *Diseases of the Esophagus*

Mit freundlicher Genehmigung durch den Oxford University Press ist die Original-Publikation mit dem Titel

„*Sex- and gender-specific differences in symptoms and health-related quality of life among patients with gastroesophageal reflux disease*“

auf den folgenden Seiten abgedruckt.

Der Artikel wurde am 15. November 2023 im Journal *Diseases of the Esophagus* online – bei Oxford University Press vorabveröffentlicht.

In der Publikation werden die Methoden und Ergebnisse meiner Arbeit beschrieben und dargelegt.

Die Publikation ist bei Oxford Academic unter folgendem Link zu finden:
<https://doi.org/10.1093/dote/doad064>

Sex- and gender-specific differences in symptoms and health-related quality of life among patients with gastroesophageal reflux disease

Kim Pelzner,¹ MD/MSc¹ Claudia Fuchs,¹ Matti Petersen,¹ Martin Maus,¹ Christiane J. Bruns,² Jessica M. Leers^{1,2}

¹Department of Functional Upper GI Surgery, Evangelical Hospital Kalk, Cologne, Germany and ²Department of General, Visceral, Cancer and Transplantation Surgery, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

SUMMARY. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a common chronic gastrointestinal disorder affecting both men and women. Nonerosive reflux disease generally affects more women, whereas GERD complications such as Barrett's esophagus (BE) or esophageal cancer affect more men. The aim of this study was to evaluate sex- and gender-specific symptoms and health-related quality of life (HRQoL) among men and women with GERD. Patients with clinical signs of reflux and completion of 24-hour pH-Impedance testing at the University Hospital Cologne were included into the study. Evaluation of symptoms and HRQoL included the following validated questionnaires: GERD-Health-Related Quality of Life (GERD HRQL), Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In all, 509 women and 355 men with GERD were included. Men had a significantly higher DeMeester score (60.2 ± 62.6 vs. 43 ± 49.3 , $P < 0.001$) and a higher incidence of BE (18.6 vs. 11.2%, $P = 0.006$). Women demonstrated significantly higher levels of anxiety (30.9 vs. 14.5%, $P = 0.001$), more severely impacting symptoms (45.3 ± 11.3 vs. 49.9 ± 12.3 , $P < 0.001$), as well as physical (14.2 ± 5.7 vs. 16.7 ± 5.6 , $P < 0.001$) and social dysfunction (13.3 ± 4.8 vs. 14.8 ± 4.3 , $P = 0.002$). Women further reported a lower HRQoL (85.3 ± 22.7 vs. 92.9 ± 20.8 , $P < 0.001$). Men and women differ on biological, psychological, and sociocultural levels.

KEY WORDS: GERD, GERD-HRQL, GIQLI, HADS, health-related quality of life, sex and gender differences, symptoms.

INTRODUCTION

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is defined as a condition in which gastric contents move backwards into the esophagus resulting in discomfort in affected patients. It is a common chronic gastrointestinal disorder with a worldwide prevalence between 18 and 33.1%.^{1–3} GERD can be classified into different subtypes, including GERD with erosive lesions (e.g. reflux esophagitis), GERD with complications (e.g. Barrett's esophagus [BE] or adenocarcinoma), and GERD without identifiable mucosal lesions, which is denoted as nonerosive reflux disease (NERD).⁴ Factors associated with an increased risk of developing GERD are among others obesity, tobacco use, alcohol consumption, and use of NSAIDs. Typical symptoms include heartburn and regurgitation, but

patients can also present with dysphagia, epigastric pain, or nausea.^{1,5} Furthermore, GERD is associated with a reduced health-related quality of life (HRQoL), such as decreased physical activity, impairment of social functioning, sleep disturbances, and reduced productivity at work.^{6–9} It is suggested that disease severity strongly correlates with HRQoL.⁹

Diagnosis of GERD and objectification of symptoms usually include pH-Impedance testing, Upper GI-Endoscopy, and High-Resolution Manometry; however, these instruments obviously do not consider impairments in overall functioning of the patients because of incapacitating symptoms. Clinical manifestation and HRQoL in patients with GERD can be evaluated using different standardized and validated instruments, including GERD-Health-Related Quality of Life (GERD-HRQL), Hospital Anxiety

Address correspondence to: Kim Pelzner, Department of Functional Upper GI Surgery, Evangelical Hospital Kalk, Buchforststraße 2, 51103 Cologne, Germany. Email: kim.pelzner@evkk.de

Specific author contributions: Conceptualization: Kim Pelzner, Jessica M. Leers; Evaluation data: Kim Pelzner; Writing—original draft: Kim Pelzner; Writing—review and editing: Kim Pelzner, Claudia Fuchs, Matti Petersen, Martin Maus, Christiane J. Bruns, Jessica M. Leers; Supervision: Jessica M. Leers; Funding acquisition: Jessica M. Leers.

Financial support: None.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of International Society for Diseases of the Esophagus. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Table 1 Characteristics of included patients

Characteristics	Total	Women	Men	P-value
Total number of patients, <i>n</i> (%)	864	509	355	—
Mean age, years \pm SD	56.2 \pm 15.5	58.5 \pm 15.6	53 \pm 14.8	<0.001
Mean BMI, kg/m ² \pm SD	27.4 \pm 5.4	27.6 \pm 5.4	26.9 \pm 5.6	0.225
Smoking, <i>n</i> (%)	130 (15)	66 (50.8)	64 (49.2)	0.094
Alcohol consumption, <i>n</i> (%)	222 (25.7)	117 (52.7)	105 (47.3)	0.078
pH-Impedance testing				
DeMeester score, mean \pm SD	50.2 \pm 55.8	43 \pm 49.3	60.2 \pm 62.6	<0.001
Endoscopy				
Barrett's esophagus, <i>n</i> (%)	123 (14.2)	57 (11.2)	66 (18.6)	0.006

