

**Hals-Nasen-Ohren-Beteiligung
und Lebensqualität bei Mukoviszidose
– prospektive klinische Studie –**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Baumann, Julia Anneliese

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Koitschev
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Riethmüller

für meine Familie

Alle geschlechtsspezifischen Personenbezeichnungen in dieser Arbeit gelten gleichermaßen für Frauen und Männer.

INHALT

ABKÜRZUNGEN	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Mukoviszidose	2
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.2 Klinik	3
1.1.3 Diagnostik	5
1.1.4 Keimbeseidlung der Atemwege	6
1.1.5 Therapie	7
1.2 Hals-Nasen-Ohren-Beteiligung	8
1.2.1 Nase und Nasennebenhöhlen	8
1.2.2 Ohren	13
1.3 Lebensqualität	14
1.4 Fragestellung und Zielsetzung	15
2 PATIENTEN UND METHODEN	16
2.1 Patienten	17
2.2 Pädiatrische Untersuchungsdaten	18
2.3 Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchungsdaten	20
2.4 Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchungen	21
2.4.1 Nasenendoskopie	21
2.4.2 Hörprüfungen	21
2.5 Erhebung der Lebensqualität mittels Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version	27

INHALT

2.6	Statistische Auswertung	29
3	ERGEBNISSE	31
3.1	Pädiatrische Untersuchungsdaten	32
3.1.1	Alter und Geschlecht	32
3.1.2	Gewichtsklassen	34
3.1.3	Ethnische Zugehörigkeit	35
3.1.4	Alter bei Erstdiagnose	36
3.1.5	Mutationen	36
3.1.6	Lungenfunktion	37
3.1.7	Pulmonale und gastrointestinale Symptome	39
3.1.8	Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz; Diabetes	40
3.1.9	Besiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42
3.1.10	Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika	45
3.2	Hals-Nasen-Ohren-Untersuchungsdaten	49
3.2.1	Polyposis nasi	49
3.2.2	Operationen an Nase und Nasennebenhöhlen	54
3.2.3	Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich	58
3.3	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version	64
3.3.1	Gesamtscore und Subscores	64
3.3.2	Einzelfragen	65
3.3.3	Beschwerdeklassen	67
3.3.4	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version nach Untersuchungsdaten	67
4	DISKUSSION	77
4.1	Polyposis nasi	78
4.2	Operationen an Nase und Nasennebenhöhlen	83

INHALT

4.3	Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich	85
4.4	Rhinosinuitische Beteiligung und Auswirkungen auf die Lebensqualität	88
5	ZUSAMMENFASSUNG	93
	ABBILDUNGEN & TABELLEN	96
	LITERATUR	99
	ANHANG	111
	ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL	131
	VERÖFFENTLICHUNGEN	132
	DANKSAGUNG	133

ABKÜRZUNGEN

ALQ	allgemeine Lebensqualität
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BMI	Body-Mass-Index
CF	zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFRD	CF-assoziiertes Diabetes (cystic fibrosis related diabetes)
CFTR	CF-Transmembran-Regulator (CF transmembrane conductance regulator)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CRF	Case Report Form
CRS	chronische Rhinosinusitis
DPOAE	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
EOAE	evozierte otoakustische Emissionen
FESS	funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (functional endoscopic sinus surgery)
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität)
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GS	Gesamtscore
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICM	Intestinale Kurzschlussstrommessung (intestinal current measurement)
IOS	Innenohrschwerhörigkeit
IRT	immunreaktives Trypsinogen
i. v.	intravenös
MRT	Magnetresonanztomographie

ABKÜRZUNGEN

n	Anzahl der Patienten
NNH	Nasennebenhöhlen
NPD	Nasale Potentialdifferenz (nasal potential difference)
OAE	otoakustische Emissionen
OP	Operation/en
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PNS	primär nasale Symptome
PSA	Pseudomonas aeruginosa
PTA	pure tone average
SNOT-20 GAV	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version
SOAE	spontane otoakustische Emissionen
SRS	sekundär rhinogene Symptome
TEOAE	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
Z. n.	Zustand nach

Für physikalische Maßeinheiten wurden die Zeichen des internationalen Einheitensystems – Système international d'Unités (SI) – verwendet.

1 EINLEITUNG

1.1 Mukoviszidose

Mukoviszidose – zystische Fibrose (CF) – ist eine der häufigsten hereditären Stoffwechselerkrankungen der kaukasischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1:2500 Geburten. In Deutschland leben derzeit ungefähr 8000 Kinder und Erwachsene mit CF. [1]

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Mukoviszidose wird durch Mutationen im CF-Transmembran-Regulator-(CFTR)-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 verursacht. Die Erkrankung hat einen autosomal-rezessiven Erbgang. [1, 2]

Seit Entdeckung des CFTR-Gens 1989 sind etwa 2000 verschiedene Mutationen identifiziert worden [3], die je nach Auswirkung auf das CFTR-Genprodukt sechs Mutationsklassen zugeordnet werden können. Grundsätzlich bedingen Mutationen der Klassen I-III & VI einen schwereren Krankheitsverlauf (i. d. R. exokrine Pankreasinsuffizienz) als solche der Klassen IV & V (oft Pankreassuffizienz). Am häufigsten kommt $\Delta F508$ – eine Klasse-II-Mutation – vor. Dabei handelt es sich um eine Deletion (Δ) von drei Basenpaaren, die für die Aminosäure Phenylalanin (F) an der Position 508 des CFTR-Genprodukts kodieren. Etwa die Hälfte der Patienten in Deutschland ist $\Delta F508$ homozygot. [2, 4-6]

Das Produkt des CFTR-Gens ist ein Chloridkanal in der apikalen Membran von Epithelzellen exokriner Drüsen. Fehlt infolge von CFTR-Mutationen dieser Chloridkanal bzw. ist dieser in seiner Funktion beeinträchtigt, führt dies zu einem gestörten transmembranösen Transport von Chlorid, Natrium und Wasser und in der Folge zur Bildung stark visköser exokriner Sekrete. [2, 4]

In den betroffenen Organen (u. a. Lunge, Pankreas, Leber & Gallenwege, Samenleiter) verlegt der zähflüssige Schleim die Ausführungsgänge der exokrinen Drüsen. Es kommt zur chronischen Entzündungsreaktion, zum zystisch-fibrotischen Umbau und schließlich zum Funktionsverlust des Organs (respiratorische Insuffizienz, exokrine Pankreasinsuffizienz, biliäre Zirrhose, Infertilität (σ)). Im Schweiß sind Chlorid- und Natriumkonzentration aufgrund des gestörten Ionentransports in den Schweißdrüsen erhöht, was man sich diagnostisch beim Schweißtest (s. 1.1.3) zunutze macht. [2, 4]

Durch kontinuierliche Weiterentwicklungen in Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose in den letzten Jahrzehnten haben sich Lebenserwartung und -qualität erheblich verbessert. Das durchschnittliche Überlebensalter in Deutschland beträgt gegenwärtig etwa 40 Jahre [7]. Nahezu alle Patienten erreichen das 18. Lebensjahr. Dennoch bleibt die Mukoviszidose bis heute eine lebensverkürzende, unheilbare Erkrankung. [1, 2, 4]

1.1.2 Klinik

Da der mutierte CFTR-Chloridkanal in verschiedenen Organen vorkommt, manifestiert sich die Mukoviszidose als Multiorganerkrankung. Das klinische Erscheinungsbild der CF zeigt eine große interindividuelle Variationsbreite hinsichtlich Organbeteiligung und Schweregrad der Erkrankung. Diese erklärt sich nur z. T. durch das Vorliegen bestimmter Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (z. B. Beeinflussung der exokrinen Pankreasfunktion durch den Genotyp). Daneben tragen zusätzliche, vom CFTR-Gen unabhängige genetische Einflüsse sowie Umweltfaktoren zur Entstehung der phänotypischen Vielfalt bei Mukoviszidose bei. Häufige klinische Manifestationen bei CF sind in Abb. 1 dargestellt. [1, 6]

Die bronchopulmonale Erkrankung steht klinisch im Vordergrund der Organmanifestationen und stellt die Haupttodesursache bei Mukoviszidose dar. Leitsymptom ist ein chronischer produktiver Husten. Rezidivierende bronchopulmonale Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* bereits im Säuglingsalter und später auch mit *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) tragen zur Progression der Lungenerkrankung bei. [1, 2, 6]

Daneben ist auch der Gastrointestinaltrakt häufig beteiligt. Bei etwa 15 % der Patienten manifestiert sich die Mukoviszidose bereits peripartal in Form eines Mekoniumileus. Ein Großteil der Patienten leidet an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Kardinalsymptome sind voluminöse Fettstühle sowie eine Gedeihstörung. Letztere ist auch mit negativen Auswirkungen auf den pulmonalen Status verbunden. Im Verlauf kommt es durch zunehmenden Funktionsverlust des endokrinen Pankreas bei vielen Patienten zum CF-assoziierten Diabetes (CFRD). [1, 2, 4]

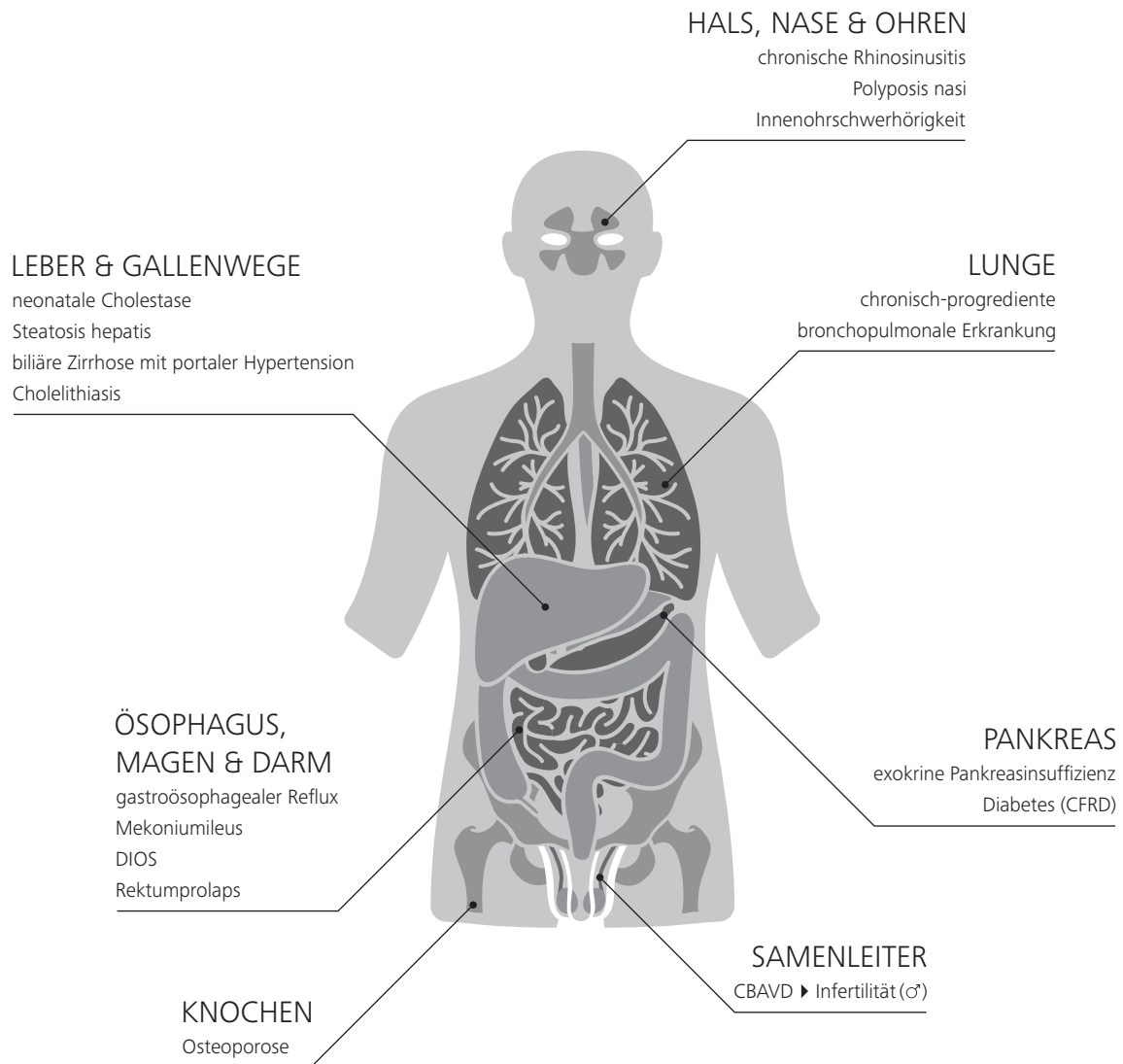


Abb. 1 Häufige klinische Manifestationen bei Mukoviszidose

CBAVD = kongenitales bilaterales Fehlen des Vas deferens (congenital bilateral absence of the vas deferens); CF = zystische Fibrose (cystic fibrosis); CFRD = CF-assoziierter Diabetes (cystic fibrosis related diabetes); DIOS = distales intestinales Obstruktionssyndrom

1.1.3 Diagnostik

Bestehen klinische Anzeichen für eine Mukoviszidose bzw. sind bereits Familienangehörige wie Eltern oder Geschwister erkrankt, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen [6].

- *Schweißtest (Pilocarpin-Iontophorese)*

Zunächst wird ein Schweißtest durchgeführt. Dieser stellt das wichtigste Verfahren zur Diagnosestellung einer Mukoviszidose dar. Dabei wird die Chloridkonzentration im Schweiß nach Anregung der Schweißproduktion durch Iontophorese von Pilocarpin (direktes Parasympathomimetikum) bestimmt. Chloridkonzentrationen > 60 mmol/l gelten als pathologisch, zwischen 30 und 60 mmol/l als grenzwertig und < 30 mmol/l als unauffällig. [1, 2, 6]

- *Mutationsanalyse des CFTR-Gens*

Bei positivem oder grenzwertigem Schweißtest sollte eine molekulargenetische Untersuchung auf die häufigsten CFTR-Mutationen unter Berücksichtigung des Herkunftslands des Patienten durchgeführt werden. In einigen Fällen kann zum Nachweis zweier Mukoviszidose-verursachender Mutationen auch die vollständige Sequenzierung des CFTR-Gens indiziert sein. Angesichts neuer mutati-onsspezifischer Therapiemöglichkeiten, wie Ivacaftor – einem Medikament für Patienten mit der Mutation G551D – kommt dem Mutationsnachweis eine besondere Bedeutung zu. [1, 2, 6]

- *Elektrophysiologische Untersuchungen*

Bei nicht eindeutigem Ergebnis der beiden oben genannten diagnostischen Verfahren ist zusätzlich die Messung der Nasalen Potentialdifferenz (NPD) oder die Intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) indiziert. Diese Untersuchungen werden jedoch nur an bestimmten CF-Zentren durchgeführt. [1, 6]

- *Neugeborenencreening*

Bisher gab es in Deutschland im Gegensatz zu vielen anderen Ländern in Europa kein flächendeckendes Neugeborenencreening auf Mukoviszidose. Dies trug dazu bei, dass die Diagnose hierzulande, v. a. bei Patienten mit eher unspezifischer Symptomatik, oftmals verspätet gestellt wurde mit z. T. schwerwiegenden Folgen für Krankheitsverlauf, Lebenserwartung und Lebensqualität. So wurde im Jahr 2011 bei nur 59,1 % der Patienten die Erkrankung im ersten Lebensjahr festgestellt, bei 6,8 % der Patienten erfolgte die Diagnosestellung erst im Erwachsenenalter. Im Durchschnitt wurde die Erkrankung in Deutschland im Alter von 4,8 Jahren diagnostiziert. [5]

Am 20.08.2015 wurde nach Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ein deutschlandweites Screening von Neugeborenen auf CF eingeführt. Dieses ermöglicht die Früherkennung und den frühzeitigen Therapiebeginn der Mukoviszidose. Dadurch können sowohl der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst als auch Lebenserwartung und Lebensqualität erheblich verbessert werden. [8]

Das mehrstufige Neugeborenencreening beinhaltet folgende diagnostische Verfahren, die je nach Screeningprotokoll des jeweiligen Landes in verschiedenen Kombinationen durchgeführt werden [8, 9]:

- › Bestimmung von immunreaktivem Trypsinogen (IRT) im Blut (bei CF erhöht)
- › Bestimmung von Pankreatitis-assoziiertem Protein (PAP) im Blut (bei CF erhöht)
- › Mutationsanalyse des CFTR-Gens
- › Schweißtest

1.1.4 Keimbesiedlung der Atemwege

Während in der frühen Kindheit vorwiegend bakterielle Erreger wie *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* die Atemwege kolonisieren, stellt mit zunehmendem

Alter PSA das häufigste Atemwegspathogen bei Mukoviszidose dar. Unter Erwachsenen ist die überwiegende Anzahl der Patienten mit PSA besiedelt. [6]

PSA ist ein gramnegatives, begeißeltes, aerobes, stäbchenförmiges Bakterium, das bevorzugt im feuchten Milieu vorkommt. Es ist fähig, Biofilme zu bilden und sich dadurch sowohl der körpereigenen Immunabwehr als auch der Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie zu entziehen. Aus einer anfangs intermittierenden entwickelt sich so im Verlauf eine chronische PSA-Besiedlung, die eine antibiotische Erregereradikation nahezu unmöglich macht. Ein frühzeitiger Therapiebeginn hat daher oberste Priorität, um einer Chronifizierung und einer damit einhergehenden Verschlechterung des pulmonalen Status entgegenzuwirken. [6]

1.1.5 Therapie

Die Therapie von Patienten sollte in spezialisierten CF-Zentren erfolgen. Mukoviszidose-erfahrene Ärzte, Pflegekräfte, Ernährungsberater, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Psychologen gehören zum CF-Team. Neben Pädiatern und Internisten sind auch Mediziner anderer Fachbereiche – wie Hals-Nasen-Ohren-(HNO)-Ärzte, Chirurgen, Radiologen, Mikrobiologen und Humangenetiker – Teil des multidisziplinären Teams. [2, 6]

Im Zuge der i. d. R. vierteljährlich stattfindenden Ambulanzbesuche werden u. a. Gewicht, Körpergröße, Lungenfunktion sowie Keimbesiedlung der Atemwege (Sputum bzw. Rachenabstrich) erfasst [2].

Hauptansatzpunkte der Mukoviszidose-Therapie sind [1]:

- medikamentöse Behandlung
- Ernährungstherapie
- physiotherapeutische Maßnahmen und Sport

Neben Sekretverflüssigung und -elimination hat die Therapie der Lungenerkrankung die Kontrolle von Keimbesiedlung, Entzündung und Infektion der Atemwege zum Ziel.

Hierbei spielen sekretolytische, antibiotische und antiinflammatorische Therapie sowie Atemphysiotherapie und körperliche Bewegung eine zentrale Rolle. Bei Patienten mit fortgeschrittenem bronchopulmonalem Krankheitsprozess kommen außerdem eine O₂-Gabe, eine nicht-invasive Beatmung und im Endstadium der Lungenerkrankung eine Lungentransplantation zum Einsatz. [1, 2, 6]

Um den krankheitsbedingt erhöhten Energiebedarf der Patienten abzudecken, muss die Ernährung besonders hochkalorisch und fettreich sein. Bei Bedarf ist auch eine Sonden-ernährung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) indiziert, um einen normalen Ernährungszustand zu erreichen. Alle Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz benötigen eine Pankreasenzymersatztherapie. Besteht ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K), müssen auch diese substituiert werden. Patienten mit therapiebedürftigem Diabetes (CFRD) sollten i. d. R. eine Insulinbehandlung erhalten. [1, 2, 4]

Bis vor kurzem war die Therapie der Mukoviszidose rein symptomatisch. Seit 2012 ist mit der Zulassung von Ivacaftor – einem Medikament für Patienten mit der Mutation G551D – erstmals ein Präparat zur kausalen Therapie der CF verfügbar. Die Entwicklung weiterer derartiger Medikamente sowie von Therapieansätzen für die Etablierung einer Gentherapie sind Gegenstand der aktuellen Forschung. [1, 2, 6]

1.2 Hals-Nasen-Ohren-Beteiligung

Neben den unteren sind auch die oberen Atemwege – allen voran Nase und Nasennebenhöhlen (NNH) – bei Mukoviszidose fast immer beteiligt. Infolge häufiger Aminoglykosid-Antibiotika-Gaben bei CF-Patienten kann außerdem eine toxische Schädigung des Innenohrs mit Hörverlust auftreten.

1.2.1 Nase und Nasennebenhöhlen

Nahezu alle CF-Patienten zeigen eine Beteiligung von Nase und NNH in Form einer chronischen Rhinosinusitis (CRS), die nicht selten mit einer Polyposis nasi einhergeht [10-12].

Die CRS ist definiert als eine entzündliche Erkrankung der Schleimhaut von Nase und NNH ...

- mit ≥ 2 der folgenden Symptome, die über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen persistieren:
 - › Nasenatmungsbehinderung
 - › Rhinorrhoe oder Sekretfluss in den Nasenrachen
 - › Gesichtsschmerzen oder Druckgefühl im Gesicht
 - › Husten (bei Kindern) bzw. Hyposmie oder Anosmie (bei Erwachsenen)
- zusammen mit endoskopischen Veränderungen, wie
 - › Polyposis nasi
 - › schleimig-eitriger Sekretion
 - › Schleimhautschwellung
- und/oder radiologischen Veränderungen der Nase/NNH [13].

Nasenpolypen sind größtenteils von den NNH (v. a. Siebbeinzellen) ausgehende Schleimhautproliferationen, die bis in die Nasenhaupthöhle vordringen können [14]. Sie wurden 1959 erstmals bei CF-Patienten beschrieben [15]. Die Prävalenzangaben der Polyposis nasi bei Mukoviszidose schwanken zwischen 7 und 57 % [11, 16-24]. Im Vergleich dazu weisen nur bis zu 4 % der Gesamtbevölkerung Nasenpolypen auf [25].

Die genauen Ursachen für die Entstehung einer Polyposis nasi im Allgemeinen und insbesondere bei CF sind unbekannt. Man geht derzeit von einer multifaktoriellen Genese aus. Eine Vielzahl von genetischen und umweltbedingten Einflüssen tragen demnach zur Ätiopathogenese nasaler Polypen bei. [25-27]

Eine Polyposis nasi kommt bei gesunden Kindern selten vor. Zu den häufigsten Ursachen nasaler Polypen im Kindesalter zählt die Mukoviszidose. Daher sollte man bei Kindern mit Nasenpolypen immer an die Differentialdiagnose einer CF denken, v. a. wenn diese unter einer rezidivierenden Polyposis nasi leiden. [28-30]

Gleiches gilt für den Nachweis von Muko-/Pyozelen der NNH, die eine absolute Rarität bei Kindern darstellen. Aufgrund ihrer engen Assoziation mit Mukoviszidose muss unbedingt eine weitere CF-Abklärung erfolgen. [31-33]

Nasenpolypen bei Mukoviszidose manifestieren sich i. d. R. nach dem 5. Lebensjahr [34]. Vielfach handelt es sich um eine multiple und bilaterale Polyposis nasi [16, 34].

Im Extremfall können die nasalen Polypen so groß werden, dass sie die Nasenhöhle komplett obstruieren oder sogar aus der Nase herausragen. Sehr große unilaterale Nasenpolypen können eine Septumdeviation zur Gegenseite verursachen. [35, 36] Bei Kindern mit stark ausgeprägter Polyposis können Gesichtsdeformitäten, wie eine Verbreiterung des Nasenrückens bis hin zum Hypertelorismus, sog. Woakes-Syndrom, auftreten [16, 37].

Bis zu 100 % der CF-Patienten weisen bereits in jungen Jahren radiologische Veränderungen der Nase/NNH auf. Dazu gehören u. a. Verschattungen der NNH, v. a. der Kieferhöhlen und Siebbeinzellen, Hypo- oder Aplasie der NNH, v. a. der Stirn- und Keilbeinhöhlen, mediale Vorwölbung oder Zerstörung der lateralen Nasenwand, Polyposis sowie Muko-/Pyozelen der NNH. [28, 37, 38]

In seltenen Fällen kann eine Beteiligung von Nase und NNH die Erstmanifestation einer bislang unbekanntem Mukoviszidose darstellen [34, 39]. Daher ist es wichtig, bei Patienten mit sinunasalen Erkrankungen an eine CF zu denken.

Obwohl fast alle Mukoviszidosepatienten eine rhinosinuitische Beteiligung aufweisen, berichten die wenigsten von sich aus über sinunasale Symptome. Sie haben sich an diese mitunter seit langem bestehenden Beschwerden gewohnt bzw. nehmen diese aufgrund schwerwiegenderer pulmonaler und/oder gastrointestinaler Manifestationen der CF kaum noch wahr. Bei eingehender Befragung berichten allerdings die meisten Patienten zumindest über temporäre rhinosinuitische Beschwerden. [10, 39-42]

Am häufigsten wird i. d. R. eine Nasenatmungsbehinderung genannt, die u. a. durch Schleimhautschwellung, Sekretretention, Nasenmuschelhyperplasie und Polyposis hervorgerufen wird. Mukoviszidosepatienten mit schwerwiegender nasaler Obstruktion leiden außerdem häufig an Schlafstörungen mit unruhigem Schlaf, Schnarchen und

Tagesmüdigkeit sowie in der Folge an Konzentrationsstörungen. Darüber hinaus haben jugendliche und erwachsene CF-Patienten häufig Gesichts- und Kopfschmerzen sowie ein Druckgefühl im Gesicht, worüber Kinder nur selten klagen. Bei diesen stehen neben der Nasenatmungsbehinderung eher Beschwerden wie Rhinorrhoe, Sekretfluss in den Nasenrachen sowie Mundatmung und Mundgeruch im Vordergrund. Ebenso leidet ein beachtlicher Teil der Mukoviszidosepatienten an Geruchs- und Geschmacksstörungen. Diese können über ein Nachlassen des Appetits und eine verminderte Nahrungszufuhr zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes und konsekutiv des pulmonalen Status führen. Daneben klagen viele Patienten mit CRS über Husten, der allerdings auch das Symptom einer gleichzeitig vorhandenen bronchopulmonalen Beteiligung darstellen kann. Seltener treten Symptome wie Nasenbluten, Räsperzwang, Halsschmerzen und Heiserkeit auf. [28, 34, 39, 42-45]

Nase und NNH stellen ein Reservoir für pathogene Keime, wie PSA, *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae*, dar [39, 46].

Nach dem Konzept der „vereinigten Atemwege“ breiten sich die Erreger von den oberen auf die unteren Atemwege aus. Die Keimbesiedlung der oberen Atemwege geht demnach der bakteriellen Kolonisation der Lunge voraus. Außerdem tragen Erreger aus Nase und NNH wesentlich zur Persistenz und zum rezidivierenden Auftreten pulmonaler Exazerbationen bei. Durch die Keimbesiedlung von Nase und NNH wird demnach der klinische Gesamtzustand der CF-Patienten in erheblichem Maße beeinflusst. [12, 47]

Chronisch-entzündliche Erkrankungen von Nase und NNH bei Mukoviszidose stellen oft eine therapeutische Herausforderung dar. Es existieren keine evidenzbasierten Leitlinien für ein standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei CRS mit/ohne Polyposis nasi für CF-Patienten. [24, 48]

Konservative Therapieansätze stehen an erster Stelle. Dabei werden u. a. neben Dekongestiva, Sekretolytika, Steroiden und Antibiotika auch iso- oder hypertone Salzlösungen therapeutisch eingesetzt. Bei Verabreichung in Form von Nasentropfen, Nasenspray oder Nasenspülung/Nasendusche werden jedoch nur die Nasenhaupthöhlen, nicht aber die NNH erreicht. Mit Hilfe spezieller elektrischer Inhalationsgeräte, wie dem PARI-SINUS®-Vernebler, können Medikamente auch bis in die NNH gelangen. Das Funktionsprinzip des PARI-SINUS® beruht dabei auf der Erzeugung vibrierender Aerosole. [48]

Indikationen für eine Operation (OP) an Nase/NNH sind [34, 36, 42, 49-51]:

- obstruierende Polyposis
- Beeinträchtigung der Lebensqualität durch rhinosinuitische Beschwerden
- mit sinuasierer Beteiligung assoziierte Verschlechterung des pulmonalen Status (z. B. Zunahme pulmonaler Exazerbationen, Verschlechterung der Lungenfunktion)
- vor/nach Lungentransplantation
- kosmetische Indikation (z. B. bei Verbreiterung des Nasenrückens, Herausragen von Polypen aus der Nase)
- Wunsch des Patienten
- progressive Muko-/Pyozelen der NNH

Im Allgemeinen werden mindestens 20 % aller CF-Patienten im Laufe ihres Lebens an Nase bzw. NNH operiert. Dabei schwanken die Angaben zur OP-Häufigkeit z. T. erheblich. [11, 17, 18, 44]

Das Standard-OP-Verfahren stellt aktuell die funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) dar [13]. Alleinige Polypektomien sind wegen ihrer hohen Rezidivrate auf Einzelfälle limitiert [10, 42]. Allerdings ist das Risiko für das Wiederauftreten einer sinuasierer Polyposis nach einer chirurgischen Intervention generell erhöht, so dass in vielen Fällen wiederholte operative Eingriffe unvermeidbar sind [44, 48].

Um Rezidiven vorzubeugen und ein langes symptomfreies Intervall zu erreichen, sollte postoperativ eine endoskopische HNO-ärztliche Nachbehandlung erfolgen. Außerdem sind zur Rezidivprophylaxe vonseiten des Patienten o. g. konservative Therapiemaßnahmen unmittelbar nach erfolgter Nasen-/NNH-OP konsequent und regelmäßig durchzuführen. [10, 44]

1.2.2 Ohren

Während bei Mukoviszidose Nase und NNH fast immer beteiligt sind, kommen Mittelohrerkrankungen, wie Paukenerguss, bei CF-Patienten nicht häufiger als in der Gesamtbevölkerung vor [37].

Aufgrund der häufigen Besiedlung der Atemwege von Mukoviszidosepatienten mit pathogenen Keimen, wie PSA, ist die regelmäßige, langdauernde und hochdosierte intravenöse (i. v.) Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika unvermeidbar. Diese geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer toxischen Schädigung des Innenohrs mit Hörverlust einher. [6, 52-54]

Aminoglykosid-Antibiotika hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese und wirken bakterizid. Sie sind v. a. gegen gramnegative Bakterien, wie PSA, wirksam. Zu den bei CF-Patienten mit PSA-Besiedlung vielfach eingesetzten Aminoglykosid-Antibiotika gehören u. a. Gentamicin, Tobramycin und Amikacin. [55, 56]

Die wichtigsten Nebenwirkungen einer Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie stellen nephrotoxische und ototoxische Effekte dar. Die Aminoglykosid-induzierte Ototoxizität betrifft sowohl Kochlea (Kochleotoxizität) als auch Vestibularorgan (Vestibulotoxizität). Dabei beruht die kochleotoxische Wirkung der Aminoglykosid-Antibiotika auf einer irreversiblen Schädigung der äußeren Haarzellen der Kochlea. Daraus resultierend kann eine Störung des Hörvermögens – Innenohrschwerhörigkeit (IOS) – und/oder ein Tinnitus (oftmals als erstes Symptom) auftreten. Da zuerst die äußeren Haarzellen im Bereich der basalen Windung der Kochlea geschädigt werden, tritt primär eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit auf, die im weiteren Verlauf durch Fortschreiten der Schädigung nach apikal auch tiefere Frequenzen erfassen kann. Meist sind beide Ohren von der Hörminderung betroffen. [55, 56]

Bis zu ein Viertel der CF-Patienten weist nach wiederholter i. v. Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie eine IOS im Hochtonbereich auf [18, 52, 57-60]. Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer Faktoren, die das Risiko für die Entstehung einer Aminoglykosid-bedingten Ototoxizität beeinflussen. So können u. a. Nierenfunktionseinschränkungen, die gleichzeitige Verabreichung weiterer ototoxischer Medikamente – wie Schleifendiuretika, Zytostatika (v. a. Platinderivate) oder Salicylate (z. B. Acetylsalicylsäure), bestimmte

genetische Mutationen, eine familiäre Prädisposition sowie bereits bestehende Innenohrschädigungen (z. B. durch Lärm, Trauma, Infektion oder höheres Alter) mit einer erhöhten Anfälligkeit für Aminoglykosid-induzierte Innenohrschädigungen einhergehen. Außerdem unterscheiden sich die verschiedenen Aminoglykoside hinsichtlich ihres innenohrschädigenden Potentials (Amikacin > Tobramycin > Gentamicin). [52-56, 61]

1.3 Lebensqualität

Aus der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von Gesundheit als „Zustand völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens“ [62] geht das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervor, das neben physischen auch psychische und soziale Dimensionen des Befindens und der Funktionalität aus subjektiver Sicht des Befragten umfasst [63].

