

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Hagen

**Rezidive bei Polyposis nasi nach operativer Therapie
- ätiologische und prognostische Faktoren**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius- Maximilians- Universität Würzburg
vorgelegt von
Julia Heller
aus Würzburg

Würzburg, im Dezember 2007

Referent: Prof. Dr. med. R. Hagen

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2008

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 1
1. Vorüberlegungen	2
1.1. Krankheitsbild der Polyposis nasi	2
1.1.1. Prävalenz und Historie	2
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.3. Symptomatik	4
1.1.4. Diagnostik	4
1.1.5. Therapie	6
1.2. Fragestellung	9
2. Material und Methode	10
2.1. Patientengut	10
2.2. Fragebogen	11
2.3. Statistisches Vorgehen	15
2.3.1. Chi Quadrat Test und Fisher- Test	15
2.3.2. U-Test nach Mann und Whitney	18
3. Ergebnisse	23
3.1. Patientengut und Nachbeobachtungszeitraum	23
3.2. Rezidive	25
3.3. Postoperative Beschwerden	27
3.4. Begleiterkrankungen	29
3.4.1. Allergie	29
3.4.2. Asthma bronchiale	32
3.4.3. Aspirin-Intoleranz	34
3.4.4. Aspirin- Trias	36
3.5. Familiäre Disposition	37
3.6. Postoperative Lokaltherapie mit Kortikosteroiden	38
3.7. Allgemeine Risikofaktoren	39
3.7.1. Rauchen	39
3.7.2. Alkoholkonsum	41
4. Diskussion	43
5. Zusammenfassung	66
6. Signifikanz- Test	69
Literaturverzeichnis	74
Danksagung	85
Lebenslauf	87

Einleitung

Die Polyposis nasi ist seit langem als eigenständige Entität unter den chronischen Erkrankungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen anerkannt. Jedoch bleibt die Ursache dieser polypösen Transformation der Schleimhaut bislang ungeklärt. Obwohl die Erkrankung seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungsarbeit ist und zahlreiche Hypothesen zu Ätiologie und Pathogenese aufgestellt wurden, konnte keine davon endgültig bestätigt werden. In Ermangelung dieses Wissens fehlt derzeit ein kausaler Ansatz zur Therapie der Polyposis nasi. Die aktuelle Methode der Wahl besteht in einer operativen Sanierung der betroffenen Nasenbenhöhlen kombiniert mit einer topischen Glukokortikoid-Prophylaxe. Diese Behandlung ist jedoch rein symptomatisch und kuriert nicht endgültig die zugrunde liegende Pathologie. Ein großes Problem liegt daher in den hohen Rezidivraten der Nasenpolypen nach operativer Therapie.

Bestimmte Erkrankungen zeigen eine hohe Assoziation zur Polyposis nasi und scheinen die Prognose ungünstig zu beeinflussen. So wurden in den letzten Jahren vor allem Untersuchungen zu den Begleiterkrankungen Asthma bronchiale [z.B. 1, 2] und der Aspirin-Intoleranz [z.B. 3, 4, 5] durchgeführt. Asthmatiker und Aspirin-intolerante Patienten wurden dabei im Hinblick auf subjektive postoperative Symptomatik und objektive Parameter, wie Rezidivhäufigkeit und die Anzahl an Operationen pro Patient, mit der Gesamtheit der Polyposis-Patienten verglichen. Einige Arbeiten befassten sich mit Polyposis-Patienten, die zusätzlich unter einer Allergie leiden, mit dem Ziel, Hinweise auf eine mögliche allergische Pathogenese sowie die Auswirkung auf den Krankheitsverlauf der Nasenpolypen zu erlangen [z.B. 3, 8, 9]. Die Daten wurden dabei entweder retrospektiv [z.B. 6, 7] oder anhand einer prospektiv durchgeführten Studie [z.B. 5] erhoben, die Patienten wurden jedoch nach dem Ersteingriff in der Regel maximal über einen Zeitraum von vier Jahren nachbeobachtet.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden Patienten mit Polyposis nasi nach operativem Ersteingriff retrospektiv über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren bezüglich subjektiver Symptomatik und objektivem Krankheitsverlauf nachbeobachtet. In der Auswertung der Daten wurden insbesondere die Begleiterkrankungen Asthma bronchiale, Aspirinintoleranz und Allergie berücksichtigt, um aus dem Vergleich mit

den Ergebnissen des Patientenkollektivs ohne diese Krankheiten Hinweise darauf zu erhalten, ob und in welchem Maße ein Einfluss auf die Polyposis nasi besteht.

1. Vorüberlegungen

1.1. Krankheitsbild der Polyposis nasi

1.1.1. Prävalenz und Historie

Die Polyposis nasi et sinuum, synonym auch als chronische Sinusitis polyposa bezeichnet, imponiert durch glasig-graue Schleimhautprotrusionen in die Nasenhöhle beziehungsweise den Nasenrachenraum [10]. Gestielt oder mit der gesamten Basis aufsitzend entspringen diese gutartigen Schleimhauthyperplasien zumeist von den Siebbeinzellen oder der Kieferhöhle [11].

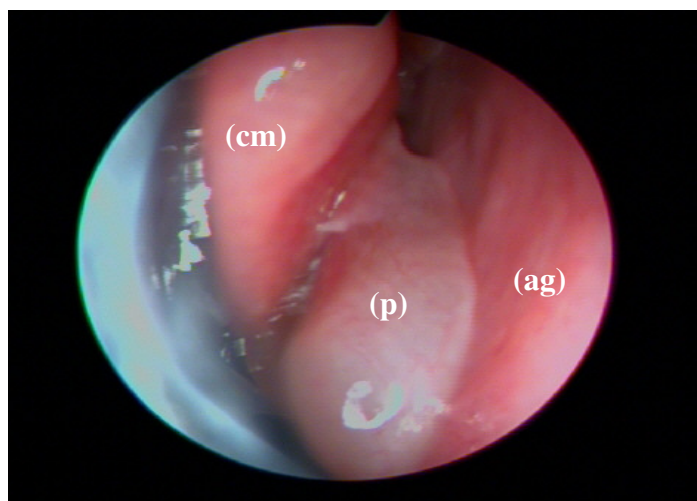


Abb.1: Das endoskopische Bild zeigt einen glasigen, glänzenden Polypen (p) im mittleren Nasengang links zwischen mittlerer Muschel (cm) und Agger nasi (ag) der lateralen Nasenwand

Die Diagnose einer Polyposis nasi wurde in der Bundesrepublik Deutschland innerhalb eines Jahres (7/2000-6/2001) über 220.000mal gestellt [IMS Health Frankfurt, 2001¹ zit. nach 12]. Etwa 1-2% der Bevölkerung sind von dieser Erkrankung betroffen [13, 14]. Asiaten leiden häufiger unter Nasenpolypen als Weiße, am seltensten jedoch Personen schwarzer Hautfarbe [15].

¹ IMS Health (Intercontinental Marketing Services) ist ein Marktforschungsinstitut für die Pharmaindustrie und den Gesundheitsmarkt

Die Polyposis nasi als eigenständige Erkrankung der Nase und ihrer Nebenhöhlen ist seit langem bekannt, bereits der Komponist Joseph Haydn (1732-1809) litt zeitlebens unter Polypen der Nase. Eine Anekdote berichtet von einem seiner Arztbesuche, bei welchem er, zur Entfernung der Polypen, von zwei „baumstarken Kerlen“ festgehalten werden musste [16]. Dies ist in Anbetracht der zu dieser Zeit gängigen, äußerst schmerzhaften Behandlungsmethoden verständlich, wie z.B. dem Ausbrennen oder Ausreißen des Polypen mit einer Zange oder die Unterbindung mit einem Bindfaden, wodurch die Wucherung dann in einem tagelangen Prozess abfaulte.

1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Theorien zur Entstehung der Polyposis nasi aufgestellt, dennoch bleibt die Pathogenese der Nasenpolypen weitgehend unbekannt [12]. Insbesondere die Genese aufgrund einer lokalen Entzündung, bedingt durch verschiedenste Faktoren [17], sowie eine allergische Genese wurden diskutiert [18, 19]. Hierbei scheinen vor allem Bakterien- und Pilz-Antigene eine Rolle zu spielen [19, 20].

Eine genetische Disposition zur Polyposis nasi lässt sich durch die Assoziation mit einzelnen erblichen Erkrankungen, wie der Mukoviszidose oder dem Kartagener-Syndrom, vermuten [17]. In aktuellen Studien konnte der Zusammenhang mit einem bestimmten Gewebetyp des HLA-Systems bestätigt werden [21].

Die Polyposis nasi tritt gehäuft mit dem Asthma bronchiale sowie einer Aspirinintoleranz auf, diese Erkrankungen scheinen sich dabei negativ auf die postoperative Ausheilung und die Prognose der Patienten auszuwirken. Eine exakte Darstellung einzelner Theorien folgt in der Diskussion.

Das Wissen um Details der formalen und kausalen Pathogenese der Polyposis nasi ist anhand zahlreicher Studien und Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten stark angewachsen, eine verbindliche Wertung kann jedoch noch nicht vorgenommen werden. Dies vor allem aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Formen der Polyposis existieren, die vermutlich einer differenten Genese entsprechen [17].

Vermutlich ist die Polyposis nasi multifaktoriell bedingt. Neben einer genetischen Disposition spielt vor allem ein chronischer Reizzustand der Nasenschleimhaut, sei er infektiöser oder allergischer Art, eine Rolle in der Pathogenese [22].

1.1.3. Symptomatik

Das klinische Bild der Polyposis nasi ist für den Patienten mit störenden bis hin zu quälenden Symptomen verbunden, welche die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen [12]. Die Verlegung der Nasenhöhle durch die Polypen führt zu einer behinderten Nasenatmung, die Verlegung der Riechspalte kann zu einer Beeinträchtigung des Riechvermögens führen [22]. Solche Hyp- oder Anosmien finden sich nach DELANK et al [23] präoperativ bei 76% der Patienten. Die verminderte nasale Ventilation und Drainage begünstigt rezidivierende Entzündungen der Nasennebenhöhlen. Dabei klagen die Patienten häufig über Kopfschmerzen [24]. Ein verstärkter Sekretfluss in Nase und Rachen führt zu näselnder Sprache und dem Zwang sich zu Räuspern, gelegentlich zum Schnarchen [22]. Da die Nase bei verminderter Ventilation ihre Funktion zur Befeuchtung, Reinigung und Erwärmung der Atemluft nicht mehr erfüllen kann, ist eine Ausbreitung von Entzündungen in die tieferen Atemwege mit bronchitischen Symptomen, im Sinne eines sinubronchialen Syndroms², keine Seltenheit [22]. Durch kompensatorisch verstärkte Mundatmung kann sich auch eine Pharyngitis ausbilden. Da eine ausreichende Belüftung des Mittelohrs über die Tuba auditiva³ fehlt, gehen Nasenpolypen gelegentlich mit einem Mittelohrerguss oder einer -entzündung mit konsekutiver Minderung des Hörvermögens einher [11]. Einige Patienten klagen zudem über Niesattacken.

Bei extremer Ausprägung der Polyposis nasi ist durch eine Auftreibung des knöchernen Nasenskeletts die Ausbildung einer sogenannten Breitretnase möglich [25]. Dieses Stadium der Nasenpolypen wird jedoch heute nur noch selten gesehen.

1.1.4. Diagnostik

An erster Stelle der Diagnostik bei Polyposis nasi steht die ausführliche Anamnese. Hierbei sollte im Speziellen nach einer Allergiesymptomatik, einer Aspirin-Unverträglichkeit sowie asthmatischen Beschwerden gefragt werden.

Im Rahmen der HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung erfolgt zunächst die vordere Rhinoskopie (Rhinoscopia anterior) zur Inspektion von unterem und mittlerem

² Sinubronchiales Syndrom: chronische Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung) als Ursache für eine Bronchitis [28].

³ Die Tuba auditiva, auch Ohrtrumpete genannt, verbindet das Mittelohr mit dem Nasenrachenraum und sorgt für einen Druckausgleich [29].

Nasengang. Große Polypen imponieren dabei als glatte Gebilde mit glasiger Oberfläche [10].

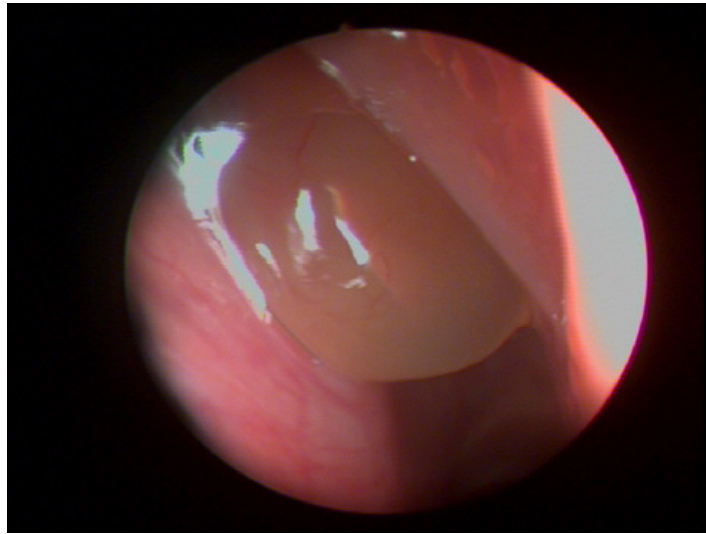


Abb.2: Typischer Aspekt eines Nasenpolypen: honigfarben mit glatter, glasig glänzender Oberfläche und sichtbarer Gefäßzeichnung

Kleinere Hyperplasien können endoskopisch diagnostiziert werden. Hierzu stehen dem Untersucher verschiedenste starre Winkeloptiken, z.B. 0°, 30°, 120°, sowie flexible Fiberendoskope zur Verfügung. Vor allem zur Beurteilung der ostiomeatalen Einheit⁴ ist die Endoskopie von Nutzen, da diese in der Rhinoscopia anterior nur eingeschränkt zu beurteilen ist [26].

Im nächsten Schritt erfolgt die hintere Rhinoskopie, oder Rhinoscopia posterior, zur Darstellung der hinteren Nasenabschnitte und des Epipharynx (Nasenrachenraum).

In der weiteren Diagnostik wird häufig eine Allergietestung, z.B. durch einen Prick-Test⁵, sowie eine Rhinomanometrie, zur quantitativen Beurteilung der Nasenatmung durchgeführt.

Präoperativ sollte eine Computertomographie in koronarer oder axialer Schichtung erfolgen, um anatomische Varianten zu erkennen. Anhand der wandständigen Verschattungen lassen sich die betroffenen Nasennebenhöhlen erkennen [27].

⁴ Die ostiomeatale Einheit kennzeichnet den Bereich der lateralen Nasenwand, in den die Ausführungsgänge der Nasennebenhöhlen, mit Ausnahme der Keilbeinhöhle, münden [26].

⁵ Der Prick-Test untersucht auf eine IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp (Typ 1). Mit einer Lanzette wird der Unterarm angeritzt, nachdem ein Tropfen Testlösung aufgebracht wurde. Bildet sich innerhalb von 15 Minuten eine Quaddel, ist der Test positiv [11].

1.1.5. Therapie

Therapeutisch kann zunächst eine symptomatische Behandlung der Nasenpolypen mit **konservativen Maßnahmen** versucht werden. Diese beinhaltet die Verabreichung von kortikoidhaltigem Nasenspray sowie gegebenenfalls eine systemische Kortikoidgabe [26]. Selbst bei „massiven Ausdehnungen“ wurde „durch gezielte topische Kortikoidapplikation“ von „erstaunliche[n] Rückbildung[e[n]“ oder gar „komplette[n] Remission[en]“ berichtet [31, 26].

Da die Ausbildung von Nasenpolypen häufig auf eine entzündliche Genese in den Nasennebenhöhlen zurückzuführen ist, bieten Kortikosteroide⁶ einen guten Ansatz. Besonders bei den Polypen, die mit einer hohen Eosinophilie einhergehen und schwere Entzündungsreaktionen zeigen, wird nach BACHERT et al. von einer besonders eindrucksvollen Wirkung der Kortikosteroide berichtet [12]. Die Eosinophilie werde daher oft als Indikator für diese Medikamente herangezogen. In Studien konnte belegt werden, dass Kortikosteroide die Apoptose, den programmierten Zelltod, der eosinophilen Entzündungszellen vorantreiben und somit ein Fortschreiten der Entzündung verhindern können [32, 33]. Da eine Penetration der Kortikosteroide in die Nasennebenhöhlen noch nicht nachgewiesen werden konnte, wird der therapeutische Effekt durch Wirkung im Bereich der ostiomeatalen Einheit erklärt [32, 34].

LEITHÄUSER hält eine Lokalthherapie mit Kortikoiden besonders bei den „undurchsichtige[n]“, „gefäßreiche[n] Polyp[en]“ für erfolgversprechend. Beim „gelbliche[n], fast durchsichtige[n]“ Typ scheine sie weniger effektiv zu sein [31].

Unter einer kombinierten, systemischen und topischen, Steroid- Therapie berichten RASP et al. und BENITEZ et al. in ihren Studien von einer Verkleinerung der Polypen sowie einer Besserung des Beschwerdebildes, ein chirurgischer Eingriff ließ sich über den beobachteten Zeitraum in etwa 80% der Fälle hinauszögern [35, 36]. Vor allem bei Patienten mit ungünstiger Prognose, z.B. mit Aspirinintoleranz oder Asthma bronchiale, könnten orale Kortikoide in Erwägung gezogen werden [13].

⁶ Glukokortikoide besitzen eine antiphlogistische, antiproliferative, immunsuppressive und antiallergische Wirkung. Über die vermehrte Synthese eines Hemmproteins (Lipocortin) der Phospholipase A2 wird die Freisetzung von Arachidonsäure blockiert. Da diese als Ausgangssubstanz für Prostaglandine und Leukotriene dient, wird deren Konzentration vermindert, was die antiphlogistische Wirkung erklärt [30].

Versagt die medikamentöse Therapie ist ein **operatives Vorgehen** indiziert [88]. Dies ist in den meisten Fällen notwendig, aktuell gilt die endonasale Chirurgie der Nasennebenhöhlen als Verfahren der Wahl [12, 11]. Die Polypektomie, als alleinige Abtragung des Nasenpolypen aus der Nasenhöhle, wurde weitgehend wieder verlassen, da sich die Schleimhauthyperplasien schnell nachbilden. Die Sanierung der zugehörigen Nasennebenhöhlen, als dem Ursprungsort der Polyposis, ist notwendig [26]. Durch die Entwicklung endoskopischer Operationsverfahren traten klassische Methoden, wie der transorale Zugang nach Caldwell-Luc, in den Hintergrund [37].

Der Einsatz optischer Systeme, wie Hopkins-Endoskop oder Mikroskop, ermöglicht heute ein schonenderes Vorgehen mit Berücksichtigung anatomischer Grenzstrukturen und der funktionellen Schleimhautphysiologie [38, 39]. Das Konzept der auch als „minimal- invasiv“ bezeichneten, endonasalen Chirurgie besteht in der Abtragung der pathologisch veränderten Schleimhaut unter Erhalt aller nicht erkrankten Areale [38]. Durch eine verbesserte Belüftung der Nase und der Nasennebenhöhlen, wird die Wiederherstellung der mukoziliären Clearance angestrebt. Gravierende Komplikationen bei endonasalen Eingriffen werden in der Literatur mit weniger als 0,5% angegeben [38].

Jeder entfernte Polyp sollte histologisch auf seine Dignität untersucht werden, es findet sich jedoch in weniger als 2% eine Epitheldysplasie oder ein Carcinoma in situ [15].

Obwohl die endonasale Chirurgie keinen kausalen Ansatz bietet, wird von ROSENSTIEL et al. ein Ausheilungserfolg in über 50% der Fälle beschrieben; WEBER et al. können in 90% von einem subjektiven Profit des Patienten berichten [41, 42]. Eine vollständige Normalisierung der Lebensqualität durch eine chirurgische Behandlung sollte jedoch, nach HOSEMANN, nicht erwartet werden, da Nasenpolypen in über 30% der Fälle rezidivieren [13].

Daher sollte bereits vor der Operation und in jedem Fall postoperativ eine **Rezidivprophylaxe** mit topisch, gegebenenfalls auch systemisch, verabreichten Kortikoiden erfolgen [31, 22]. HOSEMANN favorisiert die Verwendung von Kortikoid-Nasensprays über einen postoperativen Zeitraum von mindestens 3 Monaten, BACHERT et al. über 6 bis 12 Monate [13, 12]. Nach dem Schema von GREVERS et al. wird bereits zwei Wochen vor der Operation eine Kombination von topischem und systemischem Kortikoid verabreicht, wobei das systemische Steroid bis

etwa 1 Woche postoperativ gegeben wird, die Lokaltherapie erfolgt über einen längeren Zeitraum [22].

In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch die Lokaltherapie mit Kortikosteroiden die Rezidivrate verbessert beziehungsweise der Zeitpunkt des Rezidivs hinausgezögert werden konnte [43, 44]. Jedoch überschreiten diese Untersuchungen einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr nicht. Auch die postoperative Wundheilung scheint sich durch Kortikosteroide günstig beeinflussen zu lassen [12].

Die ausreichende Therapie bestimmter **Begleiterkrankungen** spielt eine große Rolle für die Prognose der Polyposis nasi. Leidet ein Polypen-Patient unter einer Allergie, so sollte, falls eine Allergenkarenz nicht möglich ist, eine medikamentöse Behandlung durch Antihistaminika erfolgen. Bei bekanntem Allergen ist eine Hyposensibilisierung⁷ sinnvoll [11, 22].

Bei einer Intoleranz gegenüber Aspirin kann eine adaptive Desaktivierung durch Gabe kontinuierlich ansteigender Dosen ASS durchgeführt werden [4]. Eine detaillierte Beschreibung dieses Verfahrens folgt in der Diskussion.

Besonders Infekte und akute Entzündungen der Nasennebenhöhlen sollten ausreichend therapiert werden, gegebenenfalls ist eine Antibiotikagabe angezeigt [22]. In einer placebokontrollierten Studie erbrachte jedoch eine routinemäßige, postoperative Anwendung von Antibiotika keine subjektiven oder objektiven Verbesserungen [13].

Einen aktuellen Forschungsansatz für künftige Behandlungsmodalitäten bietet die Hemmung spezifischer Komponenten der Entzündungsreaktion, zum Beispiel anhand eines gegen das Zytokin⁸ IL-5 gerichteten Antikörpers [13].

⁷ Bei der Hyposensibilisierung (Immuntherapie) wird das Allergen, auf das der Körper allergisch reagiert, über einen längeren Zeitraum immer wieder in kleiner Dosis subkutan appliziert, um eine Toleranz zu erzielen [26].

⁸ Zytokine sind von vielen Zellarten sezernierte Proteine, die das Verhalten oder die Eigenschaften anderer Zellen ändern [29].

