

Aus der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik und Poliklinik

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. U. Ganzer

Prognostische und pathophysiologische Faktoren der chronischen Nasennebenhöhlenentzündung

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

zur Erlangung der Venia legendi

für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,

vorgelegt von

Martin Wagenmann

Düsseldorf, 2002

Abkürzungen

ASS	Aspirin
BE	Biologische Einheiten (Allergenkonzentration in Extrakten)
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CT	Computertomographie
ECP	Eosinophil Cationic Protein
EDN	Eosinophil Derived Neurotoxin
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GRO- α	Growth Related Oncogene- α (C-X-C Chemokin)
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IL-1Ra	Interleukin-1 Rezeptor-Antagonist
MBP	Major Basic Protein
MWU	Mann-Whitney-U (-Test)
n	Anzahl
NNH	Nasennebenhöhlen
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and presumably Secreted (C-C Chemokin)
RSBI	Rhinosinusitis-Behinderungs-Index
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
SEM	Standard Error of the Mean (Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler)
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor- α
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (Adhäsionsmolekül)
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Klinik der chronischen Sinusitis	5
1.2	Epidemiologie	6
1.3	Ätiologie und Pathogenese der chronischen Sinusitis.....	6
1.4	Therapie der Sinusitis.....	11
1.4.1	Konservative Therapie.....	11
1.4.2	Operative Therapie.....	12
1.4.2.1	Bisherige Ergebnisse der Nasennebenhöhlenchirurgie.....	12
2	Fragestellung	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Retrospektive klinische Studie	16
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
3.1.2	Definition der Operationen.....	17
3.1.3	Klinische Parameter.....	18
3.1.3.1	Symptome.....	18
3.1.3.2	Quality of Life Fragebogen	19
3.1.3.3	Anamnese und objektive Befunde	19
3.2	Prospektive klinische Studie.....	20
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.2.2	Definition der Operationen.....	21
3.2.3	Klinische Parameter.....	21
3.2.3.1	Symptome.....	21
3.2.3.2	Quality of Life Fragebogen	22
3.2.3.3	Anamnese und objektive Befunde	22
3.3	Experimentelle Studien.....	24
3.3.1	Mechanismen der allergischen Rhinitis	24
3.3.1.1	Reaktion der Nasenschleimhaut nach unilateraler Allergenprovokation	24
3.3.1.1.1	Nasale Allergenprovokation mit der Disc-Methode	24
3.3.1.1.2	Assays für Mediatoren.....	26
3.3.1.1.3	Assays für Zytokine.....	26
3.3.1.1.4	Die Spätphase nach unilateraler nasaler Allergenprovokation	26
3.3.1.1.4.1	Probanden	27
3.3.1.2	Quantifizierung der Zytokinproduktion auf der Ebene einzelner Zellen (ELISPOT-Assay)	27
3.3.1.2.1	ELISPOT-Assay zur Untersuchung der Zytokin- und Immunglobulinproduktion in der Nasenschleimhaut	28
3.3.1.2.1.1	Herstellung der Einzelzellsuspensionen	29
3.3.1.2.1.2	ELISPOT-Protokoll.....	29
3.3.1.2.2	Zytokinproduktion symptomatischer allergischer Patienten bei natürlicher Allergenexposition.....	31
3.3.1.2.2.1	Patienten.....	31
3.3.2	Pathophysiologie der chronischen Sinusitis	32
3.3.2.1	Zytokinmessungen in Homogenisaten aus Operationsmaterial	32
3.3.2.1.1	Immunhistochemische Färbungen	32
3.3.2.1.2	Patienten.....	33
3.3.2.2	Zytokinproduktion bei Polyposis nasi	33
3.3.3	Zytokinproduktion und klinischer Verlauf der Sinusitis.....	34
3.3.3.1	Patienten und klinische Daten.....	34
3.4	Statistische Methodik	35

4 Ergebnisse	36
4.1 Klinische Studien	36
4.1.1 Retrospektive klinische Studie	36
4.1.1.1 Symptome	38
4.1.1.1.1 OP-Erfolg	38
4.1.1.1.2 Symptomscores (Summe)	39
4.1.1.1.3 Symptomscores (Einzelsymptome)	40
4.1.1.1.4 Symptomscores (Subjektive Gesamteinschätzung)	44
4.1.1.2 Lebensqualität	44
4.1.1.3 Postoperative Behandlung	45
4.1.1.4 Objektive Befunde	46
4.1.2 Prospektive klinische Studie	47
4.1.2.1 Symptome	49
4.1.2.1.1 Symptome (Globale Angaben)	49
4.1.2.1.2 Symptome (Summenscore)	51
4.1.2.1.3 Symptome (Einzelscores)	57
4.1.2.2 Lebensqualität	62
4.1.2.3 Objektive Befunde	63
4.1.2.3.1 Computertomographie der Nebenhöhlen	63
4.1.2.3.2 Endoskopische Untersuchung	64
4.1.2.3.2.1 Weite der Nebenhöhlenzugänge	64
4.1.2.3.2.2 Synechien	66
4.1.2.3.2.3 Rezidivpolypen	67
4.1.2.3.3 Riechtest	69
4.1.2.3.4 Rhinomanometrie	70
4.2 Experimentelle Studien	71
4.2.1 Mechanismen der allergischen Rhinitis	71
4.2.1.1 Pathophysiologie der Nase nach unilateraler Allergenprovokation	71
4.2.1.2 Reflektorische Mechanismen bei allergischer Rhinitis	75
4.2.1.3 Zytokinproduktion bei allergischer Rhinitis	77
4.2.2 Pathophysiologie der chronischen Sinusitis	81
4.2.2.1 Zytokinmessungen in Homogenisaten aus Nasenpolypen	81
4.2.2.2 Zytokinproduktion bei Polyposis nasi	84
4.2.3 Zytokinproduktion und klinischer Verlauf der Sinusitis	89
4.2.3.1 Zusammenhang zwischen präoperativen klinischen Parametern und Zytokin- und Immunglobulinproduktion	89
4.2.3.2 Zusammenhang zwischen postoperativen klinischen Parametern und Zytokin- und Immunglobulinproduktion	93

5 Diskussion	96
5.1 Klinische Studien	96
5.1.1 Erfolg der operativen Therapie.....	96
5.1.2 Komplikationen	98
5.1.3 Risikofaktoren	98
5.1.3.1 Asthma.....	98
5.1.3.2 Aspirin-Sensitivität.....	99
5.1.3.3 Polyposis nasi	100
5.1.3.4 Vorhergehende NNH-Operationen.....	101
5.1.3.5 Präoperative CT-Scores	102
5.1.3.6 Operation	103
5.1.3.7 Postoperative Behandlung.....	103
5.1.3.8 Allergie	105
5.1.4 Symptome.....	107
5.1.5 Lebensqualität	111
5.1.6 Objektive Befunde	112
5.1.6.1 Endoskopische Untersuchung	112
5.1.6.1.1 Rezidivpolypen.....	114
5.1.6.2 Computertomographie der Nebenhöhlen	115
5.1.7 Zusammenfassung der klinischen Studien	115
5.2 Experimentelle Studien.....	117
5.2.1 Mechanismen der allergischen Rhinitis	117
5.2.1.1 Pathophysiologie der Nase nach unilateraler Allergenprovokation.....	117
5.2.1.2 Reflektorische Mechanismen bei allergischer Rhinitis	122
5.2.1.3 Zytokinproduktion bei allergischer Rhinitis.....	123
5.2.2 Pathophysiologie der chronischen Sinusitis	128
5.2.2.1 Zytokinmessungen in Homogenisaten aus Nasenpolypen.....	129
5.2.2.2 Zytokinproduktion bei Polyposis nasi	131
5.2.2.3 Zytokinproduktion und klinischer Verlauf der Sinusitis.....	133
5.3 Schlussfolgerungen.....	135
6 Zusammenfassung.....	136
7 Literaturverzeichnis	139
8 Anhang	154
8.1 Fragebogen retrospektive klinische Studie.....	154
8.2 RSBI-Fragebogen.....	155
8.3 Fragebogen prospektive Studie: Präoperativ	157
8.4 Fragebogen prospektive Studie: Stationär	161
8.5 Fragebogen prospektive Studie: 12 Monate postoperativ	162

1 Einleitung

1.1 Klinik der chronischen Sinusitis

Als chronische Sinusitis (paranasalis) bezeichnet man eine mehr als acht Wochen anhaltende Entzündung einer oder mehrerer Nasennebenhöhlen ^(1, 2). Ihre typischen Symptome sind Schmerzen und/oder Druckgefühl im Bereich der Stirn, der Wangen, hinter den Augen oder in der Mitte des Schädels, behinderte Nasenatmung, gesteigerte nasale Sekretion, retronasaler Schleimfluss, reduziertes Riechvermögen, gehäuftes Niesen und Husten.

Zur Diagnostik der Sinusitis sind neben der Anamnese eine hals-nasen-ohrenärztliche Untersuchung inklusive einer Endoskopie der Nase sowie eine Bildgebung der Nasennebenhöhlen - vorzugsweise in Form einer coronaren Computertomographie - erforderlich. Weitere Untersuchungen wie Rhinomanometrie, Riechtest, Abstrich zum Erregernachweis, Biopsie, Allergietests, Aspirinprovokation, interdisziplinäre Untersuchungen oder ein Schweißtest zum Ausschluss einer Mukoviszidose können in Abhängigkeit von der Anamnese und den Symptomen im Einzelfall notwendig sein ^(3, 4).

Die klinische Untersuchung ergibt eine entzündlich gerötete und geschwollene Nasenschleimhaut. Häufig ist eine zähe schleimige oder eitrige Sekretion zu beobachten, die sich im Nasenrachen sammelt. Besondere Aufmerksamkeit bei der endoskopischen Untersuchung erfordert der mittlere Nasengang, dessen Schleimhaut oft hyperplastisch ist und aus dem Polypen entspringen können. In der coronaren Computertomographie zeigt sich ein mehr oder minder reduzierter Luftgehalt der Sinus, der von isolierten Trübungen der vorderen Siebbeinzellen bis zu einer vollständigen Verschattung aller Nebenhöhlen und der Nasenhaupthöhle - dem sogenannten "White-out" - reichen kann (Abbildung 1).

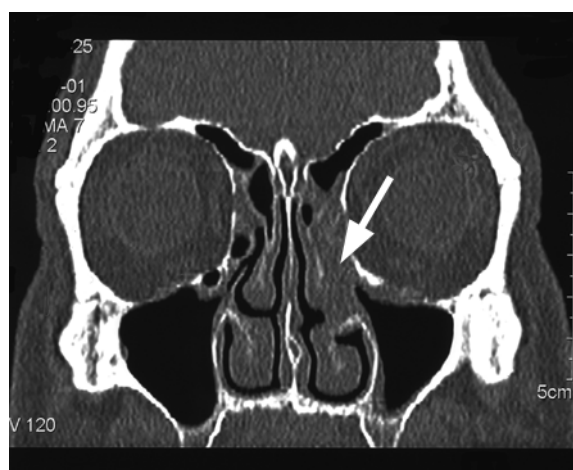


Abbildung 1: Coronare Computertomographien der Nasennebenhöhlen. Links: Teilverschattung im Bereich des Infundibulums links (→) mit Verlegung des Kieferhöhlenzugangs. Rechts: „White-out“ mit vollständiger Verschattung der Nebenhöhlen und subtotaler Verschattung der Nasenhaupthöhle.

Der Kranke fühlt sich durch die Sinusitis erheblich beeinträchtigt. Dies belegen aktuelle Untersuchungen zur Lebensqualität (Quality of life), bei denen der Score für Patienten, die an Sinusitis leiden, signifikant erniedrigt war und für bestimmte Aspekte wie Schmerzen und Einschränkung der sozialen Aktivität sogar unter dem von Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit lag ⁽⁵⁾.

1.2 Epidemiologie

Die chronische Sinusitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankung des Menschen. In den USA lag sie 1995 mit einer Prävalenz von 14,1% noch vor der Arthritis mit 12,5% sowie den Deformitäten und orthopädischen Behinderungen mit 12,1% ⁽⁶⁾. Zahlen aus Großbritannien für 1998 ergaben ein ähnlich hohes Vorkommen von 13,7% ⁽⁷⁾. Zwischen 1982 und 1993 stieg die Inzidenz der chronischen Sinusitis - zumindest in den USA - dramatisch an, wie die 50-prozentige Zunahme der durch sie bedingten Tage mit eingeschränkter Arbeitsfähigkeit belegt ⁽⁸⁾. Die große volkswirtschaftliche Bedeutung der Sinusitis geht auch daraus hervor, dass 1996 in den USA 5,8 Milliarden US \$ zu ihrer Behandlung ausgegeben wurden ⁽⁹⁾.

Für Deutschland liegen keine systematischen Studien über die Häufigkeit der Nasennebenhöhlenentzündung vor. Dem Verschreibungsindex für Pharmazeutika für das Jahr 2000 lässt sich aber entnehmen ^(10, 11), dass die Diagnose „chronische Sinusitis“ 2,9 Millionen mal gestellt und außerdem bei 195.000 Patienten eine Polyposis nasi diagnostiziert wurde. Zur Behandlung der chronischen Sinusitis wurden im selben Jahr 3,6 Millionen Verschreibungen getätigt.

In der klinischen Routine deutscher Hals-Nasen-Ohren-Kliniken haben die Erkrankungen der Nasennebenhöhlen aufgrund ihrer Häufigkeit in den letzten Jahren vielerorts die Ohrerkrankungen als wesentlichen Schwerpunkt der ärztlichen Aufgaben abgelöst.

1.3 Ätiologie und Pathogenese der chronischen Sinusitis

Häufige Ursachen der chronischen Sinusitis sind angeborene anatomische Variationen insbesondere des Infundibulum ethmoidale, saisonale und perenniale Allergien, unzureichend behandelte akute Entzündungen, Mykosen, ein Analgetika-Intoleranz-Syndrom und systemische Erkrankungen wie beispielsweise das Karthagener-Syndrom oder die Mukoviszidose. Gelegentlich verbergen sich hinter der typischen Symptomatik auch Fremdkörper oder ein Tumor. Oft genug bleibt die Ursache aber unbekannt; man diskutiert in diesen Fällen eine sogenannte konstitutionelle Schleimhautschwäche - ein nichts sagender Begriff, der letztlich nur unsere mangelhaften ätiologischen Kenntnisse unterstreicht.

So unterschiedlich die Ätiologie auch sein mag, in pathophysiologischer Hinsicht kommt es letztendlich stets zum selben Ergebnis, nämlich zu einer Minderbelüftung der Sinus und einem reduzierten Schleimfluss aus den Nebenhöhlen mit daraus resultierender Begünstigung des Wachstums infektiöser Erreger. Dies wiederum verstärkt die

entzündliche Schwellung der Schleimhaut, wodurch infolge zunehmender Okklusion der Ostien der mukoziliare Transport weiter behindert wird. Zu diesem Zeitpunkt kann sich nun ein Circulus vitiosus entwickeln, der sich nur durch gezieltes therapeutisches Eingreifen durchbrechen lässt.

Wie bereits erwähnt, sind anatomische Varianten in der knöchernen Struktur der Nasennebenhöhlen eine klinisch häufig anzutreffende Ursache für die Enge der Sinusostien und damit Anlass für die Entstehung chronischer Sinusitiden. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Region des mittleren Nasengangs und des vorderen Siebbeins, der sogenannte ostiomeatale Komplex, über den sowohl die Stirn- als auch die Kieferhöhlen drainiert werden (Abbildung 2). Nasennebenhöhlenentzündungen beginnen deshalb besonders häufig in dieser Region.

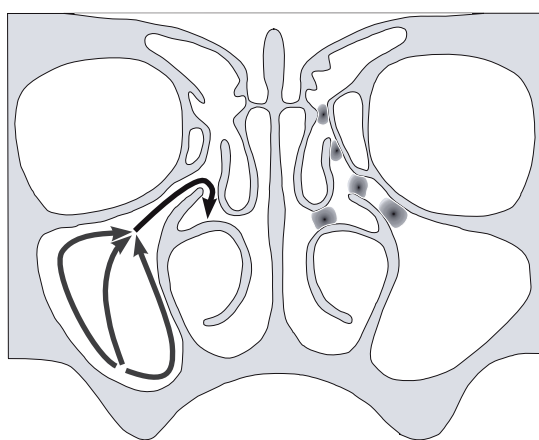


Abbildung 2: Coronerer Schnitt durch den Gesichtsschädel: Dargestellt sind auf der linken Seite der natürliche mukoziliare Transport (→) am Beispiel der Kieferhöhle und auf der rechten Seite anatomische Engstellen (●), die zu einer Sinusitis prädestinieren können.

Unter den anatomischen Varianten sind Formveränderungen des Nasenseptums am einfachsten zu erkennen. Alle anderen Strukturen, die der Entstehung einer Sinusitis Vorschub leisten, sind in der lateralen Nasenwand lokalisiert und im Allgemeinen nur endoskopisch oder in der (coronaren) Computertomographie zu entdecken. Unter ihnen ist die Concha bullosa - ein pneumatisierter Kopf der mittleren Muschel - am häufigsten⁽¹²⁾. Weitere Variationen, die zu einer Verengung im ostiomeatalen Komplex führen können, sind eine paradox gebogene mittlere Muschel, Hallersche Zellen, ein pneumatisierter Processus uncinatus, Agger nasi Zellen und Variationen der Größe oder Form der Bulla ethmoidalis.

Mehr noch als diese "mechanischen" Ursachen spielen Schleimhautfaktoren die entscheidende Rolle am Zustandekommen der chronischen Sinusitis. Sie sind insbesondere für das Wiederauftreten der Entzündung nach erfolgreicher operativer Beseitigung der Engstellen verantwortlich. Wichtige Systemerkrankungen als Ursache einer entzündlichen Alteration der Mukosa sind Mukoviszidose, Morbus Wegener, Young-Syndrom, primäre ziliäre Dyskinesie, primäre und sekundäre Immundefizienzen, Sarkoidose und das Churg-Strauss-Syndrom. Neben diesen nur bei einem geringer Teil der Patienten mit einer chronischen Sinusitis vorhandenen Systemerkrankungen spielen die

allergische Sensibilisierung, das Analgetika-Intoleranz-Syndrom, die nasale Hyperreaktivität, die Polyposis nasi und andere, noch nicht näher charakterisierte konstitutionelle Faktoren eine wesentlich entscheidendere Rolle.

Üblicherweise ist ursächlich fast immer eine Kombination von anatomischer Malformation und Schleimhautfaktoren zu finden. Da mit Hilfe der modernen endoskop- und/oder mikroskopgestützten endonasalen Operationstechniken die anatomische Situation mittlerweile in den meisten Fällen normalisiert werden kann, konzentrieren sich die wissenschaftlichen Bemühungen seit etwa einem Jahrzehnt zunehmend auf die pathophysiologischen Mechanismen der Entzündungsreaktion in der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. Diese Untersuchungen verfolgen das Ziel, die inflammatorische Reaktion der Schleimhaut zu charakterisieren, um so einerseits Rückschlüsse auf ihre Ursache ziehen zu können und um andererseits spezifischere Ansatzpunkte für die Behandlung zu entwickeln.

Bei einem erheblichen Teil der Patienten mit einer chronischen Sinusitis paranasalis finden sich Polypen in den Nebenhöhlen. Nasenpolypen sind ödematöse, blasse Protrusionen der Nasen- oder Nebenhöhenschleimhaut, die in die Nasenhaupthöhle prolabieren können (Abbildung 3). Die Polyposis nasi ist wahrscheinlich eine multifaktorielle Erkrankung und häufig mit Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, Aspirin-Sensitivität, zystischer Fibrose oder primärer ziliärer Dyskinesie assoziiert. Sie geht in den meisten Fällen mit einer chronischen Nebenhöhlenentzündung einher und gleicht in ihrer klinischen Symptomatik daher der chronischen Sinusitis ohne Polypen.

Von wesentlicher klinischer Relevanz ist die ausgeprägte Rezidivneigung der Polypen. Die Inzidenz von klinisch symptomatischen Nasenpolypen wird in aktuellen Untersuchungen auf 60/100.000 mit einer Prävalenz von 1,1% geschätzt ⁽¹³⁾. Klinisch inapparente Nasenpolypen könnten, wie eine Untersuchung von Larsen ⁽¹⁴⁾ zeigte, jedoch wesentlich häufiger sein.

Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussionen ist die Frage, ob die Polyposis nasi als Extremzustand im Kontinuum der chronischen Sinusitis aufzufassen ist oder ob es sich hierbei um eine eigenständige und abgrenzbare Entität handelt. Ob Nasenpolypen die Folge von Entzündungen der Nebenhöhlen sind oder ihr Vorhandensein derartige Entzündungen durch eine Blockade der Ostien erst verursacht, ist unklar. Auch die Pathogenese dieser Erkrankung ist immer noch ungeklärt ⁽¹⁵⁾. Die Hypothesen reichen diesbezüglich von chronischen bakteriellen ⁽¹⁶⁾ und/oder Pilzinfektionen ⁽¹⁷⁾ über Allergien, T-Zell-Reifungsstörungen bis hin zu neurogenen Faktoren ⁽¹⁸⁾. Zur Pathophysiologie dieser Erkrankung gibt es zwar wesentlich konkretere Informationen, wichtige Aspekte wie die tatsächlichen Auslöser der morphologischen Veränderungen der Schleimhaut sind aber auch hier noch nicht bekannt.



Abbildung 3: Linkes Bild: Ausgeprägte Polyposis nasi mit Polypen, die bereits von außen am Naseneingang sichtbar sind (→). Rechtes Bild: Endoskopische Ansicht von Polypen, die zu einer subtotalen Verlegung der Nasenhaupthöhle führen (S: Septum, M: Untere Muschel, starre 30° Optik, Fa. Karl Storz, Tuttlingen).

Histologische Untersuchungen der Schleimhaut bei chronischer Sinusitis haben gezeigt, dass im entzündlichen Infiltrat besonders häufig eosinophile Granulozyten vorhanden sind ⁽¹⁹⁾. Dies gilt namentlich für die Sinusitis mit Nasenpolypen, die in etwa 80-90% der Fälle durch eine ausgeprägte Gewebseosinophilie gekennzeichnet ist. Ein großer Teil dieser Eosinophilen zeigt zudem histologische Kriterien der Aktivierung durch eine EG2-positive Anfärbung ⁽²⁰⁾. Besonders bei Patienten mit einem sogenannten Samter-Syndrom ⁽²¹⁾, das mit bilateraler Polyposis, Aspirin-Sensitivität und Asthma bronchiale einhergeht, beeindruckt die enorm hohe Zahl der Eosinophilen im Gewebe. Gerade die histologischen Veränderungen bei dieser Erkrankung weisen nicht nur viele Gemeinsamkeiten mit der Bronchialschleimhaut asthmatischer Patienten, sondern auch mit den Charakteristika der allergischen Rhinitis auf. Während der Auslöser der Entzündungsreaktion bei den allergischen Erkrankungen klar definiert werden kann - ohne die relevanten Allergene kann die allergische Reaktion nicht ablaufen -, fehlen bei den nicht-infektiös bedingten chronischen Sinusitiden differenzierbare externe Auslöser der Entzündung.

Auch T-Lymphozyten und Mastzellen sind regelmäßig im entzündlichen Infiltrat nachweisbar und könnten eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schleimhautentzündung spielen ^(22, 23). In der Mukosa und Submukosa der Nebenhöhlen finden sich in großer Zahl aber auch weitere immunologisch aktive Zelltypen, zum Beispiel basophile Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. Welche Bedeutung diesen Zellen im Zusammenhang mit der Entstehung einer chronischen (polypösen) Sinusitis zukommt, ist nur unzureichend bekannt. Es deutet allerdings einiges darauf hin, dass die von diesen Zellen produzierten Zytokine - das sind natürlich vorkommende Proteine relativ niedrigen Molekulargewichts, die von kernhaltigen Zellen produziert werden können und ihre eigene Funktion (autokrin) oder die benachbarter Zellen (parakrin) beeinflussen können - die eigentlichen Urheber der inflammatorischen Reaktion sind. Im Mittelpunkt des Interesses steht hier die Erforschung von Zytokinmustern, nachdem das Konzept der Dichotomie der T-Helferzellen in zwei verschiedene Phänotypen, die sich in ihrer Zytokinproduktion unterscheiden ⁽²⁴⁾, inzwischen weite Anerkennung gefunden hat. Während Th1-

Lymphozyten, die man charakteristischerweise in den Hautläsionen nach einer positiven Tuberkulinreaktion findet, vor allem Interleukin- (IL-) 2 und Interferon- (IFN-) γ produzieren, setzen Th2-Zellen in erster Linie IL-4 und IL-5 frei und sind für allergische Reaktionen typisch ⁽²⁵⁾, (Tabelle 1).

Zellulär vermittelte Immunreaktion		Allergische Immunreaktion
Th1		Th2
IL-2		IL-4
IFN- γ		IL-5
IL-12	IL-3	IL-10
	GM-CSF	IL-13

Tabelle 1: Liste der Th1- und Th2-Zytokine. IL-3 und GM-CSF können von beiden Phänotypen der CD4-positiven Th-Zellen produziert werden.

Die Th1- und Th2-Zytokine sind in der Lage das jeweils andere Zytokinspektrum zu antagonisieren (Abbildung 4). Mittlerweile ist deutlich geworden, dass neben den T-Lymphozyten auch weitere Zellarten zur Produktion dieser Zytokine fähig sind. Dazu zählen unter anderen basophile und eosinophile Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen und dendritische Zellen. Gerade für die Initiierung einer Imbalance zwischen Th1 und Th2 scheinen diese Zellen eine besondere Bedeutung zu besitzen.

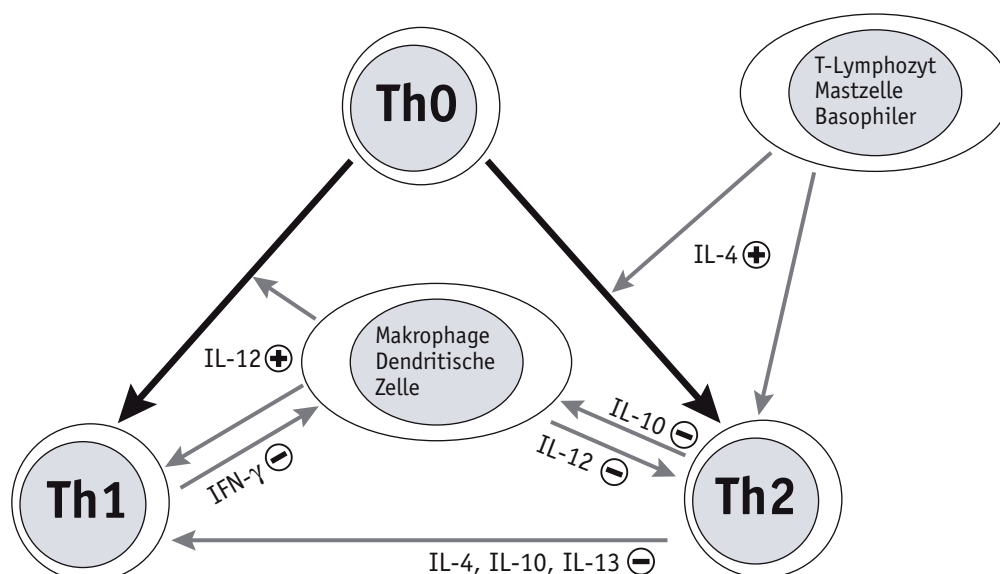


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen den verschiedenen Phänotypen der T-Helferzellen (CD4-positiv), Makrophagen, Mastzellen und Basophilen. Th0-Zellen, können unter dem Einfluss von IL-4, das von Th2-Zellen, aber auch von Basophilen oder Mastzellen produziert werden kann, zu Th2-Zellen differenzieren. IL-12 wiederum, das von Makrophagen und weiteren Zellen produziert werden kann, bewirkt eine Differenzierung zu Th1-Zellen. Th1- und Th2-Zellen antagonisieren sich direkt und indirekt gegenseitig.

In bisherigen Studien zur Zytokinproduktion bei der chronischen Sinusitis mit Hilfe molekularbiologischer Methoden (PCR und in-situ-Hybridisierung) fanden sich erhöhte Mengen von mRNA für die Th2-Zytokine IL-4, IL-5 sowie für IL-3 und GM-CSF ^(26, 27). Die Produktion dieser Zytokine scheint besonders im Hinblick auf die Eosinophilie wichtig zu sein, da sie in der Lage sind, sowohl einen selektiven Einstrom von Eosinophilen aus der Blutbahn in das Gewebe zu verursachen ⁽²⁸⁾ als auch die Aktivität sowie die Überlebenszeit dieser Zellen im Gewebe zu erhöhen ⁽²⁹⁾. Durch eine Abgabe der Zytokine

in die Blutbahn kann zusätzlich eine Freisetzung von eosinophilen Granulozyten aus dem Knochenmark verursacht werden ⁽³⁰⁾.

Auf der Proteinebene gelang es bisher weder bei der chronischen Sinusitis noch bei der Polyposis nasi mit Hilfe von ELISA-Assays und immunhistochemischen Methoden IL-4 nachzuweisen. IL-5 (Protein) allerdings war vor allem in Polypen signifikant erhöht, weswegen diesem Protein eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der bilateralen, eosinophilen Polypen zugeschrieben wird ⁽³¹⁾. Th1-Zytokine konnten bei Sinusitis bislang weder auf der Ebene der RNA noch als Protein nachgewiesen werden. Kritisch muss hier jedoch angemerkt werden, dass der fehlende Nachweis bestimmter Zytokine auch durch eine zu geringe Sensitivität der verwendeten Meßmethoden bedingt sein kann. Die Untersuchung, welche der verschiedenen Zytokine bei Sinusitis und Polyposis pathophysiologisch relevant sind, ist im Hinblick auf eine möglichst gezielte und effektive Behandlung dieser Erkrankungen aber von wesentlicher Bedeutung, zumal bereits spezifische Zytokinantagonisten in der klinischen oder präklinischen Erprobung sind.

1.4 Therapie der Sinusitis

1.4.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie der chronischen Sinusitis beinhaltet die Bekämpfung der entzündlichen Reaktion mit Antibiotika und mit Glukocorticosteroiden. Während in Deutschland Antibiotika nur bei akuter Exazerbation einer chronischen Sinusitis empfohlen werden ⁽³⁾, sind sie beispielsweise in den USA auch bei chronischem Verlauf Teil der Standardtherapie und werden grundsätzlich über mehrere Wochen verordnet ⁽³²⁾. Ein überzeugender Nachweis der klinischen Wirksamkeit dieser Empfehlung existiert jedoch nicht. Glukocorticosteroide werden im Allgemeinen in Form von Nasensprays als topische Präparate angewandt. Die modernen topischen Steroide zeichnen sich auch bei langfristiger Anwendung durch das nahezu vollständige Fehlen systemischer Effekte und lokaler Nebenwirkungen aus ⁽³³⁾.

Bereits die alleinige Therapie mit topischen Steroiden kann bei der chronischen Sinusitis ohne/mit Polyposis nasi zu einer signifikanten Besserung der Symptome und objektiven Befunde führen ⁽³⁴⁻³⁶⁾. Der Effekt der Monotherapie überdauert den Therapiezeitraum allerdings nur wenig ⁽³⁷⁾. Außerdem setzt eine topische Behandlung voraus, dass der Wirkstoff die erkrankte Schleimhaut auch tatsächlich erreicht; dies ist im Fall einer ausgeprägten Polyposis mit Verlegung der Nase nicht gewährleistet.

Die Behandlung mit systemischen Steroiden ist aufgrund der Nebenwirkungen dieser Medikamente nur für kürzere Zeiträume oder in schweren Fällen angezeigt. Kontrollierte Studien zum Effekt dieser Therapie fehlen ebenfalls.

Zusätzlich wird die Behandlung mit nicht-steroidalen abschwellenden Medikamenten empfohlen ^(3, 4). In Deutschland werden hierfür vor allem lokal wirksame α -Sympathikomimetika verordnet, während in den USA häufig systemisch wirksame orale

Sympathikomimetika angewandt werden. Auch für diese Therapieempfehlungen gibt es keine kontrollierten und systematischen Studien. Dies gilt ebenso für sekretolytisch wirksame Medikamente, die dennoch in Deutschland nahezu regelmäßig unterstützend eingesetzt werden.

1.4.2 Operative Therapie

Die operative Therapie der chronischen Sinusitis mit oder ohne Nasenpolypen hat zum Ziel, die erkrankte Schleimhaut zu entfernen und die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass erneute Entzündungen nicht wieder auftreten. Das zunehmende Verständnis für die Physiologie der Nasennebenhöhlen, insbesondere den mukoziliaren Transport hat dazu geführt, dass sich die Operationsverfahren während der letzten zwanzig Jahre von den transmaxillären bzw. transfazialen radikalen Vorgehensweisen immer weiter in Richtung einer endonasalen funktionellen Chirurgie entwickelt haben. Dazu werden inzwischen nahezu ausschließlich endoskopische oder mikroskopische - sogenannt minimal-invasive - Techniken eingesetzt. Angestrebt wird dabei, möglichst selektiv nur pathophysiologisch relevante Areale, nämlich die Engstellen (Abbildung 2) im Bereich der natürlichen Ostien der Nebenhöhlen zu erweitern, um die Blockade und anschließende Entzündung in den nachgeschalteten Nebenhöhlen zu durchbrechen. Da sich gezeigt hat, dass sich die Richtung des mukoziliaren Transports in den Nasennebenhöhlen auch nach einer operativen Resektion der Schleimhaut nicht ändert und immer in Richtung der natürlichen Ostien zielt, ist es von besonderer Bedeutung, deren Lokalisation zu respektieren. Das Ausmaß der Operation richtet sich dabei nach den Befunden der endoskopischen und radiologischen Untersuchung (CT der Nasennebenhöhlen) und nach den Beschwerden der Patienten.

Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass die Erfolgsraten trotz der modernen endonasalen Techniken im Vergleich zu den radikalen Verfahren, die seit Beginn dieses Jahrhunderts angewandt wurden, nicht wesentlich angestiegen sind. Dies wirft insbesondere die Frage auf, ob nicht intrinsische Faktoren in der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen eine viel größere Bedeutung für den Verlauf einer Sinusitis haben als bisher angenommen wurde.

1.4.2.1 Bisherige Ergebnisse der Nasennebenhöhlenchirurgie

Trotz der Häufigkeit und der nosologischen sowie volkswirtschaftlichen Bedeutung der chronischen Nasennebenhöhlenentzündung gibt es überraschenderweise kaum Studien, die valide Aussagen über die Ergebnisse der Nasennebenhöhlenchirurgie enthalten. Den bisherigen Untersuchungen mangelt es vor allem an einem wissenschaftlich korrekten Studiendesign. Dies bezieht sich insbesondere auf das Fehlen kontrollierter Studien sowie die geringe Anzahl der Patienten und die dadurch bedingte geringe statistische Potenz (Power) der Untersuchungen. Nur sehr wenige Studien sind prospektiv durchgeführt worden. Die meisten Untersuchungen beschränken sich zudem auf die Beurteilung der Symptome vor und nach der Operation und berücksichtigen die objektiven Befunde, insbesondere die Ergebnisse postoperativer endoskopischer Nachuntersuchungen nicht. Dies ist jedoch gerade im Hinblick darauf, dass die endoskopischen Untersuchungs- und

Operationstechniken in geradezu idealer Weise eine direkte Beurteilung der Schleimhautverhältnisse in den relevanten Arealen ermöglichen, von besonderer Bedeutung.

In einer retrospektiven Untersuchung über etwaige Prognosefaktoren bei endoskopischer Nasennebenhöhlenchirurgie an 115 Patienten mit chronischer Sinusitis und Polyposis nasi (die genaue Anzahl in Bezug auf diese verschiedenen Erkrankungen ist in der Arbeit nicht angegeben) fanden Marks und Shamsa ⁽³⁸⁾ bei 80% der Patienten eine Besserung der Symptome. Der einzige Parameter, der mit einer Besserung der Symptome signifikant assoziiert war, war das Geschlecht der Patienten. Patientinnen zeigten eine geringere Besserung der Symptome als männliche Patienten. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer erneuten Operation konnten als negativer prognostischer Faktor vorausgegangene Nasennebenhöhlenoperationen nachgewiesen werden, während der präoperative CT-Score am besten mit den Ergebnissen der endoskopischen Untersuchung korrelierte. Außerdem ergab sich ein Zusammenhang zwischen allergischer Sensibilisierung (nach anamnestischen Angaben) und einer geringeren Verbesserung der Symptomscores nach der Operation.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass einige Arbeitsgruppen eine erhebliche Diskrepanz zwischen den objektiven postoperativen Befunden, beispielsweise dem endoskopischen Bild der Schleimhaut und dem subjektiven Befinden der Patienten fanden ⁽³⁹⁾. Dies scheint in besonderem Maße auf Patienten mit Polyposis nasi zuzutreffen ⁽⁴⁰⁾.

Vleming und de Vries publizierten eine Arbeit ⁽⁴¹⁾, in der 73% der Patienten eine Besserung der Symptomatik angaben und bei denen in ebenfalls 73% "gute" objektive Befunde (Abwesenheit von Synechien, Rezidivpolypen, hyperplastische Schleimhaut) erhoben wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag in dieser Studie bei 10 Monaten. Patienten mit Polyposis hatten zwar ein besseres Ergebnis bezüglich ihrer Symptomatik (90% gebessert) allerdings mit 52% "guten" endoskopischen Befunden auch das schlechteste objektive Resultat der chirurgischen Behandlung. Auch in dieser Arbeit wird damit deutlich, dass die Ergebnisse der Endoskopie nicht mit den Symptomen der Patienten korrelieren.

Eine ähnliche Diskrepanz ergab sich in einer Studie von Kennedy ⁽⁴²⁾, der die präoperativen Befunde der computertomographischen Untersuchungen zu den objektiven Befunden und den Symptomen in Beziehung setzte. Dabei zeigte sich, dass der präoperative CT-Befund zwar mit den postoperativen endoskopischen Befunden korrelierte, nicht jedoch mit den Symptomen. Auch zwischen den endoskopischen Befunden und den subjektiven Beschwerden war kein Zusammenhang erkennbar. Derartige Unterschiede zwischen objektiven und subjektiven Befunden sind auch von anderen Erkrankungen, zum Beispiel bei chronischer Arthritis ⁽⁴³⁾ und Asthma bronchiale ⁽⁴⁴⁾ bekannt.

Im Hinblick auf eine allergische Sensibilisierung als Risikofaktor für das erneute Auftreten einer chronischen Sinusitis finden sich in der Literatur widersprüchliche

Angaben. Während einige Autoren zu der Schlussfolgerung kommen, dass eine allergische Rhinosinusitis als ein ungünstiger prognostischer Faktor zu werten ist ⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾, gibt es auch Arbeiten, die dieser Einschätzung widersprechen und bei bestimmten Patientengruppen Allergien sogar für einen günstigen prognostischen Faktor halten ^(50, 51). Aus unserer eigenen klinischen Erfahrung und aufgrund der ausgeprägten pathophysiologischen Gemeinsamkeiten zwischen der chronischen Sinusitis und der allergischen Rhinitis halten wir die allergische Sensibilisierung für einen Faktor, der einen bedeutsamen Einfluss auf den klinischen Verlauf der chronischen Nebenhöhlenentzündung ausübt.

2 Fragestellung

Die Behandlung der chronischen Sinusitis umfasst sowohl konservative als auch operative Methoden, die entsprechend dem Schweregrad und den Ursachen der Sinusitis gemeinsam oder einzeln angewandt werden. Die operative Behandlung chronischer Nebenhöhlenentzündungen ist nach Angaben aus der Literatur zu etwa 70 - 80% erfolgreich. Das heißt aber auch, dass 20 - 30% der Operationen zu keiner Besserung führen. Damit wird allein aufgrund der hohen Prävalenz dieser Erkrankung eine große Zahl nicht nur erfolgloser, sondern wegen der Operationsrisiken auch potentiell gefährdender Eingriffe durchgeführt. Da in einer ausschließlich konservativen Therapie wegen der geringen Erfolgsaussichten keine Alternative zu sehen ist, stellen sich die folgenden Fragen:

Welche Patienten profitieren *nicht* von einer Operation?

Gibt es prognostische Faktoren, die das Ergebnis der operativen Therapie beeinflussen?

Gibt es Hinweise auf die pathophysiologischen Grundlagen dieser Risikofaktoren?

Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich hieraus?

Im folgenden wird versucht, diese Fragen anhand des umfangreichen Krankengutes der hiesigen HNO-Klinik - während der vergangenen 10 Jahre wurden mehr als 3000 Patienten an den Nasennebenhöhlen operiert - zu beantworten. Zunächst wurde retrospektiv überprüft, wie die eigenen Behandlungsergebnisse im Vergleich zu denen anderer Arbeitsgruppen ausfallen und ob Risikofaktoren, die für ein Wiederauftreten der Erkrankung verantwortlich zu machen wären, identifiziert werden können. Anschließend wurde eine prospektive klinische Studie mit den Endpunkten "endoskopischer Befund der Nasennebenhöhlen" und "subjektives Befinden der Patienten 12 Monate nach der Operation" aufgelegt, um den Einfluss möglicher Risikofaktoren genauer beurteilen zu können.

Gleichzeitig wurden experimentelle Untersuchungen durchgeführt, in denen die Grundlagen und Folgen der allergischen Entzündungsreaktion der menschlichen Nase, Zytokinmuster bei chronischen Nebenhöhlenentzündungen und Zusammenhänge zwischen der Zytokinproduktion in der Nebenhöhlenschleimhaut und dem klinischen Verlauf nach operativer Therapie der chronischer Sinusitis untersucht wurden.

3 Material und Methoden

3.1 Retrospektive klinische Studie

Mit dieser Studie sollten zum einen die Erfolgsraten der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie untersucht und zum anderen Faktoren, die das Operationsergebnis negativ beeinflussen könnten, aufgedeckt werden. Dazu wurden die Akten der 1392 Patienten, die zwischen 1991 und 1997 an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Düsseldorf wegen einer chronischen Sinusitis endoskopisch operiert werden mussten, gesichtet. 1044 dieser Patienten erfüllten nach einer vorläufigen Auswertung die Einschlusskriterien (siehe 3.1.1). 522 dieser Akten wurden nach dem Zufallsprinzip und unter Berücksichtigung einer gleichmäßigen Verteilung der Jahrgänge in die retrospektive Analyse eingeschlossen. An diese Patienten wurde zwischen Mai 1999 und Dezember 2000 ein Fragebogen und ein Quality-of-Life Fragebogen versandt, anhand derer das Ergebnis der chirurgischen Therapie beurteilt wurde.

Zur Erfassung und Auswertung der Daten wurde eine relationale Datenbank programmiert (FileMaker Pro 5.0Dv3 für Apple Macintosh, FileMaker, Inc., Santa Clara, USA), um die Extraktion der Daten aus den Krankenakten einheitlich und systematisch zu gestalten und um eine statistische Auswertung zu ermöglichen (Abbildung 5).

Sämtliche verfügbaren Informationen aus den Unterlagen der ambulanten und der stationären Behandlung wurden verwendet, um Informationen zur allgemeinen und speziellen Anamnese, die aktuellen Beschwerden der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Behandlung, objektive Befunde, die Art und den Umfang der Operation, und den unmittelbar postoperativen Verlauf zu erfassen.

The screenshot shows a FileMaker Pro database form for a retrospective analysis of nasal cavity surgery. The form is titled "FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN" and "RETROSPEKTIVE ANALYSE". It includes tabs for "Neu", "DB retro", "Fragebogen", "RSBI", "Liste", and "Brief". The form contains various input fields and checkboxes for patient data, previous surgeries, and medical history.

Key sections of the form include:

- Patient Information:** Fields for "Nr.", "Name", "geb.", and "Aufnahmedatum".
- Navigation Tabs:** "ID", "Symptome", "Anamnese", "VorOPs", "Befunde", "Befunde 2", "CT NNH", "Diagnose", "Operation", and "postOP".
- Voroperationen Nase u. NNH:** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A list of previous surgeries with years: 1. supratubinale Kieferhöhlenfensterung (1982), 2. Ethmoidektomie (1986), 3. (empty), 4. (empty).
- Anzahl VorOPs:** A numeric field showing "2".
- andere relevante OPs (z.B. AT, TE):** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A list of other surgeries: 1. (empty), 2. (empty).
- weitere relevante Erkrankungen:** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A list of other diseases: 1. chron. Bronchitis, 2. (empty).
- Dauermedikation wegen anderer Erkrankungen:** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A list of medications: 1. Theophyllin, 2. (empty).
- Asthma:** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja".
- ASS Sensitivität:** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A note: "(NSAIDs in den letzten 3 Monaten vertragen)".
- Raucher:** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A field for "wieviel?" showing "10-20/Tag".
- andere relevante Aspekte der Anamnese (z.B. NB#, etc.):** Radio buttons for "Keine Angaben", "Nein", and "Ja". A field for "welche?".

Abbildung 5: Bildschirmfoto der Datenbank für die retrospektive Studie. Dargestellt ist das Layout zur Erfassung der Voroperationen und weiterer Erkrankungen der Patienten.

Insgesamt wurden aus den Krankenakten, dem versandten Fragebogen und dem Quality-of-Life-Fragebogen 287 Datenfelder erfasst, die zur Auswertung allerdings größtenteils zusammengefasst wurden.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit einer chronischen Sinusitis mit oder ohne Polyposis nasi aufgenommen, die aufgrund dieser Erkrankungen in unserer Klinik endonasal endoskopisch operiert worden waren. Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Systemerkrankungen	Bösartige Systemerkrankungen Malignome Immunkompromittierende Erkrankungen HIV-Infektionen Morbus Wegener Sarkoidose Churg-Strauss-Syndrom Mukoviszidose Ziliäre Dyskinesien
Erkrankungen der Nase und Nebenhöhlen	Benigne oder maligne Tumoren der Nase oder Nebenhöhlen Invertiertes Papillom der Nase oder Nebenhöhlen Invasive Pilzsinusitis Mukozelen der Nebenhöhlen Choanalpolypen Akute oder akut exazerbierte Sinusitis
Operationen	Alle Nebenhöhlenoperationen von außen

Tabelle 2: Liste der Ausschlusskriterien für die klinischen Studien.

Von den 522 Patienten, die diese Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, konnten die Daten bei 303 Patienten ausgewertet werden. Die Daten von 157 Patienten mussten aufgrund der folgenden Ursachen ausgeschlossen werden: 145 Patienten waren unbekannt verzogen, bei 4 Patienten fehlten wesentliche Angaben in den Krankenakten und 8 Patienten waren verstorben. Von den verbleibenden 365 Patienten antworteten 62 Patienten trotz wiederholter Anschreiben und Anrufe nicht auf den Fragebogen. Dies ergibt eine Antwortrate von 83,0% (303/365).

3.1.2 Definition der Operationen

Um den Umfang und die Art der durchgeführten Nasennebenhöhlenoperationen zu erfassen, wurden alle Operationsberichte systematisch ausgewertet und die Operationen einer der folgenden Kategorien zugeordnet:

Supraturbinale Kieferhöhlenfensterung: Eröffnung und Erweiterung des Kieferhöhlenostiums über den mittleren Nasengang ohne weitere operative Maßnahmen im Bereich der übrigen Nebenhöhlen.

Infundibulotomie: Resektion des Processus uncinatus und Eröffnung der Bulla ethmoidalis im vorderen Siebbein inklusive supraturbinaler Kieferhöhlenfensterung.

Ethmoidektomie: Komplette Eröffnung des vorderen und hinteren Siebbeins inklusive supraturbinaler Kieferhöhlenfensterung.

Pansinus-Operation: Komplette Eröffnung des vorderen und hinteren Siebbeins inklusive supraturbinaler Kieferhöhlenfensterung, Eröffnung oder Erweiterung des Stirnhöhlenzugangs und Erweiterung des Keilbeinhöhlenzugangs.

Zusätzlich wurde für jede Operation erfasst, ob eine Eröffnung oder Erweiterung des Stirnhöhlenzugangs durchgeführt, ob eine Erweiterung des Keilbeinhöhlenzugangs vorgenommen und ob die mittlere Nasenmuschel verkleinert oder reseziert wurde. Außerdem wurde jeweils die zusätzliche Durchführung einer Nasenseptumplastik mit oder ohne Conchotomie der unteren Nasenmuscheln dokumentiert.

Das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen wurde ebenfalls dokumentiert. In Tabelle 3 sind alle Ereignisse aufgelistet, die als Komplikationen der Operation gewertet wurden.

Verletzung der vorderen Schädelbasis	Mit oder ohne Liquorrhoe Verletzungen der Meningen Verletzungen des Frontalhirns
Verletzung von Orbita und Auge	Verletzungen der medialen Orbitawand (Lamina papyracea) Einblutungen in die Orbita Verletzungen von Orbitainhalt Verletzungen der Augenmuskulatur Visusminderung Einschränkung der Bulbusmotilität Ex- oder Enophthalmus
Blutungen	Alle behandlungsbedürftigen Blutungen

Tabelle 3: Liste der Komplikationen bei endonasalen Nebenhöhlenoperationen.

Die Art und die Dauer der Nasentamponade sowie die Einlage einer Silikonschiene nach Septumplastik wurden ebenfalls erfasst. Das Ausmaß der Eosinophilie in der Beurteilung der histologischen Präparate durch die Pathologie wurde in 4 Kategorien von „keine Eosinophilie“ bis „starke Eosinophilie“ in die Datenbank übernommen.

3.1.3 Klinische Parameter

3.1.3.1 Symptome

Das Ergebnis der Operation der Nebenhöhlen aus der (subjektiven) Sicht der Patienten wurde anhand von zwei pauschalen Fragen und einem Score, der aus den einzeln abgefragten spezifischen Symptomen gebildet wurde, bewertet.

Im verschickten Fragebogen wurden alle Patienten gebeten, den Erfolg der Operation der Nasennebenhöhlen einzuschätzen. Dazu wurden 5 Kategorien von „sehr gut“ bis „stark verschlechtert“ angeboten. Um in der Auswertung hieraus einen Score zu errechnen, wurde jeder Kategorie ein ganzzahliger Wert von -2 bis +2 zugewiesen.

Die im Fragebogen einzeln und kategorial (Multiple-choice) abgefragten Nasen- und Nasennebenhöhlen-Symptome wurden in Haupt- und Nebensymptome eingeteilt, wie es von einer Arbeitsgruppe der American Academy of Otolaryngology empfohlen wird ^(1, 2) und bei der Berechnung von Scores entsprechend gewichtet. Hauptsymptome sind Nasenatmungsbehinderung (0-4), retronasaler Schleimfluss (0-2), Cephalgien (0-4) und die Einschränkung des Riechvermögens (0-4). Nebensymptome sind Niesen (0-2) und Husten (0-2). Aus diesen Scores wurde zur Auswertung eine Summe gebildet, die damit Werte von 0 bis 18 erreichen konnte. Bei fehlenden Angaben für einzelne Symptome wurde keine Summe gebildet.

Anhand der Krankenakten wurde das Vorliegen und in einer groben Skalierung das Ausmaß der relevanten Haupt- und Nebensymptome der Sinusitis zum Zeitpunkt der Operation dokumentiert. Da die einzelnen Symptome in der klinischen Routine allerdings nicht systematisch abgefragt und dokumentiert wurden, erwies es sich aufgrund der großen Anzahl unvollständiger Angaben in den Krankenakten nicht als sinnvoll, entsprechende Symptomscores für den präoperativen Zeitraum zu errechnen.

Zusätzlich zur Erhebung der Einzelsymptome wurde als Bestandteil des Quality-of-life-Fragebogens eine subjektive Einschätzung der Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlenprobleme von den Patienten erbeten. Diese Frage konnte mit Antworten von „gering“ (1 Punkt) bis „schwerwiegend“ (7 Punkte) beantwortet werden. Aufgrund des retrospektiven Designs sind Werte nur für den Zeitpunkt der Befragung der Patienten verfügbar. Eine vollständige Version des Fragebogens für die retrospektive klinische Studie ist dieser Arbeit im Anhang hinzugefügt.

3.1.3.2 Quality of Life Fragebogen

Zur postoperativen Bewertung der Lebensqualität der Patienten wurde der Fragebogen „Rhinosinusitis-Behinderungs-Index“ (RSBI) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein standardisiertes und kontrolliertes Instrument, das speziell zur Messung der Lebensqualität bei chronischer Sinusitis entwickelt wurde. Der RSBI basiert auf einem amerikanischen Fragebogen, der von Benninger ⁽⁵²⁾ als „RSDI“ (Rhinosinusitis disability index) entwickelt und nach Übersetzung für Deutschland validiert wurde ⁽⁵³⁾. Er enthält 30 Fragen, die im Multiple-choice Verfahren beantwortet werden können. Anhand dieser Fragen wurde ein Gesamtscore für die Lebensqualität errechnet, der Werte von 0 (optimal) bis 120 (maximal beeinträchtigt) erreichen kann. Der Anhang dieser Arbeit enthält eine vollständige Version des RSBI-Fragebogens.

3.1.3.3 Anamnese und objektive Befunde

Anhand der Krankenakten wurden die Anzahl, die Art und der Zeitpunkt von Voroperationen an den Nebenhöhlen erfasst. Das Vorliegen einer allergischen Sensibilisierung (Typ 1-Allergien) wurde mit Hilfe der Angaben im Fragebogen beurteilt, da in 230 Akten (75,9%) keine Angaben über Allergietests vorlagen. Anhand der Angaben zu den Allergenen wurde die Einteilung in saisonale oder perenniale Allergien vorgenommen. Das Vorliegen von Asthma bronchiale, Aspirin-Sensitivität und weiterer, ernsthafter Erkrankungen allgemeiner und HNO-ärztlicher Natur (z.B. chronische Bronchitis, Nasengerüstfrakturen und ähnliches) wurde anhand der anamnestischen Angaben und des klinischen Fragebogens der Abteilung für Anästhesiologie beurteilt.

Die präoperativ eingenommene Medikation wurde mit besonderem Augenmerk auf Antibiotika, topische und systemische Steroide und eine antiallergische Behandlung mit Antihistaminika oder einer Hyposensibilisierungsbehandlung systematisch berücksichtigt. Zusätzlich wurden wesentliche weitere medikamentöse Behandlungen aufgrund von anderen Erkrankungen erfasst.

Die dokumentierten Befunde der rhinoskopischen Untersuchung wurden übernommen und in verschiedenen Datenfeldern in Kategorien eingeteilt. Dazu zählten: Das Vorhandensein und die Größe von Nasenpolypen, eine Nasenseptumdeviation, eine Hyperplasie der unteren Nasenmuscheln und anatomische Besonderheiten, wie zum Beispiel eine Concha bullosa oder Synechien zwischen Nasenmuscheln und dem Septum. Falls weitere relevante Befunde der HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung vorhanden waren, wurden diese ebenfalls in die Datenbank übernommen.

Das Ergebnis der anterioren Rhinomanometrie, die an der hiesigen HNO-Klinik vor Operationen der Nase routinemäßig durchgeführt wird, wurde ebenso dokumentiert wie das Ergebnis der Riechprüfung.

Die Durchführung einer coronaren Computertomographie der Nasennebenhöhlen ist vor jeder Operation der Nebenhöhlen obligat. Die Befunde dieser Untersuchung wurden, sofern eine Befundung in der Akte vorhanden war, entsprechend der Klassifikation nach Lund und Mackay ^(2, 54) verschlüsselt. Damit wurde die Erstellung eines CT-Scores, der Werte von 0 bis 24 annehmen kann, möglich.

Das Vorliegen einer allergischen Sensibilisierung und die betroffenen Allergenen wurden im versandten Fragebogen erneut abgefragt. Falls eine Allergie vorlag, sollte angegeben werden, gegen welche Allergene und ob eine Therapie der allergischen Erkrankung durchgeführt wird.

Die Patienten sollten auch angeben, ob eine regelmäßige HNO-fachärztliche Nachsorge nach der bei uns durchgeführten Operation stattgefunden hatte. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob weiterhin eine regelmäßige konservative Behandlung der Sinusitis durchgeführt wird und mit welchen Medikamenten dies geschieht. Gefragt wurde schließlich nach der Durchführung erneuter Nebenhöhlenoperationen und ihrer Anzahl.

3.2 Prospektive klinische Studie

In dieser Studie sollten Faktoren, die den klinischen Verlauf nach endoskopischen Nebenhöhlenoperationen beeinflussen könnten, prospektiv untersucht werden. Dazu wurden die Daten von Patienten mit einer chronischen Sinusitis mit oder ohne Nasenpolypen, die im Zeitraum zwischen April 1998 und Februar 2000 in unserer Klinik endonasal operiert wurden, systematisch erfasst und der postoperative Verlauf in den nachfolgenden 12 Monaten verfolgt. Die Untersuchungen fanden 4 Wochen, 8 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate postoperativ statt. In den Zeiträumen zwischen diesen Terminen wurden die Patienten bei ihren niedergelassenen HNO-Ärzten behandelt. Dieses Vorgehen wird in unserer Klinik routinemäßig bei allen Patienten, die an den Nasennebenhöhlen operiert werden angewandt. Auch alle weiteren Aspekte der prä-, intra- und postoperativen Behandlung der Patienten richteten sich ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten und wurden für diese Untersuchung nicht modifiziert.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die prospektive klinische Studie wurden dieselben Ein- und Ausschlusskriterien verwendet wie in der retrospektiven klinischen Studie (3.1.1, Tabelle 2). Zusätzlich wurden alle Patienten, bei denen keine aktuelle coronare Computertomographie der Nasennebenhöhlen vorlag, ausgeschlossen. Eine weitere Selektion der Patienten erfolgte nicht, allerdings konnte eine nicht erfasste Anzahl von Patienten im Untersuchungszeitraum aufgrund organisatorischer Faktoren nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden.

Insgesamt erfüllten 156 Patienten diese Einschlusskriterien. 5 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, da bei ihnen vor Ablauf der 12-monatigen postoperativen Kontrollen eine erneute Operation der Nebenhöhlen erforderlich wurde. 6 Patienten waren vor Ablauf eines Jahres verzogen und konnten daher nicht mehr durch uns untersucht werden. 1 Patient verstarb aufgrund einer Erkrankung, die nicht mit der chronischen Sinusitis oder deren Therapie in Zusammenhang stand. Von den verbleibenden 144 Patienten stellten sich 43 Patienten (29,9%) trotz wiederholter Aufforderungen nicht zu Kontrolluntersuchungen in unserer Klinik vor. Damit konnten die Daten von 101 Patienten ausgewertet werden.

3.2.2 Definition der Operationen

Der Umfang und die Art der durchgeführten Nasennebenhöhlenoperationen wurde den bereits unter 3.1.2 beschriebenen Kategorien zugeordnet. Auch die zusätzlichen operativen Maßnahmen und das Auftreten von Komplikationen, sowie die Art und Dauer der Nasentamponade und die Dokumentation der histologischen Ergebnisse wurden in gleicher Weise wie in der retrospektiven Untersuchung (siehe 3.1.2) erfasst.

3.2.3 Klinische Parameter

3.2.3.1 Symptome

Zu jedem Zeitpunkt der klinischen Beurteilung der Patienten wurden deren Nasen- und Nasennebenhöhlen-Symptome systematisch und kategorial (Multiple-choice) abgefragt. Aus diesen Angaben wurde, wie unter 3.1.3.1 geschildert, ein Symptomscore errechnet.

Zu allen Terminen wurde von den Patienten außerdem eine globale Einschätzung des Gesamtbefindens und der Nasennebenhöhlenbeschwerden abgefragt, aus denen jeweils ein Score errechnet wurde, der ganzzahlige Werte von 0 (entspricht sehr gut bzw. gar keine Beschwerden) bis 4 (entspricht sehr schlecht bzw. sehr stark) annehmen konnte. Postoperativ wurden die Patienten zusätzlich gebeten, ihre subjektive Einschätzung des OP-Erfolgs anzugeben. Auch diese Angaben wurden in Kategorien erfasst, die von „sehr gut“ (0 Punkte im Score) bis „stark verschlechtert“ (4 Punkte im Score) reichten. Sämtliche Summenscores wurde nur dann errechnet, wenn für alle Einzelscores Werte vorlagen.

Zur Erfassung und Auswertung aller Daten wurde eine relationale Datenbank programmiert (FileMaker Pro 5.0Dv3 für Apple Macintosh, FileMaker, Inc., USA), um die

Erfassung der Daten einheitlich und systematisch zu gestalten und eine statistische Auswertung zu ermöglichen (Abbildung 6).

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN Nachsorge 6 Monate

Liste präop stationär N 4 Wo N 8 Wo N 3 Mo N 6 Mo N 9 Mo N 12 Mo Analyse

Nr. 43 Name _____ geb. _____ Datum _____

ID Symptome Therapie Endo I Endo II Prozedere

Symptome (aktuell)

Nasenatmungsbehinderung ☒ Nein ☐ Ja rechts _____ links _____ 0

Sekretion ☐ trocken ☐ wäßrig ☒ schleimig ☐ eitrig ☐ blutig ☐ krustig

retronasaler Schleimfluß ☐ Nein ☒ Ja 2

Cephalgien ☒ Nein ☐ Ja Stirn ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

Wange ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

Schläfe ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

zentral ☐ Nein ☐ Ja 0

Geruchsvermögen subjektiv gut 0

Niesreiz nie 0

Husten nie 0

Symptomscore gesamt 2

Asthma? Nein Veränderung _____

Quality of life

Gesamtbefinden gut 1

NNH Beschwerden gering 1

Subjektive Einschätzung OP-Erfolg gut 1

Abbildung 6: Bildschirmfoto der Datenbank für die prospektive Studie. Dargestellt ist beispielhaft das Layout zur Erfassung der Symptome zum ambulanten Untersuchungstermin 6 Monate postoperativ.

3.2.3.2 Quality of Life Fragebogen

Zur postoperativen Bewertung der Lebensqualität der Patienten wurde der bereits unter 3.1.3.2 erläuterte Fragebogen „Rhinosinusitis-Behinderungs-Index“ (RSBI) eingesetzt. Dieser Fragebogen konnte zur präoperativen Beurteilung der Lebensqualität nicht eingesetzt werden, da die Evaluation der deutschen Adaptation dieses Instruments zu Beginn der Studie noch nicht abgeschlossen war.

3.2.3.3 Anamnese und objektive Befunde

Die allgemeine und spezielle Anamnese der Patienten wurde mit Hilfe eines Fragebogens strukturiert erfasst. Hierbei wurden unter anderem vorausgehende Nebenhöhlenoperationen, deren Umfang und Zeitpunkt sowie die medikamentöse Therapie der Sinusitis aufgezeichnet. Die konservative Therapie der Sinusitis wurde durch mehrere Fragen zu allen Untersuchungsterminen erfasst. Hierzu wurde insbesondere die Behandlung mit topischen und systemischen Steroiden, sowie Antibiotika dokumentiert. Aus diesen Angaben wurde über eine Formel in der Datenbank angegeben, ob in der postoperativen Periode eine regelmäßige Behandlung mit topischen (nasalen) Glukocorticosteroiden erfolgte. Eine regelmäßige Behandlung mit topischen Steroiden wurde positiv angegeben, wenn eine derartige Behandlung über mindestens ein halbes Jahr dokumentiert worden war.