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung gewinnt der Aspekt der Lebensqualität bei CF-Patienten immer mehr an Bedeutung. Eine sinunasale Beteiligung kann die Lebensqualität von Mukoviszidosepatienten in erheblichem Maße beeinträchtigen. [18, 44] Dabei scheinen die Auswirkungen einer CRS auf physische und soziale Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar schwerwiegender zu sein als die anderer chronischer Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Angina pectoris, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder chronischer Rückenschmerzen [64].

Der „Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)“ (s. 2.5) ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CRS, der neben der physischen auch die psychische Dimension des Befindens und der Funktionalität abdeckt [65].

Auch die Folgen der ototoxischen Wirkung von Aminoglykosid-Antibiotika – wie ein Tinnitus oder eine Schwerhörigkeit, die den Frequenzbereich der Sprache erfasst und dadurch Sprachverständnis und Kommunikation beeinträchtigt – können die Lebensqualität von CF-Patienten negativ beeinflussen [18, 66].

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Die HNO-Beteiligung bei Mukoviszidose findet trotz erwiesener Relevanz im Praxisalltag deutscher CF-Ambulanzen noch nicht die notwendige Beachtung. So werden die empfohlenen routinemäßigen jährlichen HNO-ärztlichen Untersuchungen aller Mukoviszidosepatienten ab einem Alter von drei Jahren [18] nach wie vor nicht einheitlich durchgeführt.

Ziel dieser multizentrischen Studie ist die Erfassung rhinosinusitischer und otologischer Symptome sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität in einer großen, dem deutschen CF-Patientenkollektiv vergleichbaren Gruppe von Mukoviszidosepatienten. Mit dieser Studie soll die Notwendigkeit einer jährlichen HNO-ärztlichen Konsultation aller CF-Patienten ab dem Vorschulalter belegt werden, die neben einer endoskopischen Untersuchung der Nase bei vorausgegangener Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie auch eine Hörprüfung umfasst. Außerdem soll die Bedeutung der regelmäßigen Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels geeigneter Fragebögen – wie des SNOT-20 GAV – erörtert werden.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive multizentrisch-interdisziplinäre Studie zur Erfassung der HNO-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose. Es wurden insgesamt 203 Patienten an drei verschiedenen Studienzentren rekrutiert. Die CF-Ambulanzen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, des Olgahospitals Stuttgart und der Klinik Schillerhöhe Gerlingen nahmen an der Untersuchung teil (s. Abb. 2).

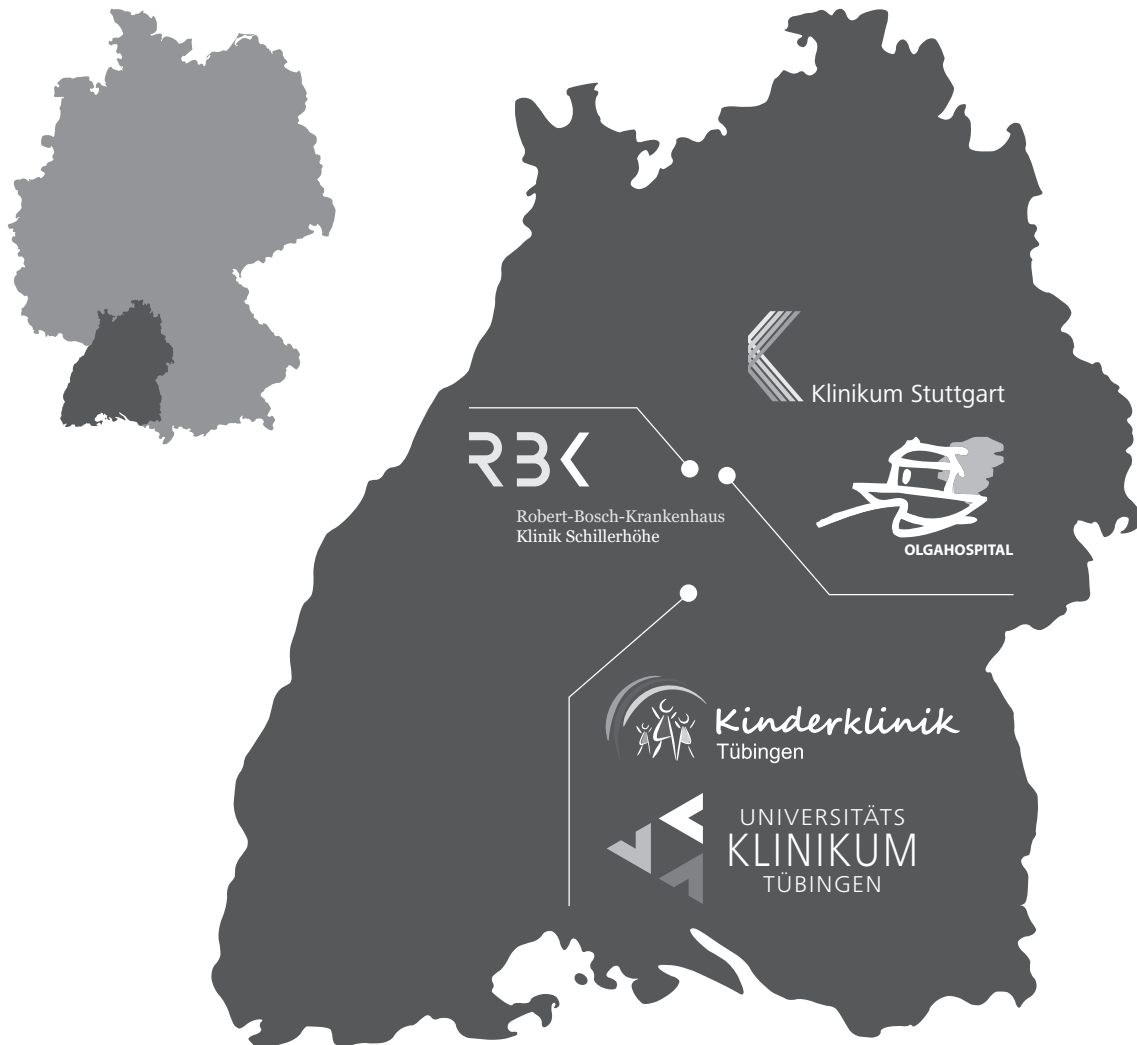


Abb. 2 Übersicht der drei an der Studie teilnehmenden Zentren

Die Patientengruppe umfasste 105 Männer und 98 Frauen im Alter von 3 bis 63 Jahren. In die Studie eingeschlossen wurden alle Mukoviszidosepatienten ab dem 3. Lebensjahr, die sich zwischen Februar 2011 und Dezember 2012 ambulant in der CF-Ambulanz vorstellten.

Im Anschluss an die routinemäßige pädiatrische Untersuchung erfolgte eine HNO-ärztliche Untersuchung. Außerdem erhielten die Patienten einen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität.

Alle Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte wurden über die studienbedingten Vorgänge aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme („Eltern- und Patienteninformation“ und „Information zum Datenschutz“, s. Anhang). Die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigte die Durchführung der Studie (Projekt Nr. 042/2011B01).

2.2 Pädiatrische Untersuchungsdaten

Die im Anschluss aufgeführten Daten wurden durch das medizinische Personal der drei teilnehmenden CF-Ambulanzen ermittelt, unter einem pseudonymisierten Code in einem normierten Formular (Case Report Form, CRF) dokumentiert („Patientendatenblatt“, s. Anhang) und stellen Allgemeinbefinden und Gesundheitszustand der Mukoviszidosepatienten zum Untersuchungszeitpunkt dar.

Es wurden nur Befunde aufgenommen, die unabhängig von der Studienteilnahme auch im Rahmen der pädiatrischen Routinekontrolle erfasst und der Patientenakte bzw. der Ambulanzsoftware Muko.Doc entnommen werden konnten.

- *Allgemeine Patientendaten*
 - › Studienzentrum
 - › Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie Body-Mass-Index (BMI) bei Erwachsenen bzw. BMI-Perzentile bei Kindern und Jugendlichen
 - › ethnische Zugehörigkeit

- *Diagnosedaten*
 - › Alter bei Diagnosestellung der Mukoviszidose
 - › CFTR-Mutationen
 - › Lungenfunktion: forcierte Vitalkapazität (FVC) und forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV₁) als absoluter Wert in Litern und als Prozent des Normalwertes abhängig von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht
 - › pulmonale und gastrointestinale Symptome
 - › exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz, CFRD
 - › Besiedlung mit PSA (chronisch/intermittierend), Alter bei Erstdnachweis von PSA

- *Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika*
 - › Verabreichungsart (inhalativ/i. v.)
 - › Gesamtzahl der i. v. Zyklen
 - › Lebensdosis (in g)
 - › Wirkstoff, Dosis (in mg/Tag), Gesamtdosis (in g), Beginn & Ende, Dauer (in Tagen) und Ort der einzelnen i. v. Zyklen

2.3 Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchungsdaten

Die HNO-Untersuchung – einschließlich Nasenendoskopie und Hörprüfung – wurde vorrangig zum Nachweis möglicher polypöser Schleimhautveränderungen der Nasenhaupthöhle sowie einer eventuellen IOS im Hochtonbereich bei vorangegangener Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika durchgeführt. Zum Ausschluss anderer Gründe einer Hörminderung wurden außerdem eine ausführliche Anamnese sowie ein allgemeiner HNO-Befund erhoben.

Es wurden nur Untersuchungen durchgeführt, die im Rahmen der üblichen Versorgung von Mukoviszidosepatienten als jährliche Routinemaßnahmen ab einem Alter von drei Jahren empfohlen werden [18]. Die Erfassung der Daten erfolgte ebenfalls in einem standardisierten Datenerhebungsbogen in pseudonymisierter Form („HNO-Befundbogen“, s. Anhang).

- *Allgemeiner HNO-Befund*
 - › Untersuchung des Mund-/Nasenrachenraumes: adenoide Vegetationen
 - › Ohrmikroskopie

- *Endoskopischer Befund*
 - › Nasenmuscheln: Nasenmuschelhyperplasie
 - › Septum: Septumdeviation
 - › Schleimhaut: Schleimhautschwellung (leicht/mittelgradig; polypös)
 - › Polyposis nasi (im mittleren Nasengang; die gesamte Nasenhaupthöhle betreffend)
 - › Sekretion (glasig; zäh und/oder schleimig-eitrig)

- *OP an Nase und NNH*
 - › frühere operative Eingriffe an Nase bzw. NNH (Gesamtzahl und Datum der OP)

- *Audiologischer Befund*
 - › Tonschwellenaudiogramm
 - › transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)
 - › Tympanogramm

2.4 Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchungen

Die HNO-ärztliche Untersuchung beinhaltet neben einer allgemeinen Untersuchung von Ohren, Mund und Nasenrachenraum auch eine endoskopische Untersuchung der Nase sowie – abhängig vom Patientenalter und der medizinischen Ausstattung des Studienzentrums – eine Hörprüfung.

2.4.1 Nasenendoskopie

Die Nasenendoskopie mit starrer 30°-Optik stellt den diagnostischen Goldstandard zur klinischen Untersuchung der Nase dar. Sie ermöglicht u. a. die Beurteilung der Schleimhautbeschaffenheit im mittleren Nasengang und im Bereich der NNH-Ostien und damit die Darstellung pathologischer Veränderungen wie Schleimhautschwellung, Sekretion, Nasenmuschelhyperplasie, Polyposis nasi und Septumdeviation. [67]

2.4.2 Hörprüfungen

- *Tonschwellenaudiometrie*

Die Tonschwellenaudiometrie ist die bedeutendste Untersuchung zur Überprüfung des Hörvermögens. Mit ihrer Hilfe kann sowohl der Schweregrad einer Hörstörung erfasst als auch zwischen einer Schallleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit differenziert werden. Es handelt sich um ein psychoakustisches Testverfahren, welches das Mitwirken des Patienten erfordert. [68, 69]

2

PATIENTEN UND METHODEN

Bei der Tonschwelleanaudiometrie wird sowohl für die Luftleitung als auch für die Knochenleitung die Hörschwelle zwischen 125 und 8.000 (10.000) Hz für das rechte und linke Ohr separat ermittelt. Die Frequenz (in kHz) wird auf der Abszisse, das Ausmaß des Hörschadens als Hörverlust (in dB) auf der Ordinate im Tonschwelleanaudiogramm eingetragen. Bei Normalhörigkeit stimmen die Hörschwellen für Luft- und Knochenleitung weitgehend überein und liegen nahe der Nulllinie (s. Abb. 3). [68, 69]

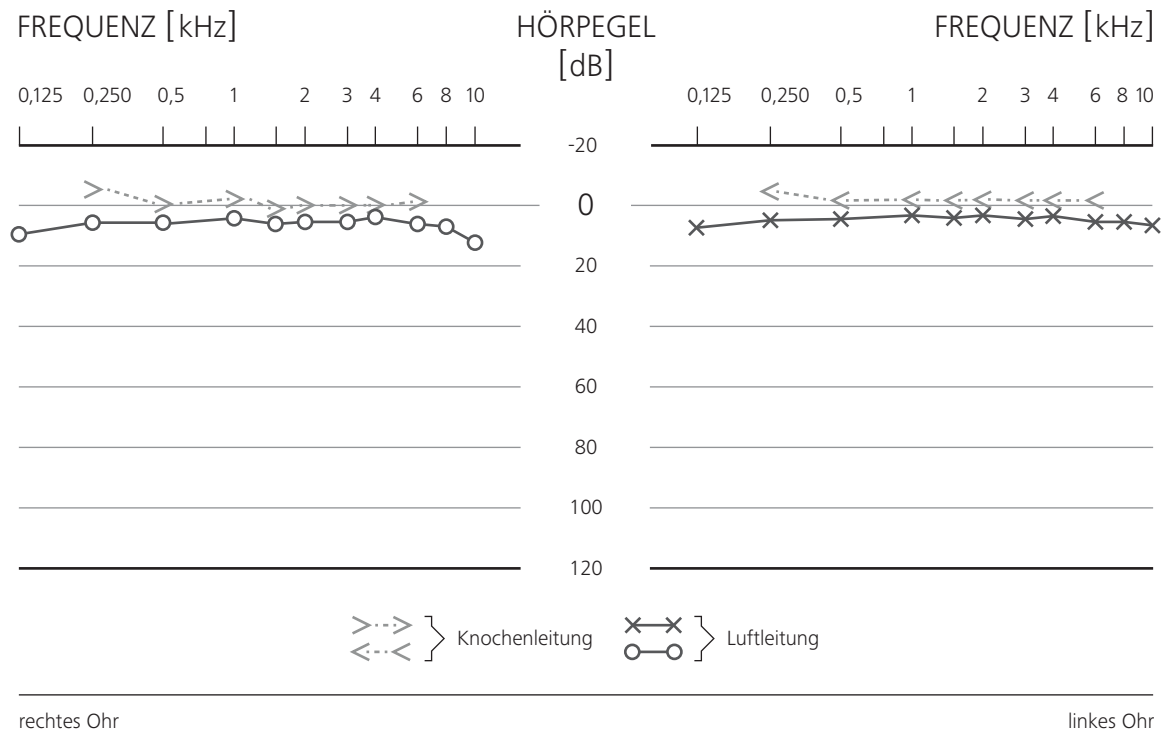


Abb. 3 Tonschwelleanaudiogramm eines normalhörenden Mukoviszidosepatienten

Ab einem Hörverlust von 20 dB in mindestens zwei benachbarten Frequenzen liegt definitionsgemäß eine Schwerhörigkeit vor [53]. Sind die Hörschwellen für Luft- und Knochenleitung gleichermaßen erhöht, handelt es sich um eine Schallempfindungsschwerhörigkeit (s. Abb. 4) [68].

2

PATIENTEN UND METHODEN

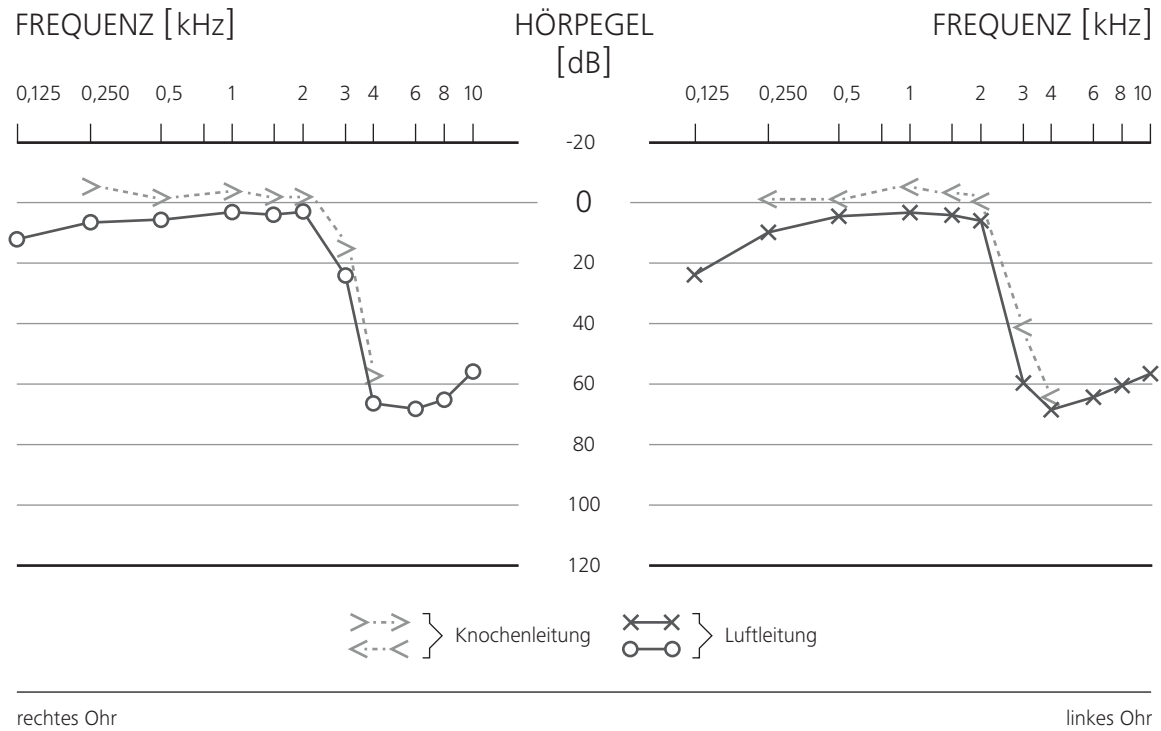


Abb. 4 Tonschwellenaudiogramm eines Mukoviszidosepatienten mit beidseitiger Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit

Aus den Tonschwellenaudiogrammen kann der Hochtton-3-Frequenz-PTA-(pure tone average)-Wert bestimmt werden. Dabei handelt es sich um das arithmetische Mittel der Hörschwellen der Frequenzen 4, 6 und 8 kHz [70]. Da für die Auswertung ausschließlich Patienten ohne Schalleitungskomponente herangezogen wurden, konnte zur Berechnung der Hochtton-3-Frequenz-PTA-Werte die über Luftleitung gemessene Hörschwelle verwendet werden. Um die altersphysiologische Abnahme der Hörleistung zu berücksichtigen, wurden die Hochtton-3-Frequenz-PTA-Werte der CF-Patienten entsprechend der alters- und geschlechtsnormierten durchschnittlichen Hörschwellen nach Spoor [71] korrigiert.

- *Otoakustische Emissionen (OAE)*

OAE sind Schallaussendungen, die in den äußeren Haarzellen des Corti-Organ erzeugt werden, über das Mittelohr in den äußeren Gehörgang gelangen und dort registriert werden können. OAE sind ein objektives Verfahren, das vom Zutun des Patienten unabhängig ist. [72, 73]

Allgemein werden OAE in spontane otoakustische Emissionen (SOAE) und evozierte otoakustische Emissionen (EOAE) untergliedert. SOAE sind spontan, also ohne Schallimpuls von außen, messbar, während EOAE erst auf einen externen akustischen Reiz hin emittiert werden. Die zuletzt genannten können weiter in transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) und Distorsionsprodukte (Verzerrungsprodukte) otoakustischer Emissionen (DPOAE) eingeteilt werden. TEOAE werden durch kurze (transitorische) Schallimpulse (Klicks) generiert. DPOAE entstehen bei zeitgleicher Stimulation mit zwei Tönen benachbarter Frequenz. [72, 73]

OAE weisen die Existenz funktionsfähiger äußerer Haarzellen nach. Fehlende OAE deuten auf eine Störung des Innenohrs und/oder des Mittelohrs hin. Da sowohl akustische Stimuli als auch emittierte Signale über das Mittelohr weitergeleitet werden, setzt die Registrierung von OAE eine intakte Mittelohrfunktion voraus. Bei Funktionsstörungen im Bereich der äußeren Haarzellen mit Hörverlusten ab 20-30 dB oder Mittelohrschwerhörigkeit sind keine OAE evozierbar. [74, 75]

Abb. 5 zeigt das TEOAE-Spektrum eines normalhörenden Mukoviszidosepatienten mit beidseits nachweisbaren TEOAE in allen Frequenzbereichen. In Abb. 6 ist das TEOAE-Spektrum eines Mukoviszidosepatienten mit beidseitiger IOS im Hochtonbereich dargestellt. Hier sind beidseits keine hochfrequenten TEOAE-Anteile messbar.

2

PATIENTEN UND METHODEN

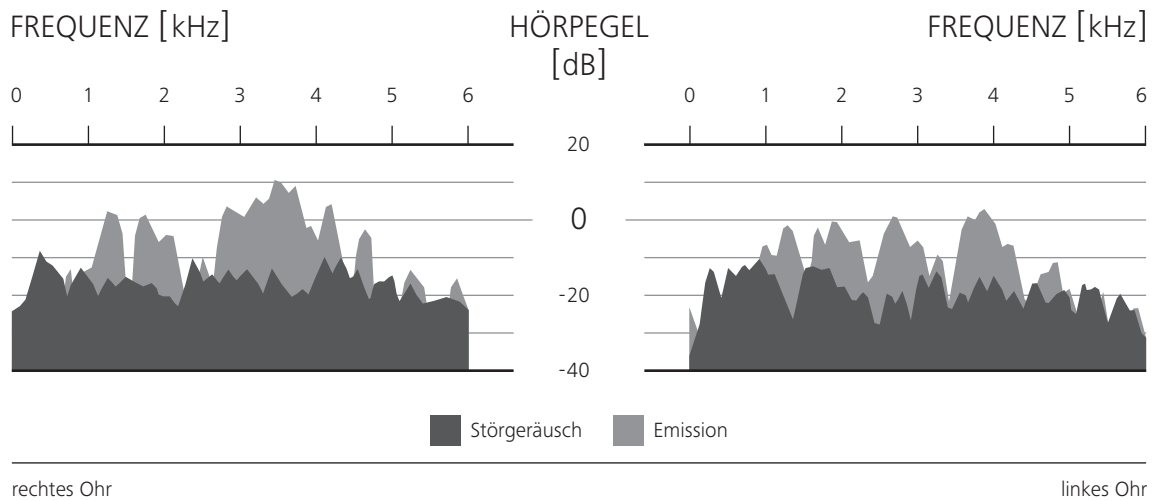


Abb. 5 TEOAE-Spektrum eines normalhörenden Mukoviszidosepatienten

TEOAE = transitorisch evozierte otoakustische Emissionen

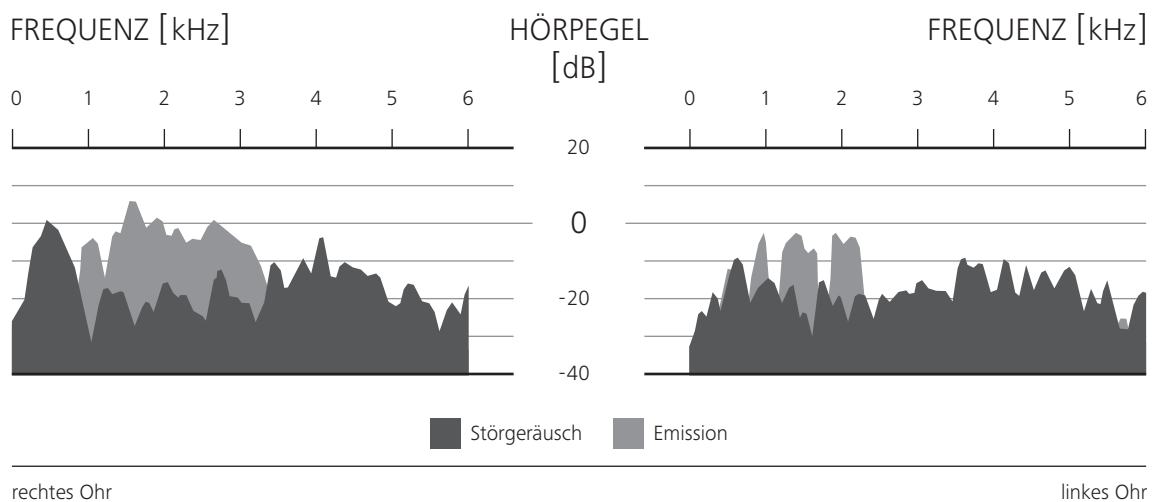


Abb. 6 TEOAE-Spektrum eines Mukoviszidosepatienten mit beidseitiger Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit

TEOAE = transitorisch evozierte otoakustische Emissionen

- *Tympanometrie*

Das Trommelfell weist eine gewisse Steifigkeit auf, welche die Absorption von Schall reduziert. Dieser Widerstand wird als akustische Impedanz bezeichnet. Die Tympanometrie erfasst den reziproken Wert der Impedanz, die Elastizität oder Nachgiebigkeit (Compliance) des Trommelfells. Bei der Tympanometrie handelt es sich um eine objektive Untersuchungsmethode des Schallleitungsapparates. [73, 76]

Das Tympanogramm stellt die Nachgiebigkeit des Trommelfells (Ordinate) bei marginaler Variation des Luftdrucks im äußeren Gehörgang zwischen -300 und +300 daPa (Abszisse) dar [77].

Es werden drei typische Befunde bei Tympanogrammen differenziert (s. Abb. 7) [73, 76, 77]:

- › Typ A (unauffällig):
der Kurvenverlauf weist ein Maximum zwischen -100 und +100 daPa auf
- › Typ B (Flachkurve):
die Kurve hat kein Maximum (charakteristisch für einen Erguss in der Paukenhöhle)
- › Typ C (Unterdruckkurve):
der maximale Ausschlag liegt unter -100 daPa (Hinweis auf eine Ventilationsstörung der Paukenhöhle)

Eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit wurde anhand der nachstehenden notwendigen Kriterien definiert:

- Schallempfindungsschwerhörigkeit im Hochtonbereich im Tonschwellenaudiogramm
- fehlende hochfrequente Anteile bei der TEOAE-Messung
- unauffälliger Befund im Tympanogramm

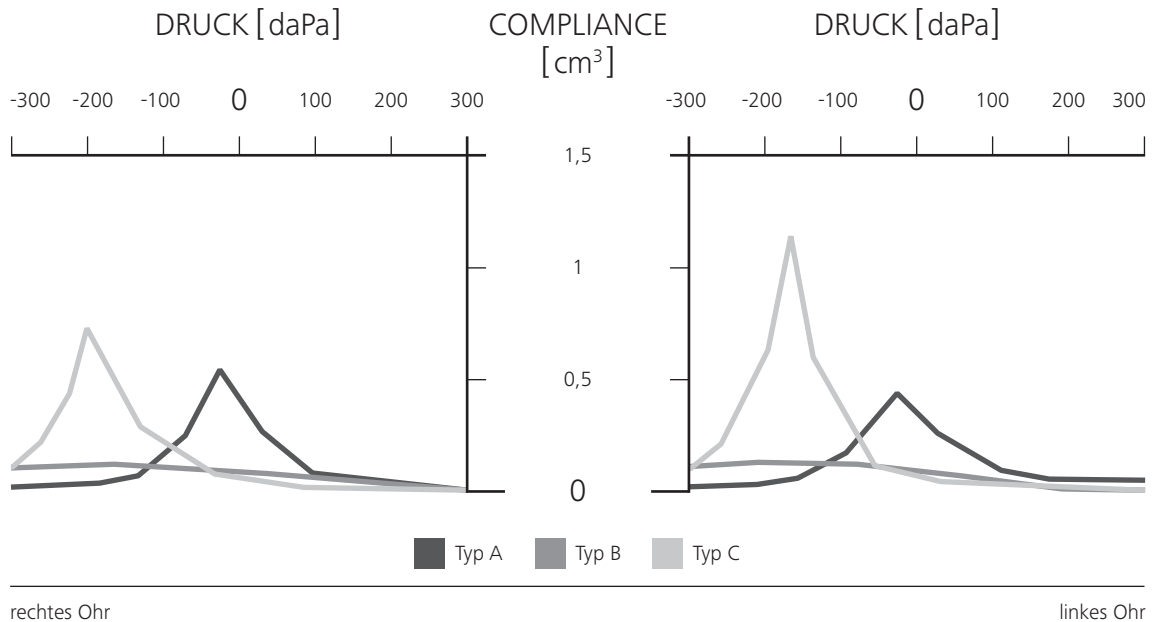


Abb. 7 Tympanogramm Typ A (Normalbefund), Typ B (Flachkurve), Typ C (Unterdruckkurve)

2.5 Erhebung der Lebensqualität mittels Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version

Die individuelle Krankheitseinschätzung wurde mit dem „Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)“ (s. Anhang) erfragt. Hierbei handelt es sich um einen validierten Fragenkatalog zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CRS. Der SNOT-20 GAV setzt sich aus 20 Fragen zusammen, welche neben krankheitsspezifischen rhinosinuitischen auch unspezifische Beschwerden einer CRS erfassen [64]. Da nahezu alle Mukoviszidosepatienten bereits in jungen Jahren an chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Nase und NNH leiden, welche die Lebensqualität in erheblichem Maße beeinträchtigen, eignet sich dieser Fragebogen besonders für diese Patientengruppe. Die Studienteilnehmer sollten die Fragen eigenständig nach bestem Wissen und Gewissen beantworten. Bei Kleinkindern wurden die Eintragungen in den Fragebogen von einem Erziehungsberechtigten vorgenommen. Der Zeitaufwand

2

PATIENTEN UND METHODEN

betrug ca. 5 bis 10 Minuten. Dabei sollten die einzelnen Symptome hinsichtlich ihrer Ausprägung in den letzten zwei Wochen von 0 (kein Problem) bis 5 (schlechter kann es nicht mehr werden) eingestuft werden. [65]

Für die Auswertung sehen Baumann et al. [65] die Berechnung verschiedener Scores vor. Der Gesamtscore (GS) ergibt sich aus der Summe der Punktwertungen aller Fragen, wobei die maximale Punktzahl 100 beträgt. Daneben gibt es drei Subscores, die eine differenziertere Analyse möglich machen. Sie errechnen sich wie folgt (s. Abb. 8): Zunächst werden die Bewertungen aller Fragen aufaddiert. Das Ergebnis wird im Anschluss durch die Summe der Spannweiten der Fragen geteilt und zum Schluss mit 100 multipliziert. So wird erreicht, dass alle Scores von 0 bis 100 reichen.

$$\text{PNS} = \left[\frac{f_1 + f_2 + f_3 + f_5 + f_{10}}{25} \right] \times 100$$

$$\text{SRS} = \left[\frac{f_4 + f_6 + f_7 + f_8 + f_9 + f_{12}}{30} \right] \times 100$$

$$\text{ALQ} = \left[\frac{f_{11} + f_{13} + f_{14} + f_{15} + f_{16} + f_{17} + f_{18} + f_{19} + f_{20}}{45} \right] \times 100$$

Abb. 8 Formeln zur Berechnung der Subscores des SNOT-20 GAV nach Baumann et al. [65]

ALQ = allgemeine Lebensqualität; f = Frage; PNS = primär nasale Symptome; SNOT-20 GAV = Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version; SRS = sekundär rhinogene Symptome

Der Subscore „primär nasale Symptome“ (PNS) schließt die Fragen 1 (Nasatmungsbehinderung), 2 (Niesreiz), 3 (ständiges Naselaufen), 5 (dickes schleimiges Nasensekret) und 10 (Riechminderung) ein. Der Subscore „sekundär rhinogene Symptome“ (SRS) umfasst die Fragen 4 (Sekretfluss in den Rachen), 6 (Räusperzwang, trockener Hals), 7 (Husten), 8 (Druckgefühl auf den Ohren), 9 (Ohrenschmerz) und 12 (Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht). Im Subscore „allgemeine Lebensqualität“ (ALQ) sind die Fragen 11 (Schwindelgefühl), 13 (Probleme beim Einschlafen), 14 (nächtliches Aufwachen),

15 (Tagesmüdigkeit), 16 (verminderte Leistungsfähigkeit), 17 (Konzentrationsschwäche), 18 (Frustrationen / Rastlosigkeit / Reizbarkeit), 19 (Traurigkeit) und 20 (Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich) enthalten. [65]

Des Weiteren gibt es eine Bewertungsskala, welche anhand der Höhe des PNS-Scores eine Einstufung in vier Beschwerdeklassen möglich macht [78]:

- Beschwerdekategorie I (≤ 12 Punkte): keine bis geringgradige Beschwerden
- Beschwerdekategorie II (13 bis 32 Punkte): gering- bis mittelgradige Beschwerden
- Beschwerdekategorie III (33 bis 52 Punkte): mittel- bis hochgradige Beschwerden
- Beschwerdekategorie IV (≥ 53 Punkte): hoch- bis höchstgradige Beschwerden

Der PNS-Score spiegelt alle relevanten Symptome einer CRS wider (s. 1.2.1) und ist daher zur Einschätzung von Ausmaß und Ausprägung sinunasaler Beschwerden von allen Scores am besten geeignet [78].

