

Diplomarbeit

**Beurteilung von Nasennebenhöhlen –CT Scans bei
Transplantatempfängern**

eingereicht von

Andreas Neuschitzer

Mat.Nr.: 0433279

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Doris Lang-Loidolt

Univ. Prof. Dr. Florian Iberer

Ort, Datum

Andreas Neuschitzer eh

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Als erstes ist es mir ein großes Bedürfnis mich bei Frau Prof. D. Lang-Loidolt für Ihre Unterstützung, Förderung, Motivation und nicht zuletzt Geduld bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit zu bedanken. Begeistert von ihrem Engagement bei dem Thema hat mir die Auseinandersetzung mit dieser Materie ebenfalls viele Erfolgserlebnisse bereitet und mich für meine weitere Arbeit geprägt. Ich möchte auch für die nette Aufnahme und Unterstützung an der Abteilung bedanken, besonders beim medizinisch wissenschaftlichen Personen, das mir bei der Sammlung der Daten geholfen hat.

Auch ist es mir ein Bedürfnis mich bei meinem Bruder und den Eltern für ihren positiven Input zu bedanken, wann immer ich mit Fragen oder sonstigen Problemen sie um Hilfe gebeten habe.

Zusammenfassung

Einleitung: Organtransplantationsempfänger sind wegen der damit verbundenen immunsuppressiven Therapie einem erhöhtem Infektionsrisiko ausgesetzt. Aus diesem Grund wird vor der Transplantation eine Herdsuche durchgeführt um potentielle Infektionsquellen zu finden und diese in weiterer Folge vorweg zu behandeln. Einen möglichen Infektionsherd stellen die Nasennebenhöhlen dar. Aus diesem Grund wird in Graz vor einer Transplantation an der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eine genaue klinische Untersuchung durchgeführt und genaue Aufnahmen mittels CT-Scan von den Nasennebenhöhlen angefertigt. Die Ziele der Studie waren

1. mittels retrospektiver Datenanalyse festzustellen, wie häufig sich bei den untersuchten Patienten Pathologien in den CT- Bildern zeigten
2. wie oft die Patienten klinische Sinusitiszeichen hatten
3. wie oft es zu einer operativen Sanierung der Nasennebenhöhlen kam und ob diese für die Patienten von Vorteil war.

Außerdem wurde untersucht, ob die Transplantationsdiagnose einen Einfluss auf die Häufigkeit von Sinusitiden vor der Transplantation hatte.

Patienten und Methode: Retrospektiv wurden die Nasennebenhöhlen CT Scans und die elektronischen Patientenakten von 171 Transplantationspatienten der Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Graz untersucht. Die CT Scans wurden nach dem Lund-Mackay Schema bewertet. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 18.0 Software.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Patientenalter betrug 54,6 Jahre, 137 männliche Patienten und 34 weibliche Patienten. 142 Nasennebenhöhlen-CT Scans fanden vor der Transplantation statt und wurden ausgewertet. 92 Patienten (64,8%) wiesen pathologisch veränderte Nasennebenhöhlen-CT Scans auf. 71 von diesen 92 Personen (77,2%) litten unter keinen klinischen Sinusitissymptomen. Bei 10 Personen erfolgte eine chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen. Personen mit klinischer Symptomatik und pathologischen Nasennebenhöhlen CT Scans wiesen eine statistisch signifikant verlängerte Überlebenszeit auf als nichtoperierte Patienten. (38,7 zu 13,8 Monaten; $p=0,046$) Bei den Patienten ohne klinische Sinusitiszeichen fand sich kein Unterschied zwischen operierten und konservativ behandelten Personen. 79 der Patienten warten auf eine Lebertransplantation, 45 Probanden auf eine Herztransplantation und 18 Personen auf andere Organe (Niere, Pankreas, Knochenmark, Stammzellen). Hier war kein Unterschied in der Häufigkeit von Sinusitiden festzustellen.

Diskussion: In dieser Studie fanden sich beim einem großen Anteil der Transplantationspatienten assymptomatische Verschattungen in den CT Bildern. Die Patienten, die auch eine sinusitistypische Klinik zeigten, profitierten von einer operativen Sanierung. Aufgrund dieser Daten stellt sich die Frage, ob CT Scans bei allen Transplantationskandidaten notwendig sind.

Abstract

Introduction: Patients awaiting organ transplantation are at high risk to develop invasive infections due to the immunosuppression following transplantations. The paranasal sinuses are part of several potentially dangerous regions where asymptomatic chronic sinusitis might exist. Not treating these foci could lead to lethal consequences for the infected person. Therefore at the university hospital of Graz a paranasal CT scan is performed prior to transplantation. Furthermore a precise clinical examination by an otorhinolaryngologist follows this procedure. The aim of this retrospective study was to find out how often patient showed symptomatic and asymptomatic pathologies of the paranasal sinuses. Moreover, it was investigated whether operation, if performed, had a benefit on survival time.

Patients and Methods: Via retrospective data analysis the paranasal sinus CT scans of 171 patients of the department of transplant surgery, university hospital in Graz, were evaluated with the Lund-MacKay staging system scheme for chronic rhinosinusitis. Besides the patients' electronic health records were scanned for sinusitis symptoms, FESS operations, transplant diagnosis and survival time. The survival time of patients being operated was then compared with the patients maintaining conservative or no therapy. Finally, it was determined if the transplant diagnosis had an impact on the frequency of chronic rhinosinusitis. The statistical analyses were carried out with SPSS 18.0 software.