Um eine verlässliche Aussage in Bezug auf die allergische Sensibilisierung der Patienten zu erhalten, wurden entweder aktuelle schriftliche Befunde einer allergologischen Diagnostik inklusive einem Pricktest beurteilt oder, sofern solche

Befunde nicht vorlagen, in unserer Klinik eine komplette allergologische Diagnostik durchgeführt. Das Vorliegen eines Asthma bronchiale und einer Aspirin-Sensitivität wurde anamnestisch beurteilt.

Bei allen Patienten lag vor der Operation eine aktuelle coronare Computertomographie der Nasennebenhöhlen vor. Anhand der Aufnahmen wurde entsprechend der Klassifikation nach Lund und Mackay ^(2, 54) ein Score erstellt (siehe 3.1.3.3). Postoperativ wurde nur dann eine erneute CT der Nebenhöhlen durchgeführt, wenn dies aus klinischen Gesichtspunkten erforderlich war. Daher lagen nur von 26 der 101 eingeschlossenen Patienten CT-Scores für den postoperativen Zeitraum vor.

An allen Untersuchungszeitpunkten wurden die Nase und Nasennebenhöhlen aller Patienten mit starren Endoskopen (30° und 70°) untersucht. Die Befunde dieser Untersuchungen wurden systematisch und kategorial erfasst. Dokumentiert wurden die Beschaffenheit der Schleimhaut sowie das Ausmaß und die Qualität der Sekretionen. Das Vorliegen, die Beschaffenheit und die Lokalisation bzw. das Ausmaß von Nasenpolypen wurde erfasst und entsprechend dem Schema von Lildholdt ⁽³⁷⁾, das in Tabelle 4 dargestellt ist, in einen Score umgerechnet.

Endoskopischer Befund	Punkte je Seite
Polypen ausschließlich im mittleren Nasengang - begrenzt durch den unteren Rand der mittleren Muschel	1
Polypen über den mittleren Nasengang hinaus - zwischen Unterrand der mittleren und Oberrand der unteren Muschel	2
Polypen obstruieren die Nasenhaupthöhle mindestens teilweise - über den Oberrand der unteren Muschel hinaus	3

Tabelle 4: Score zur Beurteilung des Ausmaßes von Nasenpolypen anhand der endoskopischen Untersuchung. Mögliche Werte von 0 (keine Polypen) bis 6.

Das typische und regelmäßige Auftreten von Schleimhautgranulationen im operierten Bereich in den ersten Wochen nach der Operation ⁽⁵⁵⁾ wurde hierbei von „echten“ Polypen unterschieden und nicht als Rezidivpolyposis gewertet.

Präoperativ wurden zusätzlich das Vorliegen einer Nasenseptumdeviation, von Muschelhyperplasien, anatomischen Besonderheiten – wie z.B. ein ausgeprägter Processus uncinatus – und weitere relevante HNO-ärztliche Befunde erfasst.

Postoperativ wurde zu allen Zeitpunkten das Ausmaß der Verkrustung (keine bis sehr stark in 4 Stufen), die Weite der Zugänge zu Kieferhöhlen, Siebbein, Stirnhöhle und Keilbeinhöhlen seitengetreunt dokumentiert (weit, eng, verschlossen). Zusätzlich wurde das Vorliegen von narbigen Synechien, die zwischen der mittleren Nasenmuschel und der lateralen Nasenwand oder zwischen mittlerer Muschel und lateraler Nasenwand auftraten, beurteilt.

Präoperativ, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ wurde eine Riechprüfung durchgeführt. Dazu verwendeten wir sogenannte Sniffin´Sticks, die in der von uns verwendeten Form (Stufe 1) eine grob quantitative Einschätzung des Riechvermögens erlauben ⁽⁵⁶⁾. Aufgrund der relativ groben Skalierung, die dieser Test ermöglicht, wurden

zur Errechnung eines Scores nur die Ergebnisse „Normosmie“, „Hyposmie“ und „Anosmie“ (Scores: 0 bis 2 Punkte) angewandt.

Zu denselben Zeitpunkten wurde auch eine anteriore aktive Rhinomanometrie durchgeführt, die seitengetreunt eine objektive Bestimmung des nasalen Atemstroms erlaubt. Diese Untersuchung wurde mit einem Rhinomanometer 300 (Atmos Medizintechnik, Lenzkirch) durchgeführt. Angegeben wird die Summe des Flows bei 150 Pa für beide Seiten.

Insgesamt wurden pro Patient 549 Datenfelder erfasst, von denen ein großer Teil zur Errechnung von Scores verwendet wurde. Vollständige Versionen der Erfassungsbögen für den präoperativen, den operativen und den postoperativen Zeitpunkt (12 Monate) sind dieser Arbeit im Anhang beigelegt.

3.3 Experimentelle Studien

Die experimentellen Studien wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Votum vom 4.10.1994). Alle Probanden unterzeichneten nach einem Aufklärungsgespräch eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der jeweiligen Studie.

3.3.1 Mechanismen der allergischen Rhinitis

3.3.1.1 Reaktion der Nasenschleimhaut nach unilateraler Allergenprovokation

Im Rahmen dieser Studie wurden synchron verschiedene physiologische Parameter sowie die Freisetzung und Produktion von Entzündungsmediatoren und Zytokinen in ihrem zeitlichen Verlauf sowohl auf der provozierten, als auch auf der Gegenseite, die keinen Allergenkontakt hatte, untersucht. Im Vordergrund standen dabei die Fragen, ob es bei der allergischen Rhinitis eine über die Sofortreaktion hinausgehende entzündliche (Spät-) Reaktion der Nasenschleimhaut gibt und ob auch in den Arealen ohne unmittelbaren Allergenkontakt eine Entzündungsreaktion nachweisbar ist. Außerdem interessierte uns, welche Zytokine bei der allergischen Entzündungsreaktion der Nase freigesetzt werden und mit welcher zeitlichen Dynamik dies geschieht. Des weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, ob bei der allergischen Rhinitis typische Zytokinmuster zu finden sind, die der Hypothese einer Th2-Dominanz entsprechen und auf welche Weise die allergische Entzündungsreaktion reguliert wird, um daraus vielleicht Rückschlüsse auf neue therapeutische Ansätze ziehen zu können.

3.3.1.1.1 Nasale Allergenprovokation mit der Disc-Methode

Bei allen Experimenten erfolgte die nasale Allergenprovokation und die Gewinnung des produzierten Nasensekrets mit Hilfe der sogenannten Disc-Methode. Bei der Disc Methode werden Filterpapierscheiben (Discs) benutzt, um die Allergenprovokationslösung unilateral auf die Nasenschleimhaut zu applizieren und die Nasensekretion auf beiden Seiten zu sammeln. Diese Methode wurde vom Autor mitentwickelt und evaluiert ⁽⁵⁷⁾. Sie hat gegenüber anderen Verfahren wie der Provokation mit Spray und Sekretgewinnung über Nasenlavage eine Reihe von Vorteilen: Mit der Disc-Methode sind eine lokalisierte,

streng einseitige Provokation und die seitengetrennte Sammlung des Sekrets möglich, wodurch reflektorische Mechanismen untersucht werden können. Nasensekret kann unverdünnt gesammelt und die Menge des produzierten Sekrets exakt quantifiziert werden. Dadurch ist eine genaue Messung der Konzentration von Mediatoren und Zytokinen im Nasensekret möglich, weil im Gegensatz zur Lavage der Verdünnungsfaktor bekannt ist. Die Discs zum Sammeln des Sekrets können in sehr kurzen Zeitabständen eingebracht werden, wodurch eine genaue Bestimmung zeitlicher Verläufe möglich wird. Da bei dieser Methode keine zusätzlichen abschwellenden Medikamente (α -Sympathikomimetika, z.B. Oxymetazolin) eingesetzt werden müssen, ist es möglich, den nasalen Flow (Luftdurchsatz einer Nasenseite pro Zeiteinheit) mit Hilfe der anterioren Rhinomanometrie zu bestimmen.

Zur Provokation und zum Sammeln des produzierten Nasensekrets werden runde Filterpapierscheiben benutzt, die aus weißen Cytospin-Filterpapierkarten ausgestanzt werden (10 mm Durchmesser; 1,2 mm Dicke; Shandon filter cards thick, Shandon Inc., USA). Die *Provokations-Disc* mit 75 μ l Provokations- oder Kontrolllösung wird unter rhinoskopischer Kontrolle auf die Schleimhaut des anterioren Anteils des Nasenseptums aufgebracht und bleibt für 1 Minute an dieser Stelle liegen (Abbildung 7).

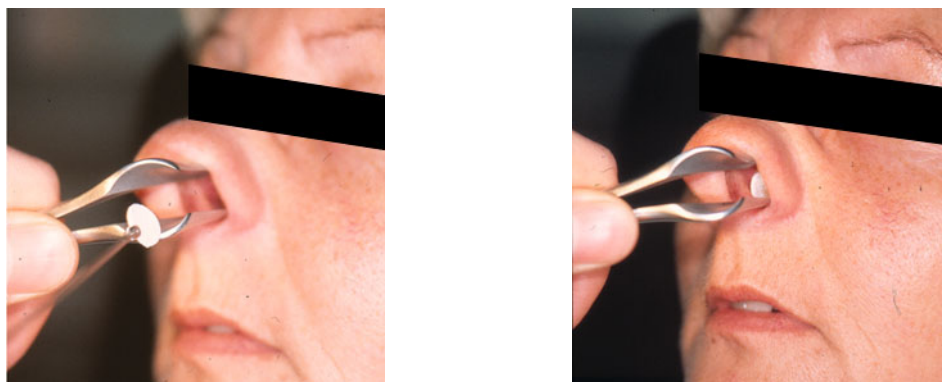


Abbildung 7: Platzierung und Lage der Disc auf die Nasenschleimhaut.

Nach einer Pause werden trockene Discs auf dieselbe Stelle und das korrespondierende Areal der Gegenseite gelegt. Diese *Kollektions-Discs* bleiben für 45 Sekunden auf der Schleimhaut liegen. Danach werden sie in Reagenzgläser gesteckt, verschlossen und gewogen. Da das Gewicht des Röhrchens und der trockenen Filterpapierscheibe vor Beginn des Experiments ermittelt wurden, kann die Menge der gewonnenen Sekrete nun auf einfache Weise bestimmt werden. Unmittelbar danach wird eine definierte Menge Eluat (1250 μ l 0,9% NaCl-Lösung) zugesetzt und die Reagenzgläser werden zum Eluieren 3-5 Stunden bei 4°C im Kühlschrank gelagert. Nach Mischung der Röhrchen auf einem Schüttelmixer werden die Discs auf den Boden der Röhrchen gepresst und der Überstand wird zur Weiterverarbeitung in Portionen ($\approx$ 250 μ l) bei -80°C gelagert.

Die Reproduzierbarkeit und die Wiederfindungsrate für alle untersuchten Mediatoren und Zytokine wurden in Kontrollversuchen, in denen Discs mit bekannten Konzentrationen der Mediatoren und Zytokine beimpft wurden, überprüft.

3.3.1.1.2 Assays für Mediatoren

Histaminkonzentrationen im Nasensekret wurden mit einem ELISA gemessen (Immunotech SA, Frankreich), dessen Nachweisgrenze bei 0,2 nM/ml liegt.

Die Konzentration des Mediators Eosinophilic Cationic Protein (ECP), der von aktivierten Eosinophilen ausgeschüttet wird und der durch zytotoxische Effekte zu einer Schädigung des respiratorischen Epithels führen kann ⁽⁵⁸⁾, wurde mit Hilfe eines enzymatischen Immunoassays bestimmt (ECP UniCAP-System, Pharmacia & Upjohn, Deutschland; Nachweisgrenze: 2 ng/ml).

3.3.1.1.3 Assays für Zytokine

Die Konzentration der untersuchten Zytokine im Nasensekret wurde mit Hilfe von kommerziellen ELISA-Assays gemessen. Alle Standardkurven wurden entsprechend den Richtlinien der Hersteller angefertigt. Die Bezugsquellen der Assays und ihre Nachweisgrenzen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Zytokin	Nachweisgrenze	Bezugsquelle
IL-1 β	0,083 pg/ml	R&D Systems, Wiesbaden
IL-1Ra	31,2 pg/ml	R&D
IL-4	1,5 pg/ml	R&D
IL-8	31,2 pg/ml	R&D

Tabelle 5: Liste der ELISA-Assays zur Zytokinmessung im Nasensekret.

Um zu überprüfen, ob die untersuchten Zytokine mit dieser Methodik überhaupt nachweisbar sind und wie hoch deren Wiederfindungsrate ist, führten wir Experimente durch, bei denen Filterpapierdiscs mit verschiedenen rekombinanten Zytokinen beimpft wurden. Dazu wurden die Zytokine in unterschiedlichen Konzentrationen in verdünntem Nasensekret, das mit Hilfe von Nasenlavagen gewonnen wurde, gelöst und anschließend der oben beschriebenen Methodik unterzogen. Die Wiederfindungsrate lag abhängig vom untersuchten Zytokin bei durchschnittlich 47% - 86% (n=6), wobei die Messwerte für die einzelnen Zytokine eine hohe Reproduzierbarkeit aufwiesen (Durchschnittliche Abweichung < 10%).

3.3.1.1.4 Die Spätphase nach unilateraler nasaler Allergenprovokation

Diese Studie wurde zur Untersuchung des zeitlichen Verlaufs physiologischer Parameter und der Freisetzung von Histamin und Zytokinen in der Spätphase nach unilateraler nasaler Allergenprovokation durchgeführt. An zwei Versuchstagen mit mindestens 14 Tagen Abstand wurde mit der Disc-Methode (3.3.1.1.1) eine unilaterale Allergenprovokation oder eine Provokation mit dem Lösungsmittel alleine durchgeführt. Zusätzlich wurden 3 nicht-allergische Probanden mit Allergen provoziert, um unspezifische Reaktionen durch die Allergenlösung auszuschließen. Der genaue zeitliche Ablauf der Provokation ist der folgenden Grafik zu entnehmen (Abbildung 8).

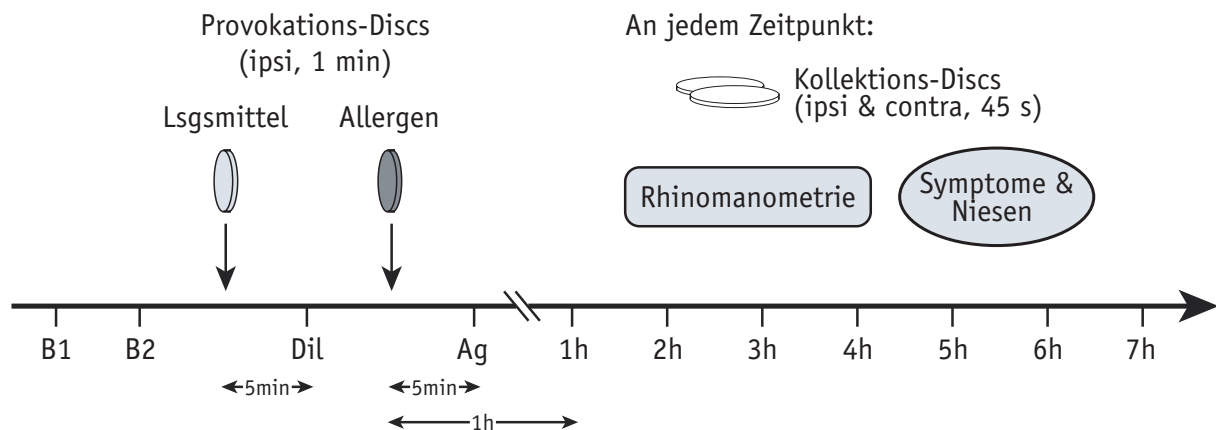


Abbildung 8: Protokoll der Studie zur Untersuchung der Mediator- und Zytokinproduktion in der Spätphase nach unilateraler nasaler Allergenprovokation. Unterhalb der Zeitachse sind die Messpunkte angezeichnet. Die senkrechten Pfeile mit den Discs repräsentieren den Zeitpunkt der Applikation der Provokationsdiscs (hellgrau: Kontrollprovokation mit Lösungsmittel, dunkelgrau: Allergenprovokation).

Zu jedem Messzeitpunkt wurden Kollektionsdiscs appliziert, der nasale Flow durch anteriore Rhinomanometrie gemessen (Atmos Rhinomanometer 300, Atmos Medizintechnik, Lenzkirch), die Sekretionsgewichte (wie unter 3.3.1.1.1 beschrieben) bestimmt, die Anzahl des Niesens seit dem letzten Messpunkt gezählt und ein Symptomscore von den Probanden erhoben (Visuelle Analog Skalen für Sekretion, Obstruktion, Irritation). Die Methodik zur Messung von Histamin und Zytokinen im gesammelten Nasensekret ist unter 3.3.1.1.2 und 3.3.1.1.3 beschrieben. Zwischen den Ausgangsmessungen B1 und B2 wurden 5 Nasenlavagen mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) durchgeführt, um präexistente Mediatoren auszuwaschen. Anschließend folgten die Provokationen mit dem Lösungsmittel und dem Allergen, denen sich nach jeweils 5 Minuten ein Messzeitpunkt anschloss. Alle folgenden Messungen fanden im stündlichen Abstand bis insgesamt 7 Stunden nach der Allergenprovokation statt.

3.3.1.1.4.1 Probanden

An der Studie zur Untersuchung der Spätphase nach nasaler Allergenprovokation nahmen 12 Probanden mit einer saisonalen allergischen Rhinitis teil. Davon waren 6 weiblich und 6 männlich; das durchschnittliche Lebensalter betrug 24,5 Jahre (21 bis 29 Jahre). Zusätzlich wurden 3 nichtallergische Probanden rekrutiert (Alle weiblich, 21 bis 23 Jahre). Die Studie wurde außerhalb der Allergensaison durchgeführt. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Studie asymptomatisch und nahmen keine Medikation ein. Mindestens 4 Wochen vor Beginn der Provokationen wurden etwaige antiallergische Präparate abgesetzt. Die Diagnose einer allergischen Rhinitis wurde anhand von Anamnese, Hauttestungen (Pricktest) und nasaler Allergenprovokation gestellt.

3.3.1.2 Quantifizierung der Zytokinproduktion auf der Ebene einzelner Zellen (ELISPOT-Assay)

Ein wesentlicher Nachteil der Messung der Zytokine mit ELISA-Assays liegt darin, dass diese Methodik eine im Vergleich zu molekularbiologischen Methoden (PCR und *in-situ* Hybridisierung) relativ geringe Sensitivität hat. Daher ist nicht auszuschließen, dass

einige Zytokine in den vorangehend beschriebenen Experimenten nur deshalb nicht nachweisbar waren, weil ihre Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze der verwendeten ELISA-Assays lag. Um diesen Nachteil zu umgehen und dennoch auf der Proteinebene Aussagen zum Zytokinmuster bei entzündlichen Erkrankungen der Nase treffen zu können, verwendeten wir den ELISPOT-Assay zur Untersuchung der Zytokinproduktion in der Nasenschleimhaut.

3.3.1.2.1 ELISPOT-Assay zur Untersuchung der Zytokin- und Immunglobulinproduktion in der Nasenschleimhaut

Der ELISPOT-Assay wurde erstmals von Czerkinsky ⁽⁵⁹⁾ und Sedgwick ⁽⁶⁰⁾ beschrieben und beruht auf einer Modifikation des ELISA. Er besitzt den Vorteil einer sehr hohen Sensitivität, die auf der Messung der Zytokinproduktion auf der Ebene einzelner Zellen beruht. Ziel dieses Assays ist es, die Anzahl der Zytokin-produzierenden Zellen zu bestimmen. Da dieser Versuchsansatz im Gegensatz zu den molekularbiologischen Methoden wie der PCR (Polymerase Chain Reaction) und der *in-situ* Hybridisierung es ermöglicht, das Protein selbst und nicht nur die mRNA des gesuchten Zytokins nachzuweisen, kann damit die biologisch aktive Form der Zytokine untersucht werden. Die wesentliche Änderung im Vergleich zu einem ELISA bestehen darin, dass nicht mit einer Lösung, sondern mit einer Einzelzellsuspension gearbeitet wird; außerdem wird gemeinsam mit dem Substrat Agarose aufgetragen, um die Färbung zu immobilisieren und dadurch eine Lokalisation der positiven Reaktion zu ermöglichen. Das Prinzip des ELISPOT-Assays und eine mikroskopische Ansicht der angefärbten Spots sind in Abbildung 9 dargestellt.

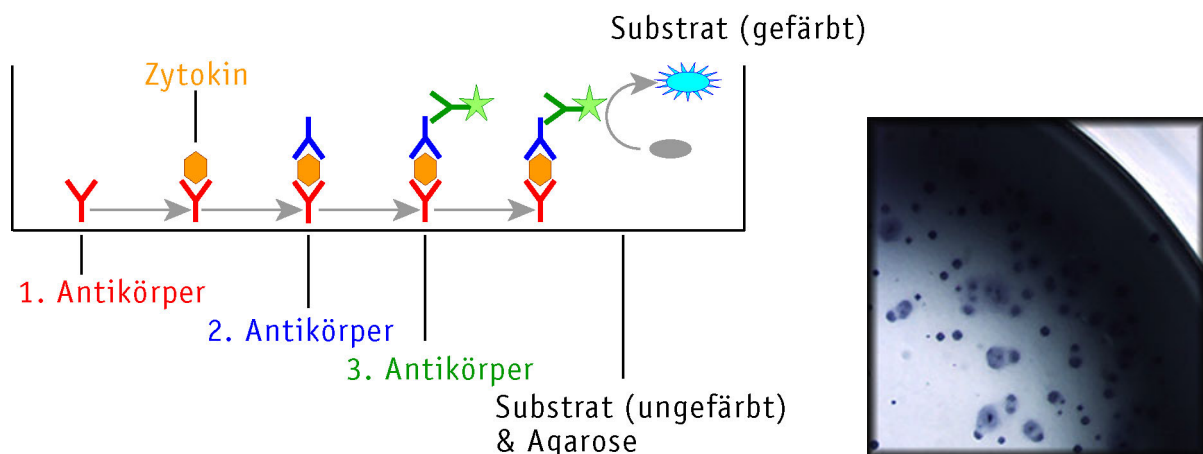


Abbildung 9: **Links:** Dargestellt ist eine Vertiefung einer 96-well Platte mit flachem Boden. An die Platte ist der Primärantikörper gebunden, der in diesem Beispiel gegen ein Zytokin gerichtet ist. Die Zellen der Einzelzellsuspension produzieren nun das Zytokin, das spezifisch an diesen Antikörper bindet. Dann wird mit dem Zweitantikörper inkubiert, der wiederum an das an den Primärantikörper gebundene Zytokin bindet. Der folgende Drittantikörper ist mit einem Enzym (Meerrettichperoxidase) kovalent verbunden. Im letzten Schritt wird das ungefärbte Substrat in einer Lösung aus Agarose aufgebracht. Dadurch wird das durch das Enzym umgesetzte und nun gefärbte Substrat immobilisiert. Es resultieren runde Flecken (Spots), die genau dort entstehen, wo Zellen lagen, die das untersuchte Zytokin produziert haben. Die Anzahl dieser Spots wird mikroskopisch gezählt, wodurch die Anzahl der Zytokin-produzierenden Zellen errechnet werden kann. **Rechts:** Mikroskopische Ansicht einer entwickelten Platte mit positiven Spots für IL-5 produzierende Zellen. Jeder der blau gefärbten Spots entspricht der Lokalisation einer IL-5 produzierenden Zelle. Mikroskopische Ansicht (25x).

Für die Untersuchung der Zytokinproduktion in der Nasenschleimhaut wurde der ELISPOT bislang noch nicht eingesetzt. Daher mussten wir dieses Verfahren an die speziellen Gegebenheiten der Nasenschleimhaut anpassen und stark modifizieren ^(61, 62).

3.3.1.2.1.1 Herstellung der Einzelzellsuspensionen

Zunächst war es erforderlich, ein Verfahren zur Herstellung von Einzelzellsuspensionen aus Gewebeproben der Nasenschleimhaut zu entwickeln. Nach einer Reihe von Vorversuchen, bei denen die erreichte Vereinzelung der Zellen und deren Vitalität untersucht wurden, erwies sich folgendes Protokoll als zweckmäßig:

Die Einzelzellsuspensionen werden in einer kombiniert mechanisch-enzymatischen Methodik hergestellt. Dazu wird das bei der Operation entnommene Gewebe sofort mit einem Skalpell in kleinste Stückchen geschnitten und anschließend mit dem ersten Enzymcocktail (Collagenase/Dispase (Roche Diagnostics, Mannheim) und DNase (Sigma, USA)) für eine Stunde bei 37°C im Brutschrank unter 5% CO₂ inkubiert. Nach Filtration über ein 100 µm Sieb wird der noch nicht vereinzelte Anteil des Gewebes mit einer zweiten Enzymlösung (Hyaluronidase (Sigma) und Trypsin-EDTA (Boehringer Mannheim)) nochmals für 1 h bei 37°C (5% CO₂) inkubiert. Nach einer erneuten Filtration werden die Zellen zentrifugiert und die Erythrozyten lysiert (Red cell lysing-buffer, Sigma). Nach weiterer Zentrifugation (1000U/min, 5 min, 20°C) und Resuspendierung der Zellen in Medium (RPMI 1640, ICN, USA mit L-Glutamin, ICN und Penicillin/Streptomycin, Gibco BRL, UK) kann die Zellzahl eingestellt und die Vitalität der Zellen mit einer Trypanblaufärbung (Gibco BRL) überprüft werden. Die zelluläre Zusammensetzung der Einzelzellsuspension wird mit Hilfe eines Cytospins und einer anschließenden Färbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE) bestimmt.

3.3.1.2.1.2 ELISPOT-Protokoll

Mit kommerziell erhältlichen ELISPOT-Kits für verschiedene Zytokine von unterschiedlichen Herstellern konnte in zahlreichen Versuchen keine spezifische Anfärbung erzielt werden. Daher testeten wir verschiedene Antikörperkombinationen aus, um spezifische Assays für die Th1-Zytokine IFN-γ und IL-12, das Chemokin IL-8, die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5, sowie für IgA und IgE zu etablieren. Die verwendeten Antikörper sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tabellen 6–8):

Zytokin/Immunglobulin	Primär-Antikörper	Bezugsquelle
IL-4	Anti human IL-4 (Kaninchen, polyklonal)	Chemicon, Hofheim/Ts
IL-5	Anti human IL-5 (Maus, monoklonal)	R&D Systems, Wiesbaden
IL-8	Anti human IL-8 (Kaninchen, polyklonal)	Chemicon International
IL-12	Anti human IL-12 (p40, Maus, monoklonal)	R&D
IFN-γ	Anti human IFN-γ (Maus, monoklonal)	R&D
IgA	Anti human IgA (Kaninchen, polyklonal)	DAKO, Hamburg
IgE	Anti human IgE (Kaninchen, polyklonal)	DAKO

Tabelle 6: Liste der Primärantikörper für den ELISPOT-Assay.

Zytokin/Immunglobulin	Sekundär-Antikörper	Bezugsquelle
IL-4	Anti human IL-4 (Ziege, polyklonal)	R&D
IL-5	Anti human IL-5 (Kaninchen, polyklonal)	R&D
IL-8	Anti human IL-8 (Ziege, polyklonal)	R&D
IL-12	Anti human IL-12 (Kaninchen, polyklonal)	R&D
IFN- γ	Anti human IFN- γ (Kaninchen, polyklonal)	R&D
IgA	Peroxidase-konjugiert anti human IgA (Kaninchen)	DAKO
IgE	Peroxidase-konjugiert anti human IgE (Kaninchen)	DAKO

Tabelle 7: Liste der Sekundärantikörper für den ELISPOT-Assay.

Zytokin	Tertiär-Antikörper	Bezugsquelle
IL-4	Peroxidase-konjugiert anti Ziege IgG (Kaninchen, monoklonal)	Sigma, Deisenhofen
IL-8	siehe IL-4	
IFN- γ	siehe IL-4	
IL-5	Peroxidase-konjugiert anti Kaninchen IgG (Maus, monoklonal)	Sigma
IL-12	siehe IL-5	

Tabelle 8: Liste der Tertiärantikörper für den ELISPOT-Assay.

Als wesentlich für die Sensitivität und zur Vermeidung einer unspezifischen Anfärbung erwies sich die Auswahl des Materials der 96-well-Platten, auf denen die Assays durchgeführt wird. Wie inzwischen in einer Veröffentlichung von Rönnelid ⁽⁶³⁾ dokumentiert, ergaben sich auch bei uns mit Kunststoffplatten günstigere Ergebnisse als auf Nitrozellulose-Platten. Für die hier geschilderten Assays verwendeten wir 96-well-Platten mit flachem Boden aus Kunststoff (Nunc MaxiSorp, Nunc, Wiesbaden).

In weiteren Vorversuchen wurde die optimale Zellzahl zur Beimpfung der Platten für den Nachweis der verschiedenen Zytokine und Immunglobuline bestimmt. Für IL-4, IL-5, IL-12 und IFN- γ werden 50.000 und 100.000 Zellen pro well eingesetzt, für IL-8 und IgA 1.000 und 2.000 Zellen pro well und für IgE 5.000 und 10.000 Zellen pro well. Alle Assays werden in Duplikaten und mit den beiden genannten Zellzahlen für jedes Zytokin und Immunglobulin durchgeführt. In jedem einzelnen Versuch werden alle Zytokine und Immunglobuline synchron bestimmt.

Folgendes Protokoll wurde bei der Durchführung aller ELISPOT-Assays verwendet:

Beschichtung der Platten mit dem Primärantikörper

Einzelzellsuspension (Herstellung siehe 3.3.1.2.1.1) in obengenannter Zellzahl auf die Wells pipettieren

Inkubation (2 h, 37°C, 5% CO₂, völlig bewegungsfrei)

Platten waschen; Inkubation mit dem Sekundärantikörper (4°C, über Nacht)

Platten waschen; Inkubation mit dem Drittantikörper (2 h, 37°C)

Platten waschen; Pipettieren der warmen Substrat-Agarose-Mischung (Agarose: Sigma, USA und BM-blue-POD Substrat: Roche, USA)

Völlig bewegungsfreie Inkubation (dunkel, 1h, 37°C)

Ausgelieren lassen der Platten (3-4 h, Raumtemperatur)

Für die Immunglobuline IgA und IgE entfällt die Inkubation mit einem Drittantikörper

Die Auswertung des Assays wird unter dem Mikroskop vorgenommen: Bei 25-facher Vergrößerung werden auf jedem well alle Spots unter Berücksichtigung von Artefakten ausgezählt. Anhand der Zellzahlen, mit denen die wells beimpft wurden, kann

anschließend die Zahl der Zytokin- oder Immunglobulin-produzierenden Zellen pro 100.000 Zellen errechnet werden.

Als Negativkontrolle werden für jedes Zytokin und Immunglobulin wells verwendet, die ohne den Primärantikörper beschichtet werden. Positivkontrollen werden ebenfalls in jedem Versuch und für jedes Zytokin/Immunglobulin mitgeführt. Die hierfür verwendeten Reagenzien sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Zytokin/Immunglobulin	Reagens	Bezugsquelle
IL-4	Q-Kit controls – Group 1	R&D
IL-8	siehe IL-4	
IL-5	Recombinant human IL-5	R&D
IL-12	Recombinant human IL-12	R&D
IFN- γ	Recombinant human IFN- γ	R&D
IgA	Pentaglobin	Biotest Pharma, Dreieich
IgE	Gepooltes Humanserum	Atopische Freiwillige

Tabelle 9: Liste der Reagenzien für die Positivkontrollen beim ELISPOT-Assay.

Um nachzuweisen, dass die Spots tatsächlich neu synthetisiertem Protein entsprechen, wurden in Parallelversuchen die Zellen für 2 Stunden mit dem Proteinsynthese-Inhibitor Cycloheximid (25 mg/ml, Sigma, USA) inkubiert. Unter diesen Bedingungen zeigte sich eine Reduktion der Spots um 29% bis 71%.

3.3.1.2.2 Zytokinproduktion symptomatischer allergischer Patienten bei natürlicher Allergenexposition

Die Produktion der Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12, der Th2-Zytokine IL-4 und IL-5, des Chemokins IL-8 sowie der Immunglobuline IgA und IgE in der Nasenschleimhaut von Patienten mit allergischer Rhinitis wurde mit Hilfe der ELISPOT-Methodik untersucht. Dazu wurde Nasenschleimhaut verwendet, die im Rahmen eines aus klinischen Gründen ohnehin erforderlichen Eingriffs der unteren Nasenmuschel entnommen wurde. Art und Ausmaß der Operation wurden völlig unabhängig vom experimentellen Protokoll durchgeführt. Gewebe wurde nur dann im Experiment eingesetzt, wenn es unter rein klinischen Gesichtspunkten nicht zur pathologischen Untersuchung eingesandt werden sollte und verworfen worden wäre. Das entnommene Gewebe wurde unmittelbar nach der Entnahme anhand des unter 3.3.1.2.1 geschilderten Protokolls für den ELISPOT weiterverarbeitet.

3.3.1.2.2.1 Patienten

Die ELISPOT-Studie umfasst das Operationsmaterial von 20 Patienten mit einer symptomatischen allergischen Rhinitis, das während der jeweiligen Allergensaison entnommen wurde. Bei allen Patienten wurde eine systematische Allergiediagnostik inklusive einer gezielten Anamnese und eines Pricktests durchgeführt. Als Vergleichsgruppe diente Material von Patienten, bei denen mit derselben Methodik eine allergische Sensibilisierung ausgeschlossen wurde (n=13).

Ausschlusskriterien waren Sinusitis, systemische Erkrankungen sowie eine Medikation mit anti-allergischen Präparaten oder mit Glukocorticosteroiden innerhalb der letzten zwei Wochen vor der Operation.

3.3.2 Pathophysiologie der chronischen Sinusitis

Die Rolle von Zytokinen in der Regulation der Entzündungsreaktion bei chronischer Sinusitis mit und ohne Nasenpolypen wurde anhand von Messungen der Zytokinkonzentrationen in Homogenisaten aus Gewebe der Nebenhöhlen und durch ELISPOT-Assays zur Quantifizierung der Zytokin-produzierenden Zellen in der Nebenhöhenschleimhaut untersucht.

3.3.2.1 Zytokinemessungen in Homogenisaten aus Operationsmaterial

Um zu untersuchen, ob es bei der Polyposis nasi spezifische Zytokinemuster gibt, welche die pathophysiologische Charakteristika, zum Beispiel die ausgeprägte Gewebseosinophilie, erklären können, wurde eine Reihe von Zytokinen mit ELISA-Assays in Homogenisaten aus Nebenhöhenschleimhaut gemessen und mit Homogenisaten aus Gewebe der unteren Nasenmuschel von nicht-allergischen Patienten ohne Sinusitis verglichen.

Das Operationsmaterial wurde unmittelbar nach der Entnahme im Labor weiterverarbeitet, um einen Abbau der Zytokine zu vermeiden. Nach dem Wiegen wurden die Proben in kleine Stückchen geschnitten und in 5 ml 0,9% NaCl Lösung bei 1000 U/min für 5 Minuten bei 0°C homogenisiert. Die Suspensionen wurden anschließend zentrifugiert (10 min, 3000 U/min, 4°C) und die Überstände portioniert und bei -80°C gelagert.

Die Gesamtprotein-Konzentration wurde nach Biuret bestimmt (Protein Assay Reagent Kit, Pierce, USA). Die durchschnittliche Gesamtprotein-Konzentration (pro 0,1 g Gewebe) in Polypen war $514,62 \pm 55,27$ µg/ml und in Nasenschleimhaut von Patienten mit chronischer Rhinitis ohne Sinusitis, die als Kontrolle verwendet wurde, $669,43 \pm 35,25$ µg/ml. Da der Unterschied zwischen diesen Werten statistisch signifikant war ($p=0,049$, MWU-Test), worin die ödematöse Beschaffenheit der Polypen zum Ausdruck kommt, wurden alle Zytokinwerte für diesen Parameter normalisiert. Die Zytokinkonzentrationen sind daher als pg pro mg Gesamtprotein angegeben.

Die Konzentration aller untersuchten Zytokine wurde mit Hilfe von kommerziellen ELISA-Assays gemessen. Alle Standardkurven wurden entsprechend den Richtlinien der Hersteller angefertigt. Die Nachweisgrenzen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Zytokin	Nachweisgrenze	Zytokin	Nachweisgrenze
IL-1β	0,083 pg/ml	IL-1Ra	31,2 pg/ml
IL-3	31,2 pg/ml	IL-4	1,5 pg/ml
IL-5	7,8 pg/ml	IL-6	0,156 pg/ml
IL-8	31,2 pg/ml	IL-10	10,0 pg/ml
GM-CSF	7,8 pg/ml	GR0-a	31,2 pg/ml
RANTES	31,2 pg/ml	TNF-a	0,5 pg/ml

Tabelle 10: Liste der ELISA-Assays zur Zytokinemessung im Nasensekret. Bezugsquelle: R&D Systems, Wiesbaden.

3.3.2.1.1 Immunhistochemische Färbungen

Ein Teil jeder Gewebeprobe wurde formalinfixiert und in Paraffin eingebettet. Ausgewählte Präparate wurden mit monoklonalen Antikörpern gegen Major Basic Protein,

einem Protein der Eosinophilen-Granula (Cell Systems, Remagen; Klon MON 6008; Konzentration: 1 µg/ml), gegen ECP (Eosinophilic Cationic Protein; Pharmacia, Schweden; Klon EG2; Konzentration: 0.2 µg/ml), und gegen IL-5 (Glaxo, UK; Klon MAB7; Konzentration: 28,5 µg/ml) mit Hilfe der APAAP-Methode angefärbt ⁽⁶⁴⁾.

3.3.2.1.2 Patienten

In dieser Studie wurden Gewebeproben aus Polypen von 23 Patienten (7 Frauen und 16 Männer), die im Rahmen von routinemäßig durchgeführten endonasalen Nasennebenhöhlenoperationen entnommen wurden, berücksichtigt. Als Kontrolle dienten Proben aus der unteren Nasenmuschel von 18 Patienten (9 weiblich und 9 männlich) ohne Sinusitis, die aufgrund einer Septumdeviation und Hyperplasie der unteren Muscheln operiert wurden, verwendet.

Bei allen Patienten wurde eine Allergiediagnostik einschließlich spezifischer Anamnese, Hauttestung und der Bestimmung von spezifischem IgE durchgeführt. Bei 11 der Patienten mit Nasenpolypen wurde eine allergische Sensibilisierung festgestellt; 12 dieser Patienten waren nicht allergisch. In der Kontrollgruppe fanden sich 7 Allergiker und 11 nicht-allergische Patienten. Das Vorliegen einer Aspirin-Sensitivität und eines Asthma bronchiale wurde anhand anamnestischer Angaben und zuvor durchgeführter Diagnostik beurteilt. Unter den Patienten mit Polypen waren 9 Asthmatiker, bei 14 ergab sich kein Hinweis für ein Asthma bronchiale. In der Kontrollgruppe wurde bei einem Patienten ein Asthma diagnostiziert. Bei 7 Patienten (30%) mit Nasenpolypen bestand eine Aspirin-Sensitivität. In der Kontrollgruppe fanden sich 2 (11%) Aspirin-sensitive Patienten. Keiner der Patienten nahm in den 4 Wochen vor der Operation topische oder systemische Steroide ein.

3.3.2.2 Zytokinproduktion bei Polyposis nasi

Um das Verhältnis zwischen Th1- und Th2-Zytokinen bei chronischer Sinusitis zu untersuchen, wurde die ELISPOT-Technik eingesetzt, da IFN-γ und IL-12 und IL-4 mit den bisherigen Methoden (ELISA, Immunhistochemie) als Protein in der Nebenhöhenschleimhaut nicht oder nur in vereinzelt Proben nachweisbar waren.

Diese Untersuchung umfasste Material aus Polypen von 30 Patienten (25 männlich, 5 weiblich). Das Gewebe wurde im Rahmen von routinemäßig durchgeführten endonasalen Nebenhöhlenoperationen entnommen.

Bei allen Patienten wurde eine Allergiediagnostik analog 3.2.3.3 durchgeführt. Bei 15 Patienten mit Polypen (50%) wurde hierbei eine allergische Sensibilisierung festgestellt. Aufgrund anamnestischer Angaben und vorher durchgeführter Untersuchungen erwiesen sich 7 Patienten (23,3%) als Asthmatiker, und 3 Patienten litten an einer Aspirin-Sensitivität. In die Kontrollgruppe wurden 13 Patienten (8 männlich, 5 weiblich) ohne Sinusitis eingeschlossen. Keiner der Kontroll-Patienten litt an einem Asthma, einer Allergie oder einer Aspirin-Sensitivität. Keiner der Patienten nahm in den Patienten in beiden Gruppen hatte während der letzten 2 Wochen vor der Operation topische oder systemische Steroide eingenommen.

Alles Material wurde unmittelbar nach der Entnahme weiterverarbeitet. Die Anfertigung der Einzelzellsuspensionen und die Durchführung und Auswertung der ELISPOT-Assays wurde wie unter 3.3.1.2 beschrieben durchgeführt. Bestimmt wurde die Anzahl der Zellen, die die Th-1 Zytokine IFN- γ und IL-12, das C-X-C Chemokin IL-8, die Th-2 Zytokine IL-4 und IL-5, sowie die Immunglobuline IgA und IgE produzierten.

3.3.3 Zytokinproduktion und klinischer Verlauf der Sinusitis

Um den Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion in der Nasenschleimhaut und dem klinischen Verlauf der chronischen Sinusitis nach endonasaler Nebenhöhlenchirurgie zu untersuchen, wurde in einer weiteren Studie mit Hilfe von ELISPOT-Assays die Anzahl Zytokin-produzierender Zellen in der Schleimhaut der Nasennebenhöhlen bestimmt (vgl. 3.3.2.2) und der postoperative klinische Verlauf prospektiv verfolgt.

3.3.3.1 Patienten und klinische Daten

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs wurden die Symptome und die objektiven Befunde der Patienten präoperativ und $15,5 \pm 2,0$ Monate nach der Operation erfasst. Hierzu wurden die Symptome Nasenatmungsbehinderung, Kopfschmerzen, Sekretion, retronasalen Schleimfluss, Niesen und Husten systematisch erfragt. Daraus wurde wie unter 3.2.3.1 ein Symptomscore errechnet. Bei der postoperativen Untersuchung kam der Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (RSBI) nach Benninger bzw. Maune ^(52, 53) zum Einsatz (vgl. 3.1.3.2)

Bei der endoskopischen Inspektion der Nase und Nebenhöhlen wurde das Auftreten bzw. Ausmaß einer etwaigen Rezidivpolyposis, Synechien und die Weite der Zugänge, die bei der Operation angelegt wurden, beurteilt und dokumentiert (vgl. 3.2.3.3).

Die Bewertung der pathologischen Veränderungen in der präoperativen coronaren CT der Nasennebenhöhlen erfolgte anhand des auch unter 3.2.3.3 verwendeten Scoring-Systems nach Lund und Mackay ^(2, 54).

Alle Parameter flossen in eine relationale Datenbank, die speziell zu diesem Zweck in FileMaker Pro (FileMaker GmbH, Unterschleißheim) programmiert wurde. Für jeden Patienten gab es dabei 465 Datenfelder, die jedoch analog zu 3.1 größtenteils zu Scores zusammengefasst wurden.

In diese Studie konnten 51 Patienten eingeschlossen werden, die an unserer Klinik endonasal operiert wurden und von denen Operationsmaterial zur Untersuchung in ELISPOT-Assays zur Verfügung stand. Die Ausschlusskriterien für die Studie entsprachen den in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen. Die wesentlichen klinischen Parameter dieses Patientenkollektivs ergeben sich aus der Tabelle 11.

Geschlecht	n	%
weiblich	11	21,6%
männlich	40	78,4%

Voroperationen (NNH)	n	%
keine Voroperationen	32	62,8%
einmal voroperiert	14	27,5%
zweimal voroperiert	4	7,8%
dreimal voroperiert	1	1,9%

Allergie	n	%
allergisch	24	47,1%
nicht-allergisch	27	52,9%

Asthma	n	%
asthmatisch	9	17,7%
nicht-asthmatisch	42	82,3%

Polyposis nasi	n	%
keine Polypen	14	27,5%
Polyposis nasi	37	72,5%

Operation	n	%
Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	2	4%
Infundibulotomie	14	28%
Ethmoidektomie	11	22%
Pansinus-OP	23	46%

Aspirin-Sensitivität	n	%
Aspirin-sensitiv	3	5,9%
nicht Aspirin-sensitiv	48	94,1%

Tabelle 11: Klinische Parameter der Patienten, die in die Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen klinischem Verlauf und Zytokinproduktion bei chronischer Sinusitis aufgenommen worden waren.

3.4 Statistische Methodik

Die Planung der klinischen Studien und der statistischen Berechnungen wurde in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Reinhardt Willers, Rechenzentrum der Heinrich-Heine-Universität durchgeführt. Ich bin ihm dafür zu großem Dank verpflichtet.

Bei der Planung der klinischen Studien wurde ein besonderes Augenmerk auf eine ausreichende statistische „Power“ der Untersuchungen gelegt. Die Power gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit man den als relevant erachteten Unterschied in einer Studie mit statistischer Signifikanz nachweisen kann, falls er vorhanden ist. Wie üblich ⁽⁶⁵⁾ haben wir für die Planung der Studien eine Power von 80% gewählt. Für die Annahme einer 15-prozentigen Differenz (90% vs. 75%) des Operationserfolgs zwischen Vergleichsgruppen sind etwa 98 Patienten erforderlich, um diese Power zu erreichen. Diese Anzahl wurde in beiden klinischen Studien überschritten.

Alle numerischen Daten sind, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwert $\pm$ Standardfehler (SEM) dargestellt, um eine Einschätzung der Variabilität der Daten zu ermöglichen. Soweit nicht gesondert angegeben, wurden nicht-parametrische statistische Verfahren angewandt. Ungepaarte stetige Daten wurden mit Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Gepaarte stetige Daten wurden mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests analysiert. Alle Summenscores (Symptome und CT-Scores) wurden nur dann errechnet, wenn für alle Einzelscores Werte vorlagen. Zur Untersuchung zeitlicher Verläufe wurde zunächst eine ANOVA (Friedman Test) durchgeführt und nur wenn sich signifikante Differenzen ergaben, wurden *post hoc* Analysen mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests durchgeführt. Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rang-Test analysiert. Nominalvariablen wurden mit dem χ^2 -Test überprüft. Der Einfluss kategorialer Daten mit mehr als zwei Variablen wurde anhand von ANOVA-Tests untersucht. Für alle Tests sind zweiseitige p-Werte angegeben (Signifikanzniveau: $p < 0,05$). Die statistischen Analysen wurde mit Hilfe der Software StatView (Version 5.0.1 SAS Institute Inc., USA) auf Apple Macintosh Computern durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Studien

4.1.1 Retrospektive klinische Studie

Analysiert wurden die Daten von 303 Patienten, die aufgrund einer chronischen Sinusitis mit oder ohne Nasenpolypen endonasal endoskopisch operiert wurden und die einen durchschnittlich $70,0 \pm 1,04$ Monate postoperativ versandten Fragebogen beantworteten. Wesentliche klinische Daten sind in Tabelle 12 dargestellt.

Geschlecht	n	%
männlich	181	59,7
weiblich	122	40,3

Lebensalter	Jahre
Mittelwert	44,0
Median	46
Standardfehler	0,85

Beobachtungszeit	Monate
Mittelwert	70,1
Median	69,1
Standardfehler	1,04

Tabelle 12: Klinische Daten der Patienten der retrospektiven Studie

Bei 47,9% der Patienten (145/303) wurde eine chronische Sinusitis ohne und bei 52,1% (158/303 Patienten) eine chronische Sinusitis mit Nasenpolypen diagnostiziert.

Art und Ausmaß der durchgeführten Operationen sind (entsprechend Abschnitt 3.1.2) in Tabelle 13 dargestellt.

NNH-Operation	n	%
Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	44	14,5
Infundibulotomie	34	11,2
Ethmoidektomie	101	33,3
Pansinus Operation	124	40,9

Septumplastik/Conchotomie	n	%
Keine	129	44,3
Conchotomie	49	16,8
Septumplastik	34	11,7
Septumplastik & Conchotomie	79	27,1

OP mittlere Muschel	n	%
Keine	111	36,8
OP der mittleren Muschel	191	63,2

OP Stirnhöhle	n	%
Keine	122	40,4
OP der Stirnhöhle	180	59,6

OP Keilbeinhöhle	n	%
Keine	162	53,5
OP der Keilbeinhöhle	141	46,5

Tabelle 13: Art und Ausmaß der Nasen- und Nebenhöhlenoperationen in der retrospektiven Studie.

151 Patienten (52,2%) wurden erstmalig an den Nebenhöhlen operiert. In 14 Akten waren keine Informationen über Voroperationen der Nasennebenhöhlen vorhanden. Die durchschnittliche Anzahl der Voroperationen der übrigen 138 Patienten (47,8%) betrug $2,0 \pm 0,09$ Operationen. 40,0% (54/135) der Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen waren bereits zuvor an den Nebenhöhlen operiert worden, während bei 54,5% (84/154) der Patienten mit Polyposis nasi Rezidivoperationen durchgeführt worden waren. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p=0,014$, χ^2 -Test).

Bei 37 von 301 (12,3%) Operationen kam es zu Komplikationen. In 14 Fällen (4,7%) trat eine behandlungsbedürftige Blutung während oder unmittelbar nach der Operation

auf. Die Blutung konnte in jedem Fall durch eine erneute Nasentamponade oder eine operative Revision zum Stillstand gebracht werden. Bluttransfusionen waren nicht erforderlich. 19 mal (6,3%) wurde die Lamina papyracea – die dünne knöcherne Lamelle zwischen Siebbein und Orbita – verletzt. Negative Folgen für den Visus oder die Augenmotilität ergaben sich daraus nicht. Eine Verletzung der Schädelbasis mit konsekutiver Rhinoliqorrhoe wurde bei 4 Patienten (1,3%) beobachtet. In allen Fällen wurde der Defekt intraoperativ bemerkt und im gleichen Eingriff abgedichtet. In keinem dieser Fälle kam es zu weitergehenden Schädigungen der Meningen oder des Gehirns. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und den verschiedenen untersuchten Parametern fand sich nicht (Tabelle 14).

		Keine Komplikation	Komplikation	p=
Geschlecht	männlich	87,2%	12,8%	0,75
	weiblich	88,4%	11,6%	
Raucher	Nichtraucher	86,7%	13,3%	0,30
	Raucher	91,1%	8,9%	
Allergie	allergisch	88,6%	11,4%	0,79
	nicht-allergisch	87,6%	12,4%	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	89,5%	10,5%	0,65
	nicht ASS-sensitiv	85,6%	14,4%	
Asthma	asthmatisch	91,5%	8,5%	0,39
	nicht-asthmatisch	87,0%	13,0%	
Polyposis nasi	keine Polypen	90,3%	9,7%	0,19
	Polyposis nasi	85,4%	14,6%	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	86,6%	13,4%	0,51
	Rezidiv-OP	89,1%	10,9%	
Septumdeviation	keine Septumdeviation	87,2%	12,8%	0,69
	Septumdeviation	88,7%	11,3%	
Anatomische Besonderheiten	Ja	93,2%	6,8%	0,24
	Nein	87,9%	12,1%	
Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	90,9%	9,1%	0,25
	Infundibulotomie	97,1%	2,9%	
	Ethmoidektomie	86,0%	14,0%	
	Pansinus OP	85,4%	14,6%	
Operation mittlere Muschel	Mittlere Muschel nicht operiert	88,3%	11,7%	0,80
	Mittlere Muschel operiert	87,3%	12,7%	
OP Stirnhöhle	Stirnhöhlen-OP	85,5%	14,5%	0,10
	keine Stirnhöhlen-OP	91,7%	8,3%	
OP Keilbeinhöhle	Keilbeinhöhlen-OP	85,0%	15,0%	0,18
	keine Keilbeinhöhlen-OP	90,1%	9,9%	
OP Septum	Septumplastik	85,7%	14,3%	0,36
	keine Septumplastik	89,3%	10,7%	

Tabelle 14: Einfluss verschiedener Parameter auf die Häufigkeit von Komplikationen bei Operationen der Nebenhöhlen. (n=301, χ^2 -Test).

Bei 38,2% (115/301) der Patienten wurde eine allergische (Typ-1) Sensibilisierung festgestellt. Bei 74,3% (75/101) der Allergiker lag eine perenniale Allergie und bei 25,7% (26/101) eine saisonale Allergie vor. Bei 14 Allergikern waren den Unterlagen keine ausreichenden Informationen über die Allergene zu entnehmen, weswegen diese Einteilung nicht durchgeführt werden konnte.

Der Anteil der allergischen Patienten, die präoperativ topisch, systemisch oder mit Antihistaminika anti-allergisch behandelt worden waren, lag bei 31,7% (38/120). 31,4% der allergischen Patienten gaben an, postoperativ anti-allergisch therapiert zu werden.

Bei Patienten mit Nasenpolypen war eine allergische Sensibilisierung nicht häufiger festzustellen (64,6% allergisch, 35,4% nicht-allergisch), als bei Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen (58,7% allergisch, 41,3% nicht-allergisch; $p=0,30$, X^2 -Test).

Bei 16,3% der Patienten (48/295) lag ein Asthma bronchiale vor und bei 8,5% (19/223) eine Aspirin-Sensitivität. 27,1% der Patienten (79/292) waren Raucher.

4.1.1.1 Symptome

4.1.1.1.1 OP-Erfolg

301 Patienten konnten den OP-Erfolg subjektiv einschätzen. 66,4% der Patienten gaben ein sehr gutes oder gutes Ergebnis an, 21,3% berichteten über keine Änderung der Beschwerden nach der Operation und 12,3% verspürten eine Verschlechterung (Abbildung 10).

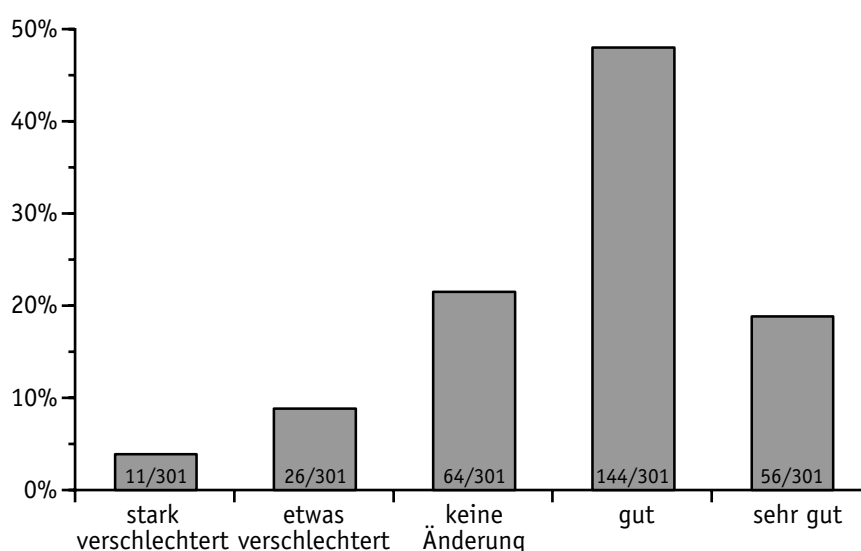


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der subjektiven Einschätzung des OP-Erfolgs aller Patienten (n=301).

Die von den Patienten angegebene Einschätzung des OP-Erfolgs wurde für die statistische Analyse in einen Score umgerechnet (siehe 3.1.3.1). Dabei zeigte sich, dass Frauen signifikant niedrigere (also schlechtere) Werte erzielten als Männer. Patienten mit Polyposis nasi wiesen einen signifikant höheren (also besseren) Score für den subjektiven OP-Erfolg auf als Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Nasenpolypen. Für alle weiteren untersuchten Parameter, die in Tabelle 15 angegeben sind, ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

	OP-Erfolg-Score	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	0,79	0,072	180	0,019
	weiblich	0,54	0,092	121	
Raucher	Nichtraucher	0,73	0,068	212	0,070
	Raucher	0,52	0,108	79	
Allergie	allergisch	0,65	0,090	115	0,52
	nicht-allergisch	0,73	0,073	185	
Allergie saisonal/perennial	perennial	0,73	0,108	74	0,91
	saisonal	0,69	0,182	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	0,47	0,234	19	0,25
	nicht ASS-sensitiv	0,73	0,072	203	
Asthma	asthmatisch	0,88	0,118	48	0,22
	nicht-asthmatisch	0,64	0,066	245	
Polyposis nasi	keine Polypen	0,47	0,085	144	<0,0001
	Polyposis nasi	0,90	0,074	157	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	0,74	0,082	150	0,22
	Rezidiv-OP	0,61	0,084	137	
OP Septum	Septumplastik	0,7	0,1	113	0,46
	keine Septumplastik	0,66	0,07	176	

Tabelle 15: Einfluss verschiedener Parameter auf den subjektiven Operationserfolg (Als Score umgerechnet: -2 (stark verschlechtert) bis +2 (sehr gut)). (MWU-Test).

4.1.1.1.2 Symptomscores (Summe)

Aus den Angaben der Patienten zu den aktuellen postoperativen Nasen- und Nasennebenhöhlen-Symptomen zum Zeitpunkt der Befragung wurde ein Summenscore errechnet. Höhere Scores entsprechen dabei stärkeren Beschwerden. Erneut wiesen Frauen – statistisch signifikant (MWU-Test) – höhere Scores auf. Bezüglich der allergischen Sensibilisierung ergab sich zwar kein signifikanter Einfluss, allerdings zeigte sich bei den Allergikern, dass Patienten mit einer perennialen Sensibilisierung stärker litten als saisonale Allergiker. Ebenfalls signifikant höhere Scores erreichten Patienten mit einer Aspirin-Sensitivität. Patienten, die erstmalig an den Nebenhöhlen operiert wurden, hatten zum Zeitpunkt der Befragung signifikant niedrigere Scores als Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt wurde. Die statistische Auswertung dieser und aller weiteren analysierten Parameter ist in Tabelle 16 zusammengefasst.

	Symptomscore postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	6,37	0,30	181	0,0005
	weiblich	8,16	0,40	122	
Raucher	Nichtraucher	6,91	0,30	213	0,22
	Raucher	7,55	0,45	79	
Allergie	allergisch	7,74	0,42	115	0,070
	nicht-allergisch	6,73	0,30	186	
Allergie saisonal/perennial	perennial	7,82	0,53	75	0,036
	saisonal	5,72	0,79	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	8,79	0,96	19	0,025
	nicht ASS-sensitiv	6,54	0,29	204	
Asthma	asthmatisch	7,29	0,60	48	0,77
	nicht-asthmatisch	7,13	0,28	247	
Polyposis nasi	keine Polypen	7,70	0,37	145	0,014
	Polyposis nasi	6,53	0,32	158	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	6,35	0,34	151	0,0016
	Rezidiv-OP	7,93	0,36	138	
OP Septum	Septumplastik	6,49	0,4	113	0,058
	keine Septumplastik	7,44	0,32	178	

Tabelle 16: Einfluss verschiedener Parameter auf den Symptomscore der Nasen- und Nebenhöhlenbeschwerden zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

4.1.1.1.3 Symptomscores (Einzelsymptome)

Weibliche Patienten litten signifikant häufiger an Kopfschmerzen als Männer. Zwischen Patienten mit einer Allergie ergab sich kein Unterschied im Vergleich zu nicht-allergischen Patienten. Allerdings wiesen innerhalb der Gruppe der Allergiker diejenigen mit einer perennialen Allergie signifikant höhere Scores für Cephalgien auf als saisonale Allergiker. Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen hatten signifikant seltener Cephalgien als Patienten mit Polypen. Alle weiteren Parameter sind in Tabelle 17 dargestellt.

	Cephalgien postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	1,13	0,13	181	0,0003
	weiblich	2,10	0,18	122	
Raucher	Nichtraucher	1,52	0,13	213	0,99
	Raucher	1,52	0,22	79	
Allergie	allergisch	1,77	0,19	115	0,069
	nicht-allergisch	1,36	0,14	186	
Allergie saisonal/perennial	perennial	1,81	0,23	75	0,047
	saisonal	0,92	0,34	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	1,47	0,46	19	0,82
	nicht ASS-sensitiv	1,37	0,13	204	
Asthma	asthmatisch	1,33	0,28	48	0,38
	nicht-asthmatisch	1,60	0,13	247	
Polyposis nasi	keine Polypen	1,99	0,17	145	<0,0001
	Polyposis nasi	1,09	0,14	158	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	1,30	0,15	151	0,054
	Rezidiv-OP	1,74	0,17	138	
OP Septum	Septumplastik	1,31	0,18	113	0,19
	keine Septumplastik	1,62	0,15	178	

Tabelle 17: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für Cephalgien zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

Frauen gaben eine signifikant stärkere Einschränkung der Nasenatmung an als Männer. Für Raucher ergaben sich ebenfalls signifikant erhöhte Scores für dieses Symptom. Patienten, die wegen einer Polyposis nasi operiert wurden, gaben postoperativ eine signifikant geringere Einschränkung der Nasenatmung an, als Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen. Weder die Durchführung einer Septumplastik noch einer Conchotomie (Verkleinerung der unteren Nasenmuschel) hatte einen signifikanten Effekt auf die postoperative Nasenatmungsbehinderung. Alle weiteren Parameter sind in Tabelle 18 dargestellt.

	Nasenatmungsbehinderung postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	1,23	0,10	178	0,034
	weiblich	1,58	0,13	119	
Raucher	Nichtraucher	1,23	0,10	211	0,0063
	Raucher	1,77	0,17	76	
Allergie	allergisch	1,45	0,13	115	0,35
	nicht-allergisch	1,33	0,11	181	
Allergie saisonal/perennial	perennial	1,53	0,16	74	0,27
	saisonal	1,18	0,26	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	1,48	0,29	19	0,35
	nicht ASS-sensitiv	1,22	0,10	199	
Asthma	asthmatisch	1,28	0,19	46	0,70
	nicht-asthmatisch	1,40	0,09	243	
Polyposis nasi	keine Polypen	1,62	0,13	140	0,0059
	Polyposis nasi	1,15	0,11	157	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	1,36	0,12	148	0,85
	Rezidiv-OP	1,39	0,12	136	
OP Septum	Septumplastik	1,37	0,14	111	0,96
	keine Septumplastik	1,37	0,11	174	

Tabelle 18: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für Nasenatmungsbehinderung zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

Das Riechvermögen war bei Patienten mit einer Aspirin-Sensitivität subjektiv signifikant verschlechtert. Gleiches gilt für Patienten, die an einer Polyposis nasi litten, bereits zuvor an den Nebenhöhlen operiert worden waren oder eine Septumdeviation aufwiesen. Alle weiteren Parameter sind in Tabelle 19 dargestellt.

	Riechvermögen postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	1,25	0,10	181	0,84
	weiblich	1,33	0,13	122	
Raucher	Nichtraucher	1,32	0,10	213	0,41
	Raucher	1,17	0,15	79	
Allergie	allergisch	1,25	0,13	115	0,66
	nicht-allergisch	1,31	0,10	186	
Allergie saisonal/perennial	perennial	1,28	0,16	75	0,83
	saisonal	1,23	0,27	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	2,21	0,34	19	0,0067
	nicht ASS-sensitiv	1,27	0,10	204	
Asthma	asthmatisch	1,46	0,20	48	0,31
	nicht-asthmatisch	1,26	0,09	247	
Polyposis nasi	keine Polypen	1,10	0,11	145	0,021
	Polyposis nasi	1,44	0,11	158	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	1,01	0,10	151	0,0003
	Rezidiv-OP	1,65	0,13	138	
OP Septum	Septumplastik	1,04	0,11	113	0,050
	keine Septumplastik	1,40	0,11	178	

Tabelle 19: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für Riechvermögen zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

Ein störender retronasaler Schleimfluss fand sich signifikant häufiger bei weiblichen Patienten. Des Weiteren war die retronasale Sekretion besonders störend für Allergiker, Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen und Patienten die bereits zuvor an den Nebenhöhlen operiert worden waren (Tabelle 20).