Table 2 Characteristics of included patients

Characteristics	Total	Women	Men	P-value
GIQLI				
GIQLI total score				
Number of patients, <i>N</i>	713	413	300	—
Total score, mean \pm SD	88.5 \pm 22.3	85.2 \pm 22.7	92.9 \pm 20.8	<0.001
GIQLI items				
Number of patients, <i>N</i>	330	176	154	—
Symptoms, mean \pm SD	47.5 \pm 12	45.3 \pm 11.3	49.9 \pm 12.3	<0.001
Emotions, mean \pm SD	11.1 \pm 4.1	10.8 \pm 4	11.3 \pm 4.2	0.291
Physical, mean \pm SD	15.4 \pm 5.8	14.2 \pm 5.7	16.7 \pm 5.6	<0.001
Social, mean \pm SD	14 \pm 4.6	13.3 \pm 4.8	14.8 \pm 4.3	0.002
HADS				
HADS total score, mean \pm SD	12.4 \pm 7.3	12.9 \pm 7.5	11.5 \pm 6.9	0.020
Number of patients, <i>n</i>	585	355	230	—
HADS anxiety score, mean \pm SD	7.3 \pm 4.1	7.7 \pm 4.2	6.6 \pm 4	0.001
Not anxious (score 0–7), <i>n</i> (%)	319 (54.5)	174 (29.7)	145 (24.9)	0.001
Anxious (score 8–21), <i>n</i> (%)	266 (45.5)	181 (30.9)	85 (14.5)	0.001
Mildly anxious (score 8–10), <i>n</i> (%)	143 (53.8)	103 (32.3)	40 (9.4)	0.002
Moderately anxious (score 11–14), <i>n</i> (%)	86 (32.3)	50 (15.7)	36 (11.3)	0.687
Severely anxious (score 15–21), <i>n</i> (%)	37 (13.9)	28 (8.8)	9 (2.8)	0.079
HADS depression score, mean \pm SD	5.1 \pm 4	5.2 \pm 4	5 \pm 4	0.414
Not depressed (score 0–7), <i>n</i> (%)	450 (76.9)	272 (46.5)	178 (30.4)	0.908
Depressed (score 8–10), <i>n</i> (%)	135 (23.1)	83 (14.2)	52 (8.9)	0.908
Mildly depressed (score 8–10), <i>n</i> (%)	68 (50.4)	43 (31.9)	25 (18.5)	0.744
Moderately depressed (score 11–14), <i>n</i> (%)	46 (34.1)	25 (18.5)	21 (15.6)	0.448
Severely depressed (score 15–21), <i>n</i> (%)	21 (15.5)	15 (11)	6 (4.5)	0.424
GERD-HRQL				
Number of patients, <i>N</i>	412	251	161	—
Total score, mean \pm SD	20.2 \pm 11	20 \pm 11.4	20.6 \pm 10.5	0.585

HRQoL. In order to analyze sex-differences among men and women with respect to GERD, different aspects need consideration, including biological, sociocultural, and psychological factors:

Biological factors

Our results show that men had a significant higher DeMeester score than women (60.2 vs. 43) in our population. One would expect that patients with higher DeMeester scores present with more severe GERD symptoms; however, in our population, women reported more severe symptoms and lower HRQoL compared with men. It has been demonstrated that patients with BE, a feared complication of GERD, had less severe experienced symptoms than patients with GERD but without BE. Patients

with BE also had a higher degree of acid exposure represented as higher DeMeester scores.¹⁹ It was further reported that patients with more severe GERD, esophagitis, or even BE are hyposensitive to esophageal stimuli such as gastric acid,^{20–23} indicating that GERD severity is associated with esophageal sensory abnormalities. Chronic gastric acid exposure damages the esophageal mucosa and submucosa, and might eventually result in a dysfunction of the afferent sensory pathways, thereby leading to hyposensitivity.²⁴ Given that the prevalence of severe GERD, including severe esophagitis and BE, is significantly higher in men than in women,^{11,12} it possibly explains why men report less severe GERD symptoms than women in our population because of disrupted nociception.