Results: The mean age of the evaluated patients was 54,6 years, including 137 male and 34 female participants. 142 of the paranasal CT scans had been performed prior to organ transplantation and were analyzed in this study. 92 out of 142 patients (68%) had pathologic CT scans. 71 out of these 92 patients (77,2%) did not show clinical sinusitis symptoms. With ten persons FESS was performed. Operated patients suffering from sinusitis symptoms and presenting pathologic changes in the CT Scans showed a statistically prolonged survival time compared with symptomatic patients not being operated. (38,7 versus 13,8; $p=0,046$) In the asymptomatic group no benefit was found whether FESS or conservative/no therapy. 79 patients were awaiting liver transplantation, 45 heart transplantation and 18 patients other organs, including kidney, pancreas, bone marrow and stem cell transplantation. No statistically difference was observed in frequency of chronic rhinosinusitis among these three groups.

Discussion: It should be pointed out that this study revealed a high prevalence of asymptomatic chronic rhinosinusitis in the paranasal sinuses of transplant patients. However only symptomatic patients benefit from a FESS operation. Thus it should be considered if paranasal CT scans are really necessary in all patients awaiting organ transplantation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund der Diplomarbeit	1
1.2 Die Nasennebenhöhlen	4
1.2.1 Sinus maxillaris	4
1.2.2 Sinus frontalis	5
1.2.3 Sinus sphenoidalis	5
1.2.4 Cellulae ethmoidales	6
1.3 Histologischer Aufbau der Nasennebenhöhlenschleimhaut	7
1.4 Sinusitis	9
1.4.1 Akute Rhinosinusitis	9
1.4.2 Chronische Rhinosinusitis	10
1.5 Die Organ-Transplantation	16
1.5.1 Historischer Querschnitt	17
1.5.2 Die Immunsuppression nach der Transplantation	18
1.6 Computertomographie	21
2 Patienten und Methode	24
2.1 Das Studiendesign	24
2.2 Das Vorgehen bei der Datenerfassung	24
2.3 Der ICD-10 Code	26
2.4 Das Patientenkollektiv und die Einschlusskriterien	26
2.5 ICD-10 Code und Erkrankung	27
2.6 Der Lund MacKay Score	28
2.6.1 Der radiologische Lund- Mackay Score	29
2.6.2 Einteilung der Sinusitis	29
2.7 FESS und Survival Time	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Die Hypothese	35
3.2 Die Transplantationsdiagnose der Patienten	37
3.3 Klinische Symptome und Rhinosinusitis	37
3.4 Auswertung der CT Bilder	38
3.4.1 Beurteilung der CT Bilder mittels Lund-McKay Score	38
3.4.2 Sinusitis im NNH-CT und klinische Symptomatik	39
3.4.3 Sinusitis und Transplantationsdiagnose	40
3.5 Functional Endoscopic Sinus Surgery und Impact auf Survival Time	40
4 Diskussion	42
4.1 Vergleiche mit BMT Studien	45
4.2 Korrelation zwischen Lund MacKay und Symptomscores	47
4.3 Risiken für Transplantationspatienten	48
5 Zusammenfassung	50
6 Literaturverzeichnis	51
7 Curriculum vitae	54

Glossar und Abkürzungen

NNH-CT.....	Nasennebenhöhlen Computertomografie
HNO.....	Hals-, Nasen- und Ohrenabteilung
CRS.....	Chronische Rhinosinusitis
AFS.....	Allergic Fungal Sinusitis
FESS.....	Functional Endoscopic Sinus Surgery
ICD.....	International Classification of Diseases
VAS.....	Visuelle Analogskala
SNOT.....	Sino-Nasal Outcome Test
CSS.....	Chronic Sinusitis Survey
IL.....	Interleukin
ORL.....	Oto-Rhino-Laryngologie
HLA.....	Humane Leukozyten Antigene
DM.....	Diabetes Mellitus
IgE.....	Immunglobulin E
CT.....	Computer Tomografie
BENELUX.....	Belgien-Niederlande-Luxemburg
URO.....	Urologie

Abbildungsverzeichnis

1.Abb. NNH-CT Scan: keine Verschattungen

2.Abb. NNH-CT Scan: minimale Sinusitis nach Lund-MacKay

3.Abb. NNH-CT Scan: mäßig ausgeprägte Sinusitis nach Lund-MacKay

4.Abb. NNH-CT Scan: mäßig ausgeprägte Sinusitis nach Lund-MacKay

5.Abb. NNH-CT Scan: ausgeprägte Sinusitis nach Lund-MacKay

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1..... Einteilung der Pilzsinitiden

Tabelle 2..... Organischämiezeiten

Tabelle 3..... Sammeltabelle Gesamtzahl der Patienten

Tabelle 4..... Durchschnittsalter der Patienten

Tabelle 5..... Kreuztabelle Klinik und CT Pathologie

Tabelle 6..... Sammeltabelle der Patienten mit CT Aufnahmen vor der Transplantation

1 Einleitung

Im Zuge meiner Krankenhausstätigkeit war ich bestrebt ein interessantes Thema für meine Diplomarbeit zu finden. Im Frühsommer 2009 wurde von Frau Prof.Lang-Loidolt das Diplomarbeitsthema

„Beurteilung von Nasennebenhöhlen – CT Scans bei Transplantatempfängern“

vorge stellt und im Sommer mit dem Sammeln der Daten begonnen. Das Thema Nasennebenhöhlenpathologien bei Transplantatempfängern behandelt die Problematik von häufig asymptomatischen Entzündungen der Nasennebensinus bei Kandidaten für Organtransplantationen. Untersucht wurden retrospektiv die Nasennebenhöhlen-CT Scans von Transplantationskandidaten und deren Krankenakten. Die Daten wurden gesammelt und dann statistisch mehrfach ausgewertet.