1.2. Fragestellung

Die hohen Rezidivraten der Nasenpolypen nach operativer Therapie gestalten die Einschätzungen zur Prognose dieser Erkrankung problematisch. Bislang bleiben Ursache und Mechanismus der Polypenentstehung weitgehend unbekannt, klinisch bestehen jedoch Assoziationen zum Asthma bronchiale, der Aspirinintoleranz und möglicherweise zur Allergie. Um Hinweise zu erhalten, inwieweit diese Erkrankungen die Entstehung, den Krankheitsverlauf und die Prognose der Nasenpolypen beeinflussen, wurde diese retrospektive Arbeit durchgeführt.

Ein Patientengut von 54 Personen, die sich in den Jahren 1991 bis 1993 einer endonasalen Nasennebenhöhlen-Operation unterzogen, wird anhand der Krankenblätter und eines speziellen Fragebogens über den Zeitraum von mindestens zehn Jahren nach dem Ersteingriff untersucht und Daten zur Geschlechter- und Altersverteilung, zum subjektiven postoperativen Befinden sowie zum objektiven Krankheitsverlauf erhoben. Von besonderer Relevanz sind dabei die mit der Polyposis nasi assoziierten Begleiterkrankungen Asthma bronchiale, Analgetika-Intoleranz und Allergie sowie allgemeine Risikofaktoren, wie Nikotin- und Alkoholkonsum. Entsprechend dieser Merkmale wurden Subgruppen im Patientengut gebildet, die bezüglich des Beschwerdebildes nach operativer Therapie, der Rezidivrate und der Gesamtzahl der Operationen pro Patient analysiert wurden und deren Ergebnisse mit denen im gesamten Patientengut verglichen wurden. Ziel dieser Arbeit ist es, Hinweise darauf zu erhalten, ob und in welchem Maße diese Begleiterkrankungen und Risikofaktoren das Beschwerdebild, den Krankheitsverlauf und die Rezidivbildung bei Nasenpolypen beeinflussen.

2. Material und Methode

2.1. Patientengut

In einem ersten Schritt wurden zunächst alle Patienten zusammengefasst, die sich in den Jahren 1991 bis einschließlich 1993 in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Bayerischen Julius Maximilians Universität Würzburg aufgrund einer Polyposis nasi erstmalig einer Operation der Nasennebenhöhlen unterzogen.

Anhand der Operationsbücher der Jahre 1991, 1992 und 1993 fanden sich 568 Personen, die in diesem Zeitraum über einen endonasalen Zugang an den Siebbeinzellen (Sinus ethmoidales), der Kieferhöhle (Sinus maxillaris), der Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis) oder an allen diesen Nasennebenhöhlen, entsprechend eines Pansinus-Eingriffes, operiert worden waren.

Fünf Einschlusskriterien und drei Ausschlusskriterien wurden festgelegt (siehe Tabelle 1), um ausschließlich Patienten mit der Erstdiagnose einer Polyposis nasi zu erfassen, die zuvor keinerlei chirurgische Behandlung im Bereich der Nase und -nebenhöhlen erfahren hatten. Personen, welche unter der angeborenen Stoffwechselkrankheit Mukoviszidose leiden, wurden ausgenommen.

Mithilfe der Patientenakten aus dem Archiv der HNO Universitätsklinik Würzburg wurden nun die Patienten selektiert, die diesen Kriterien entsprachen, es ergab sich ein Patientengut von 105 Personen.

Einschlusskriterien:
1.) Aufnahmebogen: HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung: Polypen in der Nase
2.) Aufnahmebogen: Diagnose: Polyposis nasi
3.) Operationsbericht: „es zeigt sich eine polypöse Schleimhaut der Nasennebenhöhlen“
4.) Pathologie- Befund: „polypöse Sinusitis mit deutlicher“ oder „starker Eosinophilie“
5.) Entlassungsbrief: Diagnose: Polyposis nasi
Ausschlusskriterien:
1.) Aufnahmebogen: Anamnese: Mukoviszidose
2.) Aufnahmebogen: Anamnese: Status nach Polypektomie
3.) Aufnahmebogen: Anamnese: Status nach Voroperation der Nasennebenhöhlen

Tab.1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Patientenauswahl

2.2. Fragebogen

Da die Krankenakten unzureichend waren, um valide Daten über die postoperativen Beschwerden, die Rezidivrate und die eventuellen Rezidiv-Operationen zum Zeitpunkt von zehn Jahren nach dem Ersteingriff sammeln zu können, wurde ein spezieller Fragebogen erstellt. Dieser enthält bei einer Länge von vier DIN A4 Seiten zum einen geschlossene Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, die vom Patient angekreuzt werden mussten, zum anderen auch einige offene, leicht verständlich formulierte Fragen. Hier war dem Patienten zur Beantwortung eine Leerzeile vorgegeben. Im Oktober 2004, nach einem Zeitraum von mindestens 10 Jahren nach dem Ersteingriff, wurde folgender Fragebogen an die 105 Patienten verschickt:

* * * * *

JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
HALS-, NASEN- UND OHRENKRANKE
DIREKTOR: Univ. PROF. DR. MED. J. HELMS

Univ.-Hals-Nasen-Ohrenklinik · Kopfklinik · D-97080 Würzburg

Frau
M. Mustermann
Musterstr. 2
22222 Musterstadt



D-97080 WÜRZBURG
KOPFKLINIK
JOSEF-SCHNEIDER-STR. 11

Tel. Zentrale: (09 31) 201 1
Tel. Poliklinik: (09 31) 201 2346
FAX: (09 31) 201 2248

Anmeldung in der Poliklinik
Mo. - Fr.: 8.00 - 10.00 Uhr
Dienstag: Schülersprechstunde
ab 14.00 Uhr

Mittwoch: 8.00 - 10.00 Uhr
Tumorsprechstunde

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben sich wegen Polypen der Nase im Zeitraum zwischen 1990 und 1993 in der Hals-, Nasen- und Ohren-Klinik Würzburg einer Operation unterzogen. Die HNO- Klinik führt diesbezüglich eine Nachuntersuchung durch, um einen genaueren Aufschluss über die Erkrankung zu erhalten. Wir möchten Sie aus diesem Grund höflichst bitten, den folgenden Fragebogen auszufüllen und im vorfrankierten Rückumschlag an uns zurückzusenden.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Frau cand. med. Julia Heller unter der Nummer [REDACTED]

In der Hoffnung auf Ihre Unterstützung und mit herzlichem Dank im voraus verbleiben wir

Priv. - Doz. Dr. med. F. Hoppe

Dr. med. A. Schmidt

cand. med. J. Heller

.....

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an:

1. Wurden Sie **nach Ihrer Behandlung** in der Univ. HNO-Klinik Würzburg **nochmals** wegen Polypen der Nase **behandelt**?

Ja
Nein

2. Wurden Sie an Polypen der Nase **nochmals operiert**?

Ja
Nein

(Falls **Ja**, weiter mit **Frage 2a**, **ansonsten** weiter mit **Frage 3**;))

2a. Wann nach der Behandlung in der Univ. HNO-Klinik Würzburg wurden Sie **erneut** operiert?

½ Jahr 1 Jahr 2 Jahre 3 Jahre 4 Jahre und länger

3. Wie **oft** wurden Sie **insgesamt operiert**?

1mal 2mal 3mal und mehr

4. Verwendeten Sie **nach der Behandlung** in der HNO-Klinik:

- Cortisonhaltiges Nasenspray

Ja
Nein

- Salzpülungen

Ja
Nein

5. Verwenden Sie **im Moment** noch:

- Cortisonhaltiges Nasenspray

Ja
Nein

- Salzpülungen

Ja
Nein

6. Hatten Sie **nach der Behandlung** in der HNO- Klinik noch folgende Probleme:

- Niesattacke

Ja
Nein

- Nasenlaufen

Ja
Nein

- Räusperzwang

Ja
Nein

- | | |
|---|------|
| - Behinderte Nasenatmung | Ja |
| | Nein |
|
 | |
| - Riechstörungen | Ja |
| | Nein |
|
 | |
| - Kopfdruck oder –schmerz | Ja |
| | Nein |
|
 | |
| - Näseln beim Sprechen, wie bei Schnupfen | Ja |
| | Nein |
|
 | |
| - Schmerzhaftes Entzündungen der Nasennebenhöhlen | Ja |
| | Nein |

7. Wann nach der Behandlung in der HNO- Klinik traten diese Beschwerden auf ?

½ Jahr 1 Jahr 2 Jahre 3 Jahre 4 Jahre und länger

- | | |
|---|------|
| 8. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein ? | Ja |
| | Nein |

(Falls **Ja** weiter mit **Frage 8a und 8b**, ansonsten weiter mit **Frage 9**;))

8a. Welche Medikamente nehmen Sie ein ?

(bitte eintragen) _____

8b. Wegen welcher Erkrankungen nehmen Sie diese Medikamente ?

(bitte eintragen) _____

- | | |
|-------------------------|------|
| 9. Rauchen Sie ? | Ja |
| | Nein |

(Falls **Ja** bitte weiter mit **Frage 9a und 9b**, ansonsten weiter mit **Frage 10**;))

9a. Wie lange rauchen Sie schon ?

(bitte eintragen) _____

9b. Wieviel rauchen Sie etwa **am Tag**?

(bitte eintragen) _____

- | | |
|----------------------------------|------|
| 10. Trinken Sie Alkohol ? | Ja |
| | Nein |

(Falls **Ja** bitte weiter mit **Frage 10a**, **ansonsten** weiter mit **Frage 11**;))

10a. Wie viel trinken Sie durchschnittlich pro Tag ?

(bitte eintragen) _____

11. Haben Sie Allergien, wie z.B. Hausstaub, Tierhaare, Nahrungsmittel, Medikamente?

Ja

Nein

Falls **Ja**, geben Sie bitte an, **welche Allergien**:

12. Haben Sie Heuschnupfen ?

Ja

Nein

13. Haben Sie Asthma ?

Ja

Nein

(Falls **Ja** bitte weiter mit **Frage 13a**, **ansonsten** weiter mit **Frage 14**;))

14. Vertragen Sie Aspirin ?

Ja

Nein

15. Traten in Ihrer Familie sonst noch Polypen der Nase auf ?

Ja

Nein

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen im vorfrankierten Rückumschlag an die HNO- Klinik zurück.

Die von Ihnen angegebenen Daten werden ausschließlich für medizinische Zwecke herangezogen und nicht an Dritte weitergegeben.

Die Bestimmungen des Datenschutzes von Bund und Ländern und die sonstigen Vorschriften zur Geheimhaltung werden beachtet.

Wir danken Ihnen vielmals für Ihre Mithilfe!

Ihr Team der HNO-Klinik Würzburg

* * * * *

Abb.3: Fragebogen

Von 54 Patienten wurde der ausgefüllte Fragebogen an die Würzburger HNO-Universitätsklinik zurückgeschickt. Darunter befanden sich 12 Frauen und 42 Männer. Das Geschlechterverhältnis beträgt somit 1 : 3,5.

2.3 Statistisches Vorgehen

Mit dem Programm „Microsoft Excel“ wurden die Daten der 54 zurückerhaltenen Fragebogen entsprechend einer zuvor erstellten Variablenliste in Zahlen- und Buchstabencodierungen übertragen. Sämtliche Daten wurden nach den Bestimmungen des Datenschutzes von Bund und Ländern anonymisiert.

Aus der Tabelle, die alle relevanten Fakten zum Patientengut beinhaltet, konnten dann bezüglich der einzelnen Fragestellungen spezifische Tabellarien zur Übersicht erstellt werden. Zur optischen Verdeutlichung wurden mit dem Grafik-Unterprogramm von „Microsoft Excel“ die graphischen Abbildungen erstellt. Die statistischen Berechnungen für den Chi-Quadrat-Test, den Fisher Test und den U-Test nach Mann und Whitney erfolgten mithilfe des Programmes SPSS (Statistical Program for Social Scientists).

2.3.1 Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test

Mit dem Chi-Quadrat-Test kann die Abhängigkeit verschiedener Merkmale C, D, E,... von den beiden Gruppen A und B geprüft werden. Das Vorgehen wird im folgenden für den Fall, dass es die Merkmalsausprägungen C und nC (= nicht C) gibt, genauer erläutert.

1.) Zunächst wird eine Vierfeldertafel erstellt, in diese wird die Anzahl an Patienten aus Gruppe A bzw. B, welche das Merkmal C besitzen oder nicht besitzen (nC), eingetragen. So entspricht dann z.B. n_{11} der Anzahl an Patienten aus der Gruppe A, für die auch das Merkmal C zutrifft. Am Zeilen- bzw. Spaltenende, im Feld mit der Aufschrift „Summenwerte“, wird jeweils die Summe aus den Patienten dieser Zeile bzw. Spalte berechnet und vermerkt. Das letzte Feld rechts unten beinhaltet die Anzahl N der gesamten Patienten aus dieser Tabelle, errechnet aus den beiden Summen der „Summenwerte-Spalte“, bzw. „-Zeile“. Veranschaulicht wird dies in Tabelle 2.

	A	B	Summenwerte
C	n11	n12	n11+n12
nC	n21	n22	n21+n22
Summenwerte	n11+n21	n12+n22	N= n11+n21+n12+n22

Tab. 2: Tatsächliche Häufigkeitsverteilung

2.) Im nächsten Schritt wird die Nullhypothese H_0 aufgestellt. Diese lautet allgemein: „Das Vorliegen des Merkmals C oder nC ist von der Zugehörigkeit zu Gruppe A oder B unabhängig.“

Unter der Annahme von H_0 kann nun eine Tabelle mit der theoretischen Verteilung der Patienten auf die Gruppen A oder B, bzw. C oder nC erstellt werden. Denn jetzt gilt:

$$p(A \wedge C) = p(A) \cdot p(C),$$

$$\text{das heißt } p(A) \cdot p(C) = \frac{(n11+n21)}{N} \cdot \frac{(n11+n12)}{N}$$

Die berechnete absolute Häufigkeit eines Patienten aus Gruppe A mit dem Merkmal C wäre dann:

$$m11 = p(A \wedge C) \cdot N = \frac{(n11+n21) \cdot (n11+n12)}{N}$$

Nun wird Tabelle 3, welche die theoretische Verteilung unter der Annahme der Unabhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und Merkmalsbesitz wiedergibt, erstellt:

	A	B
C	m11	m12
nC	m21	m22

Tab.3: Theoretische Häufigkeitsverteilung

3.) Die Anzahl der sogenannten Freiheitsgrade f ergibt sich aus dem Produkt der Anzahl der Zeilen minus eins und der Anzahl der Spalten minus eins.

$$f = (z-1) \cdot (s-1)$$

Für die hier vorliegende Vierfeldertafel gilt also:

$$f = (2-1) \cdot (2-1) = 1$$

Der Freiheitsgrad in diesem Fall ist gleich 1.

4.) Für den Fall, dass man H_0 ablehnt, man also behauptet, dass eine Abhängigkeit zwischen Gruppenzugehörigkeit und Merkmalsausbildung besteht, obwohl H_0 in Wirklichkeit zutrifft, wird die Irrtumswahrscheinlichkeit α auf 5% festgelegt.

Aus dem Tabellenwerk (siehe Tab.4) wird nun anhand von $\alpha = 5\%$ und $f = 1$ der Wert 3,84 abgelesen. Ist $\chi^2 < 3,84$, kann H_0 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht abgelehnt werden.

f / α	0.050
1	3,84
2	5,99
3	7,81
4	9,49

Tab.4: Tabellenwerk für f und α

5.) χ^2 berechnet sich aus den Werten, die in den Tabellen 1 und 2 stehen, auf folgende Weise:

$$\chi^2 = \frac{(m_{11}-n_{11})^2}{m_{11}} + \frac{(m_{12}-n_{12})^2}{m_{12}} + \frac{(m_{21}-n_{21})^2}{m_{21}} + \frac{(m_{22}-n_{22})^2}{m_{22}}$$

Ist nun $\chi^2 > 3,84$, dann kann man von einer Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit A oder B von der Merkmalsausbildung C oder nC mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ausgehen. Der Test wäre dann signifikant auf dem Niveau 5%.

In **dieser Arbeit** werden die Werte von χ^2 mit dem Statistikprogramm SPSS errechnet. Das Programm gibt den Wert für χ^2 aus und dieser wird dann mit dem Tabellenwert für den entsprechenden Freiheitsgrad und $\alpha = 5\%$ verglichen. Das weitere Vorgehen entspricht dem unter 5.) Ausgeführten.

Treten in mindestens einem Feld der Vierfeldertafel sehr kleine absolute Häufigkeiten von kleiner 5 auf, so wird anstelle des Chi-Quadrat-Test der **Fisher-Test** verwendet.

Dieser ist eine Sonderform des Chi-Quadrat-Tests und trifft ebenso wie dieser eine statistische Aussage darüber, ob ein Zusammenhang zwischen der

Gruppenzugehörigkeit zweier Gruppen (A und B) und zweier Merkmalsausprägungen (C und nC) besteht.

Mithilfe des Statistikprogramms SPSS wird die Wahrscheinlichkeit p für das Auftreten der in der Vierfeldertafel vorliegenden Häufigkeiten berechnet. Liegt p unter 5%, so kann die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% abgelehnt werden, die Merkmalsausprägung C und nC sind dann signifikant abhängig von der Gruppenzugehörigkeit zu A oder B.

2.3.2 U-Test nach Mann und Whitney

Der U-Test nach Mann und Whitney ist ein Homogenitätstest. Er überprüft die Übereinstimmung zweier Verteilungen, z.B. die Werteverteilung in zwei Gruppen A und B, beziehungsweise ob die beiden Gruppen zu derselben Grundgesamtheit gehören.

Betrachtet werden die Stichprobe A mit $n(A)$ Werten und die Stichprobe B mit $n(B)$ Werten.

A: $a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, \dots$ A enthält $n(A)$ Werte

B: $b_1, b_2, b_3, b_4, \dots$ B enthält $n(B)$ Werte

1.) Die Nullhypothese sagt, dass die Werte beider Gruppen A und B zur selben Grundgesamtheit gehören, also dass kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen A und B besteht.

2.) Zunächst wird eine gemeinsame Tabelle der Werte aus A und B erstellt und die Werte werden der Größe nach geordnet, begonnen wird mit dem kleinsten Wert. Daneben wird nun, getrennt nach den Gruppen A und B, jedem Wert eine Rangzahl zugeteilt. Ist z.B. der Wert mit der kleinsten Größe in Gruppe A enthalten, so wird Gruppe A für diesen Wert die Rangzahl 1 zugeteilt.

Werte	Rangzahl Gruppe A	Rangzahl Gruppe B
a3	1	
a2	2	
b4		3
a1	4	
b2		5
b1		6
a6	7	
a4	8	
b3		9
a5	10	

Tab.5: Rangzahlen der Gruppe A und B

Finden sich in Gruppe A und B zwei gleich große Werte, so erhalten diese beiden Werte als Rangzahl den Mittelwert der beiden folgenden Werte. Sind z.B. b2 und a5 gleiche Werte und die nächsten Rangzahlen wären 7 und 8, so erhielten b2 und a5 den Rang 7,5.

3.) Nun werden für beide Gruppen, A und B, die Rangsummen $R(A)$ und $R(B)$ gebildet, also die Summe aus den Rangzahlen dieser Gruppe.

4.) Im nächsten Schritt werden die Prüfwerte, die sogenannten U-Werte, berechnet. Hier gilt die Formel:

$$U(A) = n(A) \cdot n(B) + \frac{n(A) \cdot (n(A)+1)}{2} - R(A)$$

Entsprechend wird $U(B)$ berechnet:

$$U(B) = n(B) \cdot n(A) + \frac{n(B) \cdot (n(B)+1)}{2} - R(B)$$

$U(\min)$ entspricht dann dem kleineren der beiden Werte $U(A)$ oder $U(B)$.

5.) Für die Fehlerwahrscheinlichkeit $p = 5\%$ kann anhand der Tabelle 8 die Prüfgröße $U(\text{krit})$ mithilfe der Werteanzahl $n(A)$ und $n(B)$ bestimmt werden.

n(A) /n(B)	1	2	3	4	5	6	7	8
1								
2								
3								
4				0				
5			0	1	2			
6			1	2	3	5		
7			1	3	5	6	8	
8		0	2	4	6	8	10	13
9		0	2	4	7	10	12	15
10		0	3	5	8	11	14	17

Tab.6: Tabellenwerk für U(krit)

6.) Die Nullhypothese, dass die beiden Werteverteilungen von A und B zur selben Grundgesamtheit gehören, ist bestätigt, wenn $U(\min) < U(\text{krit})$.

Ist nun $U(\min) > U(\text{krit})$ kann die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau von 5% abgelehnt werden, die Werteverteilungen von A und B sind also signifikant unterschiedlich.

Erneut werden die vorangegangenen allgemeinen Erläuterungen anhand eines **Beispiels** verdeutlicht:

Es soll untersucht werden, ob sich die Altersverteilungen bei einer Gruppe von fünf Frauen und einer Gruppe von neun Männern bei der ersten Operation unterscheiden.

Alter bei Operation bei den Frauen: 32, 38, 40, 45, 51 n(A) = 5

Alter bei Operation bei den Männern: 25, 26, 30, 38, 40, 40, 45, 50, 54 n(B) = 9

1.) Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen und den Männern bezüglich des Alters bei der ersten Operation.

2.) Nun wird eine Tabelle erstellt, in der das Alter der Patienten bei der ersten Operation der Größe nach geordnet wird, begonnen wird in diesem Fall also mit 25. Dann werden bei den Frauen und Männern die Rangzahlen verteilt.

Man erhält Tabelle 9:

Alter	Rangzahl Frauen	Rangzahl Männer
25		1
26		2
30		3
32	4	
38		5,5
38	5,5	
40		8
40		8
40	8	
45	10,5	
45		10,5
50		12
51	13	
54		14

Tab.7: Rangzahlen der Gruppe A und B im Beispiel

3.) Als Summe aus den Rangzahlen der Frauen ergibt sich $R(A) = 41$, als Rangsumme der Männer ergibt sich $R(B) = 64$.

4.) Nun werden die U-Werte der beiden Gruppen berechnet:

$$U(A) = 5 \cdot 9 + \frac{5 \cdot 6}{2} - 41 = 19$$

$$U(B) = 9 \cdot 5 + \frac{9 \cdot 10}{2} - 64 = 26$$

$U(\min)$ entspricht dem kleineren der beiden Werte, also ist $U(\min) = 19$.

5.) Aus dem Tabellenwerk erhält man für $n(A) = 5$ und $n(B) = 9$ den Wert für $U(\text{krit}) = 7$.

6.) Da $U(\min) = 19 > U(\text{krit}) = 7$ ist, gilt: Die Nullhypothese kann auf dem Signifikanzniveau von 5% abgelehnt werden.

Da sich für die Alterswerte der Frauen ein Mittelwert von 41,2 Jahren ergibt und für die Männer ein Mittelwert von 38,7 Jahren, gilt:

Die Frauen waren bei der ersten Operation signifikant älter als die Männer.