Table 3 Results of hospital-specific GERD questionnaire

Symptoms	Total	Women	Men	P-value
Heartburn, mean ± SD	2.77 ± 1.37	2.87 ± 1.38	2.64 ± 1.36	0.148
Number of patients, <i>n</i>	299	163	136	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	26 (8.6)	17 (10.4)	9 (6.6)	0.322
Recognizable, but not disturbing symptoms, <i>n</i> (%)	29 (9.6)	6 (3.6)	23 (16.9)	<0.001
Recognizable and disturbing symptoms, but not daily, <i>n</i> (%)	53 (17.7)	29 (17.8)	24 (17.6)	1.000
Daily disturbing symptoms, <i>n</i> (%)	75 (25.1)	41 (25.2)	34 (25)	1.000
Symptoms affect daily activity, <i>n</i> (%)	100 (33.5)	60 (36.8)	40 (29.4)	0.192
Symptoms hinder, no activity possible, <i>n</i> (%)	14 (4.7)	8 (4.9)	6 (4.4)	1.000
Regurgitation, mean ± SD	1.61 ± 1.02	1.65 ± 1.03	1.56 ± 1.01	0.478
Number of patients, <i>n</i>	293	161	132	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	50 (17.1)	28 (17.4)	22 (16.7)	0.955
Occasionally after excessive food intake, <i>n</i> (%)	80 (27.3)	37 (23)	43 (32.6)	0.101
Moderate, position-dependent, <i>n</i> (%)	94 (32.1)	56 (34.8)	38 (28.8)	0.297
Constant regurgitation, impaired quality of life, <i>n</i> (%)	67 (22.9)	38 (23.6)	29 (22)	0.803
Dysphagia, mean ± SD	0.97 ± 1.23	1.18 ± 1.31	0.74 ± 1.08	0.001
Number of patients, <i>n</i>	312	168	144	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	160 (51.3)	72 (42.9)	88 (61)	0.003
Occasionally with coarse meals, <i>n</i> (%)	53 (17)	32 (19)	21 (14.6)	0.345
Moderate, rinsing required, <i>n</i> (%)	62 (19.9)	37 (22)	25 (17.4)	0.347
Constant, solid foods are avoided, <i>n</i> (%)	13 (4.2)	8 (4.8)	5 (3.5)	0.760
For liquid foods, <i>n</i> (%)	22 (7.1)	17 (10.1)	5 (3.5)	0.036
Chest pain, mean ± SD	0.97 ± 0.91	1.12 ± 0.94	0.79 ± 0.85	0.001
Number of patients, <i>n</i>	310	167	143	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	118 (38.1)	52 (31.1)	66 (46.2)	0.012
Occasionally, <i>n</i> (%)	96 (30.1)	50 (29.9)	46 (32.2)	0.819
Often, <i>n</i> (%)	79 (25.5)	52 (31.1)	27 (18.8)	0.016
Constantly, <i>n</i> (%)	15 (4.8)	11 (6.6)	4 (2.8)	0.191
Nausea, mean ± SD	0.75 ± 0.89	0.93 ± 0.92	0.53 ± 0.8	< 0.001
Number of patients, <i>n</i>	312	168	144	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	156 (50)	66 (39.3)	90 (62.3)	< 0.001
Occasionally, <i>n</i> (%)	90 (28.8)	54 (32.1)	36 (25)	0.183
Often, <i>n</i> (%)	49 (15.7)	36 (21.4)	13 (9)	0.004
Constantly, <i>n</i> (%)	15 (4.8)	10 (5.9)	5 (3.5)	0.436
Bloating, mean ± SD	1.41 ± 0.98	1.49 ± 1.01	1.32 ± 0.94	0.120
Number of patients, <i>n</i>	309	168	141	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	68 (22)	37 (22)	31 (22)	1.000
Occasionally, <i>n</i> (%)	88 (28.5)	38 (22.62)	50 (35.5)	0.021
Often, <i>n</i> (%)	107 (34.6)	63 (37.5)	44 (31.2)	0.264
Constantly, <i>n</i> (%)	44 (14.2)	28 (16.7)	16 (11.3)	0.225
Eructation, mean ± SD	1.54 ± 0.89	1.61 ± 0.91	1.45 ± 0.87	0.133
Number of patients, <i>n</i>	306	168	141	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	38 (12.4)	19 (11.3)	19 (13.5)	0.716
Occasionally, <i>n</i> (%)	111 (36.3)	56 (33.4)	55 (39)	0.401
Often, <i>n</i> (%)	112 (36.6)	61 (36.3)	51 (36.2)	1.000
Constantly, <i>n</i> (%)	45 (14.7)	29 (17.3)	16 (11.4)	0.185
Fullness, mean ± SD	1.26 ± 0.95	1.35 ± 0.97	1.16 ± 0.92	0.093
Number of patients, <i>n</i>	309	168	141	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	102 (33)	39 (23.2)	39 (27.7)	0.463
Occasionally, <i>n</i> (%)	98 (31.7)	52 (31)	50 (35.5)	0.495
Often, <i>n</i> (%)	31 (10)	55 (32.7)	43 (30.5)	0.738
Constantly, <i>n</i> (%)	159 (51.5)	21 (12.5)	10 (7.1)	0.161
Indigestion, mean ± SD	0.75 ± 0.92	0.83 ± 0.96	0.66 ± 0.86	0.095
Number of patients, <i>n</i>	308	168	140	—
No symptoms, <i>n</i> (%)	159 (51.6)	81 (48.2)	78 (55.7)	0.275
Occasionally, <i>n</i> (%)	78 (25.3)	43 (25.6)	35 (25)	0.961
Often, <i>n</i> (%)	51 (16.6)	30 (17.9)	21 (15)	0.572
Constantly, <i>n</i> (%)	17 (5.5)	12 (7.1)	5 (3.5)	0.254

In our study, women had significantly higher scores with respect to heartburn and chest pain. Several population-based studies have demonstrated that women have a higher prevalence of pain compared with men,²⁵ and chronic pain conditions, such as fibromyalgia, are more common among women.^{25,26} A possible explanation is the impact of the sex hormones estrogen, progesterone, and

testosterone. These hormones not only play a role in reproductive function, but have also an impact on the cardiovascular system, bone density, brain function, cholesterol levels, as well as on the central nervous system and nociception.^{27,28} Estrogen and progesterone both have complex antinociceptive and pro-nociceptive effects, whereas testosterone is associated with antinociceptive effects, and therefore

it might act as a protective factor against pain.^{27,29,30} It is therefore suggested that higher testosterone levels in men result in lower pain sensation. It has also been demonstrated that women with high estrogen and low progesterone levels show lower pain sensitivity than women with low estrogen levels.³⁰ During menopause, estrogen levels decrease because of diminishing ovarian follicles. Given that women with low estrogen levels exhibit a higher pain sensitivity, postmenopausal women may also have a lower pain threshold. In our population, mean age of women with GERD was significantly higher compared with men (58.5 vs. 53 years), and it is suggested that most female patients in our population were postmenopausal, meaning that pain sensation was increased because of estrogen deficiency.

Interestingly, women are also thought to have a greater pain sensitivity than men because of stimulus processing and emotional response in the central nervous system. It is also likely affected by fluctuations of sex hormones in women as well as stress exposure.³¹

Estrogen not only plays a role in pain sensitivity, but it is also suggested to be involved in several pathophysiological mechanisms of the gastrointestinal tract, including GERD, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, as well as gastric and colon cancer.²⁸ In GERD, the esophageal mucosal lining is exposed to gastric acid, eventually leading to inflammation. Estrogen was found to have anti-inflammatory effects, which in GERD, might contribute to a lesser extent of esophagitis in women. Reduced estrogen levels in postmenopausal women, however, might lead to a decreased mucosal barrier function, and to an increase in esophagitis because of gastric acid exposure.¹² Accordingly, a decrease in estrogen levels after menopause is associated with an increase in GERD prevalence and disease severity among women; however, the prevalence is still higher in men than in women.^{12,28,32} The protective mechanisms of estrogen on the esophageal lining might explain the male predominance of severe GERD and higher prevalence of BE in men. However, results are still contradictory, as some studies reported an increased risk of developing GERD because of treatment with estrogen receptor agonists after menopause.^{33–36} Therefore, future research is necessary in order to better understand the role of estrogen and estrogen receptor agonists in the pathophysiology of GERD.