1.1 Hintergrund der Diplomarbeit

Organtransplantationen sind in der heutigen Zeit ein medizinischer Routineeingriff und in Österreich werden diese Operationen in Graz, Wien und Innsbruck durchgeführt. In Graz wurden im Jahr 2007 an der Abteilung für Transplantationschirurgie drei Herztransplantationen, 14 Lebertransplantationen, zwei kombinierte Leber-Pankreas Transplantationen und 34 Nierentransplantationen vollzogen [1]. Aufgrund der damit verbundenen Immunsuppression wird bei den Patienten vor der Transplantation eine Herdsuche durchgeführt, um mögliche asymptomatische Entzündungsherde vor der Immunsuppression zu erkennen und zu sanieren. Entzündungen in den Nasennebenhöhlen stellen dabei ein besonderes Risiko dar. Es wird daher von den Patienten vor der Transplantation ein CT der Nasennebenhöhlen angefertigt und eine klinische Untersuchung an der HNO-Univ.Klinikdes Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Es existiert derzeit wenig Literatur über diese spezielle Fragestellung bei diesem Patientenkollektiv. Walter et alri berichteten 2001 über

die letalen Ausgänge fulminanter, invasiver Pilzsinusitiden bei zwei immunsupprimierten Patienten. Die Immunsuppression wurde durch Diabetes mellitus bzw. von einer Chemotherapie, im Zuge einer akuten lymphatischen Leukämie verursacht. Sie empfahlen eine frühzeitige Erkennung mit sofortiger systemischer antimykotischer Therapie und folgerten, *die Indikation für eine operative Intervention ist in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, von der Immunitätslage, vom Allgemeinbefinden des Patienten und der speziellen Form der invasiven Pilzsinusitis und dem Grad der Gewebsinvasion abhängig zu machen* [2]. Daraus lässt sich unschwer erkennen, dass invasive Pilzinfektionen eine besondere Gefahr für den immunsupprimierten Patienten darstellen. In einer Studie von Lin et al. wurde 2001 retrospektiv die Case-Fatality Rate von invasiven Aspergillosen errechnet. Die Studie umfasste 1941 Patienten und man fand eine Case-Fatality Rate von 58%, bei Knochenmarktransplantierten sogar von 86,7%. [3]. Diese Zahlen weisen unzweifelhaft darauf hin, dass eine invasive Pilzerkrankung lebensbedrohlich ist und besonders die Prävention vor einer solchen Erkrankung enorme Wichtigkeit hat. 1998 berichten Gungor et al. von einem Patienten, der zwei Wochen nach einer Nierentransplantation an einer fulminanten, disseminierten Pilzsinusitis erkrankte. Die Ärzte stellten dabei fest, dass der Schweregrad der Erkrankung mit dem Ausmaß der Immunsuppression korrelierte [4].

Wie schon erwähnt gibt es wenig Literatur über die Häufigkeiten Erkrankungen der Nasennebenhöhlen bei Transplantationspatienten. Der Großteil dieser Studien behandelt außerdem Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantierte Patienten. 1997 fanden Oberholzer et al. in der Studie CLINICAL RELEVANCE OF CT OF PARANASAL SINUSES PRIOR TO BONE MARROW TRANSPLANTATION unter 80 Patienten 21%, die eine Therapie aufgrund von Sinusitis benötigten [5]. Sie schlossen daraus, dass die Umstände dieser Patienten unbedingt vor der Transplantation erkannt und therapiert werden müssen. Eine andere Studie befasste sich mit dem Thema, welchen Einfluss bzw. Vorteil eine chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen bei invasiven Pilzsinusitiden hatte. Wiederum bestand hier das Patientenkollektiv aus Stammzelltransplantierten Personen. Von 1692 transplantierten Patienten mussten sich 1,7% einem chirurgischen Eingriff aufgrund von Pilzsinusitiden unterziehen. Die Mortalitätsrate war auch in dieser

Studie hoch und betrug 62% [6]. Eine Studie von Dhong, H. et al. befasste sich mit dem Auftreten von Rhinosinusitiden bei 278 Transplantationspatienten im Zeitraum von vier Jahren. Dabei erkrankten 11,5% an Rhinosinusitiden. Zehn von 13 Patienten, bei denen die Sinusitis erst nach der Transplantation auftrat, mussten operiert werden. Drei davon erkrankten an einer invasiven Pilzsinusitis [7].

Es besteht kein Zweifel, dass Sinusitiden ein ernsthaftes Problem für immunsupprimierte Patienten darstellen können. Eine Methode der Wahl zur Verifizierung einer Sinusitis sind ein Nasennebenhöhlen-CT Scan und HNO-Untersuchung vor der Transplantation und gegebenenfalls eine Sanierung von Sinusitisherden. Dabei korreliert aber die Klinik oft nicht mit den Aufnahmen im CT. Es zeigen sich Verschattungen in den Nasennebenhöhlen, obwohl die Patienten beschwerdefrei sind. Steward et al. untersuchten 1999 mittels einer klinischen Studie die Korrelation zwischen Klinik und CT-Scan und stellten dabei fest, dass es keine Assoziation zwischen Symptomausprägung und CT-Bildern gab [8].