	Retronasale Sekretion postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	0,90	0,07	181	0,0081
	weiblich	1,21	0,09	121	
Raucher	Nichtraucher	0,97	0,07	212	0,28
	Raucher	1,11	0,11	79	
Allergie	allergisch	1,17	0,09	115	0,038
	nicht-allergisch	0,92	0,07	185	
Allergie saisonal/perennial	perennial	1,17	0,11	75	0,035
	saisonal	0,69	0,19	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	1,26	0,23	19	0,10
	nicht ASS-sensitiv	0,87	0,07	204	
Asthma	asthmatisch	1,13	0,15	48	0,43
	nicht-asthmatisch	1,00	0,06	246	
Polyposis nasi	keine Polypen	1,15	0,08	144	0,028
	Polyposis nasi	0,90	0,08	158	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	0,88	0,08	150	0,018
	Rezidiv-OP	1,16	0,08	138	
OP Septum	Septumplastik	0,90	0,09	113	0,073
	keine Septumplastik	1,12	0,08	177	

Tabelle 20: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für retronasale Sekretion zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

In Bezug auf die Häufigkeit des Niesens ergaben sich nur für eine allergische Sensibilisierung und das Vorliegen einer Septumdeviation vor der Operation signifikant erhöhte Scores (Tabelle 21).

	Niesen postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	0,99	0,03	181	0,92
	weiblich	1,00	0,04	121	
Raucher	Nichtraucher	1,00	0,03	213	0,66
	Raucher	0,98	0,04	79	
Allergie	allergisch	1,07	0,04	115	0,028
	nicht-allergisch	0,96	0,03	186	
Allergie saisonal/perennial	perennial	1,08	0,06	74	0,43
	saisonal	1,00	0,08	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	1,11	0,11	19	0,23
	nicht ASS-sensitiv	0,98	0,03	203	
Asthma	asthmatisch	1,02	0,06	48	0,68
	nicht-asthmatisch	0,99	0,03	246	
Polyposis nasi	keine Polypen	0,99	0,04	144	0,89
	Polyposis nasi	1,00	0,04	158	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	0,97	0,04	150	0,50
	Rezidiv-OP	1,01	0,04	138	
OP Septum	Septumplastik	0,97	0,04	113	0,54
	keine Septumplastik	1,01	0,03	177	

Tabelle 21: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für Niesen zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

Raucher, asthmatische und Aspirin-sensitive Patienten, sowie saisonale Allergiker litten besonders oft an Husten. Alle weiteren Parameter sind in Tabelle 22 dargestellt.

	Husten postoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	0,90	0,05	181	0,090
	weiblich	1,02	0,06	121	
Raucher	Nichtraucher	0,89	0,04	213	0,019
	Raucher	1,08	0,07	79	
Allergie	allergisch	1,03	0,06	115	0,077
	nicht-allergisch	0,90	0,04	186	
Allergie saisonal/perennial	perennial	0,99	0,08	74	0,046
	saisonal	0,69	0,11	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	1,26	0,10	19	0,0084
	nicht ASS-sensitiv	0,88	0,04	203	
Asthma	asthmatisch	1,13	0,08	48	0,022
	nicht-asthmatisch	0,91	0,04	246	
Polyposis nasi	keine Polypen	0,92	0,05	144	0,55
	Polyposis nasi	0,96	0,05	158	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	0,87	0,05	150	0,076
	Rezidiv-OP	1,00	0,05	138	
OP Septum	Septumplastik	0,91	0,06	113	0,46
	keine Septumplastik	0,97	0,05	177	

Tabelle 22: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für Husten zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

4.1.1.1.4 Symptomscores (Subjektive Gesamteinschätzung)

Für die subjektive Gesamteinschätzung der Nasen- und Nasennebenhöhlenprobleme ergaben sich erneut statistisch signifikant schlechtere (höhere) Scores für das weibliche Geschlecht. Gleiches gilt auch für Raucher und Patienten, die an einer chronischen Sinusitis mit Polypen litten. In Tabelle 23 ist die Auswertung für alle untersuchten Parameter dargestellt.

	Gesamt-NNH-Score	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	2,99	0,14	177	0,0092
	weiblich	3,59	0,18	119	
Raucher	Nichtraucher	3,09	0,13	211	0,048
	Raucher	3,59	0,22	76	
Allergie	allergisch	3,40	0,17	114	0,12
	nicht-allergisch	3,11	0,15	181	
Allergie saisonal/perennial	perennial	3,27	0,21	73	0,29
	saisonal	2,89	0,37	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	3,42	0,37	19	0,31
	nicht ASS-sensitiv	3,09	0,13	201	
Asthma	asthmatisch	3,21	0,24	47	0,87
	nicht-asthmatisch	3,25	0,13	241	
Polyposis nasi	keine Polypen	3,61	0,16	139	0,0012
	Polyposis nasi	2,89	0,15	157	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	3,12	0,16	148	0,21
	Rezidiv-OP	3,38	0,16	135	
OP Septum	Septumplastik	3,04	0,17	109	0,17
	keine Septumplastik	3,38	0,15	175	

Tabelle 23: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für die subjektive Gesamteinschätzung der Nasen- und Nebenhöhlenbeschwerden (mögliche Werte: 1 – 7) zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

4.1.1.2 Lebensqualität

Bei der postoperativen Untersuchung wurde ein standardisiertes und normiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität, der Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (RSBI) nach Benninger und Maune eingesetzt (52, 53). Die Lebensqualität war 70 Monate postoperativ bei weiblichen Patienten signifikant stärker eingeschränkt als bei Männern. Patienten mit Polyposis nasi und Patienten, die erstmalig an den Nebenhöhlen operiert worden waren, hatten signifikant niedrigere - also bessere - RSBI-Scores. Die RSBI-Scores zeigten signifikante Korrelationen mit den Summensymptomscores ($R=0,67$, $p<0,0001$) und der Gesamteinschätzung der Nebenhöhlenbeschwerden ($R=0,78$, $p<0,0001$). In Tabelle 24 ist die Auswertung für alle untersuchten Parameter dargestellt.

	RSBI-Score	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	21,34	1,90	179	0,025
	weiblich	27,35	2,45	120	
Raucher	Nichtraucher	22,36	1,71	213	0,20
	Raucher	27,49	3,24	77	
Allergie	allergisch	25,46	2,31	115	0,085
	nicht-allergisch	22,71	2,00	183	
Allergie saisonal/perennial	perennial	24,73	3,07	74	0,15
	saisonal	16,12	3,59	26	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	30,32	5,89	19	0,062
	nicht ASS-sensitiv	22,03	1,80	201	
Asthma	asthmatisch	28,30	4,02	47	0,20
	nicht-asthmatisch	23,23	1,67	244	
Polyposis nasi	keine Polypen	27,69	2,30	142	0,0079
	Polyposis nasi	20,19	1,96	157	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	20,87	2,05	149	0,026
	Rezidiv-OP	27,29	2,32	137	
OP Septum	Septumplastik	21,95	2,35	111	0,30
	keine Septumplastik	25,13	2,04	176	

Tabelle 24: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score für die Lebensqualität (RSBI, mögliche Werte: 0 - 120) zum Zeitpunkt der retrospektiven Befragung (70,1±1,04 Monate postoperativ). Höhere Werte entsprechen einer stärker reduzierten Lebensqualität. (MWU-Test).

4.1.1.3 Postoperative Behandlung

79,5% der Patienten (240/302) gaben an, dass bei ihnen postoperativ eine regelmäßige hals-nasen-ohren-ärztliche Nachsorge durchgeführt wurde. Diese Patienten schätzten den Operationserfolg schlecht ein, wiesen signifikant stärkere Nebenhöhlenbeschwerden auf und hatten eine signifikant schlechtere Lebensqualität (RSBI) als diejenigen, die angaben, nicht regelmäßig nachgesorgt worden zu sein. Eine erneute Operation der Nebenhöhlen war für diese Patienten signifikant häufiger erforderlich (Tabelle 25).

	Keine regelmäßige Nachsorge	Regelmäßige Nachsorge	p=
OP-Erfolg-Score	1±0,098	0,61±0,066	0,0081
Symptomscore postoperativ	5,3±0,46	7,58±0,28	0,0001
RSBI-Score	15,68±2,84	25,87±1,73	0,0028
Re-Operation	4,80%	15,40%	0,029¹
n=	62	239	

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen regelmäßiger HNO-ärztlicher Nachsorge und Parametern zur Beurteilung des Operationserfolgs (MWU-Test, ¹ X²-Test).

13,7% der Patienten (41/300) berichteten, dass sie noch 5,8 Jahre nach der Nebenhöhlenoperation regelmäßig mit Glukocorticosteroiden behandelt wurden. Vier dieser Patienten nahmen systemische Steroide ein, alle übrigen wurden mit nasalen Steroidsprays behandelt. Für die steroidbehandelten Patienten ergaben sich bei der statistischen Analyse signifikant ausgeprägtere Nebenhöhlensymptome und eine signifikant schlechtere Lebensqualität (RSBI) (Tabelle 26).

	Keine Steroide	Steroide	p=
OP-Erfolg-Score	0,7±0,063	0,63±0,132	0,4
Symptomscore postoperativ	6,87±0,27	8,41±0,61	0,018
RSBI-Score	22,25±1,59	34,58±4,57	0,006
Re-Operation	12,70%	17,10%	0,45 ¹
n=	258	40	

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Steroiden (topisch und systemisch) zum Zeitpunkt der Befragung und Parametern zur Beurteilung des Operationserfolgs (MWU-Test, ¹ X²-Test).

Unter den allergischen Patienten gaben 28,7% (35/122) an, dass eine antiallergische Therapie - die Immuntherapie, Karenz und die medikamentöse Behandlung einschloss - durchgeführt würde. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Effekte einer antiallergischen Behandlung auf die postoperativen Symptomscores, den RSBI und die Häufigkeit von erneuten Operationen.

4.1.1.4 Objektive Befunde

Als Kriterium für das Auftreten von Rezidiven der Nebenhöhlenentzündung wurde im Fragebogen erfasst, ob die Patienten im Zeitraum nach der Operation erneut an den Nebenhöhlen operiert werden mussten. Bei 13,2% (40/303) der Patienten wurde in den 70 Monaten nach der Operation in unserer Klinik eine weitere Operation der Nebenhöhlen durchgeführt. Der einzige Parameter, für den sich ein signifikanter Effekt auf Reoperationen zeigte, waren bereits vor dem in unserer Klinik erfolgten operativen Eingriff andernorts durchgeführte NNH-Operationen (Abbildung 11). Weitere objektive Parameter waren aufgrund des Studiendesigns nicht zu erheben.

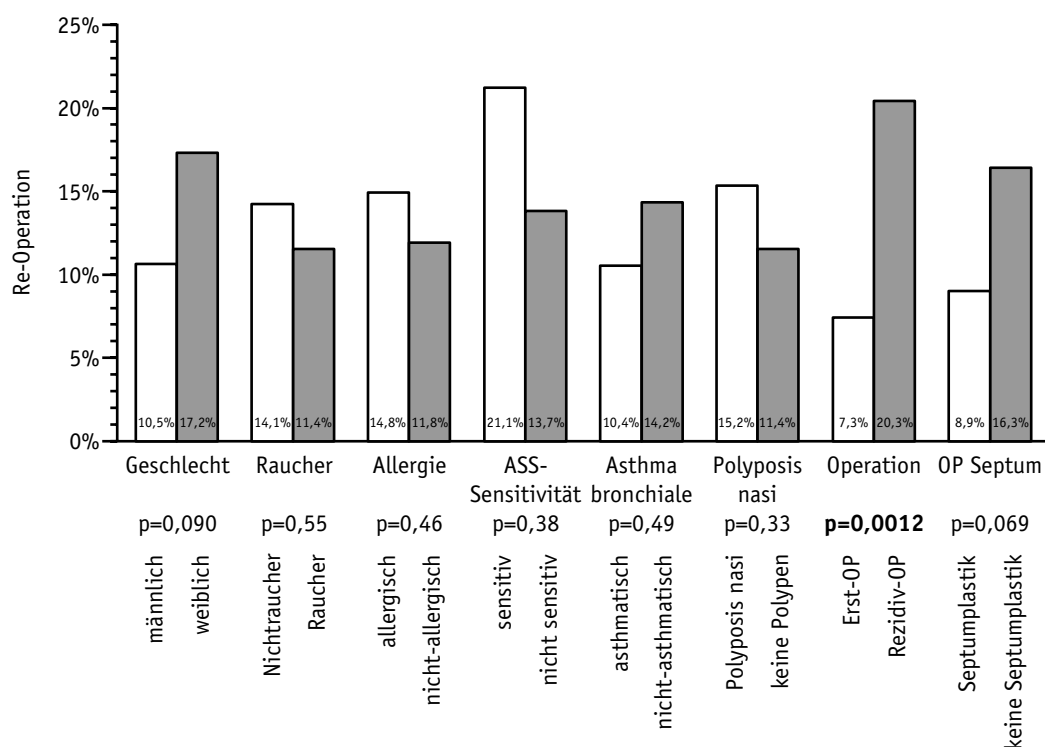


Abbildung 11: Einfluss verschiedener Parameter auf die Häufigkeit von Rezidivoperationen (angegeben als prozentualer Anteil; n=303, X²-Test).

4.1.2 Prospektive klinische Studie

Die Daten von 101 Patienten, die aufgrund einer chronischen Sinusitis mit oder ohne Nasenpolypen endonasal endoskopisch operiert wurden und die 1 Jahr postoperativ regelmäßig und systematisch nachuntersucht wurden, konnten analysiert werden. Wesentliche demografische Daten sind in Tabelle 27 dargestellt.

Geschlecht	n	%
männlich	51	50,5
weiblich	50	49,5

Lebensalter	Jahre
Mittelwert	46,4
Median	49
Standardfehler	1,5

Beobachtungszeit	Monate
Mittelwert	12,5
Median	12,4
Standardfehler	0,4

Tabelle 27: Demografische Daten der Patienten in der prospektiven Studie.

Bei 47,5% der Patienten (48/101) wurde eine chronische Sinusitis ohne und bei 52,5% (53/101) eine chronische Sinusitis mit Nasenpolypen diagnostiziert.

Art und Ausmaß der durchgeführten Operationen sind (entsprechend Abschnitt 3.1.2) in Tabelle 28 dargestellt.

NNH-Operation	n	%
Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	5	5
Infundibulotomie	34	33,7
Ethmoidektomie	30	29,7
Pansinus Operation	32	31,7

Septumplastik/Conchotomie	n	%
Keine	52	51,5
Conchotomie	14	13,9
Septumplastik	7	6,9
Septumplastik & Conchotomie	28	27,7

OP mittlere Muschel	n	%
Keine	62	61,4
OP der mittleren Muschel	39	38,6

OP Stirnhöhle	n	%
Keine	33	32,7
OP der Stirnhöhle	68	67,3

OP Keilbeinhöhle	n	%
Keine	57	56,4
OP der Keilbeinhöhle	44	43,6

Tabelle 28: Ausmaß und Art der Nasen- und Nebenhöhlenoperationen bei den Patienten in der prospektiven Studie.

Bei 65 Patienten (64,4%) wurde erstmalig eine Operation der Nebenhöhlen durchgeführt. Die verbleibenden 36 Patienten (35,6%) waren $2,31 \pm 0,18$ mal (Median: 2) zuvor an den Nebenhöhlen operiert worden. Von diesen litten 41,5% an Nasenpolypen und 29,2% an einer chronischen Sinusitis ohne Polypen.

Bei 10 der durchgeführten 101 Operationen kam es zu Komplikationen (9,9%). In 5 Fällen kam es zu behandlungsbedürftigen Blutungen (4,95%), die in keinem der Fälle eine Bluttransfusion erforderlich machten. Die Lamina orbitalis wurde 6-mal verletzt (5,9%). In keinem dieser Fälle kam es zu einer Verletzung von Orbitainhalt; eine Visusminderung oder eine Motilitätsstörung des Auges wurde ebenfalls in keinem Fall beobachtet. Bei keiner der 101 Operationen trat eine Verletzung der Schädelbasis auf. Andere Komplikationen gab es nicht.

In Tabelle 29 ist die statistische Analyse zum Zusammenhang zwischen Komplikationen und den untersuchten Parametern dargestellt. Lediglich für Operationen an der mittleren Nasenmuschel wurden häufiger Komplikationen beobachtet. Zwischen den präoperativen CT-Scores als Maß für den Schweregrad der Sinusitis und dem Auftreten von Komplikationen fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,51$; MWU-Test).

		Komplikation	Keine Komplikation	p=
Geschlecht	männlich	5 (9,8%)	46 (90,2%)	0,97
	weiblich	5 (10%)	45 (90%)	
Raucher	Nichtraucher	6 (8,5%)	65 (91,5%)	0,45
	Raucher	4 (13,3%)	26 (86,7%)	
Allergie	allergisch	2 (4,8%)	40 (95,2%)	0,14
	nicht-allergisch	8 (13,6%)	51 (86,4%)	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	0 (0%)	5 (100%)	0,45
	nicht ASS-sensitiv	10 (10,4%)	86 (89,6%)	
Asthma	asthmatisch	1 (6,7%)	14 (93,3%)	0,65
	nicht-asthmatisch	9 (10,5%)	77 (89,5%)	
Polyposis nasi	keine Polypen	6 (12,5%)	42 (87,5%)	0,41
	Polyposis nasi	4 (7,5%)	49 (92,5%)	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	8 (12,3%)	57 (87,7%)	0,28
	Rezidiv-OP	2 (5,6%)	34 (94,4%)	
Septumdeviation	keine Septumdeviation	5 (13,9%)	31 (86,1%)	0,32
	Septumdeviation	5 (7,7%)	60 (92,3%)	
Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	1 (20%)	4 (80%)	0,89
	Infundibulotomie	3 (8,8%)	31 (91,2%)	
	Ethmoidektomie	3 (10%)	27 (90%)	
	Pansinus OP	3 (9,4%)	29 (90,6%)	
OP mittlere Muschel	OP mittlere Muschel	7 (17,9%)	32 (82,1%)	0,032
	Keine OP mittlere Muschel	3 (4,8%)	59 (95,2%)	
OP Stirnhöhle	Stirnhöhlen-OP	7 (10,3%)	61 (89,7%)	0,85
	keine Stirnhöhlen-OP	3 (9,1%)	30 (90,9%)	
OP Keilbeinhöhle	Keilbeinhöhlen-OP	4 (9,1%)	40 (90,9%)	0,81
	keine Keilbeinhöhlen-OP	6 (10,5%)	51 (89,5%)	
OP Septum	Septumplastik	2 (5,7%)	33 (94,3%)	0,30
	keine Septumplastik	8 (12,1%)	58 (87,9%)	

Tabelle 29: Einfluss verschiedener Parameter auf die Häufigkeit von Komplikationen bei Operationen der Nebenhöhlen. (n=101, χ^2 -Test).

Eine Sensibilisierung gegen Aeroallergene wurde bei 42 Patienten (41,6%) festgestellt. Unter diesen Patienten zeigten 29 (69,0%) eine Sensibilisierung gegen perenniale Allergene, während 13 Patienten (31,0%) auf saisonale Allergene reagierten.

Bei 15 (14,9%) Patienten lag ein bekanntes Asthma bronchiale vor und bei 5 (5,0%) Patienten ergab die Anamnese oder eine Austestung eine Aspirin-Sensitivität. Eine sogenannte Samter-Trias mit dem gemeinsamen Auftreten einer ASS-Intoleranz, einem Asthma bronchiale und Nasenpolypen konnte nur bei einem Patienten festgestellt werden. 30 Patienten (29,7%) gaben an, regelmäßig Zigaretten zu rauchen. Anhand Tabelle 30 ist zu erkennen, dass keiner dieser Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Nasenpolypen hatte.

		Keine Polypen	Polyposis nasi	p=
Allergie	allergisch	20 (41,7%)	22 (41,5%)	0,99
	nicht-allergisch	28 (58,3%)	31 (58,5%)	
ASS-Sensitivität	sensitiv	1 (2,1%)	4 (7,5%)	0,21
	nicht-sensitiv	47 (97,9%)	49 (92,5%)	
Asthma	asthmatisch	4 (8,3%)	11 (20,8%)	0,080
	nicht-asthmatisch	44 (91,7%)	42 (79,2%)	
Raucher	Raucher	14 (29,2%)	16 (30,2%)	0,91
	Nichtraucher	34 (70,8%)	37 (69,8%)	

Tabelle 30: Häufigkeit der allergischen Sensibilisierung, einer Aspirin-Sensitivität und eines Asthma bronchiale und des Raucherstatus bei Patienten mit chronischer Sinusitis mit oder ohne Nasenpolypen. (n=101, X²-Test)

4.1.2.1 Symptome

4.1.2.1.1 Symptome (Globale Angaben)

Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurden die Patienten gebeten, ihr Gesamtbefinden einzuschätzen (siehe Abschnitt 3.2.3.1). Bei der statistischen Auswertung dieser Scores zeigte sich für alle postoperativen Zeitpunkte eine signifikante Besserung des Gesamtbefindens. Da zusätzlich eine Beurteilung der Lebensqualität anhand eines wesentlich exakteren und differenzierteren Instruments - des RSBI (siehe 3.2.3.2) - durchgeführt wurde, wird auf die Darstellung der weiteren Ergebnisse für die Einschätzung des Gesamtbefindens durch die Patienten verzichtet.

Die Auswertung der globalen Einschätzung der Nebenhöhlenbeschwerden durch die Patienten (siehe Abschnitt 3.2.3.1) bei der stationären Aufnahme ergab für keinen der untersuchten Parameter statistisch signifikante Differenzen. 12 Monate postoperativ zeigten sich signifikant erhöhte Scores bei Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt worden war ($1,55 \pm 0,20$ vs. $0,81 \pm 0,14$, $p=0,0021$, Wilcoxon-Test). Patienten, die zusätzlich zur Nebenhöhlenoperation an der Nasenscheidewand operiert wurden hatten signifikant niedrigere Scores ($0,63 \pm 0,18$ vs. $1,34 \pm 0,15$, $p=0,0022$, Wilcoxon-Test). Das Ausmaß der Nebenhöhlenoperation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die globale Einschätzung der Nebenhöhlenbeschwerden ($p=0,88$, ANOVA). Diejenigen Patienten, die 12 Monate postoperativ weiterhin mit topischen Steroiden behandelt werden mussten, wiesen ebenso signifikant höhere Scores auf ($1,29 \pm 0,17$ vs. $0,80 \pm 0,17$, $p=0,040$, Wilcoxon-Test), wie diejenigen, bei denen die endoskopische Untersuchung Rezidivpolypen gezeigt hatte ($1,52 \pm 0,22$ vs. $0,47 \pm 0,17$, $p=0,0015$, Wilcoxon-Test) oder deren Nebenhöhlenzugänge verschlossen waren ($1,41 \pm 0,19$ vs. $0,83 \pm 0,15$, $p=0,014$, Wilcoxon-Test).

12 Monate postoperativ schätzten insgesamt 84,3% der Patienten den Erfolg der Operation als sehr gut oder gut ein. 10,8% gaben keine Änderung an und 4,8% berichteten, ihre Beschwerden hätten sich im Vergleich zur präoperativen Situation verschlechtert (Abbildung 12). Bei der statistischen Auswertung der Scores für diesen Parameter ergaben sich signifikante Zusammenhänge nur für im Rahmen der endoskopischen Untersuchung festgestellte Rezidivpolypen ($1,11 \pm 0,13$ vs. $0,35 \pm 0,12$, $p=0,0004$, Wilcoxon-Test) und verschlossene Zugänge zu den Nebenhöhlen ($0,63 \pm 0,12$ vs. $1,16 \pm 0,13$, $p=0,0005$, Wilcoxon-Test).

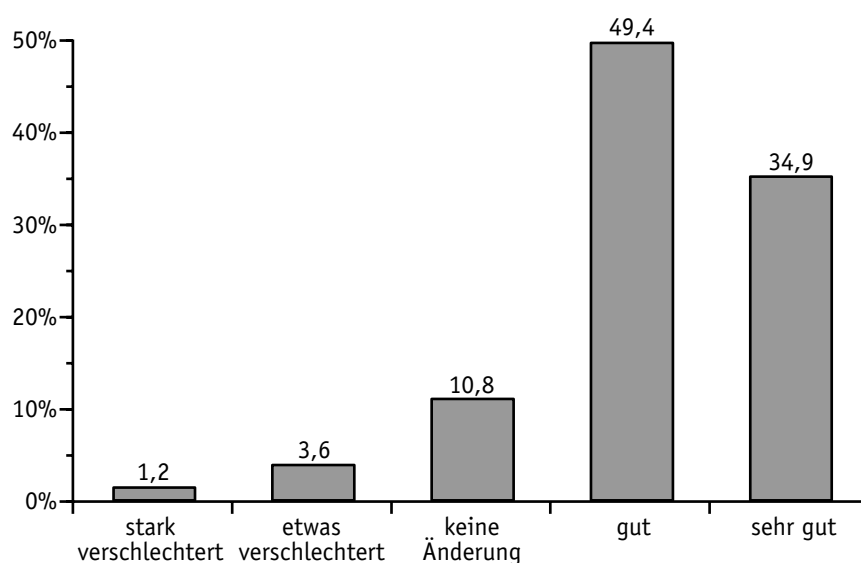


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der subjektiven Einschätzung des OP-Erfolgs durch die Patienten 12 Monate postoperativ.

4.1.2.1.2 Symptome (Summenscore)

Aus den Angaben der Patienten zu den aktuellen Nasen- und Nasennebenhöhlen-Symptomen wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten wie unter 3.2.3.1 beschrieben ein Summenscore errechnet. Höhere Scores entsprechen dabei stärkeren Beschwerden.

Die statistische Auswertung der Summen-Symptomscores zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (unmittelbar präoperativ) zeigte, dass Patienten mit einer nachgewiesenen allergischen Sensibilisierung signifikant stärkere Symptome aufwiesen als nicht-allergische Patienten. Innerhalb der Gruppe der Allergiker ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen denen mit einer perennialen und denen mit einer saisonalen Sensibilisierung. Asthmatische Patienten wiesen ebenfalls signifikant erhöhte Symptomscores auf. Patienten ohne Nasenpolypen hatten signifikant niedrigere Scores – also weniger Symptome – als solche mit einer Polyposis nasi. In Bezug auf die präoperative Medikation ergaben sich signifikant höhere Symptomscores für Patienten, die mit systemischen Steroiden behandelt wurden und für Patienten, die eine anti-allergische Medikation erhielten. Die statistische Auswertung dieser und aller weiteren analysierten Parameter ist in Tabelle 31 zusammengefasst.

	Symptomscore präoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	7,34	0,52	48	0,10
	weiblich	8,73	0,63	40	
Raucher	Nichtraucher	7,89	0,49	62	0,74
	Raucher	8,17	0,76	26	
Allergie	allergisch	8,97	0,66	38	0,038
	nicht-allergisch	7,21	0,50	50	
Allergie saisonal/perennial	perennial	9,57	0,80	25	0,24
	saisonal	7,82	1,12	13	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	8,27	1,34	5	0,72
	nicht ASS-sensitiv	7,96	0,43	83	
Asthma	asthmatisch	10,76	1,53	11	0,047
	nicht-asthmatisch	7,58	0,40	77	
Polyposis nasi	keine Polypen	7,02	0,50	44	0,027
	Polyposis nasi	8,92	0,62	44	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	7,51	0,48	56	0,14
	Rezidiv-OP	8,79	0,73	32	
Septumdeviation	Septumdeviation	7,74	0,50	59	0,40
	Keine Septumdeviation	8,46	0,70	29	
topische Steroide	topische Steroide	8,94	0,79	27	0,089
	keine top. Steroide	7,41	0,47	59	
systemische Steroide	systemische Steroide	9,54	0,65	24	0,013
	keine sys. Steroide	7,39	0,49	64	
Antiallergische Therapie (nur Allergiker)	antiallergische Therapie	9,92	0,87	21	0,049
	keine antiallergische Therapie	7,81	0,95	17	

Tabelle 31: Einfluss verschiedener Parameter auf den Symptomscore der Nasen- und Nebenhöhlenbeschwerden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test).

Zu allen weiteren Untersuchungsterminen wurden dieselben Symptome abgefragt und, soweit Angaben für alle Einzelsymptome vorlagen, ein Summensymptomscore errechnet. Die statistische Analyse der Scores für den letzten Untersuchungstermin 12 Monate postoperativ ergab signifikant schlechtere Werte für Patienten mit einer allergischen Sensibilisierung, für Asthmatiker, für Patienten mit Nasenpolypen, für Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt wurde und für Patienten, deren Nasenseptum nicht operiert wurde. Auch in Bezug auf das Ausmaß der Nebenhöhlenoperation ergaben sich signifikante Effekte. Wurde eine Pansinus-Operation durchgeführt lagen die Symptomscores signifikant höher als bei Infundibulotomien. Diejenigen Patienten, bei denen im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen Rezidivpolypen festgestellt wurden, bei denen die Zugänge zu den Nebenhöhlen wieder verschlossen waren und die Synechien entwickelten, hatten ebenfalls signifikant höhere Symptomscores. Diese und alle weiteren analysierten Parameter sind in Tabelle 32 dargestellt.

	Symptomscore Postoperativ (12 Mo)	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	Männlich	5,20	0,64	41	0,19
	Weiblich	6,44	0,66	42	
Raucher	Nichtraucher	5,66	0,54	58	0,69
	Raucher	6,23	0,90	25	
Allergie	Allergisch	7,10	0,79	34	0,044
	nicht-allergisch	4,95	0,53	49	
Allergie saisonal/perennial	Perennial	7,41	1,08	21	0,96
	Saisonal	6,59	1,16	13	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	5,53	1,47	5	0,95
	nicht ASS-sensitiv	5,85	0,49	78	
Asthma	Asthmatisch	9,67	1,60	11	0,0088
	nicht-asthmatisch	5,25	0,44	72	
Polyposis nasi	keine Polypen	4,89	0,63	40	0,047
	Polyposis nasi	6,71	0,66	43	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	4,80	0,51	52	0,012
	Rezidiv-OP	7,57	0,82	31	
Septumplastik	Septumplastik	4,41	0,71	30	0,015
	keine Septumplastik	6,64	0,58	53	
NNH-Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	5,07	2,82	5	0,020¹
	Infundibulotomie	4,30	0,68	29	
	Ethmoidektomie	5,72	0,80	23	
	Pansinus-OP	7,78	0,82	26	
topische Steroide	topische Steroide	5,33	0,56	35	0,57
	keine top. Steroide	6,19	0,69	48	
systemische Steroide	systemische Steroide	8,71	1,70	7	0,10
	keine sys. Steroide	5,64	0,47	75	
Antiallergische Therapie (nur Allergiker)	antiallergische Therapie	6,21	1,17	13	0,62
	keine antiallergische Therapie	7,28	0,95	24	
Polypenrezidiv	Rezidivpolypen	8,57	0,79	27	<0,0001
	keine Rezidivpolypen	3,59	0,57	17	
Zugänge	Offen	4,44	0,56	46	0,0003
	Verschlossen	7,56	0,68	37	
Synechien	Synechien	6,87	40,00	6	0,045
	keine Synechien	4,87	43,00	4	

Tabelle 32: Einfluss verschiedener Parameter auf den Symptomscore der Nasen- und Nebenhöhlenbeschwerden 12 Monate postoperativ. Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test, ¹ ANOVA).

Eine Regressionsanalyse der verschiedenen Symptomcores zeigte signifikante Korrelationen zwischen den Summensymptomcores und der globalen Einschätzung der Nebenhöhlenbeschwerden ($R=0,63$, $p<0,0001$), der Einschätzung des Gesamtbefindens ($R=0,37$, $p<0,0001$) und dem RSBI-Score für die Lebensqualität (Abbildung 13, $R=0,48$, $p<0,0001$).

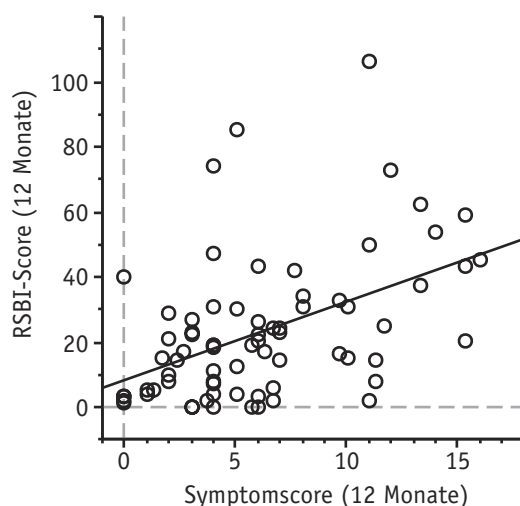


Abbildung 13: Regressionsdiagramm für den Summensymptomcore und den RSBI-Score 12 Monate postoperativ ($R=0,48$, $p<0,0001$).

Die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Summen-Symptomcores über den gesamten Beobachtungszeitraum (Abbildung 14) zeigt, dass die Symptomcores als Maß für die Nasen- und Nebenhöhlenbeschwerden der Patienten bereits 4 Wochen postoperativ statistisch signifikant (Wilcoxon-Test) reduziert sind und bis 3 Monate postoperativ weiter abfallen. Von diesem Zeitpunkt an zeigt sich ein erneuter Anstieg der Symptome, allerdings bleiben die Scores bis zum letzten Messpunkt 12 Monate postoperativ signifikant niedriger als präoperativ.

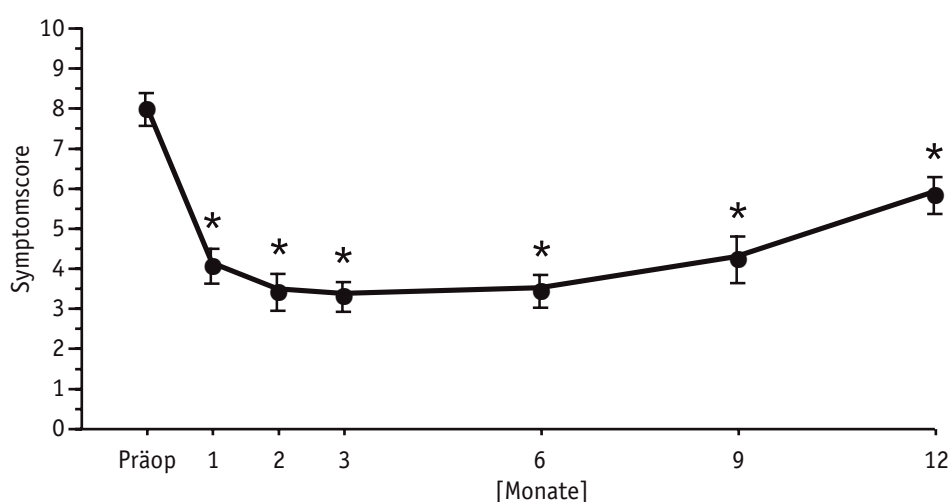


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Summen-Symptomcores (Mögliche Werte: 0 – 18, höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen; Mittelwert $\pm$ SEM, * $p<0,05$, Wilcoxon-Test für den Vergleich zu den präoperativen Werten).

Wie bereits zuvor geschildert, üben die allergische Sensibilisierung, das Asthma bronchiale, das Vorhandensein von Nasenpolypen und vorangegangene Nebenhöhlenoperation einen signifikanten negativen Einfluss auf die Symptomscores aus. Die Analyse des zeitlichen Verlaufs der Symptome bei diesen Parametern weist jedoch unterschiedliche Muster auf. Allergische Patienten weisen präoperativ höhere Symptome als nicht-allergische Patienten auf. In den ersten Monaten nach der Operation zeigen sich dann nur minimale Differenzen zwischen diesen Gruppen, die allerdings ab dem 6. Monat wieder zu Ungunsten der Allergiker zunehmen und 12 Monate postoperativ wieder signifikant unterschiedlich sind (Abbildung 15).

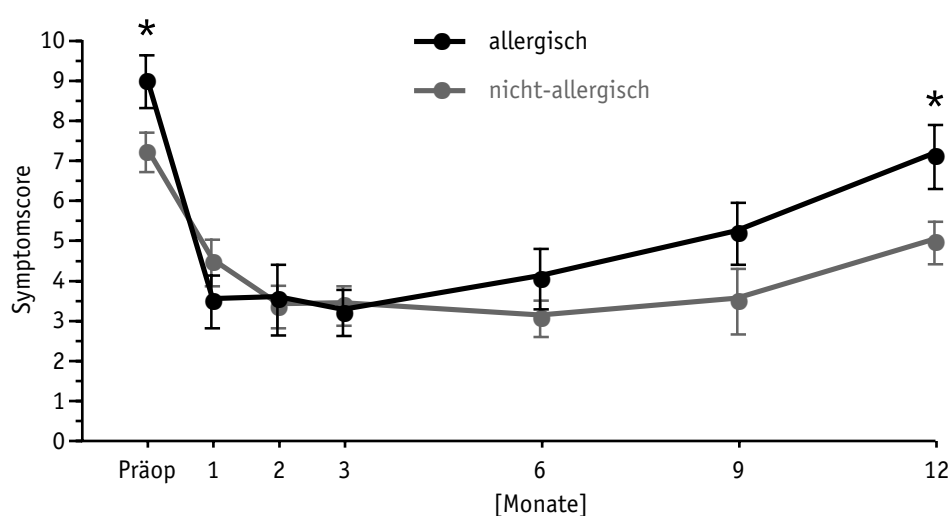


Abbildung 15: Einfluss der allergischen Sensibilisierung auf den zeitlichen Verlauf der Summen-Symptomscores (Mögliche Werte: 0 – 18, höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen; Mittelwert $\pm$ SEM, * $p < 0,05$, MWU-Test).

Ein sehr ähnliches Muster weisen auch die zeitlichen Verläufe für Patienten mit und ohne Nasenpolypen auf. Allerdings treten die Unterschiede zu Ungunsten der Patienten mit Polyposis nasi noch später – ab dem 12. Monat – zu Tage (Abbildung 16).

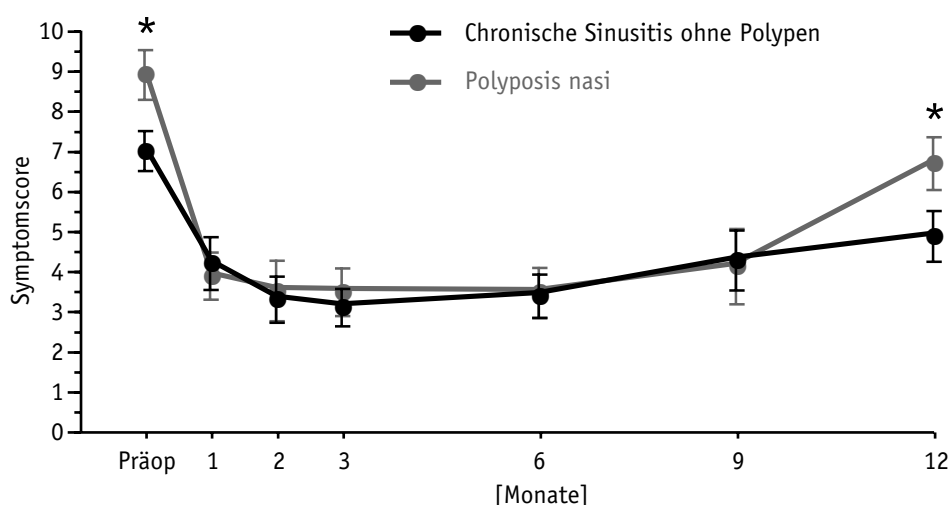


Abbildung 16: Einfluss der Polyposis nasi auf den zeitlichen Verlauf der Summen-Symptomscores (Mögliche Werte: 0 – 18, höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen; Mittelwert $\pm$ SEM, * $p < 0,05$, MWU-Test).

Sowohl für asthmatische Patienten, als auch für Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt wurde zeigen sich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg höhere Symptomscores, die allerdings auch für diese Gruppen mit zunehmender Dauer steigen (Abbildung 17 und 18).

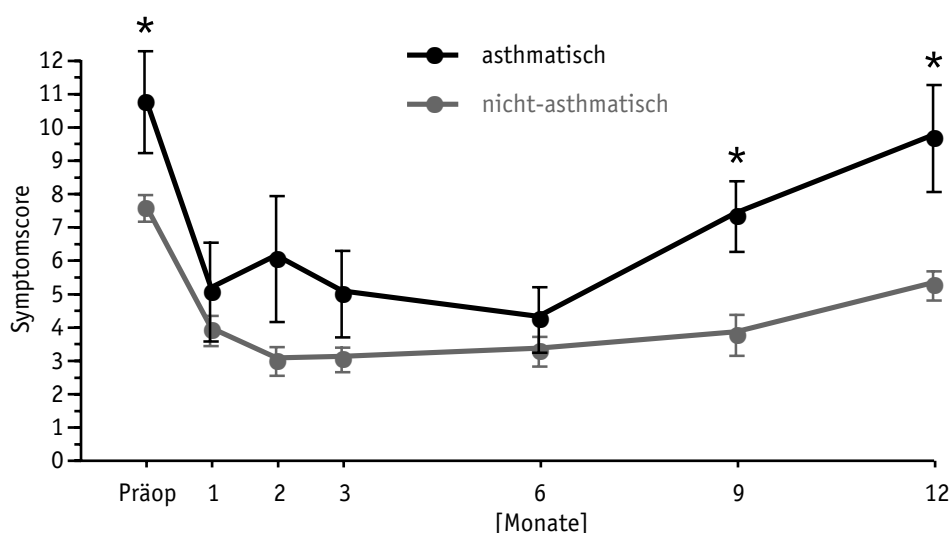


Abbildung 17: Einfluss von Asthma bronchiale auf den zeitlichen Verlauf der Summen-Symptomscores (Mögliche Werte: 0 – 18, höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen; Mittelwert $\pm$ SEM, * $p < 0,05$, MWU-Test).

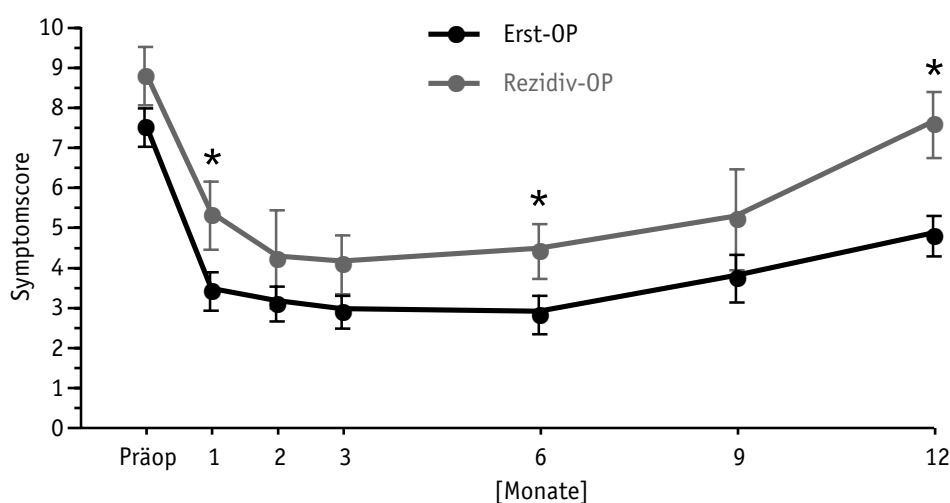


Abbildung 18: Einfluss von vorhergehenden Operationen auf den zeitlichen Verlauf der Summen-Symptomscores (Mögliche Werte: 0 – 18, höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen; Mittelwert $\pm$ SEM, * $p < 0,05$, MWU-Test).

Vergleicht man für alle Patienten die Symptomscores vor der Operation mit den Scores am Ende der Beobachtungszeit, zeigt sich bei 69,3% eine Besserung, bei 30,7% keine Besserung, das heißt identische oder höhere Scores für die Summe der Nasen- und Nebenhöhlensymptome. Signifikante Differenzen zeigen sich bei der statistischen Auswertung mit dem χ^2 -Test für Patienten, bei denen bei den endoskopischen Untersuchungen ein Verschluss der Zugänge zu den Nebenhöhlen festgestellt wurde. Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 33 dargestellt.

		Besserung	Keine Besserung	p=
Geschlecht	männlich	32 (66,7%)	16 (33,3%)	0,55
	weiblich	29 (72,5%)	11 (27,5%)	
Raucher	Nichtraucher	44 (71,0%)	18 (29,0%)	0,60
	Raucher	17 (65,4%)	9 (34,6%)	
Allergie	allergisch	24 (63,2%)	14 (36,8%)	0,27
	nicht-allergisch	37 (74,0%)	13 (26,0%)	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0,64
	nicht ASS-sensitiv	58 (69,9%)	25 (30,1%)	
Asthma	asthmatisch	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,26
	nicht-asthmatisch	55 (71,4%)	22 (28,6%)	
Polyposis nasi	keine Polypen	32 (72,7%)	12 (27,3%)	0,49
	Polyposis nasi	29 (65,9%)	15 (34,1%)	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	38 (67,9%)	18 (32,1%)	0,69
	Rezidiv-OP	23 (71,9%)	9 (28,1%)	
Septumdeviation	keine Septumdeviation	39 (66,1%)	20 (33,9%)	0,35
	Septumdeviation	22 (75,9%)	7 (24,1%)	
Septumplastik	Septumplastik	24 (77,4%)	7 (22,6%)	0,22
	keine Septumplastik	37 (64,9%)	20 (35,1%)	
Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,58
	Infundibulotomie	22 (73,3%)	8 (26,7%)	
	Ethmoidektomie	19 (73,1%)	7 (26,9%)	
	Pansinus OP	16 (59,3%)	11 (40,7%)	
Topische Steroide	keine topischen Steroide	32 (64,0%)	18 (36,0%)	0,21
	topische Steroide	29 (76,3%)	9 (23,7%)	
Antiallergische Therapie	antiallergische Therapie	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,97
	keine antiallergische Therapie	13 (59,1%)	9 (40,9%)	
Rezidivpolyposis	keine Rezidivpolypen	15 (83,3%)	3 (16,7%)	0,053
	Rezidivpolypen	15 (55,6%)	12 (44,4%)	
NNH-Zugänge	Zugänge offen	40 (81,6%)	9 (18,4%)	0,005
	Zugänge verschlossen	21 (53,8%)	18 (46,2%)	
Synechien	keine Synechie	34 (72,3%)	13 (27,7%)	0,51
	Synechie	27 (65,9%)	14 (34,1%)	

Tabelle 33: Einfluss verschiedener Parameter auf die Besserung der Summensymptomscores (Vergleich zwischen präoperativ und der letzten postoperativen Untersuchung, χ^2 -Test).

4.1.2.1.3 Symptome (Einzelscores)

Die Behinderung der Nasenatmung wurde vor der Operation als häufigstes Einzelsymptom genannt (73,3%). Wie in Abbildung 19 dargestellt, folgten Cephalgien, ein vermindertes Riechvermögen, gehäuftes Niesen, eine gesteigerte (retronasale) Sekretion und gehäuftes Husten. Mit Ausnahme der gesteigerten Sekretion war der Anteil an Patienten, die über die jeweiligen Symptome klagten, 12 Monate postoperativ für alle Beschwerden geringer.

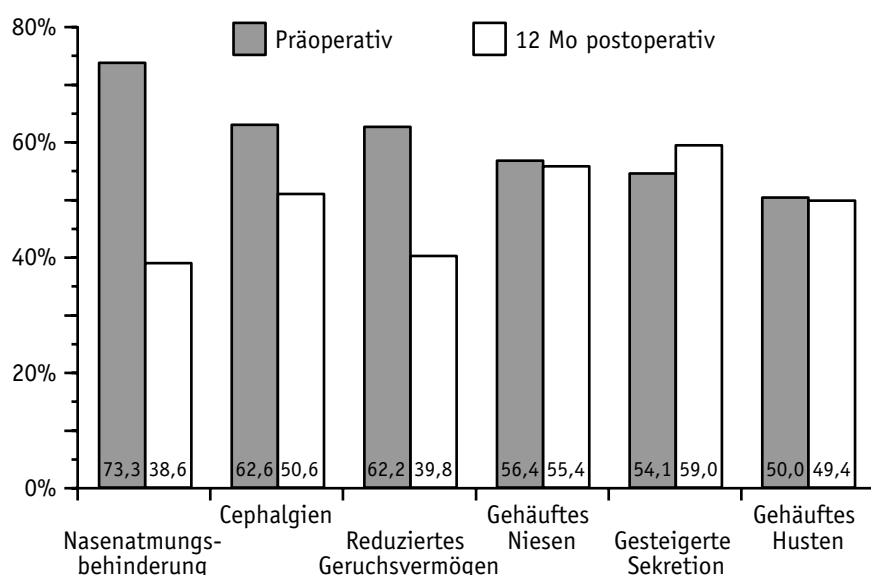


Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeit der Einzelsymptome zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung (grau) und 12 Monate postoperativ (weiß). Eingeschlossen sind alle Patienten, die Angaben für die jeweiligen Symptome machten, die eine Einschränkung darstellten (Score > 0).

Der zeitliche Verlauf der einzelnen Symptome verlief grundsätzlich für alle Symptome ähnlich: Nach einem starken Abfall unmittelbar nach der Operation zeigte sich in den folgenden Monaten ein gradueller Anstieg (Darstellung für die Hauptsymptome in Abbildung 20).

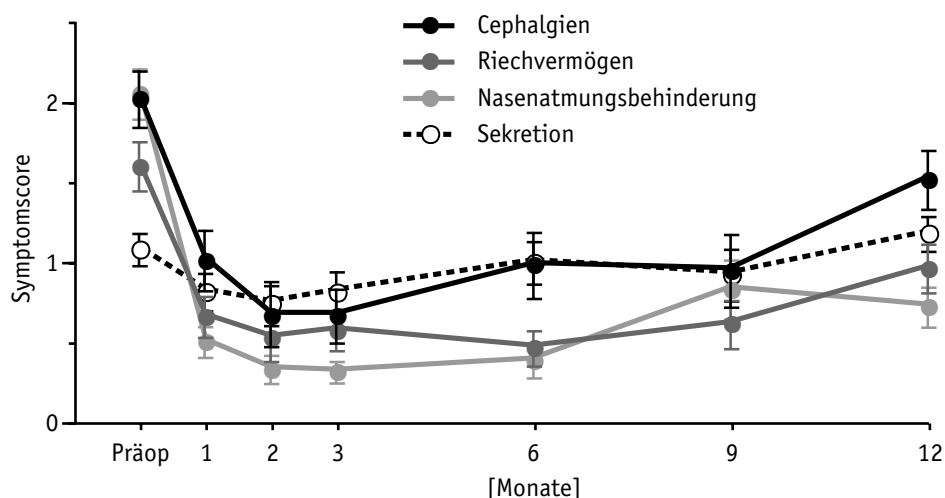


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für Cephalgien, Riechvermögen, Nasenatmungsbehinderung und retronasale Sekretion (höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen) nach endonasaler NNH-OP.

Die statistische Analyse für die Behinderung der Nasenatmung zeigt, dass die Scores zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant unter den präoperativen Werten liegen (Wilcoxon-Test, Abbildung 21). Bei 86,4% der 66 Patienten, die präoperativ eine Nasenatmungsbehinderung angaben, lagen die Werte am Ende des Beobachtungszeitraums niedriger als vor dem Eingriff. 6,0% dieser Patienten hatten postoperativ erhöhte Scores. 12 Monate postoperativ wiesen allergische Patienten signifikant höhere Scores auf als nicht-allergische Patienten ($1,10 \pm 0,23$ vs. $0,46 \pm 0,13$, $p=0,044$, MWU-Test). Auch Patienten mit Polyposis nasi hatten zu diesem Zeitpunkt signifikant erhöhte Werte für die Nasenatmungsbehinderung im Vergleich zu Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen ($0,87 \pm 0,17$ vs. $0,57 \pm 0,18$, $p=0,044$, MWU-Test). Für weitere Parameter (Rezidiv-Operation, ASS-Sensitivität, Asthma bronchiale, Geschlecht, Raucher) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen. Bei Patienten, die präoperativ eine Nasenatmungsbehinderung angaben, wurde signifikant häufiger eine zusätzliche Operation der Nasenscheidewand und der unteren Nasenmuscheln (Conchotomie) durchgeführt ($p=0,0091$, MWU-Test). Diese Operationen hatten allerdings keinen zusätzlichen Effekt auf die postoperative Nasenatmungsbehinderung ($p>0,68$, MWU-Test).

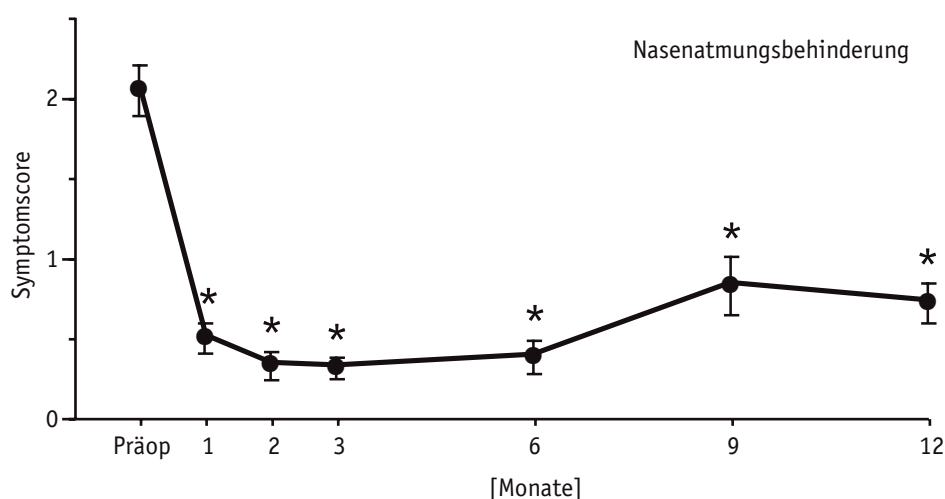


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für Nasenatmungsbehinderung (0-4 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP (Mittelwert $\pm$ SEM, *, $p<0,001$, Wilcoxon-Test).

Die Symptomscores für Kopfschmerzen lagen ebenfalls zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant niedriger als vor der Operation, zeigten aber mit zunehmender Beobachtungszeit eine Tendenz zum erneuten Anstieg (Abbildung 22). 50% der 62 Patienten, die vor der Operation Kopfschmerzen angaben, wiesen postoperativ niedrigere Werte für diese Beschwerden an. Bei 12,9% verschlechterten sich die Angaben. Für keinen der untersuchten Parameter (Allergie, Polyposis nasi, Rezidiv-Operation, ASS-Sensitivität, Asthma bronchiale, Geschlecht, Raucher) ergaben sich für dieses Einzelsymptom signifikante Differenzen.

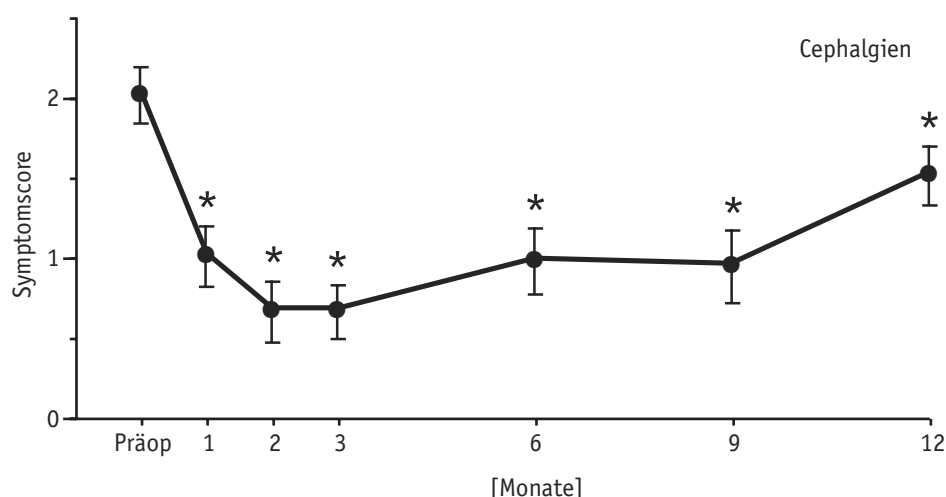


Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für Cephalgien (0-4 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP. (Mittelwert±SEM, * = $p < 0,001$, Wilcoxon-Test).

Die Auswertung für die subjektive Einschränkung des Riechvermögens ergab eine signifikante Reduktion der Scores, die einer Besserung dieses Symptoms entspricht, zu allen postoperativen Terminen. Auch für diesen Parameter zeigte sich mit Zunahme der Dauer der Nachbeobachtung ein erneuter Anstieg der Werte (Abbildung 23). Postoperativ erniedrigte Werte fanden sich bei 68,9% der 61 Patienten, die vor dem Eingriff ein vermindertes Riechvermögen angaben. 8,2% dieser Patienten gaben an, nach der Operation schlechter riechen zu können.

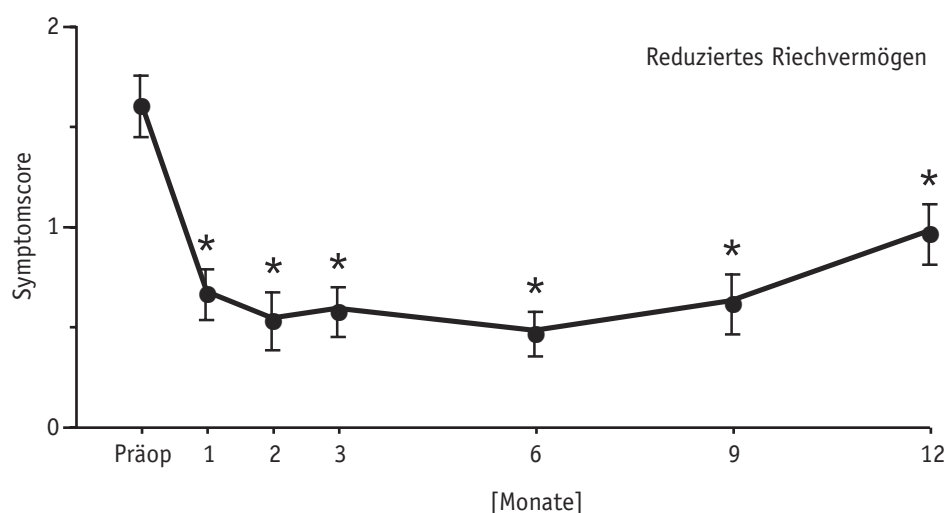


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für das Riechvermögen (0-4 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP. (Mittelwert±SEM, * = $p < 0,0005$, Wilcoxon-Test).

Patienten mit Nasenpolypen wiesen präoperativ signifikant höhere Scores für die Reduktion des Riechvermögens auf als Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen ($2,27 \pm 0,21$ vs. $0,87 \pm 0,17$, $p < 0,0001$, MWU-Test). Für Patienten, bei denen ein Rezidiveingriff durchgeführt worden war ergaben sich präoperativ und 12 Monate postoperativ signifikant erhöhte Werte (präoperativ: $2,15 \pm 0,28$ vs. $1,31 \pm 0,17$, $p = 0,014$; 12 Monate postoperativ: $1,55 \pm 0,31$ vs. $0,62 \pm 0,14$, $p = 0,014$, MWU-Test). Für Allergien und alle weiteren Parameter zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Scores für die retronasale Sekretion zeigten zwar einen Abfall in den ersten zwei Monaten nach der Operation, die statistische Auswertung ergab aber keine signifikanten Unterschiede zwischen allen postoperativen Zeitpunkten und der präoperativen Einschätzung (Abbildung 24). Nur 37,7% der 53 Patienten, die diese Beschwerden vor dem Eingriff angaben, wiesen am Ende des Beobachtungszeitraums erniedrigte Werte auf. Bei allergischen Patienten lagen die Werte für die gesteigerte retronasale Sekretion 12 Monate postoperativ signifikant höher als bei nichtallergischen Patienten ($1,59 \pm 0,14$ vs. $0,90 \pm 0,14$, $p = 0,002$, MWU-Test). Für die anderen möglichen Einflussfaktoren zeigten sich weder prä- noch postoperativ statistisch signifikante Unterschiede.

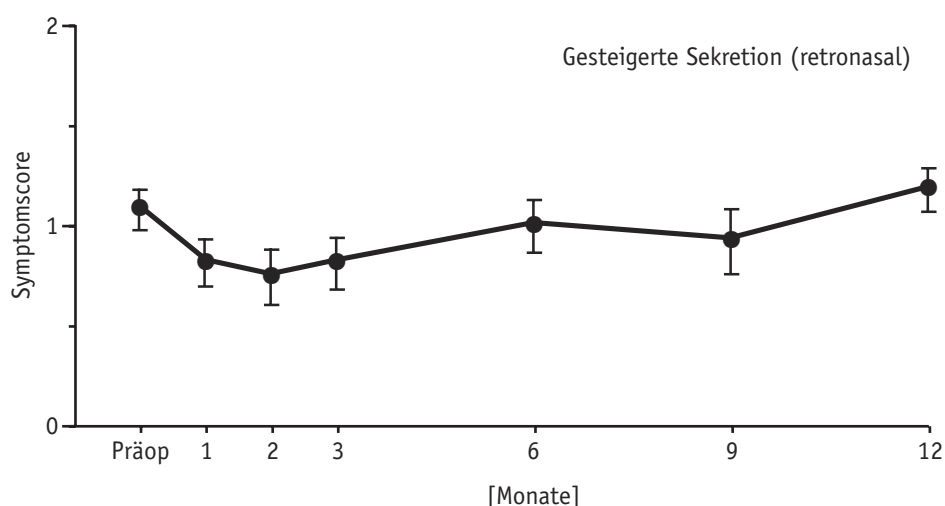


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für retronasale Sekretion (0-2 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP (Mittelwert $\pm$ SEM, * = $p < 0,005$, Wilcoxon-Test).

Die Scores für die subjektive Einschätzung der Häufigkeit des Niesens ließen keine signifikanten Änderung über den gesamten zeitlichen Verlauf der Untersuchung erkennen (Abbildung 25). 54,7% der 53 Patienten mit präoperativ gehäuften Niesattacken, gaben postoperativ geringere und 9,4% höhere Werte an. Vor der Operation wiesen allergische Patienten höhere Werte auf ($0,79 \pm 0,10$ vs. $0,51 \pm 0,08$, $p=0,002$, MWU-Test). Für alle anderen Parameter ergaben sich keine signifikanten Effekte.