Psychological aspects

Our results further showed that women had a significant higher incidence and severity of anxiety levels, as well as a significant lower quality of life with respect to symptomatic, physical, and social dimensions. No significant difference in depression levels was found in our population. These findings are in

line with results of Vakil *et al.*³⁷ investigating gender differences in symptoms in partial responders to PPIs for GERD. It is well known that anxiety is more prevalent in women than in men in the general population.^{12,37,38} It is also known that NERD is more prevalent among women than men.¹² Comorbid anxiety might play a role in increased symptom perception in women. It has been demonstrated that physiological stress increases the perception of symptoms^{37,39} and the sensitivity to intraesophageal stimuli such as gastric acid in both reflux esophagitis and NERD patients.⁴⁰ NERD patients also report a greater impact on daily activities.⁴¹ It has further been shown that the increased perception of gastric acid exposure was associated with an increased emotional reaction to stress.⁴⁰ Given that women are more prone to anxiety and that psychological stress can increase symptom perception, it is understandable that women in our patient population reported increased anxiety levels, more severe symptom perception and lower HRQoL despite lower gastric acid exposure compared with men. However, even if differences in emotional disorders between men and women exist, it is nevertheless important to understand the biological determinants of anxiety and GERD in both men and women.³¹

Sociocultural aspects

It has been described that men and women differ in the way they cooperate with pain. With respect to pain management men rather focus on behavioral distraction and problem focused strategies, whereas women rely on several strategies including social support, emotion focused coping, positive self-affirmation, attentional focus, and reinterpretation coping.²⁷ Women further tend to engage more regularly into catastrophizing, a coping strategy that refers to the rumination and exaggeration of information related to symptoms.²⁷ Perception of symptoms further depends on the level of self-efficacy. Earlier studies have indicated that men tend to have a higher level of self-efficacy, which is associated with a lower pain perception.^{27,42,43}

Sociocultural views and gender-role expectations might also influence symptom perception, as communication of concerns and symptoms is more socially accepted among women than men. This view might lead to reporting bias in men, and accordingly, to an underestimation of their subjective health problems.^{27,44} Some studies also suggested reporting bias among women, which is associated with reporting a poorer health status in questionnaires compared with men. These observations are also in line with the findings of our research, showing a lower HRQoL and more severe symptom perception in women than in men, despite worse disease severity among men.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, geschlechtsspezifische Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient:innen mit bekannter gastroösophagealer Refluxkrankheit anhand standardisierter Fragebögen zu untersuchen. Insgesamt wurden 509 weibliche und 355 männliche Patient:innen eingeschlossen. Männer wiesen einen signifikant höheren DeMeester-Score und eine höhere Inzidenz eines Barrett-Ösophagus auf. Frauen wiesen ein signifikant höheres Maß an Angstzuständen, schwerwiegenderen Symptomen, sowie körperlichen und sozialen Funktionsstörungen auf. Frauen berichteten außerdem über eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität ¹.

Bei der Analyse der Geschlechtsunterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf GERD müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, darunter biologische, soziokulturelle und psychologische Faktoren:

5.1 Biologische Faktoren

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Männer in unserer Population einen signifikant höheren DeMeester-Score haben als Frauen (60.2 vs. 43). Man würde eigentlich erwarten, dass Patient:innen mit einer signifikant erhöhten Säureexposition des distalen Ösophagus über schwerwiegendere GERD-Symptome klagen. In unserer Population berichteten Frauen jedoch über stärker beeinträchtigende Beschwerden und eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität als Männer. Es hat sich gezeigt, dass Patient:innen mit einem Barrett-Ösophagus, einer gefürchteten Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit, weniger schwere Symptome vorweisen, als Patient:innen ohne diese Ausprägung. Patient:innen mit einem Barrett-Ösophagus hatten außerdem ein höheres Maß an Säureexposition, was sich in einem durchschnittlich höheren DeMeester-Score zeigte ⁴⁰. Ferner wurde berichtet, dass Patient:innen mit erheblicher Refluxösophagitis, oder sogar einem Barrett-Ösophagus, hyposensibel auf ösophageale Reize wie Magensäure reagieren ⁴¹⁻⁴⁴. Dies deutet daraufhin, dass der Schweregrad der Refluxkrankheit mit sensorischen Veränderungen der Speiseröhre einhergeht. Eine chronische Magensäureexposition schädigt die ösophageale Mukosa und Submukosa und könnte schließlich zu einer Funktionsstörung der afferenten sensorischen Nervenbahnen, und damit zu einer Hyposensibilität führen ⁴⁵. In Anbetracht der Tatsache, dass die Prävalenz einer schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit, einschließlich Refluxösophagitis und Barrett-Ösophagus, bei Männern deutlich höher ist als bei Frauen ^{35,36}, erklärt dies möglicherweise, warum männliche Patienten in unserer Population aufgrund der beeinträchtigten Nozizeption, von weniger schweren Beschwerden berichten als weibliche Patientinnen.

In unserer Studie wiesen Frauen ein signifikant höheres Maß an Sodbrennen und Brustschmerzen auf.¹ Mehrere bevölkerungsbezogene Studien haben bereits gezeigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger unter Schmerzen leiden⁴⁶. Ebenso sind chronische Schmerzzustände wie Fibromyalgie bei Frauen häufiger^{46,47}. Eine mögliche Erklärung ist der Einfluss der Geschlechtshormone Östrogen, Progesteron und Testosteron. Diese Hormone spielen nicht nur eine Rolle bei der Reproduktion, sondern haben auch Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, die Knochendichte, die Gehirnfunktion, den Cholesterinspiegel sowie auf das zentrale Nervensystem und die Nozizeption^{48,49}.

Östrogen und Progesteron haben jeweils komplexe anti-nozizeptive und pro-nozizeptive Wirkungen, während Testosteron vor allem mit anti-nozizeptiven Wirkungen in Verbindung gebracht wird und daher als Schutzfaktor gegen Schmerzen wirken könnte^{48,50,51}. Es wird daher angenommen, dass ein höherer Testosteronspiegel bei Männern zu einem geringeren Schmerzempfinden führt. Es wurde auch nachgewiesen, dass Frauen mit hohen Östrogen- und niedrigen Progesteronspiegeln eine geringere Schmerzempfindlichkeit aufweisen als Frauen mit niedrigen Östrogenspiegeln⁵¹. In der Menopause sinkt der Östrogenspiegel aufgrund der Reduktion von Follikeln in den Ovarien. Da Frauen mit niedrigen Östrogenspiegeln eine höhere Schmerzempfindlichkeit aufweisen, haben Frauen nach der Menopause möglicherweise auch eine niedrigere Schmerzempfindungsschwelle. In unserer Population war das Durchschnittsalter der weiblichen Patientinnen mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit signifikant höher als das der männlichen Patienten (58.5 vs. 53 Jahre), und es wird angenommen, dass die meisten weiblichen Patient:innen in unserer Population sich bereits in der postmenopausalen Phase befanden¹. Dies würde bedeuten, dass die Schmerzempfindlichkeit aufgrund des Östrogenmangels erhöht war.