Zusammenfassend kann man sagen, dass Sinusitiden ein ernsthaftes Risiko für immunsupprimierte Patienten sind und insbesondere invasive Pilzsinusitiden mit einer hohen Letalität verbunden sind. Es existieren zwar einige Studien zu diesem Thema bei Stammzelltransplantationen, wenig Literatur gibt es jedoch darüber bei Organtransplantationen. Einige schwerwiegende Fälle von invasiven Pilzsinusitiden sind aber auch auf diesem Gebiet beschrieben worden [9-11]. Somit sind immunsupprimierte Patienten einem weitaus höherem Risiko ausgesetzt an einer invasiven Pilzsinusitis zu erkranken, als immunkompetente Patienten, bei denen diese Erkrankung eine absolute Rarität ist. Nicht jede CT Verschattung der Nasennebensinus ist mit einer klinischen Symptomatik verbunden. Außerdem wird angekommen, dass ein gewisser Prozentsatz der gesunden Bevölkerung Verschattungen aufweist und keine Symptomatik hat [12]. Wie häufig das bei erwachsenen Organtransplantationskandidaten vor der Transplantation der Fall ist, sollte in dieser retrospektiven Analyse untersucht werden, da zu diesem Thema bisher wenig untersucht worden ist.

1.2 Die Nasennebenhöhlen

Die Nasennebenhöhlen sind ein komplexes Hohlraumssystem im Bereich des Gesichtsschädels. Die Funktion und Bedeutung ist bisweilen nicht vollständig geklärt, sie könnten als Resonanzraum dienen. Außerdem führt ihr Vorhandensein zu einer Gewichtserleichterung des Schädels. Die Nasennebenhöhlen sind mit einem mehrreihigen Flimmerepithel ausgekleidet. Der Zilienschlag erfolgt dabei in Richtung der Ostien (Ausführungsgangöffnungen). Dies führt zu einem nach kranial gerichteten Sekrettransport in den Kieferhöhlen und zu einem nach kaudal gerichteten in der Stirnhöhle und dient der Reinigung. Alle Nasennebenhöhlen stehen mit der Nasenhaupthöhle in Verbindung. Die Ausführungsgänge der Sinus maxillares, der Sinus frontales und der vorderen Ethmoidalzellen münden unter der mittleren Nasenmuschel (Choncha nasalis media) im Hiatus Semilunaris in die Nasenhaupthöhle. Dieser Bereich wird als Infundibulum ethmoidale bezeichnet. Die Ausführungsgänge der hinteren Ethmoidalzellen und des Sinus sphenoidalis münden im Recessus sphenoidalis oberhalb der oberen Nasenmuschel (Choncha nasalis superior) in die Nasenhaupthöhle. Alle Nasennebenhöhlen weisen eine topografische Beziehung zur Orbita und zum Nervus opticus auf. Außerdem grenzen die knöchernen Hinterwände an den intrazerebralen Raum. Aufgrund dieser engen topografischen Nähe besteht ein erhöhtes Risiko für fortgeleitete Meningitiden bei fortgeleiteten Entzündungen, bei Frakturen oder Vorliegen einer Duraläsion [13].

1.2.1 Sinus maxillaris

Es handelt sich hier um die größte der Nasennebenhöhlen. Sie weist ein Volumen von 12 bis 15cm³ auf und hat die Form einer vierseitigen Pyramide, wobei die Basis dabei der seitlichen Nasenwand entspricht. Diese Höhle ist schon beim Neugeborenen ausgebildet (Kaffeebohnengröße), ein ausgeprägtes Wachstum setzt dann mit dem Durchbruch des ersten Molaren ein und endet etwa mit dem

12. Lebensjahr in welchem die nahezu entgültigen Ausmaße erreicht werden. Das Dach wird von der unteren knöchernen Begrenzung der Orbita gebildet, der Boden der Kieferhöhle entspricht dem Processus alveolaris der Maxilla. Hier weist der Sinus maxillaris eine enge Beziehung zu den Wurzeln der Prämolaren und Molaren auf. Die vordere Wand bildet die Facies anterior der Maxilla und die hintere das Tuber maxillae. Medial wird sie von der lateralen Wand der Nasenhöhle begrenzt. Der Zugang erfolgt über eine schlitzförmige Öffnung, dem Hiatus semilunaris. Es können aber auch noch accessorische Öffnungen vorliegen [14].

1.2.2 Sinus frontalis

Der Sinus frontalis, die Stirnhöhle, weist eine große Variabilitätsbreite auf. Meist ist er durch ein Septum zweigeteilt, es finden sich aber nicht selten zusätzliche Septen und besitzt eine asymmetrische Form. Die Pneumatisation des Os frontale beginnt etwa im Alter von zwei Jahren, weshalb dieser Sinus beim Neugeborenen kaum von den Siebbeinzellen zu unterscheiden ist. Seine Ausdehnung erfolgt mehr oder weniger ausgeprägt in die Squama ossis frontalis, die Größe schwankt dabei zwischen 0,05 und 7,78cm³. Seine Mündung ist in der Regel über einen Recessus das Infundibulum ethmoidale, in manchen Fällen auch über einen eigenständigen Gang in den Meatus nasi medius festzustellen [14].