2.6 Statistische Auswertung

Datenaufbereitung (Kategorisierung, Berechnung von Indizes, wie dem BMI) und Datenanalyse wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics Versionen 20 bis 23) durchgeführt.

Der inferentiellen Statistik liegt ein Signifikanzniveau von 0,95 zugrunde. Ergebnisse bzw. Effekte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ werden als „signifikant“ bzw. $p \leq 0,001$ als „hochsignifikant“ bezeichnet. Bei der Analyse mit Kreuztabellen wurden grundsätzlich zwei Zusammenhangsmaße verwendet: Cramers V (als Effektstärke der χ^2 -Statistik) für Vierfeldertabellen und die Rangkorrelation nach Spearman (Spearman's Rho) für Tabellen mit mindestens ordinalskalierten Variablen. In Vierfeldertabellen sind die Werte der gängigen Zusammenhangsmaße für Kreuztabellen identisch: Phi, Cramers V, Korrelationskoeffizient nach Pearson und Spearman, Kendalls Tau-b. Gleiches gilt für Tabellen, bei denen mindestens eine der Variablen nominal skaliert ist

und außerdem für Tabellen mit ordinal oder metrisch skalierten Variablen, bei denen augenscheinlich der Verdacht auf einen nichtlinearen Zusammenhang besteht. Abweichungen von dieser Vorgehensweise sind in den entsprechenden Tabellen explizit vermerkt. Die Interpretation der Effektstärke für die Zusammenhangsmaße orientiert sich an den Faustregeln von Bühl [79] und Brosius [80] für Korrelationen:

- 0,0 bis 0,1 – kein Zusammenhang
- 0,1 bis 0,2 – sehr schwacher Zusammenhang
- 0,2 bis 0,5 – schwacher bis mittlerer Zusammenhang
- 0,5 bis 0,7 – mittlerer bis mittelstarker Zusammenhang
- 0,7 bis 1,0 – starker Zusammenhang

Mittelwertsvergleiche wurden mit dem t-Test nach Student (zweiseitig) vorgenommen. Zusätzlich wurden Varianzanalysen (ANOVA) berechnet: bei mehr als zwei zu vergleichenden Untergruppen (einfaktorielle ANOVA) oder bei zwei Untergruppen, welche durch die Kreuzung von zwei Einzelvariablen gebildet wurden (zweifaktorielle ANOVA). Die zweifaktorielle ANOVA berücksichtigt etwaige Wechselwirkungen zwischen den beiden Gruppierungsvariablen und vermeidet die Gefahr einer Überschätzung der statistischen Signifikanz durch multiples Testen [81]. Als Effektstärke für die ermittelten Zusammenhänge im Zuge der ANOVA wurde jeweils Eta berechnet. Bei zwei zu vergleichenden Gruppen ist Eta mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson identisch. Dichotome Variablen haben kein Skalenniveau und können je nach Analyse nominal, ordinal oder metrisch interpretiert werden. Diese Eigenschaft liegt z. B. der Verwendung von dichotomen Variablen mit der Kodierung 0 und 1 als sog. Dummy-Variablen zugrunde [82].

3 ERGEBNISSE

3.1 Pädiatrische Untersuchungsdaten

3.1.1 Alter und Geschlecht

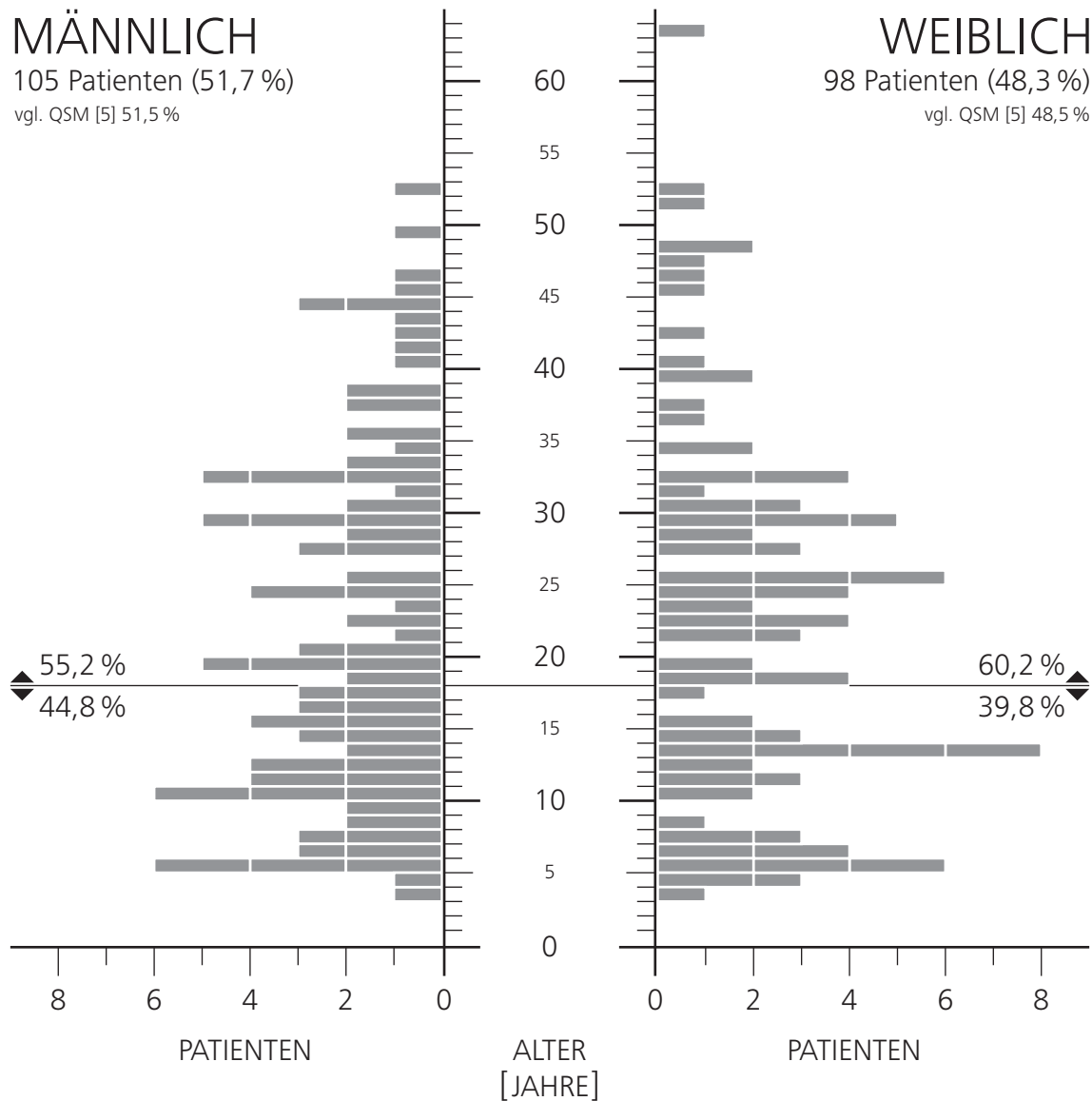
Die vorliegende Arbeit schloss die Daten von insgesamt 203 Patienten ein. Die Patientengruppe setzte sich aus 86 Kindern (42,4 %) und 117 Erwachsenen (57,6 %) zusammen. 85 Patienten (41,9 %) kamen aus der CF-Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, 83 Patienten (40,9 %) aus der Mukoviszidoseambulanz für Erwachsene der Klinik Schillerhöhe Gerlingen und 35 Patienten (17,2 %) aus der CF-Ambulanz des Olgahospitals Stuttgart (s. Tab. 1).

Tab. 1 Altersverteilung nach Studienzentrum

n = Anzahl der Patienten; QSM = Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011

STUDIEN- ZENTRUM	KINDER		ERWACHSENE		GESAMT	
	n	%	n	%	n	%
Tübingen	59	68,6	26	22,2	85	41,9
Gerlingen	0	0,0	83	70,9	83	40,9
Stuttgart	27	31,4	8	6,8	35	17,2
gesamt	86	100,0	117	100,0	203	100,0
% von 203 vgl. QSM [5]	42,4	48,7	57,6	51,3	100,0	

Die Studie erfasste Patienten im Alter von 3 bis 63 Jahren (s. Abb. 9). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 21,7 Jahre und lag damit knapp über dem bundesweiten mittleren Alter aller CF-Patienten im Jahr 2011 (20,2 Jahre) [5]. Mit 105 Männern (51,7 %) und 98 Frauen (48,3 %) war das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen und entsprach annähernd dem aller Mukoviszidosepatienten in Deutschland 2011 (51,5 % Männer und 48,5 % Frauen) [5].



n = 203 (100,0 %); MW = 21,7 (vgl. QSM [5] 20,2); SA = 12,6; Minimum = 3; Maximum = 63

Abb. 9 Altersverteilung nach Geschlecht

Die Prozentangaben ober- und unterhalb der horizontalen Linie stellen den Anteil der Kinder bzw. Erwachsenen an den männlichen bzw. weiblichen Patienten dar.

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; QSM = Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011; SA = Standardabweichung

3.1.2 Gewichtsklassen

Bei Kindern wurde der alters- und geschlechtsabhängige BMI-Perzentilwert, bei Erwachsenen der BMI zur Beurteilung des Ernährungszustandes herangezogen.





Die Kinder wurden nach Kromeyer-Hauschild et al. [83] in drei Gewichtsklassen eingeteilt: Untergewicht < 10. BMI-Perzentile, Normalgewicht 10.-90. BMI-Perzentile und Übergewicht > 90. BMI-Perzentile. Bei den Erwachsenen erfolgte analog eine Einordnung in drei Gewichtsklassen nach Klassifikation der WHO [84]: Untergewicht < 18,50 kg/m², Normalgewicht 18,50-24,99 kg/m² und Übergewicht ≥ 25,00 kg/m².

Zum Untersuchungszeitpunkt waren 75,4 % der Patienten (n = 153) normalgewichtig, 20,7 % der Patienten (n = 42) untergewichtig und 3,9 % der Patienten (n = 8) übergewichtig.

Die Beurteilung der Gewichtsklassen nach Alter ließ einen etwas höheren Anteil unter- bzw. übergewichtiger Erwachsener erkennen (s. Tab. 2).

Tab. 2 Gewichtsklassen nach Alter

BMI = Body-Mass-Index; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; QSM = Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011; SA = Standardabweichung

GEWICHTS- KLASSE	KINDER		ERWACHSENE		GESAMT	
	n	%	n	%	n	%
Untergewicht	 16	18,6	 26	22,2	42	20,7
Normalgewicht	 70	81,4	 8	6,8	153	75,4
Übergewicht	0	0,0	8	6,8	8	3,9
gesamt	86	100,0	117	100,0	203	100,0
% von 203		42,4		57,6		100,0

KINDER (BMI-Perzentile): MW = 36,5 (vgl. QSM [7] 38,1); SA = 26,9; Minimum = 0; Maximum = 90

ERWACHSENE (BMI [kg/m²]): MW = 20,5 (vgl. QSM [7] 20,9); SA = 2,8; Minimum = 15,6; Maximum = 29,1

Cramers V = 0,185; p = 0,032

22,2 % der ≥ 18 -Jährigen ($n=26$) hatten eine unter dem Normalgewicht liegende Körpermasse, wohingegen nur 18,6 % der < 18 -Jährigen ($n=16$) ein zu geringes Gewicht aufwiesen. Unter den Erwachsenen waren 6,8 % ($n=8$) übergewichtig, während dies für keines der Kinder der Fall war. Cramers V zeigt mit 0,185 einen sehr schwachen, aber signifikanten Zusammenhang an ($p=0,032$).

Der durchschnittliche BMI-Wert der Erwachsenen ($20,5 \text{ kg/m}^2$) und der mittlere BMI-Perzentilwert der Kinder (36,5) lagen im Bereich des Normalgewichts.

Beim Geschlechtervergleich zeigte sich ein sehr geringer, nicht signifikanter Unterschied bzgl. der Gewichtsklassen (Cramers $V=0,152$; $p=0,095$): Untergewicht – 21,9 % der Männer ($n=23$) vs. 19,4 % der Frauen ($n=19$), Normalgewicht – 71,4 % der Männer ($n=75$) vs. 79,6 % der Frauen ($n=78$) und Übergewicht – 6,7 % der Männer ($n=7$) vs. 1,0 % der Frauen ($n=1$).

3.1.3 Ethnische Zugehörigkeit

92,6 % der Patienten ($n=188$) waren kaukasischer, 5,4 % ($n=11$) türkischer Herkunft (s. Abb. 10).

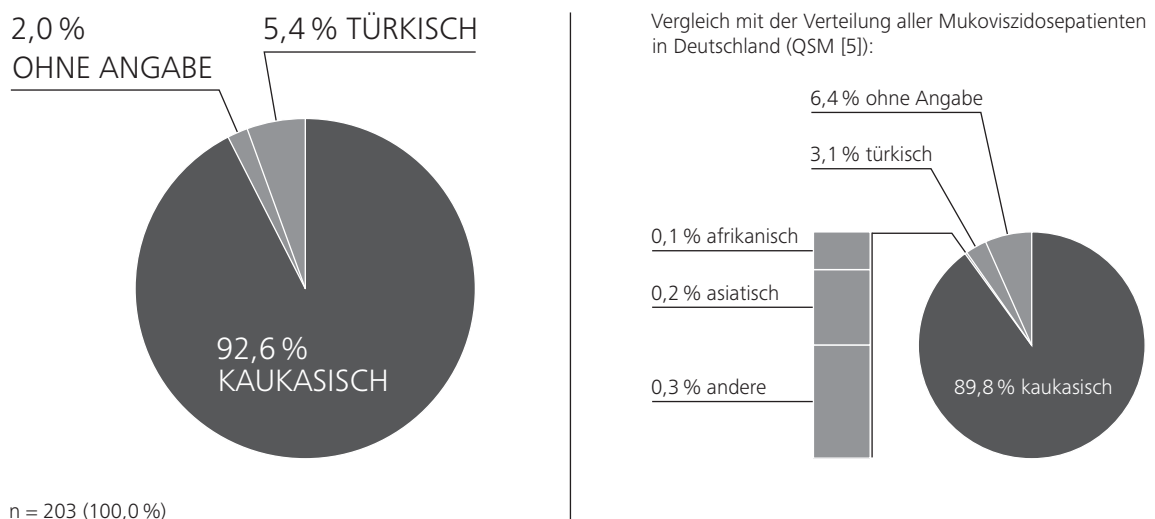
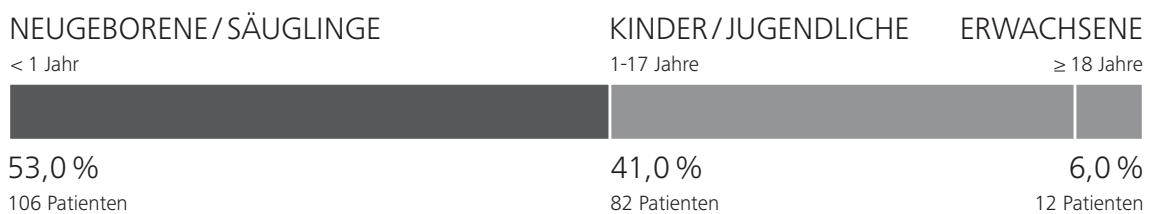


Abb. 10 Ethnische Zugehörigkeit

n = Anzahl der Patienten; QSM = Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011

3.1.4 Alter bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der Mukoviszidose betrug 3,5 Jahre (Minimum: 0 Jahre, Maximum: 63 Jahre). 94,0 % der Patienten (n = 188) erhielten die Diagnose im Kindesalter, 6,0 % der Patienten (n = 12) erst im Erwachsenenalter. Bei nur 53,0 % der Patienten (n = 106) wurde die Erkrankung im 1. Lebensjahr diagnostiziert (s. Abb. 11).



n = 200 (100,0%); MW = 3,5; SA = 8,8; Minimum = 0; Maximum = 63

Abb. 11 Alter bei Erstdiagnose

Der segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit Diagnosestellung im Neugeborenen-/Säuglingsalter, im Kindes-/Jugendalter sowie im Erwachsenenalter dar.

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; SA = Standardabweichung








3.1.5 Mutationen

Eine Vielzahl der im Rahmen der Studie erfassten 62 Mutationskombinationen erwies sich als sehr spezifisch, d. h. sie trat nur bei einzelnen Studienteilnehmern auf. Daher wurden die Mutationspaare sechs Kategorien zugeordnet (s. Tab. 3). Am häufigsten war der Genotyp $\Delta F508$ homozygot, der bei 50,0 % der Patienten (n = 101) vorlag. Weitere 36,6 % der Patienten (n = 74) waren $\Delta F508$ heterozygot. Im Vergleich dazu hatten in Deutschland im Jahr 2011 48,7 % aller CF-Patienten den Genotyp $\Delta F508$ homozygot, weitere 37,6 % waren $\Delta F508$ heterozygot [5].

Bei 93,6 % der Patienten (n = 198) waren beide Mukoviszidose-verursachende Mutationen des CFTR-Gens identifiziert worden. Bundesweit war dies 2011 für 80,1 % aller CF-Patienten der Fall [5].

Tab. 3 Mutationskombinationen

n = Anzahl der Patienten; QSM = Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011

GENOTYP	PATIENTEN			QSM [5]
		n	%	
Δ F508 homozygot		101	50,0	48,7
Δ F508 / andere		67	33,2	24,6
andere		21	10,4	6,8
Δ F508 / nicht identifiziert		7	3,5	13,0
andere / nicht identifiziert		4	2,0	2,5
nicht identifiziert		2	1,0	4,4
gesamt		202	100,0	100,0

3.1.6 Lungenfunktion

Als wichtigster Parameter zur Bewertung der Lungenfunktion wurde das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV₁) herangezogen. FEV₁-Werte > 80 % des Normalwertes wurden als Kennzeichen einer nicht eingeschränkten Lungenfunktion angesehen [85].

Von den 82 Kindern, bei denen eine Spirometrie durchgeführt wurde, wiesen 85,4 % (n = 70) FEV₁-Werte > 80 % des Normalwertes auf. Bei den Erwachsenen zeigte hingegen ein wesentlich geringerer Anteil normale Lungenfunktionswerte. Lediglich 20,5 % der 117 untersuchten Erwachsenen (n = 24) verfügten über FEV₁-Werte > 80 % des Normalwertes. Es lässt sich mit Cramers V = 0,639 (hochsignifikant mit p < 0,001) ein mittelstarker Zusammenhang angeben. Mit zunehmendem Lebensalter vergrößerte sich der Anteil der Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (FEV₁ ≤ 80 % des Normalwertes) (s. Tab. 4). Spearmans Rho zeigt mit -0,632 einen mittelstarken Zusammenhang an (hochsignifikant mit p < 0,001).

Der durchschnittliche FEV₁-Wert von Erwachsenen lag mit 58,9% des Normalwertes deutlich unter dem von Kindern mit 99,0% des Normalwertes. Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich hochsignifikant (zweiseitiger t-Test; $p < 0,001$).

Tab. 4 Lungenfunktion (FEV₁) nach Alter

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität); MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; QSM = Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011; SA = Standardabweichung

LUNGEN- FUNKTION	ALTER [JAHRE]						GESAMT	
	KINDER			ERWACHSENE				
		≤ 5	6-11	12-17	18-29	30-44	≥ 45	
FEV ₁ > 80 %	n	15	27	28	18	5	1	94
	%	100,0	84,4	80,0	27,7	12,5	8,3	47,2
FEV ₁ ≤ 80 %	n	0	5	7	47	35	11	105
	%	0,0	15,6	20,0	72,3	87,5	91,7	52,8
gesamt	n	15	32	35	65	40	12	199
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
% von 199		7,5	16,1	17,6	32,7	20,1	6,0	100,0

KINDER (FEV₁ [%]): MW = 99,0 (vgl. QSM [5] 83,8); SA = 17,5; Minimum = 53; Maximum = 139
 ERWACHSENE (FEV₁ [%]): MW = 58,9 (vgl. QSM [5] 59,9); SA = 24,1; Minimum = 18; Maximum = 122
 Spearmans Rho = -0,632; $p < 0,001$

Es konnte kein Geschlechtsunterschied bzgl. der Lungenfunktion festgestellt werden. 49,5% der männlichen Patienten (n=51) und 44,8% der weiblichen Patienten (n=43) hatten FEV₁-Werte >80% des Normalwertes (Cramers V=0,047; $p = 0,505$).

3.1.7 Pulmonale und gastrointestinale Symptome









Zum Untersuchungszeitpunkt traten bei 58,6 % der Patienten (n = 112) pulmonale und/oder gastrointestinale Symptome auf.

Während Kinder eher über gastrointestinale Beschwerden klagten, standen bei Erwachsenen die Erscheinungen der Lungenerkrankung im Vordergrund (s. Tab. 5). Unter den <18-Jährigen zeigten 39,5 % (n=32) den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome, 32,1 % der Patienten (n=26) gaben pulmonale Beschwerden an. Umgekehrt lagen bei 51,8 % der ≥18-Jährigen (n=57) zum Untersuchungszeitpunkt die Lunge betreffende Krankheitserscheinungen vor, während sich nur 20,9 % der Patienten (n=23) mit Magen-Darm-Beschwerden vorstellten. Betrachtet man pulmonale und gastrointestinale Symptome separat, ergeben sich folgende Zusammenhänge: Cramers V=0,197; p=0,007 (für pulmonale Symptome) und Cramers V=0,203; p=0,005 (für gastrointestinale Symptome).

In Tab. 5 werden pulmonale und gastrointestinale Symptome zusammen dargestellt. Es lässt sich mit Cramers V=0,316 (hochsignifikant mit p<0,001) ein schwacher Zusammenhang angeben.

Tab. 5 Pulmonale und gastrointestinale Symptome nach Alter

n = Anzahl der Patienten

SYMPTOME	KINDER		ERWACHSENE		GESAMT	
	n	%	n	%	n	%
keine		38 46,9		41 37,3	79	41,4
pulmonal		11 13,6		46 41,8	57	29,8
gastrointestinal		17 21,0		12 10,9	29	15,2
pulmonal & gastrointestinal		15 18,5		11 10,0	26	13,6
gesamt		81 100,0		110 100,0	191	100,0
% von 191		42,4		57,6		100,0

Cramers V=0,316; p<0,001

Ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des Auftretens pulmonaler und gastrointestinaler Symptome war nicht erkennbar. 42,0 % der Männer (n=42) vs. 45,1 % der Frauen (n=41) zeigten pulmonale Symptome (Cramers V=0,031; p=0,671) und 30,0 % der Männer (n=30) vs. 27,5 % der Frauen (n=25) gastrointestinale Symptome (Cramers V=0,028; p=0,700).

3.1.8 Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz; Diabetes

Bei 93,1 % der Patienten (n=189) lag eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor. 6,4 % der Patienten (n=13) waren exo- und endokrin pankreasinsuffizient. Eine isolierte endokrine Pankreasinsuffizienz kam nicht vor. 31,0 % der Patienten (n=63) hatten einen CFRD.

90,7 % der Kinder (n=78) und 94,9 % der Erwachsenen (n=111) waren an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz erkrankt (Cramers V=0,081; p=0,246). Eine endokrine Pankreasinsuffizienz war bei 11,1 % der ≥ 18 -Jährigen (n=13) vorhanden. Unter den < 18 -Jährigen gab es keinen Patienten mit einer endokrinen Pankreasinsuffizienz (s. Tab. 6). Es lässt sich mit Cramers V=0,224 (hochsignifikant mit p=0,001) ein schwacher Zusammenhang angeben.

Tab. 6 Pankreasinsuffizienz nach Alter

n = Anzahl der Patienten

PANKREAS- INSUFFIZIENZ	KINDER		ERWACHSENE		GESAMT	
	n	%	n	%	n	%
keine	8	9,3	6	5,1	14	6,9
exokrin	78	90,7	98	83,8	176	86,7
endokrin	0	0,0	0	0,0	0	0,0
exokrin & endokrin	0	0,0	13	11,1	13	6,4
gesamt	86	100,0	117	100,0	203	100,0
% von 203		42,4		57,6		100,0

Cramers V=0,234; p=0,004

In Tab. 6 werden exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz zusammen dargestellt. Cramers V zeigt mit 0,234 ebenfalls einen schwachen Zusammenhang an (signifikant mit $p=0,004$).

Im Kindesalter zeigte sich mit 7,0 % der Kinder ($n=6$) ein CFRD wesentlich seltener als im Erwachsenenalter (48,7 % der Erwachsenen; $n=57$) (s. Tab. 7). Es lässt sich mit Cramers $V=0,446$ (hochsignifikant mit $p<0,001$) ein fast mittlerer Zusammenhang angeben.

Tab. 7 CFRD nach Alter

CFRD = CF-assoziiertes Diabetes (cystic fibrosis related diabetes); n = Anzahl der Patienten

DIABETES (CFRD)	KINDER		ERWACHSENE		GESAMT	
	n	%	n	%	n	%
ja	6	7,0	57	48,7	63	31,0
nein	80	93,0	60	51,3	140	69,0
gesamt	86	100,0	117	100,0	203	100,0
% von 203	42,4		57,6		100,0	

Cramers $V=0,446$; $p<0,001$

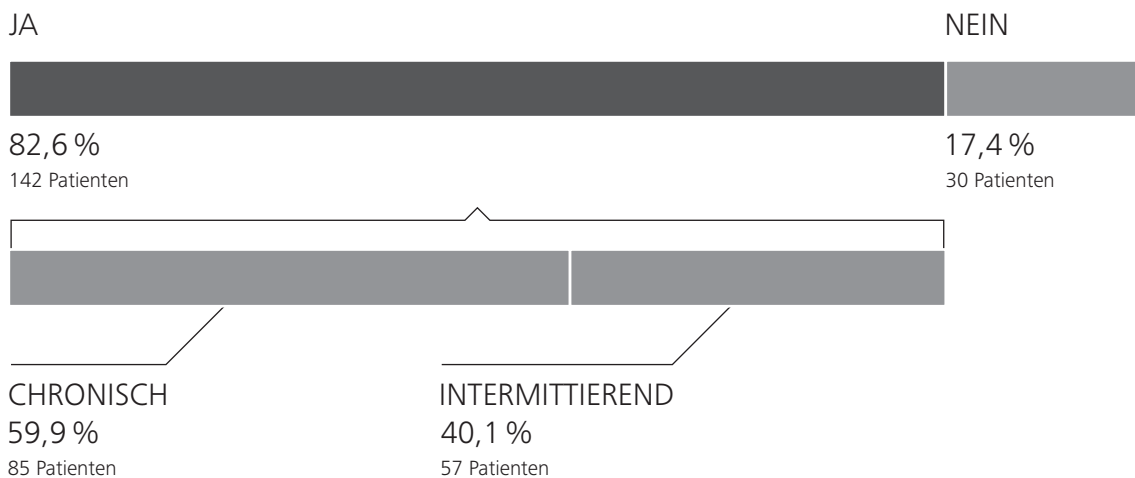
Für alle Vierfeldertabellen wird Cramers V angegeben. In Vierfeldertabellen sind die Werte der gängigen Zusammenhangsmaße für Kreuztabellen identisch: Phi, Cramers V, Spearmans Rho, Pearsons r, Eta, Kendalls Tau-b.

Männliche Mukoviszidosepatienten zeigten geringfügig häufiger eine exokrine Pankreasinsuffizienz als weibliche – 97,1 % der Männer ($n=102$) vs. 88,8 % der Frauen ($n=87$). Cramers V zeigt mit 0,165 einen sehr schwachen Zusammenhang an (signifikant mit $p=0,019$).

Endokrine Pankreasinsuffizienz und CFRD traten bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf: endokrine Pankreasinsuffizienz bei 4,8 % der Männer ($n=5$) vs. 8,2 % der Frauen ($n=8$) (Cramers $V=0,069$; $p=0,323$) und CFRD bei 31,4 % der Männer ($n=33$) vs. 30,6 % der Frauen ($n=30$) (Cramers $V=0,009$; $p=0,900$).

3.1.9 Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*

82,6 % der Patienten (n = 142) hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits mindestens einen positiven PSA-Befund. Dabei wurde der Keim in 59,9 % der Fälle (n = 85) chronisch und in 40,1 % der Fälle (n = 57) intermittierend nachgewiesen (s. Abb. 12).



$n_{\text{ja/nein}} = 172 (100,0 \%)$; $n_{\text{Besiedlungsart}} = 142 (100,0 \%)$

Abb. 12 Besiedlung mit PSA

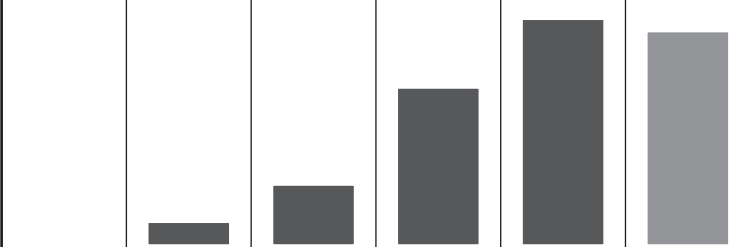
Der obere segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit bzw. ohne PSA-Besiedlung dar. Der untere segmentierte Balken zeigt die Patienten mit chronischem bzw. intermittierendem Keimnachweis.

n = Anzahl der Patienten; PSA = *Pseudomonas aeruginosa*

Eine Chronifizierung von PSA zeigte sich bei Erwachsenen wesentlich häufiger als bei Kindern. Während nur 13,6 % der <18-Jährigen (n = 9) chronisch kolonisiert waren, wurde bei 71,7 % der ≥18-Jährigen (n = 76) der Keim dauerhaft nachgewiesen. Es lässt sich mit Cramers V = 0,622 (hochsignifikant mit $p < 0,001$) ein mittelstarker Zusammenhang angeben. Mit fortschreitendem Lebensalter nahm der Anteil der chronisch besiedelten Patienten immer mehr zu (s. Tab. 8). Einzige Ausnahme stellte die Altersklasse der ≥45-Jährigen dar, bei welcher der Anteil chronisch kolonisierter Patienten gegenüber der Altersklasse der 30- bis 44-Jährigen leicht zurückging. Cramers V zeigt mit 0,495 einen mittleren Zusammenhang an (hochsignifikant mit $p < 0,001$).

Tab. 8 Besiedlung mit PSA nach Alter

n = Anzahl der Patienten; PSA = Pseudomonas aeruginosa

BESIEDLUNG MIT PSA		ALTER [JAHRE]						GESAMT
		KINDER			ERWACHSENE			
		≤ 5	6-11	12-17	18-29	30-44	≥ 45	
chronisch								
	n	0	2	7	35	32	9	85
	%	0,0	9,1	23,3	60,3	86,5	81,8	49,4
intermittierend	n	5	11	14	22	4	1	57
	%	35,7	50,0	46,7	37,9	10,8	9,1	33,1
keine	n	9	9	9	1	1	1	30
	%	64,3	40,9	30,0	1,7	2,7	9,1	17,4
gesamt	n	14	22	30	58	37	11	172
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
% von 172		8,1	12,8	17,4	33,7	21,5	6,4	100,0

Cramers V=0,495; p<0,001

Es konnte kein Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der chronischen Besiedlung mit PSA festgestellt werden. Bei 44,9 % der männlichen Patienten (n=40) und 54,2 % der weiblichen Patienten (n=45) wurde der Keim dauerhaft nachgewiesen (Cramers V=0,093; p=0,477).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose von PSA betrug 14,4 Jahre (Minimum: 0 Jahre, Maximum: 59 Jahre). 66,2 % der Patienten (n=92) hatten bereits im Kindesalter den ersten positiven Keimbefund. Bei 33,8 % der Patienten (n=47) wurde PSA im Erwachsenenalter erstmals nachgewiesen (s. Abb. 13).