Interessanterweise geht man auch davon aus, dass Frauen aufgrund der Reizverarbeitung und der emotionalen Reaktion des zentralen Nervensystems eine höhere Schmerzempfindlichkeit vorweisen als Männer. Dies wird wahrscheinlich ebenso durch Schwankungen der Sexualhormone bei Frauen sowie durch Stress beeinflusst⁵².

Östrogen spielt nicht nur eine Rolle beim Schmerzempfinden. Studien haben gezeigt, dass Östrogen an mehreren pathophysiologischen Mechanismen von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes beteiligt ist, darunter GERD, Reizdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen, sowie Magen- und Kolonkarzinom⁴⁹. Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist die Schleimhaut des Ösophagus der Magensäure exponiert, was schließlich zu entzündlichen Veränderungen führt. Es wurde festgestellt, dass Östrogen entzündungshemmende Wirkungen hat. Dies könnte dazu beitragen, dass eine Refluxösophagitis bei Frauen weniger stark ausgeprägt ist. Ein verminderter Östrogenspiegel

bei Frauen nach der Menopause könnte jedoch zu einer verminderten Barrierefunktion der Schleimhaut und zu einer Verschlechterung der Refluxösophagitis aufgrund der Magensäureexposition führen³⁶. Dementsprechend wird ein Rückgang des Östrogenspiegels nach der Menopause mit einem Anstieg der GERD-Prävalenz und des Schweregrads der Erkrankung bei Frauen in Verbindung gebracht, wobei die Prävalenz bei Männern weiterhin höher ist als bei Frauen^{36,49,53}. Die schützenden Mechanismen von Östrogen in Bezug auf die Ösophagus Schleimhaut könnten das Überwiegen von schwerwiegender GERD bei Männern und die höhere Prävalenz des Barrett-Ösophagus bei Männern erklären. Die Ergebnisse sind jedoch nach wie vor widersprüchlich, da einige Studien über ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von GERD aufgrund einer Behandlung mit Östrogenrezeptor-Agonisten nach der Menopause berichten⁵⁴⁻⁵⁷. Daher sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um die Rolle von Östrogen und Östrogenrezeptor-Agonisten in der Pathophysiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit besser nachzuvollziehen.

5.2 Psychologische Faktoren

Unsere Ergebnisse zeigen ferner, dass Frauen signifikant häufiger an einem höheren Maß an Angstzuständen leiden und eine signifikant niedrigere Lebensqualität in Bezug auf symptomatische, körperliche und soziale Aspekte aufweisen. Bei den Depressionswerten wurden in unserer Population keine signifikanten Unterschiede festgestellt.¹ Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von Vakil und Kollegen, die geschlechtsspezifische Unterschiede bei GERD-Patient:innen mit partiellem Ansprechen auf Protonenpumpeninhibitoren in Bezug auf die Symptomatik untersuchten^{1,58}.

Es ist bekannt, dass Angstzustände in der Allgemeinbevölkerung bei Frauen weitverbreitet sind als bei Männern^{36,58,59}. Es ist ebenso nachgewiesen, dass die nicht-erosive Refluxkrankheit bei weiblichen Patientinnen häufiger auftritt als bei männlichen Patienten³⁶. Komorbide Ängste könnten eine Rolle bei der verstärkten Symptomwahrnehmung bei Frauen spielen. Es zeigte sich, dass physiologischer Stress die Wahrnehmung von Symptomen^{58,60} und die Empfindlichkeit gegenüber intraösophagealen Reizen wie Magensäure, sowohl bei Refluxösophagitis als auch bei NERD-Patient:innen, erhöht ist⁶¹. NERD-Patient:innen berichten auch über eine stärkere Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten⁶². Außerdem wurde gezeigt, dass die erhöhte Wahrnehmung der Magensäureexposition mit einer verstärkten emotionalen Reaktion auf Stress verbunden ist⁶¹. Vor dem Hintergrund, dass Frauen eher zu Ängsten neigen und dass psychischer Stress die Symptomwahrnehmung verstärken kann, ist es nachzuvollziehen, dass Frauen in unserer Population, trotz geringerer Magensäureexposition, im Vergleich zu Männern ein höheres Angstniveau, eine stärkere Symptomwahrnehmung und eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität dokumentieren¹. Auch wenn es Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei emotionalen Störungen gibt, ist es dennoch wichtig, die biologischen Determinanten von Angst *und* der

gaströsophagealen Refluxkrankheit, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, zu verstehen⁵².

5.3 Soziokulturelle Faktoren

Es wurde beschrieben, dass sich Männer und Frauen in der Art und Weise unterscheiden, wie sie mit Schmerzen umgehen. In Bezug auf die Schmerzbewältigung konzentrieren sich Männer eher auf verhaltensbezogene Ablenkungs- und problemorientierte Strategien, während Frauen auf eine Vielzahl von Strategien zurückgreifen, wie zum Beispiel soziale Unterstützung, emotionsorientierte Bewältigung, positive Selbstbekräftigung, Aufmerksamkeitsfokussierung und positive Reinterpretation⁴⁸. Frauen neigen außerdem eher zum Katastrophisieren, einem unbewussten Denkmuster, das sich auf das Grübeln und die Übertreibung von Informationen im Zusammenhang mit den Symptomen bezieht⁴⁸. Die Wahrnehmung der Symptome hängt auch vom Grad der Selbstwirksamkeitserwartung ab. Frühere Studien haben gezeigt, dass Männer tendenziell ein höheres Maß an Selbstwirksamkeitserwartung aufweisen, was auch mit einer geringeren Schmerzwahrnehmung einhergeht^{48,63,64}.