1.2.3 Sinus sphenoidalis

Die Keilbeinhöhle ist schon bei Vierjährigen im Röntgenbild erkennbar, jedoch beginnt die Pneumatisation erst mit dem sechsten Lebensjahr und erfolgt dabei von ventral nach dorsal, wobei etwa im Alter von acht Jahren das Gebiet der Fossa hypophysialis erreicht wird. Normalerweise ist beim Erwachsenen der Keilbeinkörper pneumatisiert und die Größe sowie Ausdehnung des Sinus

sphenoidalis variieren aber sehr stark ($0,27\text{cm}^3$ bis $11,31\text{cm}^3$). Die Höhle kann sich im Extremfall bis in die Keilbeinflügel und den Processus pterygoideus ausdehnen. Es findet sich hier eine enge Nachbarschaftsbeziehung zum Clivus, Sinus cavernosus, sowie zur Hypophyse. Meist wird die Keilbeinhöhle durch ein medianes, häufig diskontinuierliches Knochenseptum in zwei Räume geteilt. Es besteht aber auch hier die Möglichkeit von mehreren Knochensepten, welche die Keilbeinhöhle in zusätzliche Räume unterteilen. Das Ostium befindet sich meist in der anterioren Wand des Os sphenoidale und geht in den Recessus sphenothmoidalis über [14].

1.2.4 Cellulae ethmoidales

Das Os ethmoidale zeigt eine starke Pneumatisation mit einem Labyrinth aus bis zu 16 Siebbeinzellen. Topografisch liegen sie zwischen der medialen Orbitawandung und dem Nasenseptum, in enger Beziehung zum Os frontale und zur Maxilla. Tritt eine starke Pneumatisation auf, so kann sich diese auf die benachbarten Knochen ausdehnen. Schon beim Neugeborenen sind die Siebbeinzellen vorhanden, die eine endgültige Form und Größe etwa im 12. Lebensjahr erreichen. Das Volumen liegt pro Seite zwischen $0,73$ und $9,32\text{cm}^3$. In der Klinik werden dabei die vorderen und die hinteren Siebbeinzellen unterschieden. Die größte der vorderen Siebbeinzellen wird als Bulla ethmoidalis bezeichnet, welche gemeinsam mit dem Processus uncinatus das Ostium maxillae einengen kann. Die vorderen Siebbeinzellen münden in das Infundibulum ethmoidale, die hinteren Siebbeinzellen in den Meatus nasi superior [14].

1.3 Histologischer Aufbau der Nasennebenhöhlenschleimhaut

Die Oberfläche der Schleimhaut wird von einem mehrreihigen, respiratorischen Epithel gebildet. Bedeckt ist dieses Epithel von einer Sekretschicht, deren Aufgabe einerseits die Anfeuchtung der Atemluft, andererseits die Elimination von, mit der Atemluft aufgenommenen, organischer und anorganischer Staubpartikel ist. Der Großteil des Sekrets wird von den tubulo-alveolären und sero-mukösen Schleimdrüsen gebildet, die sich in der subepithelialen Bindegewebszone befinden und über schmale Ausführungsgänge mit der Schleimhautoberfläche verbunden sind. Die Sekretproduktion und die Aktivität des Abtransports, welcher durch Zilienschlag erfolgt, sind in einem Gleichgewicht. Dieses wird stark von der Menge und den viskoelastischen Eigenschaften des Sekrets beeinflusst. Unter den viskoelastischen Eigenschaften versteht man die Zusammensetzung der Sekretschicht aus mukösen und serösen Komponenten. Unterschiede in der Mischung beeinflussen die Fließ- und Transportfähigkeit dabei entscheidend. Der Abtransport wird durch zwei streng von einander getrennte Sekretphasen möglich. Direkt oberhalb des Epithels befindet sich eine dünnflüssige Solphase, die sich höchstwahrscheinlich durch Diffusion von Gewebsflüssigkeit aus der subepithelialen Bindegewebszone bildet. Unmittelbar über diesem dünnflüssigen Film liegt die eigentliche Mukusschicht. Die Zilien erreichen somit nur beim Schlag und mit den Spitzen die zähflüssigere Mukusschicht und sind in der Solphase gut beweglich [15].

Das empfindliche System von Sekretproduktion und Abtransport wird bei akuten und chronischen Entzündungen aus dem Gleichgewicht gebracht. Es kommt hierbei in weiterer Folge zu Strukturveränderungen, die bis zum vollständigen Umbau der Schleimhaut führen können. In der Initialphase der Entzündung kommt es zu einer starken Aktivierung der Schleimproduktion sowohl im Oberflächenepithel, als auch in den subepithelialen Drüsen. Bei rezidivierenden und chronischen Entzündungen treten dann morphologische Veränderungen auf. Es kommt zum ausgeprägten Zilienverlust und zum Verschwinden der Becherzellen im Oberflächenepithel. Im Bereich der submukösen Drüsen führen chronische Entzündungsprozesse in weiterer Folge zu einer Atrophie der sekretorisch wirksamen Drüsenanteile und zur Verringerung der Sekretproduktion.

Das die Drüsen umgebende Gewebe fibrosiert zunehmend. Diese bandförmigen Kollagenfaserzonen verdrängen nun die Azini und Drüsen umgebenden Kapillaren. Somit kommt es zu einer Verbreiterung der Diffusionsstrecke zwischen Drüsenepithel und Kapillaren, was zur oben erwähnten Sekretsynthesestörung beiträgt [15].