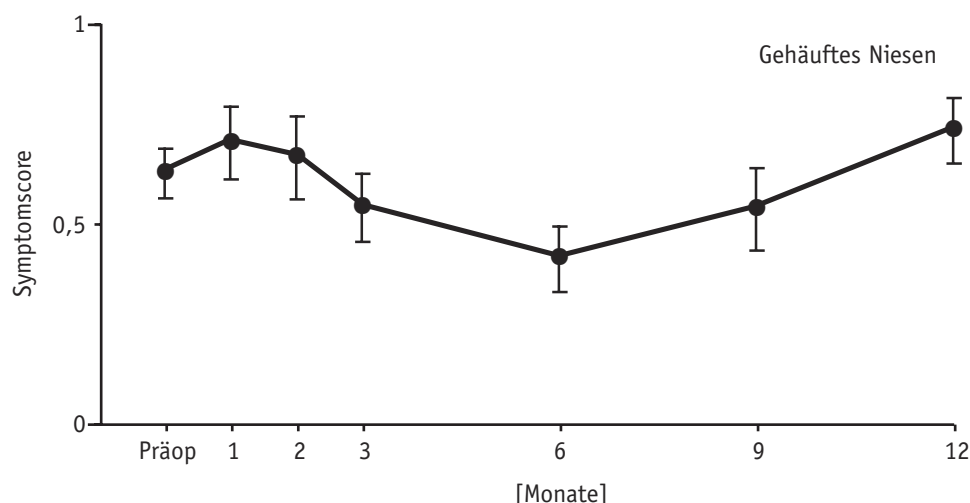


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für gehäuftes Niesen (0-2 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP. Eingeschlossen sind nur Patienten, die präoperativ gehäuftes Niesen angaben (Score > 0, 56,4% (53/94) der Patienten, * = $p < 0,05$, Mittelwert $\pm$ SEM, Wilcoxon-Test).

Der zeitliche Verlauf der Scores für die Häufigkeit des Hustens zeigt einen deutlichen und statistischen signifikanten Abfall im ersten halben Jahr nach der Operation. An den letzten zwei Untersuchungsterminen stiegen die Werte wieder an (Abbildung 26). 59,6% der 47 Patienten, die vor dem Eingriff vermehrt husteten, bemerkten am Ende des Beobachtungszeitraums eine Besserung. 14,9% berichteten über häufigeres Husten.

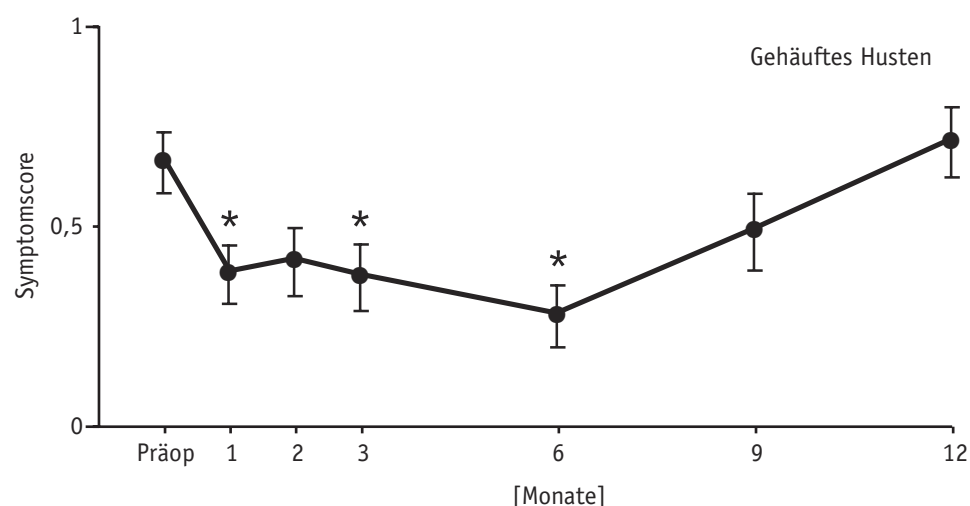


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores für gehäuftes Husten (0-2 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP (Mittelwert $\pm$ SEM, * = $p < 0,01$, Wilcoxon-Test).

Asthmatiker und allergische Patienten wiesen präoperativ erhöhte Hustenscores auf ($1,17 \pm 0,24$ vs. $0,59 \pm 0,08$, $p=0,018$; $0,85 \pm 0,12$ vs. $0,53 \pm 0,10$, $p=0,018$; MWU-Test). Alle anderen untersuchten Parameter hatten keinen Einfluss auf die Scores für Husten.

4.1.2.2 Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde bei der letzten postoperativen Untersuchung, das heißt nach einem Jahr, der RSBI-Fragebogen eingesetzt (3.2.3.2). Insgesamt ließen sich 77 dieser Fragebögen komplett auswerten, da einige Patienten den Fragebogen trotz eingehender Erklärung nicht vollständig oder korrekt ausgefüllt hatten. Die statistische Auswertung ergab signifikant erhöhte Scores, die einer reduzierten Lebensqualität entsprechen, für Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt wurde und für diejenigen, bei denen die endoskopische Nachuntersuchung einen Verschluss der Zugänge zu den Nebenhöhlen aufgedeckt hatte. Patienten, deren Nasenscheidewand im Rahmen der Nebenhöhlenoperation begradigt wurde, wiesen signifikant niedrigere RSBI-Scores auf. Alle weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 34 aufgeführt.

	RSBI-Score Postoperativ (12 Mo)	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	21,51	3,79	37	0,55
	weiblich	23,90	3,26	40	
Raucher	Nichtraucher	23,56	2,81	52	0,29
	Raucher	21,08	4,98	25	
Allergie	allergisch	26,09	4,42	34	0,46
	nicht-allergisch	20,12	2,71	43	
Allergie saisonal/perennial	perennial	25,73	5,40	22	0,69
	saisonal	26,75	8,01	12	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	30,00	19,33	5	0,81
	nicht ASS-sensitiv	22,25	2,35	72	
Asthma	asthmatisch	32,36	6,75	11	0,091
	nicht-asthmatisch	21,15	2,63	66	
Polyposis nasi	keine Polypen	21,57	3,72	37	0,39
	Polyposis nasi	23,85	3,34	40	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	17,90	2,75	48	0,005
	Rezidiv-OP	30,79	4,41	29	
Septumplastik	Septumplastik	15,07	2,92	29	0,016
	keine Septumplastik	27,40	3,41	48	
NNH-Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	24,00	11,33	5	0,82 ¹
	Infundibulotomie	19,38	4,11	26	
	Ethmoidektomie	24,60	3,98	20	
	Pansinus-OP	24,46	4,94	26	
topische Steroide	topische Steroide	18,31	2,76	32	0,32
	keine top. Steroide	25,91	3,71	45	
systemische Steroide	systemische Steroide	25,86	7,00	19	0,33
	keine sys. Steroide	22,23	65,00	17	
Antiallergische Therapie	antiallergische Therapie	17,46	4,11	13	0,47
	keine antiallergische Therapie	29,09	6,36	22	
Polypenrezidiv	Rezidivpolypen	28,26	4,73	27	0,283
	keine Rezidivpolypen	18,93	4,27	14	
Zugänge	offen	16,15	2,98	41	0,0005
	verschlossen	30,28	3,72	36	
Synechien	Synechien	23,97	3,28	37	0,31
	keine Synechien	21,62	3,71	40	

Tabelle 34: Einfluss verschiedener Parameter auf die Lebensqualität (RSBI-Score) 12 Monate postoperativ. Höhere Werte entsprechen stärkeren Symptomen. (MWU-Test, ¹ ANOVA).

4.1.2.3 Objektive Befunde

4.1.2.3.1 Computertomographie der Nebenhöhlen

Die Befunde der präoperativen coronaren Computertomographien wurden wie unter 3.2.3.3 beschrieben in einen Score umgerechnet. Die statistische Auswertung zeigte, dass Patienten mit Asthma bronchiale und mit Nasenpolypen jeweils signifikant erhöhte Scores aufwiesen. Für Patienten, bei denen die HNO-ärztliche Untersuchung eine Septumdeviation gezeigt hatte, lagen die CT-Scores signifikant niedriger als bei Patienten ohne Septumdeviation. Diejenigen Patienten, die präoperativ mit topischen oder systemischen Steroiden behandelt wurden wiesen ebenfalls signifikant erhöhte CT-Scores auf. Die Auswertung für diese und alle weiteren Parameter ist in Tabelle 35 dargestellt.

Da der CT-Score als Einschätzung für das Ausmaß der Erkrankung der Nebenhöhlen verwendet wird, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen den präoperativen CT-Scores und den verschiedenen Parametern zur Beurteilung des Ergebnisses der Nebenhöhlenoperationen. Eine signifikante Korrelation zwischen den postoperativen Symptomen fand sich nur für die Summensymptomscores und die präoperativen CT-Scores ($p=0,025$, Spearman-Rang-Test). Wir fanden postoperativ signifikant häufiger verschlossene Nebenhöhlenzugänge ($p<0,0001$, MWU-Test) und signifikant schlechtere Werte bei der Riechprüfung ($p<0,0001$, MWU-Test) bei Patienten mit präoperativ höheren CT-Scores.

	CT-Score Präoperativ	Mittelw.	SEM	n	p=
Geschlecht	männlich	9,38	0,97	50	0,90
	weiblich	9,17	0,82	48	
Raucher	Nichtraucher	9,07	0,77	68	0,50
	Raucher	9,73	1,13	30	
Allergie	allergisch	10,22	1,04	40	0,22
	nicht-allergisch	8,62	0,79	58	
Allergie saisonal/perennial	perennial	10,07	1,20	27	0,94
	saisonal	10,54	2,08	13	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	15,20	3,44	5	0,062
	nicht ASS-sensitiv	8,96	0,63	93	
Asthma	asthmatisch	12,15	1,28	13	0,024
	nicht-asthmatisch	8,84	0,69	85	
Polyposis nasi	keine Polypen	5,83	0,60	46	<0,0001
	Polyposis nasi	12,33	0,88	52	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	8,40	0,69	63	0,14
	Rezidiv-OP	10,86	1,23	35	
Septumdeviation	Septumdeviation	8,23	0,70	64	0,041
	keine Septumdeviation	11,24	1,22	34	
topische Steroide	topische Steroide	12,93	1,26	27	0,0003
	keine top. Steroide	7,63	0,68	68	
systemische Steroide	systemische Steroide	13,04	1,37	26	0,0009
	keine sys. Steroide	7,87	0,65	71	
Antiallergische Therapie	antiallergische Therapie	11,55	1,53	22	0,26
	keine antiallergische Therapie	8,61	1,31	18	

Tabelle 35: Einfluss verschiedener Parameter auf den präoperativen CT-Score nach Lund und Mackay (2, 54) (MWU-Test, ¹ ANOVA).

Postoperativ wurde bei 26 Patienten eine erneute CT-Untersuchung durchgeführt. Eine statistische Analyse wurde aufgrund dieser geringen Anzahl nicht durchgeführt.

4.1.2.3.2 Endoskopische Untersuchung

Die endoskopischen Untersuchungen der Nase und der Nebenhöhlen, die zu allen Untersuchungszeitpunkten durchgeführt wurden, schlossen die Beurteilung der Weite der Zugänge zu den Nebenhöhlen, das Vorhandensein und die Lokalisation von Synechien sowie die Ausdehnung von (Rezidiv-) Polypen, soweit diese vorhanden waren ein.

Keinerlei signifikante Auswirkungen auf die endoskopischen Befunde hatten Geschlecht, Rauchen, Septumdeviation und Operationen am Septum.

4.1.2.3.2.1 Weite der Nebenhöhlenzugänge

Bei insgesamt 56 (55,4%) der Patienten zeigten sich auch bei der letzten Untersuchung alle Zugänge weit, während bei 45 Patienten (44,6%) mindestens einer der Zugänge, die bei der Operation geschaffen wurden, verschlossen (Abbildung 27).

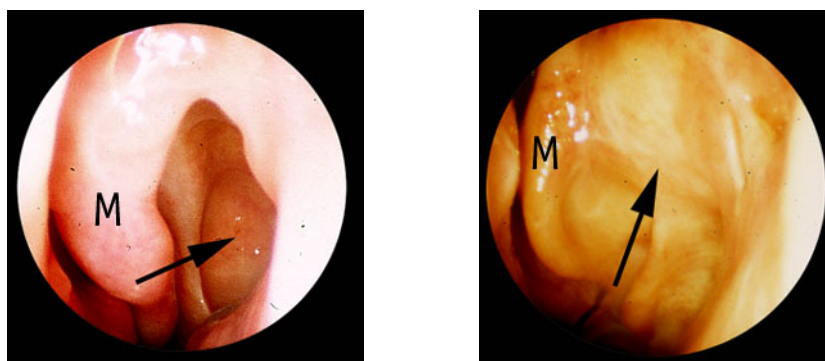


Abbildung 27: Endoskopische Fotos der linken Nasenhöhle 12 Monate postoperativ: Linkes Bild: weit offener Zugang zur Kieferhöhle (→) und in das Siebbein. Rechtes Bild: Zugänge zu den Nebenhöhlen komplett vernarbt (→). M: Mittlere Nasenmuschel.

Die statistische Analyse zeigte signifikant häufiger verschlossene Zugänge bei Patienten mit Nasenpolypen. Auch der Umfang der Operation hatte einen signifikanten Effekt. In den Fällen, in denen die endoskopische Untersuchung Rezidivpolypen oder Synechien gezeigt hatte, lagen ebenfalls signifikant häufiger verschlossene Zugänge vor. Tabelle 36 zeigt, dass sich für alle weiteren Parameter keine statistisch signifikanten Effekte ergaben.

	Zugänge zu den Nebenhöhlen	Offen	Verschlossen	p=
Allergie	allergisch	24 (57,1%)	18 (42,9%)	0,77
	nicht-allergisch	32 (54,2%)	27 (45,8%)	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	3 (60%)	2 (40%)	0,83
	nicht ASS-sensitiv	53 (55,2%)	43 (44,8%)	
Asthma	asthmatisch	5 (33,3%)	10 (66,7%)	0,062
	nicht-asthmatisch	51 (59,3%)	35 (40,7%)	
Polyposis nasi	keine Polypen	36 (75%)	12 (25%)	0,0002
	Polyposis nasi	20 (37,7%)	33 (62,3%)	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	40 (61,5%)	25 (38,5%)	0,098
	Rezidiv-OP	16 (44,4%)	20 (55,6%)	
Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	5 (100%)	0 (0%)	0,0011
	Infundibulotomie	25 (73,5%)	9 (26,5%)	
	Ethmoidektomie	16 (53,3%)	14 (46,7%)	
	Pansinus OP	10 (31,2%)	22 (68,8%)	
Topische Steroide	keine topischen Steroide	39 (67,2%)	19 (32,8%)	0,0056
	topische Steroide	17 (39,5%)	26 (60,5%)	
Antiallergische Therapie	antiallergische Therapie	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,79
	keine antiallergische Therapie	14 (58,3%)	10 (41,7%)	
Rezidivpolyposis	keine Rezidivpolypen	14 (63,6%)	8 (36,4%)	0,0008
	Rezidivpolypen	6 (18,8%)	26 (81,2%)	
Synechien	keine Synechie	38 (71,7%)	15 (28,3%)	0,0006
	Synechie	18 (37,5%)	30 (62,5%)	

Tabelle 36: Einfluss verschiedener Parameter auf die Weite der Zugänge zu den Nebenhöhlen bei der endoskopischen Untersuchung am letzten postoperativen Termin (12 Monate, χ^2 -Test).

Patienten, deren Nebenhöhlenzugänge verschlossen waren, hatten signifikant höhere Scores für die Nasenatmungsbehinderung ($1,10 \pm 0,21$ vs. $0,42 \pm 0,13$, $p=0,0056$, MWU-Test), für Cephalgien ($2,00 \pm 0,47$ vs. $0,38 \pm 0,16$, $p=0,0015$), für das Riechvermögen ($1,41 \pm 0,26$ vs. $0,61 \pm 0,15$, $p=0,0303$) und Niesen $1,00 \pm 0,12$ vs. $0,52 \pm 0,10$, $p=0,0032$).

4.1.2.3.2.2 Synechien

Bei 52,5% (53 von 101) der Patienten wurde bei der endoskopischen Untersuchung eine Synechie festgestellt (Abbildung 28). In 87,5% handelte es sich um Synechien zwischen mittlerer Muschel und lateraler Nasenwand, die übrigen Synechien (12,5%) waren zwischen mittlerer Muschel und Nasenseptum lokalisiert.

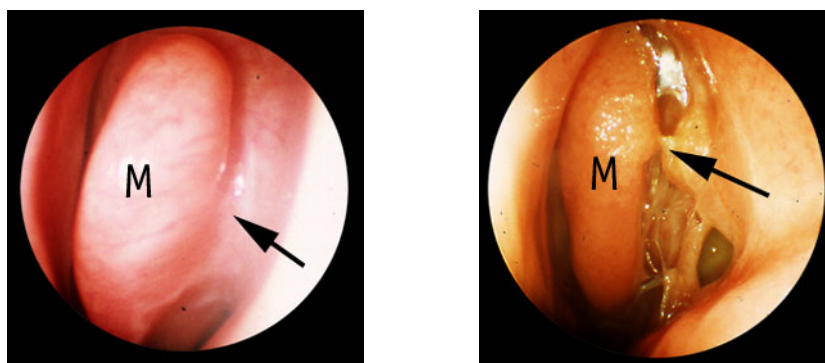


Abbildung 28: Endoskopische Fotos der linken Nasenhöhle 12 Monate postoperativ: Linkes Bild: Synechie zwischen mittlerer Muschel und lateraler Nasenwand (→), die die Zugänge zu Kieferhöhle und Siebbein komplett verschließt. Rechtes Bild: Kleine Synechien zwischen mittlerer Muschel und lateraler Nasenwand (→), die zu keinem Verschluss der Zugänge führen. M: Mittlere Nasenmuschel.

Bei Asthmatikern fanden sich signifikant häufiger Synechien. Weder das Ausmaß der Nebenhöhlenoperation noch das Vorliegen von Nasenpolypen hatten einen statistisch signifikanten Einfluss. Alle weiteren Auswertungen sind in Tabelle 37 dargestellt.

	Auftreten von Synechien	Keine Synechie	Synechie	p=
Allergie	allergisch	21 (50%)	21 (50%)	0,67
	nicht-allergisch	32 (54,2%)	27 (45,8%)	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	4 (80%)	1 (20%)	0,21
	nicht ASS-sensitiv	49 (51,0%)	47 (49,0%)	
Asthma	asthmatisch	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,030
	nicht-asthmatisch	49 (57,0%)	37 (43%)	
Polyposis nasi	keine Polypen	30 (62,5%)	18 (37,5%)	0,055
	Polyposis nasi	23 (43,4%)	30 (56,6%)	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	34 (52,3%)	31 (47,7%)	0,96
	Rezidiv-OP	19 (52,8%)	17 (47,2%)	
Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	4 (80%)	1 (20%)	0,21
	Infundibulotomie	21 (61,8%)	13 (38,2%)	
	Ethmoidektomie	15 (50%)	15 (50%)	
	Pansinus OP	13 (40,6%)	19 (59,4%)	
Topische Steroide	keine topischen Steroide	33 (56,9%)	25 (43,1%)	0,30
	topische Steroide	20 (46,5%)	23 (53,5%)	
Antiallergische Therapie	antiallergische Therapie	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,16
	keine antiallergische Therapie	15 (62,5%)	9 (37,5%)	
Rezidivpolyposis	keine Rezidivpolypen	10 (45,5%)	12 (54,5%)	0,72
	Rezidivpolypen	13 (40,6%)	19 (59,4%)	

Tabelle 37: Einfluss verschiedener Parameter auf das Auftreten von Synechien, die bei der endoskopischen Untersuchung am letzten postoperativen Termin festgestellt wurden (12 Monate, χ^2 -Test).

Die postoperativen Symptomscores für Cephalgien (12 Monate) waren bei Patienten mit einer Synechie signifikant höher als bei Patienten ohne Synechien ($1,12 \pm 0,21$ vs. $1,95 \pm 0,29$, $p=0,039$, MWU-Test). Für alle anderen Einzelsymptomscores ergaben sich keine signifikanten Differenzen.

4.1.2.3.2.3 Rezidivpolypen

Die endoskopischen Untersuchungen zeigten, dass 31 von 53 Patienten (58,5%) mit einer Polyposis nasi innerhalb des Beobachtungszeitraumes wieder Nasenpolypen entwickelten (Abbildung 29). Hierin nicht eingeschlossen sind die typischen Granulationspolypen, die sich häufig in den ersten Wochen postoperativ entwickeln.

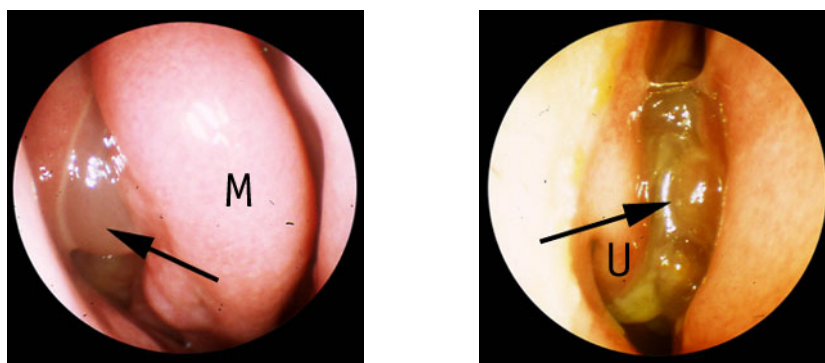


Abbildung 29: Endoskopische Fotos der rechten Nasenhöhle 12 Monate postoperativ: Linkes Bild: Glasiger Polyp im mittleren Nasengang (→). Rechtes Bild: Ausgeprägte Rezidivpolyposis, die zu einer partiellen Verlegung der Nasenhaupthöhle führt (→). M: Mittlere Nasenmuschel, U: Untere Nasenmuschel.

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich, dass Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt worden war, signifikant häufiger Rezidivpolypen entwickelten. Für die weiteren untersuchten möglichen Risikofaktoren ergaben sich keine signifikanten Differenzen (Tabelle 38).

	Rezidivpolyposis	Keine Polypen	Rezidivpolypen	p=
Allergie	allergisch	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0,23
	nicht-allergisch	15 (48,4%)	16 (51,6%)	
ASS Sensitivität	ASS-sensitiv	1 (25%)	3 (75%)	0,49
	nicht ASS-sensitiv	21 (42,9%)	28 (57,1%)	
Asthma	asthmatisch	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0,77
	nicht-asthmatisch	17 (40,5%)	25 (59,5%)	
Rezidiv-Operation	Erst-OP	17 (54,8%)	14 (45,2%)	0,019
	Rezidiv-OP	5 (22,7%)	17 (77,3%)	
Operation	Supraturb. Kieferhöhlenfensterung	0	0	0,038
	Infundibulotomie	7 (70%)	3 (30%)	
	Ethmoidektomie	8 (50%)	8 (50%)	
	Pansinus OP	7 (25,9%)	20 (74,1%)	
Topische Steroide	keine topischen Steroide	10 (45,5%)	12 (54,5%)	0,62
	topische Steroide	12 (38,7%)	19 (61,3%)	
Antiallergische Therapie	antiallergische Therapie	2 (25%)	6 (75%)	0,80
	keine antiallergische Therapie	2 (20%)	8 (80%)	

Tabelle 38: Einfluss verschiedener Parameter auf das Auftreten von Rezidivpolypen bei der endoskopischen Untersuchung am letzten postoperativen Termin (12 Monate, χ^2 -Test).

Patienten, bei denen eine Rezidivpolyposis auftrat hatten signifikant erhöhte Scores der Einzelsymptome für Cephalgien ($2,38 \pm 0,35$ vs. $1,06 \pm 0,35$, $p=0,017$, MWU-Test), Einschränkung des Reichvermögens ($1,85 \pm 0,35$ vs. $0,47 \pm 0,23$, $p=0,0087$, MWU-Test), retronasale Sekretion ($1,62 \pm 0,16$ vs. $0,71 \pm 0,24$, $p=0,0029$, MWU-Test) und Husten ($0,85 \pm 0,16$ vs. $0,35 \pm 0,15$, $p=0,047$, MWU-Test).

Die Größe bzw. die Ausdehnung von Polypen zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde systematisch erfasst und in einen Score umgerechnet (3.2.3.3, Werte von 0 bis 8). Der zeitliche Verlauf dieser Scores zeigt einen steilen Abfall unmittelbar postoperativ, dem ein langsamer Anstieg in den nächsten Monaten folgt (Abbildung 30). Der Polypenscore lag zu allen postoperativen Zeitpunkten signifikant niedriger als vor der Operation. Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt worden war hatten signifikant höhere Polypenscores als Patienten, die erstmalig operiert wurden ($1,70 \pm 0,26$ vs. $0,74 \pm 0,21$, $p=0,0062$, Mann-Whitney U-Test). Für keinen der weiteren untersuchten Parameter zeigten sich statistische Differenzen zwischen den Gruppen.

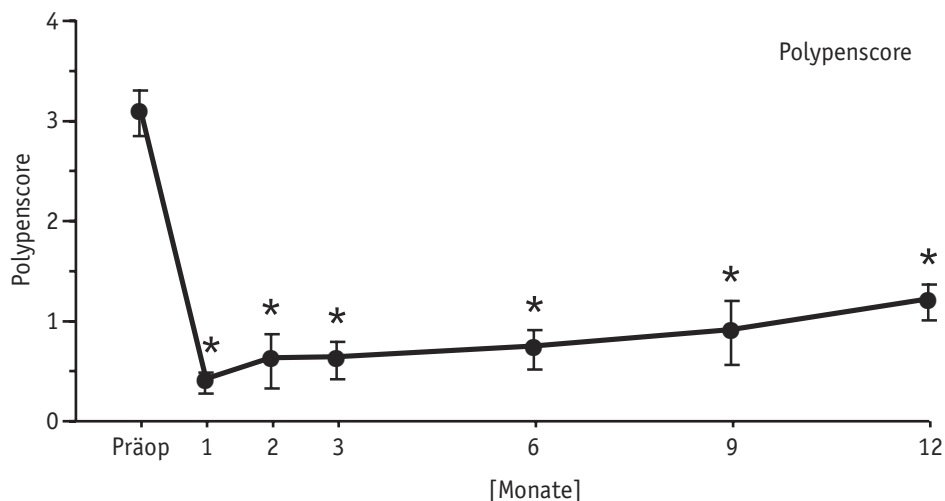


Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf der Scores für die Polypenausdehnung (0-8 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP bei Patienten mit Polyposis nasi ($n=53$, Mittelwert $\pm$ SEM, * = $p<0,01$, Vergleich zu präoperativen Werten, Wilcoxon-Test).

Während sich präoperativ keine signifikanten Korrelationen zwischen den Polypenscores und den Symptomscores fanden, zeigten sich 12 Monate postoperativ signifikante Korrelationen zwischen dem Polypenscore und dem Summen-Symptomscore ($R=0,50$, $p=0,0003$), dem Score für die globale Einschätzung der Nebenhöhlenbeschwerden ($R=0,40$, $p=0,0051$) und dem Quality-of-Life-Score (RSBI) ($R=0,32$, $p=0,036$).

4.1.2.3.3 Riechtest

Ein Riechtest zur orientierenden Überprüfung des Riechvermögens (siehe 3.2.3.3) wurde präoperativ, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ durchgeführt. Vor der Operation wiesen 43 von 100 Patienten ein normales Riechvermögen (Normosmie), 51 eine Hyposmie und 6 eine Anosmie auf. Bei 54,5% der Patienten, die vor der Operation pathologische Ergebnisse zeigten, besserten sich die Ergebnisse, bei 40,0% ergab sich keine Änderung und bei 5,5% eine Verschlechterung. Postoperativ trat bei 3 Patienten eine Anosmie auf. Alle diese Patienten litten präoperativ unter einer Hyposmie, waren bereits mehrfach zuvor operiert worden und hatten Nasenpolypen. Die Analyse des zeitlichen Verlaufs der Scores für den Riechtest zeigt einen deutlichen Abfall der Werte - entsprechend einer Verbesserung des Riechvermögens - bis 6 Monate postoperativ. 9 und 12 Monate postoperativ steigen die Scores wieder ein; sie bleiben allerdings zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu präoperativ signifikant verbessert (Abbildung 31). Die Ergebnisse der Riechtests korrelierten zu allen Zeitpunkten signifikant mit den Symptomscores für die Minderung des Riechvermögens ($p < 0,002$, Spearman-Rang-Test).

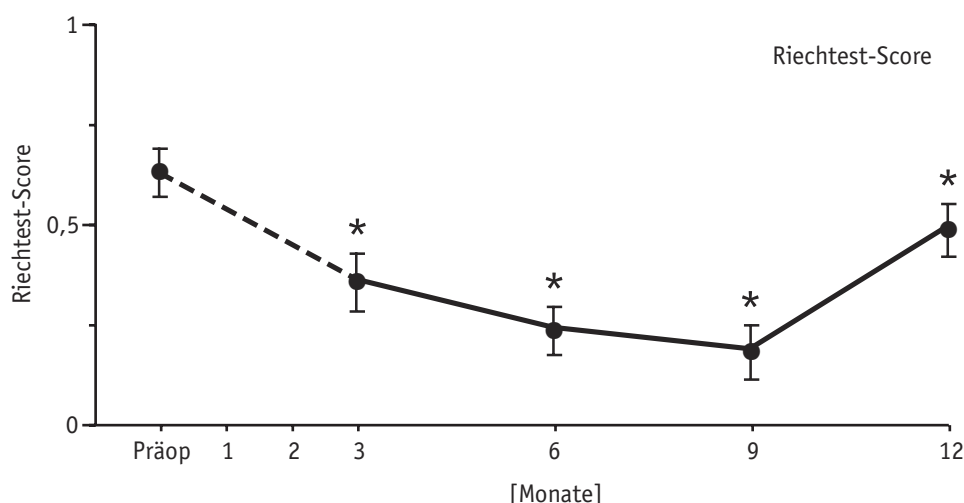


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der Scores für den Riechtest (0-2 Punkte) in den Monaten nach endonasaler NNH-OP (n=100, Mittelwert±SEM, * = $p < 0,05$, Vergleich zu präoperativen Werten, Wilcoxon-Test).

Patienten mit Nasenpolypen hatten präoperativ, 3 Monate und 12 Monate postoperativ signifikant höhere Scores für die Riechtest als Patienten ohne Polypen (Präoperativ: $0,9 \pm 0,08$ vs. $0,33 \pm 0,07$, $p < 0,0001$; 3 Monate: $0,55 \pm 0,11$ vs. $0,2 \pm 0,08$, $p = 0,016$; 12 Monate: $0,68 \pm 0,1$ vs. $0,29 \pm 0,07$, $p = 0,004$; Mann-Whitney U-Test). Auch Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt worden war, hatten signifikant schlechtere Scores als Patienten, die erstmalig operiert wurden (Präoperativ: $0,8 \pm 0,1$ vs. $0,54 \pm 0,07$, $p = 0,032$; 6 Monate: $0,4 \pm 0,11$ vs. $0,13 \pm 0,06$, $p = 0,027$; 12 Monate: $0,7 \pm 0,12$ vs. $0,35 \pm 0,07$, $p = 0,016$; Mann-Whitney U-Test). Signifikant erhöhte Scores fanden sich zudem bei Patienten, deren endoskopische Untersuchung verschlossene Zugänge zu den Nebenhöhlen gezeigt hatte (12 Monate postoperativ: $0,69 \pm 0,1$ vs. $0,32 \pm 0,08$, $p = 0,004$; Mann-Whitney U-Test). Für alle anderen untersuchten Parameter, unter anderem Allergie, Asthma, Art der Operation, ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen für die Scores der Riechtests.

4.1.2.3.4 Rhinomanometrie

Um die Quantität der Nasenatmung zu messen, wurde präoperativ, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ eine Rhinomanometrie durchgeführt. Zu allen postoperativen Zeitpunkten lagen die Werte für die Summe aus dem nasalen Flow beider Seiten signifikant höher als vor der Operation (Abbildung 32), das heißt, die Nasenluftpassage hatte sich wesentlich gebessert. Nur für den präoperativen Zeitpunkt ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Rhinomanometrie und den Symptomscores für die Nasenatmungsbehinderung (Präoperativ: $R=0,37$, $p=0,001$; alle weiteren Zeitpunkte: $R<0,19$, $p>0,14$; Spearman-Rang-Test).

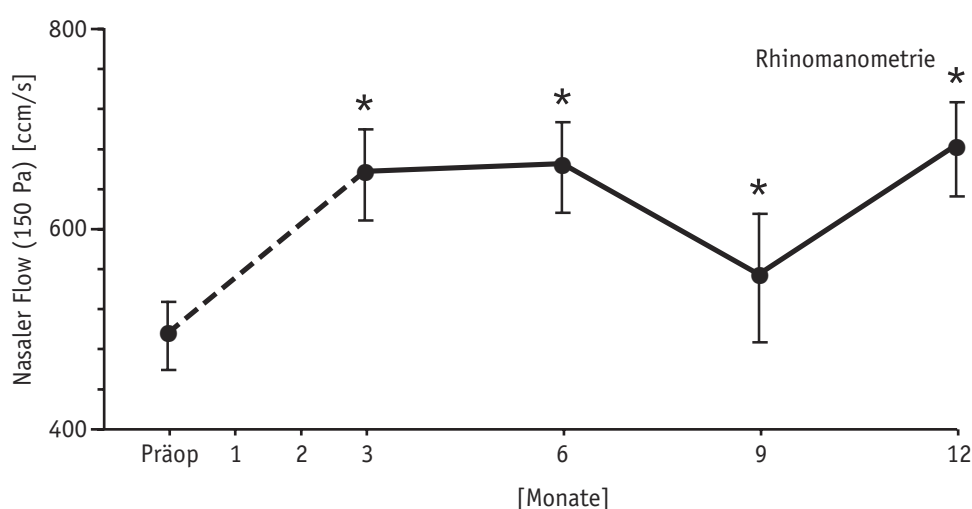


Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf des nasalen Flows in den Monaten nach endonasaler NNH-OP. Anteriore aktive Rhinomanometrie (höhere Werte entsprechen einer besseren Nasenatmung; $n=100$, Mittelwert $\pm$ SEM, * = $p<0,05$, Vergleich zu präoperativen Werten, Wilcoxon-Test).

Patienten, die bereits zuvor an den Nebenhöhlen operiert worden waren, hatten präoperativ einen signifikant höheren nasalen Flow als nicht voroperierte Patienten ($641,56\pm 67,73$ vs. $411,57\pm 32,17$, $p=0,002$; Mann-Whitney U-Test). Zu allen anderen Zeitpunkten ergab sich keine signifikante Differenz mehr. Bei Patienten, bei denen endoskopisch verschlossene Zugänge gefunden wurden lag der nasale Flow 9 Monate postoperativ signifikant niedriger als bei Patienten, deren Zugänge weit waren ($361,38\pm 70,57$ vs. $667,77\pm 79,87$, $p=0,017$; Mann-Whitney U-Test). Für alle weiteren Parameter fanden sich keine statistischen Effekte in Bezug auf den nasalen Flow.

4.2 Experimentelle Studien

4.2.1 Mechanismen der allergischen Rhinitis

4.2.1.1 Pathophysiologie der Nase nach unilateraler Allergenprovokation

In dieser Studie wurden physiologische Veränderungen und die Freisetzung von Histamin und verschiedenen Zytokinen in das Nasensekret nach unilateraler nasaler Allergenprovokation mit der Disc-Methode in der Früh- und Spätphase untersucht.

Die Allergenprovokation führte zu einem signifikanten Anstieg der Symptomscores im Vergleich zur Kontrollprovokation. Die höchsten Werte waren in der Frühphase, 5 Minuten nach der Provokation messbar und fielen in den weiteren Stunden langsam ab (Abbildung 33).

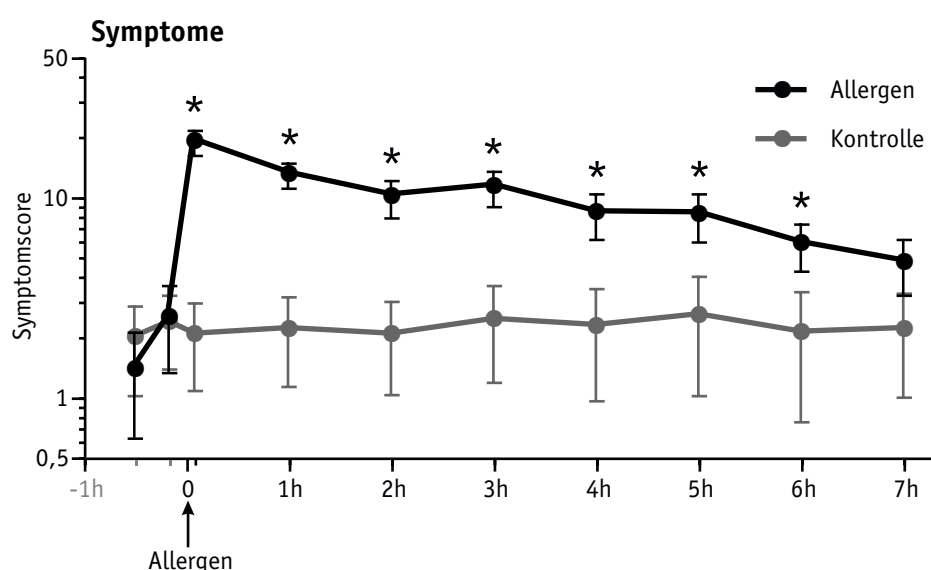


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf der Symptomscores nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Nur in den Minuten nach der Allergenprovokation - der Frühphase - stieg die Anzahl des Niesens signifikant an (Allergen: $6,9 \pm 1,5$, Kontrolle: 0 ± 0 , p=0,0051). In den folgenden Stunden kam es nur bei einzelnen Probanden zu Niesattacken, die statistische Auswertung ergab hier keine signifikanten Differenzen zur Kontrollprovokation.

Die Sekretionsgewichte erreichten in der Frühphase ihren Gipfel, blieben aber bis 7 Stunden nach der Provokation signifikant erhöht (Abbildung 34).

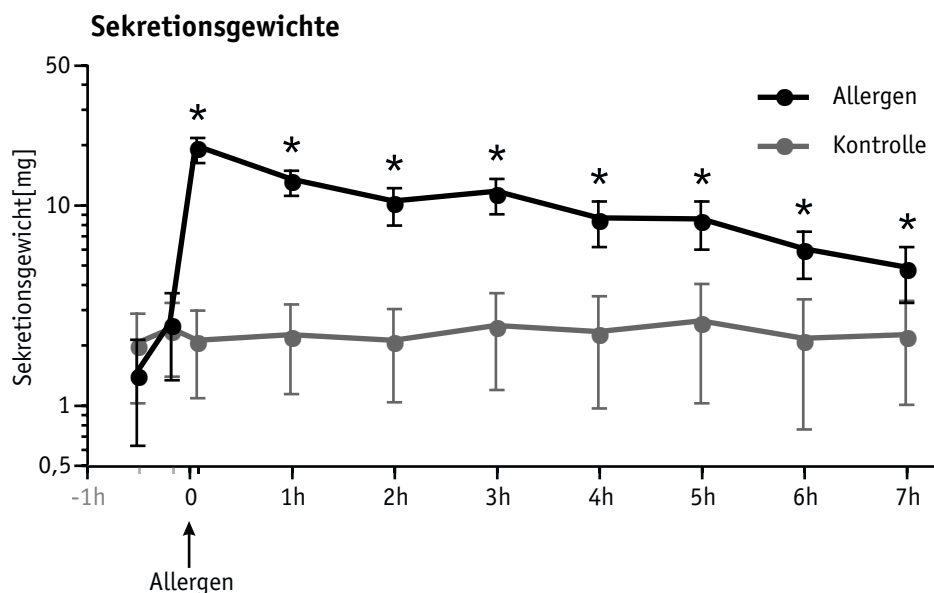


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der ipsilateralen Sekretgewichte nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Der nasale Flow fiel unmittelbar nach der Allergenprovokation signifikant ab und blieb bis 2 Stunden später signifikant erniedrigt (Abbildung 35).

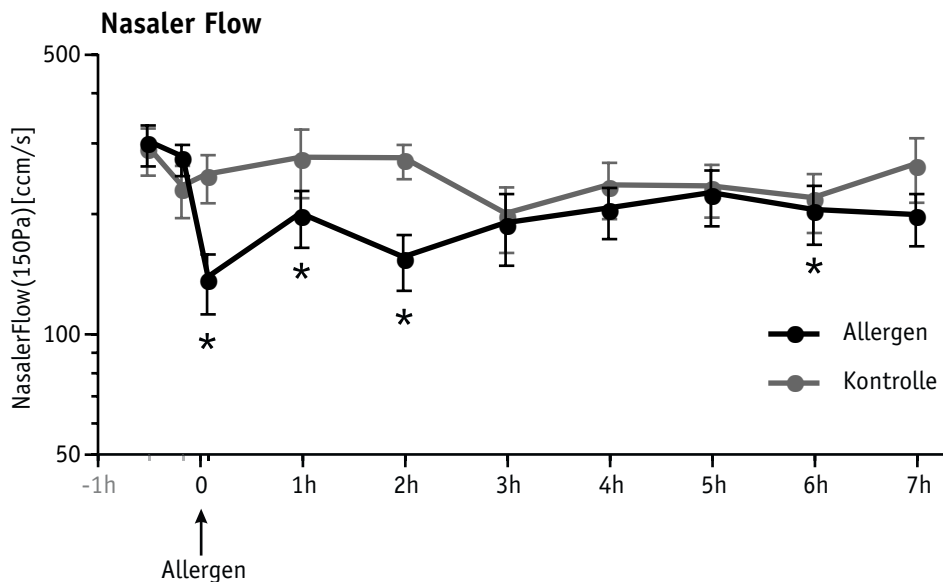


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf des ipsilateralen nasalen Flows (Rhinomanometrisch bestimmt) nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Die Histaminfreisetzung zeigte einen zweigipfligen Verlauf mit einem signifikanten Anstieg in der Sofortphase (5 Minuten nach der Provokation) und einem zweiten Gipfel in der Spätphase nach 5 Stunden (Abbildung 36).

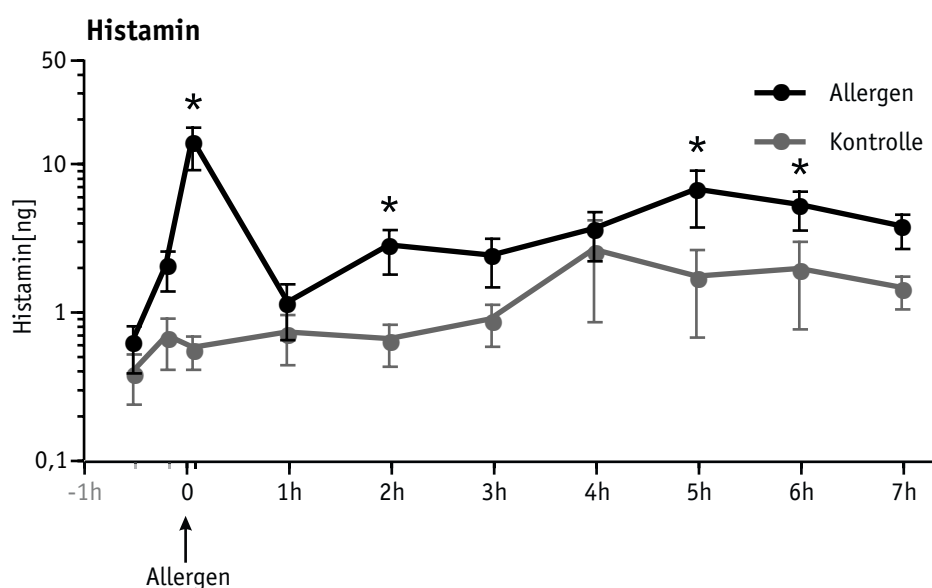


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf von Histamin im ipsilateralen Nasensekret nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Das proinflammatorische Zytokin IL-1 β nahm in der Frühphase nicht zu. Ab der 2. Stunde nach der Provokation erhöhten sich die Werte kontinuierlich und erreichten ihren Gipfel nach 5 Stunden. Der natürliche Antagonist dieses Zytokins, IL-1Ra wurde in 1000fach höherer Menge als IL-1 β gemessen. Es zeigte einen schwankenden zeitlichen Verlauf mit signifikant erhöhten Werten nach 5 Minuten, 2 h und 3 h (Abbildung 37).

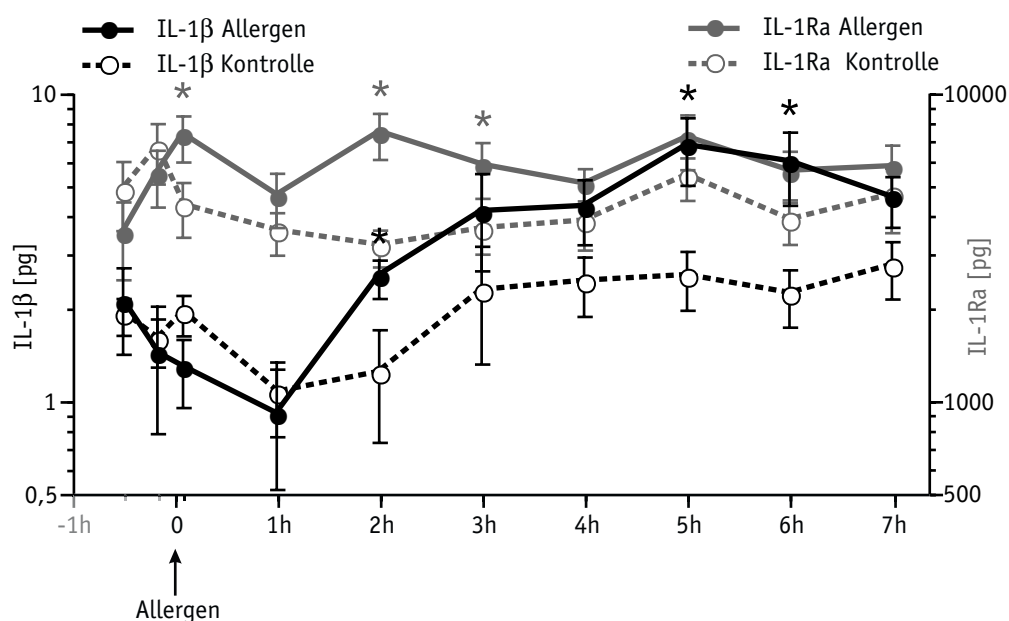


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf von IL-1 β (schwarz, linke Ordinate) und IL-1Ra (grau, rechte Ordinate) im ipsilateralen Nasensekret nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Das Chemokin IL-8 wies nach Allergenprovokation einen zweigipfligen Verlauf mit signifikant erhöhten Werten in Früh- und Spätphase der allergischen Reaktion auf (Abbildung 38).

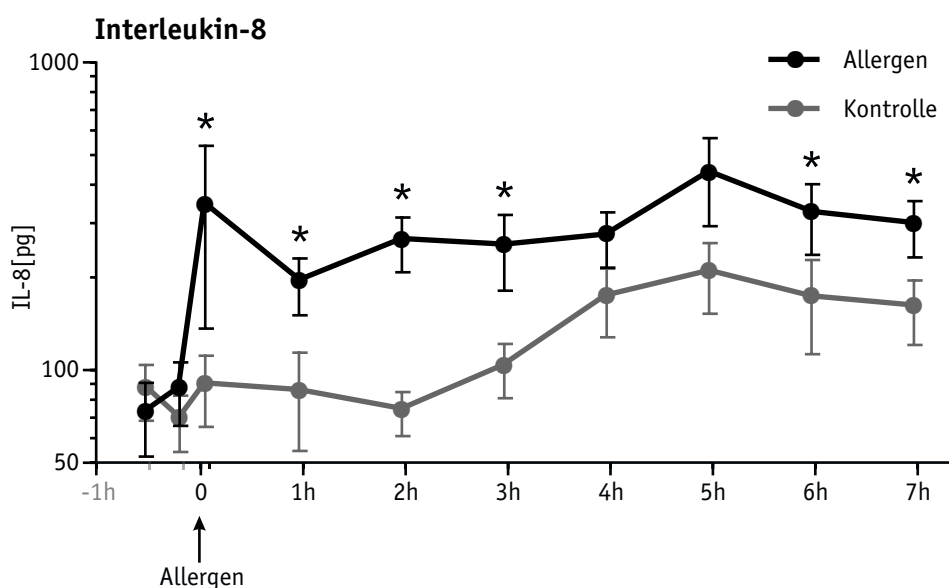


Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf von IL-8 im ipsilateralen Nasensekret nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Das Th2-Zytokin IL-4 wurde ab der 4. Stunde nach der Allergenprovokation signifikant erhöht im Nasensekret gemessen. Die höchsten Werte waren nach 5 h nachweisbar. Auch nach 7 h lagen die Werte noch signifikant höher als nach der Kontrollprovokation (Abbildung 39).

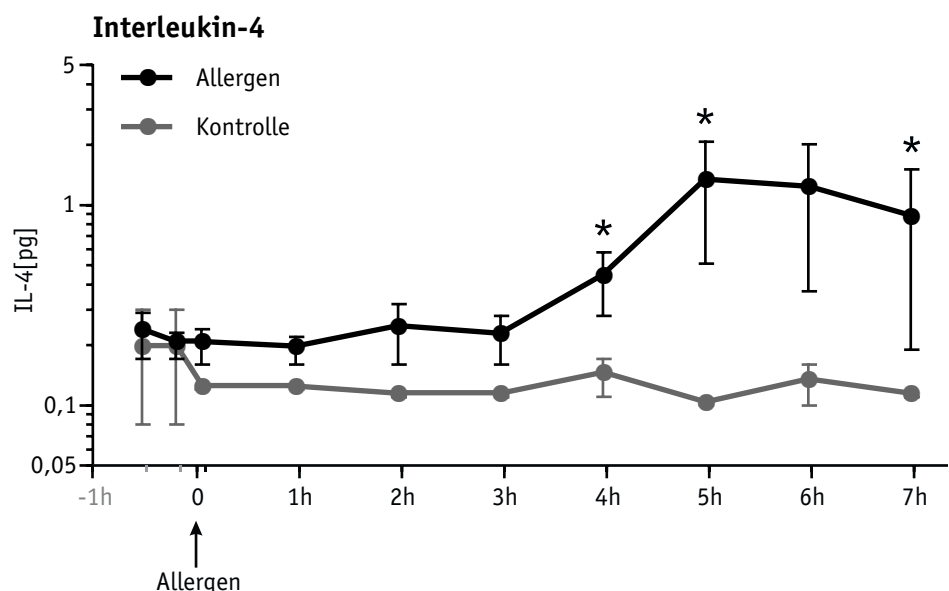


Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf von IL-4 im ipsilateralen Nasensekret nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation).

Die Provokation von 3 nicht-allergischen Probanden mit Allergen ergab für keinen der untersuchten Parameter statistisch signifikante Änderungen.

4.2.1.2 Reflektorische Mechanismen bei allergischer Rhinitis

Als Modell für einen Zusammenhang zwischen der allergischen Entzündung der Schleimhaut der Nasenhaupthöhle und den Erkrankungen der Nasennebenhöhlen sowie zur Untersuchung der Rolle neurogener Mechanismen bei der Regulation der allergischen Entzündung insgesamt, wurden die Effekte einer einseitigen nasalen Allergenprovokation auch auf der nicht provozierten Gegenseite untersucht.

Die unilaterale Allergenprovokation mit der Disc-Methode führte sowohl in der Frühphase, in den Minuten nach dem Allergenkontakt, als auch in den folgenden Stunden (Abbildung 40) zu einer signifikanten Zunahme der Sekretionsgewichte auf der kontralateralen Seite, die keinen Allergenkontakt hatte.

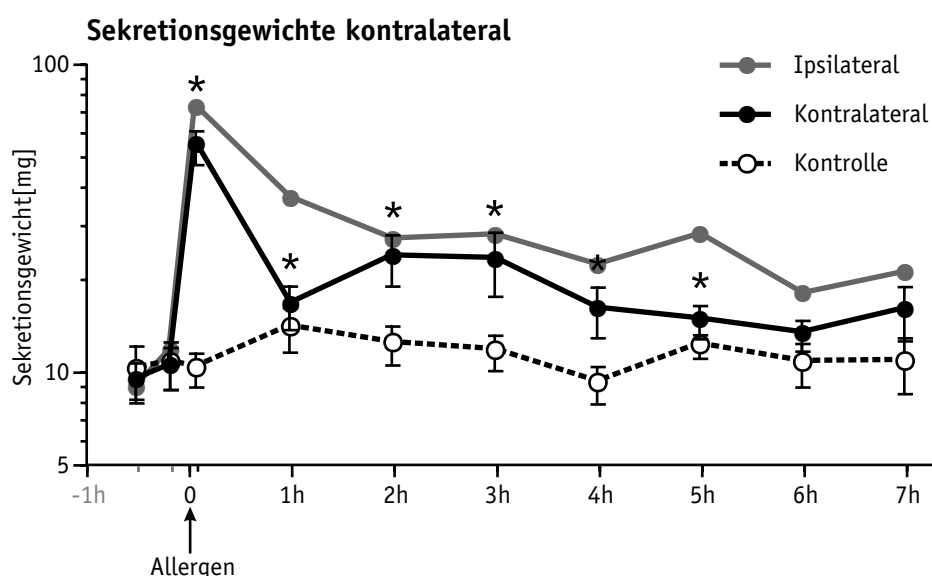


Abbildung 40: Zeitlicher Verlauf der ipsi- und kontralateralen Sekretgewichte in der Spätphase nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, ipsilateral nur Mittelwerte, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation für kontralaterale Werte).

Der nasale Flow sank zwar nach unilateraler Allergenprovokation auch auf der kontralateralen Seite, allerdings fanden sich hier keine statistisch signifikanten Differenzen im Vergleich zur Kontrollprovokation.

Histamin und das proinflammatorische Zytokin IL-1 β wurden auch auf der unprovzierten kontralateralen Seite signifikant erhöht freigesetzt. Der zeitliche Verlauf entsprach dabei jeweils der ipsilateralen Seite, allerdings lagen alle Werte niedriger als auf der provozierten Seite (Abbildung 41 - 42).

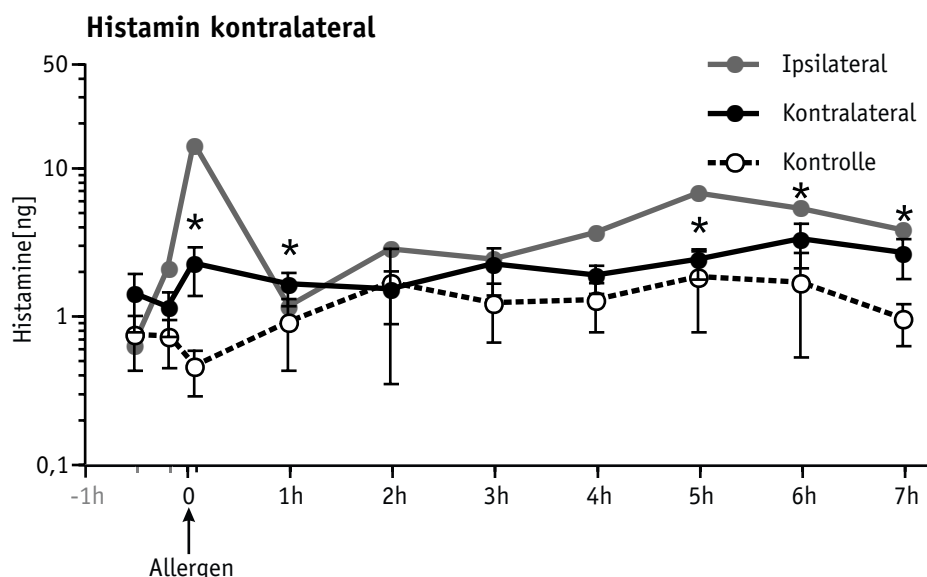


Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf von Histamin im ipsi- und kontralateralen Nasensekret nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, ipsilateral nur Mittelwerte, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation für kontralaterale Werte).

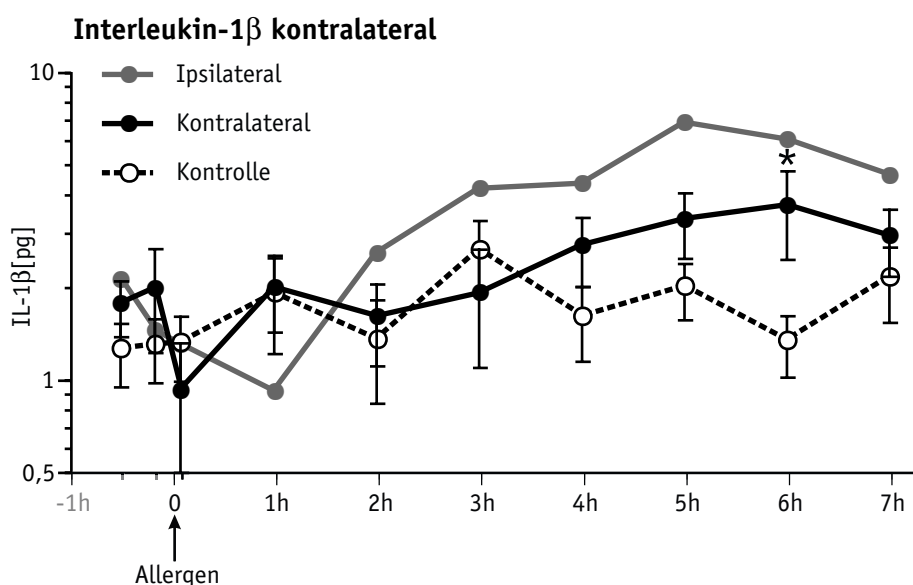


Abbildung 42: Zeitlicher Verlauf von IL-1 β im ipsi- und kontralateralen Nasensekret nach unilateraler Allergenprovokation. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Allergenprovokation. (Mittelwert $\pm$ SEM, ipsilateral nur Mittelwerte, n=12, * = p<0,05 versus Kontrollprovokation für kontralaterale Werte).

4.2.1.3 Zytokinproduktion bei allergischer Rhinitis

Mit Hilfe der ELISPOT-Methode (3.3.1.2) wurde die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut von Patienten mit einer allergischen Rhinitis in der Allergensaison untersucht. Alle untersuchten Zytokine, IL-4, IL-5, IL-8, IFN- γ und IL-12 sowie IgA und IgE waren mit dieser Methode nachweisbar.

Die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 waren in signifikant erhöhter Anzahl in der Nasenschleimhaut allergischer Patienten im Vergleich zu Kontrollen vorhanden (Zytokin-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: IL-4 $82,6 \pm 28,1$ vs. $6,5 \pm 2,7$; IL-5 $55,2 \pm 19,7$ vs. $10,1 \pm 5,1$; Abbildung 43). Zwischen der Anzahl der IL-4 und der Anzahl der IL-5-produzierenden Zellen fand sich eine gute Korrelation ($R=0,71$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test).

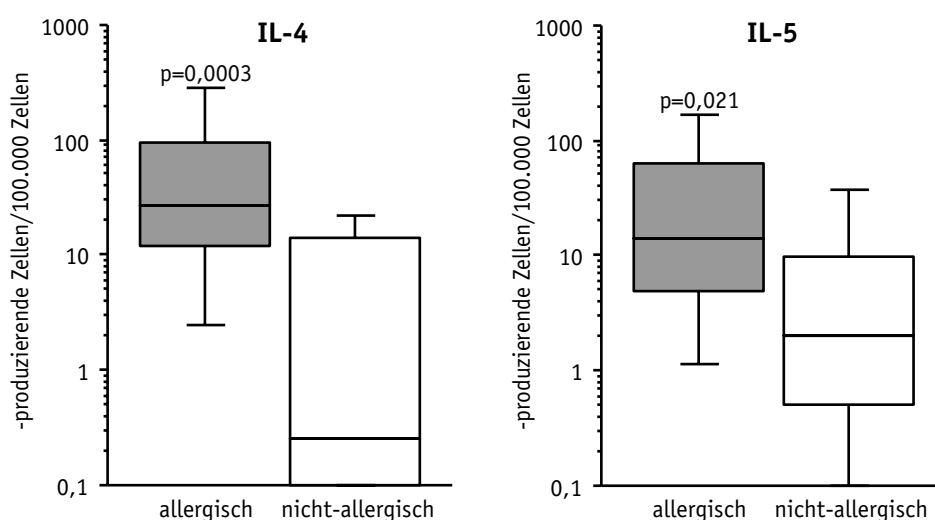


Abbildung 43: Anzahl der IL-4 und IL-5 produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut symptomatischer allergischer Patienten ($n=20$) und nicht-allergischer Patienten ($n=13$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die Anzahl der Zellen, die das Chemokin IL-8 produzierten, unterschied sich nicht signifikant zwischen Allergikern und Kontrollen (Zytokin-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: IL-8 $1744,8 \pm 234,6$ vs. $1743,8 \pm 401,5$; Abbildung 44).

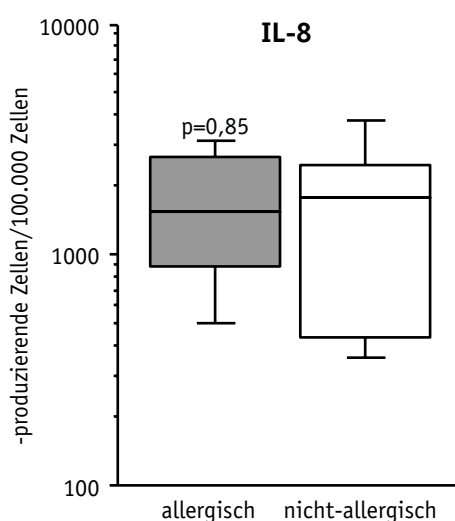


Abbildung 44: Anzahl der IL-8 produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut symptomatischer allergischer Patienten ($n=20$) und nicht-allergischer Patienten ($n=12$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Für die Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12 wurde eine signifikant höhere Anzahl Zytokin-produzierender Zellen bei Patienten mit einer allergischen Rhinitis als in der Kontrollgruppe ohne allergische Sensibilisierung gemessen (Zytokin-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: IFN- γ : Allergiker: $75,0 \pm 42,5$ Kontrollen: $8,8 \pm 4,8$; IL-12: Allergiker: $61,9 \pm 27,6$ Kontrollen: $7,5 \pm 1,8$; Abbildung 45). Die Anzahl der IFN- γ - und der IL-12-produzierenden Zellen korrelierte signifikant ($R=0,32$, $p=0,012$, Spearman-Rang-Test).

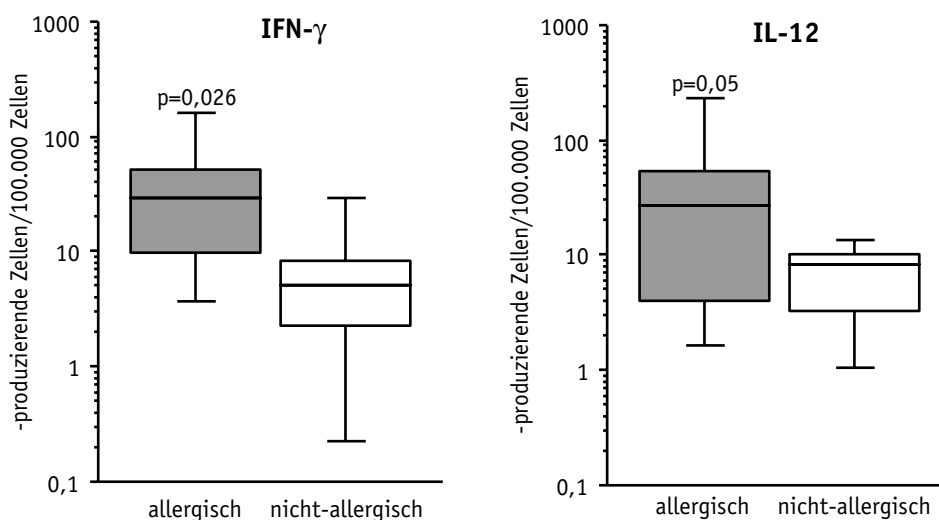


Abbildung 45: Anzahl der IFN- γ und IL-12 produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut symptomatischer allergischer Patienten ($n=20$) und nicht-allergischer Patienten ($n=13$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Das Verhältnis zwischen dem Th2-Zytokin IL-5 und dem Th1-Zytokin IFN- γ war bei allergischen Patienten signifikant erhöht (Abbildung 46). Für IL-4/IFN- γ ergaben sich bei Allergikern zwar ebenfalls erhöhte Werte, eine statistische Signifikanz wurde hier jedoch verfehlt.