Soziokulturelle Ansichten und geschlechtsspezifische Rollenerwartungen könnten ebenfalls die Symptomwahrnehmung beeinflussen. Im Allgemeinen ist die Kommunikation von Sorgen und Beschwerden bei Frauen in der Gesellschaft akzeptierter als bei Männern. Diese Sichtweise könnte bei Männern zu einer verzerrten Berichterstattung (*reporting bias*) und damit zu einer Unterschätzung ihrer subjektiv wahrgenommenen gesundheitlichen Probleme führen^{48,65}. Einige Studien deuten auch auf eine Verzerrung der Berichterstattung bei Frauen hin, die mit der Dokumentation eines vermeintlich schlechteren Gesundheitszustands in Fragebögen einhergeht. Diese Beobachtungen stimmen auch mit den Ergebnissen unserer Untersuchung überein, die zeigen, dass Frauen insgesamt eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine stärkere Symptomwahrnehmung haben als Männer, wobei die männlichen Patienten einen schwereren Krankheitsverlauf vorweisen¹.

Folglich besteht ein Unterschied in der selbstberichteten Gesundheit zwischen Männern und Frauen, der auf die oben erwähnten biologischen, soziokulturellen und psychologischen Unterschiede zurückgeführt werden kann⁶⁶.

5.4 Schlussfolgerung

Bislang ist diese Studie die erste, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Symptomwahrnehmung bei Männern und Frauen anhand standardisierter klinischer Fragebögen untersucht. Männer und Frauen unterscheiden sich auf biologischer, psychologischer und soziokultureller Ebene, und es ist wichtig, diese Aspekte im

Patientenkontakt, bei Diagnosestellung und in der Behandlung zu berücksichtigen. Von einer erosiven-Refluxkrankheit, einem Barrett-Ösophagus und dem Ösophaguskarzinom sind mehr Männer betroffen, wobei mehr Frauen unter einer nicht-erosiven Refluxkrankheit leiden. Frauen berichten im Vergleich zu Männern von schwerwiegenderen Symptomen und einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei Frauen tritt eine gastroösophageale Refluxkrankheit durchschnittlich in einem höheren Lebensalter auf. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein sinkender Östrogenspiegel nach der Menopause eine Rolle in der Entwicklung der Erkrankung spielt, wodurch sich das Auftreten von assoziierten Komplikationen verzögert.

6. Literaturverzeichnis

1. Pelzner K, Fuchs C, Petersen M, Maus M, Bruns CJ, Leers JM. Sex- and gender-specific differences in symptoms and health-related quality of life among patients with gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2024; **37**(3).
2. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med* 2018; **115**(3): 214-8.
3. Antunes C AA, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. *StatPearls Publishing* 2022; (2022 Jan).
4. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; **24**(4): 559-69.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; **45**(11): 1125-40.
6. Ahmed Madisch HK, Stephan Miehle, Jessica Leers, Pia Lorenz, Petra Lynen Jansen, Oliver Pech, Dieter Schilling, Joachim Labenz. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2023.
7. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; **63**(6): 871-80.
8. Menezes MA, Herbella FAM. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg* 2017; **41**(7): 1666-71.
9. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; **154**(2): 277-88.
10. Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; **6**: 53.
11. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci* 2021; **1486**(1): 3-14.
12. Boeckstaens GE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**(2): 149-60.
13. Labenz J, Chandrasoma PT, Knapp LJ, DeMeester TR. Proposed approach to the challenging management of progressive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Endosc* 2018; **10**(9): 175-83.
14. Fuchs KH, DeMeester TR, Otte F, et al. Severity of GERD and disease progression. *Dis Esophagus* 2021; **34**(10).
15. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care* 2017; **44**(4): 561-73.
16. Gorczyca R, Pardak P, Pękala A, Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World J Clin Cases* 2019; **7**(12): 1421-9.
17. Lee SW, Chang CM, Chang CS, Kao AW, Chou MC. Comparison of presentation and impact on quality of life of gastroesophageal reflux disease between young and old adults in a Chinese population. *World J Gastroenterol* 2011; **17**(41): 4614-8.
18. Maleki I, Masoudzadeh A, Khalilian A, Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; **6**(2): 96-100.
19. Irvine EJ. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; **53** Suppl 4(Suppl 4): iv35-9.
20. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; **5**(3): 105-12.
21. Fornari F, Gurski RR, Navarini D, Thiesen V, Mestriner LH, Madalosso CA. Clinical utility of endoscopy and barium swallow X-ray in the diagnosis of sliding hiatal hernia in morbidly obese patients: a study before and after gastric bypass. *Obes Surg* 2010; **20**(6): 702-8.
22. Azer SA RA. Reflux Esophagitis. *StatPearls Publishing* 2023.