Das respiratorische Epithel weist eine gute Innervation auf, dabei findet man mittelgroße, gemischtzellige Nervenfasern, die sich in der subepithelialen Bindegewebszone verzweigen und das Oberflächenepithel, die seromukösen Schleimdrüsen, sowie die Gefäße versorgen. Die Schleimdrüsen sind nach morphologischen Befunden sowohl sympathisch, als auch parasympathisch innerviert [15].

Das respiratorische Epithel ist in hohem Maße dem Einwirken von unterschiedlichen infektiösen Agenzien ausgesetzt. Deswegen ist eine gut funktionierende ortsständige Immunabwehr notwendig. Es befinden sich daher in der subepithelialen Bindegewebszone eine Reihe immunkompetenter Zellen. Besonders perivaskulär und in der Nähe der seromukösen Schleimdrüsen finden sich Mastzellen. Diese können Entzündungsmediatoren, insbesondere Histamin bilden, die eine entscheidene Bedeutung in der Initialphase einer Entzündung haben. Sie verursachen durch Permeabilitätsstörungen an den Gefäßwänden Hyperämie und Schleimhautödem, außerdem sind sie in der Lage die Sekretproduktion der seromukösen Schleimdrüsen und im Oberflächenepithel zu erhöhen [15].

Form, Verlauf, sowie Schweregrad einer Entzündung werden einerseits durch das Einwirken von Pathogenen auf die Schleimhaut und andererseits durch die Bereitstellung von protektiven Faktoren durch das Schleimhautepithel bestimmt.

Die Umbauvorgänge in Folge chronischer Entzündungsprozesse führen in weiterer Folge zu einer Verminderung der Reaktionsfähigkeit des Epithels. Es scheint so, als würde dieses Defizit mit Hilfe einer erhöhten Reaktionsbereitschaft kompensiert werden. Deswegen kommt es auch bei weniger aggressiven Pathogenen zu einer meist überschießenden Immunantwort [15].

1.4 Sinusitis

Nasennebenhöhlenentzündungen können als eigenständige Entität vorkommen, oder sich fortgeleitet durch Rhinitis entwickeln. Im Zuge dessen kommt es zu entzündlichen Veränderungen der Nasennebenhöhlenschleimhaut. Die Erkrankung kann sowohl einen akuten, als auch einen chronischen Verlauf haben. Die Symptomatik kann besonders bei chronischen Verläufen fehlen und die Nachweismethode der Wahl ist das Nasennebenhöhlen-CT [13]. In der Literatur wird diese Krankheitsentität auch als Rhinosinusitis bezeichnet und es gibt Bestrebungen diesen Terminus anstelle von Sinusitis zu verwenden [16]. Sinusitis und Rhinosinusitis werden in dieser Arbeit äquivalent verwendet.

1.4.1 Akute Rhinosinusitis

Die akute Sinusitis entsteht meist fortgeleitet aufgrund einer Rhinitis. Begünstigend wirken Schleimhautdisposition, anatomische Varianten, Verlegung der Ausführungsgänge, Wasser beim Schwimmen oder eine Abwehrschwäche. Das Erregerspektrum ist vielfältig, anfänglich findet man eine seröse Schleimhautschwellung, später bei bakteriellen Infektionen auch eitriges Sekret [13]. Die akute Sinusitis ist eine sehr schmerzhaftes Erkrankung. Charakteristischerweise geht sie mit Fieber und behinderter Nasenatmung, sowie häufig einer purulenten Rhinorrhö einher. Ist die Kieferhöhle betroffen, dann äußert sich dies meistens mit starken Schmerzen in Zähnen, sowie Wange. Sind Sinus maxillares oder Cellulae ethmoidales betroffen, findet man meist nicht nur Schmerzen über der Kieferhöhle, sondern auch Kopfschmerzen im Bereich der gleichseitigen Stirnhöhle und hinter dem Auge. Außerdem ist Druckschmerz über dem Austrittspunkt des Nervus infraorbitalis charakteristisch.

Ist der Sinus frontalis involviert, dann gibt der Patient Schmerzen im Stirnbereich und eine ausgeprägten Druckempfindlichkeit des supraorbitalen Rands an. Eine Sinusitis der Keilbeinhöhle führt charakteristischerweise zu dumpfen, in den

Hinterkopf ausstrahlenden Schmerzen. Die Patienten leiden unter starken Schmerzen und haben Schweißperlen im Bereich der Schläfen [17].

Es werden bei einer akuten Rhinosinusitis meistens *Hämophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* im Erregerspektrum nachgewiesen. Daraus ergibt sich die Gabe von Amoxicillin als wirksames Antibiotikum, unter der Voraussetzung, dass es sich nicht um einen amoxicillinresistenten *Hämophilus*-Keim handelt. Dieses sollte gemeinsam mit einem topischen Vasokonstriktor für die Dauer von mindestens fünf Tagen angewendet werden. Amoxicillin in Kombination mit Nasenspülungen sollte über eine ganze Woche gegeben werden. Sollte es sich um einen amoxicillinresistenten *Hämophilus*-Keim handeln, wird Amoxicillin-Clavulansäure als Therapieoption empfohlen [17].

Nach zwei Wochen sollte der Patient von der akuten Sinusitis geheilt sein. Komplikationen, die meistens Durchbrüche durch knöcherne Wandungen entsprechen, können in seltenen Fällen auftreten. Sie erfordern eine individuelle Therapiestrategie, die häufig auch chirurgische Maßnahmen beinhaltet [13].