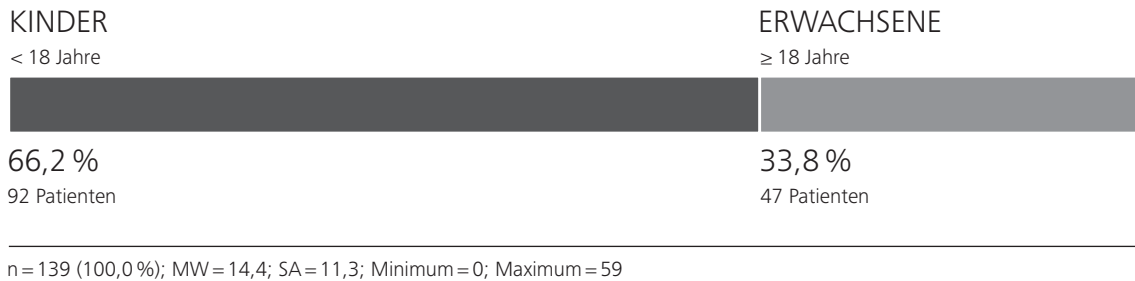


Abb. 13 Alter bei Erstdiagnose von PSA

Der segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit positivem Erstdiagnose von PSA im Kindes- bzw. Erwachsenenalter dar.

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; PSA = Pseudomonas aeruginosa; SA = Standardabweichung

53,7 % der chronisch kolonisierten Patienten (n = 44) waren seit mindestens 10 Jahren PSA positiv (s. Abb. 14). Die durchschnittliche Dauer der Keimbildung mit PSA betrug 11,0 Jahre (Minimum: 0 Jahre, Maximum: 30 Jahre).

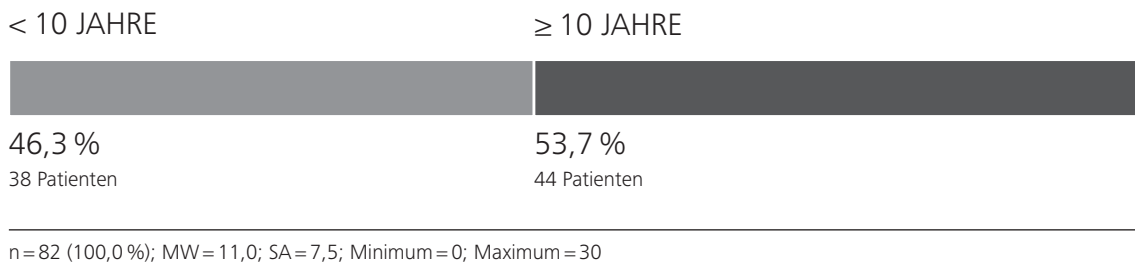


Abb. 14 Dauer der chronischen PSA-Besiedlung

Der segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit seit < 10 Jahren bzw. ≥ 10 Jahren bestehender chronischer PSA-Besiedlung dar.

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; PSA = Pseudomonas aeruginosa; SA = Standardabweichung

3.1.10 Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika

79,7 % der Patienten (n = 161) waren zum Untersuchungszeitpunkt bereits mit Aminoglykosid-Antibiotika therapiert worden, von denen 90,7 % (n = 146) schon mindestens eine i. v. Aminoglykosid-Behandlung erhalten hatten (s. Abb. 15).

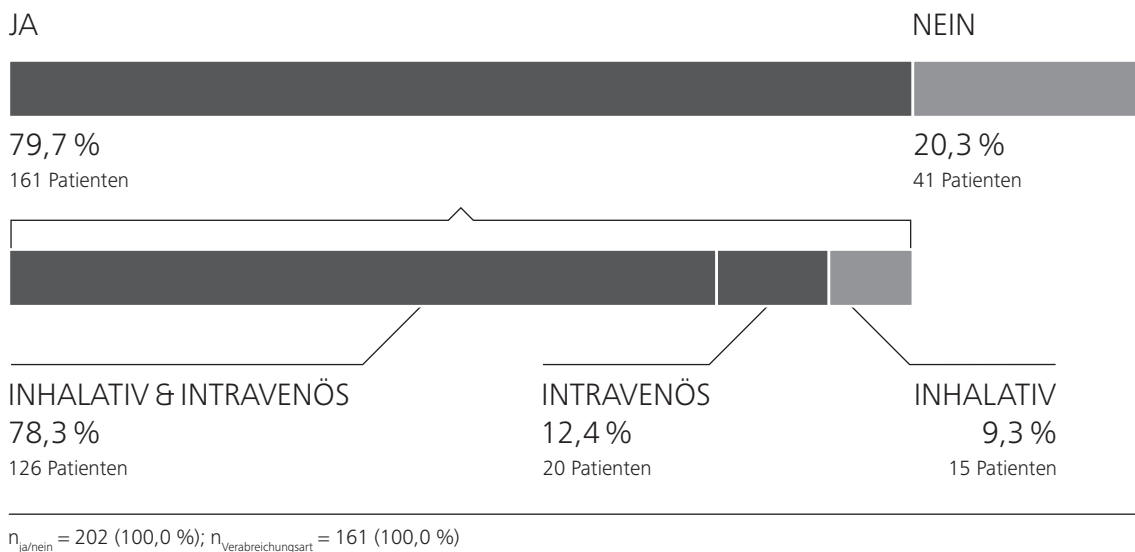


Abb. 15 Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika





Der obere segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit bzw. ohne Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie dar. Der untere segmentierte Balken zeigt die Patienten mit erfolgter Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie nach Verabreichungsart.

n = Anzahl der Patienten

Der Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen zeigte, dass deutlich mehr Erwachsenen zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika verabreicht worden war, und zwar 87,9 % (n = 102) gegenüber 51,2 % der Kinder (n = 44) (s. Tab. 9). Es lässt sich mit Cramers $V = 0,406$ (hochsignifikant mit $p < 0,001$) ein schwacher bis mittlerer Zusammenhang angeben.

Tab. 9 i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika nach Alter

i. v. = intravenös; n = Anzahl der Patienten





I. V.-THERAPIE MIT AMINOGLYKOSIDEN	KINDER		ERWACHSENE		GESAMT			
	n	%	n	%	n	%		
ja		44	51,2		102	87,9	146	72,3
nein		42	48,8		14	12,1	56	27,7
gesamt		86	100,0		116	100,0	202	100,0
% von 202			42,6			57,4		100,0

Cramers V = 0,406; p < 0,001

Beide Geschlechter waren etwa gleich häufig i. v. mit Aminoglykosid-Antibiotika therapiert worden – 69,5 % der Männer (n = 73) vs. 75,3 % der Frauen (n = 73) (Cramers V = 0,064; p = 0,363).

Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (FEV₁-Werte ≤ 80 % des Normalwertes) hatten bereits wesentlich häufiger i. v.-Therapien mit Aminoglykosid-Antibiotika erhalten als Patienten mit normaler Lungenfunktion (FEV₁-Werte > 80 % des Normalwertes) (s. Tab. 10).

Tab. 10 i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika nach Lungenfunktion (FEV₁)FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität); i. v. = intravenös; n = Anzahl der Patienten

I. V.-THERAPIE MIT AMINOGLYKOSIDEN	LUNGENFUNKTION				GESAMT			
	FEV ₁ ≤ 80 %		FEV ₁ > 80 %		n	%		
	n	%	n	%				
ja		93	89,4		50	53,2	143	72,2
nein		11	10,6		44	46,8	55	27,8
gesamt		104	100,0		94	100,0	198	100,0
% von 198			52,5			47,5		100,0





Cramers V = 0,404; p < 0,001

Während 89,4 % der Patienten mit FEV₁-Werten \leq 80 % des Normalwertes (n=93) bereits Aminoglykoside in i. v. Form verabreicht worden waren, war dies nur für 53,2 % der Patienten mit FEV₁-Werten $>$ 80 % (n=50) der Fall. Cramers V zeigt mit 0,404 einen schwachen bis mittleren Zusammenhang an (hochsignifikant mit $p < 0,001$).

Patienten mit PSA-Besiedlung waren bereits deutlich häufiger i. v. mit Aminoglykosiden behandelt worden als Patienten ohne vorangegangenen Keimnachweis. Während 90,1 % der mit PSA kolonisierten Patienten (n=128) bereits i. v.-Therapien mit Aminoglykosid-Antibiotika erhalten hatten, war dies nur für 13,3 % der Patienten ohne vorherige PSA-Besiedlung (n=4) der Fall (s. Tab. 11). Es lässt sich mit Cramers V=0,690 (hochsignifikant mit $p < 0,001$) ein mittelstarker, fast schon starker Zusammenhang angeben. Bei den i. v. Aminoglykosid-Gaben der vier Patienten ohne vorangegangenen Keimnachweis handelte es sich um einmalige perioperative Antibiotikaphylaxen im Rahmen von Mekoniumileus-OP unmittelbar nach der Geburt.

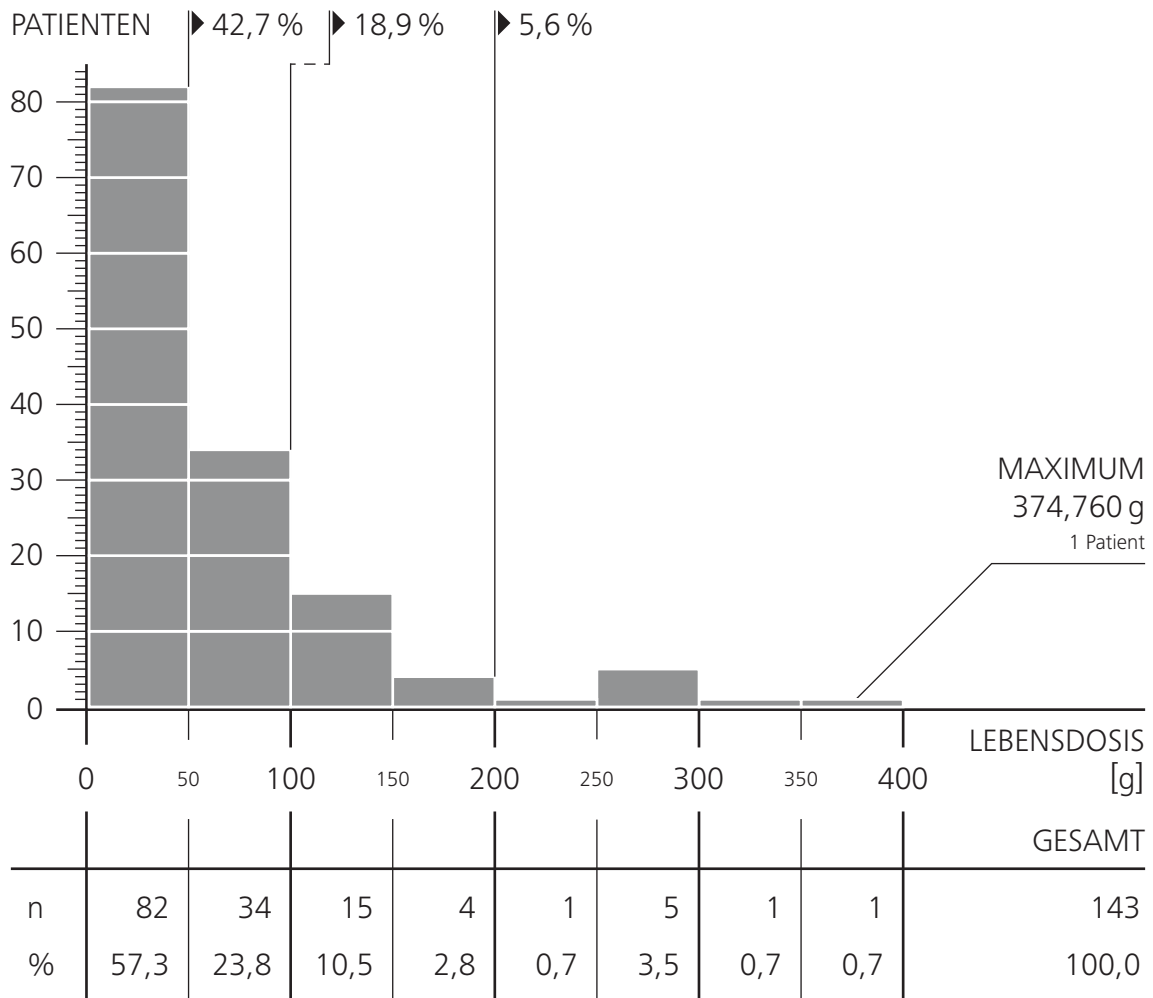
Tab. 11 i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika nach Besiedlung mit PSA

i. v. = intravenös; n = Anzahl der Patienten; PSA = Pseudomonas aeruginosa

I. V.-THERAPIE MIT AMINOGLYKOSIDEN	BESIEDLUNG MIT PSA				GESAMT			
	JA	n	%	NEIN	n	%	n	%
ja		128	90,1		4	13,3	132	76,7
nein		14	9,9		26	86,7	40	23,3
gesamt		142	100,0		30	100,0	172	100,0
% von 172			82,6			17,4		100,0

Cramers V = 0,690; $p < 0,001$

Von den 143 Patienten, die bereits mindestens eine i. v.-Therapie erhalten hatten und von denen Daten zur Lebensdosis vorlagen, verfügten 42,7 % (n=61) zum Untersuchungszeitpunkt bereits über eine Lebensdosis von \geq 50 g, 18,9 % (n=27) über eine Lebensdosis \geq 100 g und 5,6 % (n=8) sogar über eine Lebensdosis \geq 200 g (s. Abb. 16). Die durchschnittliche Lebensdosis betrug 59,9 g (Minimum: 0,192 g, Maximum: 372,760 g).



MW = 59,9; SA = 71,3; Minimum = 0,192; Maximum = 374,760

Abb. 16 Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika

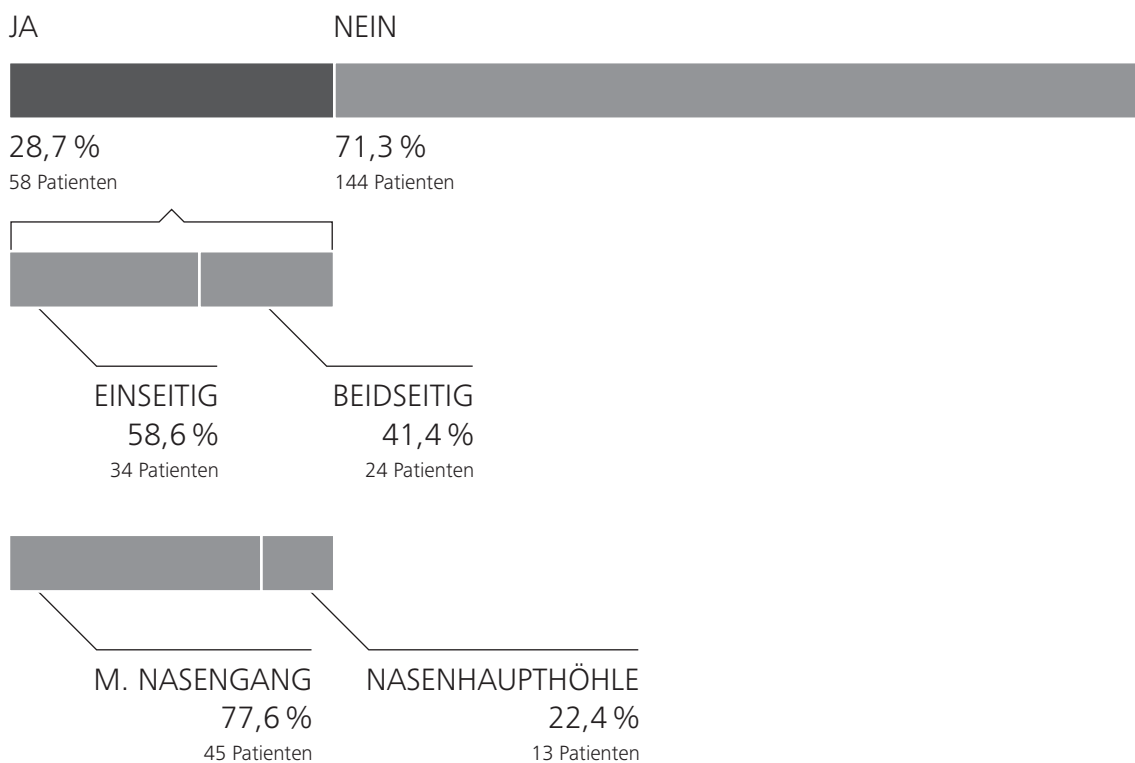
Die rechts der vertikalen Linien angegebenen Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten mit einer Lebensdosis ≥ 50 g, ≥ 100 g und ≥ 200 g dar.

i. v. = intravenös; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; SA = Standardabweichung

3.2 Hals-Nasen-Ohren-Untersuchungsdaten

3.2.1 Polyposis nasi

Die endoskopische Untersuchung der Nase zeigte bei 58 Patienten (28,7 %) eine Polyposis nasi, die in 58,6 % der Fälle (n=34) einseitig und in 41,4 % der Fälle (n=24) beidseitig ausgeprägt war. Bei 77,6 % der Betroffenen (n=45) waren die Polypen auf den mittleren Nasengang begrenzt, während sich 22,4 % der Patienten (n=13) mit einer kompletten Verlegung der Nasenhaupthöhle präsentierten (s. Abb. 17).



$n_{\text{ja/nein}} = 202 (100,0 \%)$; $n_{\text{Polyposis nasi}} = 58 (100,0 \%)$

Abb. 17 Polyposis nasi

Der obere segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit bzw. ohne Polyposis nasi dar. Die beiden unteren Balken zeigen deren Ausdehnung (einseitig bzw. beidseitig; auf den mittleren Nasengang begrenzt bzw. die komplette Nasenhaupthöhle ausfüllend).

m. = mittlerer, n = Anzahl der Patienten

Die oben genannten 58 Patienten mit Polyposis nasi klammern Fälle aus, in denen zwar zum Untersuchungszeitpunkt keine Polyposis nasi nachweisbar war, deren Anamnese jedoch einen positiven Polypenbefund aufwies. Schließt man diese Fälle mit ein, erhöht sich die Anzahl der Betroffenen auf 103 (51,0 %) [86].

Die weiteren im Rahmen der Nasenendoskopie erhobenen Befunde sind in Tab. 12 dargestellt.

Tab. 12 Polyposis nasi und weitere nasenendoskopische Befunde

n = Anzahl der Patienten

WEITERE ENDOSKOPISCHE BEFUNDE		POLYPOSIS NASI				GESAMT	
		JA		NEIN			
		n	%	n	%	n	%
Schleimhautschwellung	leicht/mittelgradig	34	58,6	66	45,8	100	49,5
	polypös	15	25,9	32	22,2	47	23,3
	keine	9	15,5	46	31,9	55	27,2
Sekretion	glasig	23	39,7	40	27,8	63	31,2
	zäh/schleimig-eitrig	23	39,7	53	36,8	76	37,6
	keine	12	20,7	51	35,4	63	31,2
Septumdeviation	ja	28	48,3	46	31,9	74	36,6
	nein	30	51,7	98	68,1	128	63,4
Nasenschleimhyperplasie	ja	5	8,6	26	18,1	31	15,3
	nein	53	91,4	118	81,9	171	84,7
gesamt		58	100,0	144	100,0	202	100,0
% von 202			28,7		71,3		100,0

Schleimhautschwellung: Cramers V = 0,168; p = 0,058

Sekretion: Cramers V = 0,155; p = 0,089

Septumdeviation: Cramers V = 0,153; p = 0,029







Nasenschleimhyperplasie: Cramers V = 0,118; p = 0,092

Es zeigte sich ein geringfügig häufigeres Auftreten von Schleimhautschwellung (Cramers $V=0,167$; $p=0,018$), nasaler Sekretbildung (Cramers $V=0,144$; $p=0,041$) sowie Septumdeviation (Cramers $V=0,153$; $p=0,029$) bei Patienten mit Polyposis nasi im Vergleich zu Patienten ohne Nasenpolypen. Die Zusammenhänge sind sehr schwach, aber signifikant.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer einseitigen Polyposis nasi und einer Septumdeviation lag in der Mehrzahl der Fälle eine Abweichung der Nasenscheidewand zur entgegengesetzten Seite vor (s. Tab. 13). Cramers V zeigt mit $0,529$ einen mittelstarken Zusammenhang an. Allerdings kann dieser aufgrund der zu geringen Fallzahlen statistisch nicht abgesichert werden. (Grundlage der Signifikanzschätzung für Cramers V ist die χ^2 -Statistik, welche Erwartungswerte > 5 in mindestens 80 % der Zellen erfordert, was in Tab. 13 nicht der Fall ist.)

Tab. 13 Polyposis nasi und Septumdeviation

n = Anzahl der Patienten

POLYPOSIS NASI	SEPTUMDEVIATION		GESAMT
	NACH LINKS	NACH RECHTS	
einseitig links	 3	 10	13
%	21,4	71,4	46,4
einseitig rechts	 6	 1	7
%	42,9	7,1	25,0
beidseitig	 5	 3	8
%	35,7	21,4	28,6
gesamt	n 14	14	28
%	100,0	100,0	100,0
% von 28	50,0	50,0	100,0

Cramers $V=0,529$; p wird aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht ermittelt

Bei 62,1 % der Erwachsenen (n=72) wurde bereits eine Polyposis nasi diagnostiziert, während Nasenpolypen bei Kindern seltener nachgewiesen wurden (36,0 %; n=31). Es lässt sich mit Cramers V=0,257 (hochsignifikant mit $p < 0,001$) ein schwacher Zusammenhang angeben. Mit zunehmendem Lebensalter wiesen immer mehr Patienten die Diagnose einer Polyposis nasi auf (s. Tab. 14). Einzige Ausnahme stellte die Altersklasse der ≥ 45 -Jährigen dar, bei welcher der Anteil der Patienten mit Polyposis nasi gegenüber den Altersklassen der 18- bis 29- und 30- bis 44-Jährigen leicht zurückging. Spearmans Rho zeigt mit 0,255 einen schwachen, aber hochsignifikanten Zusammenhang an ($p < 0,001$).

Die jüngsten Patienten mit diagnostizierter Polyposis nasi waren 5 Jahre alt.

Tab. 14 Polyposis nasi nach Alter [86]

n = Anzahl der Patienten

POLYPOSIS NASI		ALTER [JAHRE]						GESAMT
		KINDER			ERWACHSENE			
		≤ 5	6-11	12-17	18-29	30-44	≥ 45	
nein	n	13	21	21	26	13	5	99
	%	72,2	63,6	60,0	40,6	32,5	41,7	49,0
ja	n	5	12	14	38	27	7	103
	%	27,8	36,4	40,0	59,4	67,5	58,3	51,0
gesamt	n	18	33	35	64	40	12	202
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
% von 202		8,9	16,3	17,3	31,7	19,8	5,9	100,0

Spearmans Rho = 0,255; $p < 0,001$

Männliche Mukoviszidosepatienten erkrankten im Laufe ihres Lebens geringfügig häufiger an einer Polyposis nasi als weibliche – 56,2 % der Männer (n=59) vs. 45,4 % der Frauen (n=44). Der Zusammenhang ist aber sehr schwach und lässt sich statistisch nicht absichern (Cramers V=0,108; p=0,124).

Bei der endoskopischen Untersuchung der Nase wurden bei 38,1 % der Untergewichtigen (n = 16) Nasenpolypen nachgewiesen, wohingegen Normal- und Übergewichtige etwas seltener eine Polyposis nasi zeigten (27,0 % der Normalgewichtigen; n=41 bzw. 12,5 % der Übergewichtigen; n = 1). Der Zusammenhang ist allerdings sehr schwach und auf Basis der vorliegenden Fallzahlen nicht signifikant (Spearman's Rho=-0,121; p=0,085).

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der Mukoviszidose von Patienten mit und ohne Polyposis nasi stimmte in etwa überein und betrug 3,7 Jahre für Patienten mit bzw. 3,3 Jahre für Patienten ohne bereits diagnostizierte Nasenpolypen. Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant (zweiseitiger t-Test; p = 0,740).

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bzgl. des Auftretens nasaler Polypen konnte nicht nachgewiesen werden. Bei 51,5 % der Δ F508-homozygoten Patienten (n=52) wurden im Laufe ihres Lebens Nasenpolypen nachgewiesen, während dies für 49,3 % der Δ F508-heterozygoten Patienten (n = 36) und 51,9 % der Patienten mit anderen Genotypen (n = 14) der Fall war (Cramers V=0,022; p=0,954).

Patienten mit normaler und eingeschränkter Lungenfunktion ($FEV_1 >$ bzw. ≤ 80 % des Normalwertes) unterschieden sich nicht hinsichtlich des Vorhandenseins einer Polyposis nasi. Während 29,8 % der Patienten mit FEV_1 -Werten > 80 % des Normalwertes (n=28) Nasenpolypen hatten, traf dies für 28,8 % der Patienten mit FEV_1 -Werten ≤ 80 % des Normalwertes (n = 30) zu (Cramers V=0,010; p=0,884).

Der durchschnittliche FEV_1 -Wert von Patienten mit Polyposis nasi entsprach mit 76,8 % des Normalwertes in etwa dem von Patienten ohne Polyposis nasi – 74,9 % des Normalwertes. Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant (zweiseitiger t-Test; p=0,673).

Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten nasaler Polypen und dem Vorliegen gastrointestinaler bzw. pulmonaler Symptome dargestellt werden. Unter Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden wurde mit einem Anteil von 32,7 % der Patienten ($n=18$) ähnlich häufig eine Polyposis nasi nachgewiesen wie unter Patienten ohne gastrointestinale Symptomatik (25,9 %; $n=35$) (Cramers $V=0,069$; $p=0,343$). Die Polypenrate unter Patienten mit pulmonalen Krankheitserscheinungen entsprach mit 25,3 % ($n=21$) in etwa der von Patienten ohne derartige Beschwerden (29,9 %; $n=32$) (Cramers $V=0,051$; $p=0,483$).

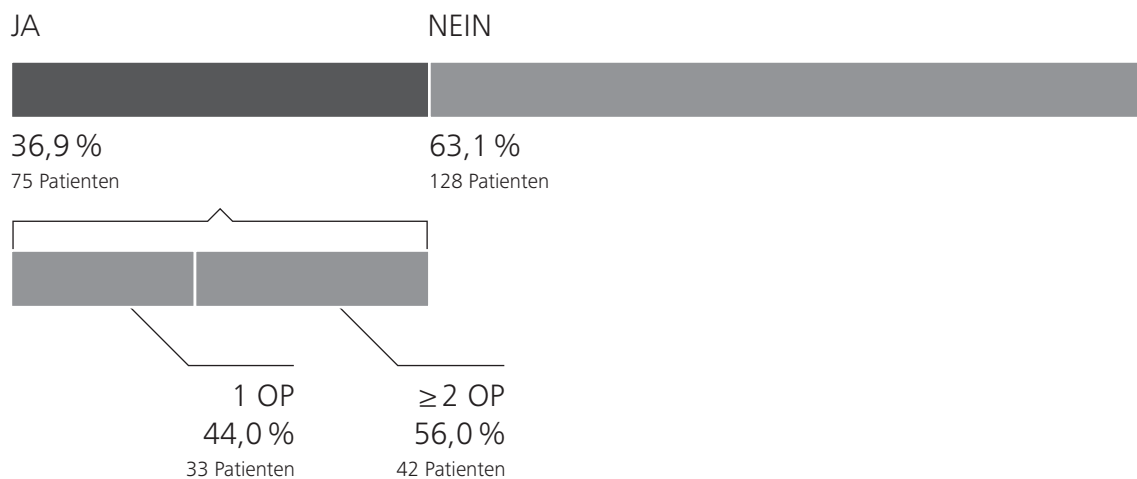
Patienten mit chronischer PSA-Besiedlung wiesen geringfügig häufiger eine Polyposis nasi auf als Patienten, bei denen PSA nur intermittierend oder noch gar nicht nachgewiesen wurde. Während 58,3 % der chronisch kolonisierten Patienten ($n=49$) im Laufe ihres Lebens endoskopisch Nasenpolypen zeigten, war dies für 52,6 % der Patienten mit intermittierendem Keimnachweis ($n=30$) und 40,0 % der Patienten ohne vorangegangene PSA-Besiedlung ($n=12$) der Fall. Der Zusammenhang ist allerdings sehr schwach und nicht signifikant (Cramers $V=0,132$; $p=0,224$). Dabei traten bei Patienten mit seit ≥ 10 Jahren bestehender Chronifizierung mit 65,1 % ($n=28$) geringfügig häufiger nasale Polypen auf als bei Patienten, die erst über einen kürzeren Zeitraum chronisch mit PSA kolonisiert waren – 55,3 % ($n=21$). Der Zusammenhang ist aber sehr schwach und lässt sich statistisch nicht absichern (Cramers $V=0,101$; $p=0,365$).

3.2.2 Operationen an Nase und Nasennebenhöhlen

Bei 75 der an der Studie teilnehmenden Patienten (36,9 %) war mindestens ein operativer Eingriff an Nase bzw. NNH – Polypektomie und/oder NNH-OP – durchgeführt worden, von denen 56,0 % ($n=42$) zum Untersuchungszeitpunkt bereits mehrfach an Nase bzw. NNH operiert worden waren (Maximum: 18 OP). Im Mittel waren pro Patient 2,4 Nasen-/NNH-OP erfolgt (s. Abb. 18).

Das durchschnittliche Alter bei Erst-OP an Nase bzw. NNH lag bei 13,0 Jahren (Minimum: 0 Jahre, Maximum: 40 Jahre). In 76,8 % der Fälle ($n=43$) wurde die erste Nasen-/NNH-OP bereits im Kindesalter vorgenommen (s. Abb. 19). Dabei waren Patienten mit ≥ 2 Nasen-/NNH-OP im Mittel zum Zeitpunkt ihres ersten operativen Eingriffs etwas

jünger (11,6 Jahre) als Patienten, die erst einmal an Nase bzw. NNH operiert worden waren (14,3 Jahre). Aufgrund der zu geringen Fallzahlen lässt sich der Unterschied nicht statistisch absichern (zweiseitiger t-Test; $p=0,210$).



$n_{\text{ja/nein}} = 203$ (100,0 %); $n_{\text{Anzahl der OP}} = 75$ (100,0 %); MW = 2,4; SA = 2,6; Minimum = 1; Maximum = 18

Abb. 18 OP an Nase und NNH

Der obere segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit bzw. ohne Nasen-/NNH-OP dar. Der untere segmentierte Balken zeigt die Patienten mit 1 bzw. ≥ 2 OP an Nase/NNH.

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; SA = Standardabweichung



$n = 56$ (100,0 %); MW = 13,0; SA = 8,2; Minimum = 0; Maximum = 40

Abb. 19 Alter bei erster Nasen-/NNH-OP

Der segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit erster Nasen-/NNH-OP im Kindes- bzw. Erwachsenenalter dar.

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; SA = Standardabweichung

Während 47,9 % der Erwachsenen (n=56) bereits an Nase bzw. NNH operiert worden waren, war dies nur für 22,1 % der Kinder (n=19) der Fall. Es lässt sich mit Cramers $V=0,264$ (hochsignifikant mit $p<0,001$) ein schwacher Zusammenhang angeben. Mit zunehmendem Lebensalter wurde der Anteil der Patienten mit Zustand nach (Z. n.) Nasen-/NNH-OP immer größer (s. Tab. 15). Bei den ≥ 30 -Jährigen war schon bei mehr als der Hälfte der Patienten mindestens ein operativer Eingriff an Nase bzw. NNH erfolgt. Spearmans Rho zeigt mit 0,333 einen schwachen, hochsignifikanten Zusammenhang an ($p<0,001$).