In der **vorliegenden Arbeit** wurden auch die Berechnungen des U-Tests mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Das Programm gibt den Wert für die Irrtumswahrscheinlichkeit p für den Fall an, dass man die Nullhypothese ablehnt. Da in dieser Arbeit ein Signifikanzniveau von 5% vorausgesetzt wird, kann die Nullhypothese nur abgelehnt werden, also ein Unterschied in der Altersverteilung als signifikant angenommen werden, wenn SPSS für p einen Wert berechnet, der kleiner oder gleich 5% ist.

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut und Nachbeobachtungszeitraum

Das Patientengut umfasst 54 Personen, die sich in den Jahren 1991, 1992 und 1993 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg wegen einer Polyposis nasi einer endonasalen Nasennebenhöhlen-Operation unterzogen. Es setzt sich zusammen aus 12 Frauen, entsprechend 22%, und 42 Männern, entsprechend 78% (siehe Abb. 4).

Betrachtet man dieses Patientengut, so wurden in den Jahren 1991 bis einschließlich 1993 an der Würzburger HNO-Universitätsklinik 3,5-mal mehr Männer als Frauen an den Nasennebenhöhlen operiert.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses Patientengut begrenzt durch die Zahl der zurückerhaltenen Fragebögen nur einen Teil der in diesem Zeitraum operierten Personen repräsentiert.

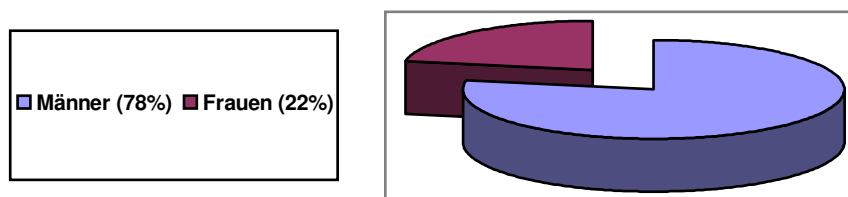


Abb.4: Geschlechterverhältnis im Patientengut

Nach den Ein- und Ausschlusskriterien befinden sich im Patientengut ausschließlich Personen mit einer Erstdiagnose von Nasenpolypen und ohne Voroperationen der Nasennebenhöhlen oder Polypektomien.

Das Alter der Patienten beim Ersteingriff an den Nasennebenhöhlen lag zwischen siebzehn und vierundsechzig Jahren. Im Durchschnitt waren die Patienten beim Ersteingriff 45 Jahre alt.

Tabelle 10 zeigt, dass Frauen durchschnittlich mit 42 Jahren erstmalig operiert wurden, das Operationsalter der Männer betrug im Durchschnitt 46 Jahre. Demnach fand der Ersteingriff bei den weiblichen Patienten durchschnittlich vier Jahre früher als bei den männlichen Patienten statt.

Um eine graphische Darstellung der Altersverteilung beim Ersteingriff an den Nasennebenhöhlen zu ermöglichen, werden die Patienten in sechs Altersgruppen

unterteilt, die jeweils ein Lebensjahrzehnt umfassen. Die Patienten unter zwanzig Jahren werden in einer Altersgruppe subsummiert, ebenso die Patienten über sechzig Jahre.

Die Abbildung 5 zeigt, dass 87% der Patienten beim Ersteingriff mindestens dreißig Jahre alt waren. Der Altersgipfel findet sich mit 30% im 6. Lebensjahrzehnt.

In Tabelle 11 wird die geschlechterspezifische Altersverteilung dargestellt. Es zeigt sich, dass sowohl bei den Frauen (42%) als auch bei den Männern (27%) am häufigsten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren die operative Therapie erfolgte.

Die Polyposis nasi findet sich in diesem Patientengut zumeist bei Patienten mittleren Alters.

Alter bei der ersten Operation:	Mittelwert	Anzahl
Männliche Patienten	45,80 (46 Jahre)	41
Weibliche Patienten	42,08 (42 Jahre)	12
Gesamtes Patientengut	44,96 (45 Jahre)	53

Tab.8: Alter im Durchschnitt beim Ersteingriff (Bei einem männlichen Patienten war das Alter nicht bekannt, daher umfasst die Tabelle nur insgesamt 53 Patienten.)

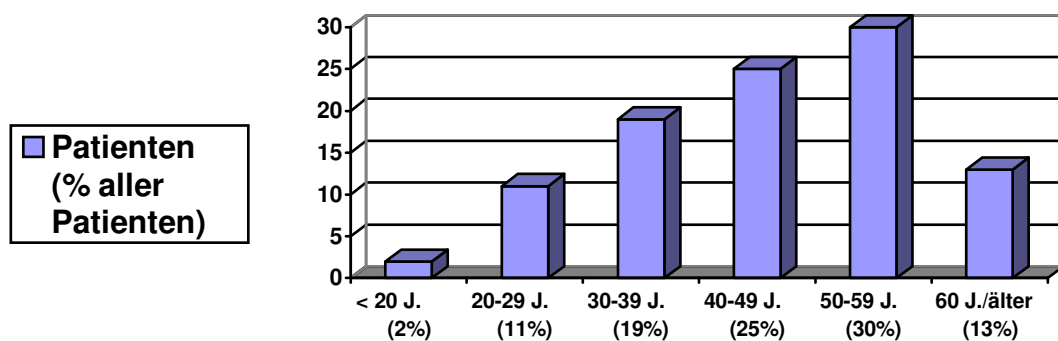


Abb.5: Altersverteilung beim Ersteingriff

	< 20 J.	20-29 J.	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60 J. /älter
Frauen n (% der Frauen)	1 (8%)	2 (17%)	1 (8%)	3 (25%)	5 (42%)	0 (0%)
Männer n (% der Männer)	0 (0%)	4 (10%)	9 (22%)	10 (24%)	11 (27%)	7 (17%)

Tab.9: geschlechterspezifische Altersverteilung beim Ersteingriff

Die Ersteingriffe aufgrund von Nasenpolypen an der Würzburger HNO-Universitätsklinik erfolgten in der Zeit von Februar 1991 bis Dezember 1993. Um möglichst viele der Personen mit einem Rezidiv zu erfassen, wurden die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren post operationem nachbeobachtet. Der Fragebogen zu den klinischen Daten wurde im Oktober 2004 verschickt.

Das postoperative Intervall, über das eine Aussage bezüglich Rezidivrate und Beschwerdesymptomatik getroffen werden kann, beträgt zwischen 10,8 Jahren (entsprechend 130 Monaten) und 13,7 Jahren (entsprechend 164 Monaten).

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Nachbeobachtungsintervalle.

Nachbeobachtungs- zeitraum	10,8 - 12Jahre	>12 - 13Jahre	>13 - 13,7Jahre
	(130 - 144Mon.)	(145 – 156Mon.)	(157 - 164Mon.)
Patienten n (%)	23 (43%)	19 (36%)	11 (20%)

Tab.10: Häufigkeitsverteilung der Nachbeobachtungsintervalle

3.2. Rezidive

Ein Rezidiv entspricht dem erneuten Auftreten von Nasenpolypen nach operativer Therapie. Da diese retrospektive Untersuchung über den Zeitraum von zehn Jahren keine direkte Nachbeobachtung der Patienten erlaubte, muss indirekt auf die Rezidivrate geschlossen werden. Unter der Annahme, dass jeder Patient mit Rezidiv-Polyposis erneut operativ saniert wurde, wird der Anteil an Patienten, die nach dem Ersteingriff an der Würzburger HNO-Universitätsklinik erneut aufgrund von Nasenpolypen operiert wurden, mit der Rezidivrate gleichgesetzt. Anhand der Krankenakten und des Fragebogens wurde der Anteil dieser Patienten selektiert.

12 der 54 Patienten (22%) wurden innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes mindestens einmal nach dem Ersteingriff erneut operiert. Demnach fand sich ein erneutes Auftreten der Nasenpolypen bei etwa einem Fünftel aller operierten Personen. Entsprechend ist bei 78% der Patienten von einer Ausheilung der Nasenpolypen auszugehen.

Die Rezidivrate bei Polyposis nasi nach operativer Therapie lag bei 22%.

Bei 3 der 12 Frauen und 9 der 42 Männer rezidierten die Nasenpolypen. Für die Männer ergibt sich dabei eine etwas geringere Rezidivrate von 21%, als für die Frauen mit 25%.

In der Tabelle 13 ist das Operationsalter beim Ersteingriff der Patienten mit Rezidiv dem Operationsalter der Patienten ohne ein Rezidiv innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums gegenübergestellt. Die Patienten mit einer Rezidivbildung der Nasenpolypen waren bei der ersten Operation im Durchschnitt 41 Jahre alt. Sie waren beim Ersteingriff durchschnittlich fünf Jahre jünger als die Patienten ohne ein Rezidiv, bei diesen betrug das Durchschnittsalter 46 Jahre.

Um einschätzen zu können, in welchem Zeitraum nach dem Ersteingriff die Rezidive auftraten, wurden die zwölf Patienten mit Rezidiv nach dem Zeitpunkt der erneuten Operation befragt. Zur Auswahl standen die Intervalle von einem halben Jahr, einem Jahr, zwei Jahren, drei Jahren oder mindestens vier Jahren nach dem Ersteingriff.

Wie aus der Tabelle 14 ersichtlich, fand ein Viertel (25%) der operativen Revisionen bereits ein Jahr nach dem Ersteingriff statt, ein weiteres Viertel nach zwei Jahren. Knapp die Hälfte (42%) der erneut operierten Patienten bedurfte einer Zweitoperation jedoch erst nach mindestens 4 Jahren.

Im Durchschnitt wurden die Personen mit Rezidiv 2,6 Jahre nach dem Ersteingriff ein zweites Mal operiert.

Auf das gesamte Patientengut bezogen, erlitten 22% der Patienten ein Rezidiv – 6% aller Patienten bereits nach einem Jahr.

Einige der 54 Patienten wurden innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums mehrfach an den Nasennebenhöhlen operiert. Es wurden alle 54 Patienten nach der Gesamtzahl an Operationen pro Patient in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 enthält die Patienten mit insgesamt einer, Gruppe 2 die Patienten mit insgesamt zwei und Gruppe 3 jene Patienten mit drei und mehr Operationen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

Bei 42 Personen (78% aller Patienten) wurde innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes kein erneuter operativer Eingriff durchgeführt. Eine zweite Operation fand bei 9 Patienten (17%) statt, 3 Patienten (6%) gaben insgesamt mindestens drei Operationen an.

In Abbildung 6 ist die Gruppenverteilung graphisch dargestellt.

Wie in Tabelle 15 zu sehen, findet sich bei Männern und Frauen in etwa die gleiche Häufigkeitsverteilung bezüglich der Gesamtzahl an Operationen pro Patient.

Im Durchschnitt wurde ein Patient 1,28mal operiert.

	Alter beim Ersteingriff Mittelwert	Anzahl an Patienten
Patienten ohne Rezidiv	46,00 (46 Jahre)	41
Patienten mit Rezidiv	41,42 (41 Jahre)	12

Tab.11: Alter beim Ersteingriff der Patienten mit und ohne ein Rezidiv

Zeitpunkt der erneuten Operation nach dem Ersteingriff	1/2 Jahr p. o.	1 Jahr p. o.	2 Jahre p. o.	3 Jahre p. o.	4 Jahre/länger p. o.
Gesamt (% aller erneut Operierten)	0 (0%)	3 (25%)	3 (25%)	1 (8%)	5 (42%)

Tab.12: Zeitpunkt der erneuten Operation nach dem Ersteingriff (berücksichtigt wurden hierbei nur Patienten, die insgesamt mindestens zweimal operiert wurden)

■ Gruppe1: 1mal operiert (78%)
■ Gruppe2: 2mal operiert (17%)
□ Gruppe3: 3mal oder öfter operiert (6%)

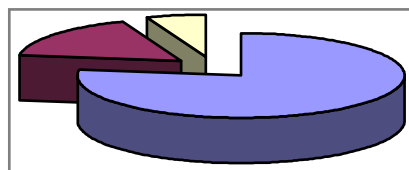


Abb.6: Häufigkeitsverteilung der Gesamtzahl an Operationen pro Patient

Gesamtzahl der Operationen pro Patient	1 Operation	2 Operationen	mind. 3 Operationen
Frauen n (% der Frauen)	9 (75%)	2 (17%)	1 (8%)
Männer n (% der Männer)	33 (79%)	7 (17%)	2 (5%)

Tab.13: Gesamtzahl an Operationen pro Patient – geschlechterspezifische Verteilung

3.3. Postoperative Beschwerden

Um eine Auskunft über das subjektive Befinden beziehungsweise die Beschwerden der Patienten nach dem Ersteingriff zu erhalten, wurden acht Kardinalsymptome der Polyposis nasi aufgestellt. Im Fragebogen wurden die Patienten nach dem postoperativen Auftreten von Störungen des Riechvermögens, behinderter

Nasenatmung, gesteigerter nasaler Sekretion, Niesattacken, rezidivierenden Sinusitiden, Kopfdruck oder Kopfschmerz, näselnder Sprache und Räusperzwang befragt.

9 von 54 Patienten gaben nach dem Ersteingriff keinerlei Beschwerden mehr an, entsprechend einem Anteil von 17%. Bei 45 Patienten (83%) trat mindestens ein Symptom auf, alle Symptome wurden von keinem der Patienten angegeben.

Am häufigsten wurde von den Patienten postoperativ eine Riechstörung angegeben, in 44% der Fälle. Niesattacken, gesteigerte nasale Sekretion, behinderte Nasenatmung sowie Sinusitiden bestanden bei etwa einem Drittel der Patienten. Kopfdruck und Kopfschmerz, Näseln und Räusperzwang traten seltener auf.

In Tabelle 16 ist die exakte Häufigkeitsverteilung für die einzelnen postoperativen Symptome aufgeführt.

Um einzugrenzen in welchem Zeitraum nach dem Ersteingriff erneut Symptome auftraten, erhielten die Patienten mit postoperativen Beschwerden die Auswahl aus fünf Intervallen, dem von einem halben Jahr, einem Jahr, zwei Jahren, drei Jahren oder mindestens vier Jahren nach dem Ersteingriff.

Bei 20 der Patienten mit postoperativen Beschwerden (43%) bestanden die Symptome bereits ein halbes Jahr nach dem Ersteingriff. Knapp ein Drittel der Personen (29%) wurde nach einem Jahr erneut symptomatisch. Der nächste Häufigkeitsgipfel zeigt sich 3 Jahre nach operativer Therapie, zu diesem Zeitpunkt traten bei 7 Personen (16%) erneut Beschwerden auf (siehe Tabelle 17).

Im Durchschnitt stellten sich bei diesen Patienten die Symptome der Polyposis nasi 1,5 Jahre nach dem ersten operativen Eingriff erneut ein.

	Patienten n (% aller Patienten)
Störungen des Riechvermögens	24 (44%)
behinderte Nasenatmung	17 (31%)
gesteigerte nasale Sekretion	17 (31%)
Niesattacke	16 (30%)
rezidivierende Sinusitiden	15 (28%)
Kopfdruck oder Kopfschmerz	13 (24%)
näselnde Sprache	10 (19%)
Räusperzwang	6 (11%)

Tab.14: Häufigkeitsverteilung der einzelnen postoperativen Symptome (die Prozentzahlen beziehen sich auf alle 54 Patienten)

	1/2 Jahr postop.	1 Jahr postop.	2 Jahre postop.	3 Jahre postop.	4 Jahre oder mehr postop.
Patienten (% aller Patienten mit postoperativen Beschwerden)	20 (43%)	13 (29%)	1 (2%)	7 (16%)	4 (9%)

Tab.15: Zeitpunkt des Auftretens der Symptome nach dem Ersteingriff (die Prozentzahlen beziehen sich auf alle 45 Patienten mit postoperativen Beschwerden)

3.4. Begleiterkrankungen

3.4.1. Allergie

29 der 54 Patienten (54%) leiden unter einer Allergie, hierunter wurden saisonale und perenniale Allergien subsummiert. In Abbildung 7 wird der Anteil der Allergiker am Patientengut graphisch dargestellt.

Von einer Allergie betroffen sind 9 weibliche Patienten, entsprechend 75% der Frauen, und 20 männliche Patienten, entsprechend 48% der Männer. In diesem Patientengut sind demnach deutlich mehr Frauen von einer Allergie betroffen als Männer.

Der prozentuale Anteil der Allergiker pro Altersabschnitt ist in Abbildung 8 ersichtlich. In dem Wissen, dass nur eine Person im Patientengut unter 20 Jahre alt ist, wird dieser Altersabschnitt mit einem Allergiker-Anteil von 100% hier ausgeklammert.

Es zeigt sich, dass der Anteil an Allergikern mit dem Lebensalter zunimmt, in der 5. Dekade mit 62% ein Maximum erreicht und danach wieder abfällt.

Eine Allergie fand sich am häufigsten bei den Patienten mit Polyposis nasi im mittleren Lebensalter.

Eine saisonal auftretende Allergie, die sogenannte Pollinosis, wurde von 14 der Patienten angegeben, das entspricht einem Anteil von 26% aller Patienten.

Als die häufigsten Allergene wurden in absteigender Häufigkeit Hausstaub, Medikamente, Nahrungsmittel und Tierhaare benannt. 8 Patienten, etwa ein Drittel der Allergiker bestätigten eine Überempfindlichkeit gegenüber Hausstaub, 5 Patienten (17% der Allergiker) gegenüber Medikamenten, wobei an dieser Stelle Aspirin ausgeklammert wurde. Jeweils 3 Patienten (5% der Allergiker) sind sensibilisiert gegenüber Nahrungsmitteln oder Tierhaaren (siehe Tabelle 18).

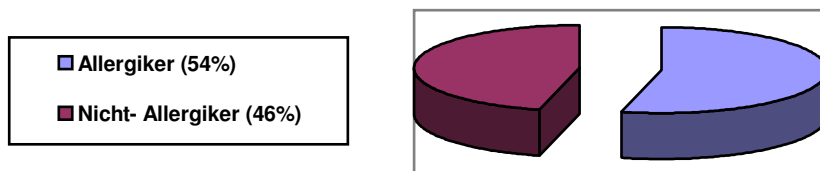


Abb.7: Anteil der Allergiker im Patientengut

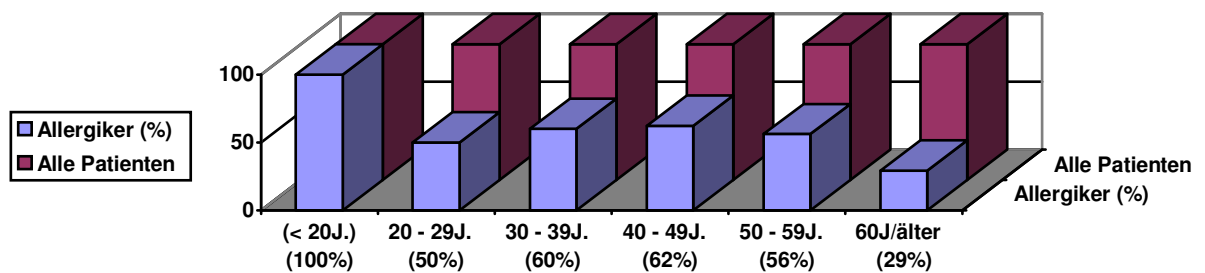


Abb.8: Prozentualer Anteil der Allergiker pro Altersabschnitt im gesamten Patientengut

- Hausstaub	8	(28% der Allergiker)
- Medikamente	5	(17% der Allergiker)
- Nahrungsmittel	3	(5% der Allergiker)
- Tierhaare	3	(5% der Allergiker)
- Sonstige	1	(3% der Allergiker)

Tab.16: Häufigkeitsverteilung der Allergene

Das durchschnittliche Alter beim Ersteingriff der Allergiker liegt bei 43 Jahren, das der Patienten ohne eine Allergie bei 47 Jahren. Allergiker waren also im Durchschnitt vier Jahre jünger bei der ersten Operation als die Nicht-Allergiker (siehe Tabelle 19).

5 der 29 Allergiker wurden nach dem Ersteingriff nochmals aufgrund eines Rezidivs operiert. Hieraus ergibt sich eine Rezidivrate von 17% für die Patienten mit einer Allergie.

Von den 25 Patienten ohne eine Allergie wurden 7 Personen erneut operiert, hier liegt die Rezidivrate bei 28%.

Demnach traten Rezidive bei den Allergikern seltener auf als bei den Nicht-Allergikern. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (siehe Kapitel 6. Signifikanztest Nr.1).

In Tabelle 20 werden die Gesamtzahl an Operationen pro Patient von den Patienten mit einer Allergie denen der Patienten ohne eine Allergie gegenübergestellt. 83% der Allergiker erhielten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums keinen weiteren operativen Eingriff, bei den Nicht- Allergikern war dies in 72% der Fall. Aus der Tabelle lässt sich erkennen, dass Patienten ohne eine Allergie etwas häufiger mehrfach operiert wurden als die Allergiker.

Patienten, die mindestens eines der im Fragebogen aufgelisteten Symptome bejahten, wurden der Gruppe der Personen mit postoperativen Beschwerden zugeordnet. 27 der 29 Allergiker (93%) und 18 der 25 Nicht-Allergiker (72%) gaben postoperative Beschwerden an.

Nach dem Ersteingriff traten Symptome der Polyposis nasi bei Allergikern nicht signifikant häufiger als bei Nicht-Allergikern auf (siehe Kapitel 6. Signifikanztest Nr.2).

	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl an Patienten
Nicht-Allergiker	46,75 (47 Jahre)	24
Allergiker	43,48 (43 Jahre)	29
Total	44,96 (45 Jahre)	53

Tab.17: Alter beim Ersteingriff der Allergiker und der Nicht- Allergiker

	Allergiker	Nicht-Allergiker
Anzahl der Operationen pro Patient		
1mal	24 (83%)	18 (72%)
2mal	3 (10%)	6 (24%)
3mal/mehr	2 (7%)	1 (4%)

Tab.18: Gesamtzahl an Operationen pro Patient der Allergiker und der Nicht- Allergiker

3.4.2. Asthma bronchiale

Ein Asthma bronchiale bestand bei 12 der 54 Polypen- Patienten, dies entspricht 22% aller Patienten. In Abbildung 9 ist der Anteil der Asthmatiker am gesamten Patientengut dargestellt.

5 der 12 Frauen (42%) und 7 der 42 Männer (17%) sind an Asthma erkrankt. In diesem Patientengut leiden Frauen häufiger unter Asthma als Männer.

In Abbildung 10 wird der prozentuale Anteil der Asthmatiker pro Altersabschnitt wiedergegeben. Es zeigt sich, dass Kinder und Jugendliche nicht von Asthma bronchiale betroffen waren. Im 4.Lebensjahrzehnt leiden 8% der Patienten unter Asthma, im 5. und 6.Lebensjahrzehnt jeweils 33%. Bei den Personen von mindestens sechzig Jahren ist ein Abfall zu verzeichnen, hier sind 25% betroffen. Zu 92% waren die Asthmatiker mindestens vierzig Jahre alt. Das mit Nasenpolypen assoziierte Asthma trat vor allem in der zweiten Lebenshälfte auf.