1.4.2 Chronische Rhinosinusitis

Ein chronische Sinusitis ist definitionsgemäß eine länger als drei Monate andauernde Entzündung der Nasennebenhöhlen. Sie entstehen aus akuten und subakuten Sinusitiden, eine andere Ätiologie sind allergische Rhinitiden und seltenere nichtallergische Rhinitiden (idiopathisch, berufsbedingt, hormonell, medikamentös). Ursache sind unter anderen eine Behinderung des Sekretabflusses aufgrund von Verlegung der Ausführungsgänge und eine chronische Belüftungsstörung, was zu Sekretstau und Schleimhautschwellung führt [13].

Bei der chronischen Siebbein-Kieferhöhlenentzündung wird eine serös-polypöse Form und eine eitrig Form der chronischen Sinusitis unterschieden. Mischformen sind ebenfalls möglich. Es kommt hier zur Verlegung der

osteomeatalen Einheit durch polypöse Schleimhaut. Die Polypen sind als Symptom der entzündeten Schleimhaut zu betrachten.

Die Beschwerden sind meist geringer ausgeprägt als bei einer akuten Sinusitis. Die chronische Sinusitis ist in der Regel nur dann schmerzhaft, wenn sie mit einer akuten Exazerbation einer Infektion der oberen Atemwege einhergeht. Jedoch kann eine Drucksymptomatik auftreten, die meist von anderen Symptomen wie Behinderung der Nasenatmung, eitriger Rhinorrhö und Riechstörungen begleitet wird.

Bei der medikamentösen Therapie einer chronischen Rhinosinusitis egal welcher Genese sind topische und systemische Steroide die wichtigsten Pharmaka. Die gleichzeitige Gabe von Antibiotika und Steroiden hat sich bei dieser Krankheitsentität bewährt und sie ist nur bei systemischen Erkrankungen, Aspergillose, oder Sinusitiskomplikationen nicht indiziert. Der Vorteil der Steroidtherapie liegt in der damit erreichten Reduktion der Entzündung. Die systemische Verabreichung von Steroiden sollte, wenn unabdingbar, möglichst kurz und hoch dosiert erfolgen. Bei chronisch eitrigen Sinusitiden finden sich oftmals Staphylokokken und Anaerobier im Keimspektrum. Antibiotika der Wahl sind Amoxicillin- Clavulansäure, Clindamycin oder Metronidazol und ein Cephalosporin, welche über einen Zeitraum von zwei Wochen gegeben werden sollten. Sollte sich kein Therapieerfolg einstellen wird eine operative Sanierung der betroffenen Nasennebenhöhle(n) empfohlen. Durch die Abflussstörung kann sich eine Muko- oder Pyozele bilden. In diesem Fall ist die betroffene Nasennebenhöhle mit Eiter oder Sekret gefüllt und es kommt zu einer Erweiterung des betroffenen Sinus und zu einer Verdünnung der knöchernen Wandung. [13] [17]

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer chronischen Sinusitis führen sind noch nicht geklärt. Der Rolle von Biofilmen bei der Entstehung chronischer Sinusitiden sollte Bedeutung beigemessen werden. In der Vergangenheit oft vernachlässigt, wurde erst kürzlich entdeckt, dass chronische Rhinosinusitiden polymikrobielle Erkrankungen sind. Eine gewichtige Rolle bei der Entstehung von CRS scheinen dabei planktonische und Biofilm-Infektionen zu haben. Das vorhandene Erregerspektrum dürfte dabei sehr heterogen ausgebildet sein und sowohl bakterielle als auch fungale Elemente besitzen. Mehrere Faktoren führen dadurch zu einem sehr differenzierten Keimspektrum, welches in der Lage ist sich einer einfachen antimikrobiellen Therapie weitgehend zu entziehen.

Deshalb ist es notwendig die Therapiestrategien an diese Umstände anzupassen, neue Diagnostikmethoden und innovative Therapiekonzepte zu entwickeln. Dabei scheinen chirurgische Eingriffe kombiniert mit postoperativer Nachbehandlung besonders effektiv zu sein. Das Wissen über Biofilm Infektionen hat in den letzten Jahren zwar stark zugenommen, jedoch ist es noch ein weiter Weg bis zum vollständigen Verständnis der Pathophysiologie chronischer Sinusitiden. [18]

1.4.2.1 Pilzrhinosinusitis

Pilzrhinosinusitiden sind Krankheitsentitäten der Nasennebenhöhlen, die sich im Zuge chronischer Sinusitiden entwickeln können. Personen mit einer bestehenden Immunschwäche sind besonders gefährdet eine invasive Form der Pilzsinusitis zu entwickeln. Es finden sich in der Literatur aber auch Berichte, die invasive Pilzsinusitiden bei immunkompetenten Personen dokumentieren. [19, 20] Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass invasive Pilzsinusitiden bei Immunkompetenten selten vorkommen, bei Immunsupprimierten jedoch ein nicht unwesentliches Problem darstellen.