Tab. 15 OP an Nase und NNH nach Alter

n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en

OP AN NASE UND NNH		ALTER [JAHRE]						GESAMT
		KINDER			ERWACHSENE			
		≤ 5	6-11	12-17	18-29	30-44	≥ 45	
nein	n	16	27	24	40	18	3	128
	%	88,9	81,8	68,6	61,5	45,0	25,0	63,1
ja	n	2	6	11	25	22	9	75
	%	11,1	18,2	31,4	38,5	55,0	75,0	36,9
gesamt	n	18	33	35	65	40	12	203
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
% von 203		8,9	16,3	17,2	32,0	19,7	5,9	100,0

Spearmans Rho = 0,333; $p<0,001$





Männliche Patienten waren etwas häufiger an Nase bzw. NNH operiert worden als weibliche – 42,9 % der Männer (n=45) vs. 30,6 % der Frauen (n=30). Allerdings ist der Zusammenhang sehr schwach und nicht signifikant (Cramers $V=0,127$; $p=0,071$).

Patienten unterschiedlicher Genotypen wichen hinsichtlich der erfolgten Nasen-/NNH-OP kaum voneinander ab. Während 38,6 % der Δ F508-homozygoten Patienten (n=39) bereits an Nase bzw. NNH operiert worden waren, war dies für 33,8 % der Δ F508-heterozygoten Patienten (n=25) und 37,0 % der Patienten mit anderen Genotypen (n=10) der Fall (Cramers V=0,046; p=0,806). Die drei am häufigsten operierten Patienten (7, 13 und 18 OP) waren alle Δ F508 homozygot.

An Patienten mit chronischer PSA-Besiedlung waren geringfügig häufiger operative Eingriffe an Nase bzw. NNH vorgenommen worden als an Patienten mit intermittierendem und ohne vorangegangenen Keimnachweis. 42,4 % der chronisch kolonisierten Patienten (n=36) waren bereits an Nase bzw. NNH operiert worden, während dies für 36,8 % der Patienten mit intermittierendem (n=21) und 23,3 % der Patienten ohne PSA-Nachweis (n=7) zutraf. Der Zusammenhang ist aber sehr schwach und nicht signifikant (Cramers V=0,141; p=0,179). Unter den Patienten mit seit ≥ 10 Jahren bestehender Dauerbesiedlung war bereits ein größerer Teil (54,5 %; n=24) an Nase bzw. NNH operiert worden als unter den Patienten, die erst über einen kürzeren Zeitraum chronisch kolonisiert waren (31,6 %; n=12) (s. Tab. 16). Cramers V zeigt mit 0,231 einen schwachen und signifikanten Zusammenhang an (p=0,037).

Tab. 16 OP an Nase und NNH nach Dauer der chronischen PSA-Besiedlung

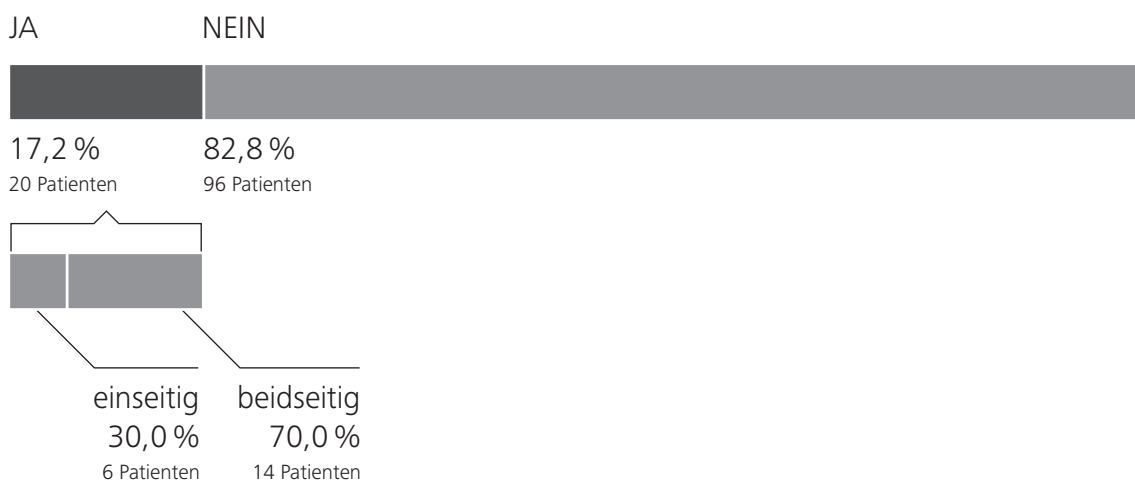
n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PSA = Pseudomonas aeruginosa

OP AN NASE UND NNH	DAUER DER PSA-BESIEDLUNG [JAHRE]				GESAMT	
	< 10		≥ 10		n	%
ja		12 31,6		24 54,5	36	43,9
nein		26 68,4		20 45,5	46	56,1
gesamt		38 100,0		44 100,0	82	100,0
% von 82		46,3		53,7		100,0

Cramers V=0,231; p=0,037

3.2.3 Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich

Die audiologische Untersuchung zeigte bei 20 Patienten (17,2 %) eine IOS. Dabei handelte es sich um umschriebene Hörminderungen im Hochtonbereich (Frequenzen > 2 kHz) mit Hörverlusten von bis zu 80 dB. In 30,0 % der Fälle (n=6) waren diese einseitig, in 70,0 % der Fälle (n = 14) beidseitig ausgeprägt (s. Abb. 20).



$n_{\text{ja/nein}} = 116$ (100,0 %); $n_{\text{ios}} = 20$ (100,0 %)

Abb. 20 IOS im Hochtonbereich

Der obere segmentierte Balken stellt anteilig die Patienten mit bzw. ohne IOS im Hochtonbereich dar. Der untere segmentierte Balken zeigt die Patienten mit einseitiger bzw. beidseitiger Ausprägung.

IOS = Innenohrschwerhörigkeit; n = Anzahl der Patienten

Während bei nur 5,6 % der Kinder (n=4) eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit diagnostiziert wurde, war dies für 35,6 % der Erwachsenen (n = 16) der Fall. Es lässt sich mit Cramers V = 0,386 (hochsignifikant mit $p < 0,001$) ein schwacher, aber deutlicher Zusammenhang angeben. Mit zunehmendem Lebensalter präsentierten sich immer mehr Patienten mit einer IOS im Hochtonbereich (s. Tab. 17). Spearmans Rho zeigt einen fast mittleren hochsignifikanten Zusammenhang an (Spearmans Rho = 0,442; $p < 0,001$). Einzige Ausnahme stellte die Altersklasse der ≥ 45 -Jährigen dar, in der kein Patient eine Innenohrschädigung aufwies.

Tab. 17 IOS im Hochtonbereich nach Alter

IOS = Innenohrschwerhörigkeit; n = Anzahl der Patienten

IOS	ALTER [JAHRE]						GESAMT	
	KINDER			ERWACHSENE				
		≤5	6-11	12-17	18-29	30-44	≥45	
nein	n	19	28	20	20	7	2	96
	%	100,0	100,0	83,3	76,9	41,2	100,0	82,8
ja	n	0	0	4	6	10	0	20
	%	0,0	0,0	16,7	23,1	58,8	0,0	17,2
gesamt	n	19	28	24	26	17	2	116
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
% von 116		16,4	24,1	20,7	22,4	14,7	1,7	100,0

Spearman's Rho = 0,442; p < 0,001

Männliche und weibliche Patienten hatten ungefähr gleich häufig eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit – 15,3 % der Männer (n=9) im Vergleich zu 19,3 % der Frauen (n = 11) (Cramers V = 0,054; p = 0,564).

Ebenso konnte keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bzgl. des Vorhandenseins einer IOS im Hochtonbereich nachgewiesen werden. Während 19,4 % der $\Delta F508$ -homozygoten Patienten (n = 12) eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit zeigten, traf dies für 15,4 % der $\Delta F508$ -heterozygoten Patienten (n = 6) und 13,3 % der Patienten mit anderen Genotypen (n = 2) zu (Cramers V = 0,062; p = 0,799).





Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion ($FEV_1 \leq 80$ % des Normalwertes) hatten etwas häufiger eine IOS im Hochtonbereich als Patienten mit normaler Lungenfunktion

($FEV_1 > 80\%$ des Normalwertes). 27,8 % der Patienten mit FEV_1 -Werten $\leq 80\%$ des Normalwertes ($n = 15$) wiesen eine Innenohrschädigung auf, wohingegen dies nur für 8,2 % der Patienten mit FEV_1 -Werten $> 80\%$ des Normalwertes ($n = 5$) der Fall war (s. Tab. 18). Es lässt sich mit Cramers $V = 0,258$ (signifikant mit $p = 0,006$) ein schwacher Zusammenhang angeben.

Der durchschnittliche FEV_1 -Wert von Patienten mit Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit lag mit 59,8 % des Normalwertes deutlich unter dem von Patienten ohne IOS im Hochtonbereich – 82,0 % des Normalwertes. Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich signifikant (zweiseitiger t-Test; $p = 0,002$).

Tab. 18 IOS im Hochtonbereich nach Lungenfunktion (FEV_1)

FEV_1 = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität); IOS = Innenohrschwerhörigkeit; n = Anzahl der Patienten




IOS	LUNGENFUNKTION						GESAMT	
	$FEV_1 \leq 80\%$		$FEV_1 > 80\%$				n	%
		n	%		n	%		
ja		15	27,8		5	8,2	20	17,4
nein		39	72,2		56	91,8	95	82,6
gesamt		54	100,0		61	100,0	115	100,0
% von 115			47,0			53,0		100,0

Cramers $V = 0,258$; $p = 0,006$

Bei Patienten mit PSA-Besiedlung wurde etwas häufiger eine IOS im Hochtonbereich festgestellt als bei Patienten ohne vorangegangenen Keimnachweis. In der audiologischen Untersuchung zeigte sich bei 23,0 % der Patienten mit PSA-Kolonisation ($n = 20$) eine Innenohrschädigung, während keiner der Patienten ohne vorherige Besiedlung mit PSA eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit hatte (s. Tab. 19). Es lässt sich mit Cramers $V = 0,211$ (signifikant mit $p = 0,033$) ein schwacher Zusammenhang angeben.

Tab. 19 IOS im Hochtonbereich nach Besiedlung mit PSA

IOS = Innenohrschwerhörigkeit; n = Anzahl der Patienten; PSA = Pseudomonas aeruginosa

IOS	BESIEDLUNG MIT PSA						GESAMT	
	JA	n	%	NEIN	n	%	n	%
ja		20	23,0		0	0,0	20	19,4
nein		67	77,0		16	100,0	83	80,6
gesamt		87	100,0		16	100,0	103	100,0
% von 103			84,5			15,5		100,0

Cramers V=0,211; p=0,033





Allen 20 Patienten mit IOS im Hochtonbereich waren zuvor Aminoglykosid-Antibiotika verabreicht worden. Zugleich wurde bei keinem Patienten ohne vorangegangene Aminoglykosid-Therapie eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit nachgewiesen. Cramers V zeigt mit 0,233 einen schwachen Zusammenhang an (signifikant mit $p=0,012$). Es war demnach von einer Aminoglykosid-induzierten Innenohrschädigung auszugehen.

Mit Ausnahme eines Patienten (5,0%), bei dem lediglich eine inhalative Gabe von Aminoglykosid-Antibiotika erfolgt war, hatten alle anderen Patienten mit Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit ($n=19$; 95,0%) bereits mindestens eine i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika erhalten. Es lässt sich mit Cramers V=0,224 (signifikant mit $p=0,016$) ein schwacher Zusammenhang angeben. Die Innenohrschädigung war demzufolge in der Mehrzahl der Fälle mit der i. v. Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika assoziiert.

Zur Beurteilung der innenohrschädigenden Wirkung von i. v. applizierten Aminoglykosid-Antibiotika wurden alle mit derartigen Präparaten behandelten Patienten betrachtet. Von diesen hatten 22,4% ($n=19$) eine IOS im Hochtonbereich. Gleichzeitig zeigten aber 77,6% der Patienten ($n=66$) trotz i. v.-Therapie keine Innenohrschädigung (s. Tab. 20). Eine i. v. Aminoglykosid-Therapie war demnach nur für einen Teil der Patienten mit einer Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit assoziiert.

Tab. 20 IOS im Hochtonbereich nach i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika

IOS = Innenohrschwerhörigkeit; i. v. = intravenös; n = Anzahl der Patienten





IOS	I. V.-THERAPIE MIT AMINOGLYKOSIDEN				GESAMT			
	JA	n	%	NEIN	n	%	n	%
ja		19	22,4		1	3,2	20	17,2
nein		66	77,6		30	96,8	96	82,8
gesamt		85	100,0		31	100,0	116	100,0
% von 116			73,3			26,7		100,0

Cramers V=0,224; p=0,016

Patienten mit einer Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika ≥ 50 g zeigten häufiger eine IOS im Hochtonbereich als Patienten, die im Laufe ihres Lebens erst < 50 g Aminoglykosid-Antibiotika erhalten hatten. Während 47,4 % der Patienten mit einer Lebensdosis ≥ 50 g (n=9) eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit aufwiesen, war dies nur für 14,5 % der Patienten mit einer Lebensdosis < 50 g (n=8) der Fall (s. Tab. 21). Cramers V zeigt mit 0,341 (signifikant mit p=0,003) einen schwachen Zusammenhang an.

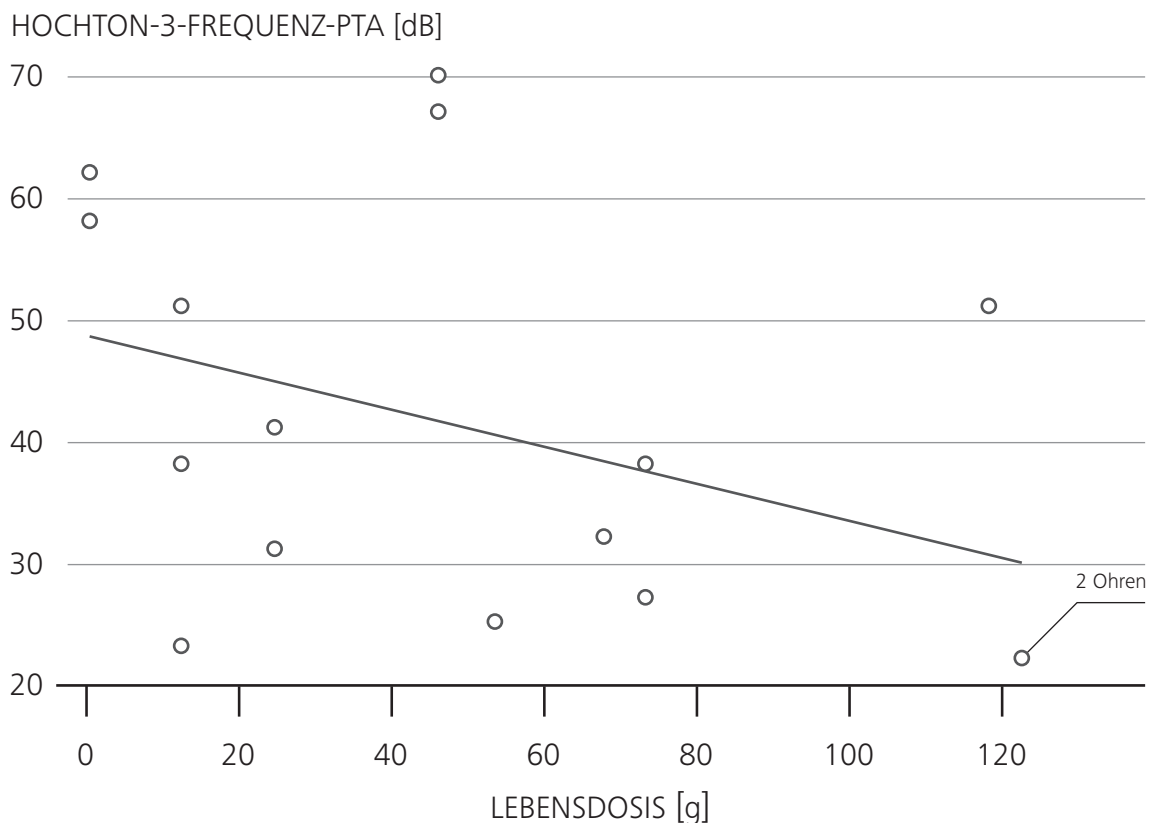
Tab. 21 IOS im Hochtonbereich nach Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika

IOS = Innenohrschwerhörigkeit; i. v. = intravenös; n = Anzahl der Patienten

IOS	LEBENSDOSES [g]				GESAMT			
	< 50	n	%	≥ 50	n	%	n	%
ja		8	14,5		9	47,4	17	23,0
nein		47	85,5		10	52,6	57	77,0
gesamt		55	100,0		19	100,0	74	100,0
% von 74			74,3			25,7		100,0

Cramers V=0,341; p=0,003

Um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Innenohrschädigung und der i. v. verabreichten Lebensdosis an Aminoglykosid-Antibiotika bestand, wurden für alle Patienten mit IOS im Hochtonbereich und erfolgter i. v.-Therapie die Hochton-3-Frequenz-PTA-Werte für jedes Ohr ermittelt (s. 2.4.2). Diese wurden als Maß für den Schweregrad der Innenohrschädigung graphisch gegen die Lebensdosis aufgetragen (s. Abb. 21).



$n_{\text{Ohren}} = 16$ (100,0%)

Abb. 21 Gegenüberstellung von Hörverlust und Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika

Der Hochton-3-Frequenz-PTA-Wert (in dB) ist als Maß für den Schweregrad der Innenohrschädigung auf der y-Achse gegenüber der Lebensdosis (in g) auf der x-Achse aufgetragen. Die Regressionsgerade zeigt einen schwach negativen Zusammenhang an (Pearsons $r = -0,389$). Dieser ist aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,136$).

i. v. = intravenös; n_{Ohren} = Anzahl der Ohren; PTA = pure tone average

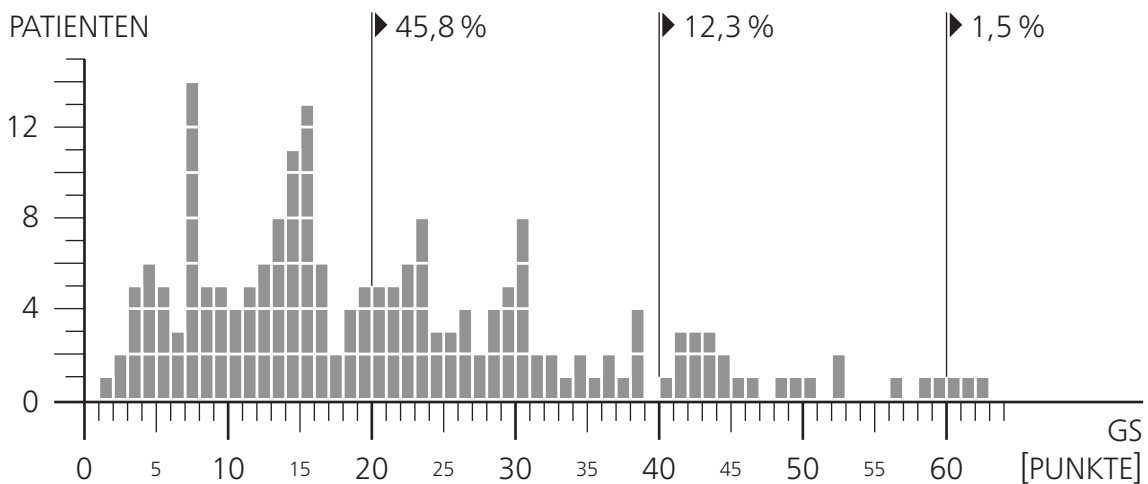
Pearsons r zeigt mit $-0,389$ einen schwachen Zusammenhang an. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann dieser aber nicht statistisch abgesichert werden ($p=0,136$).

Einige Patienten wiesen trotz hoher Aminoglykosid-Lebensdosen nur geringe Hörminderungen im Hochtonbereich auf. Daneben gab es Patienten, deren Hochtonhörvermögen erheblich beeinträchtigt war, obwohl sie nur niedrige Lebensdosen erhalten hatten.

3.3 Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version

3.3.1 Gesamtscore und Subscores

Von allen 203 Patienten lagen Daten zum Fragebogen SNOT-20 GAV vor, aus denen der GS (s. Abb. 22) und die Subscores – PNS, SRS und ALQ – berechnet werden konnten.



$n=203$ (100,0 %); MW=20,9; SA=13,7; Minimum=1; Maximum=62

Abb. 22 GS des SNOT-20 GAV

Die rechts der vertikalen Linien angegebenen Prozentwerte stellen die Anteile der Patienten mit einem GS ≥ 20 , ≥ 40 und ≥ 60 Punkten dar.

GS=Gesamtscore; MW=Mittelwert; n =Anzahl der Patienten; SA=Standardabweichung; SNOT-20 GAV=Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version

Der mittlere Wert des GS betrug 20,9 Punkte (Minimum: 1 Punkt, Maximum: 62 Punkte). 45,8 % der Patienten (n=93) hatten einen GS ≥ 20 Punkte, 12,3 % der Patienten (n=25) einen GS ≥ 40 Punkte und 1,5 % der Patienten (n=3) einen GS ≥ 60 Punkte bei maximal 100 erreichbaren Punkten.

Beim Subscore PNS – der für die Einschätzung von Ausmaß und Ausprägung der Beschwerden einer CRS die größte Bedeutung hat [78] – wurde ein Durchschnittswert von 23,9 Punkten errechnet (Minimum: 0 Punkte, Maximum: 80 Punkte). Damit wies der Subscore PNS den höchsten mittleren Wert aller Scores auf. Eine Übersicht der ermittelten Scores wird in Tab. 22 gegeben.

Tab. 22 GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ

ALQ = allgemeine Lebensqualität; GS = Gesamtscore; MAX = Maximum; MIN = Minimum; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung; SRS = sekundär rhinogene Symptome

SCORE	MW	SA	MIN	MAX	WERTEBEREICH [PUNKTE]					
					≥ 20		≥ 40		≥ 60	
					n	%	n	%	n	%
GS	20,9	13,7	1	62	93	45,8	25	12,3	3	1,5
PNS	23,9	17,8	0	80	118	58,1	40	19,7	11	5,4
SRS	21,3	14,1	0	67	99	48,8	29	14,3	3	1,5
ALQ	18,9	17,0	0	78	79	38,9	28	13,8	4	2,0




















n = 203 (100,0 %)

3.3.2 Einzelfragen

25,6 % der Patienten (n=52) gaben als mindestens „hochgradiges Problem“ an erster Stelle „Husten“ an. An zweiter und dritter Stelle wurden „Riechminderung“ (13,3 % der Patienten; n=27) sowie „verminderte Leistungsfähigkeit“ (10,8 % der Patienten; n=22) genannt (s. Tab. 23). Eine detaillierte Auswertung der Fragen 1 bis 20 findet sich im Anhang.

Tab. 23 Beschwerdeeinstufung als mindestens „hochgradiges Problem“

ALQ = allgemeine Lebensqualität; n = Anzahl der Patienten; NH = Nebenhöhlen; PNS = primär nasale Symptome; SRS = sekundär rhinogene Symptome

BESCHWERDEN	SCORE	PATIENTEN	n %	
			n	%
Husten	SRS		52	25,6
Riechminderung	PNS		27	13,3
verminderte Leistungsfähigkeit	ALQ		22	10,8
Räusperzwang, trockener Hals	SRS		18	8,9
Nasenatmungsbehinderung	PNS		17	8,4
dickes schleimiges Nasensekret	PNS		16	7,9
Frustrationen / Rastlosigkeit / Reizbarkeit	ALQ		16	7,9
nächtliches Aufwachen	ALQ		15	7,4
Tagesmüdigkeit	ALQ		15	7,4
Sekretfluss in den Rachen	SRS		11	5,4
Probleme beim Einschlafen	ALQ		11	5,4
Konzentrationschwäche	ALQ		11	5,4
ständiges Naselaufen	PNS		10	4,9
Traurigkeit	ALQ		10	4,9
Druckgefühl auf den Ohren	SRS		9	4,4
Schwindelgefühl	ALQ		7	3,4
Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht	SRS		6	3,0
Niesreiz	PNS		5	2,5
NH-Beschwerden sind mir peinlich	ALQ		3	1,5
Ohrenschmerz	SRS		0	0,0





n = 203 (100,0 %)

3.3.3 Beschwerdeklassen

Anhand der Höhe des PNS-Scores wurden die Patienten nach Baumann et al. [78] in vier Beschwerdeklassen eingeteilt (s. Tab. 24). 24,7 % der Patienten konnten den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) zugeordnet werden. Weitere 33,5 % der Patienten gehörten der Beschwerdekategorie I (keine bis geringgradige Beschwerden) an.

Tab. 24 Beschwerdeklassen (PNS)

n = Anzahl der Patienten; PNS = primär nasale Symptome

KLASSE	BESCHWERDEN	PUNKTE	PACIENTEN		
				n	%
I	keine bis geringgradige	≤ 12		68	33,5
II	gering- bis mittelgradige	13-32		85	41,9
III	mittel- bis hochgradige	33-52		33	16,3
IV	hoch- bis höchstgradige	≥ 53		17	8,4
gesamt				203	100,0

3.3.4 Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version nach Untersuchungsdaten

Die Beurteilung des SNOT-20 GAV nach Alter zeigte eine überwiegend signifikante Zunahme der mittleren Scorewerte mit steigendem Lebensalter (s. Tab. 25). Eine Ausnahme stellte die Altersklasse der 12- bis 17-Jährigen dar, die in allen Scores geringere Durchschnittswerte als die jüngeren Vergleichsgruppen aufwies. Für den GS und die Subscores SRS und ALQ lassen sich schwache, aber hochsignifikante Zusammenhänge angeben (GS: Spearmans Rho=0,291; $p < 0,001$ – SRS: Spearmans Rho=0,233; $p = 0,001$ – ALQ: Spearmans Rho=0,278; $p < 0,001$). Für den Subscore PNS ergab sich ein sehr schwacher, aber signifikanter Zusammenhang (Spearmans Rho=0,153; $p = 0,029$).

Tab. 25 GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Alter

ALQ = allgemeine Lebensqualität; GS = Gesamtscore; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung; SRS = sekundär rhinogene Symptome

SCORE		ALTER [JAHRE]						GESAMT
		KINDER			ERWACHSENE			
		≤ 5	6-11	12-17	18-29	30-44	≥ 45	
GS	MW	15,8	18,8	15,3	22,7	23,8	30,8	20,9
	SA	13,2	14,3	11,2	12,9	13,7	15,9	13,7
PNS	MW	22,7	24,5	16,8	25,5	25,6	30,0	23,9
	SA	16,7	20,1	17,8	18,4	15,4	14,5	17,8
SRS	MW	16,9	19,4	15,9	24,3	23,4	26,1	21,3
	SA	15,4	13,4	11,7	14,0	14,7	14,1	14,1
ALQ	MW	11,2	15,3	14,1	20,1	23,0	34,3	18,9
	SA	11,5	16,0	11,4	16,8	18,4	23,9	17,0
gesamt	n	18	33	35	65	40	12	203

GS: Spearmans Rho = 0,291; p < 0,001 und Eta = 0,299; p = 0,002

PNS: Spearmans Rho = 0,153; p = 0,029 und Eta = 0,198; p = 0,158

SRS: Spearmans Rho = 0,233; p = 0,001 und Eta = 0,250; p = 0,025









ALQ: Spearmans Rho = 0,278; p < 0,001 und Eta = 0,318; p = 0,001

Um etwaige nicht lineare Zusammenhänge zu erfassen, wurde zusätzlich zu Spearmans Rho Eta ermittelt.

Bei Frauen waren die durchschnittlichen Werte des GS und der Subscores SRS und ALQ etwas höher als bei Männern (s. Tab. 26). Mit Ausnahme des Subscores PNS (Spearmans Rho=0,018; p=0,800) lassen sich für alle Scores, wenn auch durchweg sehr schwache, signifikante Zusammenhänge angeben (GS: Spearmans Rho=0,149; p=0,034 – SRS: Spearmans Rho=0,153; p=0,029 – ALQ: Spearmans Rho=0,156; p=0,026).

Tab. 26 GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Geschlecht

ALQ = allgemeine Lebensqualität; GS = Gesamtscore; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung; SRS = sekundär rhinogene Symptome

SCORE	GESCHLECHT						GESAMT	
	MÄNNLICH			WEIBLICH			MW	SA
		MW	SA		MW	SA	MW	SA
GS		18,5	11,7		23,4	15,3	20,9	13,7
PNS		23,5	17,8		24,2	18,0	23,9	17,8
SRS		18,6	11,2		24,2	16,2	21,3	14,1
ALQ		15,7	14,1		22,4	19,2	18,9	17,0
gesamt	n	105			98		203	

GS: Spearmans Rho = 0,149; p = 0,034 und Eta = 0,176; p = 0,012

PNS: Spearmans Rho = 0,018; p = 0,800 und Eta = 0,019; p = 0,793

SRS: Spearmans Rho = 0,153; p = 0,029 und Eta = 0,197; p = 0,005

ALQ: Spearmans Rho = 0,156; p = 0,026 und Eta = 0,196; p = 0,005









Um etwaige nicht lineare Zusammenhänge zu erfassen, wurde zusätzlich zu Spearmans Rho Eta ermittelt.

Patienten mit Polyposis nasi hatten im Subscore PNS einen leicht höheren Mittelwert als Patienten ohne Nasenpolypen – 29,0 vs. 21,9 Punkte (s. Tab. 27). Der Zusammenhang ist mit Eta=0,179 sehr schwach, aber signifikant (p=0,011). GS sowie SRS und ALQ zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Polyposis nasi (GS: Eta=0,078; p=0,268 – SRS: Eta=0,063; p=0,376 – ALQ: Eta=0,002; p=0,979).

Die Gegenüberstellung von Patienten mit bzw. ohne Nasenpolypen hinsichtlich des Beschwerdeausmaßes primär nasal Symptome (s. Tab. 28) zeigte, dass Patienten mit Polyposis nasi etwas häufiger den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) angehörten (34,5 %; n=20) als Patienten ohne Nasenpolypen (20,8 %; n=30). Es lässt sich mit Cramers V=0,143 (signifikant mit p=0,042) ein sehr schwacher Zusammenhang angeben. In Tab. 28 werden die Beschwerdeklassen I bis IV einzeln dargestellt. 20,7 % der Patienten mit Polyposis nasi (n=12) hatten gar keine oder lediglich geringgradige Beschwerden (Beschwerdeklasse I). Spearmans Rho zeigt mit 0,182 ebenfalls einen sehr schwachen Zusammenhang an (signifikant mit p=0,010).

Tab. 27 GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Polyposis nasi

ALQ = allgemeine Lebensqualität; GS = Gesamtscore; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung; SRS = sekundär rhinogene Symptome

SCORE	POLYPOSIS NASI						GESAMT	
	JA	MW	SA	NEIN	MW	SA	MW	SA
GS		22,6	13,2		20,2	14,0	20,9	13,8
PNS		29,0	18,6		21,9	17,2	23,9	17,8
SRS		22,6	14,5		20,7	14,0	21,3	14,1
ALQ		19,0	16,1		18,9	17,5	19,0	17,0
gesamt	n		58			144		202

GS: Eta = 0,078; p = 0,268

PNS: Eta = 0,179; p = 0,011









SRS: Eta = 0,063; p = 0,376

ALQ: Eta = 0,002; p = 0,979

Tab. 28 Beschwerdeklassen (PNS) nach Polyposis nasi

n = Anzahl der Patienten; PNS = primär nasale Symptome

Beschwerdeklassen (PNS): I = keine bis geringgradige Beschwerden; II = gering- bis mittelgradige Beschwerden; III = mittel- bis hochgradige Beschwerden; IV = hoch- bis höchstgradige Beschwerden









BESCHWERDE- KLASSEN	POLYPOSIS NASI						GESAMT	
	JA	n	%	NEIN	n	%	n	%
I		12	20,7		55	38,2	67	33,2
II		26	44,8		59	41,0	85	42,1
III		14	24,1		19	13,2	33	16,3
IV		6	10,3		11	7,6	17	8,4
gesamt		58	100,0		144	100,0	202	100,0
% von 202			28,7			71,3		100,0

Spearman's Rho = 0,182; p = 0,010

Bei Patienten mit Z. n. Nasen-/NNH-OP ergaben sich im GS und im PNS-Score höhere Durchschnittswerte als bei nicht operierten Patienten – GS: 25,0 vs. 18,4 Punkte und PNS: 32,3 vs. 18,9 Punkte (s. Tab. 29). Für den GS lässt sich ein schwacher, aber hochsignifikanter Zusammenhang ($\text{Eta}=0,231$; $p=0,001$), für den PNS-Score ein schwacher, aber deutlicher, ebenfalls hochsignifikanter Zusammenhang ($\text{Eta}=0,364$; $p<0,001$) angeben. SRS und ALQ unterschieden sich nur unwesentlich zwischen operierten und nicht operierten Patienten (SRS: $\text{Eta}=0,134$; $p=0,057$ – ALQ: $\text{Eta}=0,129$; $p=0,066$).