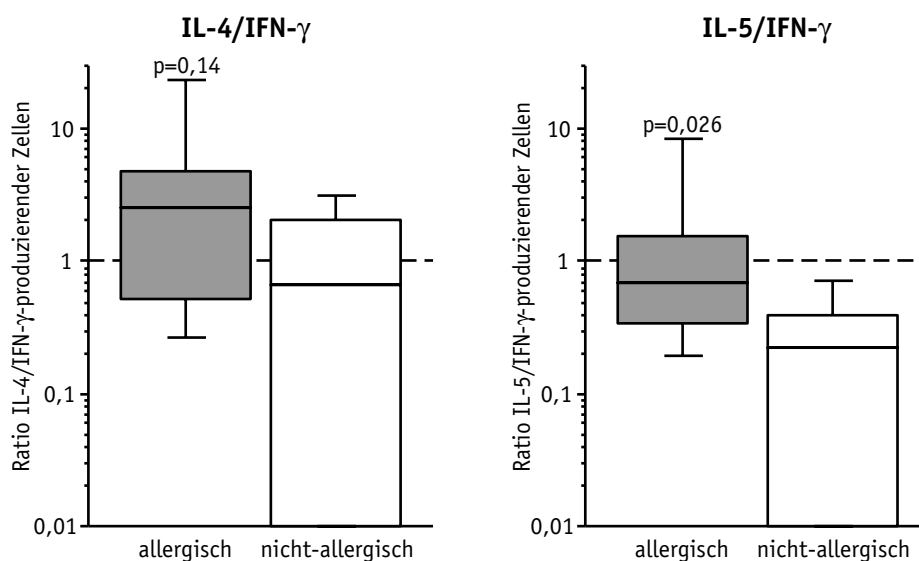


Abbildung 46: Verhältnis der IL-4 zu IFN- γ und IL-5 zu IFN- γ produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut symptomatischer allergischer Patienten ($n=14$) und nicht-allergischer Patienten ($n=5$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die Anzahl der IgA-produzierenden Zellen war bei Allergikern und Kontrollen gleich groß (IgA-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Allergiker: $7485,4 \pm 1127,0$ Kontrollen: $7020,0 \pm 1006,7$; Abbildung 47). Die Anzahl IgE-produzierender Zellen in der Nasenschleimhaut war bei den Patienten mit einer allergischen Rhinitis signifikant erhöht (IgE-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Allergiker: $886,0 \pm 183,4$ Kontrollen: $261,4 \pm 58,5$). Signifikante Korrelationen ergaben sich sowohl zwischen IgE und IL-4 ($R=0,66$, $p=0,0014$, Spearman-Rang-Test) als auch zwischen IgE und IL-5 ($R=0,51$, $p=0,0089$, Spearman-Rang-Test).

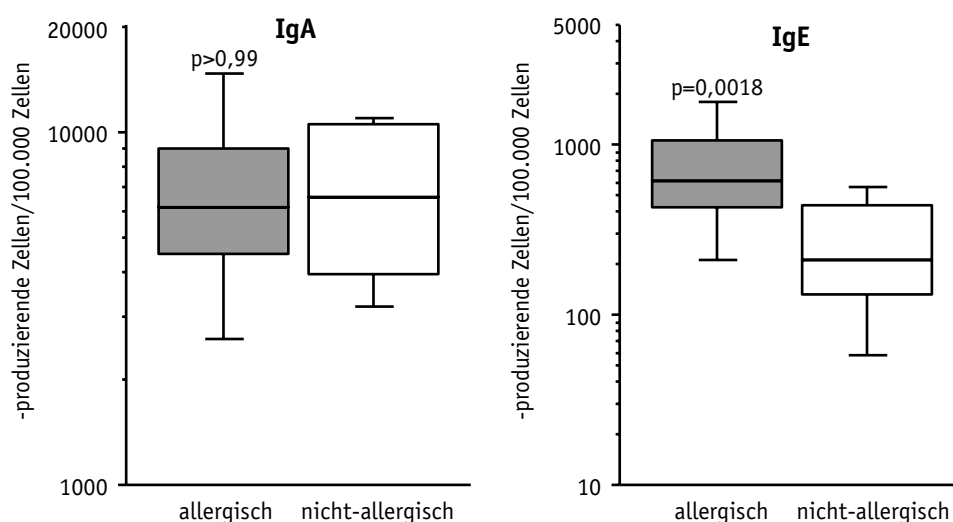


Abbildung 47: Anzahl der IgA und IgE produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut symptomatischer allergischer Patienten (n=20) und nicht-allergischer Patienten (n=13). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die zytologische Auswertung der Präparate zeigte, dass der prozentuale Anteil eosinophiler und basophiler Granulozyten in der Nasenschleimhaut allergischer Patienten im Vergleich zu den nicht-allergischen Kontrollen signifikant erhöht war (Abbildung 48). Zwischen der Anzahl Eosinophiler in der Schleimhaut und IL-4 ergab sich eine signifikante Korrelation ($R=0,68$, $p=0,049$, Spearman-Rang-Test); für IL-5 wurde die Signifikanz verfehlt ($R=0,36$, $p=0,084$, Spearman-Rang-Test). Auch für IgE ($R=0,78$, $p=0,014$, Spearman-Rang-Test) fanden sich signifikante Korrelationen zum Anteil der eosinophilen Granulozyten. Die Anzahl basophiler Granulozyten war nur mit IgE signifikant korreliert ($R=0,38$, $p=0,0023$, Spearman-Rang-Test).

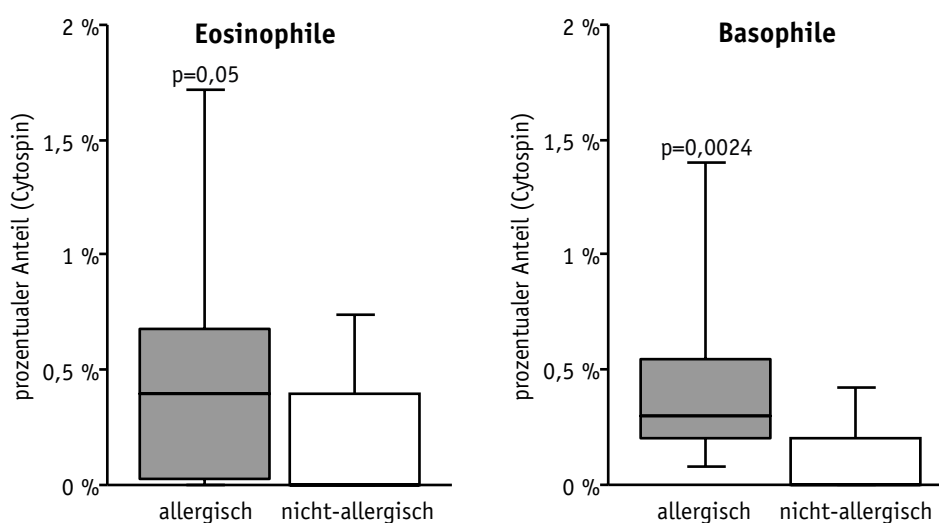


Abbildung 48: Prozentualer Anteil der eosinophilen und basophilen Granulozyten in der Nasenschleimhaut symptomatischer allergischer Patienten ($n=20$) und nicht-allergischer Patienten ($n=13$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, MWU-Test).

4.2.2 Pathophysiologie der chronischen Sinusitis

4.2.2.1 Zytokinmessungen in Homogenisaten aus Nasenpolypen

In dieser Studie wurden die Konzentrationen der Eosinophilen-aktiven Zytokine IL-5, IL-3 und GM-CSF, des Th2-Zytokins IL-4, von IL-1 β und seinem natürlichen Antagonisten IL-1Ra, von IL-6, TNF- α und IL-10, sowie der Chemokine IL-8, GRO- α und RANTES in Homogenisaten aus Nasenpolypen und aus Schleimhaut der unteren Muscheln von Patienten ohne Sinusitis als Vergleichsgruppe gemessen.

Die Konzentrationen von IL-1 β , IL-1Ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GRO- α und RANTES in den Homogenisaten sind in Abbildung 49 und 50 dargestellt.

IL-3 war in Proben aus Polypen und Nasenschleimhaut nicht nachweisbar, und GM-CSF konnte nur in einer Nasenschleimhautprobe und in drei Polypenproben in Konzentrationen nahe der Nachweisgrenze des Assays gemessen werden. IL-4 war in beiden Gruppen nicht messbar. Die Konzentrationen von IL-1 β und IL-1Ra waren bei chronischer Rhinitis (Proben aus der unteren Nasenmuschel) signifikant höher als in Polypen. Das eosinophilen-aktive Chemokin RANTES war in Polypen verglichen mit Nasenschleimhaut signifikant erhöht ($p=0,05$). Für TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, und für GRO- α fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

IL-5 wurde in 18 von 23 Polypen, aber nur in einer von 18 Proben aus der unteren Nasenmuschel von Patienten mit chronischer Rhinitis (ohne Sinusitis) nachgewiesen. Die Konzentration von IL-5 in der Polypengruppe lag bei $18,40 \pm 4,29$ pg/mg.

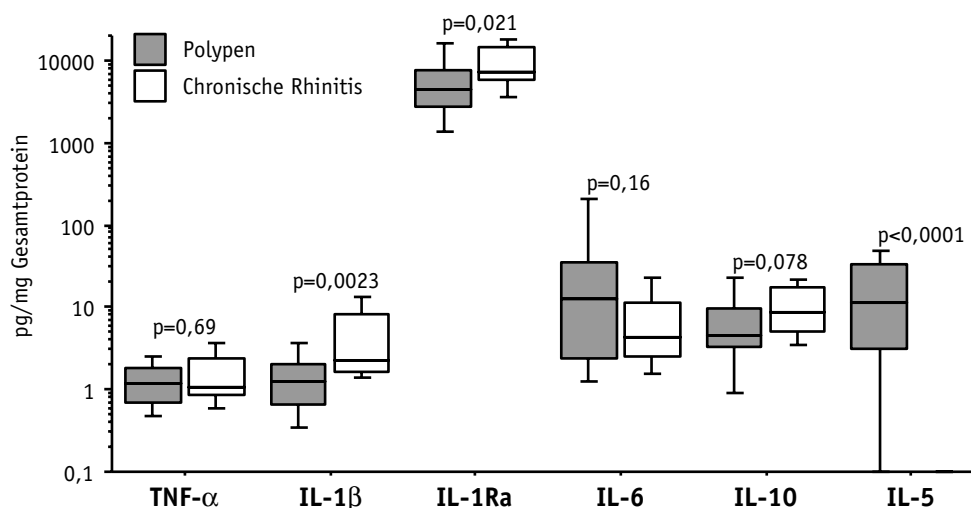


Abbildung 49: Zytokinkonzentration in Homogenisaten aus Polypen (n=23) und Nasenschleimhaut von Patienten mit chronischer Rhinitis ohne Sinusitis (n=18). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, MWU-Test).

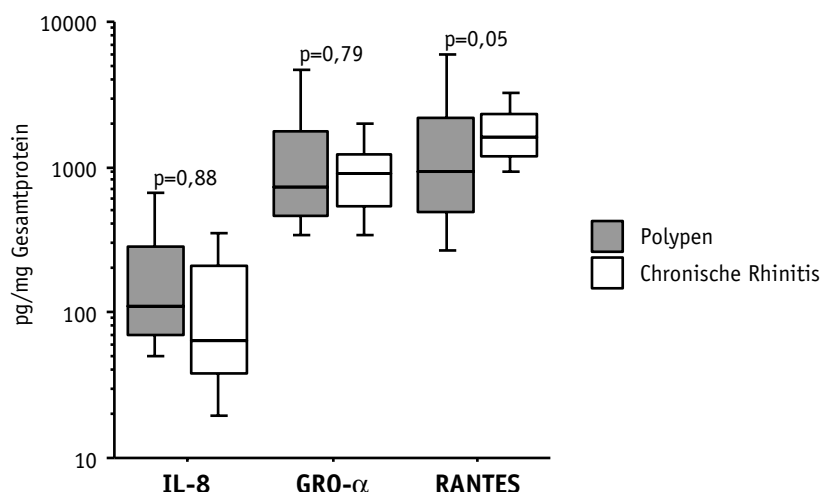


Abbildung 50: Chemokinkonzentration in Homogenisaten aus Polypen (n=23) und Nasenschleimhaut von Patienten mit chronischer Rhinitis ohne Sinusitis (n=18). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, MWU-Test).

Innerhalb der Polypengruppe zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den IL-5 Proteinkonzentration in Polypen von Patienten mit einer allergischen Sensibilisierung ($22,57 \pm 7,13$ pg/mg) und nicht-allergischen Patienten ($14,58 \pm 5,05$ pg/mg, $p=0,54$; Abbildung 51). Die IL-5 Konzentrationen von Patienten mit einer Analgetika-Intoleranz ($29,11 \pm 9,63$ pg/mg) lagen zwar höher als die der Patienten ohne eine derartige Sensitivität ($13,72 \pm 4,22$ pg/mg), diese Differenz erreichte allerdings mit $p=0,10$ kein statistisches Signifikanzniveau. Bei asthmatischen Patienten ($26,31 \pm 7,29$ pg/mg) lagen die Werte für IL-5 allerdings signifikant höher als bei nicht-asthmatischen Patienten ($13,32 \pm 5,01$ pg/mg, $p=0,037$).

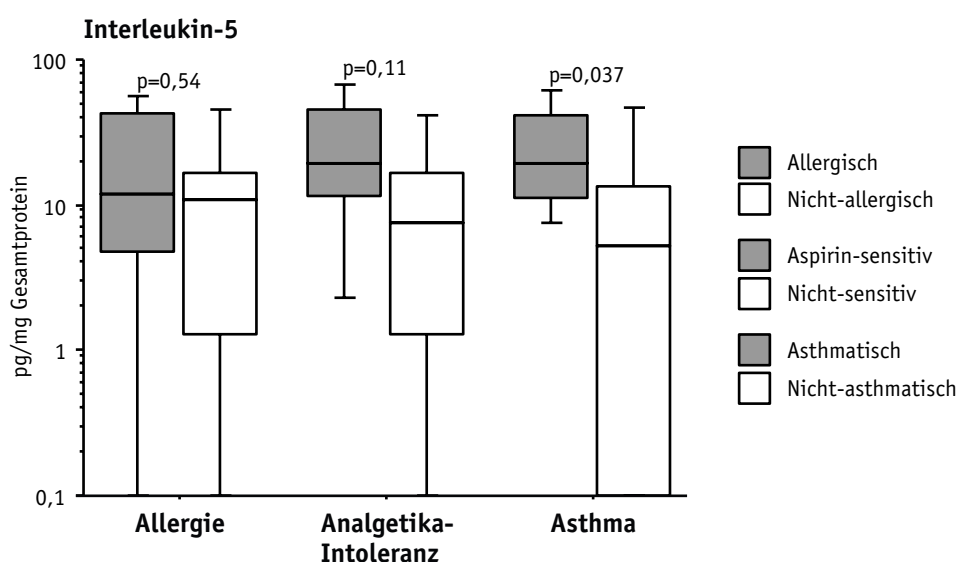


Abbildung 51: Vergleich der IL-5 Konzentrationen in Nasenpolypen zwischen allergischen (n = 11) und nicht-allergischen Patienten (n = 12), Aspirin-sensitiven (n = 7) und nicht-sensitiven Patienten (n = 16) sowie asthmatischen (n = 9) und nicht-asthmatischen Patienten (n = 14). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, MWU-Test).

Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich eine mäßige bis starke Eosinophilie in Nasenpolypen, während sich in den Proben aus unteren Nasenmuscheln nur vereinzelt eosinophile Granulozyten anfärben ließen (Pappenheim-Färbung). In drei ausgewählten Polypenproben zeigte sich bei immunhistochemischer Untersuchung eine sehr große Anzahl eosinophiler Granulozyten, MBP-positiver und EG2-positiver Zellen. Anhand morphologischer Kriterien waren in diesen Serienschnitten 54% der Eosinophilen positiv für anti-IL-5 (Abbildung 52).

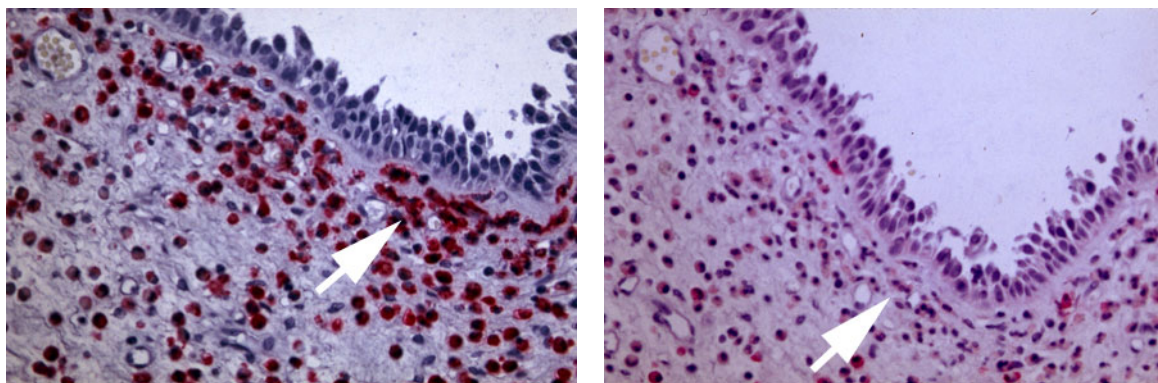


Abbildung 52: Immunhistochemische Färbung von Serienschnitten eines Nasenpolypen mit anti-Major Basic Protein (MBP, links) und anti-IL-5 (rechts). Ausgeprägte Anhäufung eosinophiler Granulozyten subepithelial (MBP-positive Zellen →). In gleicher Lokalisation, unmittelbar subepithelial (→), findet sich eine große Anzahl von Zellen, die mit anti-IL-5 markiert sind.

4.2.2.2 Zytokinproduktion bei Polyposis nasi

Die Zytokinproduktion in der Nebenhöhlenschleimhaut bei Polyposis nasi wurde mit Hilfe der ELISPOT-Methode auf der Ebene einzelner Zellen untersucht. In allen Proben aus Polypen und in allen Kontrollen (Proben aus unteren Nasenmuscheln von Patienten ohne Sinusitis) ließen sich die Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12, das Chemokin IL-8, die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5, und IgA und IgE nachweisen.

Die Anzahl der IL-4 produzierenden Zellen lag in Polypen signifikant höher als in den Kontrollpräparaten (IL-4-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Polypen: $693,54 \pm 201,26$ Kontrollen: $6,52 \pm 2,75$; Abbildung 53). In Polypen fanden sich auch signifikant mehr IL-5 produzierende Zellen als in den unteren Nasenmuscheln (IL-5-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Polypen: $439,09 \pm 133,74$ Kontrollen: $10,14 \pm 5,14$). Zwischen der Anzahl der IL-4- und der IL-5-produzierenden Zellen fand sich eine signifikante Korrelation ($R=0,86$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test).

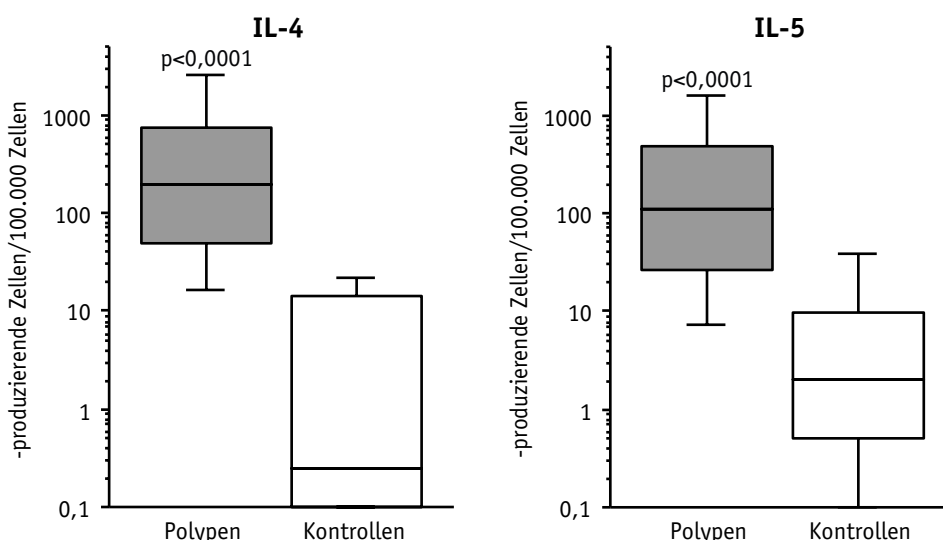


Abbildung 53: Anzahl der IL-4 und IL-5 produzierenden Zellen in Nasenpolypen (n=30) und Kontrollmaterial (untere Nasenmuscheln, n=13). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die Anzahl der Zellen, die das Chemokin IL-8 produzierten, unterschied sich zwischen Polypen und Kontrollen nicht signifikant (IL-8-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Polypen: $2509,82 \pm 397,90$ Kontrollen: $1743,75 \pm 401,51$; Abbildung 54).

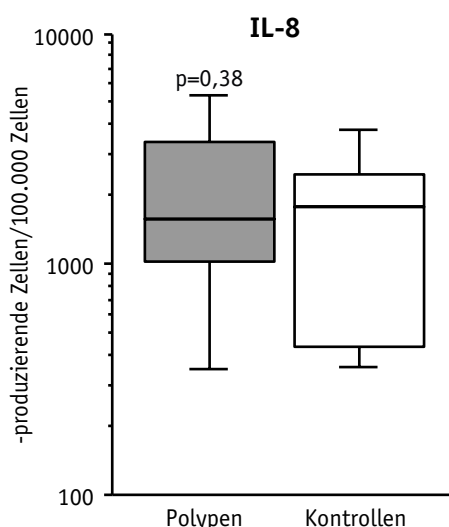


Abbildung 54: Anzahl der IL-8 produzierenden Zellen in Nasenpolypen (n=28) und Kontrollmaterial (untere Nasenmuscheln, n=12). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

In Einzelzellsuspensionen aus Polypengewebe fanden sich $504,41 \pm 149,55$ Zellen/ 10^5 Zellen, die das Th1-Zytokin IFN- γ produzierten während sich in den Kontrollgeweben $8,83 \pm 4,78$ Zellen/ 10^5 IFN- γ -produzierende Zellen nachweisen ließen (Abbildung 55). Diese Differenz war statistisch signifikant. Auch die Anzahl IL-12 produzierender Zellen war in Polypen signifikant erhöht (IL-12 produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Polypen: $603,55 \pm 193,18$ Kontrollen: $7,51 \pm 1,77$). Die IL-12 und die IFN- γ Produktion war signifikant korreliert ($R=0,98$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test).

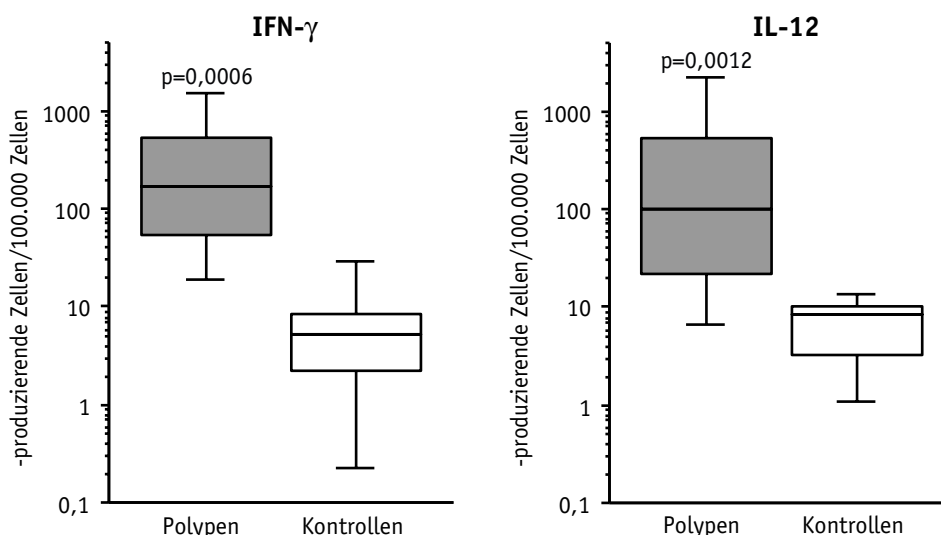


Abbildung 55: Anzahl der IFN- γ und IL-12 produzierenden Zellen in Nasenpolypen (n=29) und Kontrollmaterial (untere Nasenmuscheln, n=7). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Der Quotient aus Th2- und Th1-Zytokin produzierenden Zellen war in Proben aus Nasenpolypen im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (Abbildung 56). Das Verhältnis IL-4/IFN- γ lag in Polypen bei $2,95 \pm 1,22$ und im Kontrollgewebe bei $1,08 \pm 0,59$ ($p=0,25$, MWU-Test). Die Quotienten IL-5/IFN- γ (Polyp: $1,39 \pm 0,46$, Muschel: $0,24 \pm 0,13$, $p=0,0080$, MWU-Test), IL-4/IL-12 (Polyp: $2,40 \pm 0,44$, Muschel: $0,88 \pm 0,55$, $p=0,018$, MWU-Test) und IL-5/IL-12 (Polyp: $1,11 \pm 0,15$, Muschel: $0,35 \pm 0,16$, $p=0,0043$, MWU-Test) waren in Polypen signifikant erhöht.

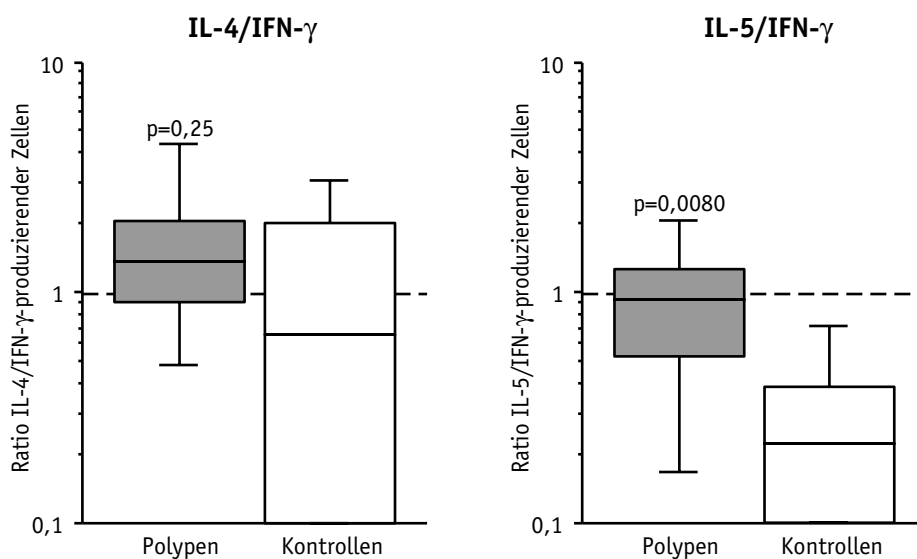


Abbildung 56: Verhältnis der IL-4 zu IFN- γ und IL-5 zu IFN- γ produzierenden Zellen in Nasenpolypen (n=29) und Kontrollmaterial (untere Nasenmuscheln, n=7). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die Anzahl IgA-produzierender Zellen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Polypen und Kontrollgewebe (IgA-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Polypen: $5877,78 \pm 695,83$ Kontrollen: $7020,00 \pm 1006,69$; Abbildung 57). In Einzelzellsuspensionen aus Polypen fanden sich signifikant mehr IgE-produzierende Zellen als in Nasenmuscheln (IgE-produzierende Zellen/ 10^5 Zellen: Polypen: $2302,93 \pm 312,47$ Kontrollen: $261,36 \pm 58,52$). Zwischen der Anzahl der IgE-produzierenden Zellen und der IL-4- und IL-5-produzierenden Zellen ergaben sich signifikante Korrelationen (IgE und IL-4: $R=0,74$, $p<0,0001$; IgE und IL-5: $R=0,62$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test).

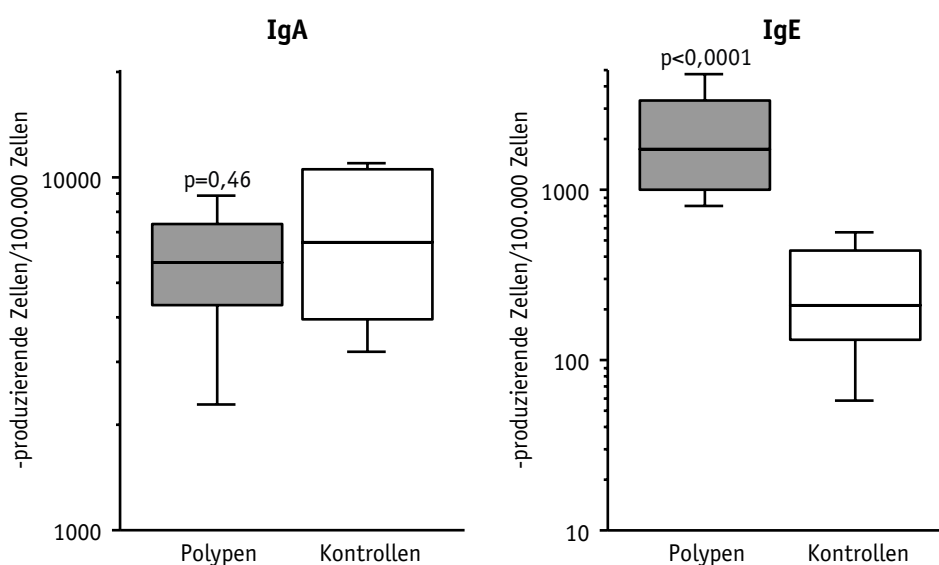


Abbildung 57: Anzahl der IgA und IgE produzierenden Zellen in Nasenpolypen (n=29) und Kontrollmaterial (untere Nasenmuscheln, n=11). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die zytologische Auswertung der Einzelzellsuspensionen zeigte, dass der prozentuale Anteil eosinophiler Granulozyten (Polypen: $3,70 \pm 0,91\%$, Muscheln: $0,22 \pm 0,11\%$, $p<0,0001$, MWU-Test) und basophiler Granulozyten (Polypen: $0,60 \pm 0,14\%$, Muscheln: $0,10 \pm 0,05\%$, $p=0,0017$, MWU-Test) in Polypen signifikant höher als in den unteren Nasenmuscheln von Patienten ohne Sinusitis lag. Signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen dem Anteil eosinophiler Granulozyten und der Anzahl IL-4- ($R=0,39$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test), IL-5- ($R=0,49$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test), und IgE-produzierender Zellen ($R=0,65$, $p<0,0001$, Spearman-Rang-Test).

Eine allergische Sensibilisierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in Polypen (Abbildung 58). Die Zahl der Patienten mit Aspirin-Sensitivität war zu gering ($n=3$), um den Einfluss dieses Parameters auf die Zytokinproduktion untersuchen zu können.

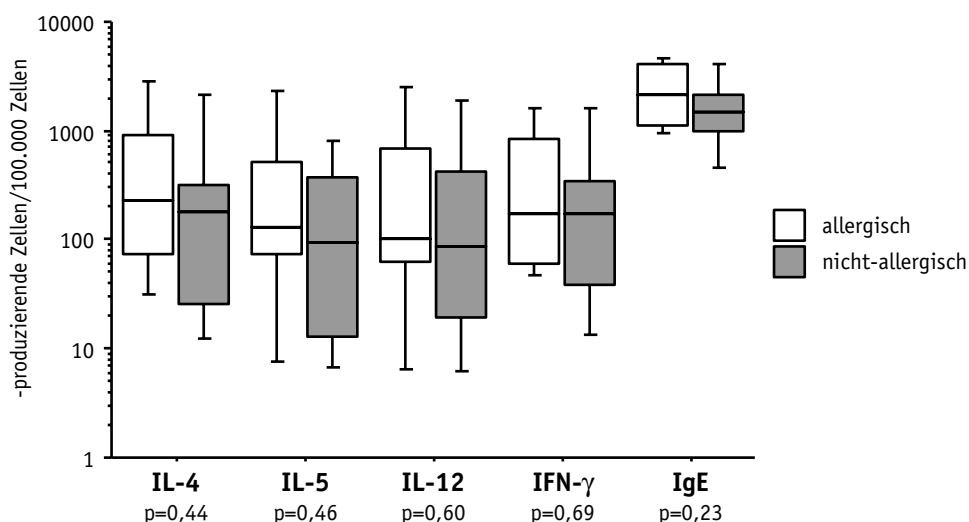


Abbildung 58: Einfluss der allergischen Sensibilisierung auf die Anzahl der Zytokin- und IgE-produzierenden Zellen in Nasenpolypen (allergisch: $n=15$, nicht-allergisch: $n=14$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die Anzahl der IgE-produzierenden Zellen in Polypen asthmatischer Patienten lag signifikant höher als bei Patienten, bei denen kein Asthma bronchiale festgestellt wurde (Abbildung 59). Für IL-4, IL-5, IL-12 und IFN-γ wurde bei der statistischen Auswertung keine Signifikanz erreicht.

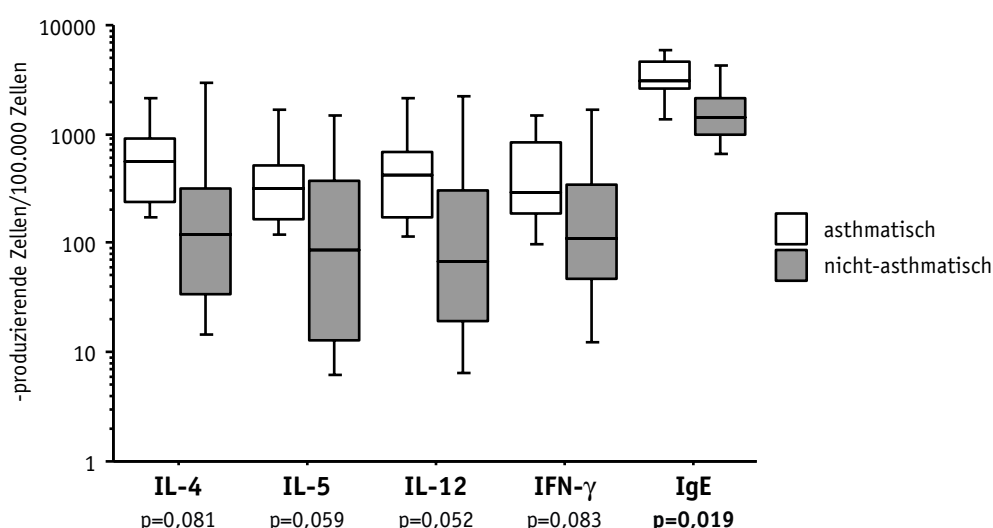


Abbildung 59: Einfluss von Asthma bronchiale auf die Anzahl der Zytokin- und IgE-produzierenden Zellen in Nasenpolypen (asthmatisch: $n=7$, nicht-allergisch: $n=22$). (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

4.2.3 Zytokinproduktion und klinischer Verlauf der Sinusitis

Um Zusammenhänge zwischen der Zytokinproduktion und klinischen Parametern zu untersuchen, wurden die prä- und postoperativen Befunde und Symptome von 51 Patienten systematisch erfasst, in deren Nebenhöhlenschleimhaut mit Hilfe der ELISPOT-Methode die Zytokin- und Immunglobulinproduktion bestimmt wurde.

4.2.3.1 Zusammenhang zwischen präoperativen klinischen Parametern und Zytokin- und Immunglobulinproduktion

Die präoperative Diagnose hatte einen signifikanten Einfluss auf die Zahl der Zytokin-produzierenden Zellen. In der Schleimhaut von Patienten mit einer Polyposis nasi fanden sich im Vergleich zu Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen statistisch signifikant mehr Zellen, die die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 produzierten und die die Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12 produzierten. Kein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich in Bezug auf die Produktion von IL-8 und IgA. Die Zahl der IgE-produzierenden Zellen lag bei Polyposis nasi signifikant höher (Abbildung 60). Ebenfalls signifikant erhöht war der prozentuale Anteil eosinophiler Granulozyten bei Polyposis nasi ($3,59 \pm 0,96\%$ vs. $0,83 \pm 0,27\%$, $p=0,030$).

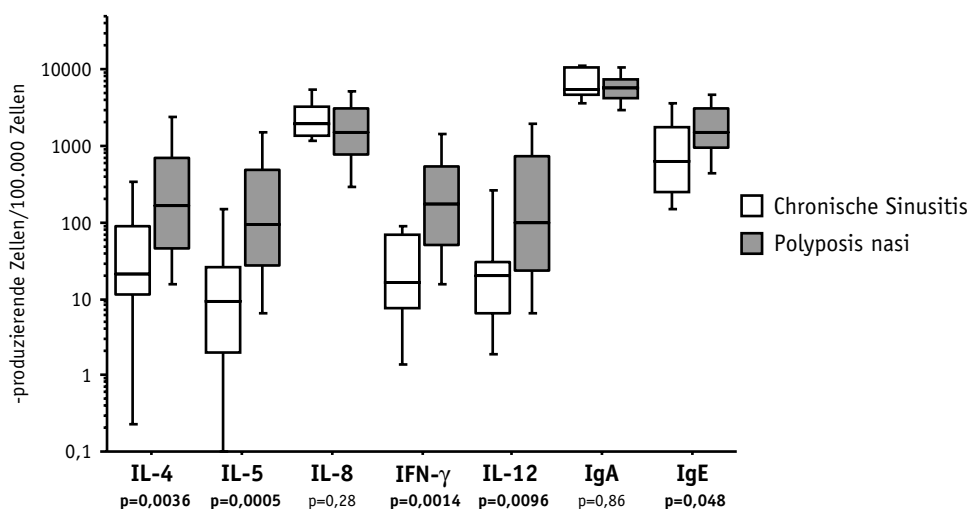


Abbildung 60: Einfluss der Diagnose auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut von 14 Patienten mit chronischer Sinusitis ohne und 37 Patienten mit Polyposis nasi. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Bei Patienten, die bereits vorher an den Nasennebenhöhlen operiert worden waren, fanden sich signifikant mehr IL-4-, IL-5- und IgE-produzierende Zellen in der Schleimhaut. Für alle weiteren Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 61).

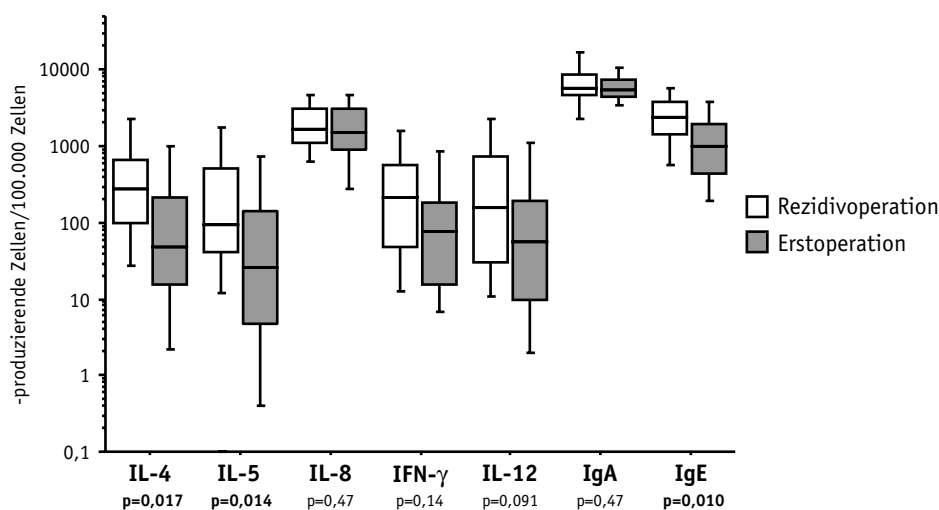


Abbildung 61: Einfluss vorheriger Nasennebenhöhleneingriffe auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut von 31 Patienten, die erstmalig und 19 Patienten, die zum wiederholten Male operiert wurden. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Der Score der präoperativen CT der NNH (siehe 3.2.3.3) korrelierte signifikant mit der Anzahl der IL-4-, IL-5-, IFN-γ-, IL-12- und IgE-produzierenden Zellen. Mit IL-8 und IgA zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Der Grad der Eosinophilie war ebenfalls mit dem CT-Score korreliert ($p=0,033$, Spearman-Rang-Test), während sich kein Zusammenhang mit dem prozentualen Anteil der Basophilen ($p=0,076$) und Neutrophilen ($p=0,53$) ergab. Um den Zusammenhang übersichtlicher darzustellen, wurden die Scores in Abbildung 62 in drei Gruppen von 0-5, 6-11 und 12-15 eingeteilt (Mögliche Werte von 0 bis 24, maximaler Score in der untersuchten Patientengruppe: 15).

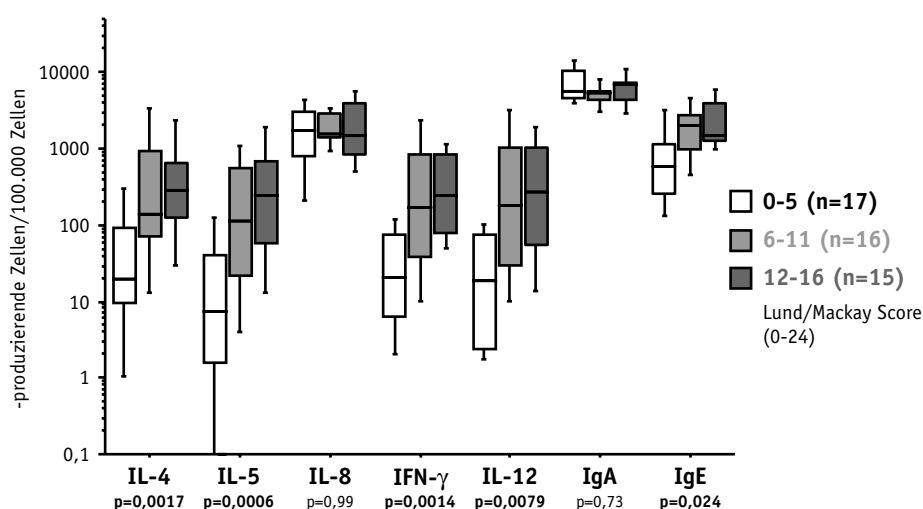


Abbildung 62: Einfluss des präoperativen CT-Scores (Nach Lund und Mackay (54), Gruppierung in drei Kategorien. Maximaler Score in der Auswertung: 15) auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, Spearman-Rang-Test).

Die Untersuchung des Einflusses der präoperativen Medikation mit Steroiden auf die Zahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen ergab für die gesamte Gruppe keine statistisch signifikanten Effekte. Bei der Untersuchung der Patienten mit Polypen zeigte sich jedoch, dass die Schleimhaut derjenigen Patienten, die unmittelbar vor der Operation mit Glukocorticosteroiden behandelt wurden, eine signifikant geringere Anzahl IL-4- und IL-12-produzierender Zellen aufwies (Abbildung 63).

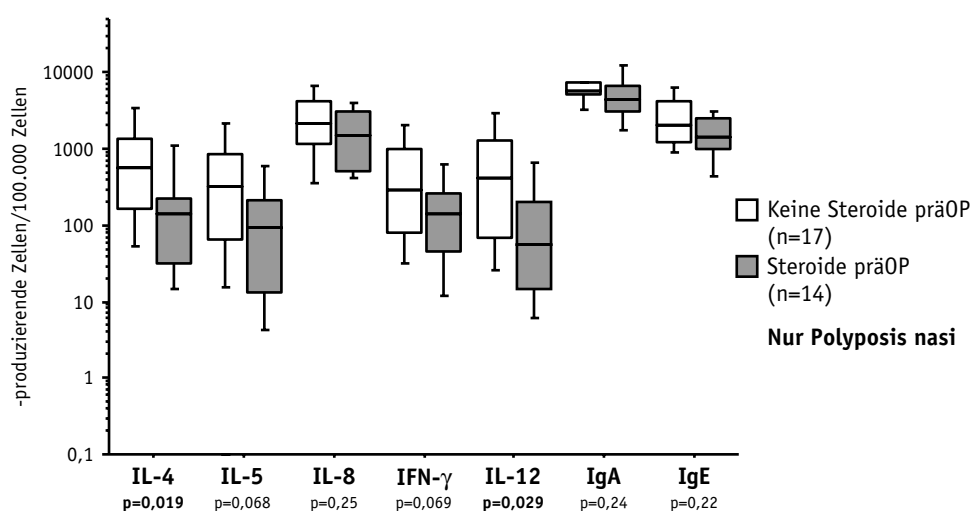


Abbildung 63: Einfluss präoperativer Steroidtherapie auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut von 31 Patienten mit Polyposis nasi. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

Die präoperativen Symptomscores wurden, wie unter 3.2.3.1 beschrieben, aus den einzelnen Symptomen errechnet und zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen und der zellulären Zusammensetzung der Schleimhaut.

Das bei der präoperativen endoskopischen Untersuchung festgestellte Ausmaß der Polypen wurde - wie unter 3.2.3.3 beschrieben - in einen Score umgerechnet. Zwischen diesem Score und der Anzahl der IL-4-, IL-5-, IFN- γ - und IL-12-produzierenden Zellen in der Nebenhöhlenschleimhaut fanden sich signifikante Korrelationen. Auch die Anzahl der IgE-produzierenden Zellen war signifikant mit dem Polypenscore korreliert. Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die Polypenscores, die Werte von 0 bis 6 erreichen konnten, in zwei Gruppen eingeteilt (Abbildung 64).

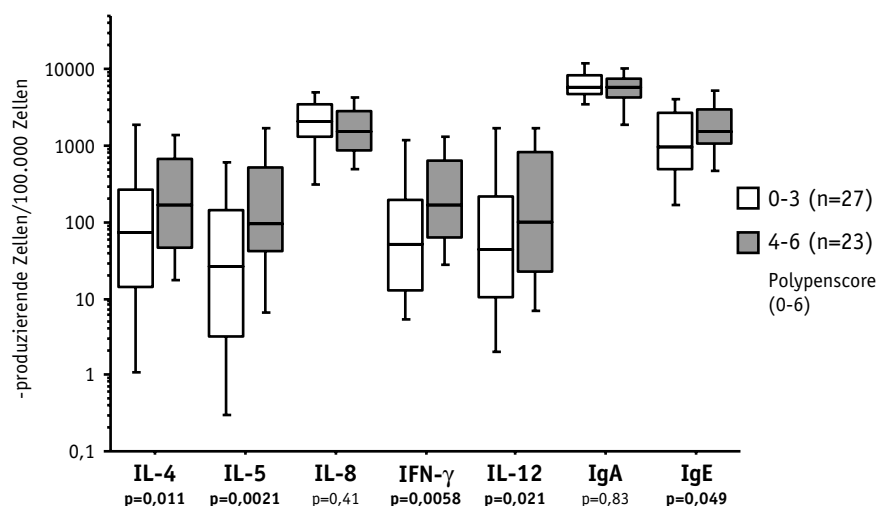


Abbildung 64: Einfluss des präoperativen Polypenscores, Gruppierung in zwei Kategorien. Mögliche Scores: 0-6) auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, Spearman-Rang-Test).

4.2.3.2 Zusammenhang zwischen postoperativen klinischen Parametern und Zytokin- und Immunglobulinproduktion

Im folgenden Abschnitt wird die Auswirkung der Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen und des zellulären Aufbaus der Schleimhaut, die bei der Operation entfernt wurde, auf die klinischen Parameter zum letzten Zeitpunkt der Nachuntersuchung, also $15,5 \pm 2,0$ Monate postoperativ, dargestellt.

Die Auswertung für die postoperativen Symptomscores ergab statistisch signifikante Effekte der Zahl der Zytokin-produzierenden Zellen auf die Summensymptomscores. Die Anzahl der IL-4-, IL-5- und IFN- γ -produzierenden Zellen in der Nebenhöhlenschleimhaut zum Zeitpunkt der Operation korrelierte signifikant mit den postoperativen Symptomscores. Um die Darstellung übersichtlicher zu gestalten, wurden die Patienten anhand der Symptomscores in zwei Gruppen eingeteilt, und zwar diejenigen mit einem besseren Score (entsprechend weniger schweren Symptomen) (Score: 0-6,5) und solche mit einem schlechteren Symptomscore (Score: 6,5-13) (Abbildung 65).

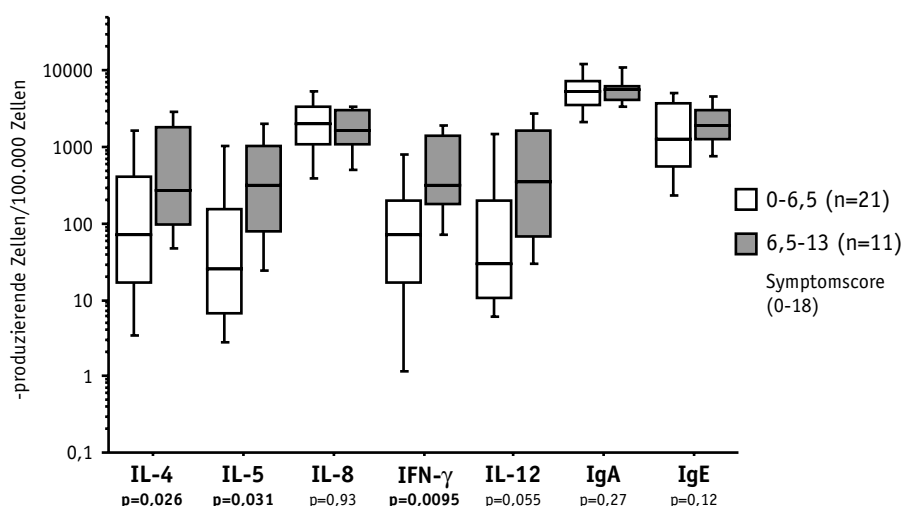


Abbildung 65: Einfluss des postoperativen Symptomscores (Gruppierung in zwei Kategorien. Maximaler Score in der Auswertung: 13) auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, Spearman-Rang-Test).

Bei der postoperativen Untersuchung wurde auch ein Instrument zur Messung der Lebensqualität, der Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (RSBI) nach Benninger und Maune eingesetzt (52, 53). Bei der statistischen Analyse dieser Daten zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der Zytokin- oder Immunglobulin-produzierenden Zellen und den RSBI-Scores. Zur übersichtlicheren Darstellung sind die Daten in der folgenden Tabelle in drei Gruppen mit ansteigenden RSBI-Scores eingeteilt (Tabelle 39).

	RSBI-Score postoperativ	Mittelw.	SEM	Anzahl	p=
IL-4	0-21	725,8	290,3	18	0,17
	22-42	721,0	424,5	6	
	43-64	1256,9	1193,1	2	
IL-5	0-21	329,0	140,2	18	0,11
	22-42	866,6	445,1	6	
	43-64	989,5	950,5	2	
IL-8	0-21	2281,7	410,3	18	0,95
	22-42	2125,0	750,2	6	
	43-64	3512,5	437,5	2	
IFN- γ	0-21	586,0	248,8	16	0,17
	22-42	403,8	149,0	6	
	43-64	1620,0		1	
IL-12	0-21	684,6	309,3	16	0,19
	22-42	636,1	283,1	6	
	43-64	2500,0		1	
IgA	0-21	5437,5	745,1	13	0,092
	22-42	6387,5	714,8	4	
	43-64	9400,0		1	
IgE	0-21	1807,5	406,2	18	0,061
	22-42	3242,9	1067,5	6	
	43-64	4720,0		1	
Eos%	0-21	1,55	0,47	17	0,079
	22-42	6,38	3,42	6	
	43-64	6,00		1	
Baso%	0-21	0,37	0,12	17	0,78
	22-42	0,63	0,54	6	
	43-64	0,60		1	
Neutro%	0-21	8,56	3,67	17	0,73
	22-42	3,09	1,37	6	
	43-64	2,70		1	

Tabelle 39: Anzahl Zytokin- und Immunglobulin-produzierender Zellen und prozentualer Anteil der Granulozytensubpopulation in Relation zum postoperativen Quality-of-Life-Score (RSBI nach Benninger und Maune). Statistische Analyse mit Spearman-Rang-Test.

Von den insgesamt 51 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, war nur bei einem Patienten eine erneute Operation während des Beobachtungszeitraums erforderlich. Daher konnte dieser Parameter nicht für eine statistische Analyse herangezogen werden.

Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen und den bei der endoskopischen Beurteilung bei der Nachuntersuchung erhobenen Befunden - Auftreten von Rezidivpolypen, Ausdehnung der Polypen, Synechien und Vernarbungen und der Weite der Zugänge zu den Nebenhöhlen - konnte nicht hergestellt werden.

Bei der postoperativen Nachuntersuchung der Patienten wurde erfragt, ob weiterhin eine regelmäßige Behandlung mit topischen Steroiden durchgeführt wurde. Die Verwendung dieser Medikamente wurde allein anhand der klinischen Befunde durch den jeweiligen nachbehandelnden Arzt entschieden und unterlag keiner Systematik. Bei der statistischen Analyse zeigte sich, dass die bei der Operation entnommene Schleimhaut derjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit topischen Steroiden behandelt wurden, signifikant mehr IL-4-, IL-5- und IgE-produzierende Zellen aufwies (Abbildung 66).

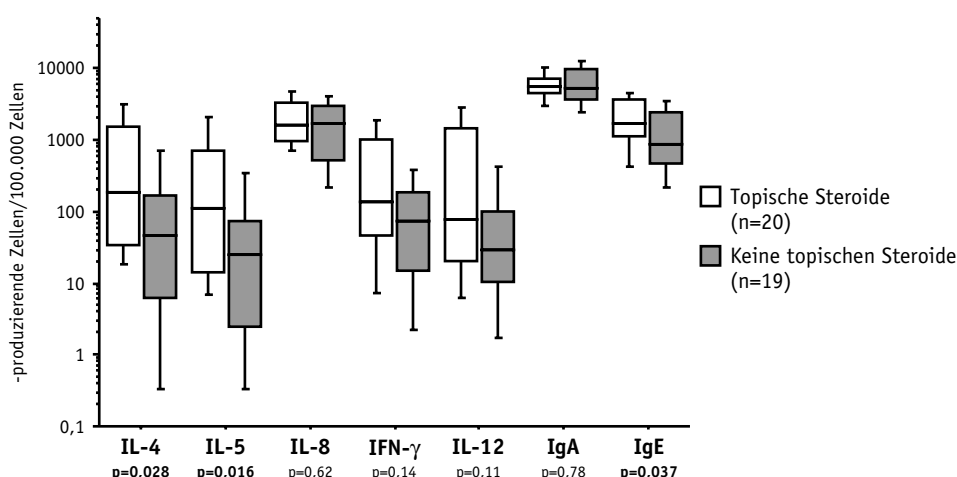


Abbildung 66: Einfluss des Bedarfs der Behandlung mit topischen Steroiden in der postoperativen Phase (Nach klinischen Gesichtspunkten) auf die Anzahl der Zytokin- und Immunglobulin-produzierenden Zellen in der Siebbeinschleimhaut. (Boxplot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, logarithmische y-Achse, MWU-Test).

5 Diskussion

5.1 Klinische Studien

In einer retrospektiven und einer prospektiven Studie untersuchten wir die Ergebnisse der funktionellen endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation am eigenen Krankengut. In der retrospektiven Studie konnten Daten von 303 Patienten ausgewertet werden. Die Beurteilung erfolgte durchschnittlich 5,8 Jahre postoperativ. Die im Vergleich zu bereits veröffentlichten Studien große Anzahl der darin eingeschlossenen Patienten und die lange Beobachtungszeit sind als Vorzüge der retrospektiven Analyse zu werten. In die prospektive Studie wurden 101 Patienten eingeschlossen und über insgesamt 12 Monate verfolgt. Das Studiendesign erlaubte es im Gegensatz zum größten Teil der publizierten Untersuchungen zu dieser Thematik, präoperative Ausgangsbefunde und potentielle klinische und immunologische Risikofaktoren systematisch zu erfassen und den klinischen Verlauf einschließlich der objektiven Befunde über 12 Monate zu verfolgen.

5.1.1 Erfolg der operativen Therapie

In der retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse der operativen Behandlung anhand eines Fragebogens beurteilt, der durchschnittlich 5,8 Jahre nach der Operation an die Patienten verschickt wurde. 66,4% der Patienten berichteten über eine Besserung ihrer Beschwerden, bei 21,3% zeigte sich keine Änderung und 12,3% beklagten eine Verschlechterung der Symptomatik. 13,2% der 303 Patienten wurden innerhalb der 70 Monate nach der bei uns durchgeführten Operation erneut an den Nebenhöhlen operiert.

84,3% der Patienten in der prospektiven Studie schätzten den Erfolg der Operation ein Jahr postoperativ als sehr gut oder gut ein, 10,8% der Patienten verspürten keine Änderung und bei 4,8% der Patienten kam es zu einer subjektiven Verschlechterung. Wird der Operationserfolg hingegen durch den Vergleich der prä- mit den postoperativen Summensymptomscores für die Nebenhöhlenbeschwerden beurteilt, sank die Besserungsrate auf 69,3%. Diese Differenz verdeutlicht die starke Abhängigkeit der Erfolgsraten von der Methodik, mit der die Besserung der Beschwerden erfasst wird.

Die Unterschiede zwischen den Erfolgsraten bei der subjektiven Beurteilung des Operationserfolgs sind nicht durch methodische Unterschiede zu erklären, da in beiden Studien identische Fragen verwendet wurden. Vielmehr weist dieser Unterschied auf die Bedeutung des Beobachtungszeitraums hin. Es gibt zwar bislang keine systematischen Untersuchungen darüber, wann die Rezidive nach einer Nebenhöhlenoperation auftreten, jedoch ist sowohl aus einer klinischen Studie von Kennedy ⁽³⁹⁾ als auch aus der klinischen Erfahrung bekannt, dass noch Jahre nach einer zunächst erfolgreichen Operation symptomatische Rezidive der chronischen Sinusitis auftreten können.

Die subjektiven Erfolgsraten liegen in unserer retrospektiven Untersuchung im Vergleich zu bisher publizierten Studien im unteren Bereich. In der Literatur werden in retrospektiven Studien Erfolgsraten nach endonasaler endoskopischer Nebenhöhlenchirurgie von 70% bis 98% angegeben ^(41, 51, 66-69), allerdings mit

erheblichen Unterschieden bezüglich der Patientenauswahl und des Studiendesigns. Aus testpsychologischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Angaben von Probanden meist zur Mitte tendieren ⁽⁷⁰⁾. In allen oben zitierten Studien kamen mehrere Möglichkeiten zur Angabe einer Besserung – z.B. symptomfrei, deutlich gebessert und etwas gebessert – und höchstens eine einzige Möglichkeit, die Verschlechterung zu beschreiben, zum Einsatz. Diese inhaltliche Asymmetrie bei der Auswahl der vorgegebenen Antworten macht allein aus methodischen Gründen die Angabe einer Besserung wahrscheinlicher. So wurden in einer Studie von Marks ⁽³⁸⁾ 115 Patienten 18 Monate postoperativ anhand einer Skala befragt, deren schlechtester Wert „keine Änderung“ im Vergleich zur präoperativen Symptomatik vorsah. In dieser Veröffentlichung wird eine 80-prozentige Besserung der Beschwerden angegeben. Aufgrund der Methodik bedeutet dies allerdings *nicht*, dass 80% der Patienten eine Besserung angaben. Vielmehr gaben nur 50% der Patienten an, keine Nebenhöhlenbeschwerden mehr zu verspüren. Im Gegensatz zu allen zitierten Studien verwendeten wir zur Einschätzung der subjektiven Beurteilung des Operationserfolgs eine symmetrische Skala, die einer Verschlechterung der Symptomatik gleich viel Raum wie einer Verbesserung einräumte.

Abweichende Erfolgsraten können prinzipiell auch auf verschiedenen Schweregraden der Erkrankung oder einer unterschiedlicher Häufigkeit von Voroperationen beruhen. Eine homogene Patientenauswahl nach Ausmaß und Schwere der Sinusitis ist wegen des Fehlens eines allgemein akzeptierten Stagingssystems für die chronische Sinusitis nicht möglich ⁽⁷¹⁾. In unserem Patientengut fand sich mit 47,8% in der retrospektiven Studie allerdings ein sehr hoher und mit 35,6% in der prospektiven Studie ein hoher Anteil an Patienten, die an den Nebenhöhlen bereits voroperiert worden waren. Entsprechend den Erfahrungen anderer Autoren ^(42, 72-74) resultiert daraus zwangsläufig ein ungünstigeres Endresultat als bei einem Kollektiv mit überwiegend primär operierten Patienten.

Die Beurteilung des Operationserfolgs anhand eines Vergleichs der aktuellen mit den präoperativen Beschwerden durch den Patienten selbst ist methodisch angreifbar und als „schwaches Testinstrument“ anzusehen. Aus diesem Grund haben wir in unseren Untersuchungen zusätzlich die aktuellen Beschwerden der Patienten abgefragt und als standardisiertes Instrument einen Quality-of-Life Fragebogen verwendet.

Das härteste Kriterium für einen Misserfolg der Nebenhöhlenoperation ist sicherlich die Notwendigkeit einer erneuten Operation. In unserer retrospektiven Untersuchung war dies bei 13% der Patienten der Fall. Dies kann im Umkehrschluss als eine Erfolgsrate von 87% interpretiert werden. In der prospektiven Studie wurde sogar nur bei 3,2% der Patienten innerhalb der einjährigen Beobachtungszeit eine erneute Operation erforderlich. Wird das Schrifttum nach diesem Kriterium ausgewertet, ergibt sich eine mittlere Erfolgsrate bei 89% (80% - 98%) ⁽⁷¹⁾, die wiederum sehr nahe an den in unseren Untersuchungen ermittelten Ergebnissen liegt.

5.1.2 Komplikationen

Bei 12,3% der endoskopischen Nebenhöhlenoperationen in der retrospektiven Studie kam es zu Komplikationen. Ernsthafte Komplikationen mit Verletzungen der vorderen Schädelbasis traten bei insgesamt 1,3% der Operationen auf. Sie konnten jedoch in allen Fällen noch im Rahmen der gleichen Operation versorgt werden und zogen in keinem Fall weitere Folgen nach sich. Bei 4,7% traten harmlose Verletzungen der Lamina orbitalis ohne Beeinträchtigung des Visus oder der Bulbusmotilität auf. Bei den übrigen Komplikationen handelte es sich um Blutungen, die in keinem Fall transfusionspflichtig wurden. In der prospektiven Untersuchung wurden Komplikationen bei 9,9% der Operationen beobachtet. Bei keiner dieser Operationen kam es zu einer Schädelbasisverletzung oder anderen ernsthaften Zwischenfällen. Die Verteilung der Art der weiteren Komplikationen glich sich bei den beiden Studien.