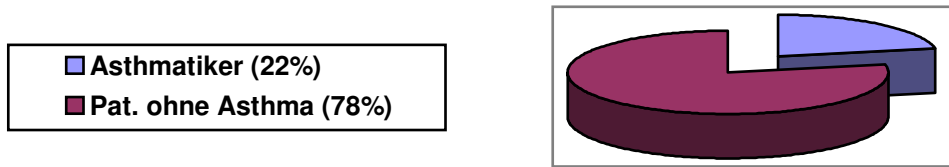


Abb.9: Anteil der Asthmatischer am gesamten Patientengut

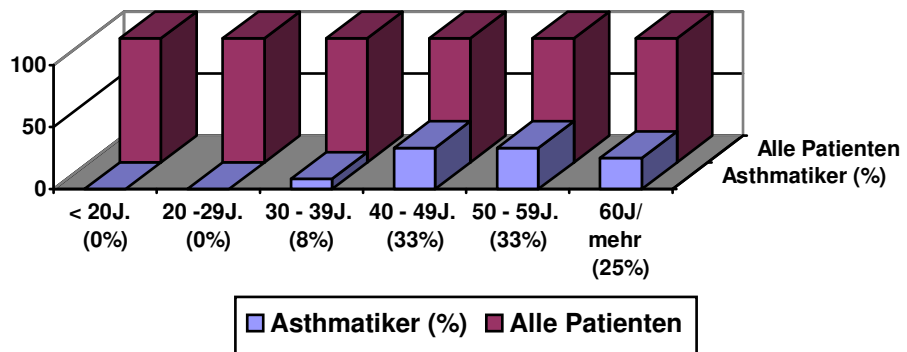


Abb.10: Prozentualer Anteil der Asthmatischer pro Altersabschnitt im gesamten Patientengut

Die Asthmatischer wurden im Durchschnitt erstmalig mit 51 Jahren operiert, die Nicht-Asthmatiker bereits mit 43 Jahren (siehe Tabelle 21).

Das heißt, durchschnittlich erhielten die Asthmatischer erst acht Jahre später als die Nicht-Asthmatiker einen operativen Eingriff an den Nasenpolypen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (siehe 6.Signifikanztest Nr.3).

Von den 12 Asthmatischer wurden 2 Patienten nach dem Ersteingriff erneut aufgrund von Polypen operiert. Die Rezidivrate der Patienten mit Asthma liegt bei 17%.

Unter den 42 Nicht-Asthmatiker mussten sich 10 Patienten einer erneuten Operation unterziehen, die Rezidivrate liegt hier bei 24%.

Patienten mit Asthma bronchiale erlitten seltener Rezidive als die Patienten ohne diese Erkrankung.

In Tabelle 22 werden die Gesamtzahl an Operationen pro Patienten von den Asthmatischer denen der Nicht-Asthmatiker gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Asthmatischer etwas häufiger nur einmal operiert wurden, ein Zweiteingriff war seltener notwendig als bei den Nicht-Asthmatiker.

Alle zwölf Asthmatischer (100%) gaben postoperativ erneut Beschwerden an. Von den 42 Nicht-Asthmatiker wurden Symptome von 33 Personen angegeben (79%).

Asthmatiker litten nicht signifikant häufiger unter einer postoperativen Symptomatik als die Patienten ohne Asthma bronchiale (siehe 6.Signifikanztest Nr.4).

	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl der Patienten
Nicht-Asthmatiker	43,24 (43 Jahre)	41
Asthmatiker	50,83 (51 Jahre)	12
Total	44,96 (45 Jahre)	53

Tab.19: Alter beim Ersteingriff der Asthmatiker und der Nicht-Asthmatiker

Anzahl der Operationen pro Patient	Asthmatiker	Nicht-Asthmatiker
1mal	10 (83% der Asthmatiker)	32 (76% der Nicht-Asthmatiker)
2mal	1 (8% der Asthmatiker)	8 (19% der Nicht-Asthmatiker)
3mal/mehr	1 (8% der Asthmatiker)	2 (5% der Nicht-Asthmatiker)

Tab.20: Gesamtzahl an Operationen pro Patient der Asthmatiker und der Nicht-Asthmatiker

3.4.3. Aspirin-Intoleranz

Bei 9 der 54 Patienten besteht eine Unverträglichkeit gegenüber dem Medikament Aspirin, das entspricht einem Anteil von 17%. In Abbildung 11 ist dies graphisch dargestellt.

Unter den Patienten mit ASS-Unverträglichkeit befinden sich 5 Frauen, entsprechend 42% der Frauen, und 7 Männer, entsprechend 17% der Männer. Eine ASS- Intoleranz trat in diesem Patientengut häufiger bei den weiblichen Personen auf.

Den prozentualen Anteil der Patienten mit ASS-Intoleranz pro Altersabschnitt zeigt die Abbildung 12. Die Patienten mit einer Aspirin-Intoleranz sind zu jeweils 31% auf das 5. und 6. Lebensjahrzehnt verteilt.

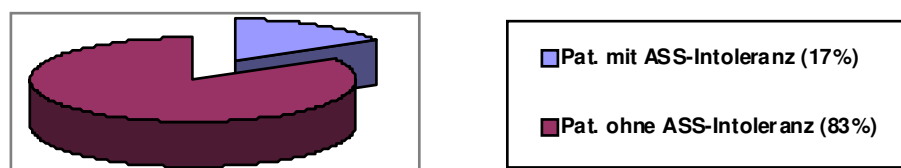


Abb.11: Anteil der Patienten mit ASS-Intoleranz am Patientengut

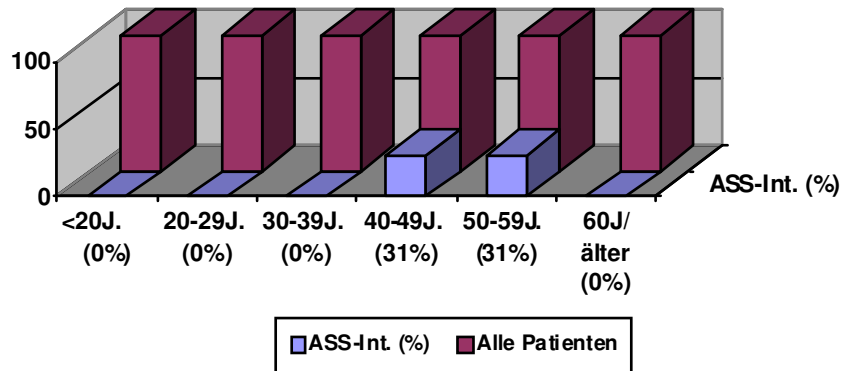


Abb.12: Prozentualer Anteil der Patienten mit ASS-Intoleranz pro Altersabschnitt im gesamten Patientengut

Die Patienten mit einer ASS-Intoleranz waren im Durchschnitt beim Ersteingriff 49 Jahre alt. Die Patienten, welche Aspirin vertragen, wurden im Durchschnitt im Alter von 44 Jahren erstmals operiert (siehe Tabelle 23).

Durchschnittlich wurden die Aspirin-intoleranten Patienten 5 Jahre später erstmals operiert als die Patienten ohne diese Überempfindlichkeit. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (siehe 6.Signifikanztest Nr.5).

Bei einem der 9 Patienten mit ASS-Intoleranz kam es nach dem Ersteingriff zu einer Rezidiv-Polyposis. Das entspricht einer Rezidivrate von 11% bei den ASS-intoleranten Patienten. Von den 45 Patienten, die Aspirin vertragen, wurden 11 Personen erneut operiert (24%).

Patienten mit ASS-Intoleranz erlitten nicht signifikant seltener Rezidive als Patienten ohne ASS-Intoleranz (siehe 6.Signifikanztest Nr.6).

In Tabelle 24 ist die Gesamtzahl an Operationen pro Patient von den Patienten mit einer ASS-Intoleranz denen der Patienten ohne eine ASS-Intoleranz gegenübergestellt. Es lässt sich erkennen, dass Patienten ohne eine ASS-Intoleranz häufiger mehrfach operiert wurden als Patienten mit dieser Erkrankung.

Alle 9 Patienten mit ASS-Unverträglichkeit gaben postoperative Beschwerden an (100%). Unter den 45 Patienten ohne eine Aspirin- Intoleranz traten postoperative Beschwerden bei 36 Personen auf (80%).

Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant (siehe 6.Signifikanztest Nr.7).

ASS Intoleranz	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl
nein	44,14 (44 Jahre)	44
ja	49,00 (49 Jahre)	9
Total	44,96 (45 Jahre)	53

Tab.21: Alter beim Ersteingriff der Patienten mit und ohne eine ASS-Intoleranz

Anzahl der Operationen pro Patient	Patienten mit ASS- Intoleranz	Patienten ohne ASS-Intoleranz
1mal	8 (88% der Pat. mit ASS-Intoleranz)	34 (76% der Pat. ohne ASS-Intoleranz)
2mal	1 (11% der Pat. mit ASS-Intoleranz)	8 (18% der Pat. ohne ASS-Intoleranz)
3mal/mehr	0 (0%)	3 (7% der Pat. ohne ASS-Intoleranz)

Tab.22: Gesamtzahl an Operationen pro Patient der Patienten mit und ohne eine ASS-Intoleranz

3.4.4. Aspirin-Trias

Bei einem gemeinsamen Auftreten von Polyposis nasi, Asthma bronchiale und ASS-Intoleranz spricht man von der sogenannten Aspirin-Trias oder auch einer Widalschen Trias. Diese Trias findet sich bei 6 Patienten in diesem Patientengut, entsprechend einem Anteil von 11%.

39 der Patienten hatten weder eine Aspirin-Unverträglichkeit noch Asthma, 6 Patienten leiden nur unter Asthma, 3 nur unter Aspirin-Unverträglichkeit.

Der Anteil der Asthmatiker unter den Patienten mit ASS-Intoleranz ist mit 67% deutlich größer als der im gesamten Patientengut (22%).

Umgekehrt leiden 6 von 12 Asthmatikern, entsprechend 50%, unter einer ASS-Intoleranz.

Keiner der 6 Patienten mit Aspirin-Trias wurde erneut operiert. In diesem Patientengut erlitt demnach keiner der Patienten mit Widalscher Trias eine Rezidiv-Polyposis innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

3.5. Familiäre Disposition

13 der 54 Patienten bestätigten das Auftreten von Polyposis nasi bei einem weiteren Familienmitglied. Das entspricht einem Anteil von knapp einem Viertel aller Personen (24%).

Eine familiäre Disposition besteht bei 5 der 12 Frauen (42% der Frauen) und 8 der 42 Männer (19% der Männer). Demnach waren Nasenpolypen beim weiblichen Geschlecht häufiger in der Familie vertreten als beim männlichen.

In Tabelle 25 wird das durchschnittliche Alter beim Ersteingriff der Personen mit familiärer Disposition mit dem der Patienten ohne eine familiäre Disposition verglichen. Der Mittelwert der familiär vorbelasteten Patienten liegt bei 41 Jahren, der Patienten ohne familiäre Vorbelastung bei 46 Jahren.

Patienten mit weiterem Auftreten von Nasenpolypen in der Familie wurden im Durchschnitt fünf Jahre früher operiert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (siehe 6. Signifikanztest Nr.8).

3 der 13 Patienten mit familiärer Disposition wurden nach dem Ersteingriff erneut operiert. Für diese Patienten ergibt sich demnach eine Rezidivrate von 23%.

Von den 41 Patienten ohne eine familiäre Polyposis nasi wurden 9 Personen erneut chirurgisch saniert (22%).

Die Rezidivraten der Patienten mit und ohne familiäre Disposition sind vergleichbar groß.

Wie aus Tabelle 26 ersichtlich, stimmen auch die Verteilung der Gesamtzahlen an Operationen pro Patient bei den beiden Gruppen in etwa überein.

Bei 12 der 13 Patienten (92%) mit familiärer Disposition traten postoperativ erneut Symptome auf. Bei den 41 Patienten ohne familiäre Disposition war dies bei 33 Personen der Fall (80%).

Postoperative Symptome traten bei Patienten mit familiärer Vorbelastung häufiger auf als bei den Patienten ohne dieses Merkmal.

Familiäre Disposition	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl
nein	46,17 (46 Jahre)	41
ja	40,83 (41 Jahre)	12
total	44,96 (45 Jahre)	53

Tab.23: Alter beim Ersteingriff der Patienten mit und ohne familiäre Disposition

Patienten	mit familiärer Disposition	ohne familiäre Disposition
Anzahl der Operationen pro Patient		
1mal	10 (77% der Pat. mit fam. Disposition)	32 (78% der Pat. ohne fam. Disposition)
2mal	2 (15% der Pat. mit fam. Disposition)	7 (17% der Pat. ohne fam. Disposition)
3mal/mehr	1 (8% der Pat. mit fam. Disposition)	2 (5% der Pat. ohne fam. Disposition)

Tab.24: Gesamtzahl an Operationen pro Patient der Patienten mit und ohne familiäre Disposition

3.6. Postoperative Lokalthherapie mit Kortikosteroiden

Die 54 Patienten wurden bezüglich einer postoperativen Lokalthherapie mit Kortikosteroiden in drei Gruppen unterteilt, in Patienten die niemals, in Patienten die nur kurzzeitig und Patienten die längerfristig (mindestens über zehn Jahre) nach dem Ersteingriff eine Lokalthherapie durchführten.

34 der Patienten, entsprechend 63% des Patientenguts, verwendeten nach dem Ersteingriff niemals cortisonhaltiges Nasenspray. Von 11 Patienten (20%) wurde eine kurzfristige Lokalthherapie postoperativ durchgeführt, 9 Patienten (17%) bestätigten eine längerfristige topische Anwendung von Kortikosteroiden.

In der Graphik in Abbildung 13 ist die Häufigkeitsverteilung dargestellt.

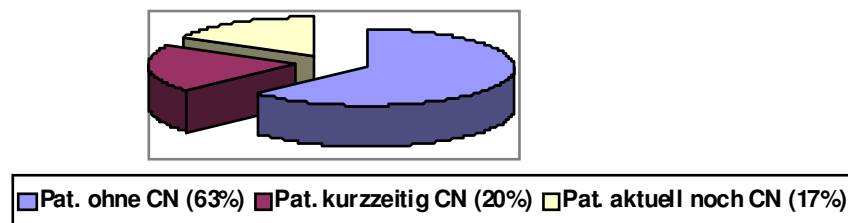


Abb.13: Untergliederung des Patientenguts in drei Gruppen bezüglich einer Lokalthherapie mit Kortikosteroiden (CN steht für cortisonhaltiges Nasenspray)

Von den 34 Patienten, die niemals eine Lokalthherapie mit Kortikosteroiden durchführten, erlitten 6 Personen ein Rezidiv (18%). Unter den Patienten mit kurzzeitiger postoperativer Lokalthherapie trat ein Rezidiv bei einer Person auf (9%), unter den Personen mit längerfristiger Lokalthherapie deutlich häufiger, bei 5 von 9 Patienten (56%). In Tabelle 27 sind die Rezidivraten der drei Gruppen aufgezeigt.

In Tabelle 28 ist der Anteil der Patienten mit erneuter Symptomatik nach operativer Therapie in den drei Gruppen aufgeführt. Unter den längerfristigen Kortikoid-Benutzern traten bei 8 Personen erneute Beschwerden auf. Damit war hier der Anteil der Personen mit postoperativen Beschwerden mit 89% etwas höher als in den beiden anderen Patientengruppen mit jeweils 82%.

	Patienten mit Rezidiv
Patienten ohne CN	6/34 (18%)
Patienten kurzzeitig CN	1/11 (9%)
Patienten längerfristig CN	5/9 (56%)

Tab.25: Rezidivraten in Abhängigkeit von einer Lokaltherapie mit Kortikosteroiden (CN steht für cortisonhaltiges Nasenspray)

	Patienten mit postoperativen Beschwerden
Patienten ohne CN	28/34 (82%)
Patienten kurzzeitig CN	9/11 (82%)
Patienten längerfristig CN	8/9 (89%)

Tab.26: Postoperative Beschwerden in Abhängigkeit von einer Lokaltherapie mit Kortikosteroiden (CN steht für cortisonhaltiges Nasenspray)

3.7. Allgemeine Risikofaktoren

3.7.1. Rauchen

Ein Nikotinkonsum wird von 7 der 54 Patienten, entsprechend einem Anteil von 13%, angegeben. Es befinden sich darunter ausschließlich männliche Personen, keine der Frauen raucht (siehe Tabelle 29).

Die 7 rauchenden Männer entsprechen einem Anteil von 17% der männlichen Personen.

Alle Raucher tun dies, zum Zeitpunkt des Fragebogens, seit mindestens einem Jahr und maximal seit neun Jahren. Im Durchschnitt ergibt sich ein Zeitraum von 6,2 Jahren.

Die durchschnittliche Menge pro Patient variiert zwischen 3 und 25 Zigaretten am Tag. Daraus lässt sich ein durchschnittlicher Konsum von 12 Zigaretten pro Tag errechnen. Unter der Annahme, dass eine Packung 25 Zigaretten enthält, entspricht dies einem durchschnittlichen Konsum von 0,48 Päckchen am Tag.

Die Anzahl der packyears im Durchschnitt lässt sich durch Multiplikation der Rauchjahre im Durchschnitt mit dem durchschnittlichen Päckchen- Konsum pro Tag berechnen. Es ergibt sich ein Durchschnitt von 2,98 packyears.

	Raucher
Gesamt	7 (13%der Patienten)
Frauen	0 (0%der Frauen)
Männer	7 (17%der Männer)

Tab.27: Anteil der Raucher am Patientengut

Wie aus Tabelle 30 ersichtlich, waren die Raucher beim Ersteingriff im Mittel 45 Jahre alt. Auch für die Gruppe der Nichtraucher ergibt sich ein durchschnittliches Operationsalter von 45 Jahren.

Raucher und Nichtraucher unterscheiden sich nicht bezüglich des Alters beim Ersteingriff.

Von den Rauchern musste sich eine Personen wegen eines Rezidivs erneut einer Operation unterziehen. Dies entspricht einer Rezidivrate der Raucher von 14%.

Von den 47 Nichtrauchern wurden 11 Personen erneut operiert (23%). Die Nichtraucher erlitten nicht signifikant häufiger Rezidive als die Raucher (siehe 6.Signifikanztest Nr.9).

6 von 7 Rauchern gaben an, dass nach der Operation erneut Symptome auftraten. Das entspricht einem Prozentsatz von 86%. Unter den 47 Nichtrauchern wurden Beschwerden nach dem Ersteingriff von 39 Personen angegeben, hier liegt der Anteil der Personen mit postoperativer Symptomatik geringfügig niedriger bei 83%.

Raucher	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl
nein	45,02 (45 Jahre)	46
ja	44,57 (45 Jahre)	7
Total	44,96 (45 Jahre)	53

Tab.28: Alter beim Ersteingriff der Raucher und der Nichtraucher

3.7.2. Alkoholkonsum

Von 36 der 54 Patienten, entsprechend 67%, wurde ein Alkoholkonsum bestätigt.

Bei den Frauen finden sich 7 Alkoholkonsumentinnen (58%), bei den Männern 29 Alkoholkonsumenten (69%). Der Anteil der männlichen Patienten, die Alkohol konsumieren, ist höher als der der weiblichen Patienten.

Der durchschnittliche Alkoholkonsum liegt zwischen 0,1l und 3l pro Tag, wobei eine Präferenz für Wein und Bier besteht.

Alle Alkoholkonsumenten werden nach ihrer durchschnittlichen Trinkmenge pro Tag in vier Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 31). 10 der 36 Alkoholkonsumenten (28%) gaben an, nicht regelmäßig zu trinken. In 44% der Fälle besteht ein durchschnittlicher Tagesverbrauch von maximal einem halben Liter Alkohol. 8 Patienten (22%) trinken im Durchschnitt maximal einen Liter am Tag, von 2 Patienten (6%) wird diese Menge überschritten.

Dabei konsumieren weibliche Personen höchstens 0,5l Alkohol pro Tag.

Alkoholkonsum	nicht regelmäßig	≤ 0,5l/d	>0,5l - 1l/d	> 1l/d
Alkohol-konsumenten	10 (28% aller Pat.)	16 (44% aller Pat.)	8 (22% aller Pat.)	2 (6% aller Pat.)
davon Frauen	43% der Frauen	57% der Frauen	0%	0%
davon Männer	24% der Männer	41% der Männer	28% der Männer	7% der Männer

Tab.29: Durchschnittlicher Alkoholkonsum pro Tag

Um den Einfluss des Alkoholkonsums auf die Rezidivrate zu untersuchen, werden die Alkoholkonsumenten in drei Gruppen unterteilt: 18 Patienten, die keinen Alkohol konsumieren, 26 Patienten, die nicht regelmäßig oder bis maximal 0,5l pro Tag konsumieren und 10 Patienten, die diese Menge im Durchschnitt überschreiten.

In Tabelle 32 finden sich die Rezidivraten der 3 Gruppen. Die Patienten, die einen Alkoholkonsum verneinten, besitzen die niedrigste Rezidivrate mit 11%. Die Patienten aus Gruppe 2 und die Patienten der 3. Gruppe besitzen vergleichbar hohe Rezidivraten von etwa 30%.

Die Unterschiede bezüglich der Rezidivraten in den drei Gruppen sind jedoch nicht signifikant (siehe 6. Signifikanztest Nr.10).

Vergleicht man die drei Gruppen bezüglich der Gesamtzahl an Operationen pro Patient, so zeigt sich, dass Patienten aus Gruppe 2 zu 19% zweimal und zu 12% mindestens dreimal operiert wurden. In der 3. Gruppe wurden 30% der Personen zweimal operiert, keiner der Patienten ein drittes Mal (siehe Tabelle 31).

Alkohol konsumierende Patienten wurden häufiger mehrfach operiert als Patienten ohne Alkoholkonsum, dabei befanden sich nur unter den Personen mit einem Konsum von maximal einem halben Liter am Tag auch Patienten mit mehrfacher Rezidivpolyposis.

Erneute Beschwerden nach der Operation traten bei 31 der 36 Patienten mit Alkoholkonsum auf, das entspricht einem Anteil von 86%.

Unter den 18 alkoholabstinenten Patienten finden sich postoperative Symptome bei 14 Personen (78%). Alkoholkonsumenten litten häufiger unter erneuten Beschwerden nach dem Ersteingriff.