Tab. 29 GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach OP an Nase und NNH

ALQ = allgemeine Lebensqualität; GS = Gesamtscore; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung; SRS = sekundär rhinogene Symptome

SCORE	OP AN NASE UND NNH						GESAMT	
	JA	MW	SA	NEIN	MW	SA	MW	SA
GS		25,0	14,9		18,4	12,4	20,9	13,7
PNS		32,3	18,4		18,9	15,6	23,9	17,8
SRS		23,8	15,7		19,9	12,9	21,3	14,1
ALQ		21,8	18,3		17,2	16,1	18,9	17,0
gesamt	n	75		128		203		









GS: $\text{Eta} = 0,231$; $p = 0,001$
 PNS: $\text{Eta} = 0,364$; $p < 0,001$
 SRS: $\text{Eta} = 0,134$; $p = 0,057$
 ALQ: $\text{Eta} = 0,129$; $p = 0,066$

Der Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Nasen-/NNH-OP bzgl. der Ausprägung primär nasaler Symptome (s. Tab. 30) erbrachte, dass mehr operierte Patienten den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) zuzuordnen waren (44,0 %; $n = 33$) als nicht operierte Patienten (13,3 %; $n = 17$). Cramers V zeigt mit 0,344 einen schwachen Zusammenhang an (hochsignifikant mit $p < 0,001$). In Tab. 30 werden die Beschwerdeklassen I bis IV einzeln dargestellt. 18,7 % der operierten Patienten ($n = 14$) hatten überhaupt keine oder nur geringgradige Beschwerden (Beschwerdeklasse I). Es lässt sich mit Spearmans $\text{Rho} = 0,338$ (hochsignifikant mit $p < 0,001$) ebenfalls ein schwacher Zusammenhang angeben.

Tab. 30 Beschwerdeklassen (PNS) nach OP an Nase und NNH

n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PNS = primär nasale Symptome

Beschwerdeklassen (PNS): I = keine bis geringgradige Beschwerden; II = gering- bis mittelgradige Beschwerden; III = mittel- bis hochgradige Beschwerden; IV = hoch- bis höchstgradige Beschwerden

BESCHWERDE- KLASSEN	OP AN NASE UND NNH				GESAMT			
	JA	n	%	NEIN	n	%	n	%
I		14	18,7		54	42,2	68	33,5
II		28	37,3		57	44,5	85	41,9
III		22	29,3		11	8,6	33	16,3
IV		11	14,7		6	4,7	17	8,4
gesamt		75	100,0		128	100,0	203	100,0
% von 203			36,9			63,1		100,0

Spearman's Rho = 0,338; p < 0,001

Bei Berücksichtigung der Anzahl der erfolgten operativen Eingriffe fiel auf, dass Patienten, die bereits mindestens dreimal an Nase bzw. NNH operiert worden waren, einen höheren mittleren PNS-Score aufwiesen als seltener operierte Patienten – 40,9 vs. 28,5 Punkte (s. Tab. 31). Es lässt sich ein schwacher, signifikanter Zusammenhang angeben (Eta=0,312; p=0,006). Der GS und die Subscores SRS und ALQ unterschieden sich hingegen kaum zwischen diesen beiden Patientengruppen (GS: Eta=0,148; p=0,205 – SRS: Eta=0,086; p=0,462 – ALQ: Eta=0,045; p=0,704).

Patienten mit ≥ 3 Nasen-/NNH-OP gehörten etwas häufiger zu den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) (65,2 %; n=15) als Patienten, die maximal zweimal an Nase bzw. NNH operiert worden waren (34,6 %; n=18) (s. Tab. 32). Es lässt sich mit Cramers V=0,284 (signifikant mit p=0,014) ein schwacher Zusammenhang angeben. In Tab. 32 werden die Beschwerdeklassen I bis IV einzeln dargestellt. Unter den Patienten mit mindestens drei operativen Eingriffen war keiner beschwerdefrei (Beschwerdeklasse I). Spearman's Rho zeigt mit 0,334 einen schwachen Zusammenhang an (signifikant mit p=0,003).

Tab. 31 GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Anzahl der Nasen-/NNH-OP

ALQ = allgemeine Lebensqualität; GS = Gesamtscore; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung; SRS = sekundär rhinogene Symptome

SCORE	ANZAHL DER OP AN NASE UND NNH						GESAMT	
	1-2	MW	SA	≥ 3	MW	SA	MW	SA
GS		23,6	15,3		28,3	13,6	25,0	14,9
PNS		28,5	18,5		40,9	15,3	32,3	18,4
SRS		22,9	15,2		25,8	16,9	23,8	15,7
ALQ		21,2	19,0		23,0	16,9	21,8	18,3
gesamt	n		52			23		75

GS: Eta = 0,148; p = 0,205
 PNS: Eta = 0,312; p = 0,006
 SRS: Eta = 0,086; p = 0,462
 ALQ: Eta = 0,045; p = 0,704

Tab. 32 Beschwerdeklassen (PNS) nach Anzahl der Nasen-/NNH-OP

n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PNS = primär nasale Symptome

Beschwerdeklassen (PNS): I = keine bis geringgradige Beschwerden; II = gering- bis mittelgradige Beschwerden; III = mittel- bis hochgradige Beschwerden; IV = hoch- bis höchstgradige Beschwerden










BESCHWERDE- KLASSEN	ANZAHL DER OP AN NASE UND NNH						GESAMT	
	1-2	n	%	≥ 3	n	%	n	%
I		14	26,9		0	0,0	14	18,7
II		20	38,5		8	34,8	28	37,3
III		12	23,1		10	43,5	22	29,3
IV		6	11,5		5	21,7	11	14,7
gesamt		52	100,0		23	100,0	75	100,0
% von 75			69,3			30,7		100,0

Spearman's Rho = 0,334; p = 0,003

Der Subscore PNS wird als Abbildung des subjektiven Leidensdrucks durch die rhinosinuitischen Beschwerden betrachtet. Um die Korrelation des individuellen PNS-Scores bei operierten im Vergleich zu nicht operierten Patienten mit dem objektiven endoskopischen Befund einer Polyposis nasi zu prüfen, wurden die beiden Patientengruppen hinsichtlich des endoskopischen Nachweises von Nasenpolypen getrennt betrachtet (s. Tab. 33).

Tab. 33 PNS-Score nach Nasen-/NNH-OP und Polyposis nasi

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung

OP AN NASE UND NNH	POLYPOSIS NASI	PNS-SCORE		GESAMT n	
		MW	SA		
ja	ja		35,3	19,7	33
	nein		30,0	17,1	42
	gesamt		32,3	18,4	75
nein	ja		20,6	13,4	25
	nein		18,6	16,1	102
	gesamt		19,0	15,6	127
gesamt	ja		29,0	18,6	58
	nein		21,9	17,2	144
	gesamt		23,9	17,8	202

Gesamtmodell: Eta = 0,374; p < 0,001
 OP an Nase und NNH (ja/nein): Eta = 0,326; p < 0,001
 Polyposis nasi (ja/nein): Eta = 0,095; p = 0,174
 Wechselwirkung: Eta = 0,045; p = 0,550

Interessanterweise zeigten operierte Patienten mit aktuell nachweisbarer Polyposis nasi einen deutlich höheren mittleren PNS-Score als nicht operierte Patienten mit Polyposis nasi – 35,3 vs. 20,6 Punkte. Dabei war der durchschnittliche Wert des Subscores PNS

bei operierten Patienten ohne aktuellen endoskopischen Nachweis nasaler Polypen mit 30,0 Punkten immer noch höher als der von nicht operierten Patienten mit Polyposis nasi – 20,6 Punkte.










Die zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergibt einen statistisch signifikanten Einfluss der beiden Bedingungen „Polyposis nasi (ja/nein)“ und „OP an Nase und NNH (ja/nein)“ auf den mittleren PNS-Score. Das Gesamtmodell ist hochsignifikant mit $p < 0,001$ und zeigt mit $\text{Eta} = 0,374$ einen schwachen, aber deutlichen Zusammenhang an. Dieser ist überwiegend auf die Dimension „OP an Nase und NNH (ja/nein)“ zurückzuführen ($\text{Eta} = 0,326$; $p < 0,001$), während die Dimension „Polyposis nasi (ja/nein)“ keinen signifikanten Einfluss zeigt ($\text{Eta} = 0,095$; $p = 0,174$). Es lässt sich auch keine Wechselwirkung der beiden untersuchten Bedingungen feststellen ($\text{Eta} = 0,045$; $p = 0,550$).

Eine höhere Anzahl an Nasen-/NNH-OP korreliert mit einer höheren Symptomlast im PNS-Score (s. Tab. 34). Patienten mit ≥ 3 operativen Eingriffen an Nase bzw. NNH und aktuell nachweisbaren Nasenpolypen wiesen mit 43,6 Punkten im PNS-Score einen deutlich höheren Mittelwert auf als Patienten mit maximal 2 Nasen-/NNH-OP und Nasenpolypen – 31,1 Punkte. Der Durchschnittswert des PNS-Scores bei mindestens dreimal operierten Patienten ohne eine aktuell endoskopisch nachweisbare Polyposis nasi war dabei immer noch höher als der von weniger häufig operierten Patienten mit Polyposis nasi – 38,3 vs. 31,1 Punkte.

Der Einfluss der beiden Bedingungen „Polyposis nasi (ja/nein)“ und „Anzahl der OP an Nase und NNH (1-2 bzw. ≥ 3)“ auf den mittleren PNS-Score ist statistisch signifikant (zweifaktorielle ANOVA). Das Gesamtmodell ist mit $p = 0,035$ signifikant und zeigt mit $\text{Eta} = 0,338$ einen schwachen, aber deutlichen Zusammenhang an. Ausschlaggebend ist die Dimension „Anzahl der OP an Nase und NNH (1-2 bzw. ≥ 3)“ ($\text{Eta} = 0,308$; $p = 0,008$). Die Dimension „Polyposis nasi (ja/nein)“ zeigt keinen signifikanten Einfluss ($\text{Eta} = 0,130$; $p = 0,277$). Eine Wechselwirkung der beiden untersuchten Bedingungen besteht nicht ($\text{Eta} = 0,000$; $p = 0,921$).

Tab. 34 PNS-Score nach Anzahl der Nasen-/NNH-OP und Polyposis nasi

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten; NNH = Nasennebenhöhlen; OP = Operation/en; PNS = primär nasale Symptome; SA = Standardabweichung

ANZAHL DER OP AN NASE UND NNH	POLYPOSIS NASI	PNS-SCORE		GESAMT n	
		MW	SA		
≥3	ja		43,6	17,7	11
	nein		38,3	13,0	12
	gesamt		40,9	15,3	23
1-2	ja		31,1	19,7	22
	nein		26,7	17,6	30
	gesamt		28,5	18,5	52
gesamt	ja		35,3	19,7	33
	nein		30,0	17,1	42
	gesamt		32,3	18,4	75

Gesamtmodell: Eta = 0,338; p = 0,035
 Anzahl der OP an Nase und NNH (1-2 bzw. ≥3) Eta = 0,308; p = 0,008
 Polyposis nasi (ja/nein): Eta = 0,130; p = 0,277
 Wechselwirkung: Eta = 0,000; p = 0,921

4 DISKUSSION

Mukoviszidose ist bis heute eine lebensverkürzende, unheilbare Erkrankung. Dank kontinuierlicher Weiterentwicklungen in Diagnostik und Therapie in den letzten Jahrzehnten hat sich die Lebenserwartung erheblich verbessert, so dass heutzutage die allermeisten CF-Patienten das 18. Lebensjahr erreichen. [1, 2, 4]

Dieser Gewinn an Überlebenszeit ist allerdings mit dem Auftreten von Komplikationen der Multiorganerkrankung sowie Folgeerscheinungen der medikamentösen Langzeitbehandlung verbunden, die bislang aufgrund des früheren Todes der Mukoviszidosepatienten kaum von Relevanz waren [87]. Hierzu zählen auch die Beteiligung von Nase und NNH sowie die Aminoglykosid-induzierte Schädigung des Innenohrs.

Mit steigender Lebenserwartung erlangt der Aspekt der Lebensqualität bei CF-Patienten eine immer größere Bedeutung. Diese wird u. a. durch die HNO-Beteiligung in erheblichem Maße eingeschränkt. [18, 44]

4.1 Polyposis nasi






In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz nasaler Polypen bei Mukoviszidose z. T. erheblich und liegen abhängig von der jeweiligen Studie zwischen 7 und 57 % [11, 16-24]. Vielfach handelt es sich um eine multiple und bilaterale Polyposis nasi [16, 34]. Im Rahmen der aktuellen Untersuchung wiesen 29 % der CF-Patienten Nasenpolypen auf, die in 41 % der Fälle beidseitig ausgeprägt waren.

Mögliche Ursachen für die durchaus beachtlichen Schwankungen der Prävalenzzahlen sind u. a. die in den einzelnen Publikationen zuweilen stark voneinander abweichenden Fallzahlen, das unterschiedliche Alter der untersuchten Patienten, die uneinheitliche Patientenselektion, die Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden (Nasendoskopie bzw. vordere Rhinoskopie) sowie die unterschiedliche Erfahrung der Untersucher mit der jeweiligen Untersuchungsmethode.

In einigen Studien wird neben der Prävalenz auch die Lebenszeitprävalenz, also die Häufigkeit nasaler Polypen bei Mukoviszidosepatienten bezogen auf deren bisherige Lebenszeit, angegeben [19, 21, 28, 34]. In der vorliegenden Arbeit lag diese bei 51 % [86]. Die chronologische Gegenüberstellung der genannten Studien weist auf einen kontinuierlichen Anstieg der Lebenszeitprävalenz der Polyposis nasi bei CF hin (s. Tab. 35).

Tab. 35 Gegenüberstellung verschiedener Studien bzgl. der Lebenszeitprävalenz der Polyposis nasi bei Mukoviszidose

n = Anzahl der Patienten

STUDIE	JAHR	n _{gesamt}	LEBENSZEITPRÄVALENZ POLYPOSIS NASI		
			n	%	
Mainz et al. [86]	2015	202		103	51,0
Hadfield et al. [19]	2000	211		97	46,0
Leiberman et al. [21]	1991	143		60	42,0
Stern et al. [34]	1982	605		157	26,0
Neely et al. [28]	1972	93		22	23,7

Diese Zunahme lässt sich durch folgende Entwicklungen erklären:

Es gibt verschiedene instrumentelle Verfahren zur klinischen Untersuchung der Nase. Die Nasenendoskopie gilt aktuell als Goldstandard. Während Patienten früher oft ausschließlich mittels vorderer Rhinoskopie auf das Vorliegen von Nasenpolypen untersucht wurden, hat sich in den 90er Jahren die Verwendung endoskopischer Verfahren zunehmend etabliert. Die nasale Endoskopie ermöglicht im Gegensatz zur vorderen Rhinoskopie auch den Nachweis kleiner Polypen im mittleren Nasengang. Durch den standardmäßigen Einsatz der Nasenendoskopie können demnach heute Patienten mit Polyposis nasi früher und häufiger diagnostisch erfasst werden als noch vor wenigen Jahrzehnten. [17, 43, 88]

Des Weiteren trägt die deutliche Verbesserung der Lebenserwartung dazu bei, dass die Lebenszeitprävalenz nasaler Polypen bei CF stetig zunimmt. War das Überleben eines Mukoviszidosepatienten in den 70er-Jahren noch auf das Kindesalter begrenzt, geht man heute von einer durchschnittlichen Lebenserwartung von etwa 40 Jahren aus [7]. Eine Polyposis nasi bei CF manifestiert sich i. d. R. nach dem 5. Lebensjahr [34]. Da früher nur ein Teil der Mukoviszidosepatienten dieses Alter überhaupt erreichte, während dies heute die Regel ist, war die Wahrscheinlichkeit eines CF-Patienten im Laufe seines Lebens Nasenpolypen zu bekommen früher wesentlich geringer als heute.

Mit zunehmendem Lebensalter stieg der Anteil der Patienten mit diagnostizierter Polyposis nasi signifikant an. Auch Robertson et al. [39] beschrieben, dass sich das Risiko für die Entstehung nasaler Polypen mit dem Alter erhöhte.

Eine Polyposis nasi manifestierte sich nicht vor dem 5. Lebensjahr. Brihaye et al. [43] kamen zum gleichen Ergebnis. Stern et al. [34] gaben an, dass Nasenpolypen nur selten bei Kindern unter 5 Jahren vorkamen.

Wie in den meisten Studien [18, 27, 89] konnte auch mit den aktuellen Daten kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Polyposis nasi und dem Geschlecht nachgewiesen werden. Drake-Lee und Morgan [90] berichteten über eine Häufung von Nasenpolypen bei männlichen CF-Patienten. Die vorliegende Arbeit wies allenfalls auf eine schwache Tendenz zu mehr nasalen Polypen bei Männern hin.

Ebenso gab es keine signifikante Assoziation zwischen der Manifestation einer Polyposis nasi und dem BMI bzw. der BMI-Perzentile. Koitschev et al. [18] kamen zum gleichen Ergebnis. In der aktuellen Untersuchung wurden Nasenpolypen allerdings tendenziell häufiger bei untergewichtigen als bei normal- und übergewichtigen CF-Patienten nachgewiesen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte folgende sein: Eine Polyposis nasi kann das Geruchsvermögen erheblich beeinträchtigen und damit über ein Nachlassen des Appetits und eine verminderte Nahrungszufuhr zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes führen [44, 45].

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der Mukoviszidose von Patienten mit und ohne Nasenpolypen war annähernd gleich, wie es auch von De Gaudemar et al. [22] und Kerrebijn et al. [24] postuliert wurde. Dagegen stellten Drake Lee und Pitcher-Wilmott [91] fest, dass CF-Patienten mit Polyposis nasi bei Erstdiagnose im Mittel deutlich älter waren als diejenigen ohne Polyposis nasi.

Des Weiteren ergab sich keine signifikante Genotyp-Phänotyp-Korrelation bzgl. des Auftretens nasaler Polypen – eine Erkenntnis, zu der auch andere Forschungsgruppen kamen [18, 22, 37, 92, 93]. Verschiedene Studien stellten wiederum eine derartige Korrelation fest. So berichteten Jorissen et al. [23] und Sakano et al. [94], dass eine Polyposis nasi signifikant häufiger bei $\Delta F508$ -homozygoten CF-Patienten auftrat als bei

denjenigen mit anderen Genotypen. Babinski und Trawinska-Bartnicka [95] kamen zu dem Ergebnis, dass CF-Patienten mit zwei „schweren“ CFTR-Mutationen (Klasse I-III & VI) signifikant häufiger Nasenpolypen hatten als diejenigen mit ein oder zwei „milden“ (Klasse IV & V) bzw. unbekanntem CFTR-Mutationen. In diesem Zusammenhang wiesen Kostuch et al. [96] sogar auf eine mögliche Assoziation zwischen der Manifestation nasaler Polypen und dem Trägerstatus einer CFTR-Mutation hin. Sie gaben an, dass Patienten mit Polyposis nasi, die nicht die Diagnosekriterien einer Mukoviszidose erfüllten, überdurchschnittlich häufig heterozygote Träger der Mutation $\Delta F508$ waren.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten nasaler Polypen und der Lungenfunktion lag nicht vor, was bereits von Koitschev et al. [18] und Henriksson et al. [92] beschrieben wurde. Eine Studie von Cimmino et al. [27] ergab hingegen, dass Kinder mit Mukoviszidose und Polyposis nasi eine bessere Lungenfunktion hatten als diejenigen ohne Polyposis nasi. Allerdings wurde in der gleichen Studie auch von einer höheren chronischen Kolonisationsrate der unteren Atemwege mit PSA, einem häufigeren Auftreten pulmonaler Exazerbationen sowie einer größeren Anzahl an CF-bedingten Krankenhauseinweisungen bei Mukoviszidosepatienten mit Nasenpolypen gegenüber denjenigen ohne Nasenpolypen berichtet – Ergebnisse, die in einem gewissen Widerspruch zueinander stehen, denn erwartungsgemäß gehen die letztgenannten eher mit einer schlechteren als mit einer besseren Lungenfunktion einher.

Darüber hinaus konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Manifestation einer Polyposis nasi und dem Bestehen pulmonaler bzw. gastrointestinaler Symptome nachgewiesen werden, was ebenso von De Gaudemar et al. [22] dargelegt wurde.

Im Rahmen der aktuellen Studie konnte – wie auch in einigen anderen Publikationen [18, 22, 91] – keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten nasaler Polypen und einer chronischen PSA-Besiedlung festgestellt werden. Dagegen beschrieben verschiedene Studien eine derartige Korrelation. Henriksson et al. [92] und Cimmino et al. [27] wiesen auf eine häufigere chronische Kolonisation mit PSA bei CF-Patienten mit Polyposis nasi gegenüber denjenigen ohne Polyposis nasi hin. In der vorliegenden Arbeit konnte lediglich ein Trend zu mehr nasalen Polypen bei Mukoviszidosepatienten mit chronischer PSA-Besiedlung beobachtet werden. Dabei traten bei CF-Patienten mit seit

≥ 10 Jahren bestehender Chronifizierung tendenziell häufiger Nasenpolypen auf als bei denjenigen, die erst über einen kürzeren Zeitraum chronisch mit PSA kolonisiert waren. Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der chronischen Keimbesiedlung und der Manifestation einer Polyposis nasi wurde auch von Henriksson et al. [92] beschrieben. Diese berichteten von einer signifikant länger bestehenden chronischen Kolonisation mit PSA bei Mukoviszidosepatienten mit Nasenpolypen im Gegensatz zu denjenigen ohne Nasenpolypen.

Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit weisen auf eine hohe Prävalenz nasaler Polypen bei Mukoviszidose hin. So wurde bei über der Hälfte der teilnehmenden CF-Patienten bereits eine Polyposis nasi diagnostiziert. Zum Untersuchungszeitpunkt präsentierte sich fast ein Drittel der Mukoviszidosepatienten mit Nasenpolypen. Daneben bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Manifestation nasaler Polypen und dem Alter. Mit zunehmendem Lebensalter stieg der Anteil der CF-Patienten mit diagnostizierter Polyposis nasi deutlich an. Nasenpolypen manifestierten sich dabei nicht vor dem 5. Lebensjahr. In Anbetracht dieser Ergebnisse ist eine jährliche endoskopische Untersuchung der Nase bei allen Mukoviszidosepatienten ab dem Vorschulalter mit Nachdruck zu empfehlen. Auf diese Weise kann eine Polyposis nasi frühzeitig erkannt und ggf. therapiert werden.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Polyposis nasi und den verschiedenen untersuchten Faktoren, wie Geschlecht, BMI bzw. BMI-Perzentile, Alter bei Diagnosestellung der Mukoviszidose, Genotyp, Lungenfunktion, Bestehen pulmonaler und gastrointestinaler Symptome sowie Besiedlung mit PSA, gezeigt werden. Demnach stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Daten aus der Literatur überein. Die Auffassung einer multifaktoriellen Genese der Polyposis nasi bei CF stellt somit eine Umschreibung der bisher völlig unklaren Zusammenhänge zwischen der genetisch bedingten Grunderkrankung und der polypösen Schleimhautproliferation dar. [25-27]

4.2 Operationen an Nase und Nasennebenhöhlen

Nach Literaturangaben werden im Allgemeinen mindestens 20 % aller Mukoviszidosepatienten im Laufe ihres Lebens an Nase bzw. NNH operiert [18, 44]. Da die Rezidivrate nach einer chirurgischen Intervention hoch ist, sind in vielen Fällen wiederholte operative Eingriffe unvermeidbar [44, 48]. Im Rahmen der aktuellen Untersuchung waren 37 % der CF-Patienten bereits an Nase bzw. NNH operiert worden, davon 56 % mehrfach. Durchschnittlich waren pro Patient 2,4 operative Eingriffe an Nase bzw. NNH erfolgt. Einige Autoren wiesen sogar auf noch höhere OP-Raten hin. So berichteten Yung et al. [17] und Berkhout et al. [11], dass bereits bei über der Hälfte der Mukoviszidosepatienten operative Eingriffe an Nase bzw. NNH vorgenommen worden waren. Das Fehlen evidenzbasierter Leitlinien für ein standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Nase und NNH für CF-Patienten [48] ist dabei sicherlich für die z. T. erheblichen Schwankungen der OP-Häufigkeit mitverantwortlich.

Das Durchschnittsalter bei Erst-OP an Nase bzw. NNH betrug 13,0 Jahre. Dabei waren Mukoviszidosepatienten mit ≥ 2 Nasen-/NNH-OP im Mittel zum Zeitpunkt ihres ersten operativen Eingriffs etwas jünger als diejenigen, die erst einmal an Nase bzw. NNH operiert worden waren. Auch Brihaye et al. [37] fanden heraus, dass ein jüngeres Alter bei Erst-OP an Nase bzw. NNH mit einer höheren Rezidivrate und damit einem Mehrbedarf an operativen Eingriffen einherging.

Der Anteil der CF-Patienten mit Z. n. Nasen-/NNH-OP stieg mit zunehmendem Lebensalter signifikant an. Über die Hälfte der ≥ 30 -jährigen Mukoviszidosepatienten war bereits an Nase bzw. NNH operiert worden.

Männliche und weibliche CF-Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der erfolgten operativen Eingriffe an Nase bzw. NNH, was in gleicher Weise von Koitschev et al. [18] und Becker et al. [97] beschrieben wurde.

Des Weiteren gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Bedarf an Nasen-/NNH-OP und dem Genotyp. Becker et al. [97] und Do et al. [93] kamen zum gleichen Ergebnis. Dagegen postulieren Jorrissen et al. [23] einen solchen Zusammenhang.

Sie kamen zu der Erkenntnis, dass $\Delta F508$ -homozygote Mukoviszidosepatienten neben einem erhöhten Risiko für die Entwicklung nasaler Polypen auch ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Nasen-/NNH-OP hatten als CF-Patienten mit anderen Genotypen. In der vorliegenden Arbeit fiel diesbezüglich lediglich auf, dass die drei am häufigsten operierten Mukoviszidosepatienten alle $\Delta F508$ homozygot waren. Jedoch waren $\Delta F508$ -homozygote CF-Patienten insgesamt nicht signifikant häufiger Nasen-/NNH-OP unterzogen worden als Mukoviszidosepatienten mit anderen Genotypen. Es ist daher wichtig, alle CF-Patienten statistisch zu erfassen, um Zusammenhänge erkennen zu können.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Bedarf an operativen Eingriffen an Nase bzw. NNH und einer chronischen PSA-Besiedlung lag nicht vor. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Mukoviszidosepatienten mit seit ≥ 10 Jahren bestehender chronischer PSA-Kolonisation bereits signifikant häufiger an Nase bzw. NNH operiert worden waren als diejenigen, die erst über einen kürzeren Zeitraum dauerbesiedelt waren. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass jede Nasen-/NNH-OP für CF-Patienten das Risiko einer Infektion mit pathogenen Keimen, wie PSA, mit sich bringt [98].

Abschließend lassen die Ergebnisse eine hohe Rate von Nasen-/NNH-OP bei CF erkennen. Über ein Drittel der Mukoviszidosepatienten war bereits an Nase bzw. NNH operiert worden, davon über die Hälfte mehrfach. Mit steigendem Lebensalter hatten sich die CF-Patienten in zunehmendem Maße operativen Eingriffen an Nase bzw. NNH unterzogen.

Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit liefern die Grundlage für die Erarbeitung CF-spezifischer evidenzbasierter Leitlinien für ein standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Nase und NNH. Durch derartige Leitlinien können die z. T. von Klinik zu Klinik stark variierenden Therapiestrategien vereinheitlicht und optimiert werden und dadurch der Bedarf operativer Eingriffe an Nase und NNH bei Mukoviszidosepatienten u. U. erheblich reduziert werden.

Andererseits ist bei endoskopischem bzw. radiologischem Nachweis einer obstruierenden Polyposis durch Magnetresonanztomographie (MRT) eine klare OP-Indikation gegeben. In diesen Fällen kann durch minimalinvasive OP-Verfahren (FESS) eine deutliche Besserung der rhinosinuitischen Beschwerden erreicht werden [51, 99].

4.3 Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich

In der vorliegenden Studie wiesen 17% der CF-Patienten eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit auf, die in 70% der Fälle beidseitig ausgeprägt war.

Allen Mukoviszidosepatienten mit IOS im Hochtonbereich waren zuvor Aminoglykosid-Antibiotika verabreicht worden, mit Ausnahme eines Patienten auch in i. v. Form. Gleichzeitig wurde bei keinem der CF-Patienten ohne vorangegangene Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit nachgewiesen. Daher war von einer Aminoglykosid-induzierten Innenohrschädigung auszugehen, die in der Mehrzahl der Fälle mit i. v. Gaben von Aminoglykosiden assoziiert war, was bereits von Koitschev et al. [18] und Al-Malky et al. [57, 58] entsprechend beschrieben wurde.

Eine langdauernde und hochdosierte i. v. Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika, wie sie bei CF-Patienten mit PSA-Besiedlung regelmäßig Anwendung findet, geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung toxischer Schädigungen des Innenohrs mit Hörverlust einher [6, 52-54]. Da zuerst die äußeren Haarzellen im Bereich der basalen Windung der Kochlea geschädigt werden, tritt primär eine IOS im Hochtonbereich auf. Meist sind beide Ohren von der Hörminderung betroffen. [55, 56]

Nach Literaturangaben haben bis zu ein Viertel der Mukoviszidosepatienten infolge wiederholter i. v. Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit [18, 52, 57-60]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigten 22% der CF-Patienten, die bereits i. v. mit Aminoglykosid-Antibiotika behandelt worden waren, eine Innenohrschädigung. Dabei beruhen Schwankungen diverser Publikationen bzgl. der Häufigkeit von Aminoglykosid-induzierter IOS im Hochtonbereich u. a. auf voneinander abweichenden Fallzahlen, unterschiedlichem Alter der untersuchten Patienten, Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden (Standard-Audiometrie bzw. Hochfrequenz-Audiometrie), unterschiedlicher Erfahrung der Untersucher mit der jeweiligen Untersuchungsmethode sowie ungleichen Untersuchungsbedingungen (z. B. Umgebungsgeräusche, Motivation der Patienten). Zudem wird die Vergleichbarkeit einzelner Studien durch das Fehlen einer einheitlichen Definition von Schwerhörigkeit erschwert.

Im Rahmen der aktuellen Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit und der Lebensdosis i.v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika festgestellt. So zeigten CF-Patienten mit einer Lebensdosis ≥ 50 g signifikant häufiger eine IOS im Hochtonbereich als diejenigen, die erst < 50 g Aminoglykosid-Antibiotika erhalten hatten. Koitschev et al. [18] konnten keinen derartigen Zusammenhang nachweisen. Indessen wurde von Cheng et al. [52] und Al-Malky et al. [57] ein solcher Zusammenhang für die Anzahl der Therapiezyklen i.v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika dargestellt. Sie fanden heraus, dass die Gabe von ≥ 10 Zyklen Aminoglykosid-Antibiotika mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit assoziiert war.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Innenohrschädigung und der Lebensdosis i.v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit allerdings nicht nachgewiesen werden. In Analogie dazu konnten Mulheran et al. [59] ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Innenohrschädigung und der Anzahl der Therapiezyklen i.v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika darstellen.

Ältere CF-Patienten waren häufiger von einer IOS im Hochtonbereich betroffen als jüngere, was höchstwahrscheinlich der vermehrten i.v. Verabreichung von Aminoglykosiden aufgrund steigender PSA-Kolonisationsraten mit zunehmendem Lebensalter zuzurechnen war. Auch Al-Malky et al. [57] kamen zu der Erkenntnis, dass ein höheres Alter mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit einherging.

Wie in den Studien von Al Malky et al. [57] und Cheng et al. [52] konnte auch mit den aktuellen Daten kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IOS im Hochtonbereich und dem Geschlecht nachgewiesen werden.

Darüber hinaus gab es keine signifikante Genotyp-Phänotyp-Korrelation bzgl. der Manifestation einer Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit, was auch Cheng et al. [52] postulierten.