Die Rate der beobachteten Komplikationen entspricht den Literaturangaben mit 0,1% bis 2% ⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾, wobei die Häufigkeit der leichten Formen, wie zum Beispiel folgenlose Verletzungen der Lamina orbitalis und nicht-transfusionspflichtiger Blutungen mit Werten zwischen 0,8% und 21% erheblich schwankt ^(77, 78).

In der retrospektiven Untersuchung zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Komplikationen und dem Umfang der durchgeführten Eingriffe, etwaiger Voroperationen der Nebenhöhlen oder anderen klinischen Parametern. Dies steht im Widerspruch zu mehreren Publikationen, in denen die Rate an Komplikationen bei voroperierten Patienten höher liegt ^(74, 79). Als Grund hierfür werden das Fehlen chirurgischer „Landmarken“ und postoperative Vernarbungen angeführt ⁽⁷⁷⁾. Unsere prospektive Studie entspricht in dieser Hinsicht weitgehend der retrospektiven Untersuchung, allerdings mit dem Unterschied, dass die gleichzeitige Resektion der mittleren Nasenmuschel die Verletzung benachbarter Strukturen wie der Lamina orbitalis offenbar begünstigt.

5.1.3 Risikofaktoren

Da in der Literatur eine Vielzahl möglicher Ursachen für ein unzureichendes Behandlungsergebnis nach endonasaler Nebenhöhlenchirurgie mit widersprüchlichen Schlussfolgerungen diskutiert wird, haben wir in beiden Studien diesen Faktoren besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Sowohl weibliches Geschlecht als auch Nikotinabusus wirken sich entsprechend der retrospektiven Studie nachteilig auf den Behandlungserfolg aus. In der prospektiven Untersuchung wurde dies jedoch nicht deutlich. Da sich auch in der Literatur unterschiedlich Angaben hierzu finden ^(38, 51, 67), möchten wir ihnen eher keine wesentliche Bedeutung für die Prognose nach Nebenhöhlenoperation beimessen.

5.1.3.1 Asthma

Bei etwa 15% unserer Patienten lag ein Asthma bronchiale vor. In der retrospektiven Untersuchung ergaben sich für diese Patienten nur im Hinblick auf die Scores für Husten

signifikant erhöhte Werte - ein Ergebnis, das mit der Symptomatologie des Asthma an sich in Einklang zu bringen ist. In der prospektiven Studie ergab die statistische Analyse signifikant schlechtere Summen-Symptomscores vor und nach der Operation als bei Nicht-Asthmatikern. Die Erkrankung war bei den Asthmatikern entsprechend den CT-Scores präoperativ stärker ausgeprägt, und bei der postoperativen endoskopischen Untersuchung fanden sich häufiger Synechien.

Der Anteil asthmatischer Patienten ist bei uns im Vergleich zur Literatur, wo Angaben zwischen 23% und 32% zu finden sind ^(42, 67, 68), relativ niedrig.

In der Literatur finden sich nicht nur postoperativ schlechtere Ergebnisse für Asthmatiker ^(38, 42, 67, 80), sondern es zeigt sich auch, dass diese Patienten bereits präoperativ eine schwerere Form der Sinusitis aufweisen ⁽⁸¹⁾. Darauf führt Kennedy ⁽⁴²⁾ auch das schlechtere Outcome zurück. Auch in unserer prospektiven Studie zeigte sich, dass sowohl objektive Befunde - der CT-Score - als auch die Symptome vor der operativen Behandlung bei diesen Patienten schwerwiegender als bei Nicht-Asthmatikern waren. Dies deutet darauf hin, dass eine dem Asthma und der Sinusitis gemeinsame, systemische Komponente, die zu einer erhöhten Suszeptibilität der gesamten Atemwege führt, vorliegt. Auch die Ergebnisse aus unseren Untersuchungen zur IL-5-Konzentration und der Zytokin- und Immunglobulinproduktion in Polypen, die signifikant höhere Werte bei asthmatischen Patienten ergaben (4.2.2), weist auf diesen Zusammenhang hin.

5.1.3.2 Aspirin-Sensitivität

Die Häufigkeit der anamnestisch erhobenen Aspirin-Sensitivität liegt in unseren Untersuchungen mit 8,5% der Patienten in der retrospektiven und 5% der Patienten in der prospektiven Studie im Bereich der etwa 7%, die in der Literatur angegeben werden ⁽⁷⁷⁾. Die volle Ausprägung einer Samter-Trias mit Aspirin-Sensitivität, Polyposis nasi und einem Asthma bronchiale war allerdings nur bei einem Patienten in der prospektiven und bei 8 der Patienten in der retrospektiven Studie vorhanden. Die Auswertung der retrospektiven Studie ergab postoperativ signifikant schlechtere Ergebnisse bei diesen Patienten. In der prospektiven Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, allerdings kann bei nur 5 Patienten, die Aspirin-sensitiv waren, nicht von einer ausreichenden statistischen Power ausgegangen werden.

Es ist bekannt, dass die Aspirin-Sensitivität besonders häufig und besonders rasch zu einer Rezidivpolyposis führt ^(68, 82). Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass die Ergebnisse der Nebenhöhlenchirurgie bei diesen Patienten sowohl hinsichtlich der objektiven Befunde ⁽⁴²⁾ als auch der postoperativen Beschwerden signifikant schlechter ausfallen ⁽⁸³⁾. Kennedy führt die ungünstigeren Ergebnisse allerdings auf die schlechteren Ausgangsbefunde bei Aspirin-sensitiven Patienten zurück. Obwohl einige Studien auf eine reduzierte Rate von Polypenrezidiven nach der Anwendung einer Aspirin-Desensibilisierung hinweisen ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾, sollte mit dieser Form der Therapie, die nur als Dauertherapie eingesetzt werden kann, Zurückhaltung geübt werden, weil sowohl nach unseren eigenen Erfahrungen als nach der Literatur ⁽⁸⁵⁾ mit einer sehr hohen Rate an

Nebenwirkungen zu rechnen ist. Daher wird im allgemeinen ein aggressiveres operatives Vorgehen und eine intensivierte konservative Zusatzbehandlung mit Hilfe von topischen und systemischen Steroiden empfohlen ⁽⁷⁷⁾.

5.1.3.3 Polyposis nasi

In beiden klinischen Studien litt die Hälfte aller Patienten neben der Sinusitis an einer Polyposis nasi. Diese Patienten waren bereits vor der Operation schwerer erkrankt als Patienten ohne Polypen, wie die Summensymptomscores eindrücklich zeigen. Wesentliche Ursachen sind die Nasenatmungsbehinderung und die Einschränkung des Riechvermögens. Objektiv ergaben die präoperativen computertomographischen Befunde ebenfalls signifikant erhöhte Scores für diese Gruppe. Auch in einer Untersuchung von Kennedy ⁽⁴²⁾ zeigte sich, dass die pathologischen Befunde in der präoperativen Computertomographie bei Patienten mit Nasenpolypen besonders ausgeprägt sind.

Im klinischen Alltag wird davon ausgegangen, dass die postoperativen Ergebnisse für Patienten mit Polyposis nasi besonders schlecht sind. Insbesondere hinsichtlich der Symptomatik dieser Patienten gibt es aber nur sehr wenige Publikationen, die diese Vermutung fundiert belegen könnten. Vleming ⁽⁴¹⁾ zeigte vielmehr, dass die retrospektiv erfragte subjektive Einschätzung des Operationserfolgs der Patienten mit Polyposis nasi signifikant besser als bei Patienten ohne Polypen war. In unserer eigenen retrospektiven Studie fanden wir ebenfalls eine signifikant bessere Einschätzungen des Operationserfolgs durch die Patienten mit Nasenpolypen. In der prospektiven Untersuchung wurde dieses Phänomen allerdings nicht so deutlich. Diese unterschiedlichen Resultate unserer Untersuchungen traten auch für die Auswertung der postoperativen Summensymptomscores, die Einzelsymptome und die Lebensqualität zu Tage.

Die Ursache für die abweichenden Ergebnisse unserer Studien könnte in einer unterschiedlichen Verteilung des Schweregrades der Erkrankung bei Patienten mit Nasenpolypen liegen. Aufgrund der unterschiedlichen Methodik der beiden Studien gibt es allerdings keine direkte Möglichkeit, das präoperative Ausmaß der Erkrankung innerhalb der Gruppen mit Polyposis zwischen beiden Studien zu vergleichen, da von den Patienten aus der retrospektiven Studien keine systematisch erfassten Angaben zu den präoperativen Beschwerden und keine CT-Scores vorlagen. Immerhin zeigte sich, dass 54,5% der Patienten mit Nasenpolypen in der retrospektiven Studie bereits zuvor an den Nebenhöhlen operiert wurden, während dieser Anteil in der prospektiven Studie bei 41,5% lag. Dies könnte auf ein schwereres Ausmaß der Erkrankung bei den Patienten in der retrospektiven Studie hinweisen.

Für ein günstigeres Operationsergebnis bei Polyposis nasi spricht auch eine Publikation von Stewart, in der der Einfluss präoperativer CT-Scores auf das Ausmaß der Besserung eines Summensymptomscores nach medikamentöser und chirurgischer Therapie untersucht wurde. Dieser Untersuchung ist zu entnehmen, dass Patienten mit bilateralen Nasenpolypen eine ausgeprägtere Besserung ihrer Symptomscores als Patienten ohne

Polypen zeigten ⁽⁸⁷⁾. Der Autor argumentiert, dass sich bei diesen Patienten, aufgrund der stärkeren präoperativen Beschwerden mehr Spielraum für eine Besserung findet.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Studien besteht im wesentlich längeren Beobachtungszeitraum der retrospektiven Untersuchung. Möglicherweise ist der langfristige Verlauf bei Polyposis nasi günstiger als bei einer Sinusitis ohne Polypen. Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf der Polyposis nasi, die diese Vermutung belegen könnten, existieren allerdings nicht.

In Bezug auf die Häufigkeit erneuter Operationen der Nebenhöhlen ergab sich in unseren Studien kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Polypen. Der Literatur sind für dieses Kriterium keine prospektiven Studien zu entnehmen, anhand retrospektiver Untersuchungen zeigten einige Autoren jedoch, dass Patienten mit Polyposis nasi häufiger wegen Rezidiven der Erkrankung operiert werden mussten ^(67, 78).

In unseren experimentellen Untersuchungen ergaben sich deutliche Hinweise darauf, dass die Entzündungsreaktion in der Schleimhaut von Patienten mit Nasenpolypen stärker ausgeprägt ist, und dass eine enge Beziehung zwischen dem Ausmaß der inflammatorischen Reaktion und dem klinischen Ergebnis besteht.

5.1.3.4 Vorhergehende NNH-Operationen

47,8% der Patienten in der retrospektiven Studie und 35,6% der Patienten in der prospektiven Studie wurden alio loco bereits vor der bei uns durchgeführten Operation an den Nebenhöhlen operiert. Dieser Anteil liegt damit im oberen Bereich der 6% - 49%, die in verschiedenen Publikationen beobachtet wurden ^(42, 68, 72, 88).

In unseren beiden Studien erwiesen sich Voroperationen erwartungsgemäß als negativer prognostischer Faktor. Für die präoperativ erhobenen Parameter in der prospektiven Untersuchung ergaben sich, mit Ausnahme der Rhinomanometrie und der Riechtests, keine signifikanten Differenzen zwischen Erst- und Rezidivoperationen.

In beiden Studien lagen die postoperativen Summensymptomscores bei Patienten, bei denen eine Rezidivoperation durchgeführt wurde, signifikant höher. Auch die Quality-of-Life Scores (RSBI) waren bei dieser Patientengruppe in beiden Untersuchungen signifikant schlechter. Die Auswertung der retrospektiven Studie zeigte zudem, dass Patienten, die wegen eines Rezidivs bereits einmal operiert worden waren, signifikant häufiger erneut operiert werden mussten. Die postoperativen Untersuchungen in der prospektiven Studie zeigten, dass bei diesen Patienten signifikant öfter Rezidivpolypen auftraten und die Ergebnisse der Riechtests und der Rhinomanometrie signifikant schlechter waren.

Mit Ausnahme von Mathews ⁽⁸⁹⁾ sind alle Arbeitsgruppen, die sich mit diesem Problem beschäftigt haben ^(38, 42, 51, 67, 72), der gleichen Ansicht wie wir: vorausgegangene NNH-Operationen stellen einen Risikofaktor für das erneute postoperative Auftreten der Sinusitis dar. Die Ursache hierfür kann aus den klinischen Studien allerdings nicht

abgeleitet werden. Wie in Abschnitt 4.2.3.1 dargelegt, konnten wir in experimentellen Untersuchungen aber belegen, dass das Ausmaß der entzündlichen Reaktion in der Schleimhaut dieser Patienten größer ist.

5.1.3.5 Präoperative CT-Scores

Zur Einschätzung des Schweregrades der Sinusitis vor der Operation benutzten wir in der prospektiven Studie den CT-Score nach Lund und Mackay ^(2, 54). Dieser Wert wird aus den Befunden der koronaren Computertomographie der Nasennebenhöhlen errechnet. Eine Reihe weiterer Systeme zum Staging computertomographischer Befunde wurden in den letzten Jahren publiziert ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾. Aufgrund der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des Systems von Lund und Mackay, das sich auch in einer vergleichenden Untersuchung als überlegen herausstellte ⁽⁹⁴⁾, entschieden wir uns für diese Methode, zumal sie auch von der Task Force für Rhinosinusitis der American Academy of Otolaryngology empfohlen wird ⁽²⁾.

Trotz der allgemeinen Akzeptanz, Staging-Systeme bei der Beurteilung der präoperativen Ausdehnung einer Sinusitis einzusetzen, konnte in mehreren Studien keine Korrelation zwischen den CT-Scores und den präoperativen Symptomen der Patienten gefunden werden ^(42, 87, 95). Auch in unserer eigenen Studie zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang. Allerdings ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den präoperativen CT-Scores und den postoperativen Summensymptomscores in dem Sinne, dass höhere CT-Scores als negativer prognostischer Faktor für das postoperative Befinden der Patienten einzuschätzen sind. Auch Stewart ⁽⁸⁷⁾ kam zu ähnlichen Ergebnissen.

Wir fanden außerdem signifikant häufiger eine postoperative Vernarbung der Nebenhöhlenzugänge und ein signifikant herabgesetztes Riechvermögen bei Patienten mit höheren präoperativen CT-Scores. Kennedy ⁽⁴²⁾ zeigte ebenfalls, dass die präoperativen CT-Scores den postoperativen Befund eindeutig beeinflussen. In seiner Publikation ergab sich allerdings keine Korrelation zwischen den Symptomen und den CT-Scores. Einen negativen Einfluss höherer CT-Scores auf die Ergebnisse der endoskopischen Nebenhöhlenchirurgie zeigte auch Sharp ⁽⁹⁶⁾, in dessen Studie wie bei uns das Scoringssystem nach Lund und Mackay eingesetzt wurde.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Zytokinproduktion in der Schleimhaut, die unter 5.2.2 näher diskutiert werden, zeigen, dass die CT-Scores nicht nur das radiologische Ausmaß der Erkrankung, sondern auch die Stärke der entzündlichen Reaktion bei Sinusitis reflektieren.

5.1.3.6 Operation

Da sich der Umfang der durchgeführten Nebenhöhlenoperationen in erster Linie nach dem präoperativen Ausmaß der Sinusitis richtete, ist es nicht erstaunlich, dass sich bei der Analyse der prospektiven klinischen Studie stärkere postoperative Beschwerden und ungünstigere endoskopische Befunde namentlich nach umfangreicheren Operationen zeigten.

Die zusätzliche Nasenscheidewandoperation wurde durchgeführt, wenn die Nasenhaupthöhle und die mittleren Nasengänge infolge der Septumdeviationen merklich eingengt waren. In der prospektiven Studie ergaben sich für Patienten, bei denen eine Septumplastik durchgeführt worden war, signifikant geringere Scores für die Summe der Nebenhöhlensymptome, die globalen NNH-Beschwerden und für die Lebensqualität (RSBI-Score). Allerdings spricht einiges dafür, dass die Sinusitis bei diesen Patienten bereits präoperativ weniger ausgeprägt war: Patienten, deren Nasenscheidewand operiert wurde, hatten präoperativ signifikant weniger Beschwerden und ihre präoperativen CT-Scores lagen signifikant niedriger. In der retrospektiven Untersuchung ließen sich keine Effekte der Septumoperation auf das postoperative Ergebnis erkennen.

Obwohl Septumdeviationen in Abhängigkeit von ihrer Ausprägung und Lokalisation wichtige anatomische Ursachen einer Obstruktion der Zugänge zu den Nebenhöhlen und damit Ursache einer chronischen Sinusitis sein können, sprechen unsere Ergebnisse gegen einen unabhängigen Einfluss der Septumoperation auf das Ergebnis der chirurgischen Behandlung.

Mathews ⁽⁸⁹⁾ berichtete zwar über ein günstigeres Ergebnis endonasaler Nebenhöhlenoperationen bei Patienten, die zusätzlich eine Septumplastik erhielten, doch finden sich in dieser Studie keine Angaben über die präoperativen Befunde oder Symptome dieser Patientengruppe. Weitere Publikationen über den Einfluss der Septumplastik auf die Ergebnisse der endonasalen Chirurgie gibt es nicht.

Aus klinischer Sicht ist es dennoch sinnvoll, ausgeprägte Deformitäten der Nasenscheidewand im Rahmen endonasaler Nebenhöhlenoperationen zu korrigieren, da sie zu einer relevanten Behinderung der Nasenatmung führen und die Durchführung der endoskopischen Operation sowie die postoperative endoskopische Nachsorge erschweren können.

5.1.3.7 Postoperative Behandlung

Die postoperative Behandlung nach endoskopischer Nebenhöhlenchirurgie wird in der Regel stark individualisiert durchgeführt. Obwohl in der Literatur keine Einigkeit über die Häufigkeit, Dauer und Intensität der endoskopischen Nachsorge besteht ⁽⁷⁷⁾, gibt es dennoch einige Prinzipien, die weitgehend akzeptiert sind. In den ersten drei Monaten nach der Operation sollte generell eine intensive, endoskopisch kontrollierte Behandlung des Operationsgebiets erfolgen. Hierbei werden Koagel und Krusten entfernt und gegebenenfalls auch kleinere chirurgische Maßnahmen wie die Durchtrennung von Synechien durchgeführt. Die Häufigkeit dieser Untersuchungen war in der prospektiven

Studie standardisiert, wodurch eine systematische Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Befunde und Beschwerden der Patienten in den ersten 12 Monaten nach der Operation möglich wurde. Der Einfluss unterschiedlicher Konzepte der Nachsorge konnte anhand dieser Methodik allerdings nicht untersucht werden.

In der retrospektiven klinischen Studie wurden die Patienten 5,8 Jahre nach der Operation bei uns befragt, ob bei ihnen postoperativ eine regelmäßige Nachsorge durch einen HNO-Arzt durchgeführt wurde. Ein Fünftel der Patienten gab an, dass dies nicht der Fall gewesen sei. Diese Patienten wiesen postoperativ signifikant weniger Symptome auf, schätzten den Erfolg der Operation günstiger ein und mussten signifikant seltener erneut operiert werden. Natürlich kann deswegen nicht davon ausgegangen werden, dass die regelmäßige Nachsorge einen negativen Einfluss auf das Ergebnis der operativen Behandlung hatte, sondern es ist vielmehr anzunehmen, dass Patienten mit andauernden Beschwerden häufiger ihren HNO-Facharzt aufgesucht haben. Systematische und vergleichende Studien zum Effekt unterschiedlicher Nachsorgeregime nach endonasaler Nebenhöhlenchirurgie existieren nicht und wären aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Verläufe der Wundheilung nach solchen Operationen auch schwierig durchzuführen.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für die postoperative Behandlung mit Glukocorticosteroiden. In unseren beiden klinischen Studien ergaben sich postoperativ signifikant stärkere Nebenhöhlenbeschwerden bei Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden. Allerdings wurde in keiner unserer Studien eine kontrollierte Auswahl der Patienten getroffen, die mit topischen oder systemischen Steroiden behandelt wurden, sondern die Anwendung dieser Medikamente erfolgte ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten. Das heißt: Patienten, die Probleme, wie zum Beispiel ein erneutes Wachstum von Polypen hatten, wurden mit Steroiden behandelt, während Patienten mit unauffälligen objektiven Befunden und geringen Symptomen diese Form der Behandlung nicht erhielten. Die negativen Behandlungsergebnisse für Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, sind nicht als Folge, sondern als Ursache der Steroidtherapie anzusehen. Der Effekt einer postoperativen Steroidbehandlung auf das Ergebnis der endonasalen Nebenhöhlenchirurgie ist aufgrund des Studiendesigns nicht zu beurteilen.

Glukocorticosteroide sind wegen ihrer entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkung zur Behandlung der chronischen Entzündung bei der Sinusitis gut geeignet. Die Supprimierung der Entzündungsreaktion demonstrierte Hamilos in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit dem topischen Steroid Fluticason. In der Nebenhöhlenschleimhaut von Verum-behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Zahl der Eosinophilen, der CD4-positiven T-Zellen, der Expression des Adhäsionsmoleküls P-Selectin sowie der mRNA für IL-4 und IL-13 ⁽⁹⁷⁾. Die nasale Applikation von Steroiden zeichnet sich zudem durch ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aus ⁽⁹⁸⁾. Die Behandlung mit topischen Steroiden kann auch als alleinige Therapie zu einer Besserung der Beschwerden und der Untersuchungsbefunde bei Patienten mit einer chronischen Sinusitis mit und ohne Nasenpolypen führen ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Dieser Effekt hält allerdings nach Absetzen der Steroide nur kurz an ⁽³⁷⁾. Außerdem sind diese Studien, namentlich wegen der Patientenselektion und der zusätzliche Behandlung mit weiteren Medikamenten, in methodischer Hinsicht sehr problematisch. Beispielsweise wurden in allen Studien Patienten mit ausgeprägter Polyposis nasi ausgeschlossen. Begründet wird dies damit, dass eine erfolgreiche Anwendung topischer Medikamente voraussetzt, dass die Wirkstoffe den Ort der entzündlichen Veränderungen – die ostiomeatale Region und die Nebenhöhlen – auch tatsächlich erreichen. Dies ist bei einer Verlegung der Nasenhaupthöhle durch Polypen nicht uneingeschränkt möglich. Nach einer operativen Erweiterung der Nebenhöhlen sind die Voraussetzungen für die lokale Behandlung mit Steroiden günstiger. Obwohl die postoperative Behandlung mit topischen Steroiden allgemein empfohlen wird ⁽⁷⁷⁾, ist deren Effektivität für diese Indikation kaum belegt ⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Systemische Steroide werden aufgrund ihrer bekannten Nebenwirkungen nur bei ausgeprägten Befunden und im Allgemeinen nur in Form einer Stoßtherapie eingesetzt. Placebo-kontrollierte Studien, die diese klinisch häufig angewandte Therapieform untersuchen, gibt es nicht.

5.1.3.8 Allergie

Der Einfluss der allergischen Sensibilisierung auf die Ätiologie und die Prognose der chronischen Sinusitis wird kontrovers diskutiert. Während viele Autoren Allergien für einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung von Nebenhöhlenentzündungen halten ^(47, 48, 81, 102-105), sind andere der gegenteiligen Ansicht ^(39, 50, 106-108) oder sehen in einer allergischen Sensibilisierung sogar einen günstigen prognostischen Faktor nach chirurgischer Therapie ^(50, 51).

Die Prävalenz der allergischen Rhinitis in Deutschland wird in aktuellen Untersuchungen auf 15- 25% geschätzt ⁽¹⁰⁹⁾. Der Anteil allergischer Patienten lag in unseren beiden klinischen Studien mit etwa 40% deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung. Auch in der Literatur findet sich mit 25 – 84% ein erhöhter Anteil allergischer Sensibilisierungen unter den Patienten mit einer chronischen Sinusitis ^(42, 47, 89, 110). Die große Schwankungsbreite dieser Angaben beruht wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Methodik zur Erfassung von Allergien. In der überwiegenden Anzahl der Studien wurden der Diagnose einer allergischen Diathese nur anamnestische Angaben zu Grunde gelegt und Allergietests nicht systematisch, das heißt nicht bei allen in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten, durchgeführt. Auch in unserer retrospektiven Studie wurde auf eine allergische Sensibilisierung ausschließlich aufgrund der Angaben der Patienten geschlossen. Der Anteil allergischer Patienten lag in dieser Untersuchung mit 38,2% zwar nur geringfügig niedriger als in der prospektiven Studie (41,6%), die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss der Allergie auf die Sinusitis lassen jedoch vermuten, dass die Aussagekraft der prospektiven Studie, in der alle Patienten einer systematischen Allergiediagnostik inklusive Hauttests unterzogen wurden, höher ist. Bei etwa zwei Drittel der Allergiker in beiden klinischen Studien lag eine perenniale Allergie vor. Diese Patienten litten postoperativ signifikant

stärker als die saisonal sensibilisierten Patienten. Dieser Befund könnte durch eine persistierende, ganzjährige Allergenstimulation erklärt werden.

Aufgrund der hohen Inzidenz allergischer Sensibilisierungen bei Patienten mit Nebenhöhlenentzündungen kann aber nicht unmittelbar auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Allergie und der Ätiologie der Sinusitis geschlossen werden. Es gibt jedoch verschiedene Hinweise darauf, dass eine Allergenexposition bei sensibilisierten Patienten zu entzündlichen Veränderungen in den Nebenhöhlen führen kann. In einem Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass eine bestehende allergische Reaktion zu einer Verstärkung der bakteriellen Infektion der Nebenhöhlen führt, während die alleinige Sensibilisierung ohne aktuellen Allergenkontakt diese Reaktion nicht beeinflusste ⁽¹¹¹⁾. Slavin ⁽¹¹²⁾ zeigte mit Hilfe von SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography), dass bei sensibilisierten Patienten sowohl eine natürliche als auch eine experimentelle nasale Allergenexposition ⁽⁴⁶⁾ zu einer gesteigerten Durchblutung der Nebenhöhlen führte. Auch mit konventionellen Röntgenuntersuchungen ⁽⁴⁸⁾ und im koronaren CT der NNH ^(81, 113) fanden sich bei allergischen Patienten gehäuft pathologische NNH-Befunde. Diese Veränderungen sind allerdings nicht mit einer unmittelbaren Stimulation der Nebenhöhlenschleimhaut durch Allergene zu erklären, da Adkins ⁽¹¹⁴⁾ in einer experimentellen Studie mit radioaktiv markierten Pollen zeigen konnte, dass Allergene bei normaler Exposition die Nebenhöhlen über die Inspiration nicht erreichen. Dies ist allerdings auch nicht erforderlich, weil bereits die ausschließlich nasale Provokation zu entzündlichen Veränderungen in der Nebenhöhlenschleimhaut führt, wie Baroody ⁽¹¹⁵⁾ demonstrierte. Die Autoren führen dies auf neural vermittelte, reflektorische Effekte zurück. Ähnliche Mechanismen konnten wir auch nach einer unilateralen nasalen Allergenprovokation in der kontralateralen Nasenschleimhaut nachweisen, wie unter 5.2.1.2 genauer ausgeführt wird.

In unserer prospektiven klinischen Studie zeigte sich, dass allergische Patienten nicht nur präoperativ, sondern auch nach dem Eingriff an signifikant stärkeren Beschwerden litten als nicht-allergische Patienten. Besonders ausgeprägt waren die Nasenatmungsbehinderung und die nasale Sekretion. Trotz der weniger subtilen Diagnostik zur Erfassung der Allergiker ergaben sich auch in der retrospektiven Studie signifikante Unterschiede zwischen allergischen und nicht-allergischen Patienten. Die Häufigkeit des Niesens und das Ausmaß der retronasalen Sekretion waren auch hier bei den Allergikern signifikant höher. Perenniale Allergiker hatten zusätzlich stärkere Kopfschmerzen und häufiger Hustenattacken. Für diese Untergruppe waren die postoperativen Summensymptomscores ebenfalls signifikant erhöht. In beiden Studien war die Lebensqualität (RSBI-Scores) bei Allergikern zwar schlechter, aber diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Allergiker benötigten jedoch nicht mehr operative Eingriffe als Nichtallergiker.

In der Literatur finden sich trotz häufig geäußerter Vermutungen über den Einfluss der Allergie auf das Ergebnis der Nebenhöhlenchirurgie nur wenige Untersuchungen, in

denen sich detaillierte Informationen zu diesem Problem finden. Eine ausgeprägtere Symptomatik nach operativer Behandlung der Sinusitis bei allergischen Patienten wiesen Marks ⁽³⁸⁾ und Stewart ⁽⁸⁷⁾ nach. Die diagnostische Methode zum Nachweis der allergischen Sensibilisierungen ist allerdings in beiden Studien unzureichend gewesen. Diese Kritik gilt ebenso für die Untersuchungen von Sobol ⁽⁶⁷⁾ und Matthews ⁽⁸⁹⁾, die keinen Einfluss der Allergie auf die postoperativen Beschwerden der Patienten verzeichneten. Senior und Kennedy ⁽⁵¹⁾ berichten, dass allergische Patienten präoperativ eine schwerere Sinusitis hatten, aber Rezidivoperationen bei diesen Patienten nicht häufiger erforderlich waren. Im Gegensatz hierzu fand Vleming ⁽⁴⁰⁾ in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit Polyposis nasi eine erhöhte Rate an Rezidivpolypen, sofern sie Allergiker waren.

Unseres Erachtens ist die allergische Sensibilisierung ein wichtiger negativer prognostischer Faktor für die subjektiven postoperativen Beschwerden nach Nebenhöhlenoperationen. Dies trifft allerdings nicht in der gleichen Deutlichkeit auf den Einfluss der Allergie auf den objektiven postoperativen Befund zu. Die Diskrepanz zwischen dem subjektiven Empfinden der Patienten und den objektiven Befunden wurde auch von anderen Autoren bemerkt ^(39, 40). Erschwerend kommt hinzu, dass sich die Symptome der chronischen Sinusitis und der allergischen Rhinitis in vielen Bereichen überschneiden. Die wichtige Frage, ob sich durch eine spezifische und effektive Therapie der allergischen Rhinitis die Prognose dieser Patienten verbessern lässt, wurde bisher noch nicht systematisch untersucht. Eine unkontrollierte Studie über den Effekt einer Immuntherapie auf die Ergebnisse der Nebenhöhlenchirurgie weist zumindest darauf hin, dass eine spezifische Hyposensibilisierung die postoperativen Beschwerden der allergischen Patienten auf das gleiche Niveau wie das der nicht-allergischen Patienten absenkt ⁽¹¹⁶⁾. Sicher zu verwerfen sind Aussagen, dass eine Nebenhöhlenoperation die anti-allergische Behandlung ersetzen könnte ^(55, 73, 117).

5.1.4 Symptome

Aus unserer prospektiven klinischen Studie lassen sich die Häufigkeit der verschiedenen Symptome der chronischen Sinusitis und der Einfluss, den die operative Therapie darauf hat, ablesen. Diese Informationen sind für die präoperative Beratung und die Indikationsstellung zu einer Operation der Nebenhöhlen von großer Bedeutung. Am häufigsten beklagten die Patienten eine behinderte Nasenatmung, gefolgt von Kopfschmerzen, ein reduziertes Riechvermögen, gehäufte Niesattacken, gesteigerte Sekretion und häufiges Husten (Abbildung 19). In Studien von Mathews ⁽⁸⁹⁾ und Kennedy ⁽⁴²⁾ ergab sich eine ähnliche Verteilung der Beschwerden. Weder aus unserer eigenen, noch aus publizierten Untersuchungen lässt sich ablesen, unter welchen dieser Beschwerden die Patienten am stärksten leiden.

Die Beschwerden der Patienten können grundsätzlich entweder im Sinne einer „Momentaufnahme“ als zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vorhandene Symptome oder als Veränderung, d.h. Besserung/Verschlechterung im Vergleich zu den

präoperativen Symptomen dokumentiert werden. Aus Untersuchungen von Walker und White ⁽¹¹⁸⁾ ist bekannt, dass eine erhebliche Überlappung der Symptomscores für Nasennebenhöhlenbeschwerden zwischen Gesunden und Patienten mit einer Sinusitis besteht. Hieraus lässt sich die große Bedeutung der relativen Änderung der Symptomscores über die Zeit gegenüber einer einmaligen, punktuellen Untersuchung ableiten. Denn bei der Beurteilung des zeitlichen Profils der Symptome tritt der methodische Unterschied zwischen retro- und prospektiven Studien besonders deutlich zu Tage; es besteht ein nämlich ein wesentlicher Unterschied zwischen einer Monate oder Jahre nach der Operation gestellten Frage an den Patienten, ob sich seine Beschwerden nach dem Eingriff gebessert haben und dem messbaren Vergleich zwischen den Angaben, die der Patient zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes machte. Da die retrospektive Frage nach einer symptomatischen Besserung einem besonders hohen Bias unterworfen ist, verwendeten wir in unseren eigenen Studien nur eine allgemeine Frage nach der subjektiven Einschätzung des Operationserfolgs und erfassten für die Einzelsymptome den aktuellen Status zum Zeitpunkt der Befragung. Mit wenigen Ausnahmen, die im folgenden jeweils zitiert werden, wurde im Rahmen der bisher publizierten Studien zum Erfolg der Nebenhöhlenchirurgie die retrospektive Einschätzung der Patienten zur Änderung der Beschwerden erfragt. Die Methodik unserer prospektiven Studie ermöglichte die exakte Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Symptomscores über einen Zeitraum von 12 Monaten. Eine derartige Untersuchung ist für die operative Therapie der Sinusitis bislang nicht durchgeführt worden.

Die Nasenatmungsbehinderung als häufigstes Symptom der chronischen Sinusitis zeigte in unserer prospektiven Studie die deutlichste Besserung nach einer Nasennebenhöhlenoperation und zwar bereits nach einem Monat (Abbildung 21). In der Literatur wird bei etwa 90% der Patienten eine postoperative Besserung der Nasenatmungsbehinderung angegeben ^(68, 119). Unsere Erfolgsrate lag bei 86%; lediglich bei 6% der Patienten verschlechterte sie sich. Diese postoperative Verbesserung ließ sich in unserer prospektiven Studie mit Hilfe der anterioren aktiven Rhinomanometrie ⁽¹²⁰⁾ objektivieren (Abbildung 32).

Die untersuchten Risikofaktoren hatten in unserer Studie keinen relevanten Einfluss auf den nasalen Flow. Mit Ausnahme der Untersuchung vor der Operation ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Rhinomanometrie und den Symptomscores für die Nasenatmungsbehinderung. Diese Diskrepanz zwischen der objektiven Messung der Nasenatmung und der subjektiven Einschätzung der Nasenatmungsbehinderung ist bekannt. Sie wird darauf zurückgeführt, dass die Empfindung der Nasenatmung durch komplexe sensorische Mechanismen gesteuert wird, die Temperatursensoren in der Nasenschleimhaut einschließen, und nur indirekt mit dem Luftstrom durch die Nasenhöhle zusammenhängen ⁽¹²¹⁾. Auch in der Studie von Lund ⁽¹²²⁾ fehlte eine Korrelation zwischen den Symptomen und der objektiven Messung der Nasenatmungsbehinderung nach endonasalen Nebenhöhlenoperationen. In dieser

Untersuchung ergab sich im Gegensatz zu unserer Studie allerdings auch keine signifikante Änderung der objektiven Parameter.

In keiner der bisher publizierten Studien zur operativen Therapie der Sinusitis wurde der Effekt zusätzlicher chirurgischer Maßnahmen wie Septumplastiken und Conchotomien, die speziell zur Besserung der Nasenluftpassage durchgeführt werden, analysiert. Sowohl in unserer retrospektiven, als auch in der prospektiven Studie ergab sich interessanterweise kein signifikanter Effekt dieser Maßnahmen auf die behinderte Nasenatmung (4.1.1.1.3, Tabelle 18 und 4.1.2.1.3). Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass erstens die Ursachen für die Besserung der Nasenatmung im Rückgang der entzündlich bedingten Schwellung der Nasenschleimhaut und in der Erweiterung der Nasenhöhle in ihren seitlichen Abschnitten durch die Operation zu sehen sind, und zweitens Septumplastiken und Conchotomien als Ergänzung zur Operation der Nebenhöhlen den Fällen vorbehalten werden sollten, in denen Deviationen des Septums zu einer Beeinträchtigung der Drainage und Ventilation der Nebenhöhlen beitragen oder zu einer Erschwerung der Operation und der postoperativen Nachsorge führen.

Auf die Cephalgien hat die Nebenhöhlenoperation keinen so günstigen Einfluss. Die Scores für dieses Symptom lagen zwar zu allen postoperativen Untersuchungszeitpunkten signifikant niedriger als vor der Operation, dennoch klagten die Hälfte aller Patienten in der prospektiven Studie 12 Monate nach der Operation und 38% der Patienten in der retrospektiven Untersuchung weiterhin über Kopfschmerzen (Tabelle 17, Abbildung 19 und 22). 13% der Patienten mit Cephalgien in der prospektiven Studie litten postoperativ sogar an stärkeren Beschwerden. Obwohl in Übersichtsarbeiten hohe Besserungsraten bis 90% für Cephalgien angegeben werden (⁷⁷), sind Studien, die eine Überprüfung dieser Angaben erlauben, rar (^{51, 68}). In unserer prospektiven Studie besserten sich die Angaben über das Ausmaß der Kopfschmerzen bei der Hälfte der Patienten, die vor der Operation unter diesen Beschwerden gelitten hatten. Angaben über den absoluten Anteil der Patienten, die nach einer Operation nicht mehr an Cephalgien leiden, finden sich in der Literatur nicht. Aus keiner der Untersuchungen lässt sich ablesen, wie hoch der Anteil der Patienten ist, deren Kopfschmerzen auf zusätzlichen oder anderen Ursachen als einer Sinusitis beruht. Bei diesen Patienten ist eine Besserung der Beschwerden auch nach einer Heilung der Nebenhöhlenentzündung nicht zu erwarten. Deshalb ist bereits vor einer Operation unbedingt eine sorgfältige Differentialdiagnose der Kopfschmerzen erforderlich.

Die Angaben über eine präoperativ herabgesetzte Riechempfindung schwanken zwischen 14% und 70% (⁷¹). In unserer eigenen Untersuchung beklagten 62% der Patienten präoperativ eine Hyposmie. Nach der Nebenhöhlenoperation besserte sich das Riechvermögen bei 69% dieser Patienten. Allerdings berichteten auch immerhin 8% über eine Verschlechterung (4.1.2.1.3, Abbildung 23). Dies stimmt in etwa mit den Angaben in der Literatur überein (^{51, 74, 123, 124}). Im Gegensatz zu mehreren Studien (^{122, 125, 126}) fand sich in unserer Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen dem subjektiven Empfinden der Patienten und den Ergebnissen der Riechtests. Prä- und postoperativ

wurden Riechprüfungen mit sogenannten Sniffin´Sticks durchgeführt, die eine grob quantitative Einschätzung des Riechvermögens erlauben ⁽⁵⁶⁾. Unter unseren Patienten wiesen 51% präoperativ eine Hyposmie und 6% eine Anosmie auf. Ein Vergleich der Häufigkeit von Riechstörungen mit Angaben aus der Literatur erweist sich aufgrund der sehr ausgeprägten Abhängigkeit der Ergebnisse der Riechprüfung von der verwendeten Methode ⁽¹²⁵⁾ als wenig sinnvoll. Nach der Nebenhöhlenoperation kam es in unserem Krankengut zu einer signifikanten Besserung des Riechvermögens (Abbildung 31). In der Literatur halten sich Publikationen, in denen eine postoperative Besserung beschrieben wird ^(123, 127, 128), mit denen, die keine Änderung zeigen ^(122, 126), in etwa die Waage. Die Ursachen der Riechstörung bei Patienten mit chronischer Sinusitis liegen einerseits in einem reduzierten Kontakt des Riechepithels mit der Atemluft und andererseits in einer Schädigung des Riechepithels durch die Entzündung ^(129, 130). Insofern wundert es nicht, dass Patienten mit Nasenpolypen, die die Strömungsverhältnisse in der Nase verschlechtern und mit einer besonders ausgeprägten Entzündungsreaktion einhergehen, sowie Patienten, die bereits an den Nebenhöhlen operiert worden waren, signifikant schlechtere Ergebnisse beim Riechtest aufwiesen.

Niesanfälle und gehäuftes Niesen sind ein bei chronischen Nebenhöhlenerkrankungen häufig vernachlässigtes Symptom. Keinesfalls treten diese Beschwerden ausschließlich bei Patienten mit einer allergischen Rhinitis auf. In der Literatur finden sich aber keine verlässlichen Angaben zur präoperativen Häufigkeit des Niesens oder zum Einfluss einer operativen Therapie auf diese Beschwerden. 56% unserer Patienten gaben vor und 55% nach der Operation an, unter häufigen Niesattacken zu leiden. Obwohl mehr als die Hälfte (55%) der Patienten, die diese Beschwerden präoperativ angaben, nach der Operation seltener Niesattacken hatten, ergab die Analyse des zeitlichen Verlaufs für keinen der postoperativen Zeitpunkte eine statistisch signifikante Besserung dieses Symptoms (Abbildung 25). Dies erstaunt allerdings nicht, denn Niesen ist ein komplexer reflektorischer Vorgang, der durch eine Stimulation von sensorischen Nervenfasern in der Nasenschleimhaut ausgelöst wird. Diese Stimuli können mechanischer oder chemischer Natur sein. Im Falle der Sinusitis kommen sowohl mechanische Stimuli, wie z.B. Borken, zähes Sekret oder Polypen als auch chemische Stimuli, nämlich im Rahmen der Entzündungsvorgänge freigesetzte Mediatoren, wie Histamin und Leukotriene in Betracht.

Auch Husten wird als Symptom im Allgemeinen nicht mit einer Sinusitis in Verbindung gebracht. Dennoch klagte die Hälfte unserer Patienten vor der Operation darüber. Wie nicht anders zu erwarten, war der Hustenreiz bei Patienten mit einem Asthma bronchiale besonders ausgeprägt, aber keineswegs auf diese Gruppe beschränkt. Auch allergische Patienten litten vermehrt unter Hustenreiz. Die operative Behandlung führte bei 60% der Patienten mit diesem Symptom zu einer Besserung und bei 15% zu einer Verschlechterung. Die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs zeigte für das erste halbe Jahr nach der Operation eine signifikante Verbesserung, danach stiegen die Scores jedoch wieder an und ließen im Vergleich zu den präoperativen Werten eine statistisch

signifikante Reduktion nicht mehr erkennen (Abbildung 26). Angaben über den Husten als Symptom der chronischen Nasennebenhöhlenentzündung finden sich in Literatur nicht, obwohl diese Beschwerden 1997 von der Task Force für Rhinosinusitis der American Academy of Otolaryngology ausdrücklich als eines der Hauptsymptome der Sinusitis bezeichnet wurde ⁽²⁾. Der Husten bei Sinusitis kann sowohl durch den vermehrten Schleimfluss in den Rachen und Larynx als auch durch eine gesteigerte bronchiale Reaktivität, die bei entsprechender Untersuchungsmethodik bei etwa der Hälfte der Patienten mit Sinusitis nachweisbar ist ^(131, 132), verursacht werden.

Da aus unseren Studien keine direkte Aussage über die Lungenfunktion der operierten Patienten und die exakte Menge und Beschaffenheit des produzierten Nasensekrets möglich ist, können wir die Ursachen der postoperativen Besserung dieses Symptoms nicht sicher beurteilen. Mehrere Studien belegen allerdings, dass die operative Therapie der Sinusitis zu einer Besserung eines vorbestehenden Asthma bronchiale führen kann ⁽¹³³⁻¹³⁵⁾.

Eine gesteigerte, insbesondere retronasale Sekretion stellt für viele Patienten ein besonders quälendes Symptom der chronischen Sinusitis dar. Diese Beschwerden sprechen besonders schlecht auf die operative Therapie an. Während 54% der Patienten in unserer prospektiven Studie darunter litten, stieg der Anteil postoperativ sogar auf 59% an. Nur 38% der Patienten, die präoperativ über eine gesteigerte Sekretion klagten, wiesen am Ende der Beobachtungszeit niedrigere Scores für dieses Symptom auf. Die Analyse des zeitlichen Verlaufs der Scores ergab für keinen der Untersuchungszeitpunkte eine signifikante Änderung (Abbildung 24). In der Literatur liegt der Anteil der Patienten, deren retronasale Sekretion sich postoperativ gebessert hatte, niedriger als bei allen anderen Symptomen der Sinusitis ^(38, 55, 88). Einer medikamentösen Therapie sind diese Beschwerden ebenfalls schlecht zugänglich. Das subjektive Empfinden einer gesteigerten nasalen Sekretion beruht entweder auf einer tatsächlich vermehrten Sekretproduktion der Schleimhaut von Nase und Nebenhöhlen oder auf einer Zunahme der Viskosität des Schleims. Hierfür sprechen Untersuchungen, die sowohl eine numerische Zunahme der submukösen Drüsen in der Nebenhöhlenschleimhaut ⁽¹³⁶⁾ als auch eine qualitative Änderung der Zusammensetzung der nasalen Sekretion bei Sinusitis zeigten ⁽¹³⁷⁾.

5.1.5 Lebensqualität

In beiden klinischen Studien, die wir durchführten, wurde als Methode zur Messung der Lebensqualität der Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (RSBI) eingesetzt. Der RSBI ist zur Zeit das einzige in Deutschland verfügbare Instrument zur krankheitsspezifischen Einschätzung der Lebensqualität bei Nasennebenhöhlenentzündungen ⁽⁵³⁾. Er basiert auf dem von Benninger ⁽⁵²⁾ entwickelten RSDI. In englischer Sprache sind noch weitere Instrumente verfügbar (RSOM-31, Chronic Sinusitis Survey, TyPE und SNOT-20), die sich aber in ihrer Relevanz nicht wesentlich unterscheiden ⁽¹³⁸⁾ und an den deutschen Sprachraum nicht angepasst sind. Grundsätzliche Vorteile der Anwendung eines Instruments zur Messung der Lebensqualität liegen einerseits in der methodisch

einwandfreien Validierung dieser Werkzeuge und andererseits darin, dass auch psychosoziale Aspekte der krankheitsspezifischen Beeinträchtigung erfasst werden können. Aus methodischen Gründen ist der RSBI nur für den Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen oder zur Beurteilung zeitlicher Verläufe geeignet ^(52, 53). Daher lassen sich keine Aussagen zur Einschränkung der Lebensqualität durch die chronische Sinusitis im Verhältnis zur Normalbevölkerung treffen. In einer Untersuchung mit dem SF36, einem krankheitsunabhängigen Questionnaire für die Lebensqualität, zeigte Gliklich ⁽⁵⁾, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Sinusitis signifikant erniedrigt ist und für einige Teilaspekte sogar unter der von Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit liegt. Die Änderung der Lebensqualität durch die Nebenhöhlenoperation ließ sich mit unserer Studien nicht evaluieren, da die deutsche Adaptierung des RSBI zu Beginn der prospektiven Studie noch nicht beendet war und daher präoperativ nicht eingesetzt werden konnte. Wir konnten den RSBI daher nur zum Vergleich verschiedener Untergruppen und zur Einschätzung des Einflusses von möglichen Risikofaktoren verwenden. Hierbei ergaben sich allerdings keine wesentlichen zusätzlichen Aussagen im Vergleich zur Analyse der Symptomscores, zumal sich eine hohe Korrelation zwischen den Symptomen und der Lebensqualität ergab (4.1.2.2, Abbildung 13). Außerdem wiesen die Werte des RSBI eine hohe Variabilität auf, d.h. Standardfehler und Perzentile waren groß, weshalb die Auswertung der RSBI-Scores für verschiedene Untergruppen in der prospektiven Studie, die eine geringere Patientenzahl einschloss, kritisch eingeschätzt werden sollte.

5.1.6 Objektive Befunde

Trotz der großen Verbreitung der endonasalen Nebenhöhlenchirurgie sind Studien, in denen prä- und postoperativ objektive Befunde erhoben und ausgewertet wurden, rar ^(40, 42, 68, 122, 139-141). Unter diesen finden sich nur drei, die prospektiv durchgeführt wurden ^(40, 122, 140). Im Gegensatz zu unserer Studie wurde in keiner dieser Untersuchungen der zeitliche Verlauf des klinischen Befundes über einen längeren Zeitraum erfasst und gleichzeitig unter verschiedenen Gesichtspunkten beurteilt. Zudem ist keiner dieser Publikationen die exakte Methodik zur Beurteilung und Auswertung der endoskopischen Untersuchungen zu entnehmen.

5.1.6.1 Endoskopische Untersuchung

Alle 101 Patienten unserer prospektiven Studie wurden in regelmäßigen Abständen endoskopisch untersucht. Wir erfassten die Weite der Zugänge zu den Nebenhöhlen, das Auftreten von Synechien (narbigen Verwachsungen) zwischen den anatomischen Strukturen der Nase sowie Ausdehnung und Größe von Nasenpolypen. Klinisch wurden auch Qualität und Quantität der nasalen Sekretion, sowie die Schwellung und Färbung der Schleimhaut beurteilt. Eine verlässliche Methode, diese Befunde reproduzierbar zu *quantifizieren*, ist uns nicht bekannt. Daher verzichteten wir aus methodischen Gründen darauf, einen derart subjektiven Gesamteindruck in die Auswertung einzuschließen.

Obwohl von Vleming ⁽¹⁴²⁾ und Kennedy ⁽³⁹⁾ auf Diskrepanzen zwischen endoskopischem Befund und den Beschwerden der Patienten hingewiesen wird, ergaben sich in unserer Untersuchung signifikante Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Rezidivpolyposis, der Weite der Zugänge zu den Nebenhöhlen sowie dem Vorhandensein von Synechien einerseits und den Symptomen der Patienten andererseits.

In den publizierten Studien ergaben sich bei postoperativen Kontrollen in 40 – 60% der Fälle nach endonasalen Nebenhöhlenoperationen „normale“ endoskopische Befunde (40, 42, 68, 139). Da in keiner dieser Untersuchungen „normale“ oder „nicht-normale“ endoskopische Befunde exakt definiert werden, sind Vergleiche dieser Ergebnisse untereinander und mit unserer Studie nicht möglich.

Die endoskopische Beurteilung der Nebenhöhlenzugänge, die bei der Operation angelegt bzw. erweitert wurden, zeigte in 55% unserer Patienten eine ausreichende Weite. Bei den übrigen Patienten war mindestens einer dieser Zugänge verschlossen. Diese Patienten beklagten auch signifikant stärkere Beschwerden und eine schlechtere Lebensqualität. Der Verschluss der Zugänge wurde sowohl durch narbige Stenosen als auch durch Rezidivpolypen verursacht. Bei etwas mehr als der Hälfte unserer Patienten entwickelten sich postoperativ endonasale Synechien. Der überwiegende Teil dieser Vernarbungen fand sich zwischen der mittleren Muschel und der lateralen Nasenwand. Die relativ hohe Zahl der Synechien bei unseren Patienten – Jakobsen ⁽⁷⁸⁾ gab nur 20% nach einem Jahr an – ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass wir - im Gegensatz zu diesem Autor - alle Narbenstränge unabhängig von deren Größe und den Beschwerden der Patienten in diese Beurteilung mit aufnahmen. Bei entsprechender Ausdehnung können Synechien zu einer Obstruktion der Zugänge zu den Nebenhöhlen führen. Wir konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Synechieentwicklungen und Operationen an der mittleren Muschel oder dem Ausmaß der Nebenhöhlenoperation feststellen. Intraoperativ wird das untere Drittel der mittleren Muschel reseziert wenn diese zu mobil erscheint, entweder infolge der operativen Maßnahmen selber oder aufgrund einer Druckatrophie der Muschel bei ausgeprägter Polyposis nasi. Grundsätzlich versuchen wir jedoch, die mittlere Muschel bei der Operation möglichst nicht zu verletzen, um das postoperative Auftreten von Synechien zu vermeiden. Auch hinsichtlich der anderen untersuchten Faktoren wie Polyposis, Allergien etc. ergab sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Synechien. Synechien zwischen mittlerer Muschel und der Nasenscheidewand führen nur selten zu Problemen und werden gelegentlich ⁽¹⁴³⁾ sogar absichtlich induziert, um lateralen Vernarbungen vorzubeugen. Patienten mit Synechien litten unter signifikant stärkeren Kopfschmerzen. Der überwiegende Teil der kleineren Synechien kann in örtlicher Betäubung durchtrennt werden, bei ausgeprägteren Vernarbungen ist dies allerdings nur im Rahmen einer operativen Revision möglich. Patienten, die zwar verschlossene Zugänge aufweisen, aber beschwerdefrei sind, müssen nicht notwendigerweise erneut operiert werden; eine engmaschige Kontrolle inklusive einer Bildgebung ist aber erforderlich, um das Auftreten von Mukozelen rechtzeitig erkennen zu können.

5.1.6.1.1 Rezidivpolypen

Die Angaben über die Häufigkeit von Polypenrezidiven in der Literatur weisen eine enorme Spannweite auf, die von 5 bis 87% reicht (40, 42, 99, 116, 141). Abgesehen von der unterschiedlichen Methodik der verschiedenen Untersuchungen und der Beobachtungszeit spielt die Definition von Polypenrezidiven eine große Rolle für die Erklärung dieser Diskrepanzen. In den meisten Arbeiten werden hierfür gar keine Definitionen angegeben. In unserer Untersuchung werteten wir rundliche Vorwölbungen der Schleimhaut jeder Größe als Polyp. Ausgeschlossen wurden lediglich die typischen Granulationspolypen, die sich in den ersten Wochen nach der Operation häufig entwickeln. Mit Hilfe dieser Definition konnten wir die endoskopischen Befunde genauer als in den meisten Publikationen einordnen, da hier überwiegend nur Polypen ab einer bestimmten Größe oder einer bestimmten Konsistenz gewertet wurden.

59% unserer Patienten mit Polyposis nasi entwickelten im Verlauf der Beobachtungszeit Rezidivpolypen unterschiedlichen Ausmaßes. Als einziger statistisch signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von Rezidivpolypen stellte sich in unserer Studie bereits vorangegangene Nebenhöhlenoperationen heraus. Dies könnte auf die Bedeutung intrinsischer Faktoren, die bestimmte Patienten für die Entwicklung von Rezidiven prädisponieren, hinweisen. Ein signifikanter Zusammenhang mit einer allergischen Sensibilisierung und dem Auftreten von Rezidivpolypen ergab sich aus unseren Daten nicht. Dieser Zusammenhang wird in der Literatur häufig hergestellt, obwohl systematische Studien, die dies untersuchten, selten sind. Während Nishioka ⁽¹¹⁶⁾ bei Allergikern häufiger Rezidivpolypen fand, ergab sich in Kennedys Untersuchung ⁽⁴²⁾ kein Anhalt für diese Hypothese. Patienten mit Asthma bronchiale oder einer Aspirinsensitivität entwickelten in unserer Studie ebenfalls nicht häufiger Rezidivpolypen.

Um eine exakte Beurteilung des Ausmaßes der Polyposis vornehmen zu können, benutzten wir ein Staging-System, das sich bei einer vergleichenden Untersuchung von fünf verschiedenen Methoden als das am besten reproduzierbare und einfachste System herausgestellt hatte ⁽¹⁴⁴⁾. Die so erhobenen Scores lagen zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant niedriger als vor der Operation. Die Polypenscores, als Maß für die Größe und Ausdehnung der Nasenpolypen waren postoperativ signifikant mit den Symptomen und der Lebensqualität der Patienten korreliert. Patienten mit Rezidivpolypen hatten signifikant stärkere Beschwerden (Cephalgien, Hyposmie, retronasale Sekretion und Husten) und häufiger verschlossene Nebenhöhlenzugänge.

Trotz der unterschiedlichen Auffassungen über die Häufigkeit von Rezidivpolypen besteht weitgehende Übereinkunft darüber, dass sie die häufigste Ursache für Therapieversager nach endoskopischer Nebenhöhlenchirurgie darstellen ^(66, 77). Patienten, die bereits mehr als 10 Operationen wegen Nasenpolypen hinter sich haben, sind keine Seltenheit. Von einer befriedigenden Lösung dieses Problems sind wir trotz aller Fortschritte in der operativen und konservativen Therapie noch weit entfernt. Um neue und gezieltere Ansätze für die konservative Behandlung dieser Erkrankung zu finden,

kommt der Untersuchung der Ätiologie und der pathophysiologischen Grundlagen der Polyposis nasi eine wichtige Bedeutung zu.

Aus den offensichtlichen Problemen einer chirurgischen Behandlung von Nasenpolypen kann jedoch nicht auf eine Überlegenheit der medikamentösen Therapie geschlossen werden. Dies verdeutlicht eine Studie, bei der Patienten mit Polyposis nasi randomisiert einer einseitigen operativen Behandlung unterzogen wurden ⁽¹²⁶⁾. Die Autoren zeigten, dass die Operation insbesondere eine Besserung der Nasenatmung und eine Abnahme der gesteigerten Sekretion herbeiführte und dadurch einen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer alleinigen konservativen Behandlung mit topischen und systemischen Steroiden bot.

5.1.6.2 Computertomographie der Nebenhöhlen

Die Befunde der Computertomographie der Nebenhöhlen konnten in unserer prospektiven klinischen Studie nicht als Parameter zur Beurteilung des Operationserfolgs verwendet werden, da postoperativ nur dann eine erneute CT der Nebenhöhlen durchgeführt wurde, wenn dies aus klinischen Gesichtspunkten erforderlich war. Diese Daten wurden nicht analysiert, da die Ergebnisse für diesen Parameter einerseits einem deutlichem Bias unterlagen und andererseits nur für 26 der 101 in die Studie eingeschlossenen Patienten vorlagen. In der Literatur findet sich – vermutlich aus ethischen Gründen – nur eine einzige Studie, in der die prä- und postoperativen CT-Befunde systematisch verglichen wurden: Ikeda ⁽¹⁴⁵⁾ untersuchte 3 Monate postoperativ 32 Patienten nach endonasaler Nebenhöhlenoperationen und fand eine signifikante Reduktion der CT-Scores um durchschnittlich 82%.

5.1.7 Zusammenfassung der klinischen Studien

Der Erfolg der funktionellen endonasalen Nebenhöhlenoperationen kann nach unterschiedlichen Kriterien beurteilt werden. Die in der Literatur angegebenen Besserungsraten beruhen teilweise auf methodisch angreifbaren Verfahren. Hierzu zählen eine unzureichende Beobachtungsdauer, asymmetrische Symptomscores, die retrospektive Erhebung präoperativer Beschwerden, sowie die fehlende oder ungenaue Dokumentation objektiver Befunde.

Anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten ergab sich in unserer retrospektiven Studie 5 Jahre nach der Operation bei 66% und in der prospektiven Studie 1 Jahr postoperativ bei 84% der Patienten ein Erfolg der Operation. Wird die tatsächliche Änderung der Symptomscores zu Grunde gelegt, was nur in prospektiven Studien möglich ist, sinkt die Rate der Besserung auf 69%. Unsere Erfolgsraten liegen damit im Vergleich zur Literatur relativ niedrig, was am ehesten durch methodische Unterschiede im Studiendesign zu erklären ist. Als einerseits am besten vergleichbare, aber andererseits auch relativ grobe Methode zur Beurteilung des Operationserfolgs kann die Notwendigkeit einer erneuten Operation angesehen werden. Mit Erfolgsraten von 87% in der retrospektiven und 97% in der prospektiven Studie ergaben sich diesbezüglich in unseren Untersuchungen auch im Vergleich zur Literatur sehr gute Ergebnisse.

Nebenhöhlenoperationen sind aufgrund der anatomischen Verhältnisse komplikationsträchtige Eingriffe. In unseren Untersuchungen traten bei etwa 10% der Operationen Komplikationen auf, von denen jedoch nur 1,3% als ernsthaft anzusehen waren. Dies entspricht den Angaben in der Literatur.

Aus unseren Studien ergaben sich eine Reihe von klinischen Risikofaktoren, die das Ergebnis der Nebenhöhlenoperation negativ beeinflussten. Hierzu zählten Allergien, Asthma bronchiale, Aspirin-Sensitivität, Polyposis nasi, vorangegangene NNH-Operationen sowie präoperative CT-Scores als Maß für die Schwere der Sinusitis. Unter diesen lässt sich einzig die Allergie therapeutisch beeinflussen. Bislang gibt es allerdings nur erste Hinweise darauf, dass eine Immuntherapie das postoperative Ergebnis tatsächlich verbessern kann. Patienten mit derartigen Risikofaktoren müssen einerseits bereits präoperativ entsprechend beraten und andererseits postoperativ intensiv betreut werden.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass sich das häufigste Symptom der chronischen Sinusitis, die Nasenatmungsbehinderung, nach einer Nebenhöhlenoperation am zuverlässigsten bessert. Auch die Reduktion des Riechvermögens sowie - wenn auch in geringerem Maße - Kopfschmerzen ließen sich durch die Operation günstig beeinflussen. Keine wesentlichen Änderungen ergaben sich für den Hustenreiz und das Niesen. Den geringsten Einfluss hatte die chirurgische Behandlung auf die gesteigerte (retro-) nasale Sekretion, die postoperativ sogar häufiger als vor der Operation beklagt wurde.

Die systematische postoperative Endoskopie zeigte oft Rezidivpolypen, verschlossene Nebenhöhlenzugänge oder Synechien. Offenbar werden die Ergebnisse der funktionellen Nebenhöhlenchirurgie in der Literatur gelegentlich zu positiv dargestellt. Die Ergebnisse der Riechprüfungen und der Rhinomanometrie zeigten einen günstigen Einfluss der operativen Therapie auf diese Parameter. Im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen konnten wir mit Hilfe unserer differenzierten Methodik Korrelationen zwischen den objektiven Befunden und den Symptomen der Patienten nachweisen. Dies unterstreicht die Bedeutung einer engmaschigen endoskopischen Kontrolle im Anschluss an die Operation, um dem Fortschreiten pathologischer Veränderungen durch entsprechende medikamentöse oder minimale operative Maßnahmen entgegenwirken zu können.

5.2 Experimentelle Studien

In den klinischen Studien fanden sich verschiedentlich Hinweise auf intrinsische Faktoren, die den Verlauf der chronischen Sinusitis möglicherweise beeinflussen. Um zu untersuchen, ob sich aus deren Charakteristika zusätzliche Rückschlüsse auf die Entstehung und die Progredienz der chronischen Sinusitis ergeben, haben wir in umfangreichen experimentellen Untersuchungen die pathophysiologischen Grundlagen der allergischen, aber auch der nicht-allergischen entzündlichen Schleimhautreaktion der Nase und der Nebenhöhlen überprüft. Dazu haben wir die Produktion von Entzündungsmediatoren und Zytokinen bei der allergischen Rhinitis und bei der chronischen Sinusitis mit und ohne Nasenpolypen sowie ihre Auswirkungen auf klinische Befunde und physiologische Parameter in unterschiedlichen experimentellen Modellen untersucht. Nur ein exaktes Verständnis dieser grundlegenden Mechanismen wird es erlauben, in Zukunft neue und gezielte Ansätze zur Therapie der chronischen Sinusitis zu finden.