	Patienten mit Rezidiv
Gruppe 1: Pat. ohne Alkoholkonsum	1 (6% der Pat. aus Gruppe 1)
Gruppe 2: Pat. mit Alkoholkonsum $\leq 0,5\text{l/d}$	8 (31% der Pat. aus Gruppe 2)
Gruppe 3: Pat. mit Alkoholkonsum $> 0,5\text{l/d}$	3 (30% der Pat. aus Gruppe 3)

Tab.30: Rezidivraten in Abhängigkeit vom durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Tag

Gesamtzahl der Operationen pro Patient	Gruppe 1: Pat. ohne Alkoholkonsum	Gruppe 2: Pat. mit Alkoholkonsum $\leq 0,5\text{l/d}$	Gruppe 3: Pat. mit Alkoholkonsum $> 0,5\text{l/d}$
1mal	17/18 (94%)	18/26 (69%)	7/10 (70%)
2mal	1/18 (6%)	5/26 (19%)	3/10 (30%)
3mal/ mehr	0%	3/26 (12%)	0%

Tab.31: Gesamtzahl an Operationen pro Patient in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Trinkmenge pro Tag

4. Diskussion

Bereits im Jahre 1882 wies ZUCKERKANDL auf verschiedene Wuchsformen bei der Polyposis nasi hin. Aktuell wird angenommen, dass diese unterschiedlichen Erscheinungsformen der Nasenpolypen in einer differentiellen Genese begründet sind [45].

Die **Einteilung** der Polyposis nasi nach STAMMBERGER [zit. nach 22] berücksichtigt sowohl pathophysiologische, klinische als auch therapeutische Aspekte. Es werden fünf Typen unterschieden. Der zumeist einseitige Antrochoanalpolyp entspringt der Kieferhöhle und reicht bis in den Nasenrachenraum. Dort findet sich auch der unilaterale Choanalpolyp, der jedoch bevorzugt von engen Stellen im vorderen Siebbein ausgeht. Die Polypen bei chronischer Rhinosinusitis entstehen nahezu gänzlich im mittleren Nasengang, hier wird ein eosinophilendominierter und ein nicht-eosinophilendominierter Typ unterschieden. Zum fünften Typ zählen die Polypen bei spezifischen Erkrankungen wie der Mukoviszidose⁹, dem Kartagener-Syndrom¹⁰ oder der nichtinvasiven, nichtallergischen Pilzsinusitis. Auch sogenannte Signalpolypen, die aufgrund einer Ventilations- und Drainageminderung durch einen malignen Prozess im Bereich der Nasennebenhöhlen entstehen, gehören hierzu.

Eine neuere Einteilung in vier Erscheinungstypen stammt von BACHERT et al. aus dem Jahr 2003 [12]. Es werden Antrochoanalpolypen, unilaterale Polypen, bilaterale eosinophile Polypen, die gegebenenfalls mit Asthma und einer ASS-Sensitivität einhergehen, und Polypen bei Grunderkrankungen wie Zystischer Fibrose, Ziliendyskinesie und Mykose unterschieden.

⁹ Die Mukoviszidose (synonym für Zystische Fibrose) ist eine der häufigsten, erblichen Stoffwechselerkrankungen. Sie beruht auf einer Störung im Chlorid-Kanal epithelialer Zellen mit genereller Dysfunktion der exokrinen Drüsen und erhöhter Viskosität des mukösen Sekrets. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung vor allem durch Komplikationen im Bereich der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts sowie Flüssigkeits- und Elektrolytverluste aufgrund eines erhöhten Elektrolytgehalts des Schweißdrüsensekrets [29].

¹⁰ Das Kartagener-Syndrom, oder Ziliäres Dyskinesie-Syndrom, wird bedingt durch eine Strukturanomalie der Zilien mit nachfolgender Störung des mukoziliären Transports. Klinisch resultiert daraus eine Trias aus Situs inversus, Bronchiektasien und chronischer Sinusitis mit Polyposis nasi. [29].

Die bilaterale Polyposis wird jedoch nicht mehr, wie bei Stammberger, in eine eosinophilendominierte und eine nicht-eosinophilendominierte Form unterteilt, da nach BACHERT et al. alle Nasenpolypen überwiegend durch eine Entzündung mit eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet sind.

Als Ursprungslokalisation der Polyposis nasi findet sich in 80% der Fälle die Kontaktstelle von Processus uncinatus, Infundibulum ethmoidale und mittlerer Nasenmuschel. In abnehmender Häufigkeit entspringt der Polypenstiel weiterhin an der Vorderfläche der Bulla ethmoidalis, dem Recessus frontalis, dem Muschelsinus, dem Inneren der Bulla, dem Sinus lateralis¹¹, dem oberen Nasengang oder der mittleren Nasenmuschel [45]. Die untere Nasenmuschel neigt nicht zur Polypenbildung [12].

Die **Histologie** der endonasalen Polypen kennzeichnet meist ein ödematöses Stroma mit oder ohne fibrotische Vermehrung des Bindegewebes. Der Gefäß-, Drüsen- und Nervenanteil ist vermindert [55, 56].

Noch 1996, wie schon in früheren Publikationen von MYGIND, wurden von HELLQUIST die Nasenpolypen histologisch in den eosinophilen Polypentyp, der in 60-90% vorliegt, und den selteneren neutrophilen Polypentyp unterteilt [57]. Nach Angaben von BACHERT findet sich der von neutrophilen Granulozyten¹² dominierte Typ vor allem bei Polypen, die mit der Mukoviszidose oder dem Kartagener-Syndrom assoziiert sind. Das entspricht etwa einem Anteil von 15-20% aller Polypen-Patienten [12].

Da Nasenpolypen sich in ihrem histologischen Bild oftmals stark unterscheiden, kann eine Untergliederung in Subtypen erfolgen. KAKOI et al. schlugen 1987 eine Einteilung aufgrund histologischer Kriterien in drei Typen vor, den ödematösen, den zystisch-glandulären und den fibrösen Typ. Der ödematöse Typ findet sich in etwa 60% und ist gekennzeichnet durch ein ausgeprägtes Stromaödem und eine starke Eosinophilie. Der zystisch-glanduläre Typ tritt in etwa 27% auf und weist zystisch

¹¹ Spalten im vorderen Siebbeinkomplex, die oberhalb und hinter der Bulla ethmoidalis liegen, werden als Recessus supra- und retrobullaris bezeichnet oder synonym als Recessus lateralis[39].

¹² Granulozyten zählen zu den weißen Blutzellen und können aus dem Blut in das Gewebe wandern. Neutrophile Granulozyten sind von Bedeutung bei akuten nichtinfektiösen und bakteriellen Entzündungen sowie bei der Abwehr von Mikroorganismen [29].

dilatierte Ausführungsgänge und gemischte Drüsen auf. Ein Polyp mit hohem Fibroblasten- und Kollagenfaseranteil sowie wenig entzündlichem Infiltrat wird als fibröser Typ bezeichnet, die Häufigkeit liegt etwa bei 13% [61].

Von SCHMIDT wurde die Hypothese aufgestellt, diese drei histologischen Subtypen entsprächen pathogenetischen Entwicklungsstufen.

Das Patientengut der vorliegenden Arbeit war Grundlage einer histologischen und immunhistochemischen Arbeit von SCHMIDT, KROLZIG und HOPPE. Dabei wurde der histologische Typ 1 nach KAKOI in 63,1% und Typ 2 in 36,9% der histologischen Schnitte gefunden. Es konnten demnach zwei der in der Literatur beschriebenen histologischen Subtypen in vergleichbarer Verteilung bestätigt werden. Das bekräftigt die Forderung, in künftigen Studien zur Polyposis nasi nicht nur nach klinischen, sondern auch nach histologischen Subtypen zu unterscheiden [62].

Trotz verstärkter Bemühungen und einer Vielzahl an Untersuchungen klinischer, immunologischer, histologischer und histochemischer Art seit Ende des 19. Jahrhunderts bleibt die formale und kausale Pathogenese der Polyposis nasi bis heute weitgehend ungeklärt.

Ein erster Versuch zur Beschreibung der **Pathogenese** von Nasenpolypen findet sich bei Hippokrates (460-377 v. Chr.), der deren Genese in einer Bildung aus „Schleim“ begründet sieht [zit. nach 46]. In den folgenden 2500 Jahren wurden eine Vielzahl an Hypothesen zur Entstehung der Polyposis nasi aufgestellt. Unter anderem wurden Polypen als echte Geschwulst oder zystisch-fibrotische Entartung der Schleimhautdrüsen gedeutet [zit. nach 45]. Als ursächlich wurden zum Beispiel Verstopfungen der nasalen Schleimdrüsen oder Entzündungen der Gefäßwände vermutet [zit. nach 3 und 47].

LARSEN et al. diskutierten 1992 eine Ruptur der Basalmembran mit interstitieller Ödembildung, entsprechend der sogenannten „epithelium rupture theory“ [48, 45]. HOSEMANN diskutiert 1996 diese Theorie und sieht darin die lokale entzündliche Genese der Polyposis nasi bestätigt. Aufgrund einer Entzündung der Nasenschleimhaut könne es durch einwirkende Mediatoren oder ein mechanisches Trauma zur Ruptur der Basalmembran und der Epithelschicht kommen. Die hervorquellende, ödematöse Lamina propria bilde dann das Stroma des entstandenen Polypen. Wenn dieser darauf wieder vom Epithel überwachsen wird, bilde das Epithel kleine Zysten, die bei Anschluss an das Nasennebenhöhlenlumen den dünnen Polypenstiel entstehen lassen.

Dabei beruhe das weitere Polypenwachstum vor allem „auf anhaltender Inflammation“ [45].

Auch BACHERT postuliert eine nasale Entzündung als Kausalitätsfaktor in der Polypenentstehung. Der Nasenpolyp sei Ausdruck der Gewebereaktion auf inflammatorische Gewebehormone und der daraus resultierenden regionalen Unterschiede in der Epithelfunktion. Denn das Polypenepithel zeigt im Vergleich zu normaler Schleimhaut eine auffällig hohe Potentialdifferenz, bedingt durch eine vermehrte Absorption von Wasser und Elektrolyten. Dies könne als Reiz zur Zellteilung für das Stroma dienen [zit. in 45].

Lokale Entzündungen begünstigende Faktoren sind zum Beispiel vasomotorische Reaktionen, minimale anatomische Aberrationen oder auch ein obstruktives Lymphödem [45]. Dies würde auch die hohe Koinzidenz der Nasenpolypen mit der Skleronychie¹³, einem Syndrom mit peripherer Atrophie von Lymphgefäßen, erklären.

Eine bedeutende Rolle in der Polyposis-Forschung spielte die Theorie einer allergischen Genese von Nasenpolypen, sie findet bis heute Erwähnung in Lehrbüchern [10]. Demnach sind die Polypen Teil einer Immunantwort vom anaphylaktischen Typ auf bestimmte Allergene [49]. Als Auslöser wurden in früheren Jahren von BLUMENSTEIN und KERN zunächst Inhalations-, zum Teil auch Nahrungsmittel-Allergene favorisiert [18, 50]. Später galten im angloamerikanischen Sprachraum vor allem Pilz- und Bakterienallergene als auslösend [19, 51, 52].

Für bakterielle Antigene als Auslöser der allergischen Reaktion sprechen die Ergebnisse einer Studie von BACHERT et al. aus dem Jahr 2001. Bei Patienten mit bilateraler, eosinophiler Polyposis nasi konnte eine Besiedelung mit enterotoxinbildenden Staphylokokken gefunden werden, deren Produkte als Superantigene wirken und eine lokale Bildung von Ig-E14 Antikörper initiierten [53].

¹³ Die Skleronychie bezeichnet ein Syndrom mit gelblich verfärbten Fingernägeln, Pleuraerguß und lokalen Lymphödemem aufgrund einer Atrophie der peripheren Lymphgefäße. In einem Drittel der Fälle kommt eine chronische Sinusitis hinzu, was auf die Relevanz des Lymphstaus bei der Pathogenese der Polyposis nasi hinweist [45].

¹⁴ Immunglobuline (Ig) sind Antikörper, die nach Kontakt des Organismus mit einem Antigen gebildet werden. **Ig-E** ist von Bedeutung für die Allergie vom Soforttyp. Es wird auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten exprimiert und führt nach Bindung des entsprechenden Antigens zur Ausschüttung von Mediatoren, vor allem Histamin [29].

Auch wird eine Polypenbildung aufgrund einer lokalen allergischen Reaktion auf Pilzantigene diskutiert [51]. Eine Besiedelung der Nasennebenhöhlen bei Polyposis nasi durch Aspergilluskulturen wurde erstmalig im Jahr 1976 von SAFIRSTEIN beschrieben [97]. Es entstand die Bezeichnung der sogenannten „allergic fungal rhinosinuitis“, die oft in Kombination mit einer bronchopulmonalen Aspergillose auftritt [97]. Neben der Bildung von IgE-Antikörpern findet sich hier aber auch eine Produktion von IgG-Antikörpern. Dieser Befund könnte auch für eine ursächliche Pilzinfektion sprechen [19, 20].

Gegen eine allergische Genese sprechen jedoch die Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Studien zur Koinzidenz von Nasenpolypen und der allergischen Rhinokonjunktivitis. Hier traten Nasenpolypen bei Allergikern seltener auf als in der Normalbevölkerung [8, 9]. Zwar findet sich unter den Polypen-Patienten ein hoher Anteil an Asthmatikern, doch leiden diese vor allem an einem endogenen, nichtallergischen Asthma.

Die Assoziation der Polyposis nasi mit hereditären systemischen Erkrankungen, wie der Mukoviszidose oder dem Kartagener- Syndrom spricht für die Rolle des Epithels und der Zilien in der Pathogenese der Nasenpolypen. Eine Strukturanomalie der Zilien führt bei der „Primären Ziliären Dyskinesie“ zu einem gestörten mukoziliären Transport. Etwa ein Drittel der Personen mit dieser Erkrankung leiden unter Polyposis nasi. Ein weiterer pathogenetischer Faktor könnte eine erhöhte transepitheliale Potentialdifferenz sein, die bei der Mukoviszidose durch eine erhöhte Wasser- und Elektrolytaufnahme zustande kommt [45].

Bei über 90% der Polypen findet sich eine ausgeprägte Infiltration durch eosinophile Granulozyten¹⁵ [64]. Diese können durch Abgabe von Zytokinen, wie IL-3, IL-5, GM-CSF, andere eosinophile Granulozyten aktivieren und so eine Entzündung vorantreiben [45]. Durch ihre Granula¹⁶ und Sauerstoffradikale führen sie direkt zu einer Schädigung des Gewebes [22].

¹⁵ Eosinophile Granulozyten sind vor allem beteiligt an der Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ 1 und 4 sowie an der Abwehr von Infektionen mit Würmern und Parasiten [29].

¹⁶ Granula sind Körnchen in den Zellen [29].

Der hohe Anteil an eosinophilen Granulozyten kommt zustande durch verstärkte transendotheliale Wanderung aus den Gefäßen in das Gewebe und eine Inhibierung des programmierten Zelltods, der Apoptose, durch oben genannte Zytokine [22, 58].

Auch bei allergischen Erkrankungen der nasalen Schleimhaut sowie bei Patienten mit ASS-Intoleranz ist eine Gewebeseosinophilie nachzuweisen [59, 60, 77].

Im Epithel der Nasenpolypen finden sich verstärkt Wachstumsfaktoren, wie IGF-117 sowie eine erhöhte Abgabe von Zytokinen, die eine Ausdifferenzierung von Entzündungszellen, vor allem von Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten, unterstützen [45].

Basierend auf der Beobachtung, dass im Polypengewebe CD8+-Killerzellen gegenüber den CD4+-Lymphozyten überwiegen, in gesunder Schleimhaut jedoch die CD4+-Lymphozyten dominieren, wurde von einigen Autoren eine Störung der T-Zellregulation in den Polypen vermutet. Diese könnte möglicherweise eine pathogenetische Rolle spielen [3].

Die These einer genetischen Disposition zur Polyposis nasi war Grundlage einiger molekulargenetischer Untersuchungen. So fanden LUXENBERGER et al. in einer Studie aus dem Jahr 2000 diese als bestätigt, denn sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Erkrankung an Nasenpolypen und dem Gewebetyp HLA-A7418 [21]. Auch in der Pathogenese der Aspirin-Trias, einer Kombination von Polyposis nasi, Asthma und Aspirin-Intoleranz, scheint eine genetische Komponente eine Rolle zu spielen. Patienten mit dieser Trias wiesen in den Studien von MOLNAR-GABOR et al. signifikant häufiger den Gewebetyp HLA-DR7 auf [54].

Neben genetischen Faktoren scheint vor allem ein chronischer Reizzustand der Nasenschleimhaut mit inflammatorischen Veränderungen und einer Störung der physiologischen Zellzusammensetzung der Nasenschleimhaut in der Pathogenese maßgeblich zu sein [3]. Es lässt sich demnach sagen, dass die Polyposis nasi multifaktoriell bedingt zu sein scheint, was sich auch in den differenten Erscheinungsformen dieser Erkrankung widerspiegelt.

Die Tatsache, dass bisherige Studien äußerst unterschiedliche Ergebnisse und eine Vielzahl möglicher ätiologischer und pathogenetischer Faktoren der Polyposis nasi

¹⁷ IGF-1: Insulin-like growth factor 1 [29].

¹⁸ HLA (Human Leucozyte Antigen) sind Gewebeantigene, die auf der Oberfläche fast aller menschlichen Zellen vorkommen und mit bestimmten Erkrankungen assoziiert sind [29].

hervorbrachten, ist möglicherweise begründet durch eine nicht kongruente Patientenselektion. Daher war Grundlage für unsere Arbeit, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, die unseren eindeutig definierten Kriterien entsprechen. Darauf basierend untersuchten wir nur die Personen mit einer beidseitigen Polyposis nasi, vom Typ 3 nach Bachert, die keinerlei Voroperationen erhalten hatten. Das Ziel unserer klinischen Studie bestand in der Herausarbeitung der klinischen Faktoren, die ein erneutes Auftreten der Polyposis nasi nach erfolgter Nasennebenhöhlensanierung begünstigen. Ein Faktor, der von GREISSNER et al. untersucht wurde, ist die familiäre Häufung der Nasenpolypen. In ihrer Arbeit fanden sie bei 14% der Polypen-Patienten ein weiteres Auftreten von Nasenpolypen bei mindestens einem weiteren Familienmitglied und schließen daher auf einen erblichen Faktor in der Pathogenese der Polyposis nasi. Etwa bei der Hälfte der familiär vorbelasteten Personen seien noch mehr als ein weiteres Familienmitglied betroffen. Die Kontrollgruppe der Personen ohne Nasenpolypen wies keinen einzigen Fall von Polypen in der Familie auf [76].

Wir fanden in unserer Untersuchung eine **familiäre Häufung** der Nasenpolypen bei 24% der Patienten. Dieser Anteil liegt noch über den Angaben in der Literatur. Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass möglicherweise bei der Beantwortung des Fragebogens durch die Patienten einmal eine Verwechslung von Nasenpolypen und Rachenmandeln, die im Volksmund auch als Polypen bezeichnet werden, stattfand; diese Fehlerquelle wurde jedoch bereits bei der Ausarbeitung des Fragebogens berücksichtigt und durch eine ausdrückliche Fragestellung nach einer familiären Häufung von „Polypen der Nase“ weitgehend ausgeschlossen. Bei etwa einem Viertel der Polypen-Patienten fand sich in dieser Arbeit eine familiäre Disposition, das spricht für die These einer Beteiligung hereditärer Faktoren an der Pathogenese der Polyposis nasi. Auf das Operationsergebnis scheint sich eine familiäre Disposition jedoch nicht auszuwirken, denn in unserer Untersuchung sind die Rezidivraten der Patienten mit (23%) und der Patienten ohne familiäre Häufung von Nasenpolypen (22%) in etwa gleich hoch. Leider finden sich hierzu in der bisherigen Literatur keine Angaben. In künftigen Studien zur Polyposis nasi sollte eine familiäre Häufung der Nasenpolypen mituntersucht und deren Einfluss auf das Operationsergebnis und die Rezidivrate berücksichtigt werden.

Die **klinischen Aspekte** der Polyposis nasi wurden in einer Vielzahl von retro- und prospektiven Studien untersucht. Betrachtet man das Alter der Patienten mit Nasenpolypen, so sind diese nach den Daten von DRAKE-LEE meist über dreißig Jahren alt [64]. ARCIMOWICZ et al. berichten, bei ihren Patienten seien die Nasenpolypen erstmalig im Durchschnittsalter von 45,1 Jahren aufgetreten [6].

In unserer Untersuchung waren die Patienten beim Ersteingriff im Durchschnitt 45 Jahre alt, dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Angaben von ARCIMOWICZ et al.. Dabei waren 87% der Patienten älter als 30 Jahre., was den Angaben von DRAKE- LEE entspricht.

Ein häufigeres Erkranken des männlichen Geschlechts an Nasenpolypen wird von einigen Autoren, so auch von HOSEMANN et al. und BALLENGER et al., beschrieben [65, 66]. DRAKE-LEE gibt an, in seinen Untersuchungen seien Männer doppelt so häufig von Nasenpolypen betroffen wie Frauen [64]. GRANSTRÖM et al. berichten von einem Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 2,93:1, während andere Autoren eine geschlechterspezifische Prädisposition bestreiten [67, 15].

Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigt sich ein deutliches Überwiegen der männlichen Personen. Die Männer sind mit 78% etwa 3,5mal häufiger betroffen als die Frauen mit 22%. Diese Daten zeigen Übereinstimmung mit jenen von GRANSTRÖM et al.

Obwohl eine kausale Behandlungsmöglichkeit der Polyposis nasi derzeit fehlt, berichten ROSENSTIEL et al. dennoch von **Ausheilungsraten** nach operativer Therapie in über 50% der Fälle [41]. ARNOLD et al. geben Ausheilungsraten von 60% bei allergischer und von 90% bei chronisch bakteriell, entzündlicher Genese an [11].

Unter der Annahme, dass bei den Patienten ohne eine erneute Operation, eine Ausheilung der Nasenpolypen stattfand, ergibt die vorliegende Untersuchung übereinstimmende Daten. Bei 42 der 54 Patienten (78%) war, innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von mindestens 10 Jahren, kein weiterer Eingriff an den Nasennebenhöhlen notwendig.

Trotz sorgfältiger operativer Sanierung der Nasennebenhöhlen kommt es häufig zu einer **Rezidivbildung** der Polyposis [26]. Diese Problematik nach Nasennebenhöhlen-Eingriffen ist lange bekannt und bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurden verschiedenste Methoden der Nachbehandlung zur Rezidivprophylaxe erprobt. Das

Spektrum reicht von historischen Methoden, wie lokalen Ätzungen mit Chromsäure, Aufenthalt in sogenannten „Feucht-Zimmern“ und topischer Behandlung mit Olivenöl bis hin zur lokalen Bestrahlung. Auch die heute gebräuchlichen Verfahren der lokalen und systemischen Kortikoidgabe waren zu dieser Zeit in Erprobung [13].

In der Literatur werden Rezidivraten der Polyposis nasi nach endonasaler Nasennebenhöhlensanierung von 17,3% bis 40% beschrieben [68, 65, 9].