Mukoviszidosepatienten mit eingeschränkter Lungenfunktion hatten bereits signifikant häufiger i.v.-Therapien mit Aminoglykosid-Antibiotika erhalten als diejenigen mit normaler Lungenfunktion, was höchstwahrscheinlich auch der Grund dafür war, dass CF-Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion signifikant häufiger eine IOS im Hochtonbereich aufwiesen als diejenigen mit normaler Lungenfunktion. Al Malky et al. [57] stellten ebenfalls fest, dass schlechtere Lungenfunktionswerte mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit assoziiert waren.

Mukoviszidosepatienten mit PSA-Besiedlung hatten signifikant häufiger eine IOS im Hochtonbereich als diejenigen ohne vorangegangenen Keimnachweis. Dies stand aller Wahrscheinlichkeit nach damit in Zusammenhang, dass mit PSA kolonisierte CF-Patienten signifikant häufiger i.v. mit Aminoglykosiden behandelt worden waren als diejenigen ohne vorangegangene Keimbesiedlung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass knapp ein Fünftel der audiologisch untersuchten CF-Patienten eine Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit hatte. Dabei handelte es sich in allen Fällen um eine Aminoglykosid-induzierte IOS im Hochtonbereich, die in der Mehrzahl der Fälle mit i.v. Aminoglykosid-Gaben assoziiert war.

Von allen Mukoviszidosepatienten, die bereits Aminoglykosid-Antibiotika in i.v. Form erhalten hatten, wies annähernd jeder vierte eine Innenohrschädigung auf. Eine Lebensdosis von ≥ 50 g ging dabei mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Aminoglykosid-induzierte Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit einher. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen der Lebensdosis i.v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika und dem Schweregrad der Innenohrschädigung nachgewiesen werden.

Bei Diagnosestellung einer Aminoglykosid-induzierten IOS im Stadium der Hochtonschwerhörigkeit kann ein Fortschreiten der Höreinbußen auf tiefere Frequenzbereiche und damit auf den Sprachbereich mit negativen Folgen für Sprachverständnis und Kommunikation durch Vermeiden weiterer Aminoglykosid-Gaben verhindert werden. Da Einschränkungen des Hochtonhörvermögens von den betroffenen Patienten im Alltag i. d. R. nicht bemerkt werden, können diese praktisch nur mit Hilfe audiologischer Untersuchungen erkannt werden. Besonders geeignete Verfahren zur Früherkennung einer Aminoglykosid-induzierten Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit stellen dabei Hochfrequenz-Audiometrie und OAE – v.a. bei Kindern – dar [100]. Daher wird für alle

CF-Patienten mit vorausgegangener Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie – insbesondere bei i.v. Verabreichung – eine jährliche Kontrolluntersuchung mit einem der o.g. audiometrischen Verfahren unbedingt empfohlen.

4.4 Rhinosinuitische Beteiligung und Auswirkungen auf die Lebensqualität

Da die meisten CF-Patienten trotz bestehender rhinosinuitischer Beteiligung nicht von sich aus über sinunasale Beschwerden berichten, ist es wichtig, diese eingehend zu erfragen [10, 40]. Hierzu eignet sich der SNOT-20 GAV, ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CRS [65].

Für den GS, der sich aus der Summe der Punktwertungen aller Fragen ergibt [65], betrug der mittlere Wert aller an der Befragung teilnehmenden Mukoviszidosepatienten 20,9 Punkte. Die Erhebung des GS eines Normalkollektivs von Nicht-CF-Patienten ohne anamnestische CRS durch Baumann et al. [78] erbrachte demgegenüber nur einen Durchschnittswert von 12,6 Punkten.

Die Fragen des Subscores PNS – „Nasatmungsbehinderung“ (Frage 1), „Niesreiz“ (Frage 2), „ständiges Naselaufen“ (Frage 3), „dickes schleimiges Nasensekret“ (Frage 5) und „Riechminderung“ (Frage 10) – schließen alle relevanten Symptome einer CRS mit ein (s. 1.2.1). Daher ist der PNS-Score zur Einschätzung von Ausmaß und Ausprägung sinunasaler Beschwerden von allen Scores am besten geeignet [78]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde für alle CF-Patienten ein mittlerer Wert des Subscores PNS von 23,9 Punkten erfasst. Baumann et al. [78] kamen im Vergleich dazu bei der Befragung des o.g. Normalkollektivs nur auf einen durchschnittlichen PNS-Score von 12,1 Punkten.

Die Beschwerdeklassen I bis IV sind über die Höhe der Punktezahl des Subscores PNS definiert (s. 2.5) [78]. 25 % der an der aktuellen Studie teilnehmenden Mukoviszidosepatienten konnten den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) zugeordnet werden. Bei Baumann et al. [78]

gehörten dagegen nur 8 % des o. g. Normalkollektivs diesen Beschwerdeklassen an. 34 % der befragten CF-Patienten hatten gar keine oder nur geringgradige Beschwerden und wurden damit der Beschwerdekategorie I zugerechnet, was wiederum für 70 % des o. g. Normalkollektivs von Baumann et al. [78] der Fall war.

Der mittlere Wert des Subscores SRS lag mit 21,3 Punkten deutlich über dem des o. g. Normalkollektivs von Baumann et al. [78] – 10,5 Punkte.

Der geringste durchschnittliche Wert wurde mit 18,9 Punkten für den Subscore ALQ erreicht, der nur knapp über dem des o. g. Normalkollektivs – 14,3 Punkte – [78] lag.

26 % der im Rahmen der aktuellen Studie befragten Mukoviszidosepatienten gaben „Husten“ als mindestens „hochgradiges Problem“ an. An zweiter und dritter Stelle wurden „Riechminderung“ von 13 % und „verminderte Leistungsfähigkeit“ von 11 % der befragten CF-Patienten angegeben.

Sowohl „Husten“ als auch „Riechminderung“ gehören definitionsgemäß zu den klassischen Beschwerden einer CRS (s. 1.2.1). „Husten“ kann allerdings auch das Symptom einer gleichzeitig vorhandenen bronchopulmonalen Beteiligung darstellen, die klinisch bei einem Großteil der Mukoviszidosepatienten im Vordergrund der Organmanifestationen steht, was wiederum erklärt, warum dieses Symptom mit Abstand am häufigsten als mindestens „hochgradiges Problem“ genannt wurde.

Die mittleren Werte aller Scores nahmen mit steigendem Lebensalter signifikant zu. Dies traf nicht für die Altersklasse der 12- bis 17-Jährigen zu, die in allen Scores geringere Durchschnittswerte als die jüngeren Vergleichsgruppen aufwies, was darin begründet sein könnte, dass jugendliche CF-Patienten ihre Beschwerden möglicherweise bewusst herunterspielen oder gar verschweigen, um gegenüber gesunden Gleichaltrigen nicht negativ aufzufallen. Eventuell könnte aber auch das Ausfüllen des Fragebogens durch die Erziehungsberechtigten bei Klein- und Schulkindern dazu geführt haben, dass die mittleren Scorewerte bei diesen Altersklassen durch Einbeziehung des elterlichen Krankheitserlebens eher etwas zu hoch ausfallen.

Weibliche Mukoviszidosepatienten zeigten sowohl im GS als auch in den Subscores SRS und ALQ signifikant höhere Durchschnittswerte als männliche. Baumann et al. [78] fanden in gleicher Weise signifikante Geschlechtsunterschiede für die genannten Scores in ihrem Gesamtkollektiv von Nicht-CF-Patienten.

Mukoviszidosepatienten mit Polyposis nasi wiesen im Subscore PNS einen signifikant höheren mittleren Wert auf als diejenigen ohne Nasenpolypen. Dies ist nicht weiter überraschend, da die im PNS-Score abgefragten Beschwerden von allen Scores am besten mit den klassischen Symptomen einer CRS übereinstimmen (s. 1.2.1).

CF-Patienten mit Polyposis nasi gehörten signifikant häufiger den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) an als diejenigen ohne Nasenpolypen. Allerdings hatten 21 % der Mukoviszidosepatienten mit Polyposis nasi gar keine oder nur geringgradige Beschwerden (Beschwerdeklasse I). Auch Shwachman et al. [16] berichteten, dass CF-Patienten mit Nasenpolypen mitunter beschwerdefrei waren. Kerrebijn et al. [24] gaben sogar an, dass etwa die Hälfte der Mukoviszidosepatienten mit Polyposis nasi keine Symptome zeigte.

An Nase bzw. NNH operierte CF-Patienten hatten im GS und im Subscore PNS signifikant höhere Durchschnittswerte als diejenigen ohne vorangegangene Nasen-/NNH-OP. Dabei konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PNS-Score und der Anzahl der operativen Eingriffe nachgewiesen werden. So präsentierten sich Mukoviszidosepatienten, die bereits mindestens dreimal an Nase bzw. NNH operiert worden waren, mit einem signifikant höheren mittleren PNS-Score als diejenigen mit einer geringeren Anzahl an Nasen-/NNH-OP.

Baumann et al. [78] verglichen prä- und postoperative Scorewerte von Nicht-CF-Patienten mit CRS und kamen zu folgendem Ergebnis: Zwar waren die Durchschnittswerte nach erfolgter Nasen-/NNH-OP geringer als vor OP; allerdings konnten auch trotz OP nicht wieder die durchschnittlichen Scorewerte des Normalkollektivs von Nicht-CF-Patienten ohne anamnestische CRS erreicht werden. Ein derartiger Vergleich konnte aufgrund fehlender präoperativer Scorewerte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht angestellt werden.

CF-Patienten mit Z. n. Nasen-/NNH-OP zählten signifikant häufiger zu den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) als diejenigen, die noch nicht an Nase bzw. NNH operiert worden waren. Jedoch hatten 19 % der operierten Patienten überhaupt keine oder nur geringgradige Beschwerden (Beschwerdeklasse I).

Auch zwischen den Beschwerdeklassen und der Anzahl der Nasen-/NNH-OP ergab sich ein signifikanter Zusammenhang, denn Mukoviszidosepatienten mit ≥ 3 operativen

Eingriffen gehörten signifikant häufiger den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) an als diejenigen mit maximal zwei Nasen-/NNH-OP.

Die aktuellen Daten zeigen, dass operative Eingriffe an Nase bzw. NNH mit einer Zunahme der geäußerten subjektiven rhinosinuitischen Beschwerden korrelieren. Diese Korrelation nimmt mit der Anzahl der OP zu und ist scheinbar unabhängig von einem objektiven endoskopischen Befund einer tatsächlich vorhandenen Polyposis nasi. Die Ursache hierfür kann aus den Daten nicht abgeleitet werden. Es ist zu vermuten, dass es sich u. a. um eine Sensibilisierung der CF-Patienten für diese Art von Symptomen handeln könnte. Dies entspricht der bekannten Beobachtung, dass Mukoviszidosepatienten trotz bestehender sinuasieraler Beteiligung kaum spontan rhinosinuitische Beschwerden äußern [10, 40]. Genauere Aussagen dazu könnten durch zukünftige prospektive Erhebungen der Lebensqualität bei CF-Patienten vor und nach einer Nasen-/NNH-OP gewonnen werden.

Geht man davon aus, dass nahezu alle CF-Patienten bereits in jungen Jahren eine Beteiligung von Nase und NNH aufweisen [10-12], lassen die Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass die rhinosinuitische Beteiligung deutliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Mukoviszidosepatienten haben kann. So waren die Durchschnittswerte aller Scores des SNOT-20 GAV für die befragten CF-Patienten deutlich höher als für ein Vergleichskollektiv von Nicht-CF-Patienten ohne CRS. Daneben konnte ein Viertel der an der Studie teilnehmenden Mukoviszidosepatienten den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) zugerechnet werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die mittleren Werte des Subscores PNS für CF-Patienten mit endoskopisch erwiesener rhinosinuitischer Beteiligung in Form einer Polyposis nasi signifikant höher waren als für diejenigen ohne Nasenpolypen. Etwa ein Drittel der Mukoviszidosepatienten mit Polyposis nasi gehörte den Beschwerdeklassen III (mittel- bis hochgradige Beschwerden) und IV (hoch- bis höchstgradige Beschwerden) an. Allerdings gab etwa jeder fünfte CF-Patient mit Nasenpolypen trotz Befragung keine oder nur geringgradige Beschwerden an, was deutlich macht, dass die für alle Mukoviszidosepatienten ab dem Vorschulalter empfohlene jährliche endoskopische Untersuchung der Nase auch durch einen Fragebogen keineswegs zu ersetzen ist.

Des Weiteren lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass die rhinosinuitische Beteiligung die Lebensqualität der CF-Patienten mit steigendem Lebensalter zunehmend einschränken kann. Dies zeigte sich an einem signifikanten Anstieg der mittleren Werte aller Scores des SNOT-20 GAV mit zunehmendem Alter.

Außerdem weisen die Ergebnisse darauf hin, dass – v. a. häufige – operative Eingriffe an Nase bzw. NNH mit erheblichen Lebensqualitätseinbußen der Mukoviszidosepatienten vergesellschaftet sein können und zwar unabhängig davon, ob aktuell endoskopisch eine Polyposis nasi vorliegt oder nicht. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass der Vermeidung – v. a. häufiger – Nasen-/NNH-OP eine entscheidende Bedeutung für die Erhaltung der Lebensqualität von CF-Patienten zukommt. Diese Erkenntnis sollte bei der Beratung der Patienten berücksichtigt werden und kann die Indikation für eine OP deutlich relativieren.

Angesichts der bereits oben erwähnten verbreiteten Auffassung in der Literatur, dass die meisten CF-Patienten trotz bestehender Beteiligung von Nase und NNH nicht von sich aus über rhinosinuitische Beschwerden berichten [10, 40], ist eine regelmäßige Abfrage sinunasaler Symptome für alle Mukoviszidosepatienten unbedingt zu empfehlen. Diese könnte etwa im Rahmen der vierteljährlich stattfindenden CF-Ambulanzbesuche durch Einsatz des SNOT-20 GAV erfolgen. Da der Zeitaufwand mit ca. 5 bis 10 Minuten sehr gering ist, könnte der Fragebogen während der Wartezeit ausgefüllt werden. Die Befragung der Mukoviszidosepatienten mittels SNOT-20 GAV kann dem betreuenden CF-Ambulanz-Arzt erste Hinweise auf eine rhinosinuitische Beteiligung liefern. Daneben ist dieser Fragebogen auch dazu geeignet, anhand der Höhe der Scores bzw. des Vergleiches der Scores aufeinanderfolgender Befragungen, die Dringlichkeit einer HNO-ärztlichen Vorstellung abzuklären.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die HNO-Beteiligung bei CF muss im Praxisalltag deutscher Mukoviszidoseambulanzen größere Beachtung finden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden rhinosinuitische und otologische Symptome sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität erstmalig in einem großen CF-Patientenkollektiv von 203 Kindern und Erwachsenen im Alter von 3 bis 63 Jahren multizentrisch eruiert.

Neben einer HNO-ärztlichen Untersuchung, die sowohl eine Nasenendoskopie als auch eine Hörprüfung beinhaltete, wurde der Einfluss der sinunasalen Beteiligung auf die Lebensqualität mit Hilfe eines Fragebogens – des SNOT-20 GAV – erfasst.

Die aktuellen Daten weisen auf eine hohe Prävalenz der HNO-Beteiligung bei Mukoviszidose hin. Bei 51 % der teilnehmenden CF-Patienten wurden bereits Nasenpolypen diagnostiziert. Zum Untersuchungszeitpunkt wiesen 29 % der Mukoviszidosepatienten eine Polyposis nasi auf. 37 % der CF-Patienten waren bereits an Nase bzw. NNH operiert worden, davon 56 % mehrfach. 17 % der audiologisch untersuchten Mukoviszidosepatienten zeigten eine Aminoglykosid-induzierte IOS im Hochtonbereich, die in 95 % der Fälle mit i. v. Aminoglykosid-Gaben assoziiert war. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika nachgewiesen werden.

Daneben lässt die Auswertung des SNOT-20 GAV auf eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von CF-Patienten mit sinunasaler Beteiligung schließen. So präsentierten sich Mukoviszidosepatienten mit Polyposis nasi bzw. (häufigen) Nasen-/NNH-OP im SNOT-20 GAV mit signifikant höheren mittleren PNS-Scorewerten und gehörten signifikant häufiger den höheren Beschwerdeklassen an als diejenigen ohne Nasenpolypen bzw. (häufige) Nasen-/NNH-OP. Dabei waren die Lebensqualitätseinbußen infolge (häufiger) operativer Eingriffe an Nase bzw. NNH scheinbar unabhängig von einer aktuell endoskopisch nachweisbaren Polyposis nasi.

Mit steigendem Lebensalter nahmen der Anteil der CF-Patienten mit diagnostizierter Polyposis nasi, Nasen-/NNH-OP und IOS im Hochtonbereich sowie die mittleren Scorewerte des SNOT-20 GAV signifikant zu. Vor dem Hintergrund der stetig steigenden Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten gewinnen demnach die HNO-Beteiligung sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität zunehmend an Bedeutung.

Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit liefern die Grundlage für die Erarbeitung CF-spezifischer evidenzbasierter Leitlinien für ein standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Nase und NNH. Wird eine sinunasale Beteiligung frühzeitig diagnostiziert und therapiert, kann u. U. der Bedarf operativer Eingriffe an Nase bzw. NNH erheblich reduziert werden. Durch Früherkennung einer Aminoglykosid-induzierten IOS im Stadium der Hochtonschwerhörigkeit kann ein Fortschreiten der Höreinbußen auf tiefere Frequenzbereiche durch Vermeiden weiterer Aminoglykosid-Gaben verhindert werden.

Angesichts dieser Erkenntnisse ist eine jährliche HNO-ärztliche Untersuchung aller CF-Patienten ab dem Vorschulalter unbedingt zu empfehlen. Diese sollte neben einer endoskopischen Untersuchung der Nase – v. a. bei vorausgegangener i. v. Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie – auch eine audiologische Untersuchung umfassen. Daneben sollten alle Mukoviszidosepatienten durch den Einsatz des SNOT-20 GAV regelmäßig auf das Vorhandensein sinunasaler Beschwerden befragt werden, wodurch sich erste Hinweise auf eine rhinosinusitische Beteiligung und die Dringlichkeit einer HNO-ärztlichen Vorstellung ergeben können.

ABBILDUNGEN & TABELLEN

Abb. 1	Häufige klinische Manifestationen bei Mukoviszidose	4
Abb. 2	Übersicht der drei an der Studie teilnehmenden Zentren	17
Abb. 3	Tonschwellenaudiogramm eines normalhörenden Mukoviszidosepatienten	22
Abb. 4	Tonschwellenaudiogramm eines Mukoviszidosepatienten mit beidseitiger Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit	23
Abb. 5	TEOAE-Spektrum eines normalhörenden Mukoviszidosepatienten	25
Abb. 6	TEOAE-Spektrum eines Mukoviszidosepatienten mit beidseitiger Innenohr-Hochtonschwerhörigkeit	25
Abb. 7	Tympanogramm Typ A (Normalbefund), Typ B (Flachkurve), Typ C (Unterdruckkurve)	27
Abb. 8	Formeln zur Berechnung der Subscores des SNOT-20 GAV nach Baumann et al. [65]	28
Abb. 9	Altersverteilung nach Geschlecht	33
Abb. 10	Ethnische Zugehörigkeit	35
Abb. 11	Alter bei Erstdiagnose	36
Abb. 12	Besiedlung mit PSA	42
Abb. 13	Alter bei Erstnachweis von PSA	44
Abb. 14	Dauer der chronischen PSA-Besiedlung	44
Abb. 15	Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika	45
Abb. 16	Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika	48
Abb. 17	Polyposis nasi	49
Abb. 18	OP an Nase und NNH	55
Abb. 19	Alter bei erster Nasen-/NNH-OP	55
Abb. 20	IOS im Hochtonbereich	58
Abb. 21	Gegenüberstellung von Hörverlust und Lebensdosis i.v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika	63
Abb. 22	GS des SNOT-20 GAV	64

ABBILDUNGEN & TABELLEN

Tab. 1	Altersverteilung nach Studienzentrum	32
Tab. 2	Gewichtsklassen nach Alter	34
Tab. 3	Mutationskombinationen	37
Tab. 4	Lungenfunktion (FEV ₁) nach Alter	38
Tab. 5	Pulmonale und gastrointestinale Symptome nach Alter	39
Tab. 6	Pankreasinsuffizienz nach Alter	40
Tab. 7	CFRD nach Alter	41
Tab. 8	Besiedlung mit PSA nach Alter	43
Tab. 9	i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika nach Alter	46
Tab. 10	i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika nach Lungenfunktion (FEV ₁)	46
Tab. 11	i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika nach Besiedlung mit PSA	47
Tab. 12	Polyposis nasi und weitere nasenendoskopische Befunde	50
Tab. 13	Polyposis nasi und Septumdeviation	51
Tab. 14	Polyposis nasi nach Alter [86]	52
Tab. 15	OP an Nase und NNH nach Alter	56
Tab. 16	OP an Nase und NNH nach Dauer der chronischen PSA-Besiedlung	57
Tab. 17	IOS im Hochtonbereich nach Alter	59
Tab. 18	IOS im Hochtonbereich nach Lungenfunktion (FEV ₁)	60
Tab. 19	IOS im Hochtonbereich nach Besiedlung mit PSA	61
Tab. 20	IOS im Hochtonbereich nach i. v.-Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika	62
Tab. 21	IOS im Hochtonbereich nach Lebensdosis i. v. verabreichter Aminoglykosid-Antibiotika	62
Tab. 22	GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ	65
Tab. 23	BeschwerdeEinstufung als mindestens „hochgradiges Problem“	66
Tab. 24	Beschwerdeklassen (PNS)	67
Tab. 25	GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Alter	68

ABBILDUNGEN & TABELLEN

Tab. 26	GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Geschlecht	69
Tab. 27	GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Polyposis nasi	70
Tab. 28	Beschwerdeklassen (PNS) nach Polyposis nasi	70
Tab. 29	GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach OP an Nase und NNH	71
Tab. 30	Beschwerdeklassen (PNS) nach OP an Nase und NNH	72
Tab. 31	GS und Subscores – PNS, SRS und ALQ – nach Anzahl der Nasen-/NNH-OP	73
Tab. 32	Beschwerdeklassen (PNS) nach Anzahl der Nasen-/NNH-OP	73
Tab. 33	PNS-Score nach Nasen-/NNH-OP und Polyposis nasi	74
Tab. 34	PNS-Score nach Anzahl der Nasen-/NNH-OP und Polyposis nasi	76
Tab. 35	Gegenüberstellung verschiedener Studien bzgl. der Lebenszeitprävalenz der Polyposis nasi bei Mukoviszidose	79

LITERATUR

1. Schwarz, C. & Staab, D. (2015). *Zystische Fibrose und ihre Komplikationen*. Internist (Berl), 56 (3), S. 263-274.
2. Hebestreit, H. & Hebestreit, A. (2013). *Zystische Fibrose*. In C. P. Speer & M. Gahr (Hrsg.), *Pädiatrie* (4. Aufl.) (S. 499-505). Berlin: Springer.
3. Rommens, J. M. (2015). *Cystic Fibrosis Mutation Database: Statistics*. Abruf am 06.09.2015 von <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.
4. Stern, M. (2013). *Zystische Fibrose*. In B. Rodeck & K.-P. Zimmer (Hrsg.), *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (2. Aufl.) (S. 575-583). Berlin: Springer.
5. Wenzlaff, P. (2012). *Standardstatistik Stufe 1*. In B. Sens & M. Stern (Hrsg.), *Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011* (S. 20-40). Bad Honnef: Hippocampus.
6. Gallati, S., Hartl, D., Derichs, N., Schöni, M. H., Tümmler, B., Staab, D., Junge, S., Nährlich, L., Gruber, W., Mehl, A., Rolinck-Werninghaus, C., Kaiser, H., Ballmann, M. & Mehls, M. (2013). *Zystische Fibrose*. In E. von Mutius, M. Gappa, E. Eber & U. Frey (Hrsg.), *Pädiatrische Pneumologie* (3. Aufl.) (S. 587-631). Berlin: Springer.
7. Stern, M. (2012). *Zusammenfassung*. In B. Sens & M. Stern (Hrsg.), *Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011* (S. 41-46). Bad Honnef: Hippocampus.
8. Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose (CF) – Gemeinnütziger Verein (2015). *muko.info: Neugeborenen-Screening*. Abruf am 06.09.2015 von <http://muko.info/ueber-mukoviszidose/ueber-mukoviszidose/diagnostik/neugeborenen-screening.html>.
9. Stopsack, M. & Hammermann, J. (2009). *Neugeborenenenscreening auf Mukoviszidose*. Monatsschr Kinderheilkd, 157 (12), S. 1222-1229.

LITERATUR

10. Gysin, C., Allothman, G. A. & Papsin, B. C. (2000). *Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management*. *Pediatr Pulmonol*, 30 (6), S. 481-489.
11. Berkhout, M. C., van Rooden, C. J., Rijntjes, E., Fokkens, W. J., el Bouazzaoui, L. H. & Heijerman, H. G. M. (2014). *Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype?*. *J Cyst Fibros*, 13 (4), S. 442-448.
12. Davidson, T. M., Murphy, C., Mitchell, M., Smith, C. & Light, M. (1995). *Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis*. *Laryngoscope*, 105 (4), S. 354-358.
13. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Cohen, N., Cervin, A., Douglas, R., Gevaert, P., Georgalas, C., Goossens, H., Harvey, R., Hellings, P., Hopkins, C., Jones, N., Joos, G., Kalogjera, L., Kern, B., Kowalski, M., Price, D., Riechelmann, H., Schlosser, R., Senior, B., Thomas, M., Toskala, E., Voegels, R., Wang, D. Y. & Wormald, P. J. (2012). *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012*. *Rhinology*, 50 (Suppl. 23), S. 1-298.
14. Plinkert, P. K. & Hoppe-Tichy, T. (2008). *Entzündungen*. In H.-P. Zenner (Hrsg.), *Praktische Therapie von HNO-Krankheiten* (2. Aufl.) (S. 269-282). Stuttgart: Schattauer.
15. Lurie, M. H. (1959). *Cystic fibrosis of the pancreas and nasal mucosa*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 68 (2), S. 478-486.
16. Shwachman, H., Kulczycki, L. L., Mueller, H. L. & Flake, C. G. (1962). *Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis*. *Pediatrics*, 30 (3), S. 389-401.
17. Yung, M. W., Gould, J. & Upton, G. J. G. (2002). *Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 111 (12), S. 1081-1086.
18. Koitschev, A., Wolff, A., Koitschev, C., Preyer, S., Ziebach, R. & Stern, M. (2006). *Standardisierte HNO-Untersuchung bei Patienten mit Mukoviszidose*. *HNO*, 54 (5), S. 361-368.

LITERATUR

19. Hadfield, P. J., Rowe-Jones, J. M. & Mackay, I. S. (2000). *The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 25 (1), S. 19-22.
20. Taylor, B., Evans, J. N. G. & Hope, G. A. (1974). *Upper respiratory tract in cystic fibrosis. Ear-nose-throat survey of 50 children*. Arch Dis Child, 49 (2), S. 133-136.
21. Leiberman, A., Cole, P., Corey, M., Forte, V. & Levison, H. (1991). *Otolaryngological and rhinomanometric findings in cystic fibrosis*. Am J Rhinol, 5 (2), S. 61-65.
22. De Gaudemar, I., Contencin, P., Van den Abbeele, T., Munck, A., Navarro, J. & Narcy, P. (1996). *Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection?*. Rhinology, 34 (4), S. 194-197.
23. Jorissen, M. B., De Boeck, K. & Cuppens, H. (1999). *Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 159 (5), S. 1412-1416.
24. Kerrebijn, J. D. F., Poublon, R. M. L. & Overbeek, S. E. (1992). *Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients*. Eur Respir J, 5 (10), S. 1239-1242.
25. Pawankar, R. (2003). *Nasal polyposis: an update*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 3 (1), S. 1-6.
26. Mainz, J. G. & Koitschev, A. (2012). *Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis*. Curr Allergy Asthma Rep, 12 (2), S. 163-174.
27. Cimmino, M., Cavaliere, M., Nardone, M., Plantulli, A., Orefice, A., Esposito, V. & Raia, V. (2003). *Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 28 (2), S. 125-132.
28. Neely, J. G., Harrison, G. M., Jerger, J. F., Greenberg, S. D. & Presberg, H. (1972). *The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 76 (2), S. 313-324.

LITERATUR

29. Triglia, J.-M. & Nicollas, R. (1997). *Nasal and sinus polyposis in children*. Laryngoscope, 107 (7), S. 963-966.
30. Despons, J. & Stoller, F. M. (1965). *Nasal polyposis in mucoviscidosis*. Laryngoscope, 75 (3), S. 475-483.
31. Davis, W. E., Barbero, G. J., LaMear, W. R., Templer, J. W. & Konig, P. (1993). *Paranasal sinus mucoceles in cystic fibrosis*. Am J Rhinol, 7(1), S. 31-35.
32. Guttenplan, M. D. & Wetmore, R. F. (1989). *Paranasal sinus mucocele in cystic fibrosis*. Clin Pediatr (Phila), 28 (9), S. 429-430.
33. Alvarez, R. J., Liu, N. J. & Isaacson, G. (1997). *Pediatric ethmoid mucoceles in cystic fibrosis: long-term follow-up of reported cases*. Ear Nose Throat J, 76 (8), S. 538-539, 543-546.
34. Stern, R. C., Boat, T. F., Wood, R. E., Matthews, L. W. & Doershuk, C. F. (1982). *Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis*. Am J Dis Child, 136 (12), S. 1067-1070.
35. Baker, D. C., Jr. & Smith, J. T. (1970). *Nasal symptoms of mucoviscidosis*. Otolaryngol Clin North Am, 3 (2), S. 257-264.
36. Isaacson, G. & Yanagisawa, E. (1998). *Cystic fibrosis and sinusitis*. Ear Nose Throat J, 77 (11), S. 886-888.
37. Brihaye, P., Jorissen, M. & Clement, P. A. R. (1997). *Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis)*. Acta Otorhinolaryngol Belg, 51 (4), S. 323-337.
38. April, M. M., Tunkel, D. E., DeCelie-Germana, J., Zeitlin, P. L. & Zinreich, S. J. (1995). *Computed tomography (CT) scan findings of the paranasal sinuses in cystic fibrosis*. Am J Rhinol, 9 (5), S. 277-280.

LITERATUR

39. Robertson, J. M., Friedman, E. M. & Rubin, B. K. (2008). *Nasal and sinus disease in cystic fibrosis*. Paediatr Respir Rev, 9 (3), S. 213-219.
40. Moss, R. B. & King, V. V. (1995). *Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 121 (5), S. 566-572.
41. King, V. V. (1991). *Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis*. Clin Rev Allergy, 9 (1), S. 143-157.
42. Watelet, J. B., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2000). *Rhinological aspects of cystic fibrosis*. Monaldi Arch Chest Dis, 55 (6), S. 475-477.
43. Brihaye, P., Clement, P. A. R., Dab, I. & Desprechin, B. (1994). *Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis)*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 28 (2-3), S. 141-147.
44. Ramsey, B. & Richardson, M. A. (1992). *Impact of sinusitis in cystic fibrosis*. J Allergy Clin Immunol, 90 (3), S. 547-552.
45. Lindig, J., Steger, C., Beiersdorf, N., Michl, R., Beck, J. F., Hummel, T. & Mainz, J. G. (2013). *Smell in cystic fibrosis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 270 (3), S. 915-921.
46. Mainz, J. G., Naehrlich, L., Schien, M., Käding, M., Schiller, I., Mayr, S., Schneider, G., Wiedemann, B., Wiehlmann, L., Cramer, N., Pfister, W., Kahl, B. C., Beck, J. F. & Tümmler, B. (2009). *Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis*. Thorax, 64 (6), S. 535-540.
47. Illing, E. A. & Woodworth, B. A. (2014). *Management of the upper airway in cystic fibrosis*. Curr Opin Pulm Med, 20 (6), S. 623-631.
48. Mainz, J. G. & Koitschev, A. (2009). *Management of chronic rhinosinusitis in CF*. J Cyst Fibros, 8 (Suppl. 1), S. S10-S14.