5.2.1 Mechanismen der allergischen Rhinitis

5.2.1.1 Pathophysiologie der Nase nach unilateraler Allergenprovokation

Ein wesentlicher Teil der Untersuchungen über die allergische Rhinitis stützt sich auf nasale Allergenprovokationen. Dieses experimentelle Modell hat den Vorteil, dass - anders als bei der natürlichen Allergenexposition - eine kontrollierte allergische Reaktion reproduzierbar induziert wird und die Kinetik der physiologischen und pathophysiologischen Parameter exakt erfasst werden kann. Alle nasalen Allergenprovokationen wurden mit der Disc-Methode (3.3.1.1.1) durchgeführt, die von Baroody ⁽⁵⁷⁾ und dem Autor ⁽¹⁴⁶⁾ gemeinsam entwickelt wurde. Wir konnten zeigen, dass die allergische Rhinitis eine entzündliche Reaktion der Nasenschleimhaut ist, die sich nicht nur auf die Sofortreaktion beschränkt, sondern auch noch über Stunden nach einem Allergenkontakt fortbesteht.

Spätphasenreaktionen nach experimenteller Allergenprovokation sind in der Haut, der Lunge und der Nase beschrieben worden ⁽¹⁴⁷⁾. Die Spätphase hat einen engeren Bezug zum natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen als die Sofortphase, die im Gegensatz zum klinischen Erscheinungsbild bereits nach wenigen Minuten beendet ist. Dies zeigt sich unter anderem am Effekt von systemischen Steroiden, deren klinische Wirksamkeit bei der allergischen Rhinitis außer Zweifel steht, und die die Spätreaktion nach nasaler Allergenprovokation unterdrücken, ohne die Sofortreaktion zu beeinflussen ⁽¹⁴⁸⁾. Auch unter anderen Gesichtspunkten, wie z.B. dem Einstrom von eosinophilen Granulozyten, entspricht die Entzündungsreaktion in der Spätphase der natürlichen Situation besser als die Sofortphase.

In unseren Studien demonstrierten wir Zeichen einer Entzündung der Nase in der Spätphase nach einer nasalen Allergenprovokation, indem wir eine erhöhte Freisetzung von Histamin und verschiedenen Zytokinen nachwiesen. Die Disc-Methode ermöglichte die simultane Messung physiologischer Parameter (Sekretionsgewichte,

Atemwegswiderstand) und der Mediator- und Zytokinmengen im Nasensekret. Diesen Vorteil bieten andere Techniken wie die Nasenlavage, die mit den physiologischen Parametern interferieren, nicht. Zusätzlich erlaubte die Disc-Methode die Untersuchung der Schleimhautreaktion beider Nasenseiten nach einseitiger Provokation, um zwischen direkten und indirekten Effekten des Reizes unterscheiden zu können.

Der Atemwegswiderstand stieg in den ersten Stunden nach der Allergenprovokation signifikant an (Abbildung 35), während die Sekretionen noch länger erhöht waren (Abbildung 34). Obwohl Veränderungen in diesem Zeitraum auch im Rahmen eines physiologischen Phänomens - des „nasalen Zyklus“, der eine periodische Variation des nasalen Atemwegswiderstands beschreibt ⁽¹⁴⁹⁾ – beobachtet werden, kann der Abfall des nasalen Flows in unseren Studien hierdurch nicht erklärt werden, denn er trat nach Kontrollprovokationen nicht auf.

In dieser und in früheren Studien ^(57, 146) zeigte sich unmittelbar nach der Allergenprovokation eine Freisetzung des Entzündungsmediators Histamin, der auf eine direkte Aktivierung von Mastzellen nach einem „crosslinking“ von IgE schließen lässt. Nach einem vorübergehenden Absinken der Histaminwerte kam es zwei bis sechs Stunden nach der Allergenprovokation zu einem erneuten Anstieg (Abbildung 36). Dieser zeitliche Verlauf stimmt mit vorhergehenden Untersuchungen überein ^(150, 151). Das in der Spätphase nachweisbare Histamin stammt jedoch nicht aus Mastzellen, sondern wird durch eine Aktivierung basophiler Granulozyten, die in den Stunden nach der Allergenprovokation in die Schleimhaut einströmen ⁽¹⁵¹⁾ verursacht. Dies belegen Untersuchungen, bei denen das Muster der Mediatorfreisetzung sowie funktionelle und lichtmikroskopische Charakteristika dieser Zellen *ex-vivo* untersucht wurden ^(150, 152, 153). Die pathophysiologische Bedeutung der hohen Histaminkonzentrationen in der Spätphase nach der Allergenprovokation ist noch ungeklärt. Der Anstieg von Histamin korrelierte zu diesem Zeitpunkt nicht mit Symptomen, Sekretionsgewichten oder dem nasalen Atemwegswiderstand. Außerdem haben Antihistaminika keinen wesentlichen Effekt auf die Spätphase ^(154, 155).

In unserer Studie untersuchten wir außerdem die Freisetzung verschiedener Zytokine. Da die Anzahl der Parameter, die gleichzeitig gemessen werden konnten, durch das relativ geringe Volumen des Sekrets, das mit den Discs gesammelt werden kann (ca. 50 µl), beschränkt ist, entschieden wir uns, ein proinflammatorisches Zytokin (IL-1 β) und dessen natürlich vorkommenden Antagonisten (IL-1Ra), sowie ein Chemokin (IL-8) und ein Th2-Zytokin (IL-4) zu untersuchen.

IL-1 β besitzt entzündungsfördernde Effekte, indem es zu einer Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten führt, die Expression von Adhäsionsmolekülen induziert und damit den Einstrom von Entzündungszellen ermöglicht. Es führt außerdem über para- und autokrine Mechanismen zur Synthese der proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- α und GM-CSF ⁽¹⁵⁶⁾ und wird bei Entzündungsreaktionen verschiedener Art produziert. In der menschlichen Nase wurde IL-1 β bei akuter viraler Rhinitis ^(157, 158) und

bei chronischer Sinusitis ^(159, 160) nachgewiesen. Nach nasaler Allergenprovokation wurde IL-1 β im Nasensekret erstmals von Bachert ⁽¹⁶¹⁾ gefunden. In unserer Studie zeigten wir einen signifikanten Anstieg von IL-1 β im Nasensekret ab der 2. Stunde nach Allergenprovokation und maximale Werte nach 5 h (Abbildung 37). In der Untersuchung von Bachert, ebenso wie in einer späteren von Sim ⁽¹⁶²⁾, zeigte sich im Gegensatz zu unseren Ergebnissen auch in der Frühphase der allergischen Reaktion ein Anstieg von IL-1 β . Die unterschiedlichen Ergebnisse in der Frühphase könnten durch die Methodik der nasalen Allergenprovokation, die nur in unserer Studie lokalisiert mit Discs durchgeführt wurde oder durch die verschiedenen Zeitpunkte der Messung in der Frühphase, deren erster Punkt in unserer Untersuchung mit 5 Minuten wesentlich früher als in den beiden anderen Studien lag, bedingt sein. Eine niedrigere Sensitivität unserer Nachweismethode ist als Ursache dieser Unterschiede auszuschließen, da wir dieselben Assays verwendeten. Unsere Studie erlaubt keine Rückschlüsse, aus welchen Zellen IL-1 β im Nasensekret stammt. Aus verschiedenen *in-vitro* Experimenten und histologischen Untersuchungen kann jedoch geschlossen werden, dass Monozyten ⁽¹⁶³⁾ und Epithelzellen ⁽¹⁶⁴⁾ die wichtigsten Quellen dieses Zytokins in der menschlichen Nasenschleimhaut sind. Eine der Ursachen für die anti-entzündlichen Wirkungen der topischen Steroide und der spezifischen Immuntherapie bei der allergischen Rhinitis liegt in der Reduktion der Produktion von IL-1 β in der Nasenschleimhaut ^(165, 166). Außerdem konnte an einem Hautmodell gezeigt werden, dass die experimentelle Behandlung mit einem rekombinanten löslichen IL-1-Rezeptor zu einer Inhibition der Spätphase nach Allergenprovokation führt ⁽¹⁶⁷⁾. Obwohl IL-1 β also offenbar eine wichtige Rolle bei der Induktion der entzündlichen Veränderungen bei der allergischen Rhinitis spielt, ist es als therapeutischer Angriffspunkt bei dieser Erkrankung wenig geeignet, da es nicht spezifisch für die allergische Reaktion, sondern vielmehr nahezu ubiquitär bei unterschiedlichen, auch infektiös bedingten Entzündungsreaktionen vorhanden ist.

Zudem existiert bereits von Natur aus ein sehr effektiver Antagonist von IL-1 β , nämlich das natürlich vorkommende IL-1Ra. IL-1Ra bindet mit ähnlicher Affinität wie IL-1 β an den IL-1-Rezeptor (Typ I), jedoch ohne ihn zu aktivieren und kann dadurch den Effekten von IL-1 β entgegenwirken ⁽¹⁵⁶⁾. Über sein Vorkommen in der Nase und über die Auswirkungen einer Allergenprovokation auf dieses Protein ist bislang nur wenig bekannt. In unserer Studie fanden wir IL-1Ra in 1000fach höherer Konzentration als IL-1 β . Nach der Provokation zeigte sich ein schwankender Verlauf ohne eine erkennbare Beziehung zu Früh- oder Spätphase der allergischen Reaktion (Abbildung 37). Den entzündungsinduzierenden Eigenschaften des IL-1 β steht in der Nase also eine sehr hohe Konzentration des antagonistisch wirkenden IL-1Ra gegenüber. Dennoch könnten lokale Konzentrationsunterschiede von IL-1Ra in unmittelbarer Nachbarschaft IL-1 β -produzierender Zellen das Auftreten von Entzündungen begünstigen. Insgesamt scheinen in der Nase effektive Mechanismen vorzuliegen, um die entzündlichen Eigenschaften des nach einer Allergenprovokation freigesetzten IL-1 β räumlich und zeitlich zu begrenzen. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass diese anti-inflammatorische Kapazität bei der

allergischen Rhinitis unterdrückt wird, wie Untersuchungen zeigen, bei denen die IL-1Ra-Konzentration im Nasensekret im Verlauf der natürlichen Allergensaison untersucht wurde ⁽¹⁶⁸⁾. Da wir im Gegensatz zu diesen Ergebnissen aber keine wesentliche Auswirkung der experimentellen Allergenprovokation auf IL-1Ra feststellen konnten, muss angenommen werden, dass die Regulation der Produktion von IL-1Ra in der Nase einem zeitlichen Verlauf folgt, der außerhalb unseres Untersuchungszeitraums lag.

Interleukin-8 ist ein Chemokin der C-X-C-Familie. Dieses früher als NAP-1 (Neutrophil-activating-protein) bezeichnete Molekül ist der potenteste chemotaktische Faktor für neutrophile Granulozyten und führt außerdem zu einer Aktivierung dieser Zellen ⁽¹⁶⁹⁾. Chemotaktische Effekte wurden auch für aktivierte Eosinophile nachgewiesen ⁽¹⁷⁰⁾. Die wichtigsten Quellen von IL-8 in der Nasenschleimhaut sind Epithelzellen ⁽¹⁷¹⁾ und Mastzellen ^(172, 173). IL-8 könnte damit eine wichtige Rolle für die Lokalisation von Granulozyten innerhalb der Nasenschleimhaut spielen. Bei Erkrankungen wie viraler Rhinitis und akuter Sinusitis, die mit einer ausgeprägten Neutrophilie des Gewebes einhergehen, wurden erhöhte IL-8 Konzentrationen in der Nase nachgewiesen ^(158, 160). Nach nasaler Allergenprovokation beobachteten wir einen Anstieg von IL-8 im Nasensekret mit einer signifikanten Erhöhung bereits 5 Minuten nach dem Allergenkontakt und einem zweiten Gipfel in der Spätphase (Abbildung 38). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Bachert ⁽¹⁶¹⁾ und Weido ⁽¹⁶⁵⁾, allerdings erreichte der Anstieg in der Frühphase in beiden Publikationen keine statistische Signifikanz. Dieser zeitliche Verlauf ähnelt dem von Histamin und spricht damit für eine Freisetzung von präformiertem IL-8 aus Mastzellgranula. *In-vitro* konnte demonstriert werden, dass Mastzellen in der Lage sind IL-8 zu produzieren, in den Granula zu speichern und nach crosslinking der IgE-Rezeptoren freizusetzen ⁽¹⁷⁴⁾. Allerdings weisen verschiedene Befunde darauf hin, dass diesem Chemokin bei der allergischen Rhinitis keine wesentliche Rolle zukommt. Bei natürlicher Allergenexposition zeigte sich keine signifikante Änderung von IL-8 während der Allergensaison ⁽¹⁶⁸⁾. Eine experimentelle nasale Provokation mit IL-8 führt zwar zu einem Einstrom von Neutrophilen und Eosinophilen in das Epithel ⁽¹⁷⁵⁾, aber die Blockade von IL-8 mit spezifischen Antikörpern reduzierte die chemotaktischen Aktivität einer Allergen-induzierten Nasenlavage nur unwesentlich ⁽¹⁷⁶⁾. Für die Chemotaxis von Eosinophilen, deren Einstrom in die Nasenschleimhaut charakteristisch für allergische Reaktionen ist, scheinen Chemokine der C-C-Familie wie Eotaxin und RANTES eine größere Bedeutung zu haben ^(165, 177).

An der zentralen Bedeutung von IL-4 für die Pathophysiologie allergischer Erkrankungen kann aufgrund einer Vielzahl von Studien nicht mehr gezweifelt werden. IL-4 ist das archetypische Th2-Zytokin und für die Produktion von allergenspezifischem IgE notwendig. IL-4 fördert die Entwicklung eines Th2-Phänotyps und antagonisiert Th1-Zellen. Es bewirkt die Expression von VCAM-1 auf Endothelzellen einen selektiven Einstrom von Eosinophilen, Basophilen und T-Zellen in das Gewebe ⁽¹⁷⁸⁾. Außerdem steigert es die Expression der hochaffinen IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf Mastzellen und Basophilen ⁽¹⁷⁹⁾. Umso erstaunlicher ist die geringe Zahl von Daten über die Produktion

von IL-4 bei der allergischen Rhinitis. Die Ursache hierfür liegt in den methodischen Problemen, die mit dem Nachweis dieses Zytokins auf Proteinebene verbunden sind: es wird in geringen Mengen produziert, bindet schnell an seine Rezeptoren und unterliegt einem raschen Katabolismus ^(180, 181). Daher gibt es auch wesentlich mehr Studien, in denen die mRNA für IL-4 untersucht worden ist als solche, in denen nach dem Protein selber gefahndet wurde. mRNA für IL-4 in der menschlichen Nase konnte erstmals von Durham ⁽¹⁸²⁾ in Schleimhautbiopsien nach einer Allergenprovokation nachgewiesen werden. Immunhistochemisch gelang Bradding ⁽¹⁸³⁾ der Nachweis IL-4-positiver Zellen in der allergischen Nasenschleimhaut. Andere Arbeitsgruppen, die verschiedene Zytokine im Nasensekret allergischer Probanden nach Provokation und in der Allergensaison untersuchten, konnten IL-4 allerdings nicht nachweisen ^(162, 184, 185).

Rege Diskussionen werden über den zellulären Ursprung von IL-4 bei der allergischen Rhinitis geführt. Th2-Zellen, Mastzellen, Basophile und Eosinophile sind in der Lage, IL-4 zu synthetisieren. Die relative Bedeutung dieser Zellen für die IL-4-Produktion in der Nasenschleimhaut ist allerdings umstritten. Einige Autoren halten T-Lymphozyten für die wichtigste Quelle ⁽¹⁸⁶⁾, während andere die besondere Bedeutung von Mastzellen, Basophilen oder Eosinophilen hervorheben ^(183, 187). Für die pathophysiologischen Auswirkungen dieses Zytokins spielt es allerdings keine wesentliche Rolle, woher das Protein stammt, sondern vielmehr, in welcher Menge und zu welchem Zeitpunkt es produziert wird.

Unsere Untersuchungen ermöglichten erstmals, die genaue Kinetik der IL-4 Freisetzung nach nasaler Allergenprovokation zu bestimmen. In der Frühphase beobachteten wir keine signifikanten Änderungen. Dagegen zeigte sich in den Stunden nach der Provokation ein Anstieg, dessen Gipfel nach 5 Stunden erreicht wurde (Abbildung 39). Der Einstrom eosinophiler Granulozyten in die Schleimhaut weist eine ähnliche Dynamik auf und ist möglicherweise auf die erhöhte Expression des Adhäsionsmoleküls VCAM-1, die eine Folge gesteigerter IL-4-Produktion ist ⁽¹⁸⁸⁾, zurückzuführen. Interleukin-4 könnte ein attraktives Ziel für neue therapeutische Ansätze sein. Dafür spricht zum einen, dass ein wesentlicher Wirkmechanismus topischer Steroide in der Behandlung der allergischen Rhinitis die Reduktion der IL-4-mRNA-Expression in der Nasenschleimhaut ist ⁽¹⁸⁹⁾; zum anderen zeigte sich in Studien mit Knock-out-Mäusen, dass IL-4 für die Entwicklung von allergenspezifischem IgE, die Gewebseosinophilie und die Atemwegshyperreaktivität wesentlich zu sein scheint ⁽¹⁹⁰⁾. Die klinische Effektivität einer auf IL-4 abzielenden Therapie konnte in Studien zur Wirksamkeit eines inhalierten rekombinanten löslichen IL-4-Rezeptors, zumindest für die Behandlung des allergischen Asthma bronchiale, bereits demonstriert werden ⁽¹⁹¹⁾.

5.2.1.2 Reflektorische Mechanismen bei allergischer Rhinitis

Da die allergische Reaktion der Nasennebenhöhlenschleimhaut nicht auf direktem Weg, das heißt durch unmittelbaren Kontakt mit den Allergenen zustande kommt, müssen reflektorische Mechanismen dafür verantwortlich sein. Um diese These zu stützen, haben wir das Verhalten der Nasenschleimhaut nach streng einseitiger Provokation mit der Disc-Methode untersucht.

Diese Technik erlaubt es, zusätzlich zur Erfassung der Dynamik der allergischen Reaktion auch indirekte Effekte der Allergenprovokation zu untersuchen, indem auch auf der nicht provozierten Seite Nasensekret gesammelt wird. Mit Hilfe dieser Technik konnten wir in vorhergehenden Studien bereits demonstrieren, dass der kontralaterale Anstieg der Sekretion auf einen parasympathisch vermittelten, naso-nasalen Reflex zurückzuführen ist ^(57, 146). In den hier vorgestellten Untersuchungen konnten wir zusätzlich zeigen, dass eine unilaterale nasale Allergenprovokation zu einer beidseitigen Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen führt. In der Früh- und Spätphase der allergischen Reaktion ergaben sich signifikante Erhöhungen der kontralateralen Sekretionsgewichte (Abbildung 40), womit die Ergebnisse früherer Studien ^(146, 151) bestätigt wurden. Der Lipidmediator PGD₂ stieg in der Früh- ⁽¹⁹²⁾ und Histamin sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase auf der unprovozierten Seite an (Abbildung 41). Zusätzlich zu diesen Entzündungsmediatoren wurde auch das proinflammatorische Zytokin IL-1 β kontralateral freigesetzt. Sein zeitlicher Verlauf glich dem der ipsilateralen Seite (Abbildung 42). Für die Zytokine IL-8 und IL-4 ergaben sich keine signifikanten Änderungen auf der kontralateralen Seite, was zumindest im Falle von IL-4 durch die niedrigen Konzentrationen dieses Zytokins erklärt werden kann, da alle Werte auf der unprovozierten Seite deutlich niedriger lagen und die IL-4-Konzentrationen bereits auf der provozierten Seite nahe an der Nachweisgrenze der verwendeten (hochsensitiven) ELISA-Assays lagen.

Eine direkte Übertragung der Antigene auf die Gegenseite als Ursache der kontralateralen Reaktion ist auszuschließen, da die Disc-Methode eine streng einseitige Allergenprovokation ermöglicht und Allergene das Nasenseptum nicht durchwandern können. Mechanismen, die zu Reaktionen auf der unprovozierten Seite führen könnten, sind systemische Effekte (über eine Ausschüttung von Mediatoren oder Zytokinen in die Blutbahn) und neuronale Reflexe.

Für die Relevanz systemischer Effekte sprechen Untersuchungen, aus denen hervorgeht, dass eine nasale Allergenprovokation zu einem Einstrom von Vorläuferzellen der Eosinophilen- und Basophilenlinie aus dem Knochenmark über die Blutbahn in die Atemwegsschleimhaut führt ⁽³⁰⁾. Dies könnte den kontralateralen Einstrom der Basophilen in der Spätphase ⁽¹⁵¹⁾ erklären. Der kontralaterale Anstieg der Mediatoren und Zytokine lässt sich durch systemische Effekte allein jedoch nicht erklären, da deren Konzentrationen im Blut auch nach einer Allergenprovokation sehr niedrig sind.

Insbesondere die sehr schnelle Mediatorfreisetzung auf der unprovzierten Seite in der Frühphase spricht für eine neurogene, reflektorische Stimulation von Mastzellen. Der direkteste Hinweis auf eine neuronale Beteiligung an der Pathophysiologie der allergischen Rhinitis stammt aus Untersuchungen, in denen eine Neurektomie des N. vidianus durchgeführt wurde ⁽¹⁹³⁾. Dieser Eingriff, der zu einer Unterbrechung der parasympathischen Innervation der Nase führt, reduzierte den Histamingehalt der Schleimhaut und hemmte die Mastzelldegranulation nach Allergenprovokation. Weitere Belege für die Beteiligung des Nervensystems an der allergischen Reaktion ergeben sich aus dem Anstieg verschiedener Neuropeptide (Substance P, CGRP und VIP) im Nasensekret nach einer Allergenprovokation ⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾. Die Neuropeptide wiederum können eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen induzieren ^(197, 198). Diese Befunde sprechen für eine neurogene Aktivierung residenter oder einströmender Zellen auf der unprovzierten Seite als Ursache der kontralateralen Mediatorfreisetzung. Auch die Zytokinproduktion auf der unprovzierten Seite könnte durch einen derartigen Effekt bedingt sein, da gezeigt wurde, dass Substance P *in-vitro* die Produktion von IL-1 β und weiteren proinflammatorischen Zytokinen in der Nasenschleimhaut in Gang setzt ⁽¹⁹⁹⁾. Bei allergischen Patienten zeigte sich nach Stimulation mit diesem Neuropeptid sogar eine gesteigerte Zytokinproduktion. Der kontralaterale Anstieg von Mediatoren, Zytokinen und Zellen könnte also durch eine neurogene Entzündung verursacht werden, deren Auftreten in der menschlichen Nase Sanico und Togias ⁽²⁰⁰⁾ erstmals belegten, indem sie zeigten, dass die nasale Provokation mit Capsaicin, das zur Freisetzung von Neuropeptiden führt, einen Einstrom von Leukozyten und eine Plasmaexsudation induzierte.

Die hier beschriebenen kontralateralen Effekte nach einseitiger nasaler Allergenprovokation spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen der Nasennebenhöhlen bei der allergischen Rhinitis. Denn die indirekten Effekte der allergischen Reaktion beschränken sich nicht auf die Nasenhöhle, sondern schließen die Nebenhöhlenschleimhaut vielmehr mit ein. Diese Befunde wurden kürzlich von Baroody bestätigt. Er fand heraus, dass eine ausschließlich nasale Provokation einen Einstrom von eosinophilen Granulozyten und eine gesteigerte Mediatorproduktion in der Schleimhaut der Kieferhöhle verursacht ⁽¹¹⁵⁾ und führte diese Veränderungen ebenfalls auf reflektorische Mechanismen zurück.

5.2.1.3 Zytokinproduktion bei allergischer Rhinitis

In den Untersuchungen am Nasensekret mit der Disc-Methode konnte nur eine relativ geringe Anzahl unterschiedlicher Zytokine untersucht werden. Zudem waren sowohl in unseren eigenen Studien als auch in publizierten Untersuchungen wichtige Zytokine gar nicht oder in nur sehr geringen Mengen nachweisbar; beispielsweise Th2-Zytokine wie IL-4 und IL-5 oder auch die Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12. Da allein aus ihrem fehlenden Nachweis aber nicht darauf geschlossen werden kann, dass diese Zytokine keine Rolle bei der allergischen Rhinitis spielen und weil insbesondere der Balance zwischen Th2- und

Th1-Zytokinen eine wichtige Bedeutung zukommt, entschlossen wir uns, sensitivere Methoden zum Zytokinnachweis in der Nasenschleimhaut anzuwenden.

Für mehrere Zytokine (TNF- α , IL-4, IFN- γ) wurden erhebliche Diskrepanzen zwischen der Expression von mRNA und der Produktion der Proteine beschrieben ⁽²⁰¹⁾. Da es aber die Proteine sind, die die biologisch relevanten Effekte induzieren, zogen wir es vor, unsere Untersuchungen auf dieser Ebene durchzuführen. Dazu nutzten wir ELISPOT-Assays, deren Methodik wir zur Untersuchung der Zytokin- und Immunglobulinproduktion der Nasenschleimhaut modifizieren mussten (Abschnitt 3.3.1.2.1). Der ELISPOT-Assay zur Messung der Zytokinproduktion auf der Ebene einzelner Zellen wurde erstmals 1983 von Czerkinsky ⁽⁵⁹⁾ und Sedgwick ⁽⁶⁰⁾ beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Versuchsansatz zum Nachweis von Zytokinen empfindlicher als ein ELISA-Assay ^(202, 203) und unter bestimmten Voraussetzungen sogar sensitiver als die RT-PCR ⁽²⁰⁴⁾ sein kann. Der ELISPOT wurde bislang vorwiegend zur Untersuchung von Zellen aus Blut oder Zellkulturen eingesetzt. Um die Zytokinproduktion der Zellen der Nasenschleimhaut zu untersuchen, adaptierten wir diese Methode und etablierten die erforderlichen zusätzlichen methodischen Schritte wie die Anfertigung von Einzelzellsuspensionen aus Gewebeproben der menschlichen Nasenschleimhaut. In ELISPOT-Assays wird die Zytokinproduktion auf der Ebene einzelner Zellen untersucht und zur Auswertung wird die Zahl der Zellen errechnet, die diese Zytokine produzieren. Die Bestimmung des Phänotyps der Zellen, die diese Proteine produziert hatten, ist aus methodischen Gründen nach der Durchführung eines ELISPOTs allerdings nicht mehr möglich.

Mit dieser Methodik konnten wir die Produktion aller untersuchten Zytokine und Immunglobuline in der Nasenschleimhaut auf der Proteinebene nachweisen. Insbesondere für die Th1-Zytokine war dies mit den bisher angewandten Techniken, wie Immunhistochemie und ELISA-Assays, nicht möglich. Wesentliche Gründe für die höhere Sensitivität des ELISPOT sind die Untersuchung auf der Ebene einzelner Zellen und die direkte Kopplung der Zytokine an die Antikörper unmittelbar nach deren Produktion. Dadurch kann ihre Bindung an die Rezeptoren und ihre Metabolisierung vermieden werden, die bei ELISA-Assays zum Misserfolg führen können.

In der Nasenschleimhaut von Patienten mit einer allergischen Rhinitis, die einer natürlicher Allergenexposition ausgesetzt waren, fanden sich signifikant mehr Zellen, die die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 produzierten, als bei Patienten mit einer nicht-allergischen chronischen Rhinitis, die als Kontrollgruppe dienten (Abbildung 43). Unsere Ergebnisse bestätigen damit Publikationen, in denen mit Hilfe von *in-situ*-Hybridisierung erhöhte Zahlen von IL-4- und IL-5-produzierenden Zellen nachgewiesen wurden ^(182, 189, 205). Im Gegensatz zu diesen Studien konnten wir die Zytokine jedoch auch auf der Proteinebene und bei natürlicher Allergenexposition nachweisen, womit dieser Beobachtung zusätzliches Gewicht verliehen wird.

IL-4 ist für die Induktion einer allergenspezifischen IgE-Synthese erforderlich ⁽¹⁷⁸⁾. Zwischen der IL-4-Produktion und der IgE-Synthese im Blut von Patienten mit allergischer Rhinitis bestehen relevante Korrelationen ⁽²⁰⁶⁾. In wie weit dies auf die Nasenschleimhaut zutrifft, wurde bislang kontrovers diskutiert. Während wir selbst in früheren Untersuchungen auf der Proteinebene keine IgE-Produktion in der Nasenschleimhaut nachweisen konnten ^(207, 208), gelang es in jüngerer Zeit zumindest auf der Transkriptionsebene, Belege für eine IgE-Synthese in der Nase zu finden ⁽²⁰⁹⁾. Unsere aktuelle Studie beweist nun auch die Produktion von IgE-Protein lokal in der Nasenschleimhaut. Dieser Befund ist im Hinblick auf die topische Therapie der allergischen Rhinitis wichtig, denn sie erscheint aus diesem Blickwinkel besonders sinnvoll. Außerdem lässt sich eine lokale allergische Reaktion der Nase bei Patienten ohne systemischen Nachweis einer allergischen Sensibilisierung hierdurch erklären. Zudem konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen der Zahl der IL-4- und der IgE-produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut nachweisen, womit die zentrale Rolle von IL-4 in diesem Zusammenhang nochmals unterstrichen wird. Als Ziel einer lokalen Therapie der nasalen Allergie und somit auch der allergischen Komponente der chronischen Sinusitis erscheint IL-4 unter diesen Aspekten besonders attraktiv. Ein weiterer wichtiger Effekt von IL-4 besteht in der Induktion einer selektiven Zellmigration in die Nasenschleimhaut. Nach Allergenprovokation und in der Allergensaison kommt es zu einem Einwandern von Eosinophilen, Basophilen, Mastzellen und T-Lymphozyten in die Nase ^(153, 210, 211). In unserer Untersuchung fanden wir signifikant erhöhte Zahlen von Eosinophilen und Basophilen in der allergischen Nasenschleimhaut. Dieser Einstrom wird in erster Linie über die Expression des Adhäsionsmoleküls VCAM-1 hervorgerufen ⁽²¹²⁾, die wiederum durch IL-4 induziert wird ⁽²¹³⁾. Dieser Mechanismus wird durch die von uns nachgewiesene Abhängigkeit zwischen der Zahl IL-4-produzierender Zellen und dem Anteil eosinophiler Granulozyten untermauert. Signifikante Korrelationen ergaben sich auch zwischen der Anzahl der IL-4 und der Anzahl der IL-5-produzierenden Zellen.

IL-5 wirkt im menschlichen Organismus nahezu ausschließlich auf eosinophile Granulozyten. Die Reifung, die Freisetzung der Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, die Aktivierung und das Überleben von Eosinophilen werden durch dieses Zytokin gesteuert ⁽²¹⁴⁾. Der Einstrom von Eosinophilen in die Nasenschleimhaut ist ein charakteristisches Merkmal der allergischen Rhinitis und die lokale Aktivierung dieser Zellen, die zu einer Produktion von Mediatoren wie den Leukotrienen und den toxischen Proteinen der Eosinophilengranula (MBP, ECP, EDN) führt, können wesentlich zur Entzündungsreaktion beitragen ⁽²¹⁵⁾. IL-5 wurde in der menschlichen Nasenschleimhaut als mRNA ⁽¹⁸²⁾ und als Protein ⁽¹⁶²⁾ nach Allergenprovokation sowie bei natürlicher Allergenexposition ⁽²¹⁶⁾ nachgewiesen. In diesen Untersuchungen ergab sich eine Korrelation zwischen der Zahl der Eosinophilen im Gewebe und der IL-5 Produktion, die in unserer Studie allerdings knapp verfehlt wurde ($p=0,084$). IL-5 wurde als ein möglicher Angriffspunkt für neue Therapieverfahren bei der allergischen Rhinitis (IL-5-Antikörper und lösliche IL-5-Rezeptoren) genannt ⁽²¹⁴⁾. Kritisch anzumerken ist in diesem Zusammenhang jedoch,

dass nur Teilaspekte der Pathophysiologie der allergischen Rhinitis durch den Einfluss von IL-5 und Eosinophilen erklärt werden können. Die Bedeutung dieser Achse der Entzündungsreaktion scheint bei chronischer Sinusitis - insbesondere mit Polypen - und dem Asthma bronchiale wesentlich wichtiger zu sein.

In der Nasenschleimhaut allergischer und nicht-allergischer Patienten wurde eine große Zahl IL-8-produzierender Zellen gefunden (Abbildung 44). Unterschiede zwischen Allergikern und Kontrollen ergaben sich für dieses Chemokin jedoch nicht. Dies deutet auf wichtige Unterschiede der Zytokinproduktion bei natürlicher Allergenexposition einerseits und experimenteller Allergenprovokation andererseits hin, bei der wir eine signifikante Erhöhung der IL-8-Freisetzung ins Nasensekret beobachteten (vgl. Abschnitt 5.2.1.1). Wir untersuchten zwar unterschiedliche Endpunkte in diesen Studien (Zahl der IL-8-produzierenden Zellen vs. IL-8-Konzentration), eine Untersuchung, in der die IL-8-Konzentrationen bei natürlicher Allergenexposition überprüft wurde, zeigte aber ebenfalls keine Erhöhung von IL-8 im Nasensekret ⁽¹⁶⁸⁾. Möglicherweise induziert die natürliche, wiederholte Stimulation mit relativ geringen Allergenmengen in der Saison ein anderes Zytokinspektrum als die einmalige experimentelle Provokation mit sehr hohen Dosen.

In dieselbe Richtung deuten auch unsere Ergebnisse für die Th1-Zytokine. Interessanterweise war die Zahl der IFN- γ - und IL-12-produzierenden Zellen in der Nasenschleimhaut allergischer Patienten signifikant erhöht (Abbildung 45). Dies steht in klarem Kontrast zu Untersuchungen der Zytokinproduktion nach Allergenprovokation. MessengerRNA für Th1-Zytokine war nur vereinzelt nachweisbar und wurde durch eine Allergenprovokation nicht beeinflusst ⁽¹⁸²⁾. Die selbe Arbeitsgruppe demonstrierte auch, dass eine erfolgreiche Immuntherapie zu einem Anstieg der IFN- γ -positiven Zellen in der Nasenschleimhaut führt und postulierte dies als den wesentlichen Wirkmechanismus der Hyposensibilisierung ⁽²⁰⁵⁾. Interferon- γ antagonisiert zwar Th2-Reaktionen und reduziert die IgE-Produktion, es wirkt aber keineswegs anti-inflammatorisch, sondern induziert zelluläre Immunreaktionen und wird z.B. bei der Tuberkulinreaktion verstärkt exprimiert ⁽²¹⁷⁾. Es aktiviert Makrophagen und Monozyten, induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen und führt zur Proliferation und Differenzierung von B-Zellen. Wesentliche Quellen sind Th1-Zellen, zytotoxische T-Lymphozyten und NK-Zellen ⁽¹⁷⁸⁾. In einer Studie von Benson ⁽²¹⁸⁾, in der verschiedene Zytokine in der Nasenlavage von allergischen Schulkindern untersucht wurden, ließ sich IFN- γ in Konzentrationen nachweisen, die 100fach höher als die von IL-4 lagen. In der Allergensaison ergab sich für IFN- γ im Gegensatz zu IL-4 allerdings kein Konzentrationsanstieg und die IFN- γ Konzentrationen der allergischen Probanden waren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erniedrigt ⁽²¹⁹⁾. In allen weiteren Publikationen zur Zytokinproduktion bei allergischer Rhinitis war IFN- γ entweder nicht nachweisbar oder wurde gar nicht untersucht. Die Misserfolge beim IFN- γ -Nachweis hängen möglicherweise auch mit dem Untersuchungszeitpunkt zusammen. Untersuchungen mit Patchtests bei atopischer Dermatitis zeigten nämlich, dass zunächst eine gesteigerte IL-4-Produktion und erst mit

erheblicher zeitlicher Verzögerung eine IFN- γ -Produktion zu beobachten ist ⁽²²⁰⁾.

Unsere eigenen Untersuchungen ergaben eine signifikant erhöhte Zahl IFN- γ -produzierender Zellen bei symptomatischen allergischen Patienten. Dies deutet daraufhin, dass in der allergischen Schleimhaut trotz der bekannten gegenseitigen Antagonisierung der Th1- und Th2-Zytokine eine gleichzeitige Produktion dieser Proteine stattfindet. Dass die Synthese von IL-4 nach einer Allergenstimulation die Freisetzung von IFN- γ nicht verhindert, wurde in mehreren Studien demonstriert, in denen die *in-vitro* Allergenstimulation peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMC) von Allergikern nicht nur zu einer Steigerung der IL-4-, sondern auch der IFN- γ -Produktion führte ⁽²²¹⁻²²³⁾. Diese Befunde sprechen dafür, dass eine eindeutige Dichotomie der T-Helferzell-Antwort beim Menschen nicht zu beobachten ist. Untersuchungen bei der atopischen Dermatitis zeigten zudem, dass die Produktion von Th1-Zytokinen eine wesentliche Rolle für den Verlauf dieser atopischen Erkrankung spielen kann. Grewe ⁽²²⁴⁾ demonstrierte eine gleichzeitige gesteigerte IL-4- und IFN- γ -Produktion bei der chronischen atopischen Dermatitis und konnte einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Ergebnis einer Behandlung mit Steroiden sowie Phototherapie und der Produktion von IFN- γ nachweisen. Da wir unsere Untersuchungen an Patienten durchführten, die an erheblichen Beschwerden infolge der allergischen Rhinitis litten und zum Zeitpunkt der Operation einer natürlichen Exposition durch die Allergensaison ausgesetzt waren, lässt sich die gesteigerte Produktion der Th1-Zytokine in der Nasenschleimhaut auch als Ausdruck der Chronizität der Erkrankung deuten. Dies könnte auch die Unterschiede zu den Ergebnissen von Durham, der nach einer einmaligen, hochdosierten Allergenprovokation keine Erhöhung der Th1-Zytokine in der Nasenschleimhaut fand, erklären. Um dies weiter zu untersuchen, führen wir derzeit Studien durch, bei denen die Zytokinproduktion mit dem ELISPOT nach einer nasalen Allergenprovokation untersucht wird. Die bisherigen Ergebnisse weisen auf eine isolierte Steigerung der Th2-Zytokinproduktion nach einmaliger experimenteller Provokation außerhalb der Saison hin und würden diese Hypothese damit unterstützen.

Ein möglicher Mechanismus der bei der allergischen Reaktion zu einer vermehrten Produktion von IFN- γ führen könnte, ist die Freisetzung von IL-12 aus Makrophagen und eosinophilen Granulozyten. Diese Zelltypen sind in der allergischen Nasenschleimhaut vermehrt anzutreffen ⁽²²⁵⁾ und in der Lage, IL-12 zu produzieren ⁽²²⁶⁾. Interleukin-12 ist ein Heterodimer, das sich aus einer konstitutionell exprimierten p35- und einer induzierbaren p40-Untereinheit zusammensetzt, die gemeinsam erforderlich sind, um seine Aktivität zu entfalten. IL-12 wird vorwiegend von Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen und Eosinophilen produziert ^(226, 227) und fördert Th1-Antworten indem es T- und NK-Zellen zu einer maximalen IFN- γ -Produktion stimuliert. Außerdem ist es in der Lage, die Differenzierung von T-Zellen zum Th2-Phänotyp und die IgE-Produktion zu unterdrücken ⁽²²⁷⁾. Allerdings wurde auch gezeigt, dass bereits differenzierte, antigenspezifische Th2-Zellen gegenüber den Effekten von IL-12 resistent

sind ⁽²²⁸⁾. Während die IL-12-Produktion von Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie vorwiegend durch Produkte von Pathogenen und T-Zellkontakt stimuliert wird, zeigte Grewe ⁽²²⁶⁾, dass seine Freisetzung aus Eosinophilen durch IL-4 angeregt wird. Dieser Effekt von IL-4 auf eosinophile Granulozyten könnte damit zur gesteigerten IFN- γ -Produktion in der allergischen Nasenschleimhaut führen. Die Korrelation der IFN- γ - und der IL-12-produzierenden Zellen, die wir in unserer Studie nachwiesen, kann als Hinweis auf einen derartigen Zusammenhang gewertet werden. Bisher gibt es nur eine Studie, in der die IL-12 Produktion bei der allergischen Rhinitis untersucht wurde. In dieser Untersuchung zeigte sich immunhistochemisch eine reduzierte Expression von IL-12 (p40) 24 Stunden nach Allergenprovokation ⁽²²⁹⁾. Unsere Untersuchungen mit einer methodisch zuverlässigeren Technik als der mikroskopischen Auszählung immunhistochemisch positiver Zellen ergab eine signifikant erhöhte Zahl IL-12-produzierender Zellen bei saisonalen Allergikern mit natürlicher, chronischer Allergenexposition (Abbildung 45). Diese Ergebnisse stellen den Einsatz von IL-12 als therapeutisches Agens ⁽²³⁰⁾ zumindest bei bereits etablierten atopischen Erkrankungen – nicht nur der Nasenschleimhaut – in Frage.

Allerdings darf der Nachweis einer gesteigerten Produktion der Th1-Zytokine bei der allergischen Rhinitis nicht dahingehend interpretiert werden, dass die Imbalance zwischen Th2- und Th1-Zytokinen bei dieser Erkrankung keine Rolle spielt. Auch unsere Studien zeigten nämlich ein Überwiegen der Produktion von Th2-Zytokinen in der allergischen Schleimhaut im Vergleich zur IFN- γ -Produktion (Abbildung 46).

Unsere eigenen Befunde und eine Reihe von Publikationen belegen unzweifelhaft, dass sowohl eine experimentelle Allergenprovokation als auch die natürliche Allergenexposition zu einer gesteigerten Produktion von Th2-Zytokinen in der Nasenschleimhaut führt. Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass zumindest bei chronischer Allergenexposition in der Saison die Produktion von Th1-Zytokinen gesteigert ist. Dies weist darauf hin, dass sich Th2- und Th1-Immunantworten in der Nasenschleimhaut nicht gegenseitig ausschließen, sondern dass eine Interaktion zwischen den unterschiedlichen T-Helferzell-Subtypen besteht, die zu den klinischen Charakteristika der allergischen Rhinitis beitragen könnten.

5.2.2 Pathophysiologie der chronischen Sinusitis

In unseren klinischen Studien zeigte sich, dass Allergien, Asthma bronchiale, Polyposis nasi, Rezidive nach vorhergehender Operation und das präoperative Ausmaß der Sinusitis den klinischen Verlauf der Sinusitis negativ beeinflussen. Die Gemeinsamkeiten dieser Risikofaktoren liegen in ihrer Auswirkung auf die Entzündungsreaktion der Nebenhöhlenschleimhaut. Welche pathophysiologischen Merkmale solche Patienten als „Schleimhautschwächlinge“ qualifizieren, ist allerdings noch weitgehend unklar. Da Zytokine nahezu alle relevanten Aspekte der Entzündung regulieren, könnte die Expression spezifischer Zytokinmuster die Grundlage dieser Veränderung sein. Deshalb

untersuchten wir, analog zu den Studien bei der allergischen Rhinitis, ihre Produktion auf der Proteinebene.

5.2.2.1 Zytokinmessungen in Homogenisaten aus Nasenpolypen

In klinischen Untersuchungen zeigt sich eine Assoziation von Nasenpolypen mit verschiedenen Atemwegserkrankungen wie zystischer Fibrose, primärer ziliärer Dyskinesie, Asthma, Aspirinsensitivität und allergischer Pilzsinusitis. Während eine Gewebseosinophilie für Polypen von Patienten mit Asthma und Aspirinsensitivität typisch ist, finden sich bei zystischer Fibrose und in Antrochoanalpolypen vorwiegend neutrophile Gewebsinfiltrate. Diese Zusammenhänge deuten auf heterogene Pathomechanismen bei Nasenpolypen hin. In unserer Studie untersuchten wir ausschließlich eosinophile Nasenpolypen, die etwa 80 – 90% aller Polypen repräsentieren ⁽²³¹⁾. Die Analyse der Zytokinmuster erfolgte in Homogenisaten aus Nasenpolypen, die mit Präparaten aus Nasenmuscheln von Patienten ohne Sinusitis verglichen wurden.

IL-5-Protein konnte in der Mehrzahl der Homogenisate aus Nasenpolypen, aber in keiner der Proben aus Nasenmuscheln nachgewiesen werden (Abbildung 49). Die IL-5-Konzentrationen waren im Polypengewebe signifikant erhöht, während IL-3 und GM-CSF in beiden Gewebearten nur vereinzelt nachweisbar war. Immunhistochemisch ließ sich ein großer Anteil der eosinophilen Granulozyten als IL-5-positiv identifizieren. IL-4 war nicht nachweisbar und für IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 und die Chemokine RANTES und GRO- α ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Polypen und Kontrollen (Abbildung 49 und 50). IL-1 β und IL-1Ra waren in Polypen signifikant reduziert.

Es ist inzwischen weitgehend akzeptiert, dass Eosinophile eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Asthma bronchiale, einer Erkrankung, die häufig mit einer Polyposis nasi assoziiert ist, spielen ^(232, 233). Interessanterweise lagen die IL-5-Proteinkonzentrationen in Nasenpolypen von Patienten mit Asthma signifikant höher als bei nicht-asthmatischen Patienten (Abbildung 51). Für die Aspirinsensitivität ergab sich zumindest eine Tendenz für höhere Werte. Diese Korrelationen weisen auf den Zusammenhang zwischen Asthma, Nasenpolypen und Aspirinsensitivität hin, der sich klinisch im Samter-Syndrom äußert ^(15, 18).

Eosinophile in Nasenpolypen können durch die Freisetzung zytotoxischer und chemotaktischer Faktoren zur Gewebsschädigung und Entzündung beitragen. Die ausgeprägte Eosinophilie in Nasenpolypen kann durch drei verschiedene Mechanismen erklärt werden: Eine vermehrte Migration dieser Zellen in das Gewebe, eine verlängerte Überlebensdauer der Eosinophilen ⁽²⁹⁾ oder durch eine Kombination beider Faktoren. Mehrere Studien haben die Bedeutung von Zytokinen für die Regulation der Migration von Entzündungszellen ins Gewebe demonstriert. Es wurde gezeigt, dass IL-4, IL-5 und RANTES ein selektives Einwandern von Eosinophilen induzieren ^(213, 234, 235). Bei der Untersuchung von Gewebshomogenisaten konnten wir kein IL-4 nachweisen, was allerdings auf die zu geringe Sensitivität dieser Methodik zurückzuführen war, wie die Ergebnisse der ELISPOT-Untersuchungen von Polypen zeigen. Die Konzentrationen des

Chemokins RANTES unterschieden sich bei Polypen und Kontrollen nicht. Die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α können zwar auch zu einer gesteigerten transendothelialen Migration von Eosinophilen führen; dieser Effekt ist allerdings nicht spezifisch für diese Zellen ⁽²³⁶⁾. Hamaguchi und Kollegen ⁽¹⁶³⁾ konnten IL-1 in Nasenpolypen nachweisen und maßen diesem Zytokin daher eine Bedeutung für die Pathogenese von Polypen bei. In unserer Untersuchung ergaben sich allerdings signifikant erniedrigte Werte von IL-1 β in Nasenpolypen im Vergleich zu Muschelgewebe, womit Hamaguchis Hypothese widersprochen wird (Abbildung 49). Auch die Konzentration von IL-1Ra, dem natürlichen Antagonisten von IL-1, war in den Polypen reduziert. Analog zu den Untersuchungen im Nasensekret nach Allergenprovokation lag seine Konzentration etwa 1000fach höher als die des Agonisten (Abbildung 49). TNF- α wurde in unserer Studie nicht untersucht, seine mRNA wurde in Nasenpolypen im Gegensatz zu normaler Nasenschleimhaut aber von Costa ⁽²³⁷⁾ und Finotto ⁽²³⁸⁾ nachgewiesen.

Die Akkumulation von Eosinophilen könnte auch Folge einer verlängerten Überlebensdauer dieser Zellen in Nasenpolypen sein. Die wesentlichen Überlebensfaktoren für menschliche Eosinophile sind IL-3, GM-CSF und IL-5 ⁽²¹⁵⁾. Ohno ⁽²³⁹⁾ konnte GM-CSF in Polypen nachweisen und demonstrieren, dass etwa 30% der Eosinophilen dieses Protein produzieren. Außerdem zeigte Hamilos ⁽²⁴⁰⁾, dass die Expression von GM-CSF mRNA in Polypen im Vergleich zu normaler Nasenschleimhaut gesteigert und dass eine Korrelation zwischen der Anzahl aktivierter Eosinophiler und IL-3- und GM-CSF-mRNA-positiver Zellen zu beobachten ist. Proteinkonzentrationen wurden in diesen Experimenten allerdings nicht untersucht. Unsere eigenen Ergebnisse sowie eine Publikation von Kramer und Rasp ⁽²⁴¹⁾ weisen aber auf die größere Bedeutung von IL-5 für die Aktivierung und das Überleben von Eosinophilen bei Polyposis nasi hin.

Um die zellulären Quellen von IL-5 zu untersuchen, führten wir immunhistochemische Untersuchungen an Proben mit ausgeprägter Eosinophilie durch (Abbildung 52). Wir fanden, dass bei der Polyposis nasi die Eosinophilen eine wesentliche Quelle von IL-5 sind, was auch für die allergischer Rhinitis gezeigt wurde ⁽¹⁸⁷⁾. Dies deutet auf eine autokrine Stimulation der Eosinophilen durch IL-5 hin, wodurch es zu ihrer Aktivierung und einer Verlängerung ihres Überlebens im Gewebe kommt. Allerdings schließen unsere Untersuchungen nicht aus, dass auch T-Lymphozyten an der Synthese dieses Proteins beteiligt sind, denn diese Zellen speichern IL-5 im Gegensatz zu Eosinophilen nicht, weshalb der immunhistochemische Nachweis erschwert wird.

Zusammenfassend sprechen die Daten für eine zentrale Bedeutung von IL-5 bei der Entstehung der Gewebeeosinophilie bei der Polyposis nasi. Da eosinophile Granulozyten selber in der Lage sind IL-5 zu produzieren, könnten autokrine Regulationsmechanismen die entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut unterhalten. IL-5 ist daher ein wichtiges Ziel für neue therapeutische Ansätze bei der Polyposis nasi.

5.2.2.2 Zytokinproduktion bei Polyposis nasi

Weil mit der Methodik dieser Studie wichtige Zytokine wie IL-4 und IFN- γ nicht nachweisbar waren, weiteten wir die Untersuchung der Zytokinmuster bei Polyposis nasi mit Hilfe von ELISPOT-Assays weiter aus. Dadurch wurde es möglich, auch in Nasenpolypen alle untersuchten Zytokine (IL-4, IL-5, IL-8, IFN- γ und IL-12) und Immunglobuline (IgA und IgE) als Proteine nachzuweisen. Auch im ELISPOT fand sich eine signifikant erhöhte Zahl IL-5-produzierender Zellen (Abbildung 53). IL-4 war ebenfalls deutlich vermehrt. Dieser Befund steht im Gegensatz zu kürzlichen Veröffentlichungen von Jyonouchi ⁽²⁴²⁾ sowie Bachert ⁽¹⁶⁾ und ist wahrscheinlich auf die hohe Sensitivität des ELISPOT zurückzuführen (Abbildung 53). Die gesteigerte IL-4-Synthese stimmt gut mit immunologischen Befunden überein, nach denen nahezu alle Mechanismen, die zu einer Steigerung der IL-5-Produktion führen, auch die Synthese von IL-4 fördern. Die kombinierte Wirkung von IL-4 und IL-5 könnte deshalb den wesentlichen Mechanismus darstellen, der die ausgeprägte Gewebseosinophilie hervorruft. IL-4 führt über eine Induktion von VCAM-1, dessen gesteigerte Expression in Nasenpolypen von Beck ⁽²⁴³⁾ nachgewiesen wurde, zu einem Einwandern der Eosinophilen mittels transendothelialer Migration ins Gewebe und IL-5 stellt, wie bereits diskutiert, den wesentlichen Faktor zur Aktivierung und Verlängerung der Überlebensdauer dieser Zellen in Polypen dar. Für diesen Zusammenhang spricht die signifikante Korrelation, die wir zwischen der Anzahl IL-4- und IL-5-produzierender Zellen einerseits und dem Anteil eosinophiler Granulozyten andererseits nachweisen konnten.

IL-4 ist einer der wesentlichen Faktoren, die für die Induktion und Unterhaltung einer IgE-Synthese erforderlich sind. Die IgE-Produktion in Polypen war dementsprechend signifikant erhöht (Abbildung 57) und korrelierte mit der Zahl der IL-4-produzierenden Zellen. Die Zahl der IgE-produzierenden Zellen lag in Polypen sogar deutlich höher als in der Schleimhaut von Allergikern. Dies wirft die Frage nach der Rolle einer allergischen Sensibilisierung bei Polyposis nasi auf. Während bis in die 70er Jahre eine allergische Genese von Nasenpolypen angenommen wurde, zeigten sowohl Untersuchungen in den folgenden Jahren ^(244, 245), als auch die hier vorgelegten eigenen Studien, dass kein Zusammenhang zwischen einer allergischen Sensibilisierung und einer Polyposis nasi besteht. Andererseits fanden mehreren Arbeitsgruppen eine erhöhte IgE-Konzentration in der Schleimhaut und in den Nasensekreten von Patienten mit Polyposis nasi, die nicht mit den Ergebnissen von Hauttests korrelierte ^(241, 245, 246). Diese Befunde weisen auf eine lokale IgE-Produktion in Nasenpolypen hin, die wir mit unseren Untersuchungen auch tatsächlich nachweisen konnten. Diese ortständige IgE-Synthese in der Nebenhöhlenschleimhaut kann allerdings nicht als Hinweis auf eine ausschließlich in der Nase lokalisierte allergische Reaktion gewertet werden, da kein Zusammenhang zwischen der Allergensaison und den Symptomen sowie der Freisetzung von Entzündungsmarkern bei Polyposis nasi besteht ⁽²⁴⁷⁾. Außerdem zeigte Bachert ⁽¹⁶⁾, dass der überwiegende Teil des in Polypen nachweisbaren IgE nicht gegen die typischen Aeroallergene gerichtet ist und dass weder Gesamt- noch spezifisches IgE in Nasenpolypen mit den Ergebnissen der

Allergiediagnostik bei diesen Patienten korrelierte. Möglicherweise führt die erhöhte IL-4-Produktion in Polypen zu einer vorwiegend unspezifischen, multiklonalen IgE-Synthese im Gewebe. In unserer Studie konnten wir im Gegensatz zu Hamilos et al. ⁽²⁶⁾ keinen Einfluss einer allergischen Sensibilisierung auf das Ausmaß oder das Muster der Zytokinproduktion feststellen (Abbildung 58). Da die Zahl der Zellen, die Th1- und Th2-Zytokine produzierten, im Polypengewebe nahezu eine Zehnerpotenz höher lag als in der allergischen Schleimhaut, war ein zusätzlicher Einfluss der Atopie auf diese Parameter allerdings schon aus statistischer Sicht kaum zu erwarten.

Hinsichtlich des Chemokins IL-8 bestand kein Unterschied sich zwischen Polypen und Kontrollgewebe (Abbildung 54). Der ELISPOT bestätigt die Befunde aus den Gewebshomogenisaten. Eine entscheidende Rolle kommt diesem vorwiegend auf Neutrophile wirkenden Protein bei Polyposis nasi nicht zu.

Ähnlich wie bei der allergischen Rhinitis ergab die Untersuchung der Zytokinproduktion auf der Ebene einzelner Zellen auch in Nasenpolypen eine signifikant gesteigerte Produktion der Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12 (Abbildung 55). Die Zahl der Zellen, die diese Zytokine produzierten, lag in Polypen allerdings deutlich höher als in der allergischen Nasenschleimhaut. Auch für diese Zytokingruppe zeigten sich in unserer Studie keine Unterschiede in Bezug auf die allergische Sensibilisierung der Patienten (Abbildung 58). Dennoch ist es bemerkenswert, dass sich das Muster der Zytokinproduktion – eine Steigerung der Th1-, Th2-Zytokin- und IgE-Synthese – bei chronischer Sinusitis und allergischer Rhinitis gleicht. Dies steht im Gegensatz zu einer Untersuchung von Hamilos ⁽²⁷⁾, der in Polypen allergischer Patienten weniger IFN- γ -positive Zellen als bei nicht-allergischen Patienten nachwies. Allerdings wurde in dieser Studie nicht das Protein, sondern die mRNA mit Hilfe einer *in-situ*-Hybridisierung untersucht. Eine andere Publikation, in der PCR zum IFN- γ -Nachweis benutzt wurde, zeigte keine Abhängigkeit von einer allergischen Sensibilisierung der Patienten ⁽²⁴⁸⁾. Eine simultane Synthese von Th1- und Th2-Zytokinen fand sich auch bei der Untersuchung von T-Lymphozyten aus Nasenpolypen, die *in-vitro* kultiviert wurden. Sanchez-Segura zeigte, dass diese Zellen sowohl IL-5 als auch IFN- γ produzieren und glaubt aufgrund durchflusszytometrischer Studien, dass diese Zellen als aktivierte Gedächtnis-T-Zellen einzuordnen sind ⁽²⁴⁹⁾. Der fehlende Nachweis von IL-4 in dieser Untersuchung ist vermutlich auf die erheblich niedrigere Sensitivität der verwendeten ELISA-Assays im Vergleich zum ELISPOT zurückzuführen. Als Ursachen der gesteigerten Produktion von Th1-Zytokinen bei der Polyposis kommen der chronische Verlauf dieser Erkrankung sowie die Produktion von IL-12 durch Eosinophile in Betracht (vgl. 5.2.1.3). Zusätzlich ist bei Polyposis nasi die Induktion einer IL-12-Synthese durch eine Stimulation von Makrophagen oder dendritischen Zellen mit mikrobieller DNA (CpG-Motive) möglich ⁽²⁵⁰⁾, da diese Erkrankung häufig von bakteriellen Infektionen der Nebenhöhlen begleitet wird.

Wir konnten in Nasenpolypen eine gleichzeitige Produktion von Th2- und Th1-Zytokinen nachweisen. Die Hypothese einer Th2-Dominanz bei dieser Erkrankung lässt sich daher nur in soweit aufrecht erhalten als wir eine Erhöhung der Quotienten aus Th2-

und Th1-Zytokinen im Vergleich zu Kontrollen nachweisen konnten. Aufgrund dieser Ergebnisse sollten Überlegungen, Th1-induzierende Faktoren als neue Therapieform bei Polyposis nasi einzusetzen, kritisch betrachtet werden, zumal der Effekt einer Behandlung mit Steroiden nicht auf die Reduktion der Th2-Zytokinproduktion beschränkt ist, sondern auch Th1-Zytokine einschließt ⁽²⁵¹⁾.

5.2.2.3 Zytokinproduktion und klinischer Verlauf der Sinusitis

Um Zusammenhänge zwischen der Entzündungsreaktion der Nebenhöhlenschleimhaut und dem klinischen Verlauf der Sinusitis zu untersuchen, bestimmten wir in einer weiteren Studie (3.3.3) die Zytokinproduktion in der Nebenhöhlenschleimhaut von 51 Patienten mit ELISPOT-Assays und verfolgten ihre klinischen Parameter prospektiv über 15 Monate .

In der Schleimhaut von Patienten mit einer chronischen Sinusitis ohne Polypen fanden sich signifikant weniger Zellen, die die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 und die Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12 produzierten, als bei Patienten mit Nasenpolypen (Abbildung 60). Eine Kontrollgruppe wurde in dieser Studie zwar nicht mitgeführt, ein Vergleich mit den Werten aus den vorhergehenden ELISPOT-Experimenten zeigt jedoch, dass die Produktion dieser Zytokine bei der chronischen Sinusitis ohne Polypen immer noch deutlich höher als in Kontrollpräparaten von Patienten ohne Sinusitis lag.

In unseren klinischen Studien zeigten wir, dass Patienten mit Polyposis nasi ausgeprägtere Symptomen und Befunden aufwiesen. Die erhöhte Zytokinproduktion in Polypen legt deshalb einen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Erkrankung nahe. Diese These ließ sich durch zusätzliche Vergleiche belegen. Bei Patienten, die wegen eines Rezidivs operiert wurden, fanden sich signifikant mehr IL-4-, IL-5- und IgE-produzierende Zellen in der Schleimhaut (Abbildung 61). Außerdem korrelierten sowohl der Score der präoperativen Computertomographie als objektives Maß für die Ausprägung der Sinusitis (Abbildung 62) als auch die endoskopisch bestimmte Größe der Nasenpolypen (Abbildung 64) mit der Anzahl der IL-4-, IL-5-, IFN- γ -, IL-12- und IgE-produzierenden Zellen. Ein statistisch relevanter Zusammenhang der Zytokinproduktion im Gewebe mit den präoperativen Symptomen der Patienten ergab sich –wie zu erwarten war - allerdings nicht.

Die reduzierte Produktion von IL-4 und IL-12 in der Schleimhaut von Patienten, die unmittelbar vor der Nebenhöhlenoperation mit Glukocorticosteroiden behandelt worden waren (Abbildung 63), ist als Effekt der Steroide auf die Synthese dieser Zytokine zu werten und bestätigt Untersuchungen, die zeigten, dass sich der Effekt von Steroiden nicht auf die Unterdrückung einer Th2-Reaktion beschränkt, sondern auch die Produktion von Th1-Zytokinen reduziert ⁽²⁵¹⁾.

Wir konnten auch einen Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion in der Schleimhaut zum Zeitpunkt der Operation und dem 15 Monate später erhobenen klinischen Ergebnis der chirurgischen Behandlung nachweisen. Die Auswertung der postoperativen Symptomscores ergab eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der

IL-4-, IL-5- und IFN- γ -produzierenden Zellen (Abbildung 65). Auch der Zusammenhang zwischen der Behandlung mit topischen Steroiden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der Anzahl der IL-4-, IL-5- und IgE-produzierenden Zellen im Operationsmaterial (Abbildung 66) kann in diesem Sinne interpretiert werden, da anzunehmen ist, dass diejenigen Patienten, die 15 Monate postoperativ eine Steroidbehandlung erhielten, an stärkeren Beschwerden oder auffälligeren Befunde litten, als solche, bei denen diese Behandlung nicht erforderlich war.

Trotz der großen Zahl von Publikationen über Zytokine und andere Entzündungsmediatoren bei Sinusitis findet sich in der Literatur bislang nur eine einzige Arbeit, die deren Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf untersuchte. In einer Studie an 15 Patienten, die aufgrund einer chronischen Sinusitis endoskopisch operiert wurden, zeigte Lavigne ⁽²⁵²⁾, dass diejenigen Patienten, die keine Besserung nach der Operation erfuhren, eine erhöhte Anzahl IL-5-mRNA-positiver Zellen im Operationsmaterial aufwiesen. Ein Zusammenhang zwischen IL-4 und dem klinischen Ergebnis ergab sich nicht und weitere Zytokine wurden nicht untersucht. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass die Zahl der Therapieversager in dieser Untersuchung mit 47% (7/15) auffällig hoch lag und die Zuordnung in die zwei verschiedenen Gruppen („responder“ vs. „non-responder“) aufgrund einer willkürlichen Mischung aus Untersuchungsbefunden und Symptomen vorgenommen wurde.