23. Hansdotter I, Björ O, Andreasson A, et al. Hill classification is superior to the axial length of a hiatal hernia for assessment of the mechanical anti-reflux barrier at the gastroesophageal junction. *Endosc Int Open* 2016; **4**(3): E311-7.
24. Seyfried F, May J. Hiatushernien und die Hill Klassifikation. *Endoscopy Campus* 2023.
25. Nguyen NT, Thosani NC, Canto MI, et al. The American Foregut Society White Paper on the Endoscopic Classification of Esophagogastric Junction Integrity. *Foregut* 2022; **2**(4): 339-48.
26. Cho YK. How to Interpret Esophageal Impedance pH Monitoring. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; **16**(3): 327-30.
27. Butt I, Kasmin F. Esophageal pH Monitoring. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
28. Liu S, Xu M, Yang J, et al. Research on Gastroesophageal Reflux Disease Based on Dynamic Features of Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Monitoring. *Comput Math Methods Med* 2017; **2017**: 9239074.
29. Keller J, Fox MR, Allescher HD, et al. [Interpretation und performance of high-resolution esophageal manometry: Recommendations of the German Association of Neurogastroenterology and Motility (DGNM) and the German Association of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z Gastroenterol* 2018; **56**(11): 1378-408.
30. Carlson DA, Pandolfino JE. High-Resolution Manometry in Clinical Practice. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015; **11**(6): 374-84.
31. Khamisy-Farah R, Bragazzi NL. How to Integrate Sex and Gender Medicine into Medical and Allied Health Profession Undergraduate, Graduate, and Post-Graduate Education: Insights from a Rapid Systematic Literature Review and a Thematic Meta-Synthesis. *J Pers Med* 2022; **12**(4).
32. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013; **51**(4): 713-27.
33. Schulte KJ, Mayrovitz HN. Myocardial Infarction Signs and Symptoms: Females vs. Males. *Cureus* 2023; **15**(4): e37522.
34. Cardeillac M, Lefebvre F, Baicry F, et al. Symptoms of Infarction in Women: Is There a Real Difference Compared to Men? A Systematic Review of the Literature with Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; **11**(5).
35. Kim SY, Jung HK, Lim J, et al. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease. *J Korean Med Sci* 2019; **34**(21): e158.
36. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; **22**(4): 575-88.
37. Lin M, Gerson LB, Lascar R, Davila M, Triadafilopoulos G. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**(8): 1442-7.
38. Minatsuki C, Yamamichi N, Shimamoto T, et al. Background Factors of Reflux Esophagitis and Non-Erosive Reflux Disease: A Cross-Sectional Study of 10,837 Subjects in Japan. *PLOS ONE* 2013; **8**(7): e69891.
39. Lippmann QK, Crockett SD, Dellon ES, Shaheen NJ. Quality of life in GERD and Barrett's esophagus is related to gender and manifestation of disease. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**(11): 2695-703.
40. Brandt MG, Darling GE, Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg* 2004; **47**(1): 47-51.
41. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Cattau EL, Jr. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987; **9**(1): 23-7.
42. Byrne PJ, Mulligan ED, O'Riordan J, Keeling PW, Reynolds JV. Impaired visceral sensitivity to acid reflux in patients with Barrett's esophagus. The role of esophageal motility*. *Dis Esophagus* 2003; **16**(3): 199-203.
43. Fass R, Yalam JM, Camargo L, Johnson C, Garewal HS, Sampliner RE. Increased esophageal chemoreceptor sensitivity to acid in patients after successful reversal of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1997; **42**(9): 1853-8.

44. Fletcher J, Gillen D, Wirz A, McColl KE. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**(7): 1480-6.
45. Lottrup C, Olesen SS, Drewes AM. The pain system in oesophageal disorders: mechanisms, clinical characteristics, and treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2011; **2011**: 910420.
46. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009; **10**(5): 447-85.
47. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012; **13**(12): 859-66.
48. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013; **111**(1): 52-8.
49. Chen C, Gong X, Yang X, et al. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease. *Oncol Lett* 2019; **18**(6): 5673-80.
50. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007; **132 Suppl 1**: S3-s12.
51. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006; **26**(21): 5777-85.
52. Donner NC, Lowry CA. Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflugers Arch* 2013; **465**(5): 601-26.
53. Asanuma K, Iijima K, Shimosegawa T. Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World J Gastroenterol* 2016; **22**(5): 1800-10.
54. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *Jama* 2003; **290**(1): 66-72.
55. Nilsson M, Lundegårdh G, Carling L, Ye W, Lagergren J. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scand J Gastroenterol* 2002; **37**(6): 626-30.
56. Jacobson BC, Moy B, Colditz GA, Fuchs CS. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 2008; **168**(16): 1798-804.
57. Masaka T, Iijima K, Endo H, et al. Gender differences in oesophageal mucosal injury in a reflux oesophagitis model of rats. *Gut* 2013; **62**(1): 6-14.
58. Vakil N, Niklasson A, Denison H, Rydén A. Gender differences in symptoms in partial responders to proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J* 2015; **3**(5): 443-52.
59. Vasiliadis H-M, Desjardins F, Roberge P, Grenier S. Sex Differences in Anxiety Disorders in Older Adults. *Current Psychiatry Reports* 2020; **22**(12): 75.
60. Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; **21**(2): 273-82.
61. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; **134**(3): 696-705.
62. Kim JY, Kim N, Seo PJ, et al. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; **19**(3): 344-54.
63. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001; **17**(1): 52-64.
64. Somers TJ, Kurakula PC, Criscione-Schreiber L, Keefe FJ, Clowse ME. Self-efficacy and pain catastrophizing in systemic lupus erythematosus: relationship to pain, stiffness, fatigue, and psychological distress. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; **64**(9): 1334-40.
65. Wise EA, Price DD, Myers CD, Heft MW, Robinson ME. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 2002; **96**(3): 335-42.
66. Boerma T, Hosseinpoor AR, Verdes E, Chatterji S. A global assessment of the gender gap in self-reported health with survey data from 59 countries. *BMC Public Health* 2016; **16**(1): 675.

7. Anhang

7.1 Datenerfassungsbogen Kölner Refluxzentrum

(Hospital specific questionnaire)



Datenerfassungsbogen

Körpergewicht _____ kg

Körpergröße _____ cm

Gewichtsverlust: ja nein

wenn ja, wie viel: _____

Rauchen: ja nein

wenn ja, wie viel: _____

Alkohol: ja nein

wenn ja, wie viel: _____

Medikamente: _____

Vorerkrankungen:

Voroperation: _____

Sodbrennen

keine Symptome

erkennbare, aber nicht störende Symptome

erkennbare und störende Symptome, aber nicht jeden Tag

täglich störende Symptome

Symptome wirken sich auf die tägliche Aktivität aus

die Symptome behindern, keine Aktivität möglich

Regurgitation (Hochlaufen von Magensaft oder Speisen)

nein

gelegentlich nach übermäßiger Nahrungsaufnahme

mäßig, Positionsabhängig

ständige Regurgitation, Lebensqualität ist beeinträchtigt

Dysphagie (Schluckbeschwerden)

nein

gelegentlich bei groben Speisen

mäßig, Nachspülen erforderlich

ständig, feste Speisen werden vermieden

bei flüssiger Kost

Abbildung 5. Datenerfassungsbogen Kölner Refluxzentrum Seite 1

Brustschmerzen
nein
gelegentlich
oft
ständig

Übelkeit/Erbrechen
nein
gelegentlich
oft
ständig

geblähter Bauch
nein
gelegentlich
oft
ständig

Aufstoßen
nein
gelegentlich
oft
ständig

Völlegefühl
nein
gelegentlich
oft
ständig

Verdauungsstörung
nein
gelegentlich
oft
ständig

Beschaffenheit: normal Verstopfung Durchfall

Weitere Symptome /Beschwerden:

Abbildung 6. Datenerfassungsbogen Kölner Refluxzentrum Seite 2

7.2 GERD-HRQL Fragebogen



Datum der Erstellung des Fragebogens:

Wurde der Fragebogen unter Einnahme von Medikamenten gegen Sodbrennen ausgefüllt? Ja

Nein

A: GERD-HRQL

Bitte prüfen Sie die Zahlenbeurteilung Ihrer GERD-Symptome anhand der nachstehenden Punkteskala. Kreuzen Sie für jede Frage nur ein Kästchen an.