LITERATUR

49. Halvorson, D. J., Dupree, J. R. & Porubsky, E. S. (1998). *Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 107 (11), S. 946-952.
50. Crockett, D. M., McGill, T. J., Healy, G. B., Friedman, E. M. & Salkeld, L. J. (1987). *Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 96 (4), S. 367-372.
51. Nishioka, G. J., Barbero, G. J., König, P., Parsons, D. S., Cook, P. R. & Davis, W. E. (1995). *Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study*. Otolaryngol Head Neck Surg, 113 (4), S. 440-445.
52. Cheng, A. G., Johnston, P. R., Luz, J., Uluer, A., Fligor, B., Licameli, G. R., Kenna, M. A. & Jones, D. T. (2009). *Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 141 (1), S. 86-90.
53. Forge, A. & Schacht, J. (2000). *Aminoglycoside antibiotics*. Audiol Neurootol, 5 (1), S. 3-22.
54. Farzal, Z., Kou, Y.-F., St. John, R., Shah, G. B. & Mitchell, R. B. (2016). *The role of routine hearing screening in children with cystic fibrosis on aminoglycosides: a systematic review*. Laryngoscope, 126 (1), S. 228-235.
55. Lautermann, J., Schacht, J. & Jahnke, K. (2003). *Aminoglykosidototoxizität*. HNO, 51 (4), S. 344-352.
56. Walther, L. E., Hülse, R., Lauer, K. & Wenzel, A. (2015). *Aktuelle Aspekte zur Ototoxizität*. HNO, 63 (5), S. 383-391.
57. Al-Malky, G., Dawson, S. J., Sirimanna, T., Bagkeris, E. & Suri, R. (2015). *High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 14 (2), S. 248-254.

LITERATUR

58. Al-Malky, G., Suri, R., Dawson, S. J., Sirimanna, T. & Kemp, D. (2011). *Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: A study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions*. *Int J Audiol*, 50 (2), S. 112-122.
59. Mulheran, M., Degg, C., Burr, S., Morgan, D. W. & Stableforth, D. E. (2001). *Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy*. *Antimicrob Agents Chemother*, 45 (9), S. 2502-2509.
60. Mulherin, D., Fahy, J., Grant, W., Keogan, M., Kavanagh, B. & FitzGerald, M. (1991). *Aminoglycoside induced ototoxicity in patients with cystic fibrosis*. *Ir J Med Sci*, 160 (6), S. 173-175.
61. Federspil, P. (1982). *Ototoxizität von Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung der Lokalbehandlung*. In H. Ganz & W. Schätzle (Hrsg.), *HNO Praxis Heute 2* (S. 1-33). Berlin: Springer.
62. World Health Organization (1948). *Summary report on proceedings, minutes and final acts of the International Health Conference held in New York from 19 June to 22 July 1946*. *Off Rec World Health Organ*, 2, S. 1-143.
63. Radoschewski, M. (2000). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 43 (3), S. 165-189.
64. Gliklich, R. E. & Metson, R. (1995). *The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113 (1), S. 104-109.
65. Baumann, I., Blumenstock, G., DeMaddalena, H., Piccirillo, J. F. & Plinkert, P. K. (2007). *Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis*. *HNO*, 55 (1), S. 42-47.

LITERATUR

66. Zenner, H.-P. (2010). *Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen*. In R. F. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (31. Aufl.) (S. 315- 335). Berlin: Springer.
67. Keerl, R. (2009). *Endoskopie*. In M. Reiß (Hrsg.), *Facharztwissen HNO-Heilkunde* (S. 336). Berlin: Springer.
68. Mrowinski, D. & Scholz, G. (2006). *Tonschwellenaudiometrie*. In D. Mrowinski & G. Scholz (Hrsg.), *Audiometrie. Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung* (3. Aufl.) (S. 21-26). Stuttgart: Thieme.
69. Schrader, M. (1997). *Psychoakustische Verfahren*. In H.-P. Zenner (Hrsg.), *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (S. 9-14). London: Chapman & Hall.
70. Plontke, S. K., Bauer, M. & Meisner, C. (2007). *Comparison of pure-tone audiometry analysis in sudden hearing loss studies: lack of agreement for different outcome measures*. *Otol Neurotol*, 28 (6), S. 753-763.
71. Spoor, A. (1967). *Presbycusis values in relation to noise induced hearing loss*. *Int J Audiol*, 6 (1), S. 48-57.
72. Mrowinski, D. & Scholz, G. (2006). *Otoakustische Emissionen*. In D. Mrowinski & G. Scholz (Hrsg.), *Audiometrie. Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung* (3. Aufl.) (S. 84-90). Stuttgart: Thieme.
73. Probst, R. (1997). *Objektive Hörprüfungen*. In H.-P. Zenner (Hrsg.), *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (S. 14-21). London: Chapman & Hall.
74. Janssen, T. (2009). *Otoakustische Emissionen*. In E. Lehnhardt & R. Laszig (Hrsg.), *Praxis der Audiometrie* (9. Aufl.) (S. 113-136). Stuttgart: Thieme.
75. Zorowka, P. G. (2010). *Pädiatrische Audiologie und Audiometrie*. In K. Götte & T. Nicolai (Hrsg.), *Pädiatrische HNO-Heilkunde* (S. 53-70). München: Elsevier, Urban & Fischer.

LITERATUR

76. Mrowinski, D. & Scholz, G. (2006). *Trommelfell-Impedanzmessung*. In D. Mrowinski & G. Scholz (Hrsg.), *Audiometrie. Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung* (3. Aufl.) (S. 66-83). Stuttgart: Thieme.
77. Lehnhardt, E. (2009). *Impedanzaudiometrie*. In E. Lehnhardt & R. Laszig (Hrsg.), *Praxis der Audiometrie* (9. Aufl.) (S. 63-88). Stuttgart: Thieme.
78. Baumann, I., Plinkert, P. K. & De Maddalena, H. (2008). *Entwicklung einer Bewertungsskala für den Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)*. HNO, 56 (8), S. 784-788.
79. Bühl, A. (2014). *SPSS 22. Einführung in die moderne Datenanalyse* (14. Aufl.) (S. 426). Hallbergmoos: Pearson.
80. Brosius, F. (2013). *SPSS 21* (S. 523). Frechen: mitp.
81. Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik* (6. Aufl.) (S. 195 f.). Berlin: Springer.
82. Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik* (6. Aufl.) (S. 26 f.). Berlin: Springer.
83. Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V., von Hippel, A., Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Menner, K., Müller, G., Müller, J. M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H.-U., Zabransky, S., Zellner, K., Ziegler, A. & Hebebrand, J. (2001). *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. Monatsschr Kinderheilkd, 149 (8), S. 807-818.
84. World Health Organization (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organ Tech Rep Ser, 894, S. 1-253.

LITERATUR

85. Glöckner-Pagel, J., Schröter, C. & Griese, M. (2011). *Spirometrie im Kindesalter*. In T. Nicolai & M. Griese (Hrsg.), *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Diagnostik* (S. 127-150). Stuttgart: Thieme.
86. Mainz, J. G., Gerber, A., Arnold, C., Baumann, J., Baumann, I. & Koitschev, A. (2015). *Rhinosinusitis bei Mukoviszidose*. HNO, 63 (11), S. 809-820.
87. von der Hardt, H., Schwarz, C. & Ullrich, G. (2012). *Erwachsene mit Mukoviszidose*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 55 (4), S. 558-567.
88. Thamboo, A., Dar Santos, R. C., Naidoo, L., Rahmanian, R., Chilvers, M. A. & Chadha, N. K. (2014). *Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 140 (10), S. 934-939.
89. Coste, A., Gilain, L., Roger, G., Sebbagh, G., Lenoir, G., Manach, Y. & Peynegre, R. (1995). *Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis*. Rhinology, 33 (3), S. 152-156.
90. Drake-Lee, A. B. & Morgan, D. W. (1989). *Nasal polyps and sinusitis in children with cystic fibrosis*. J Laryngol Otol, 103 (8), S. 753-755.
91. Drake Lee, A. B. & Pitcher-Wilmott, R. W. (1982). *The clinical and laboratory correlates of nasal polyps in cystic fibrosis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 4 (3), S. 209-214.
92. Henriksson, G., Westrin, K. M., Karpati, F., Wikström, A.-C., Stierna, P. & Hjelte, L. (2002). *Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis*. Chest, 121 (1), S. 40-47.

LITERATUR

93. Do, B. A. J., Lands, L. C., Saint-Martin, C., Mascarella, M. A., Manoukian, J. J., Daniel, S. J. & Nguyen, L. H. P. (2014). *Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 78 (7), S. 1133-1137.
94. Sakano, E., Ribeiro, A. F., Barth, L., Condino Neto, A. & Ribeiro, J. D. (2007). *Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 71 (1), S. 41-50.
95. Babinski, D. & Trawinska-Bartnicka, M. (2008). *Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 72 (5), S. 619-624.
96. Kostuch, M., Klatka, J., Semczuk, A., Wojcierowski, J., Kulczycki, L. & Oleszczuk, J. (2005). *Analysis of most common CFTR mutations in patients affected by nasal polyps*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 262 (12), S. 982-986.
97. Becker, S. S., de Alarcon, A., Bomeli, S. R., Han, J. K. & Gross, C. W. (2007). *Risk factors for recurrent sinus surgery in cystic fibrosis: review of a decade of experience*. Am J Rhinol, 21 (4), S. 478-482.
98. Mainz, J. G., Gerber, A., Lorenz, M., Michl, R., Hentschel, J., Nader, A., Beck, J. F., Pletz, M. W. & Mueller, A. (2015). *Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis patients in context of otorhinolaryngological surgery or dentist attendance: case series and discussion of preventive concepts*. Case Rep Infect Dis. DOI: 10.1155/2015/438517.
99. Eggesbø, H. B., Dølvik, S., Stiris, M., Søvik, S., Storrøsten, O. T. & Kolmannskog, F. (2001). *Complementary role of MR imaging of ethmoidmaxillary sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis*. Acta Radiol, 42 (2), S. 144-150.

LITERATUR

100. Stavroulaki, P., Vossinakis, I. C., Dinopoulou, D., Doudounakis, S., Adamopoulos, G. & Apostolopoulos, N. (2002). *Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 128 (2), S. 150-155.

„Eltern- und Patienteninformation“ und „Information zum Datenschutz“



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN



Kinderklinik
Tübingen

Patientendaten

Datum: März 2011

Eltern- und Patienteninformation

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem

Titel: Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose
– prospektive klinische Studie –

Liebe Patienten und Patienteltern!

Wir möchten Sie über eine Untersuchung zur HNO-Beteiligung von Mukoviszidose (CF)-Patienten informieren

vollständiger Text – s. S. 113 ff.



Patientendaten

Datum: März 2011

Eltern- und Patienteninformation

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem

Titel: Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose
– prospektive klinische Studie –

Liebe Patienten und Patienteltern!

Wir möchten Sie über eine Untersuchung zur HNO-Beteiligung von Mukoviszidose (CF)-Patienten informieren.

Wir wissen, dass bei Mukoviszidose-Patienten sehr häufig Probleme im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich auftreten. Dies wird in regelmäßigen Abständen (1-2-jährlich) im Rahmen eines Ambulanzbesuches überprüft, indem zusätzlich eine Untersuchung in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik notwendig ist. Häufig sind jedoch noch keine sichtbaren oder belastenden Umstände vorhanden, die eine HNO-Vorstellung notwendig machen. Die Teilnahme an dieser Studie ermöglicht es Ihnen, Ihre HNO-Beteiligung zu untersuchen und Ihre Lebensqualität zu verbessern.

vollständiger Text – s. S. 113 ff.



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Patientendaten

Datum: März 2011

Eltern- und Patienteninformation

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem

Titel: Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose
– prospektive klinische Studie –

Liebe Patienten und Patienteneltern!

Wir möchten Sie über eine Untersuchung zur HNO-Beteiligung von Mukoviszidose (CF)-Patienten informieren.

Wir wissen, dass bei Mukoviszidose-Patienten sehr häufig Probleme im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich auftreten. Dies wird in regelmäßigen Abständen (1-2-jährlich) im Rahmen eines Ambulanzbesuches überprüft, indem zusätzlich eine Untersuchung in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik notwendig ist.

Häufig sind jedoch noch keine sichtbaren oder belastenden Umstände vorhanden, die eine HNO-Vorstellung zwingend notwendig machen. Wir wollen deshalb mittels eines Fragebogens klären, ob gewisse Umstände und Befinden eine HNO-ärztliche Untersuchung nach sich ziehen. Hierfür haben wir einen Fragebogen zur Lebensqualität entwickelt, den wir Sie bitten wollen, auszufüllen.

Wie ist die Studie aufgebaut?

Es sollen insgesamt über 200 CF-Patienten an der Studie teilnehmen. Die HNO-Untersuchungen in den Räumen der Ambulanz erfolgen routinemäßig im Anschluss an den Besuch in der CF-Ambulanz. Der zusätzliche Zeitaufwand für das Ausfüllen des Fragebogens beträgt ca. 5 Minuten.

Welche Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt?

Jeder in Frage kommende Patient erhält diese Patienteninformation, um sich über die Gründe zur Durchführung der Studie informieren zu können. Falls Sie sich zur Mitarbeit an der Studie bereit erklären, wird der Prüfarzt (_____) Sie nochmals mündlich informieren.

Nach der Einwilligung in die Studie werden zwei Maßnahmen erfolgen:

- die Untersuchung der Nase sowie ggf. eine Hörprüfung (diese gehören zu den jährlichen Routinemaßnahmen im Rahmen der üblichen Versorgung von CF-Patienten)
- das Ausfüllen des Fragebogens, der ausschließlich Fragen zum Befinden des Patienten beinhaltet (dieser ist Bestandteil der studienbezogenen Untersuchung)

Was wird an Daten gesammelt?

Der Datenschutz ist in jeder Hinsicht gewahrt.

Die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben. Die Aufzeichnung der erhobenen Daten erfolgt zunächst in den Originalunterlagen – der Krankenakte, in die der Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung Ihrer verschlüsselten Daten ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 15 Jahren bei PD Dr. med. A. Koitchev (Stuttgart) aufbewahrt. Ohne die Einwilligung zur Datenschutzerklärung kann der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Es ist geplant, nach Abschluss der Studie die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift zu veröffentlichen.

Die Studien-Teilnahme ist freiwillig!

Selbstverständlich kann das Einverständnis zur Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Ein Rücktritt von der Studie ist jederzeit ohne Angabe von Gründen formlos möglich, ohne dass Ihnen oder Ihrem Kind daraus Nachteile für die weitere ärztliche Betreuung erwachsen. Insbesondere hat der Patient keine Nachteile, wenn er an der Studie nicht teilnehmen sollte.

Wir bitten Sie mit nachfolgender Datenschutzerklärung um die Erlaubnis, die erhobenen Daten auswerten zu dürfen.

Kontaktadressen:

Leiter der klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Assen Koitschev

Leiter der Abteilung pädiatrische HNO und Otologie

Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Bismarckstraße 8, D-70176 Stuttgart

Tel.: +49 (0)711-278-73040 (Sekretariat)

Fax: +49 (0)711-278-73049

a.koitschev@klinikum-stuttgart.de

Prüfärzte:

Information zum Datenschutz

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem

Titel: Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose
– prospektive klinische Studie –

Die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten erfolgt zunächst in den Originalunterlagen Ihrer Krankenakte, in die Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 15 Jahren bei PD Dr. med. A. Koitschev (Stuttgart) aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich mit der Verwendung der im Rahmen der Studie „Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.

Patient

Datum

Name des Patienten in Blockschrift

Unterschrift des Patienten

Patienteneltern

Datum

Name des Elternteils in Blockschrift

Unterschrift des Elternteils

Datum

Name des Elternteils in Blockschrift

Unterschrift des Elternteils

„Patientendatenblatt“

Patientendatenblatt		Erstellungsdatum: <input style="width: 100px;" type="text"/>
Studienzentrum		unbekannt
<input type="checkbox"/> Tübingen (Kinderklinik) <input type="checkbox"/> Stuttgart (Olgahospital) <input type="checkbox"/> Gerlingen (Klinik Schillerhöhe)		<input type="checkbox"/>
zuvor behandelnde Ambulanz/en: _____		<input type="checkbox"/>
Patientendaten		unbekannt
Patientennummer: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
Name, Vorname: _____		<input type="checkbox"/>
Geburtsdatum: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
Telefonnummer: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich		<input type="checkbox"/>
Erhebungsdatum: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
Körpergröße: <input style="width: 100px;" type="text"/> cm		<input type="checkbox"/>
Körpergewicht: <input style="width: 100px;" type="text"/> kg		<input type="checkbox"/>
BMI (Body-Mass-Index): <input style="width: 100px;" type="text"/> kg/m ²		<input type="checkbox"/>
BMI-Perzentile: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
LSG (Längen-Soll-Gewicht): <input style="width: 100px;" type="text"/> %		<input type="checkbox"/>
ethnische Zugehörigkeit: <input type="checkbox"/> kaukasisch <input type="checkbox"/> türkisch <input type="checkbox"/> asiatisch <input type="checkbox"/> afrikanisch <input type="checkbox"/> andere		<input type="checkbox"/>
Diagnosedaten		unbekannt
Datum der Erstdiagnose: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
Mutation: <input type="checkbox"/> dF508 homozygot <input type="checkbox"/> dF508/R553X <input type="checkbox"/> dF508/nicht identifiziert <input type="checkbox"/> dF508/_____ <input type="checkbox"/> _____/_____ <input type="checkbox"/> nicht identifiziert		<input type="checkbox"/>
Erhebungsdatum: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>
forcierte Vitalkapazität (FVC): <input style="width: 100px;" type="text"/> l entspricht <input style="width: 100px;" type="text"/> % des Normalwertes (<input style="width: 100px;" type="text"/> l)		<input type="checkbox"/>
Einsekundenkapazität (FEV ₁): <input style="width: 100px;" type="text"/> l entspricht <input style="width: 100px;" type="text"/> % des Normalwertes (<input style="width: 100px;" type="text"/> l)		<input type="checkbox"/>
Symptome pulmonal: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein gastro-intestinal: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/>
Pankreasinsuffizienz exokrin: <input type="checkbox"/> ja (Datum: <input style="width: 100px;" type="text"/>) <input type="checkbox"/> nein endokrin: <input type="checkbox"/> ja (Datum: <input style="width: 100px;" type="text"/>) <input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/>
CFR-Diabetes <input type="checkbox"/> ja (Datum: <input style="width: 100px;" type="text"/>) <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> insulinpflichtig (seit: <input style="width: 100px;" type="text"/>)		<input type="checkbox"/>
Pseudomonas aeruginosa		<input type="checkbox"/>
Keimbeseidlung: <input type="checkbox"/> ja, _____ <input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/>
Datum der Erstinfektion: <input style="width: 100px;" type="text"/>		<input type="checkbox"/>

ANHANG

			unbekannt	
Aminoglykosid-Antibiotika	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	
Verabreichungsart:	<input type="checkbox"/> inhalativ	<input type="checkbox"/> intravenös	<input type="checkbox"/>	
Gesamtzahl der i.v. Zyklen:	[] [] Zyklus bzw. Zyklen		<input type="checkbox"/>	
Lebensdosis:	[] [] [] [] [] g		<input type="checkbox"/>	
Zyklus [] []	[] [] [] [] (Jahr)	_____ (Ort)		
Wirkstoff:	_____		<input type="checkbox"/>	
Dosis:	[] [] [] [] mg/Tag	[] [] [] [] [] g (gesamt)	<input type="checkbox"/>	
Beginn / Ende:	[] [] [] [] [] [] [] []	/	[] [] [] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/>
Dauer:	[] [] [] Tage		<input type="checkbox"/>	
Zyklus [] []	[] [] [] [] (Jahr)	_____ (Ort)		
Wirkstoff:	_____		<input type="checkbox"/>	
Dosis:	[] [] [] [] mg/Tag	[] [] [] [] [] g (gesamt)	<input type="checkbox"/>	
Beginn / Ende:	[] [] [] [] [] [] [] []	/	[] [] [] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/>
weitere Diagnosen:				
Befunde:				
Befunde (Anlagen):				

„HNO-Befundbogen“



HNO-ärztliche Untersuchung von CF-Patienten – Befundbogen (zur Verlaufskontrolle) –

Allgemeines

Mund-/Nasenrachenraum		
adenoide Vegetationen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
pathologische Befunde	_____	
Ohrmikroskopie	rechts	links
pathologische Befunde	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> normal
Anmerkungen	_____	

Nasenendoskopie

Nasenmuscheln, Septum	rechts	links	
Nasenmuschelhyperplasie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Septumdeviation	<input type="checkbox"/> ja, nach rechts	<input type="checkbox"/> ja, nach links	<input type="checkbox"/> nein
Polyposis nasi, Schleimhaut, Sekret		rechts	links
Polyposis nasi	keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	auf den mittleren Nasengang begrenzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	die komplette Nasenhaupthöhle betreffend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schleimhautschwellung	keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	leicht/mittelgradig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	polypös	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sekretion	keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	glasig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	zäh und/oder schleimig-eitrig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
frühere NNH-OPs (falls bekannt)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Gesamtzahl der NNH-OPs	[] [] [] []		

Audiologische Untersuchung

Untersuchung (Bitte Kopien der Befunde beilegen!)	durchgeführt	
Tonschwellenaudiometrie (bzw. Spielaudiometrie)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Tympanogramm	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Stapediusreflexmessung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Patientenaufkleber

Datum

Unterschrift (Untersuchender)

„Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version“



Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)

Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis

Nebenstehend finden Sie eine Liste von Symptomen sowie sozialen und emotionalen Folgeerscheinungen einer chronischen Nasennebenhöhlenentzündung. Wir würden gerne mehr über diese Probleme in Erfahrung bringen und bitten Sie daher, die folgenden Fragen nach bestem Wissen und Gewissen zu beantworten. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Nur Sie können uns diese wertvollen Informationen liefern.

Bitte stufen Sie Ihre Probleme so ein, wie Sie diese im Verlauf der letzten **zwei Wochen** erlebt haben. Um beurteilen zu können, wie stark die einzelnen Symptome ausgeprägt sind, kreuzen Sie bitte bei jeder einzelnen Frage die entsprechende Ziffer (von 0 bis 5) an.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Falls erforderlich zögern Sie nicht, nach Hilfestellung zu fragen.

1 Nasenatmungsbehinderung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2 Niesreiz	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3 ständiges Naselaufen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4 Sekretfluss in den Rachen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5 dickes schleimiges Nasensekret	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6 Räusperzwang, trockener Hals	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7 Husten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8 Druckgefühl auf den Ohren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9 Ohrenscherz	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10 Riechminderung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11 Schwindelgefühl	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12 Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13 Probleme beim Einschlafen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14 nächtliches Aufwachen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15 Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16 verminderte Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17 Konzentrationsschwäche	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18 Frustrationen / Rastlosigkeit / Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19 Traurigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20 Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Erläuterung der Ziffernzuordnung:

- 0 kein Problem
- 1 sehr geringes Problem
- 2 kleines Problem
- 3 mittelgradiges Problem
- 4 hochgradiges Problem
- 5 schlechter kann es nicht mehr werden



© Piccirillo, J. F., Merritt, M. G., Jr. & Richards, M. L. (2002). Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 126 (1), S. 41-47.
Baumann, I., Blumenstock, G., DeMaddalena, H., Piccirillo, J. F. & Plinkert, P. K. (2007). Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO*, 55 (1), S. 42-47.

Hiermit erkläre ich mich bereit, an der Befragung teilzunehmen. Ich bin einverstanden, dass dieser Fragebogen anonymisiert zu wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet wird.

Name, Vorname _____







Datum, Unterschrift _____

Patientenaufkleber

Einzelfragen des SNOT-20 GAV

1 Nasenatmungsbehinderung






n = Anzahl der Patienten

NASENATMUNGSBEHINDERUNG	PATIENTEN		
		n	%
kein Problem		59	29,1
sehr geringes Problem		45	22,2
kleines Problem		46	22,7
mittelgradiges Problem		36	17,7
hochgradiges Problem		16	7,9
schlechter kann es nicht mehr werden		1	0,5

n = 203 (100,0 %)

2 Niesreiz

n = Anzahl der Patienten







NIESREIZ	PATIENTEN		
		n	%
kein Problem		98	48,3
sehr geringes Problem		64	31,5
kleines Problem		28	13,8
mittelgradiges Problem		8	3,9
hochgradiges Problem		5	2,5
schlechter kann es nicht mehr werden		0	0,0

n = 203 (100,0 %)

ANHANG

3 Ständiges Naselaufen






n = Anzahl der Patienten

STÄNDIGES NASELAUFEN	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		73	36,0
sehr geringes Problem		56	27,6
kleines Problem		42	20,7
mittelgradiges Problem		22	10,8
hochgradiges Problem		9	4,4
schlechter kann es nicht mehr werden		1	0,5

n = 203 (100,0 %)

4 Sekretfluss in den Rachen







n = Anzahl der Patienten

SEKRETFLUSS IN DEN RACHEN	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		109	53,7
sehr geringes Problem		37	18,2
kleines Problem		27	13,3
mittelgradiges Problem		19	9,4
hochgradiges Problem		11	5,4
schlechter kann es nicht mehr werden		0	0,0

n = 203 (100,0 %)

5 Dickes schleimiges Nasensekret







n = Anzahl der Patienten

DICKES SCHLEIMIGES NASENSEKRET	PATIENTEN		
		n	%
kein Problem		81	39,9
sehr geringes Problem		52	25,6
kleines Problem		32	15,8
mittelgradiges Problem		22	10,8
hochgradiges Problem		10	4,9
schlechter kann es nicht mehr werden		6	3,0

n = 203 (100,0 %)

6 Räusperzwang, trockener Hals

n = Anzahl der Patienten







RÄUSPERZWANG, TROCKENER HALS	PATIENTEN		
		n	%
kein Problem		47	23,2
sehr geringes Problem		62	30,5
kleines Problem		41	20,2
mittelgradiges Problem		35	17,2
hochgradiges Problem		17	8,4
schlechter kann es nicht mehr werden		1	0,5

n = 203 (100,0 %)

ANHANG

7 Husten







n = Anzahl der Patienten

HUSTEN	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		18	8,9
sehr geringes Problem		41	20,2
kleines Problem		40	19,7
mittelgradiges Problem		52	25,6
hochgradiges Problem		41	20,2
schlechter kann es nicht mehr werden		11	5,4

n = 203 (100,0 %)

8 Druckgefühl auf den Ohren

n = Anzahl der Patienten

DRUCKGEFÜHL AUF DEN OHREN	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		134	66,0
sehr geringes Problem		34	16,7
kleines Problem		19	9,4
mittelgradiges Problem		7	3,4
hochgradiges Problem		7	3,4
schlechter kann es nicht mehr werden		2	1,0

n = 203 (100,0 %)

ANHANG

9 Ohrenschmerz

n = Anzahl der Patienten

OHRENSCHMERZ	PATIENTEN	
	n	%
kein Problem	166	81,8
sehr geringes Problem	22	10,8
kleines Problem	10	4,9
mittelgradiges Problem	5	2,5
hochgradiges Problem	0	0,0
schlechter kann es nicht mehr werden	0	0,0

n = 203 (100,0 %)

10 Riechminderung

n = Anzahl der Patienten

RIECHMINDERUNG	PATIENTEN	
	n	%
kein Problem	113	55,7
sehr geringes Problem	27	13,3
kleines Problem	21	10,3
mittelgradiges Problem	15	7,4
hochgradiges Problem	16	7,9
schlechter kann es nicht mehr werden	11	5,4

n = 203 (100,0 %)

ANHANG

11 Schwindelgefühl

n = Anzahl der Patienten

SCHWINDELGEFÜHL	PATIENTEN	
	n	%
kein Problem	153	75,4
sehr geringes Problem	24	11,8
kleines Problem	14	6,9
mittelgradiges Problem	5	2,5
hochgradiges Problem	7	3,4
schlechter kann es nicht mehr werden	0	0,0

n = 203 (100,0 %)

12 Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht







n = Anzahl der Patienten

GESICHTSSCHMERZ, DRUCKGEFÜHL IM GESICHT	PATIENTEN	
	n	%
kein Problem	155	76,4
sehr geringes Problem	21	10,3
kleines Problem	10	4,9
mittelgradiges Problem	11	5,4
hochgradiges Problem	6	3,0
schlechter kann es nicht mehr werden	0	0,0

n = 203 (100,0 %)

13 Probleme beim Einschlafen







n = Anzahl der Patienten

PROBLEME BEIM EINSCHLAFEN	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		118	58,1
sehr geringes Problem		38	18,7
kleines Problem		13	6,4
mittelgradiges Problem		23	11,3
hochgradiges Problem		7	3,4
schlechter kann es nicht mehr werden		4	2,0

n = 203 (100,0 %)

14 Nächtliches Aufwachen

n = Anzahl der Patienten

NÄCHTLICHES AUFWACHEN	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		102	50,2
sehr geringes Problem		42	20,7
kleines Problem		31	15,3
mittelgradiges Problem		13	6,4
hochgradiges Problem		13	6,4
schlechter kann es nicht mehr werden		2	1,0

n = 203 (100,0 %)

15 Tagesmüdigkeit

n = Anzahl der Patienten

TAGESMÜDIGKEIT	PATIENTEN	
	n	%
kein Problem	65	32,0
sehr geringes Problem	42	20,7
kleines Problem	44	21,7
mittelgradiges Problem	37	18,2
hochgradiges Problem	13	6,4
schlechter kann es nicht mehr werden	2	1,0

n = 203 (100,0 %)

16 Verminderte Leistungsfähigkeit







n = Anzahl der Patienten

VERMINDERTE LEISTUNGSFÄHIGKEIT	PATIENTEN	
	n	%
kein Problem	85	41,9
sehr geringes Problem	37	18,2
kleines Problem	29	14,3
mittelgradiges Problem	30	14,8
hochgradiges Problem	16	7,9
schlechter kann es nicht mehr werden	6	3,0

n = 203 (100,0 %)

17 Konzentrationsschwäche







n = Anzahl der Patienten

KONZENTRATIONSSCHWÄCHE	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		94	46,3
sehr geringes Problem		50	24,6
kleines Problem		30	14,8
mittelgradiges Problem		18	8,9
hochgradiges Problem		9	4,4
schlechter kann es nicht mehr werden		2	1,0

n = 203 (100,0 %)

18 Frustrationen/Rastlosigkeit/Reizbarkeit







n = Anzahl der Patienten

FRUSTRATIONEN / RASTLOSIGKEIT / REIZBARKEIT	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		83	40,9
sehr geringes Problem		53	26,1
kleines Problem		28	13,8
mittelgradiges Problem		23	11,3
hochgradiges Problem		10	4,9
schlechter kann es nicht mehr werden		6	3,0

n = 203 (100,0 %)

19 Traurigkeit






n = Anzahl der Patienten

TRAURIGKEIT	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		119	58,6
sehr geringes Problem		39	19,2
kleines Problem		20	9,9
mittelgradiges Problem		15	7,4
hochgradiges Problem		3	1,5
schlechter kann es nicht mehr werden		7	3,4

n = 203 (100,0 %)

20 Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich

n = Anzahl der Patienten

NEBENHÖHLENBESCHWERDEN SIND MIR PEINLICH	PACIENTEN		
		n	%
kein Problem		184	90,6
sehr geringes Problem		10	4,9
kleines Problem		5	2,5
mittelgradiges Problem		1	0,5
hochgradiges Problem		3	1,5
schlechter kann es nicht mehr werden		0	0,0

n = 203 (100,0 %)

ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL

Hiermit erkläre ich, Julia Anneliese Baumann, die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel

Hals-Nasen-Ohren-Beteiligung und Lebensqualität bei Mukoviszidose
– prospektive klinische Studie –

selbst verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Konzeption und Betreuung der Dissertation sowie Korrektur des Manuskripts erfolgten durch Herrn Professor Dr. A. Koitschev.

Die HNO-Untersuchungen in den Studienzentren Tübingen und Gerlingen wurden eigenständig durch mich durchgeführt. In Stuttgart wurden diese von Ärzten der dortigen HNO-Ambulanz übernommen. Die Hörprüfungen erledigten Mitarbeiter der Pädaudiologie in Tübingen und Stuttgart. Die Daten-Recherche erfolgte an allen drei Standorten durch mich.

Die statistische Auswertung habe ich nach Beratung durch Herrn A. Kögel selbstständig durchgeführt.

Ich versichere, dass die Dissertation nur in diesem und in keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Mainz, J. G., Gerber, A., Arnold, C., Baumann, J., Baumann, I. & Koitschev, A. (2015).
Rhinosinusitis bei Mukoviszidose. HNO, 63 (11), S. 809-820.

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir diese Dissertation ermöglicht haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. A. Koitschev, für die zuverlässige Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Herzlich möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der CF-Ambulanzen Tübingen, Gerlingen und Stuttgart bedanken. Vielen Dank für die freundliche Aufnahme und die stets gute Zusammenarbeit.

Außerdem danke ich den CF-Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und so die Dissertation überhaupt erst möglich gemacht haben.

Danke auch an Herrn A. Kögel für die statistische Beratung.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für ihre uneingeschränkte Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.