Insgesamt konnten wir somit nachweisen, dass ein enger Zusammenhang zwischen den immunologischen Parametern der Entzündungsreaktion auf der einen und dem Schweregrad der Sinusitis sowie der Prognose nach einer operativen Therapie auf der anderen Seite besteht. Je mehr zytokinproduzierende Zellen in der Schleimhaut waren, desto schlechter waren die klinischen Befunde und das Ergebnis der Nasennebenhöhlenoperation. Diese Beziehung unterstreicht die Bedeutung von endogenen Schleimhautfaktoren für die Prognose der Sinusitis, deren Grundlage in der gesteigerten Produktion von Th2- und Th1-Zytokinen liegt. Die Behandlung mit anti-inflammatorischen Medikamenten – insbesondere Glukocorticosteroiden – gewinnt durch diese Befunde zusätzlich an Bedeutung.

5.3 Schlussfolgerungen

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich abschließend wie folgt beantworten:

Welche Patienten profitieren *nicht* von einer Operation?

Alle untersuchten Patientengruppen mit einer chronischen Sinusitis profitieren von einer Nasennebenhöhlenoperation. Allerdings ist bei Patienten mit den unten genannten Risikofaktoren sowohl das Ausmaß der Besserung signifikant geringer als auch die Häufigkeit von Rezidiven erhöht. Weiterhin zeigen unsere Untersuchungen, dass sich einige Beschwerden, nämlich der retronasale Schleimfluss sowie gehäuftes Niesen und Husten, durch die Operation nur wenig beeinflussen lassen.

Gibt es prognostische Faktoren, die das Ergebnis der operativen Therapie beeinflussen?

Allergien, Asthma bronchiale, Aspirin-Sensitivität, Polyposis nasi, vorangegangene NNH-Operationen sowie präoperative CT-Scores als Maß für die Schwere der Sinusitis stellten sich als Faktoren heraus, die das Ergebnis der Nebenhöhlenoperation negativ beeinflussen.

Gibt es Hinweise auf die pathophysiologischen Grundlagen dieser Risikofaktoren?

Die experimentellen Untersuchungen zeigen, dass die chronische Sinusitis wie die allergische Rhinitis mit einer gesteigerten Produktion bestimmter Zytokine einhergeht. Bei beiden Erkrankungen werden sowohl die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 als auch die Th1-Zytokine IFN- γ und IL-12 vermehrt gebildet. Wir konnten einen engen Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion und der Klinik der chronischen Sinusitis nachweisen, der sich darin äußert, dass die Nebenhöhlenschleimhaut von Patienten mit den oben genannten klinischen Risikofaktoren eine gesteigerte Zytokinproduktion aufweist. Der Operationserfolg ist in diesen Fällen umgekehrt proportional zur Anzahl der Zytokinproduzierenden Zellen.

Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich hieraus?

Patienten, die einen der klinischen Risikofaktoren aufweisen, sollten bereits präoperativ entsprechend beraten sowie postoperativ intensiv kontrolliert und behandelt werden. Bei Allergikern muss parallel zur Operation auch eine antiallergische Therapie durchgeführt werden. Die Indikation zu einer chirurgischen Therapie der chronischen Sinusitis sollte bei Patienten, bei denen der retronasale Schleimfluss oder gehäuftes Niesen und Husten im Vordergrund der Beschwerden stehen, kritisch gestellt werden. Nach der Nebenhöhlenoperation müssen alle Patienten regelmäßig endoskopisch untersucht werden, um Rezidive oder Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln zu können, zumal sich in unseren Untersuchungen ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem postoperativen endoskopischen Befund und den subjektiven Beschwerden ergab.

6 Zusammenfassung

Die chronische Sinusitis ist mit einer Prävalenz von 14% eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen und geht mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Ihre in der Regel chirurgische Therapie führt trotz erheblicher Verbesserungen der operativen Techniken bei wenigstens einem Fünftel der Patienten zu keiner Besserung.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden anhand einer retrospektiven klinischen Studie mit 291 Patienten, die 70 Monate nach der Operation nachuntersucht wurden sowie einer prospektiven Studie mit 101 Patienten, deren klinischer Verlauf über 12 Monate detailliert verfolgt wurde, die Ergebnisse der funktionellen endoskopischen Nebenhöhlenchirurgie untersucht und Risikofaktoren für ein schlechtes Ergebnis identifiziert.

Der Erfolg der funktionellen endonasalen Nebenhöhlenoperationen kann nach unterschiedlichen Kriterien beurteilt werden. Anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten lag der Behandlungserfolg in unserer retrospektiven Studie 5 Jahre nach der Operation bei 66% und in der prospektiven Studie 1 Jahr postoperativ bei 84%. Unsere Erfolgsraten liegen damit im Vergleich zur Literatur – dort werden Heilungen von 80% angegeben - relativ niedrig, was am ehesten durch methodische Unterschiede im Studiendesign zu erklären ist. Wird die tatsächliche Änderung der Symptomscores als Maßstab für die subjektiven Beschwerden zu Grunde gelegt, was nur durch den Vergleich der präoperativen Angaben mit den nach der Operation ermittelten Beschwerden in prospektiven Studien möglich ist, sinkt die Rate der Besserung in unserer prospektiven Studie auf knapp 70%. Als einerseits am besten vergleichbare, aber andererseits auch relativ grobe Methode kann die Notwendigkeit einer erneuten Operation zur Beurteilung des Therapieerfolgs angewandt werden. Mit Erfolgsraten von 87% in der retrospektiven und 97% in der prospektiven Studie ergaben sich diesbezüglich in unseren Untersuchungen auch im Vergleich zur Literatur sehr gute Ergebnisse.

Nebenhöhlenoperationen sind aufgrund der anatomischen Verhältnisse komplikationsträchtige Eingriffe. In unseren Untersuchungen traten bei etwa 10% der Operationen Komplikationen auf, von denen jedoch weniger als 1,3% als ernsthaft anzusehen waren. Diese Werte sind international üblich.

Aus unseren Studien ergeben sich eine Reihe von klinischen Risiken, die das Ergebnis der Nebenhöhlenoperation negativ beeinflussen. Hierzu zählen Allergien, Asthma bronchiale, Aspirin-Sensitivität, Polyposis nasi, vorangegangene NNH-Operationen sowie präoperative CT-Scores als Maß für die Schwere der Sinusitis. Von ihnen lässt sich einzig die Allergie therapeutisch beeinflussen. Patienten mit den genannten Risikofaktoren sollten einerseits bereits präoperativ entsprechend beraten und andererseits postoperativ intensiv betreut werden.

Das häufigste Symptom der chronischen Sinusitis, die Nasenatmungsbehinderung, bessert sich nach einer Nebenhöhlenoperation am zuverlässigsten. Auch die Reduktion

des Riechvermögens sowie - wenn auch in geringerem Maße - Kopfschmerzen ließen sich durch die Operation günstig beeinflussen. Keine wesentlichen Änderungen ergaben sich für gehäuftes Husten und Niesen. Den geringsten Einfluss hatte die chirurgische Behandlung auf die gesteigerte retronasale Sekretion, die postoperativ sogar häufiger als vor der Operation beklagt wurde. Die Befunde der Riechprüfungen und der Rhinomanometrie zeigten einen günstigen Einfluss der operativen Therapie auf diese Parameter.

Die systematische postoperative Endoskopie zeigte nach einigen Monaten oft Rezidivpolypen, verschlossene Zugänge in die Nasennebenhöhlen oder Synechien zwischen der mittleren Nasenmuschel und der lateralen Nasenwand. Die Ursache für diese, im Vergleich zur Literatur relativ ungünstigen Ergebnisse, liegt am ehesten in der systematischen und sehr differenzierten Erfassung dieser Veränderungen in unserer prospektiven Studie, weist aber auch darauf hin, dass die Ergebnisse der funktionellen Nebenhöhlenchirurgie oft zu positiv dargestellt werden. Im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen konnten wir signifikante Korrelationen zwischen den objektiven Befunden und den Symptomen der Patienten nachweisen. Dies unterstreicht die Bedeutung einer engmaschigen endoskopischen Kontrolle im Anschluss an die Operation, um dem Fortschreiten pathologischer Veränderungen durch entsprechende medikamentöse oder operative Maßnahmen entgegenwirken zu können.

Die Untersuchung der Risikofaktoren in den klinischen Studien ergab deutliche Hinweise auf intrinsische Faktoren, die den Verlauf der chronischen Sinusitis beeinflussen. Um zu untersuchen, ob sich aus deren Charakteristika zusätzliche Rückschlüsse auf die Entstehung und die Progredienz der chronischen Sinusitis ergeben, haben wir in umfangreichen experimentellen Untersuchungen die pathophysiologischen Grundlagen der allergischen, aber auch der nicht-allergischen, entzündlichen Schleimhautreaktion der Nase und der Nebenhöhlen untersucht. Da sich die allergische Sensibilisierung als einer der wesentlichen Risikofaktoren herausstellte, führten wir nasale Allergenprovokationen mit der Disc-Methode durch und analysierten den zeitlichen Verlauf der Zytokin- und Mediatorproduktion. In der Spätphase der allergischen Reaktion kam es zu einem signifikanten Anstieg der Zytokine IL-1 β , IL-8 und IL-4 sowie von Histamin im Nasensekret. Die Produktion der Zytokine spielt eine wichtige Rolle für den Einstrom von Entzündungszellen in die Nasenschleimhaut, die lokale Aktivierung dieser Zellen und die Induktion der IgE-Synthese. Die Disc-Methode ermöglichte es zusätzlich, den Einfluss einer einseitigen nasalen Provokation auf die Gegenseite, die keinen Allergenkontakt hatte, zu untersuchen. Dort zeigten sich signifikante Änderungen physiologischer Parameter und eine Ausschüttung von Mediatoren und Zytokinen, die auf das Auftreten einer neurogenen Entzündung hinweisen. Dieser Mechanismus spielt auch für die Induktion entzündlicher Veränderungen in den Nasennebenhöhlen bei einer zunächst auf die Nasenschleimhaut beschränkten Allergie eine wichtige Rolle.

Neuere Daten legen eine zentrale Bedeutung der Balance zwischen der Synthese von Th1- und Th2-Zytokinen bei allergischen Erkrankungen nahe. Th2-Zytokine wie IL-4 und IL-5 sollen bei Allergien überwiegen, während Th1-Zytokine wie IFN- γ besonders bei zellulären Immunreaktionen, z.B. der Tuberkulinreaktion, zu finden sind. Da diese Zytokine in der Nase bislang auf der Proteinebene nur vereinzelt nachweisbar waren, wandten wir erstmals ELISPOT-Assays zur Untersuchung dieser Proteine in der Nasenschleimhaut an. Damit war es möglich die Produktion von IL-4 und IL-5, aber auch von IFN- γ und IL-12 bei natürlicher Allergenexposition in der Saison nachzuweisen. Unsere Studien ergaben zwar ein Überwiegen der Synthese von Th2-Zytokinen, es war aber auch die Produktion der Th1-Zytokine signifikant erhöht. Dieser Befund spricht für die Chronizität der Erkrankung und zeigt, dass diese Zytokine *in-vivo* trotz einander antagonisierender Effekte gleichzeitig freigesetzt werden.

Ein charakteristisches histologisches Merkmal der chronischen Sinusitis ist die Gewebseosinophilie, die bei Polyposis nasi besonders ausgeprägt ist. In Studien an Homogenisaten aus Nasenpolypen fanden wir eine stark erhöhte Konzentration von IL-5, das in der Lage ist, eosinophile Granulozyten zu aktivieren, ihr Überleben in der Schleimhaut zu verlängern und ihren Einstrom in das Gewebe zu begünstigen. Immunhistochemische Analysen weisen zudem darauf hin, dass Eosinophile selber IL-5 produzieren, wodurch ein selbstverstärkender autokriner Mechanismus auftreten könnte. Analog zur allergischen Rhinitis nutzten wir hochsensitive ELISPOT-Assays zur Untersuchung der Zytokinproduktion bei der chronischen Sinusitis mit Polypen. Es zeigte sich eine stark vermehrte Zahl von Zellen, die Th1- und Th2-Zytokine sowie IgE synthetisierten. Auch die Polyposis nasi kann daher nicht als Th2-dominierte Entzündung verstanden werden, sondern geht mit einer synchronen Produktion beider Th-Zytokinmuster einher.

Desweiteren demonstrierten wir einen Zusammenhang zwischen der Produktion von Zytokinen in der Nebenhöhlenschleimhaut und den klinischen Parametern der chronischen Sinusitis. Die erhöhte Produktion von IL-4, IL-5, IFN- γ , IL-12 sowie IgE korrelierte mit objektiven klinischen Befunden zum Zeitpunkt der Operation, und zwar den CT-Scores und dem Vorhandensein sowie der Größe von Polypen. Zusätzlich ergab sich auch ein Einfluss der Zytokinproduktion im Operationsmaterial auf den postoperativen Verlauf der Sinusitis, da eine präoperativ gesteigerte Zytokinproduktion mit einem schlechteren Ergebnis 15 Monate nach der Operation assoziiert war.

Klinische und immunologische Parameter weisen damit auf die zentrale Rolle der Entzündungsreaktion in der Schleimhaut für den Verlauf der chronischen Sinusitis hin. Das gemischte Zytokinspektrum stellt den Erfolg neuer Behandlungsstrategien, die auf die Antagonisierung einzelner Zytokine abzielen, in Frage. Unter den klinischen Risikofaktoren für ein schlechteres Operationsergebnis ist bisher nur die allergische Sensibilisierung therapeutisch zu beeinflussen. Der intensiven präoperativen Diagnostik und differenzierten Beratung der Patienten, sowie einer konsequenten konservativen Therapie kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

7 Literaturverzeichnis

1. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:17-21.
2. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S35-40.
3. Ganzer U, Arnold W. Leitlinie Sinusitis maxillaris / ethmoidalis. In: Dt. Ges. f. HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; 1996.
4. Ganzer U, Arnold W. Leitlinie Polyposis nasi et sinuum. In: Dt. Ges. f. HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; 1996.
5. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(1):104-9.
6. Benson V, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995. *Vital Health Stat* 10 1998(199):1-428.
7. Jones NS, Smith PA, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinitis and nasal symptoms in Nottingham. *Clin Otolaryngol* 1998;23(6):547-54.
8. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10 1997(194):1-89.
9. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, Josephs S, Pung YH. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):408-14.
10. IMS Health. Verschreibungsindex für Pharmazeutika. Frankfurt a. Main: IMS Health GmbH & Co.; 2001.
11. Bachert C. Rhinosinusitis-time for a reappraisal? In: Bachert C, editor. XXth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 2001 May 12, 2001; Berlin, Germany; 2001.
12. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;101(1 Pt 1):56-64.
13. Larsen K, Tos M. Nasal Polyposis. Epidemiology and classification. In: XVIII Congress of the European Rhinologic Society; 2000 26.6.2000; Barcelona, Spain; 2000.
14. Larsen K, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps; endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyp in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996;10(2):211-216.
15. Mygind N. Nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(6, part 1):827-829.
16. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):607-14.
17. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74(9):877-84.
18. Tos M, Sasaki Y, Ohnishi M, Larsen P, Drake LA. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinol Suppl* 1992;14(181):181-5.
19. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5(1)):867-875.

20. Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):616-22.
21. Samter M, Beers RFJ. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68(5):975-83.
22. Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Lymphocytes and nonlymphoid cells in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(2):470-5.
23. Pawliczak R, Kowalski ML, Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M, Lewandowski A. Distribution of mast cells and eosinophils in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects: a morphometric study. *Am J Rhinol* 1997;11(4):257-62.
24. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989;7:145-173.
25. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):399-408.
26. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998;28(9):1145-52.
27. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44.
28. Resnick MB, Weller PF. Mechanisms of eosinophil recruitment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8(4):349-55.
29. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158(8):3902-8.
30. Denburg JA. Bone marrow in atopy and asthma: hematopoietic mechanisms in allergic inflammation. *Immunol Today* 1999;20(3):111-3.
31. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):837-42.
32. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, Naclerio R, Kennedy D. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 3):S829-48.
33. Mygind N. Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116(2):164-6.
34. Chalton R, Mackay I, Wilson R, Cole P. Double blind, placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6498):788.
35. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995;20(1):26-30.
36. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78(3):270-6.
37. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(6):595-600.

38. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1997;11(3):187-91.
39. Kennedy DW, Wright ED, Goldberg AN. Objective and subjective outcomes in surgery for chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 3):29-31.
40. Vleming M, Stoop AE, Middelweerd RJ, de Vries N. Results of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Am J Rhinol* 1991;5(5):173-176.
41. Vleming M, de Vries N. Endoscopic paranasal sinus surgery: results. *Am J Rhinol* 1990;4(1):13-17.
42. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
43. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(12):2751-61.
44. Hewson PH, Tippet EA, Jones DM, Maddern JP, Higgs P. Routine pulmonary function tests in young adolescents with asthma in general practice. *Med J Aust* 1996;165(9):469-72.
45. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(5 Pt 2):950-6.
46. Borts MR, Slavin RG, Samuels LD, Druce HM, Gentilcore R. Further studies in allergic sinusitis utilizing single photon emission computerized tomography (SPECT) (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:302.
47. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44(2):116-22.
48. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis--diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(4 Pt 1):484-91.
49. Spector SL. The role of allergy in sinusitis in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 2):518-20.
50. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994;32(2):65-7.
51. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998;108(2):151-7.
52. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(11):1175-9.
53. Maune S, Rudert H, Heissenberg MC, Schmidt C, Eggers S, Landmann K, Kuchler T. Konzept zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Sinusitis. *Laryngorhinootologie* 1999;78(9):475-80.
54. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31(4):183-4.
55. Hosemann W. Die endonasale Chirurgie der Nasennebenhöhlen - Konzepte, Techniken, Ergebnisse, Komplikationen, Revisionseingriffe. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1996;1:155-269.
56. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34(4):222-6.
57. Baroody FM, Wagenmann M, Naclerio RM. Comparison of the secretory response of the nasal mucosa to methacholine and histamine. *J Appl Physiol* 1993;74(6):2661-71.

58. Venge P, Bystrom J, Carlson M, Hakansson L, Karawacjzyk M, Peterson C, Seveus L, Trulsson A. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29(9):1172-86.
59. Czerkinsky CC, Nilsson LA, Nygren H, Ouchterlony O, Tarkowski A. A solid-phase enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay for enumeration of specific antibody-secreting cells. *J Immunol Methods* 1983;65(1-2):109-21.
60. Sedgwick JD, Holt PG. Kinetics and distribution of antigen-specific IgE-secreting cells during the primary antibody response in the rat. *J Exp Med* 1983;157:2178.
61. Wagenmann M, Gärtner-Akerboom M, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(1, pt 2):210.
62. Wagenmann M, Hauser U, Schubert K. Increased numbers of IL-4- and IL-5-producing cells in allergic nasal mucosa detected by ELISPOT. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(1, pt.2):S109.
63. Rönnelid J, Klareskog L. A comparison between ELISPOT methods for the detection of cytokine producing cells: greater sensitivity and specificity using ELISA plates as compared to nitrocellulose membranes. *J Immunol Methods* 1997;200:17-26.
64. Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U. Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1(9):S44-9.
65. Dubben HH, Beck-Bornholdt HP. Was ist Power und warum ausgerechnet 80%? *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 1:5-7.
66. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1994;104(4):404-8.
67. Sobol SE, Wright ED, Frenkiel S. One-year outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *J Otolaryngol* 1998;27(5):252-7.
68. Hosemann W, Wigand ME, Fehle R, Sebastian J, Diepgen DL. Ergebnisse endonasaler Siebbein-Operationen bei diffuser hyperplastischer Sinusitis paranasalis chronica. *HNO* 1988;36(2):54-9.
69. Rice DH. Endoscopic sinus surgery: results at 2-year followup. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;101(4):476-9.
70. Feinstein AR. *Clinimetrics*. New Haven: Yale University Press; 1987.
71. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):5-9.
72. Lazar RH, Younis RT, Long TE. Functional endonasal sinus surgery in adults and children. *Laryngoscope* 1993;103(1 Pt 1):1-5.
73. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope* 1993;103(10):1117-20.
74. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990;247(2):63-76.
75. Kennedy DW, Zinreich SJ. The functional endoscopic approach to inflammatory sinus disease: current perspectives and technique modifications. *Am J Rhinol* 1988;2:89-96.
76. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(6):617-23.
77. Hosemann WG, Weber RK, Keerl RE, Lund VJ. *Minimally invasive endonasal sinus surgery*. Stuttgart, New York: Thieme; 2000.

78. Jakobsen J, Svendstrup F. Functional endoscopic sinus surgery in chronic sinusitis--a series of 237 consecutively operated patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:158-61.
79. Dessi P, Castro F, Triglia JM, Zanaret M, Cannoni M. Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J Laryngol Otol* 1994;108(3):212-5.
80. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope* 1991;101(4 Pt 1):367-71.
81. Hoover GE, Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Gross CW, Wheatley LM. Chronic sinusitis: risk factors for extensive disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2):185-91.
82. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98(8):783-93.
83. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol* 2000;29(1):7-12.
84. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, Schiavino D, Papa G, Schinco G, Fais G, Pirotta LR. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy* 1991;67(6):588-92.
85. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin- sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995;49(3):235-50.
86. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):751-8.
87. Stewart MG, Donovan DT, Parke RB, Jr., Bautista MH. Does the severity of sinus computed tomography findings predict outcome in chronic sinusitis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(1 Pt 1):81-4.
88. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope* 1990;100(1):79-84.
89. Matthews BL, Smith LE, Jones R, Miller C, Brookschmidt JK. Endoscopic sinus surgery: outcome in 155 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(2):244-6.
90. Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1990;100(11):1161-5.
91. May M, Levine HL, Schaitkin B. Results of surgery. In: Levine H, May M, editors. *Endoscopic sinus surgery*. New York: Thieme; 1993. p. 176-192.
92. Gliklich RE, Metson R. A Comparison of sinus computed tomography (CT) staging systems for outcomes research. *Am J Rhinol* 1994;8:291-297.
93. Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(3):279-87.
94. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* 1996;21(1):91-5.
95. Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FJn. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(11):1189-92.
96. Sharp HR, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The outcome of endoscopic sinus surgery: correlation with computerized tomography score and systemic disease. *Clin Otolaryngol* 1999;24(1):39-42.

97. Hamilos DL, Thawley SE, Kramper MA, Kamil A, Hamid QA. Effect of intranasal fluticasone on cellular infiltration, endothelial adhesion molecule expression, and proinflammatory cytokine mRNA in nasal polyp disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1 Pt 1):79-87.
98. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4 Suppl):S179-90.
99. Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology* 1980;18(1):9-18.
100. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology* 1982;20(3):149-58.
101. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol* 1988;102(2):148-51.
102. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am* 1988;35(5):1091-101.
103. Sacha RF, Tremblay NF, Jacobs RL. Chronic cough, sinusitis, and hyperreactive airways in children: an often overlooked association. *Ann Allergy* 1985;54(3):195-8.
104. Furukawa CT. The role of allergy in sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3, part 2):515-517.
105. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F, Sconosciuto F. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999;54(3):242-8.
106. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, Zisis G. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1989;43(5):523-43.
107. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT, Shearer LT, Karibo JM, Pence HL. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(6):824-30.
108. van der Veken PJ, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. CT-scan study of the incidence of sinus involvement and nasal anatomic variations in 196 children. *Rhinology* 1990;28(3):177-84.
109. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie ÄDA, Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin. Weißbuch Allergie in Deutschland 2000. München: Urban & Vogel; 2000.
110. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(6):687-91.
111. Blair C, Nelson M, Thompson K, Boonlayangoor S, Haney L, Gabr U, Baroody FM, Naclerio RM. Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):424-9.
112. Slavin RG, Zilliox AD, Symuels LD. Is there such an entity as allergic sinusitis? (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:284.
113. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(2):193-6.
114. Adkins TN, Goodgold HM, Hendershott L, Slavin RG. Does inhaled pollen enter the sinus cavities? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(2):181-4.

115. Baroody FM, deTineo M, Haney L, Clark K, Blair C, Naclerio RM. Influx of eosinophils into the maxillary sinus after nasal challenge with allergen (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(1 (pt 2)):S70.
116. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(4):406-12.
117. Parsons DS, Phillips SE. Functional endoscopic surgery in children: a retrospective analysis of results. *Laryngoscope* 1993;103(8):899-903.
118. Walker FD, White PS. Sinus symptom scores: what is the range in healthy individuals? *Clin Otolaryngol* 2000;25(6):482-4.
119. Moriyama H, Ozawa M, Honda Y. Endoscopic endonasal sinus surgery. Approaches and post-operative evaluation. *Rhinology* 1991;29(2):93-8.
120. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000;38(1):1-6.
121. Eccles R, Lancashire B, Tolley NS. Experimental studies on nasal sensation of airflow. *Acta Otolaryngol* 1987;103(3-4):303-6.
122. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991;105(10):832-5.
123. Hosemann W, Goertzen W, Wohlleben R, Wolf S, Wigand ME. Olfaction after endoscopic endonasal ethmoidectomy. *Am J Rhinol* 1993;7:11-15.
124. Wigand ME. Transnasale, endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen bei chronischer Sinusitis. II. Die endonasale Kieferhöhlenoperation. *HNO* 1981;29(8):263-269.
125. Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehulsing M, Stennert E. Abhängigkeit des uni- und bilateralen Riechvermögens von der nasalen Strömung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO* 2000;48(6):436-43.
126. Blomqvist EH, Lundblad L, anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):224-228.
127. Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997;22(4):377-81.
128. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998;36(1):15-9.
129. Leopold DA. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope* 1988;98(11):1232-1238.
130. Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2):158-64.
131. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiampo F, Bugiani M, Magnano M, D'Alberto M. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(1 Pt 1):52-9.
132. Slavin RG. Asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 2):534-7.
133. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(1):99-104.

134. Hosemann W, Michelson A, Weindler J, Mang H, Wigand ME. The effect of endonasal paranasal sinus surgery on lung function of patients with bronchial asthma. *Laryngorhinootologie* 1990;69(10):521-6.
135. Jankowski R, Moneret-Vautrin DA, Goetz R, Wayoff M. Incidence of medico-surgical treatment for nasal polyps on the development of associated asthma. *Rhinology* 1992;30(4):249-58.
136. Tos M, Mogensen C. Mucus production in chronic maxillary sinusitis. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol* 1984;97(1-2):151-9.
137. Majima Y, Masuda S, Sakakura Y. Quantitative study of nasal secretory cells in normal subjects and patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107(11 Pt 1):1515-1518.
138. Leopold D, Ferguson BJ, Piccirillo JF. Outcomes assessment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S58-68.
139. Jankowski R, Goetz R, Moneret Vautrin DA, Daures P, Lallemand JG, Wayoff M. Les insuffisances de l'éthmoïdectomie dans la prise en charge thérapeutique de la polypose. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1991;108(5):298-306.
140. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med* 1994;108:749-753.
141. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116(4):611-9.
142. Vleming M, Middelweerd MJ, de Vries N. [Good results of endoscopic paranasal sinus surgery for chronic or recurrent sinusitis and for nasal polyps]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(29):1453-6.
143. Bolger WE, Kuhn FA, Kennedy DW. Middle turbinate stabilization after functional endoscopic sinus surgery: the controlled synechia technique. *Laryngoscope* 1999;109(11):1852-3.
144. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2000;120(1):72-6.
145. Ikeda K, Kondo Y, Sunose H, Hirano K, Oshima T, Shimomura A, Suzuki H, Takasaka T. Subjective and objective evaluation in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1996;10(4):217-220.
146. Wagenmann M, Baroody FM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(3):594-605.
147. Peters SP, Zangrilli JG, Fish JE. Late phase allergic reactions. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy, Principles & Practice*. 5th edition ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 342-355.
148. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Schleimer RP, Peters SP, Adkinson NF, Jr., Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Effect of short-term systemic glucocorticoid treatment on human nasal mediator release after antigen challenge. *J Clin Invest* 1987;80:957-961.
149. Dallimore NS, Eccles R. Changes in human nasal resistance associated with exercise, hyperventilation and rebreathing. *Acta Otolaryngol* 1977;84(5-6):416-21.
150. Naclerio RM, Proud D, Togias A, Adkinson NFJ, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Plaut M, Norman PS, Lichtenstein LM. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985;313:65-70.
151. Wagenmann M, Baroody FM, Cheng CC, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Bilateral increases in histamine after unilateral nasal allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):426-31.

152. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after ansal antigen challenge: Effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Immunol* 1988;81:580-589.
153. Iliopoulos O, Baroody FM, Naclerio RM, Bochner BS, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Histamine-containing cells obtained from the nose hours after antigen challenge have functional and phenotypic characteristics of basophils. *J Immunol* 1992;148(7):2223-2228.
154. Hamid M, Rafferty P, Holgate ST. The inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen on early and late-phase bronchoconstriction following allergen challenge in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1990;20(3):261-7.
155. Zweiman B, Atkins PC, Moskovitz A, von Allmen C, Ciliberti M, Grossman S. Cellular inflammatory responses during immediate, developing, and established late-phase allergic cutaneous reactions: effects of cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3):341-7.
156. Rosenwasser LJ. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):344-50.
157. Proud D, Gwaltney JJ, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1994;169(5):1007-13.
158. Röseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1(3):S61-S63.
159. Itoh K, Katahira S, Matsuzaki T, Ohyama M, Fukuda K. Retention fluids of chronic sinusitis induce neutrophil adherence to microvascular endothelial cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;112(5):882-9.
160. Rudack C, Hauser U, Wagenmann M, Bachert C, Ganzer U. Zytokinmuster bei verschiedenen Formen der Nasennebenhöhlenentzündungen. *Laryngorhinootologie* 1998;77(1):34-7.
161. Bachert C, Ganzer U. Die Rolle der proinflammatorischen Zytokine bei der Rekrutierung von Entzündungszellen an der Nase. *Laryngorhinootologie* 1993;72(12):585-9.
162. Sim TC, Grant JA, Hilsmeier KA, Fukuda Y, Alam R. Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):339-44.
163. Hamaguchi Y, Suzumura H, Arima S, Sakakura Y. Quantitation and immunocytological identification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104(2):155-9.
164. Calderon MA, Devalia JL, Prior AJ, Sapsford RJ, Davies RJ. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 1):65-76.
165. Weido AJ, Reece LM, Alam R, Cook CK, Sim TC. Intranasal fluticasone propionate inhibits recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77(5):407-15.
166. Hauser U, Wagenmann M, Rudack C, Cromwell O, Ganzer U. Specific immunotherapy suppresses IL-1 β and IL-8 levels in nasal secretions: A possible explanation for the inhibition of inflammatory cell migration. *Otolaryngol Nova* 1997;1:31-39.
167. Mullarkey MF, Leiferman KM, Peters MS, Caro I, Roux ER, Hanna RK, Rubin AS, Jacobs CA. Human cutaneous allergic late-phase response is inhibited by soluble IL-1 receptor. *J Immunol* 1994;152(4):2033-41.

168. Bachert C, van Kempen M, Van Cauwenberge P. Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118(2-4):375-9.
169. Alam R. Chemokines in the biology of cell movement and inflammation. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy, Principles & Practice*. 5th edition ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 124-136.
170. Sehmi R, Cromwell O, Wardlaw AJ, Moqbel R, Kay AB. Interleukin-8 is a chemo-attractant for eosinophils purified from subjects with a blood eosinophilia but not from normal healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1993;23(12):1027-36.
171. Nonaka M, Nonaka R, Jordana M, Dolovich J. GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF-alpha R, and HLA-DR in nasal epithelial cells in allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1675-81.
172. Moller A, Lippert U, Lessmann D, Kolde G, Hamann K, Welker P, Schadendorf D, Rosenbach T, Luger T, Czarnetzki BM. Human mast cells produce IL-8. *J Immunol* 1993;151(6):3261-6.
173. Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, Church MK, Holgate ST. Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J Immunol* 1995;155(1):297-307.
174. Tachimoto H, Ebisawa M, Hasegawa T, Kashiwabara T, Ra C, Bochner BS, Miura K, Saito H. Reciprocal regulation of cultured human mast cell cytokine production by IL-4 and IFN-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(1 Pt 1):141-9.
175. Douglass JA, Dhami D, Gurr CE, Bulpitt M, Shute JK, Howarth PH, Lindley IJ, Church MK, Holgate ST. Influence of interleukin-8 challenge in the nasal mucosa in atopic and nonatopic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):1108-13.
176. Gosset P, Tillie-Leblond I, Malaquin F, Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin Exp Allergy* 1997;27(4):379-88.
177. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, Leung DY, Hamilos D, Garcia-Zepeda EA, Rothenberg M, Luster AD, Hamid Q. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(6):683-90.
178. Borish L, Rosnewasser LJ. Cytokines in allergic inflammation. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy, Principles & Practice*. 5th edition ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 108-123.
179. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997;99(7):1492-9.
180. Finkelman FD, Madden KB, Morris SC, Holmes JM, Boiani N, Katona IM, Maliszewski CR. Anti-cytokine antibodies as carrier proteins. Prolongation of in vivo effects of exogenous cytokines by injection of cytokine-anti-cytokine antibody complexes. *J Immunol* 1993;151(3):1235-44.
181. Finkelman FD, Morris SC. Development of an assay to measure in vivo cytokine production in the mouse. *Int Immunol* 1999;11(11):1811-8.
182. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992;148(8):2390-4.

183. Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST, Howarth PH. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol* 1993;151(7):3853-65.
184. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M, Andersson E, Persson CG. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25(2):166-72.
185. Frieri M, Therattil J, Chavarria V, Cosachov J, Kumar NS, Wang SF, Sansone G, Etzel J, Dellevecchia D, Zitt M, Mesarina-Wicki B, Nolop KB. Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 1):431-7.
186. Kay AB, Ying S, Durham SR. Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107(1-3):208-10.
187. Nouri-Aria KT, O'Brien F, Noble W, Jacobson MR, Rajakulasingam K, Durham SR. Cytokine expression during allergen-induced late nasal responses: IL-4 and IL-5 mRNA is expressed early (at 6 h) predominantly by eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2000;30(12):1709-16.
188. Zangrilli JG, Shaver JR, Cirelli RA, Cho SK, Garlisi CG, Falcone A, Cuss FM, Fish JE, Peters SP. sVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, IL-4 and IL-5 production, and the late phase response. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1346-53.
189. Masuyama K, Jacobson MR, Rak S, Meng Q, Sudderick RM, Kay AB, Lowhagen O, Hamid Q, Durham SR. Topical glucocorticosteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 1994;82(2):192-9.
190. Kips JC, Brusselle GG, Joos GF, Peleman RA, Devos RR, Tavernier JH, Pauwels RA. Importance of interleukin-4 and interleukin-12 in allergen-induced airway changes in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107(1-3):115-8.
191. Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, Agosti JM. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(6):963-970.
192. Wagenmann M, Baroody FM, Desrosiers M, Hubbard WC, Ford S, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Unilateral nasal allergen challenge leads to bilateral release of prostaglandin D2. *Clin Exp Allergy* 1996;26(4):371-378.
193. Rucci L, Masini E, Arbi RR, Giannella E, Fioretti C, Mannaioni PF, Borghi CM, Fini SO. Vidian nerve resection, histamine turnover and mucosal mast cell function in patients with chronic hypertrophic non-allergic rhinitis. *Agents Actions* 1989;28(3-4):224-30.
194. Mosimann BL, White MV, Hohman RJ, Goldrich MS, Kaulbach HC, Kaliner MA. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:95-104.
195. Nieber K, Baumgarten CR, Rathsack R, Furkert J, Oehme P, Kunkel G. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(4 Pt 1):646-52.
196. Watanabe N, Mogi G, Mori K, Takeyama M. Substance P vasoactive intestinal peptide in nasal secretions and plasma from patients with nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:16-21.

197. Arzubiaga C, Morrow J, Roberts LD, Biaggioni I. Neuropeptide Y, a putative cotransmitter in noradrenergic neurons, induces mast cell degranulation but not prostaglandin D2 release. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(1 part1):88-93.
198. Church MK, el Lati S, Caulfield JP. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94(1-4):310-8.
199. Okamoto Y, Shirotori K, Kudo K, Ishikawa K, Ito E, Togawa K, Saito I. Cytokine expression after the topical administration of substance P to human nasal mucosa. The role of substance P in nasal allergy. *J Immunol* 1993;151(8):4391-8.
200. Sanico AM, Atsuta S, Proud D, Togias A. Dose-dependent effects of capsaicin nasal challenge: in vivo evidence of human airway neurogenic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(5):632-41.
201. Favre N, Bordmann G, Rudin W. Comparison of cytokine measurements using ELISA, ELISPOT and semi- quantitative RT-PCR. *J Immunol Methods* 1997;204(1):57-66.
202. Kabilan L, Andersson G, Lolli F, Ekre HP, Olsson T, Troye-Blomberg M. Detection of intracellular expression and secretion of interferon-gamma at the single-cell level after activation of human T cells with tetanus toxoid in vitro. *Eur J Immunol* 1990;20(5):1085-9.
203. Tanguay S, Killion JJ. Direct comparison of ELISPOT and ELISA-based assays for detection of individual cytokine-secreting cells. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13(4):259-63.
204. Gabrielsson S, Soderlund A, Paulie S, Rak S, van der Pouw Kraan TC, Troye-Blomberg M. Increased frequencies of allergen-induced interleukin-13-producing cells in atopic individuals during the pollen season. *Scand J Immunol* 1998;48(4):429-35.
205. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(6):1356-65.
206. Gabrielsson S, Paulie S, Rak S, Lagging E, Van Hage-Hamsten M, Harfast B, Troye-Blomberg M. Specific induction of interleukin-4-producing cells in response to in vitro allergen stimulation in atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1997;27(7):808-15.
207. Bachert C, Ganzer U. Die Darstellung der IgE-assoziierten Zellen in der atopischen Nasenschleimhaut mit Hilfe der Immunperoxidase-Methode. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1987;66(11):573-6.
208. Wagenmann M. Immunhistochemische Untersuchungen zur Lokalisation der IgE-Synthese bei der allergischen Rhinitis [Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades]: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 1990.
209. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Lowhagen O, Schotman E, Cameron L, Hamid QA. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol* 1997;27(11):2899-906.
210. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PG, Hoefsmit EC, Kleinjan A, Prens EP, Rijntjes E. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergic rhinitis and control subjects: a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(3):800-11.
211. Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Robinson DS, Irani AM, Schwartz LB, Mackay IS, Kay AB, Durham SR. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(1):170-6.

212. Lee BJ, Naclerio RM, Bochner BS, Taylor RM, Lim MC, Baroody FM. Nasal challenge with allergen upregulates the local expression of vascular endothelial adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(6 Pt 1):1006-16.
213. Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, Klunk DA, Tomioka K, Newman W, Luscinskas FW, Gimbrone MJ, McIntyre BW, et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *J Immunol* 1992;148(4):1086-92.
214. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2 Pt 2):65S-71S.
215. Weller PF. Human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3):283-7.
216. Masuyama K, Till SJ, Jacobson MR, Kamil A, Cameron L, Juliusson S, Lowhagen O, Kay AB, Hamid QA, Durham SR. Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):610-7.
217. Tsicopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, Moqbel R, Durham SR, Kay AB. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, IL-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 1992;148(7):2058-61.
218. Benson M, Strannegard IL, Strannegard O, Wennergren G. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid TH2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alpha, or neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(2):307-12.
219. Benson M, Strannegard IL, Wennergren G, Strannegard O. Low levels of interferon-gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2 cytokines in children with ongoing allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(1):20-8.
220. Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schopf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995;105(3):407-10.
221. Imada M, Estelle F, Simons R, Jay FT, Hayglass KT. Allergen-stimulated interleukin-4 and interferon-gamma production in primary culture: responses of subjects with allergic rhinitis and normal controls. *Immunology* 1995;85(3):373-80.
222. Li Y, Simons FE, Jay FT, HayGlass KT. Allergen-driven limiting dilution analysis of human IL-4 and IFN-gamma production in allergic rhinitis and clinically tolerant individuals. *Int Immunol* 1996;8(6):897-904.
223. Delneste Y, Jeannin P, Gosset P, Lassalle P, Cardot E, Tillie-Leblond I, Joseph M, Pestel J, Tonnel AB. Allergen-stimulated T lymphocytes from allergic patients induce vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression and IL-6 production by endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1995;101(1):164-71.
224. Grewe M, Gyufko K, Schopf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994;343(8888):25-6.
225. Bachert C, Behrendt H, Nosbusch K, Hauser U, Ganzer U. Possible role of macrophages in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94(1-4):244-5.
226. Grewe M, Czech W, Morita A, Werfel T, Klammer M, Kapp A, Ruzicka T, Schopf E, Krutmann J. Human eosinophils produce biologically active IL-12: implications for control of T cell responses. *J Immunol* 1998;161(1):415-20.
227. Stern AS, Magram J, Presky DH. Interleukin-12 an integral cytokine in the immune response. *Life Sci* 1996;58(8):639-54.

228. Hilkens CM, Messer G, Tesselaar K, van Rietschoten AG, Kapsenberg ML, Wierenga EA. Lack of IL-12 signaling in human allergen-specific Th2 cells. *J Immunol* 1996;157(10):4316-21.
229. Wright ED, Christodoulopoulos P, Frenkiel S, Hamid Q. Expression of interleukin (IL)-12 (p40) and IL-12 (beta 2) receptors in allergic rhinitis and chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29(10):1320-5.
230. Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *J Exp Med* 1995;182(5):1527-36.
231. Sorensen H, Mygind N, Tygstrup I, Flensburg E. Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology* 1977;15:121-128.
232. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990;247(4941):456-9.
233. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-1039.
234. Ebisawa M, Liu MC, Yamada T, Kato M, Lichtenstein LM, Bochner BS, Schleimer RP. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. II. Potentiation of eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active cytokines. *J Immunol* 1994;152(9):4590-6.
235. Ebisawa M, Yamada T, Bickel C, Klunk D, Schleimer RP. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. III. Effect of the chemokine RANTES. *J Immunol* 1994;153(5):2153-60.
236. Ebisawa M, Bochner BS, Georas SN, Schleimer RP. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. I. Role of endothelial and eosinophil adhesion molecules in IL-1 beta-induced transendothelial migration. *J Immunol* 1992;149(12):4021-8.
237. Costa JJ, Matossian K, Resnick MB, Beil WJ, Wong DT, Gordon JR, Dvorak AM, Weller PF, Galli SJ. Human eosinophils can express the cytokines tumor necrosis factor-alpha and macrophage inflammatory protein-1 alpha. *J Clin Invest* 1993;91(6):2673-84.
238. Finotto S, Ohno I, Marshall JS, Gauldie J, Denburg JA, Dolovich J, Clark DA, Jordana M. TNF-alpha production by eosinophils in upper airways inflammation (nasal polyposis). *J Immunol* 1994;153(5):2278-89.
239. Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, Gauldie J, Jordana M. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5(6):505-10.
240. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, Meng Q, Cunningham L, Bean DK, Kay AB, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1):39-48.
241. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110(6):1056-62.
242. Jyonouchi H, Sun S, Rimell FL. Cytokine production by sinus lavage, bronchial lavage, and blood mononuclear cells in chronic rhinosinusitis with or without atopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(4):522-8.
243. Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, Baroody F, Bochner BS, Schleimer RP. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):766-80.

244. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
245. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984;77(2):120-4.
246. Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970;37(2):154-66.
247. Keith PK, Conway M, Evans S, Wong DA, Jordana G, Pengelly D, Dolovich J. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(3):567-74.
248. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(8):665-70.
249. Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 Pt 1):953-60.
250. Chu RS, Targoni OS, Krieg AM, Lehmann PV, Harding CV. CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity. *J Exp Med* 1997;186(10):1623-31.
251. Braun CM, Huang SK, Bashian GG, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Essayan DM. Corticosteroid modulation of human, antigen-specific Th1 and Th2 responses. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3):400-7.
252. Lavigne F, Nguyen CT, Cameron L, Hamid Q, Renzi PM. Prognosis and prediction of response to surgery in allergic patients with chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(4):746-51.

8 Anhang

8.1 Fragebogen retrospektive klinische Studie

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLEN-OPERATIONEN

Name

geb.

Wie würden Sie Ihren *jetzigen* Gesundheitszustand im Vergleich zu der Situation *vor* der bei uns durchgeführten Operation an ihren Nasennebenhöhlen einschätzen ?

☐ sehr gut ☐ gut ☐ keine Änderung ☐ etwas verschlechtert ☐ stark verschlechtert

Ist nach der bei uns durchgeführten Operation an ihren Nasennebenhöhlen regelmäßig eine Nachsorge bei einem HNO-Arzt durchgeführt worden?

☐ Nein ☐ Ja

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente wegen Ihrer Nasennebenhöhlenerkrankung ein?

☐ Nein ☐ Ja Falls Ja, welche?

Ist bei Ihnen eine Allergie festgestellt worden?

☐ Nein ☐ Ja Falls Ja, gegen welche Stoffe?

☐ Bäume ☐ Kräuter ☐ Katze ☐ Andere
☐ Gräser ☐ Hausstaubmilben ☐ Pilze

Falls Andere, welche?

Falls bei Ihnen eine Allergie festgestellt worden ist,
wird deswegen eine Behandlung durchgeführt?

☐ Nein ☐ Ja

Sind Sie nach der Operation bei uns erneut an den Nasennebenhöhlen operiert worden ?

☐ Nein ☐ Ja Falls Ja, wie oft sind Sie erneut an den
Nasennebenhöhlen operiert worden?

(Anzahl)

Bitte bewerten Sie Ihre *derzeitigen* Nasennebenhöhlen-Beschwerden in den folgenden Fragen:

Leiden Sie an einer verstopften Nase?

☐ Nein ☐ Ja Falls Ja, wie stark ist Ihre Nasenatmung eingeschränkt? ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark

Wie würden Sie die Schleimabsonderung aus Ihrer Nase beschreiben?

☐ trocken ☐ wässrig ☐ schleimig ☐ eitrig

Leiden Sie an Schleimfluß in den Rachen?

☐ Nein ☐ Ja

Leiden Sie an Kopfschmerzen?

☐ Nein ☐ Ja

Wie beurteilen Sie Ihr Geruchsvermögen?

☐ gut ☐ reduziert ☐ völlig aufgehoben

Wie häufig müssen Sie niesen?

☐ nie ☐ gelegentlich ☐ häufig

Wie häufig müssen Sie husten?

☐ nie ☐ gelegentlich ☐ häufig

8.2 RSBI-Fragebogen

RHINOSINUSITIS-BEHINDERUNGS-INDEX

Name

geb.

1. Wegen meines Problems fühle ich mich eingeschränkt.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
2. Wegen meines Problems fühle ich mich in der Verrichtung meiner täglichen Tätigkeiten beeinträchtigt.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
3. Wegen meines Problems fühle ich mich in meinen Freizeitaktivitäten eingeschränkt.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
4. Wegen meines Problems bin ich frustriert.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
5. Wegen meines Problems fühle ich mich müde.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
6. Wegen meines Problems schlafe ich nicht gut.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
7. Wegen meiner Nasenatmungsbehinderung habe ich Mühe, mich körperlich anzustrengen.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
8. Ich fühle mich durch meine ständig laufende Nase unwohl.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
9. Der Schmerz oder Druck in meinem Gesicht macht es für mich schwierig, mich zu konzentrieren.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
10. Der Schmerz in meinen Augen macht es für mich schwierig zu lesen.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
11. Ich habe Schwierigkeiten, infolge meines Gesichtsdruckes Gegenstände vornübergeneigt anzuheben.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
12. Wegen meines Problems fühle ich mich in der Beziehung zu Freunden und Familie gestreift.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
13. Wegen meines Problems vermeide ich zu reisen.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
14. Wegen meines Problems fühle ich mich verwirrt.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
15. Wegen meines Problems habe ich Schwierigkeiten, aufmerksam zu sein.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
16. Wegen meines Problems vermeide ich es, mich unter Leute zu begeben.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
17. Wegen meines Problems bin ich häufig ärgerlich.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
18. Wegen meines Problems mag ich es nicht gesellig.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig

RHINOSINUSITIS-BEHINDERUNGS-INDEX

Name

geb.

19. Wegen meines Problems fühle ich mich häufig gespannt.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
20. Essen schmeckt mir nicht gut wegen meiner Geruchsveränderungen.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
21. Wegen meines Problems bin ich häufig reizbar.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
22. Wegen meines Problems habe ich Schwierigkeiten mit anstrengender Gartenarbeit und Hausarbeit.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
23. Wegen meines Problems fehle ich bei der Arbeit oder bei sozialen Aktivitäten.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
24. Mein häufiges Naseputzen ist störend für meine Freunde und Familie.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
25. Pressen verstärkt oder verschlechtert mein Problem.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
26. Wegen meines Problems bin ich niedergeschlagen.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
27. Mein Problem setzt die Beziehung zu Mitgliedern meiner Familie oder zu Freunden unter Druck.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
28. Mein Blick in die Außenwelt ist durch mein Problem beeinflusst.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
29. Wegen meines Problems finde ich es schwierig, meine Aufmerksamkeit von meinem Problem auf andere Dinge zu lenken.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig
30. Meine sexuelle Aktivität ist durch mein Problem beeinflusst.
☐ sehr selten ☐ selten ☐ manchmal ☐ häufig ☐ sehr häufig

Bitte schätzen Sie die Gesamtstärke Ihrer Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme ein:

gering		mittelmäßig		schwerwiegend
--------	--	-------------	--	---------------

☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

8.3 Fragebogen prospektive Studie: Präoperativ

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Präoperativ

Patientenidentifikation

Nr.	Name	Vorname	Geburtsdatum
-----	------	---------	--------------

Aufnahmedatum

Aufkleber!

Arzt

HNO Arzt

Direkteinweisung ☐ Nein ☐ Ja

Symptome

Nasenatmungsbehinderung ☐ Nein ☐ Ja ➤ rechts ☐ keine ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark
 links ☐ keine ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark

Sekretion ☐ trocken ☐ wässrig ☐ schleimig ☐ eitrig

retronasaler Schleimfluß ☐ Nein ☐ Ja

Cephalgien ☐ Nein ☐ Ja ➤ Stirn ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

Wange ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

Schläfe ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

zentral ☐ Nein ☐ Ja

Geruchsvermögen subjektiv ☐ gut ☐ gering reduziert ☐ mäßig reduziert ☐ stark reduziert ☐ völlig aufgehoben

Niesreiz ☐ nie ☐ gelegentlich ☐ häufig

Husten ☐ nie ☐ gelegentlich ☐ häufig

Lebensqualität

Wie würden sie ihr Gesamtbefinden derzeit beurteilen?

☐ sehr gut ☐ gut ☐ beeinträchtigt ☐ schlecht ☐ sehr schlecht

Wie stark fühlen sie sich durch ihre NNH-Beschwerden derzeit eingeschränkt?

☐ gar nicht ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark ☐ sehr stark

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Präoperativ

Anamnese

Chronische Sinusitis: 8 Wochen oder länger anhaltende Symptome und Zeichen ☐ Nein ☐ Ja

Dauer (Monate) ☐ 1-3 Monate ☐ 4-6 Monate ☐ 7-9 Monate ☐ 9-12 Monate ☐ > 1 Jahr

oder 4 Episoden akuter Sinusitis (mindestens 10 Tage Dauer) pro Jahr ☐ Nein ☐ Ja

Dauer (Monate) ☐ 1-3 Monate ☐ 4-6 Monate ☐ 7-9 Monate ☐ 9-12 Monate ☐ > 1 Jahr

und persistierende Veränderungen im CT (mehr als ein CT durchgeführt? ☐ Nein ☐ Ja) ➤ ☐ Nein ☐ Ja

Symptome und Zeichen: Nasenatmungsbehinderung, Sekretion, Cephalgien oder Druckgefühl, Geruchsminderung, Fieber

Konservative Therapie der Sinusitis

Antibiotika ☐ Nein ☐ Ja ➤ zuletzt ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Dauer ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Präparat

topische Steroide ☐ Nein ☐ Ja ➤ zuletzt ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Dauer ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Präparat

systemische Steroide ☐ Nein ☐ Ja ➤ zuletzt ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Dauer ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Präparat

Antihistaminika ☐ Nein ☐ Ja ➤ zuletzt ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Dauer ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Präparat

Andere Medikamente ☐ Nein ☐ Ja ➤ zuletzt ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Dauer ☐ < 1 Woche ☐ 1-2 Wochen ☐ 2-4 Wochen ☐ ≥ 1 Monat

Präparat

Voroperationen

VorOP Nase u. NNH? ☐ Nein ☐ Ja ➤ 1 Jahr

2 Jahr

3 Jahr

4 Jahr

andere relevante OPs ☐ Nein ☐ Ja ➤ 1 Jahr

(z.B. AT, TE) 2 Jahr

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Präoperativ

Weitere Erkrankungen

weitere relevante Erkrankungen ☐ Nein ☐ Ja ➤ 1
2

Dauermedikation wegen dieser Erkrankungen? ☐ Nein ☐ Ja ➤ 1
2

Asthma ☐ Nein ☐ Ja

ASS-Sensitivität ☐ Nein ☐ Ja ➤ wie diagnostiziert? ☐ anamnestisch
(NSARs in den letzten drei Monaten vertragen?) ☐ diagnostisch (Provokation)

Raucher ☐ Nein ☐ Ja ➤ Zigarettenzahl ☐ <10/Tag ☐ 10-20/Tag ☐ >20/Tag

weitere relevante Aspekte der Anamnese ☐ Nein ☐ Ja ➤

Befunde (Endo 30°)

Schleimhaut ☐ unauffällig ☐ geschwollen ☐ gerötet ☐ blaß/livide

SekretionAusmaß ☐ trocken ☐ mittel ☐ stark

SekretionQualität ☐ serös ☐ mukös ☐ krustig ☐ eitrig

Nasenpolypen ☐ Nein ☐ Ja ➤ ☐ ödematös ☐ fleischig

im mittl. NG ☐ rechts ☐ links über mittl. Muschel hinaus ☐ rechts ☐ links

NHH (teilweise) obstruierend ☐ rechts ☐ links medial der mittl. Muschel ☐ rechts ☐ links

weitere Lokalisationen

Septumdeviation ☐ Nein ☐ Ja ☐ rechts ☐ links

Muschelhyperplasie ☐ Nein ☐ Ja ➤ ☐ rechts ☐ links

anatomische Besonderheiten ☐ Nein ☐ Ja ➤

weitere relevante HNO Befunde ☐ Nein ☐ Ja ➤

Rhinomanometrie

nativ rechts links (bei 150 Pa)
10' nach Otriven rechts links (bei 150 Pa)

Riechprüfung

☐ Normosmie ☐ Hyposmie ☐ Anosmie ☐ Kakosmie re li

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Präoperativ

Allergie

☐ Nein ☐ Ja ➤

AllergietestArt ☐ Prick ☐ RAST ☐ nasale Provo Zeitpunkt ☐ < 1 Jahr ☐ 1 - 2 Jahre ☐ > 2 Jahre

Ort ☐ bei uns ☐ anderswo

Allergene ☐ Bäume ☐ Kräuter ☐ Katze
☐ Gräser ☐ Milben ☐ Andere ➤ welche?

Antiallergische Therapie ☐ Nein ☐ Ja ➤ ☐ Allergenkarrenz
☐ Medikamente ➤ welche?
☐ Hyposensibilisierung ➤ Hypo Allergen
Hypo Dauer

Coronares CT der NNH

Datum der Untersuchung bei mehreren aktuellstes

CT zum Zeitpunkt akuter Exazerbation? ☐ Nein ☐ Ja

CT-Befundung

S. maxillaris re ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
vorderes SBB re ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
hinteres SBB re ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
S. frontalis re ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
S. sphenoidalis re ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
Osteomeataler Komplex re ☐ normal ☐ pathologisch

S. maxillaris li ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
vorderes SBB li ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
hinteres SBB li ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
S. frontalis li ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
S. sphenoidalis li ☐ frei ☐ teilverschattet ☐ vollst. verschattet
Osteomeataler Komplex li ☐ normal ☐ pathologisch

Besonderheiten (z.B. StHö-Aplasie, V.a. Pilz, etc.)

Präoperative Diagnose

Geplante OP

Bemerkungen

8.4 Fragebogen prospektive Studie: Stationär

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

stationär

Nummer Name Vorname Geburtsdatum

Operation Datum

- OP Septum CT ☐ Nein ☐ nur SP ☐ nur CT ☐ SP + CT
- Supratubrinale KiHö Fensterung ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits
- Infundibulotomie ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits
- Ethmoidektomie ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits
- Pansinus-OP ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits
- Stirnhöhlenzugang eröffnet ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits
- mittlere Muschel verkleinert ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits
- Keilbeinhöhleneröffnung ☐ Nein ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

andere Operationen

Art der Tamponade ☐ Keine ☐ Salbentamponade ☐ Meroceel ☐ Andere

Detamponade ☐ 1.Tag ☐ 2.Tag ☐ 3.Tag ☐ 4.Tag ☐ länger

Silikonschiene ☐ Nein ☐ Ja

Komplikationen ☐ Nein ☐ Ja

➤ welche?

- ☐ Blutung ☐ Andere
- ☐ Verletzung der Lamina orbitalis
- ☐ Verletzung der Schädelbasis

Medikation perioperativ

- ☐ AB-Schema (Penicillin & Amoxicillin) ☐ Steroide präoperativ
- ☐ andere Antibiotika ☐ Steroide postoperativ
- ☐ keine Antibiotika ☐ Andere

Immunglobuline

IgA	(70 - 400 mg/dl)	IgM	(40 - 230 mg/dl)
IgG1	(361 - 842 mg/dl)	IgG2	(155,0 - 554,0 mg/dl)
IgG3	(19,0 - 104,0 mg/dl)	IgG4	(< 90,0 mg/dl)
IgE	(< 100 IU/ml)		

Histologie ☐ keine Eosinophilie ☐ mäßige Eosinophilie ☐ Andere ➤ welche?

☐ geringe Eosinophilie ☐ starke Eosinophilie

Abstrich ☐ Nein ☐ Ja ➤ Mikrobiologie

andere relevante Befunde

Bemerkungen

8.5 Fragebogen prospektive Studie: 12 Monate postoperativ

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN				Nachsorge 12 Monate	
Patientenidentifikation					
Nr.		Name		Vorname	
					Datum
		Geburtsdatum			Arzt
		HNO Arzt			
		Diagnose			letzte Nachsorge
Operation					
	Datum		OP Septum/CT		
			NNH-OP		
		mittlere Muschel	Stirnhöhlen	Keilbeinhöhle	
	Allergie		ASS Sensitivität	Asthma	
Symptome (aktuell)					
	Nasenatmungsbehinderung	☐ Nein ☐ Ja	➤	rechts ☐ keine ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark	
				links ☐ keine ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark	
	Sekretion	☐ trocken ☐ wässrig ☐ schleimig ☐ eitrig ☐ blutig ☐ krustig			
	retronasaler Schleimfluß	☐ Nein ☐ Ja			
	Cephalgien	☐ Nein ☐ Ja	➤	Stirn ☐ rechts ☐ links	Wange ☐ rechts ☐ links
				Schläfe ☐ rechts ☐ links	zentral ☐ Nein ☐ Ja
	Geruchsvermögen subjektiv	☐ gut ☐ gering reduziert ☐ mäßig reduziert ☐ stark reduziert ☐ völlig aufgehoben			
	Niesreiz	☐ nie ☐ gelegentlich ☐ häufig			
	Husten	☐ nie ☐ gelegentlich ☐ häufig			
	Asthma	➤	Veränderung	☐ gebessert ☐ unverändert ☐ verschlechtert	
Quality of life					
	Gesamtbefinden	☐ sehr gut ☐ gut ☐ beeinträchtigt ☐ schlecht ☐ sehr schlecht			
	NNH Beschwerden	☐ gar nicht ☐ gering ☐ mäßig ☐ stark ☐ sehr stark			
	Subj. Einschätzung OP-Erfolg	☐ sehr gut ☐ gut ☐ keine Änderung ☐ etwas verschlechtert ☐ stark verschlechtert			

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Nachsorge 12 Monate

Therapie

Nachsorge bei HNO-Arzt:

HNO Arzt:

Häufigkeit	☐ täglich	☐ 1 x wöchentlich	☐ 1 x monatlich	☐ seltener	☐ nie
	☐ 2-3 x wöchentlich	☐ 2-3 x monatlich	☐ vierteljährlich	☐ nur bei Problemen	

Qualität	☐ ohne Endoskop	☐ endoskopisch	☐ Absaugen Kieferhöhlen	☐ Absaugen Stirnhöhlen
----------	--	---------------------------------------	--	---

Konservative Therapie

Antibiotika	☐ Nein ☐ Ja	Präparat	
topische Steroide	☐ Nein ☐ Ja	Präparat	Dauer
systemische Steroide	☐ Nein ☐ Ja	Präparat	Dauer
Antihistaminika	☐ Nein ☐ Ja	Präparat	
weitere Medikamente	☐ Nein ☐ Ja	Präparat	
NaCl	☐ Nein ☐ Ja	Häufigkeit	
Nasensalbe	☐ Nein ☐ Ja	Häufigkeit	
Nasenöl	☐ Nein ☐ Ja	Häufigkeit	

Befunde (Endo 30° & 70°)

Schleimhaut	☐ unauffällig ☐ geschwollen ☐ gerötet ☐ blaß/livide
Sekretion	☐ trocken ☐ mittel ☐ stark
	☐ serös ☐ mukös ☐ blutig ☐ eitrig
Verkrustung	☐ keine ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark

Zugänge

	☐ alle weit	
Kieferhöhle	rechts ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen	links ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen
Siebbein	rechts ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen	links ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen
Stirnhöhle	rechts ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen	links ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen
Keilbeinhöhle	rechts ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen	links ☐ weit ☐ eng ☐ verschlossen

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Nachsorge 12 Monate

Nasenpolypen

☐ Nein ☐ Ja☐ ödematös ☐ fleischig

Polypen Ausmaß re

☐ keine Polypen
☐ im mittleren NG
☐ über mittlere Muschel hinaus
☐ NHH (teilweise) obstruierend

Polypen Ausmaß li

☐ keine Polypen
☐ im mittleren NG
☐ über mittlere Muschel hinaus
☐ NHH (teilweise) obstruierend

Polypen medial miMu

☐ rechts ☐ links ☐ beidseits

Synechien

rechts

☐ keine
☐ mittl. Muschel/lat. NW
☐ mittl. Muschel/Septum
☐ Weitere...

links

☐ keine
☐ mittl. Muschel/lat. NW
☐ mittl. Muschel/Septum
☐ Weitere...

Maßnahmen

☐ abgesaugt ☐ bougiert ☐ Polypen abgetragen ☐ Synechien gelöst ☐ Weitere...

Rhinomanometrie

nativ re li (bei 150 Pa)

Riechprüfung

☐ Normosmie ☐ Hyposmie ☐ Anosmie ☐ Kakosmie

re

li

Rezept

☐ Nein ☐ Ja

.....

Bemerkungen

.....

.....

.....

.....

FRAGEBOGEN NASENNEBENHÖHLENOPERATIONEN

Nachsorge 12 Monate

Coronares CT der NNH

Datum der Untersuchung

CT-Befundung

S. maxillaris re	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
vorderes SBB re	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
hinteres SBB re	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
S. frontalis re	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
S. sphenoidalis re	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
Osteomeataler Komplex re	☐ normal	☐ pathologisch	
S. maxillaris li	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
vorderes SBB li	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
hinteres SBB li	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
S. frontalis li	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
S. sphenoidalis li	☐ frei	☐ teilverschattet	☐ vollst. verschattet
Osteomeataler Komplex li	☐ normal	☐ pathologisch	