Entsprechende Daten finden sich auch im hier untersuchten Patientenkollektiv. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von mindestens zehn Jahren erlitten 22% der Patienten ein Rezidiv. Damit liegt die Rezidivrate eher im unteren Bereich der publizierten Daten, obwohl in unserer Studie ein sehr langer Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren gewählt wurde. Vergleichbare Untersuchungen schlossen die Nachuntersuchungen nach maximal der Hälfte der Zeit ab [1, 5, 68, 78]. Für die exakte Erfassung der Rezidivrate nach dem Ersteingriff ist jedoch eine ausreichend lange Nachbeobachtung der Patienten äußerst wichtig, denn wie bei SCHAITKIN et al. berichtet, treten Rezidive nicht selten erst fünf Jahre post operationem auf [2].

Die Angaben aus der Literatur zu den Rezidivraten divergieren stark. Dies erklärt sich zum einen durch unterschiedliche Einschlusskriterien bei der Auswahl der Patienten. So schließen zum Beispiel einige Studien auch Patienten ein, die sich bereits einer Nasennebenhöhlenoperation unterzogen haben und unter einem Rezidiv leiden [6]. In dieser Arbeit wurde daher insbesondere Wert gelegt darauf, dass ausschließlich Patienten mit einer Erstdiagnose von Nasenpolypen und ohne Voroperationen der Nase und ihrer Nebenhöhlen in das Patientengut aufgenommen wurden. Die Diagnose der bilateralen eosinophilen Polyposis nasi, entsprechend Typ III in der Einteilung nach BACHERT, wurde eindeutig gesichert durch den Vergleich der Daten aus der Eingangsuntersuchung, dem Operationsbericht, dem Pathologiebefund und dem Entlassungsbrief. Nur wenn die spezifischen Einschlusskriterien hierbei erfüllt wurden und keines der Ausschlusskriterien vorlag, wurde der Patient in die Studie aufgenommen.

Zum zweiten ist die Definition für ein Rezidiv der Nasenpolypen entscheidend. In der Literatur werden die Rezidive unterschiedlich diagnostiziert, zum Beispiel anhand des Befunds in der Computertomographie bei Symptompersistenz über einen bestimmten Zeitraum [89] oder anhand einer endoskopischen Nachuntersuchung des Patienten

[96]. Jedoch auch bei einer klinischen Nachuntersuchung ist die Diagnose Rezidivpolyposis abhängig von Untersucher und Untersuchungstechnik. Es ist denkbar, dass ein Patient von zwei verschiedenen Untersuchern eine unterschiedliche Befundung erhält. In unserer Untersuchung wurde die Definition eines Patienten mit Rezidiv festgelegt als Person mit mindestens einer weiteren Nasennebenhöhlen-Operation nach dem Ersteingriff. Aufgrund der Durchführung der Untersuchung als retrospektive Studie war diese Definition optimal, da mit dieser Definition anhand des Fragebogens eine absolut eindeutige und korrekte Beantwortung dieser Fragestellung durch den Patienten selbst zu erreichen war. Die niedrige Rezidivrate unserer Untersuchung spricht nicht zuletzt für eine sehr effektive Operationstechnik und eine suffiziente postoperative Rezidivprophylaxe bei diesem Patientengut.

Die Hälfte der Rezidivpolypen in unserer Studie entwickelte sich bereits innerhalb der ersten beiden Jahre nach dem Ersteingriff. Bei 17% aller Patienten wurde eine, bei 6% aller Patienten mindestens zwei Rezidiv- Sanierungen durchgeführt.

Als ungünstige Faktoren bezüglich der Ausheilung der Polyposis nasi werden von HOSEMANN ein begleitendes Asthma, eine ASS-Intoleranz, eine sogenannte „eosinophile Pilz-Sinusitis“ oder das Vorhandensein einer Allergie benannt, auch ein fortgeschrittenes Stadium der Polyposis nasi in der ersten Computertomographie sowie Revisionsoperationen beeinflussen die Prognose negativ. Zudem habe ein **Nikotinkonsum** des Patienten negative Auswirkungen auf die postoperative Ausheilung der Nasenpolypen [13]. Einige Untersuchungen bei Rauchern und Kindern, die indirekt dem Zigarettenrauch in der Familie ausgesetzt waren, sprechen dafür, dass das Rauchen den Operationserfolg bei Nasenpolypen verschlechtert [89, 90]. Verantwortlich dafür seien durch das Nikotin verursachte Zilienverluste in der respiratorischen Schleimhaut, eine verminderte Schlagfrequenz der Zilien und somit eine verminderte mukoziliäre Clearance [89, 91, 92]. Die trachealen Epithelien von Ratten wiesen zum Beispiel nach täglich zweistündiger Inhalation von Tabakrauch über sechzig Tage einen deutlichen Verlust an Zilien sowie eine vermehrte Anzahl subepithelialer Entzündungszellen auf [93]. Möglicherweise begünstigen diese Veränderungen eine erneute Polypenbildung.

Wir fanden in unserer Untersuchung einen Anteil der Raucher am Patientengut von 17%. Bei 14% der Raucher traten Rezidive auf, bei den Nichtrauchern jedoch war dies häufiger der Fall (23%). Diese Ergebnisse widersprechen der Theorie vom

Nikotinkonsum als prognostisch ungünstigem Faktor für die Nasenpolypen. Auch ALBU et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2004 keine signifikante Erhöhung der Rezidivrate unter den Patienten mit positiver Raucheranamnese gegenüber den Nichtrauchern feststellen [78]. Leider finden sich in der Literatur keine weiteren konkreten Fallzahlen über Rezidivraten bei Rauchern. Da die oben genannten histologischen Untersuchungen zum Nikotinkonsum vor allem an tierischen Epithelien von Rind und Ratte durchgeführt wurden, ist unklar, inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind. Diese Frage nach der Relevanz des Nikotinkonsums für die Prognose und Rezidivrate der Polyposis nasi sollte in weiteren klinischen Studien genauer untersucht werden.

In der Literatur finden sich leider keine Angaben über den Einfluss eines **Alkoholkonsums** auf die Ausheilung der Polyposis nasi. Dieser Faktor ist bisher nicht untersucht worden.

Wir fanden in unserem Patientenkollektiv einen Alkoholkonsum bei 67% aller Patienten. Mehr als zwei Drittel dieser Patienten konsumieren Alkohol regelmäßig. Die Rezidivraten lagen bei den Alkoholkonsumenten deutlich höher als bei den abstinenten Patienten (6%). Die Personen mit einem durchschnittlichen Konsum von maximal einem halben Liter am Tag erlitten Rezidive in 31%, Personen mit einem höheren durchschnittlichen Konsum in 30%. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass ein Alkoholkonsum sich negativ auf die Prognose der Polyposis nasi auswirkt und Rezidive begünstigt. Histologische Untersuchungen an der respiratorischen Schleimhaut von Ratten fanden unter Alkoholgenuss eine reduzierte Steigerung der Zilienschlagfrequenz bei der Gabe eines β -Agonisten, wie zum Beispiel Isoproterenol¹⁹ [92]. Physiologischerweise führt dort ein β -Agonist zum Anstieg einer Proteinkinase, die als Regulationskomponente eine konsekutive Erhöhung des Zilienschlages bewirkt. Es wird vermutet, dass der Alkohol dieses Enzym hemmt [92]. Über diesen Mechanismus könnte eine Störung der mukoziliären Clearance bei Alkoholkonsumenten bestehen, welche möglicherweise die Entstehung von Nasenpolypen begünstigt [94]. Für eine relevante Rolle von Zilien und Epithel in der Pathogenese der Polyposis nasi spricht auch, wie zuvor erläutert, die hohe Assoziation der Nasenpolypen mit der Mukoviszidose und dem Karthagener- Syndrom [45].

¹⁹ β - Agonisten sind Substanzen, die analog den körpereigenen Transmittern Adrenalin und Noradrenalin die β - Rezeptoren des adrenergen Systems stimulieren [30].

Anhand unserer Ergebnisse lässt sich die These aufstellen, dass der Alkoholgenuss über eine verminderte mukoziliären Clearance die Polyposis nasi begünstigt. Diese These ist ein neuer Ansatzpunkt für die Forschung nach klinischen Faktoren in der Pathogenese der Nasenpolypen und gibt Anlass zu weiteren Studien.

Von einer subjektiven Verbesserung der **Beschwerden** des Patienten nach endonasaler Operation wird bei WEBER et al. in 90% der Fälle berichtet [42].

In unserer Untersuchung wurden die Patienten postoperativ nach acht Symptomen der Polyposis nasi gefragt, Riechstörungen, behinderte Nasenatmung, gesteigerte nasale Sekretion, Niesattacken, Sinusitiden, Kopfdruck oder Kopfschmerz, näselnde Sprache und Räsperzwang. Von 83% der Patienten wurde nach dem Ersteingriff mindestens eines der acht Hauptsymptome beklagt. Es wird jedoch von einigen Autoren angemerkt, dass subjektive Einschätzung und objektive Ergebnisse oft stark differieren; nach STAMMBERGER et al. korreliere „der postoperative Zustand der Nasenschleimhaut“ „nicht mit der subjektiven Symptomatik“ [13, 69]. Die subjektive Einschätzung des Operationserfolgs mindere sich umso mehr, je länger präoperativ Beschwerden bestanden hätten [65]. Es lässt sich demnach annehmen, dass der Patient seine Situation möglicherweise schlechter einstuft als sie tatsächlich ist. Dafür spricht auch die deutlich geringere Rezidivrate von 22% in unserem Patientengut. Dennoch zeigt sich, dass auch nach dem Eingriff ein großer Anteil (83%) der Patienten weiterhin unter Beschwerden leidet. Dieser Befund stützt die These von HOSEMANN, dass auch nach der Operation nicht die Lebensqualität erwartet werden dürfe, die der eines Gesunden entspricht, denn trotz postoperativer Ausheilung sei die regenerierte Schleimhaut oft nicht voll funktionsfähig [13].

Die hohe Rate postoperativer Beschwerden in unserer Untersuchung legt die Forderung nach einer besseren Nachbetreuung der Polypen-Patienten im Anschluss an die operative Therapie nahe, um weiterhin bestehende Symptome durch eine gezielte medikamentöse Therapie zu lindern und Begleiterkrankungen ausreichend zu behandeln.

Am häufigsten werden postoperativ von den Patienten Störungen des Riechvermögens beklagt, in einer Studie von GAMMERT traten olfaktorische Dysfunktionen in 68% der Fälle auf [70]. Obwohl LUND et al. davon berichten, dass aufgrund der verbesserten Nasenbelüftung nach dem Eingriff es häufig zu einer postoperativen

Verbesserung des Riechvermögens käme, konnten DUFOUR et al. immerhin bei 18 von 60 Patienten (30%) durch die Operation keine Verbesserung des präoperativ eingeschränkten Riechvermögens feststellen [5, 40].

Wie auch in den Studien von GAMMERT wurden von unseren untersuchten Patienten postoperativ am häufigsten Riechstörungen beklagt, in 44% der Fälle. Da aus den Patientenakten nur in wenigen Fällen Informationen über die präoperativ bestandenen Symptome zu erheben waren, kann nicht vollständig geklärt werden, inwieweit Riechstörungen bereits vor dem Eingriff bestanden und sich durch den Eingriff verbessert oder möglicherweise auch durch eine intraoperative Zerstörung des Riechepithels verschlechtert haben. Es sollten daher prospektive Studien durchgeführt werden, die durch eine exakte Feststellung der präoperativen Symptomatik des einzelnen Patienten und Gegenüberstellung mit den Beschwerden nach dem Eingriff diese Fragen klären.

Eine postoperative Nasenatmungsbehinderung wird von GAMMERT in 27% der Fälle beschrieben, eine gesteigerte nasale Sekretion in 41% und Kopfschmerzen in 11% [70].

Diese Ergebnisse entsprechen der Häufigkeitsverteilung der postoperativen Symptome in unserem Patientengut. Etwa bei einem Drittel der Patienten bestand eine behinderte Nasenatmung und eine verstärkte nasale Sekretion. Etwas häufiger als in GAMMERTs Untersuchungen klagten die Patienten über Kopfschmerzen, in 24% der Fälle. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Kopfschmerzen ein äußerst subjektives Symptom sind, das interindividuell unterschiedlich stark bewertet wird und zudem eine Reihe anderer ätiologischer Faktoren aufweist.

Die Polyposis nasi weist eine hohe Assoziation zum **Asthma bronchiale** auf [12, 14, 50]. Die Literaturangaben zum Anteil der Asthmatiker unter den Polypen- Patienten liegen dabei zwischen 28,4% und 40% [6, 12, 50]. Da die Prävalenz von Asthma bronchiale in der erwachsenen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 5% angegeben wird, leiden Polypen-Patienten deutlich häufiger unter Asthma als die Normalpopulation [28]. Umgekehrt findet sich unter den Asthmatikern in etwa 7% eine Polyposis nasi [9].

In unserer Studie liegt der Asthmatiker- Anteil bei 22% und damit etwas unterhalb der Werte in der Literatur. Dieses Ergebnis erklärt sich möglicherweise dadurch, dass die

Diagnose Asthma auf den Daten des Fragebogens basiert, eine klinische Untersuchung und Lungenfunktionsdiagnostik war nicht durchführbar.

Dass weibliche Polypen-Patienten häufiger unter Asthma leiden, wird von ARCIMOWICZ berichtet und dieser Befund findet sich auch im vorliegenden Patientengut. 42% der Frauen mit Polyposis nasi leiden unter Asthma, bei den Männern sind es nur 17%.

Zunächst wurde die Assoziation der Nasenpolypen und Asthma als Hinweis auf eine allergische Pathogenese dieser Erkrankung diskutiert, später fand man jedoch heraus, dass es sich bei den Patienten mit Polyposis nasi zumeist um die endogene nichtallergische Form des Asthma bronchiale handelt [12, 85]. Das endogene Asthma wird häufig durch respiratorische Infekte oder Analgetika ausgelöst und findet sich überwiegend bei Patienten im mittleren Alter, während das exogene allergische Asthma meist bereits im Kindesalter beginnt [28, 67].

Auch in unserer Studie befinden sich die Asthmatiker überwiegend in der zweiten Lebenshälfte, 92% der Asthmatiker sind über 40 Jahre alt. Diese Befunde sprechen für die Assoziation der Polyposis nasi mit der endogenen Form des Asthma bronchiale.

Erklären lässt sich die hohe Assoziation der Nasenpolypen mit dem Asthma möglicherweise durch eine Wechselbeziehung der beiden Erkrankungen untereinander oder einer gemeinsamen Reaktion von Nasennebenhöhlen und Bronchien auf ein übergeordnetes Geschehen, wie zum Beispiel einer Aspirin- Intoleranz [24].

Die These, dass Asthma die Prognose und Rezidivrate der Polyposis nasi ungünstig beeinflusst, überwiegt heute in der Literatur. Von HOSEMANN wird das Asthma zu den negativen Prognosefaktoren nach operativer Therapie gezählt und SCHATKIN et al. berichten von schlechteren Heilungsraten bei Asthmatikern [13, 2]. Auch ALBU et al. finden 2004 höhere Rezidivraten bei den Asthmatikern [78]. Dem widersprechen die Ergebnisse von KENNEDY, er kann bei Asthmatikern keine höheren Rezidivraten erkennen [1].

Die Asthmatiker unserer Untersuchung erlitten in 17% der Fälle ein Rezidiv. Unter den Patienten ohne Asthma findet sich eine höhere Rezidivrate von 24%, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Unsere Ergebnisse können demnach einen negativen Einfluss des Asthma auf die postoperative Ausheilung der Nasenpolypen nicht bestätigen und stimmen mit den Befunden von KENNEDY überein. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass einer der Asthmatiker angab zu rauchen. Da jedoch davon auszugehen ist, dass einem manifesten Asthmatiker ein nennenswerter

Nikotinkonsum kaum möglich ist, könnte diese Person eher zu den Nicht-Asthmatikern gerechnet werden. Es ergäbe sich dann der Anteil von 11 Asthmatikern, die Rezidivrate liegt dann etwas höher bei 18%. Die Rezidivrate der Nicht-Asthmatiker läge dann bei 23%.

Im Durchschnitt wurden die Patienten mit Asthma acht Jahre später operiert, als die Nicht-Asthmatiker, dieser Unterschied war nicht signifikant. Dieses Ergebnis erklärt sich jedoch dadurch, dass die Asthmatiker im Patientengut älter waren als die Nicht-Asthmatiker. Sie waren zu 90% mindestens vierzig Jahre alt. Nicht auszuschließen ist auch, dass durch eine Asthma-Therapie mit Kortikosteroiden eine Verzögerung des Polypenwachstums bewirkt wurde. Diese These wird durch den Befund gestützt, dass Asthmatiker etwas häufiger nur einmal operiert wurden, ein Zweiteingriff war etwas seltener als bei den Nicht-Asthmatikern notwendig.

Von den untersuchten Asthmatikern wurde subjektiv ihr postoperatives Befinden deutlich schlechter eingestuft als von den Patienten ohne Asthma. Alle Personen mit Asthma (100%) gaben postoperative Beschwerden an. Bezüglich der asthmatischen Beschwerden wird in der Literatur von einer Verbesserung nach endonasalem Nasennebenhöhlen-Eingriff berichtet [27]. LOEHL et al. beobachteten bei 94% der Asthmatiker eine subjektive Verbesserung des Asthmas [79].

Eine Assoziation der Polyposis nasi mit der **Aspirin-Intoleranz** wird schon seit langem in der Literatur beschrieben [14, 65]. Oft findet sich bei Patienten mit Nasenpolypen eine Unverträglichkeit von Aspirin und allen Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), welche die Cyclooxygenase 1 oder 2 hemmen [4]. Die Angaben zur Häufigkeit der Analgetika-Intoleranz bei Polypen-Patienten in der Literatur liegen zwischen 9,5% und 25% [4, 12, 65]. In der Normalbevölkerung tritt eine Analgetika-Intoleranz weitaus seltener auf, mit einer Häufigkeit von 0,5% - 2,5% auf [10, 95].

Im dieser Arbeit zugrunde liegenden Krankengut leiden 17% der Patienten unter einer ASS-Unverträglichkeit. Dieser Prozentsatz lässt sich gut in obengenannte Literaturangaben einordnen.

Im Umkehrschluss leiden nach STEVENSON et al. etwa 11,4% der von ASS- und NSAR-Intoleranz betroffenen Patienten unter Polypen der Nase [4]. TOS et al. und MGYND bezeichnen eine Analgetika-Unverträglichkeit als prädisponierenden Faktor

für eine Polyposis nasi [72, 73]. Auch in Lehrbüchern findet die ASS-Intoleranz Erwähnung als ätiologische Komponente bei Nasenpolypen [11, 26].

In der vorliegenden Untersuchung sind die weiblichen Polypen-Patienten häufiger von einer Aspirin-Intoleranz betroffen (42%) als die männlichen (17%). Vergleichbare Beobachtungen in der Geschlechterverteilung machten ABRISHAMI et al. und berichteten von einer Zunahme des Anteils an Aspirin-Intoleranten mit dem Alter [81]. Auch dieser Befund wird im vorliegenden Patientengut bestätigt, die Patienten mit Aspirin-Intoleranz befanden sich im Alter von vierzig bis neunundfünfzig Jahren.

Klinisch imponiert bei der Aspirin-Intoleranz nach topischer oder systemischer Gabe von Acetylsalicylsäure²⁰ oder anderen NSAR eine sogenannte Intoleranztrias mit Haut-, Schleimhaut- und Kreislaufreaktion [29]. Die Pathogenese besteht dabei in einer Hemmung der Cyclooxygenase im Arachidonsäure-Stoffwechsel, hierdurch kommt es zu einer verminderten Produktion bronchodilatatorischer Prostaglandine und konsekutiv zur verstärkten Bildung bronchokonstriktorischer Leukotriene [30, 12, 45]. Leukotriene wirken chemotaktisch und aktivierend auf Supressorzellen, über eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität führen sie zu einer Ödembildung im Gewebe [29]. Daraus resultiert die Symptomatik der Analgetika-Intoleranz, die von vasomotorischer Rhinitis, Angioödem und Urtikaria bis zu Bronchospasmus, Hypotonie und Schock führen kann [30].

PATRIARCA unterteilt die ASS-Intoleranz anhand der klinischen Merkmale in zwei Typen. Typ A ist charakterisiert durch Asthma und Rhinitis, Typ B ist durch Urtikaria²¹ und Ödembildung gekennzeichnet [zit. in 4].

Die Analgetika-Intoleranz scheint die Polyposis nasi ungünstig zu beeinflussen und führt zu hohen Rezidivraten [13, 27]. Eine Bestätigung hierfür bietet unter anderem eine Studie von KALDENBACH et al. aus dem Jahre 1999. Bei 79% der 58 Polypen-

²⁰ Acetylsalicylsäure, kurz ASS, hat analgetische, antipyretische, antiphlogistische und thrombozytenhemmende Wirkung. Im Jahre 1897 gelang es dem Chemiker F. Hoffmann erstmals ASS chemisch rein und haltbar darzustellen. Das Pharmaunternehmen Bayer ließ sich 1899 ASS unter einem Warenzeichen schützen. Der Anfangsbuchstabe von Acetyl, kombiniert mit der Silbe "spir" von der Spirsäure - einer zur Salicylsäure identische, aus der Spirstaude gewonnene Substanz – ergab den Handelsnamen Aspirin [30, 80].

²¹ Die Urtikaria ist eine stark juckende Quaddelbildung [29].

Patienten fiel der Test auf eine ASS-Intoleranz positiv aus, wobei das Patientengut in über der Hälfte aus Personen mit Rezidivpolyposis bestand. Es wird daher von den Autoren ein Zusammenhang zwischen dem hohen Prozentsatz der ASS-Intoleranz und einer Rezidivbildung angenommen [3]. Auch PATRIARCA berichtet davon, dass bei Polyposis-Patienten mit ASS-Unverträglichkeit Rezidive häufiger auftraten als bei den Patienten, die ASS vertragen [zit. in 4].

Im dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv beträgt die Rezidivrate der Patienten mit ASS-Intoleranz 11% und liegt damit unter der Rezidivrate der Patienten ohne diese Erkrankung (24%). Dieser Befund lässt sich möglicherweise erklären durch die Erhebung der Diagnose anhand des Fragebogens. Es wäre denkbar, dass nicht nur Patienten mit tatsächlicher ASS- Intoleranz die Frage danach bejahten, sondern auch Patienten, die bereits einmal unter den Nebenwirkungen der NSAR, wie Magengeschwüren, litten und diese als Unverträglichkeit fehlinterpretierten.

Über postoperative Beschwerden klagten jedoch alle der 9 Personen mit einer ASS-Intoleranz (100%). Dieser Anteil war deutlich größer als der von 80% unter den Patienten ohne diese Erkrankung. Dieser Befund stimmt mit dem von ARCIMOWICZ et al. überein, sie berichten auch von einer verstärkten Symptomatik bei den Patienten mit ASS- Intoleranz [6].