Punkteskala						
0 = keine Symptome	1 = erkennbare, aber nicht störende Symptome	2 = erkennbare und störende Symptome, nicht jeden Tag	3 = täglich störende Symptome	4 = Symptome mit Auswirkung auf die tägliche Aktivität	5 = behindernde Symptome, keine Aktivität möglich	
1. Wie schlimm ist Ihr Sodbrennen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Sodbrennen beim Hinlegen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Sodbrennen beim Aufstehen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Sodbrennen nach den Mahlzeiten?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Verändert das Sodbrennen Ihre Lebensgewohnheiten?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Weckt Sie das Sodbrennen im Schlaf?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Haben Sie Schluckbeschwerden?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Haben Sie Blähungen oder Völlegefühl?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. Haben Sie Schmerzen beim Schlucken?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Wirkt sich die Einnahme von Medikamenten auf Ihr tägliches Leben aus?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Zusammenfassung GERD-HRQL: _____						

©MFK/Viszeralchirurgie_Fragebogen_GERD_09/2017

B: Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem derzeitigen Gesundheitszustand?

zufrieden neutral unzufrieden

Abbildung 7. GERD-HRQL Fragebogen Kölner Refluxzentrum Seite 1

C: GERD-assoziierte Symptome

1. Regurgitation (hochlaufen von Mageninhalt bis in den Mund):

- keine
- leicht (nach Anstrengung und/oder großen Mahlzeiten)
- mässig (bei Positionsänderung / Bücken / Liegen)
- schwer (ständige Regurgitation mit Würgen/Husten)

2. Atemwegsprobleme

- keine
- Asthma
- wiederkehrender Husten
- nächtlicher Husten
- Stimmveränderung
- Lungenentzündung / Bronchitis

3. Fähigkeit aufzustoßen

- Ja Nein

4. Fähigkeit sich zu erbrechen Ja Nein keine Notwendigkeit

5. Stört Sie der Reflux im Schlaf?

- Ja Nein

Wenn ja, ___ Mal pro Woche

6. Wie stört der Reflux im Schlaf?

- Sodbrennen / Schmerzen; Husten; Würgen;
- Essen vor dem Schlafengehen nicht möglich;
- schlafe mit erhöhtem Kopfteil/Kissen; kann meist nicht im Bett schlafen (Sessel) **Nur für**

Follow-Up nach OP:

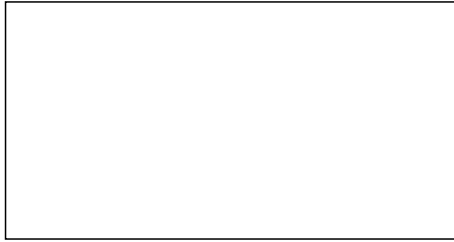
7. Würden Sie sich nach Ihrem jetzigen Wissen noch einmal für die Operation entscheiden? Ja Nein

8. Wie hat sich Ihr allgemeiner Gesundheitszustand nach der Operation bzgl. Reflux verändert?

- Verbessert keine Änderung schlechter

Abbildung 8. GERD-HRQL Fragebogen Kölner Refluxzentrum Seite 2

7.3 GIQLI Fragebogen



Lebensqualitätsbogen – GIQLI

Datum _____

SYMPTOM

1. **Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

2. **Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

3. **Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich bestätigt durch Blähungen oder das Gefühl, zu viel Luft im Bauch zu haben?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

4. **Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

5. **Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

6. **Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder Darmgeräusche?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

7. **Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

8. **Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?**

Die ganze Zeit (4) Meistens (3) Hin und wieder (2) Selten (1) Nie (0)

9. **Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

10. **Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

11. **Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

12. **Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

13. **Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

14. **Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

15. **Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

16. **Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

17. **Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

18. **Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

19. **Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

EMOTION

1. **Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden?**

Sehr schlecht (0) Schlecht (1) Mäßig (2) Gut (3) Sehr gut (4)

2. **Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

3. **Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?**

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

Abbildung 8. GIQLI Fragebogen Kölner Refluxzentrum Seite 1

4. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?

Die ganze Zeit (4) Meistens (3) Hin und wieder (2) Selten (1) Nie (0)

(5) Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

PHYSISCH

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

2. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

3. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche) sind Sie nachts aufgewacht?

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

4. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?

Sehr stark (0) Stark (1) Mäßig (2) Wenig (3) Überhaupt nicht (4)

5. Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?

Sehr stark (0) Stark (1) Mäßig (2) Wenig (3) Überhaupt nicht (4)

6. Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?

Sehr stark (0) Stark (1) Mäßig (2) Wenig (3) Überhaupt nicht (4)

7. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?

Sehr stark (0) Stark (1) Mäßig (2) Wenig (3) Überhaupt nicht (4)

SOZIAL

1. Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z.B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können?

Die ganze Zeit (4) Meistens (3) Hin und wieder (2) Selten (1) Nie (0)

2. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?

Die ganze Zeit (4) Meistens (3) Hin und wieder (2) Selten (1) Nie (0)

3. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?

Die ganze Zeit (0) Meistens (1) Hin und wieder (2) Selten (3) Nie (4)

4. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?

Sehr stark (0) Stark (1) Mäßig (2) Wenig (3) Überhaupt nicht (4)

AUSWERTUNG

Symptom

Emotion

Physisch

Sozial

Gesamt

Abbildung 9. GIQLI Fragebogen Kölner Refluxzentrum Seite 2