Das gemeinsame Auftreten der Polyposis nasi mit einer Aspirin-Intoleranz und Asthma wird als **Aspirin-Trias** oder Widalsche Trias bezeichnet. Die hohe Assoziation dieser drei Erkrankungen wurde im Jahre 1922 von Widal erstmalig beschrieben [zit. nach 95]. Nach STEVENSON et al. leiden Patienten, die auf die Gabe von Acetylsalicylsäure mit asthmatischen Beschwerden reagieren, zu 55% auch unter Nasenpolypen [4]. Eine Überempfindlichkeit gegenüber ASS tritt, nach Literaturangaben, bei 10-20% der Asthmatiker mit endogenem Asthma auf [28, 4]. Oft zeigen diese Personen auch eine Intoleranz gegenüber anderen Stoffen, wie zum Beispiel dem Sulfit im Wein, dem Tyramin im Käse oder Glutamat [28].

Die Angaben zur Koprävalenz von Aspirin-Intoleranz und Asthma im Kollektiv der Polypen-Patienten liegen in der Literatur zwischen 5,9% und 15% [65, 3].

In der vorliegenden Arbeit ergibt sich ein Anteil von 11% der Polypen-Patienten, die sowohl unter Asthma als auch unter einer ASS-Intoleranz leiden. Dieser Wert zeigt Übereinstimmung mit den Literaturangaben.

KALDENBACH et al. fanden eine Aspirin-Trias besonders häufig bei Problempatienten mit Rezidiven nach vorausgegangener suffizienter Nasennebenhöhlenoperation [3]. Asthma und ASS-Intoleranz scheinen die postoperative Prognose der Polyposis nasi ungünstig zu beeinflussen [13]. Von HOSEMANN wird bei den Patienten mit Rezidivpolyposis eine, im Vergleich zu Patienten ohne postoperatives Rezidiv, erhöhte Konzentration an Leukotrien C4 beschrieben [45]. Da bei Personen mit Analgetika-Intoleranz und endogenem Asthma die Aktivität der Leukotrien-C4-Synthetase erhöht ist, lässt auch dieser Befund einen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen und der Rezidivrate der Polyposis nasi vermuten [28].

In der vorliegenden Untersuchung findet sich bei keinem der sechs Patienten mit Aspirin-Trias ein Rezidiv. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Gruppe der ASS-Intoleranten aus lediglich sechs Personen besteht und diese kleine Anzahl keine statistischen Berechnungen erlaubt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass in unserer Arbeit die Diagnose ASS-Intoleranz allein auf den Daten aus dem Fragebogen basiert und es hierbei möglicherweise in einigen Fällen durch den Patienten zu einer Verwechslung der ASS-Intoleranz mit den üblichen Nebenwirkungen der NSAR gekommen war, was zu einem systematischen Fehler in der Befunderhebung bei dieser Begleiterkrankung geführt haben könnte. Wir stimmen daher mit KALDENBACH et al. überein, die nach einer ausführlicheren präoperativen Anamnese und Diagnostik der Begleiterkrankungen von „Problem- Patienten mit Polyposisrezidiven“ verlangen, um konservative Therapien zur Vermeidung neuer Rezidive ausschöpfen zu können [3]. Zur Diagnostik eines ASS-sensitiven Asthmas könnte zum Beispiel der funktionelle ASS-Intoleranztest dienen. Dieser Test basiert auf der Bestimmung von Prostaglandin E2 (PGE2) und Peptid-Leukotrienen (pLT) in den Leukozyten des Bluts. Ein vermindertes Verhältnis von PGE2 / pLT, im Vergleich zum Gesunden, findet sich nach SCHÄFER et al. bei den Personen mit einer Aspirin-Trias [74].

Zur Rezidivprophylaxe bei Personen mit ASS-Unverträglichkeit wird eine sogenannte adaptive Desaktivierung empfohlen [75]. STEVENSON et al. beschreiben hierzu ein 5-tägiges Schema mit kontinuierlich ansteigenden, oralen Dosen Acetylsalicylsäure bis zu einem Maximum von 650 mg. Zeigt der Patient auf die letzte Gabe ASS keine respiratorischen Reaktionen mehr, so gilt er gegenüber ASS als desaktiviert. Da die Refraktärzeit, also die Phase ohne pseudoallergische Symptome, nur einige Tage

andauern würde, ist im Anschluss eine Therapie mit ASS über einen längeren Zeitraum notwendig [4].

STEVENSON et al. konnten in Studien unter ASS-Langzeitbehandlung einen Stillstand des Polypenwachstums, eine signifikant seltenere Notwendigkeit zur operativen Sanierung sowie klinisch eine verbesserte Nasenatmung und olfaktorische Funktion feststellen [4]. Auch PATRIARCA et al. erzielte in seiner Studie durch nasale Lysin-ASS-Therapie eine deutlich niedrigere Rezidivrate bei Polypen-Patienten (57,5%) als in der Vergleichsgruppe ohne diese Behandlung (88%) [zit. in 4].

Da bei einer oralen Aspirin-Gabe Nebenwirkungen wie gastrointestinale Ulcera und Blutungen auftreten können, wurden in klinischen Studien sowohl eine topische intranasale als auch eine inhalative ASS-Therapie erprobt. Bei diesen Verfahren treten keine systemischen Nebenwirkungen auf und sie erbrachten in einigen Studien ein Ergebnis, das dem einer oralen Therapie gleichwertig ist [4].

Lange Zeit wurde eine allergische Genese der Polyposis nasi diskutiert und es fanden zahlreiche Studien zur Koinzidenz der Nasenpolypen mit Allergien statt [8, 9, 3]. Neuere Befunde zeigen jedoch, dass Nasenpolypen keine allergische Erkrankung darstellen, dafür spricht das seltene Auftreten von Nasenpolypen bei **Allergikern** [8, 9, 14, 17].

Allergien sind angeborene oder erworbene abnorme Abwehrreaktionen des Immunsystems gegenüber körperfremden, eigentlich unschädlichen Substanzen [71, 29]. Die Prävalenz der Polyposis nasi bei Allergikern wird von BACHERT et al. mit weniger als 5% angegeben, während sie in der Normalbevölkerung bei 15% aufträte [12]. Eine Untersuchung an 3000 Atopikern²² zeigte eine Polyposis nasi bei 0,5% der Personen mit Allergie, während sie bei den Nichtallergikern in 4,5% der Fälle auftrat [8, 9]. Umgekehrt berichten KALDENBACH et al. von dem geringen Anteil von 7% Allergikern unter den Polypen-Patienten [3].

Im Gegensatz zu diesen Literaturangaben finden sich in unserem Patientenkollektiv 54% der Polypen-Patienten mit einer Allergie. Ein ebenso hoher Allergiker-Anteil von 66% und sogar 79% findet sich in den Ergebnissen von BLUMSTEIN und WYNN [18, 86]. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Polypen-Patienten für diese Studien

²² Unter Atopie fasst man die, auf einer genetischen Prädisposition beruhenden, klinischen Manifestationen einer Allergie vom Soforttyp zusammen. Dazu zählen z.B. das exogen-allergische Asthma, die allergische Rhinitis oder die Neurodermitis [29].

gegebenenfalls auch aus allergischen Abteilungen rekrutiert wurden. Auch liegt die Diskrepanz der Ergebnisse möglicherweise darin begründet, dass in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung die Diagnose Allergie anamnestisch anhand des Fragebogens erhoben werden musste, da in den Krankenakten nicht ausreichend detaillierte Information zur Anamnese, klinischer Symptomatik und Allergiediagnostik enthalten war. In prospektiven Studien können hierzu spezifische Testverfahren zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Zur Testung auf saisonale Allergene wird der Prick-Test verwendet, auf perenniale Allergene eine Intrakutantestung²³, aufgrund der höheren Sensitivität für Pilze [3].

Im untersuchten Patientengut fanden sich Allergien überwiegend bei Personen im mittleren Lebensalter, das Maximum lag mit 62% im Altersabschnitt der Vierzig- bis Neunundvierzig-Jährigen. Dieser Befund erklärt sich durch die ansteigende Prävalenz der Allergien in der Bevölkerung, alte Menschen sind weniger häufig von Allergien betroffen als junge Menschen. Es spielt demnach die Altersverteilung im Patientengut eine relevante Rolle für die Befunde zum Allergiker-Anteil, denn in einer Studie mit überwiegend jungen Patienten würde man einen besonders hohen Anteil an Allergikern erwarten. Es ist daher zu empfehlen, in Zukunft die Ergebnisse zur Häufigkeit von Allergien im Patientengut mit der Altersverteilung im Patientengut zu korrelieren.

FERSTL unterteilt die nasalen Allergien in eine häufigere exogen-allergische (atopische) Rhinopathie, bei der vor allem Inhalationsallergene eine Rolle spielen, und eine endogen-allergische (bakterielle) Infekt-Rhinopathie. Die Infekt-Rhinopathie zeichne sich vor allem durch eine ödematöse Verquellung der Schleimhäute und eine Polypenbildung aus, während bei der atopischen Rhinopathie klinisch eine Hypersekretion im Vordergrund stünde [71]. HOSEMANN dagegen beobachtet bei Patienten mit Polyposis nasi vor allem respiratorische Allergien vom Typ 1 und Nahrungsmittelallergien, entsprechend dem exogenen Allergietyp nach Ferstl [13].

Einige Autoren postulieren einen ungünstigen Einfluss der Allergien auf den Operationserfolg und die Rezidivrate bei Patienten mit Polyposis nasi und zählen daher die Allergie zu den negativen Prognosefaktoren [13, 15]. Auch SETTIPANE berichtet

²³ Beim Intrakutantest wird der Allergenextrakt, meist am Rücken, mittels einer Spritze intrakutan injiziert. Die Ablesung erfolgt wie beim Prick-Test [29].

von höheren Rezidivraten unter den Allergikern, diese seien insbesondere in den Jahreszeiten des verstärkten Pollenfluges aufgetreten [9].

Im untersuchten Patientengut kann ein negativer Einfluss von Allergien auf die Prognose der Patienten nicht bestätigt werden. Die Allergiker erlitten in 17% eine Rezidivpolyposis, während bei den Patienten ohne eine Allergie Rezidive in 24% der Fälle auftraten. Die allgemein niedrige Rezidivrate im untersuchten Patientengut erklärt sich somit angesichts der Befunde, dass der Anteil der Allergiker mehr als 50% an diesem Patientengut beträgt. Auch aktuelle Untersuchungen von BONFILS et al. aus dem Jahr 2006 sprechen gegen eine Allergie als negativen Prognosefaktor. Die Allergiker unterschieden sich weder in der Symptomatik noch in den Therapieerfolgen bei medikamentöser Behandlung von den Patienten ohne Allergie [87]. In unserer Arbeit klagten jedoch die Allergiker häufiger über postoperative Beschwerden (93%) als die Nicht-Allergiker (72%). Es ist jedoch zu beachten, dass möglicherweise die erfragten Polypen-Symptome, wie erhöhte nasale Sekretion, Niesattacken und behinderte Nasenatmung, auch mit typischen Symptomen einer allergischen Rhinitis vereinbar sind und es ist daher letztlich nicht eindeutig differenzierbar, ob diese postoperativen Beschwerden aufgrund der Polypen oder aufgrund der Allergie auftraten.

Die hohen Rezidivraten der Polyposis nasi nach operativer Therapie stellen ein großes Problem dar. Daher sollte präoperativ zur Entzündungshemmung und postoperativ zur Rezidivprophylaxe eine Lokalthherapie mit Kortikosteroiden erfolgen [31, 22]. Der Effekt der Kortikosteroide in der Therapie der Polyposis nasi beruht vermutlich auf ihrer antiphlogistischen Wirkung durch Blockade des Arachidonsäurestoffwechsels und konsekutiv verminderter Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen [30]. Zudem hemmen Kortikosteroide die Immigration eosinophiler Granulozyten, die daher oft als Indikator für diese Medikamente herangezogen werden [12]. Die Empfehlungen zum postoperativen Zeitraum, über den die Kortikoid- Behandlung durchgeführt werden sollte, variieren stark. In der Regel wird mindestens eine Therapie über drei Monate empfohlen [13, 12, 22]. Einige Autoren befürworten eine kombinierte topische und systemische Therapie, die vor allem bei Patienten mit den Begleiterkrankungen Asthma und ASS- Intoleranz eingesetzt werden sollte [13, 1].

Im untersuchten Patientengut wurde eine Kortikoid-Therapie von 63% der Patienten abgelehnt, 20% führten diese Therapie über einen kurzen Zeitraum nach dem Ersteingriff durch, 17% über den langen Zeitraum von mindestens zehn Jahren.

Kortikosteroide scheinen sich positiv auf die postoperativen Heilungschancen auszuwirken, überschießende Granulationen werden vermindert [12]. Die Studien von HARTWIG et al. und KARLSSON et al. belegen, dass durch die topische Therapie mit Kortikosteroiden die Rezidivrate nach operativer Therapie verbessert beziehungsweise der Zeitpunkt des Rezidivs hinausgezögert werden konnte [43, 44]. Auch in der placebokontrollierten Studie von DINGSÖR et al. zeigten sich bei den Personen mit einer Lokalthherapie durch Kortikosteroide signifikant niedrigere Rezidivraten als in der Kontrollgruppe [82].

Im vorliegenden Patientengut zeigten die Patienten mit kurzzeitiger postoperativer Kortikoid-Therapie eine niedrigere Rezidivrate (9%) als die Patienten, die von Anfang an diese Behandlung ablehnten (18%). Die Lokalthherapie verbesserte die Rezidivrate und scheint sich positiv auf die postoperative Ausheilung der Nasenpolypen ausgewirkt zu haben. In der Patientengruppe jedoch, die über mindestens zehn Jahre diese Behandlung durchführte, traten bei über der Hälfte der Personen (56%) Rezidivpolypen auf. Da asymptomatische Patienten eine hohe Tendenz zum Abbruch der Lokalthherapie zeigen [83], ist anzunehmen, dass die Patienten dieser Gruppe schon frühzeitig nach dem Ersteingriff unter erneuten Beschwerden litten, verursacht durch nachwachsende Polypen. Demnach lässt sich vermuten, dass die hohe Rezidivrate nicht durch die lange Kortikoidtherapie begünstigt wurde, sondern umgekehrt die Personen mit frühzeitigen Rezidiven und demzufolge starken Beschwerden das Cortisonhaltige Nasenspray verstärkt und länger verwendeten. Diese Theorie wird dadurch bestätigt, dass die Patienten dieser Gruppe postoperative Beschwerden in 89% der Fälle beklagten.

Eine Rezidivprophylaxe mit Kortikosteroiden wirkt sich demnach positiv auf Symptome und Ausprägungsgrad der Polyposis nasi aus. Da jedoch 63% der Patienten in der vorliegenden Untersuchung von vornherein diese Behandlung ablehnten und in Anbetracht der durch die Medien geförderten Zurückhaltung der Laien gegenüber diesen Medikamenten, sollten künftig die Therapieschemata mit dem Patienten ausführlicher diskutiert werden. Eine ausgiebige Darlegung des Ziels dieser Behandlung und eine Erläuterung möglicher Nebenwirkungen, wie einer

Austrocknung der Schleimhäute, sollte erfolgen [22]. Denn die Regelmäßigkeit und die Dauer der Behandlung sind maßgeblich für den Erfolg [84].

5. Zusammenfassung

Die exakte Ätiologie und Pathogenese der Polyposis nasi ist trotz der intensiven Forschungsarbeit in den letzten Jahrzehnten noch weitgehend unbekannt. Nach operativer Therapie rezidivieren die Nasenpolypen häufig, was eine Einschätzung der Prognose erschwert. Eine Assoziation zeigt sich zu bestimmten Begleiterkrankungen, namentlich dem Asthma bronchiale und der Aspirin- Intoleranz. Es existieren bislang jedoch nur hypothetische Ansätze, ob und in welchem Ausmaß diese und andere Erkrankungen und klinische Parameter die Entstehung, den Krankheitsverlauf und die postoperative Prognose der Nasenpolypen beeinflussen.

Inhalt dieser retrospektiven Studie waren die klinischen Ergebnisse eines Patientenguts von 54 Personen, die in den Jahren 1991 bis 1993 aufgrund von Nasenpolypen endonasal an den Nasennebenhöhlen operiert wurden. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit einer Erstdiagnose einer Polyposis nasi und ohne Voroperationen diesbezüglich. Mithilfe der Krankenakten und eines speziell entwickelten Fragebogens konnten diese Patienten über den Zeitraum von mindestens zehn Jahren nach dem Ersteingriff nachbeobachtet werden. Klinische Daten zu Alter und Geschlecht der Patienten, postoperativer Symptomatik, Auftreten eines Rezidiv sowie der Gesamtzahl an Operationen pro Patient wurden zusammengetragen. Im Folgenden wurden diese mit den Befunden zu den assoziierten Erkrankungen Asthma, Aspirin-Intoleranz und Allergie sowie den Risikofaktoren Nikotin- und Alkoholkonsum korreliert. Die Verwendung und Dauer einer postoperativen Lokaltherapie mit Kortikoiden wurde untersucht und auf ihre Effektivität hinsichtlich der Entwicklung von Rezidiven geprüft.

Die Zielsetzung der Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen der Rezidivbildung bei Polyposis nasi und den klinischen Daten, Begleiterkrankungen sowie Nikotin- und Alkoholkonsum im Patientengut zu untersuchen und Hinweise darauf zu finden, welchen Einfluss diese Faktoren auf die Beschwerden, den Krankheitsverlauf und die Rezidivbildung bei Nasenpolypen haben.

Im untersuchten Patientengut waren Männer etwa 3,5mal häufiger betroffen als Frauen. Dieser Befund bestätigt die Literaturmeinung, das männliche Geschlecht leide häufiger an einer Polyposis nasi. Die Altersverteilung unter den Patienten stimmt mit den

Angaben in der Literatur überein, die Nasenpolypen fanden sich größtenteils bei Personen von mindestens dreißig Jahren.

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes traten bei 22% der Patienten Rezidive auf. Obwohl wir die Patienten über den langen Zeitraum von mindestens zehn Jahren nach dem Ersteingriff untersuchten, ist dieses Ergebnis im unteren Bereich der Angaben in der Literatur anzuordnen.

Von einem Großteil der Patienten (83%) wurden auch nach der Operation Beschwerden beklagt. Übereinstimmend mit publizierten Ergebnissen ist festzustellen, dass auch nach operativer Therapie die nasale Schleimhaut nicht voll funktionstüchtig ist und oftmals weiterhin Einschränkungen in der Lebensqualität bestehen.

Unter Asthma bronchiale litten 22% der Patienten mit Polyposis nasi in unserer Arbeit, dieser Anteil stimmt in etwa mit den Angaben in der Literatur überein. Die Altersverteilung der Asthmatiker spricht für die Assoziation mit dem endogenen, nichtallergischen Asthma. Bezüglich des Einflusses von Asthma auf das Operationsergebnis stimmen unsere Ergebnisse nicht mit den Daten aus der Literatur überein. Wir fanden keine erhöhten Rezidivraten bei den Asthmatikern.

Eine Aspirin-Intoleranz wurde von 17% der Patienten angegeben, entsprechend den Literaturangaben. Die vorherrschende These, eine ASS- Intoleranz wirke sich negativ auf die postoperative Ausheilung aus, kann aufgrund unserer Ergebnisse nicht bestätigt werden. Die Rezidivrate der ASS-intoleranten Patienten liegt mit 11% deutlich unter der Rezidivrate der Patienten ohne eine Aspirin-Intoleranz (24%).

Bei 11% der Patienten tritt die Polyposis nasi gemeinsam mit Asthma bronchiale und ASS-Intoleranz auf. Keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv.

Zwar sind unsere Ergebnisse zu diesen Begleiterkrankungen bezüglich des Anteils der erkrankten Personen mit der Literatur vereinbar, jedoch ergaben sich hinsichtlich des Einflusses auf die Rezidivraten durchaus konträre Befunde und sie bieten daher Grundlage zur Überarbeitung in künftigen prospektiven Studien.

Der Anteil der Allergiker in unserem Patientengut ist mit 54% außergewöhnlich hoch und stimmt nur mit einzelnen publizierten Beobachtungen überein. Aber die niedrige Rezidivrate bei diesen Personen (17%) bestätigt aktuelle Theorien, die gegen die Allergie als negativen Prognosefaktor sprechen.

Unsere Daten zur postoperativen Lokalthherapie können die Angaben aus der Literatur bestätigen, dass topisch verabreichte Kortikosteroide eine Ausheilung der

Nasenpolypen begünstigen und Rezidive vermindern. Da von einem großen Anteil der Patienten (63%) diese Behandlung von vornherein abgelehnt wurde, sollte in Zukunft eine ausführlichere Aufklärung des Patienten über Zielsetzung, Wirkungsweise und mögliche Nebenwirkungen dieser Therapie erfolgen und dem Laien auf diese Weise Vorurteile gegenüber diesem Medikament genommen werden.

Da bei nahezu einem Viertel unserer Patienten die Nasenpolypen familiär gehäuft auftraten, lässt sich eine genetische Komponente in der Pathogenese der Nasenpolypen vermuten. Auf die Rezidivbildung der Nasenpolypen konnte in unserer Untersuchung jedoch keine Auswirkung festgestellt werden. Da die familiäre Häufung bislang in der Literatur kaum berücksichtigt wurde, fehlen entsprechende Daten zum Vergleich.

Der Faktor Rauchen führte in unserer Untersuchung zu keiner Verschlechterung des Operationsergebnisses. Dieser Befund stimmt mit den spärlichen Daten in der Literatur überein. Es finden sich jedoch bis heute nur einzelne Arbeiten, die sich mit den Auswirkungen des Nikotinkonsums auf die Nasenpolypen beschäftigen.

Auch ein Alkoholkonsum der Patienten wurde bisher in der Polyposis nasi-Forschung kaum berücksichtigt. Wir fanden in unserem Patientengut unter den Alkoholkonsumenten deutlich höhere Rezidivraten als unter den Patienten, die dies verneinten. Leider fehlen publizierte Daten zum Vergleich. Da histologische Arbeiten von einer Störung der mukoziliären Clearance der respiratorischen Schleimhaut durch Alkohol berichteten, könnte Alkoholgenuss über diesen Mechanismus eine Polypenbildung begünstigen.

Aufgrund unserer Ergebnisse wird die Hypothese aufgestellt, dass Alkoholkonsum und hereditäre Faktoren eine relevante Rolle in der Pathogenese der Polyposis nasi spielen. Da eine familiäre Häufung, Alkohol- und Nikotinkonsum bislang in der Forschung nur unzureichend Beachtung fanden, sollte in prospektiven Studien ihre Auswirkung auf die Polypenbildung und insbesondere die Ergebnisse nach operativer Therapie ausführlich untersucht werden.

6. Signifikanz- Test

Nr.1) Rezidive traten bei den Allergikern in 17% auf, bei den Nicht- Allergikern in 28%. Anhand des Chi²-Test wird dieser Unterschied auf Signifikanz untersucht.

		Allergie		Total
		nein	ja	
Rezidiv	Nein	18	24	42
	Ja	7	5	12
Total		25	29	54

Für Chi² ergibt sich ein Wert von 0,899. Da Chi² < 3,84 gilt: Die Nullhypothese kann auf dem Signifikanzniveau von 5% nicht abgelehnt werden.

Das heißt: Der Unterschied ist statistisch **nicht signifikant**.

Nr.2) Allergiker gaben weitaus häufiger postoperative Beschwerden an als Nicht-Allergiker.

Anhand des Fisher-Tests wird dieser Unterschied auf Signifikanz untersucht.

		Allergie		Total
		nein	ja	
postoperative Beschwerden	Nein	7	2	9
	Ja	18	27	45
Total		25	29	54

Für p ergibt sich ein Wert von 0,065. Da p > 0,05 gilt: Die Nullhypothese kann auf dem Signifikanzniveau von 5% nicht abgelehnt werden.

Das heißt: Allergiker klagten **nicht signifikant** häufiger über postoperative Beschwerden als Patienten ohne Allergie.

Nr.3) Die Asthmatiker wurden im Durchschnitt erstmalig mit 51 Jahren, die Nicht-Asthmatiker bereits mit 43 Jahren operiert. Um diesen Unterschied auf Signifikanz zu testen, wird der U-Test angewandt.

	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl der Patienten	Standardabweichung
Nicht-Asthmatiker	43,24 (43 Jahre)	41	12,161
Asthmatiker	50,83 (51 Jahre)	12	9,907
Total	44,96 (45 Jahre)	53	12,034

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p beträgt 5,8%, wenn man annehmen würde, dass sich Asthmatiker und Nicht-Asthmatiker signifikant unterscheiden. Da in dieser Arbeit eine Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5% Voraussetzung ist, gilt: Der Unterschied ist statistisch **nicht signifikant**.

Nr.4) Alle zwölf Asthmatiker (100%) gaben postoperativ erneut Beschwerden an. Dieser Anteil ist höher als der unter den Nicht-Asthmatikern mit 79%. Um zu testen, ob dieser Unterschied signifikant ist, wird der Fisher-Test benutzt.

		Asthma		Total
		nein	ja	
Patienten mit postoperativen Beschwerden	Nein	9	0	9
	Ja	33	12	45
Total		42	12	54

Für p ergibt sich ein Wert von 0,182. Da $p > 0,05$ gilt: Die Nullhypothese kann auf dem Signifikanzniveau von 5% nicht abgelehnt werden.

Das heißt: Der Unterschied ist statistisch **nicht signifikant**.

Nr.5) Das Operationsalter bei Patienten mit ASS-Intoleranz lag im Durchschnitt fünf Jahre höher als bei den Patienten ohne ASS-Intoleranz. Um zu testen, ob dieser Unterschied signifikant ist, wird der U-Test angewandt.

ASS Intoleranz	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl	Standardabweichung
nein	44,14 (44 Jahre)	44	12,867
ja	49,00 (49 Jahre)	9	5,408
Total	44,96 (45 Jahre)	53	12,034

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p beträgt 29,2%. Das heißt: Unter der Voraussetzung einer Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5% besteht hier **kein signifikanter** Unterschied bezüglich des Operationsalters.

Nr.6) Rezidive traten bei den Patienten mit ASS- Intoleranz in 11% auf, bei den Personen ohne diese Erkrankung in 24%. Anhand des Fisher-Tests wird dieser Unterschied auf Signifikanz untersucht.

		ASS Intoleranz		Total
		nein	ja	
Rezidiv	Nein	34	8	42
	Ja	11	1	12
Total		45	9	54

Für p ergibt sich ein Wert von 0,665. Da $p > 0,05$ gilt: Die Nullhypothese kann auf dem Signifikanzniveau von 5% nicht abgelehnt werden.

Das heißt: Der Unterschied ist statistisch **nicht signifikant**.

Nr.7) Die Patienten mit Unverträglichkeit von ASS klagten alle neun über postoperative Beschwerden. Um zu testen, ob zwischen den Patienten mit und ohne ASS-Intoleranz ein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Beschwerden besteht, wird der Fisher-Test angewendet.

		ASS-Intoleranz		Total
		nein	ja	
Patienten mit postoperativen Beschwerden	Nein	9	0	9
	Ja	36	9	45
Total		45	9	54

Für p ergibt sich ein Wert von 0,328. Da $p > 0,05$ gilt: Bezüglich der postoperativen Beschwerden ergibt sich **kein signifikanter** Unterschied zwischen Patienten mit und ohne ASS-Unverträglichkeit.

Nr.8) Personen mit familiärer Disposition waren bei der ersten Operation im Durchschnitt fünf Jahre jünger. Zur Untersuchung, ob dieser Unterschied signifikant ist, wird der U-Test nach Mann und Whitney verwendet.

Familiäre Disposition	Alter bei der ersten Operation: Mittelwert	Anzahl	Standardabweichung
nein	46,17	41	11,838
ja	40,83	12	12,283
Total	44,96	53	12,034

Anhand des U-Tests erhält man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 13,1\%$ für die Annahme eines signifikanten Unterschieds bezüglich des Operationsalters.

Das heißt: Unter der Voraussetzung eines Signifikanzniveaus von 5% gilt: Es besteht **kein signifikanter** Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne familiäre Disposition bezüglich des Operationsalters.

Nr.9) Für die Raucher ergibt sich eine Rezidivrate von 14%, für die Nichtraucher eine von 23%. Um diesen Unterschied auf Signifikanz zu testen, wird der Fisher- Test durchgeführt.

		Raucher		Total
		nein	ja	
Rezidiv	nein	36	6	42
	ja	11	1	12
Total		47	7	54

Für p ergibt sich ein Wert von 1,00. Da $p > 0,05$ gilt: Bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit ergibt sich **kein signifikanter** Unterschied zwischen Rauchern und Nicht- Rauchern.

Nr.10) Um zu testen, ob die Menge des Alkoholkonsums einen signifikanten Einfluss auf eine Rezidivbildung hat, wird der Chi²-Test eingesetzt.

		Rezidiv		Total
		nein	ja	
Alkoholmenge pro Tag	nie	17	1	18
	bis 0,5 l	18	8	26
	über 0,5 l	7	3	10
Total		42	12	54

Für χ^2 ergibt sich ein Wert von 4,342. Da $\chi^2 < 5,99$ gilt: die Menge des Alkoholkonsum hat **keinen signifikanten** Einfluss auf das Merkmal Rezidiv.

Literaturverzeichnis

1. Kennedy, D.W.: Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope (Suppl.)* 57, 1992, 1-18
2. Schaitkin, B., May, M., Shapiro, A., Fucci, F., Mester, S.J.: Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope* 103, 1993, 1117-1120
3. Kaldenbach, T., Schäfer, D., Gosepath, J., Bittinger, F., Klimek, L., Mann, W.J.: Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten in Beziehung zu Allergie und Aspirin-Intoleranz bei Patienten mit Sinusitis polyposa. *Laryngorhinootologie* 78, 1999, 429-434
4. Stevenson, D.D., Patriarca, G., Schmitz, M. : Pathophysiologie und Verfahren der adaptiven Desaktivierung (Desensibilisierung, desensitization therapy) bei Analgetika-Intoleranz vom Asthma- und Rhinitis-Typ. *AIANE Newsletter*, July 1999
5. Dufour, X., Bedier, A., Ferrie, J.C., Gohler, C., Klosek, J.M.: Diffuse nasal polyposis and comorbidity: study of 65 cases treated by endonasal endoscopic surgery. *Laryngoscope*, 114(11), 2004, 292-297
6. Arcimowicz, M., Bakerzak, J., Samoliaski, B.K.: Nasal polyps is not a homogenous pathology. *Pol Merkuriusz Lek*, 19(111), 2005, 276-279
7. Batra, P.S., Kern, R.C., Tripathi, A., Conley, D.B., Ditto, A.M., Haines, G.K., Yarnold, P.R., Grammar, L.: Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 113, 2003, 1703-1706
8. Caplin, I., Haynes, J.T., Spahn, J.: Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Annals of Allergy* 9, 1971, 631-634

9. Settipane, G.A.: Epidemiology of nasal polyps. *Allergy and Asthma Proceedings* 17, 1996, 231-236
10. Franzen, A.: *Kurzlehrbuch Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde*. Urban und Fischer Verlag München Jena, 2. Auflage 2001
11. Arnold, W., Ganzer, U.: *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 4. Auflage 2005
12. Bachert, C., Hörmann, K., Mösges, R., Rasp, G., Riechelmann, H., Müller, R., Luckhaupt, H., Stuck, B.A., Rudsack, C.: Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der Sinusitis und Polyposis nasi. *Allergologie* 2, 2003, 52-71
13. Hosemann, W.: Postoperative Rezidivprophylaxe bei chronischer Pansinusitis und Polyposis nasi. *HNO* 4, 51, 2003, 279–283
14. Mygind, N., Lund V.: Intranasal corticosteroids for nasal polyposis: biological rationale, efficacy, and safety. *Treat Respir. Med.*, 5(2), 2006, 93-102
15. Naumann, H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, E.: *Oto- Rhino- Laryngologie in Klinik und Praxis*. Band 2. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1992
16. Thomas, J.P.: Therapieverfahren der vergangenen Jahrhunderte. *Presse- Information* 164, 1999
17. Hosemann, W., Baenkler, H.W.: Pathogenese der polypösen Rhinopathie. *Allergologie* 5/10, 1987, 194-198
18. Blumstein, G.I.: Nasal polyps. *Arch. Otolaryngol.* 83, 1966, 266-269
19. Gourley, D.S., Whisman, B.A., Jorgensen, N.L.: Allergic bipolaris sinusitis: clinical and immunopathic characteristics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 85, 1990, 583-591

20. Liu, C.M., Shun, C.T., Hsu, M.M.: Lymphocyte subsets and antigen-specific Ig-E antibody in nasal polyps. *Annals of Allergy* 72, 1994, 19-24
21. Luxenberger, W., Posch, U., Berghold, A., Hofmann, T., Lang- Loidolt, D.: HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Otorhinolaryngol.* 257, 2000, 137-139
22. Grevers, G., Sturm, C., Leunig, A.: Polyposis nasi- wann geht es auch ohne Operation? Breites Ursachenspektrum, individuelle Therapie. *MMW-Fortschr. Med.* 26, 1999, 532-537
23. Delank, K.W., Stoll, W.: Die Riechfunktion vor und nach endonasaler Operation der chronisch polypösen Sinusitis. *HNO* 42, 1994, 619-623
24. Ganz, H.: *Lehrbuch der Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde mit Repetitorium.* Walter de Gruyter Verlag Berlin New York, 1991
25. Grevers, G.: *Klinikleitfaden Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.* Gustav Fischer Verlag Ulm Stuttgart Jena Lübeck, 2. Auflage, 1997
26. Probst, R., Grevers, G., Iro, H.: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2.Auflage 2004
27. Berghaus, A., Rettinger, G., Böhme, G.: *Hals- Nasen- Ohrenheilkunde.* Hippokrates Verlag Stuttgart, 1996
28. Herold, G.: *Innere Medizin.* Hrsg. Gerd Herold, Köln 2006
29. *Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch,* Walter de Gruyter Verlag Berlin New York, 260. Auflage 2004
30. Karow, T., Lang-Roth, R.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Hrsg. Thomas Karow 2003

31. Leithäuser, D.: Polyposis nasi – Klinischer Blick auf ein vielgestaltiges Krankheitsbild. HNO-Nachrichten 5, 2000, 24-25
32. Bachert, C., Gevaert, P.: Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. Allergy 54, 1999, 116-123
33. Rudack, C., Bachert, C., Stoll, W.: Effect of prednisolone on cytokin synthesis in nasal polyps. J. Interferon Cytokine Res. 19, 1999, 1031-1035
34. Rudack, C., Stoll, W., Bachert, C.: Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. Am. J. Rhinol. 12, 1998, 383-388
35. Benitez, P., Alobid, I., Deltaro, J., Berenquer, I., Bernal-Sprekelsen, M., Pujols, L., Picado, C., Mullol, J.: A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. Laryngoscope 116, 2006, 770-5
36. Rasp, G., Kramer, M.F., Ostertag, P., Kastenbauer, E.: Ein neues System zur Einteilung der Siebbeinpolyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy. Laryngorhinootol. 79, 2000, 266-272
37. Macbeth, R.: Caldwell, Luc and their operation. Laryngoscope 81, 1971, 1652-1657
38. Schick, B., Plinkert, P.K., Zenner, H.P.: Minimalinvasive endonasale Chirurgie: Vielzahl von Therapiemöglichkeiten. Deutsches Ärzteblatt 101, 2004, Seite A-496
39. Theissing, J., Rettinger, G., Werner, J. A.: HNO-Operationslehre. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 4. Auflage 2006
40. Lund, V.J., Scadding, G.K.: Objektive assesement of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: An update. J. Laryngol. Otol. 108, 1994, 749-753

41. Rosenstiel, D.B., Sillers, M.J.: The long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Curr. Opin. Otolaryngol Head Neck Surg* , 2000; 8: 27–31.
42. Weber, R., Draf, W., Keerl, R., Schick, B., Saha, A.: Endonasal microendoscopic pansinusoperation in chronic sinusitis II. Results and complications. *Am. J. Otolaryngol* 1997; 18: 247–253
43. Hartwig, S., Linden, M., Laurent, C., Vargoe, A.K., Lindqvist, N.: Budesonid nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J. Laryngol. Otol.* 102, 1988, 148-151
44. Karlsson, G., Rundcrantz, H.: A randomized trial in intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology* 20, 1982, 144-148
45. Hosemann, W.: Die Pathogenese der Polyposis nasi - Erläuterungen zum Referat über die endonasale Chirurgie der Nasennebenhöhlen. *HNO-Informationen* 4, 1996, 24–27
46. Kapferer, R.: Die Werke des Hippokrates. Teil 17. Hippokrates Verlag GmbH Stuttgart Leipzig, 1936
47. Middleton, E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Adkinson, F.R.Jr., Yunginger, J.W., Busse, W.W.: *Allergy Principals and Practice*. 4.St. Louis Mosby, 1993
48. Larsen, P., Tos, M., Kuijpers, J.M., v.d.Beek, J.M.H.: The early stages of polyp formation. *Laryngoscope* 102, 1992, 670-677
49. Westhofen, M.: *Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde systematisch*. 1. Auflage 2001, Uni-MED Verlag AG Bremen, London, Boston
50. Kern, R.A., Schenck, H.R.: Allergy: a constant factor in the ethiology of so-called mucous nasal polyps. *J. Allergy*, 1933, 485-497

51. Katzenstein, A.L., Sale, S.R., Greenburger, S.A.: Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, 1983, 89-93
52. Weille, F.L., Gohd, R.S.: The viral theory of nasal polyp etiology and its practical application. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 65, 1956, 443
53. Bachert, C., Gevaert, P., Holtappels, G., Johansson, S.G., van Cauwenberge, P.: Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 2001, 607-614
54. Molnar-Gabor, E., Rozsasi, A., Endreffy, E.: HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 Genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 110, 2000, 422-425
55. Coste, A., Rateau, J.G., Roudot-Thoraval, F., Chapelin, C., Gilain, L., Poron, F., Peynegre, R., Bernaudin, J.F., Escudier, E.: Increased epithelial cell proliferation in nasal polyps. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122, 1996, 432-436
56. Larsen, P.L., Tingsgaard, P.K., Harcourt, J., Sofsrud, G., Tos, M.: Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo- and microscopic study of autopsy materials. *Am. J. Rhinol.* 12, 1998, 45-51
57. Hellquist, H.B.: Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy and Asthma Proceedings* 17, 1996, 237-242
58. Simon, H.U., Yousefi, S., Schranz, C., Schapowal, A., Bachert, C., Blasere, K.: Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J. Immunol.* 158, 3902-3908
59. Naclerio, R.M.: Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 52, 1997, 7-13
60. Stevenson, D.D., Mathison, D.A., Tan, E.M.: Provoking factors in bronchial asthma. *Arch. Intern. Med.* 135, 1975, 777

61. Kakoi, H., Hiraide, F.: A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol*, 1987, 103: 137-144
62. Schmidt, A., Krolzig, T., Hoppe, F.: Meeting Abstract der 77. Jahresversammlung der DGHNO in Mannheim 2006
63. Schmidt, A.: Antigenexpression von Entzündungszellen bei Polyposis nasi-Patienten. Inaugural- Dissertation aus der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg 2003
64. Drake-Lee, A.B.: Nasal Polyps, in: Mackay, J.: Rhinitis – Mechanism and management. Royal society of medicine, London, 1989, 141-152
65. Hosemann, W., Wigand, M.E., Fehle, R., Sebastian, J., Diepgen, D.L.: Ergebnisse endonasaler Siebbein-Operationen bei diffuser hyperplastischer Sinusitis paranasalis chronica. *HNO* 36, 1988, 54-59
66. Ballenger, J., Snow, J.B.: *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 15. Ausgabe 1996, Williams and Wilkins Verlag
67. Granström, G., Jacobsson, E., Jeppsson, P.H.: Influence of allergy, asthma and hypertension on nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.* 492, 1992, 22-27
68. Wielgosz, R., Hohenhorst, W., Mroczkowski, E.: Microscopic endonasal sinus surgery in nasal polyposis: long term results. *Otolaryngol. Pol*, 1996, 50(5):490-9
69. Stammberger, H., Posawetz, W.: Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 247, 1990, 63-76
70. Gammert, C.: 10-Jahreserfahrung mit der endoskopisch kontrollierten endonasalen Siebbeinausräumung. *ORL* 12, 1988, 185-188

71. Ferstl, A.: Differentiation of atopic and infectious allergic rhinopathies. *Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngorhinologie*, 1967, 101(7):327-32
72. Tos, M., Sasaki, Y., Ohnishi, M., Larsen, P., Drake-Lee, A.B.: Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 14, 1992, 181-185
73. Mygind, N.: Nasal polyposis (editorial). *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 1990, 827-829
74. Schäfer, D., Schmid, M., Göde, U.C., Baenkler H.-W.: Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Europ. Respi. J.*, 1999, Mar. 638-646
75. Ferreri, N.R., Howland, W.C., Stevenson, C.C., Spiegelberg, H.L.: Release of leucotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137, 1988, 847-854
76. Greisner, W.A., Settipane, G.A.: Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy and Asthma Proceedings*, 1996, 17(5): 238-6
77. Sladek, K., Dworski, R., Fitzgerald, G.A., Buitkus, K.L., Block, F.J., Marney, S.R.Jr., Sheller, J.R.: Allergen-stimulated release of thromboxane A2 and leucotriene E4 in humans. Effect of indometacin. *Armer. Rev. Resp. Dis.* 141, 1990, 1441-1445
78. Albu, S., Tomescu, E., Mexca, Z., Nistor, S., Necula, S., Cozlean, A.: Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 2004, 58: 79-86
79. Loehrl, T.A., Ferre, R.M., Toohill, R.J., Smith, T.L.: Long- term asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin triad patients. *Am. J. Otolaryngol.*, 2006, 27(3): 154-60
80. Bayer Health Care. www.aspirin.de/produkte/produktgeschichte.html

81. Abrishami, M.A., Thomas, J.: Aspirin- intolerance – a review. *Annals of Allergy* 39, 1977, 28-37
82. Dingsör, G., Kramer, J., Olsholt, R., Söderstrom T.: Flunisolide nasal spray 0.025 per cent in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. *Rhinology* 23, 1985, 49-59
83. Stevens, H.E., Blair, N.J.: Intranasal sphenoethmoidectomy: 10-years experience and the literature review. *J. Otolaryngol.*, 1988, 17(5): 254-259
84. Friedrich, J.P.: Polypose naso-sinusale: bilan de l'èvidment ethmoidal endoscopique. *Rev.- Med.- Suisse- Romande* 1988, 108(12): 1029-1033
85. Settipane, G.A.: Nasal polyps. In: *Rhinitis*. Providence Rhode Island, 1984: 133-140
86. Wynn, R., Har-El, G.: Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*, 2004, 114: 811-3
87. Bonfils, P., Avan, P., Malinvaud, D.: Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.*, 2006, 126: 839-44
88. Bachert, C.: Internationale Leitlinien zur Polyposis nasi. *Allergologie*, 2005, 28: 143-55
89. Sobol, S.E., Wright, E.D., Frenkiel, S.: One- year outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *J. Otolaryngol.*, 1998, 27(5): 252-7
90. Kim, Y.H., Dhong, H.J., Chung, S.K., Chung, Y.J., Min, Y.J.: Prognostic factors of pediatric sinus surgery. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2005, 69(11): 1535-9
91. Sisson, J.H., Papi, A., Beckmann, J.O., Leise, K.L., Wisecarver, J., Brodersen, B.W., Kelling, C.L., Spurzem, J.R., Rennard, S.I.: Smoke and viral infection cause

cilia loss detectable by bronchoalveolar lavagecytology and dynein ELISA. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149(1): 205-13

92. Wyatt, T.A., Gentry- Nielson, M.J., Pavlik, J.A., Sisson, J.H.: Desensitisation of PKA-stimulated ciliary beat frequency in an ethanol-fed rat model of cigarette smoke exposure. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2004, 28(7):998-1004
93. Isik, A.C., Yardici, S., Guven, C., Avunduk, M.C., Civelek, S.: Morphologic alteration induced by short-term smoke exposure in rats. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 2007, 69(1): 13-7
94. Vander Top, E.A., Wyatt, T.A., Gentry- Nielson, M.J.: Smoke exposure exacerbates an ethanol-induced defect in mucociliary clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2005, 29(5):882-7
95. Pfaar, O., Klimek, L.: Eicosanoids, aspirin- intolerance and the upper airways- current standards and recent improvement of the desensitization therapy. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, 57(12):5-13
96. Johansson, L., Bramerson, A., Holmberg, K., Melen, I., Aherlund, A., Bende, M.: Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population- based study. *Acta Otolaryngol.*, 2004, 124(1):77-81
97. Luong, A., Marple, B.F.: Allergic fungal rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2004, 4(6): 465-70

Danksagung

Mein Dank gebührt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. R. Hagen für die freundliche Übernahme meiner Arbeit sowie dem Betreuer meiner Arbeit, Herrn Dr. med. Andreas Schmidt, für die fortwährende freundliche Unterstützung und produktive Hilfestellung bei der Erstellung der Arbeit.

Vor allem danke ich meinem Vater und Sven, sie standen mir immer stärkend und sehr geduldig zur Seite. Ich danke Euch für die immerwährende Motivation und liebevolle Unterstützung.

Insbesondere gilt mein Dank auch Neli, die mir bei der Korrektur der Arbeit maßgeblich zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Julia Margarete Ulrike Heller
Geburtsdatum 07.04.1980
Geburtsort Starnberg

Schule

1986-1990 Mönchberg- Grundschule, Würzburg
1990-1994 Matthias- Grünewald Gymnasium, Würzburg
1994-1999 Städtisches Schönborn Gymnasium, Würzburg

Studium

1999-2006 Studium der Humanmedizin
an der Bayerischen Julius- Maximilians Universität, Würzburg
2. Juni 2006 Approbation als Ärztin

Facharztweiterbildung

2/2007-9/2007 Assistenzärztin an der Hals- Nasen- Ohrenklinik am Klinikum
der Stadt Ludwigshafen
Seit 10/2007 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenkranke der Bayerischen Julius-Maximilians-
Universität Würzburg