1.4.2.1.1 Die Einteilung der Pilzsinusitiden [16]

Nicht invasive Pilzsinusitis

- Aspergillom „Fungusball“
- Allergische fungale Sinusitis (AFS)
- Saprophytische fungale Besiedlung

Invasive Pilzsinusitis

- Akut invasive (fulminante) fungale Sinusitis
- Chronisch fungale Sinusitis
- Granulomatöse fungale Sinusitis

Tabelle 1

1.4.2.1.1.1 Nicht invasive Pilzsinusitiden

Diese Erkrankungen kommen bei immunkompetenten Personen vor. Aspergillome auch als „Fungusball“ oder Fungal Mycetoma bezeichnet, finden sich meistens unilateral und betreffen meistens den Sinus maxillaris. Häufig findet man sie zufällig als Nebenbefund im CT. Bei Immunsuppression kann die Gefahr einer invasiven Infiltration bestehen. [4]

Die AFS hat eine hohe Prävalenz bei Personen die unter einer allergischen Rhinitis leiden und man vermutet diese als Triggermechanismus für die AFS. Diese Patienten haben häufig Asthma, des weiterem zeigt sich eine erhöhte Fungus spezifische IgE Konzentration und eine Eosinophilie im Blutbild. Neben konservativen Therapieoptionen und chirurgischer Herdsanierung ist in diesem Fall auch Immuntherapie eine weitere therapeutische Möglichkeit. [21]

Die Therapie einen „Fungusball“ hängt vom klinischen Erscheinungsbild ab. Klagt ein Patient über klinische Symptome und weist Verschattungen im NNH-CT auf,

dann sollte operativ saniert werden. Sollte eine medikamentöse Therapie erfolglos bleiben ist ebenfalls die chirurgische Sanierung Mittel der Wahl. [22]

1.4.2.1.1.2 Invasive Pilzsinusitien

1.4.2.1.1.2.1 Akute invasive fungale Sinusitis

Die akut invasive Pilzsinusitis ist mit einer rapiden Ausbreitung des Erregers verbunden, die Dauer bis zum Vollbild der Erkrankung beträgt weniger als 4 Wochen und ist mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden [2, 3, 6]. Sie ist charakterisiert durch Invasion der Pilzhyphen in die Blutgefäße, wodurch es zu einer Ausbreitung in die angrenzenden Regionen, wie dem ZNS kommt, und damit lebensbedrohliche Konsequenzen für den Patienten hat. Diese Krankheitsentität wird in der Literatur auch als akut nekrotisierende invasive Rhinosinusitis bezeichnet, da es bei manchen Patienten zu ausgeprägten Nekrosen kommt, diese aber nur von einer geringen Entzündungsreaktion begleitet werden. Die akut invasive Pilzsinusitis betrifft in erster Linie immunsupprimierte Patienten. Dies kann aufgrund von Erkrankungen wie DM, AIDS etc., oder durch eine Immunsuppression wegen einer Transplantation der Fall sein. Die Erreger sind Aspergillus, oder Pilze aus der Gruppe der Zygomyceten, welche allesamt unter die Gattung der Schimmelpilze fallen [16]. Die Patienten sind schwerkrank, charakteristisch ist ein Symptomkomplex bestehend aus dunkelfarbenen Ulcera des Nasenseptums, Fieber, Kopfschmerzen, Epistaxis und psychischen Veränderungen. Früher war dafür auch die Bezeichnung „Mucormycose“ und „fulminante Pilzsinusitis“ in Verwendung (je nach Erreger), diese werden jetzt beide als akut invasive Pilzsinusitis (=fungale Sinusitis) definiert. [23]

1.4.2.1.1.2.2 Chronisch invasive fungale Sinusitis

Es handelt sich hier um einen langsam voranschreitenden Destruktionsprozess, der meistens die Siebbeinzellen und den Sinus sphenoidalis betrifft. Prinzipiell kann aber jede Nasennebenhöhle davon betroffen sein. Definitionsgemäß gilt eine länger als 12 Wochen dauernde invasive Pilzsinusitis als chronisch. Die Erkrankung findet sich gehäuft bei AIDS, DM und Kortikosteroidtherapie. Meist ist der Erreger ein Aspergillus [16]. Die Krankheitssymptomatik ist nicht akut, bei der klinischen Untersuchung finden sich oftmals große nasale Polypen und zäher eitriger Schleim, ähnlich wie bei einer AFS oder einem Aspergillom. Eine Erosion der Pilzmassen in den Apex orbitae kann zu Sehstörungen führen, ebenso sind Sinus venosus Thrombosen eine gefürchtete Komplikation. [23]

1.4.2.1.1.2.3 Therapie der invasiven Pilzsinusitiden

Sowohl bei der akut invasiven, als auch bei der chronisch invasiven Pilzsinusitis ist eine chirurgische Therapie notwendig. Es muss dabei die Entfernung des nekrotisch, infektiösen Materials bis zum gesunden Gewebe erfolgen. Außerdem hat gleichzeitig eine medikamentöse Therapie zu erfolgen. [23]

Neue Therapieansätze und Medikamente sind in der Lage die Mortalität von invasiven Pilzsinusitiden zu senken. Die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie empfiehlt bei invasiven Candidainfektion die medikamentöse Therapieoptionen Fluconazol, Voriconazol, Amphotericin B und dessen Lipiddarreichungsformen so wie Echinocandine. Bei invasiven Aspergillose sind Voriconazol, Amphotericin B, Amphotericin B Lipidrezepturen, Caspofungin, Itraconazol und Posaconazol als Mittel der Wahl. Zusätzlich Therapieoptionen wie immunmodulierende Therapie sowie Granulozytentransfusion müssen dabei ebenfalls in Erwägung gezogen werden.[24]

1.5 Die Organ-Transplantation

Organtransplantationen sind ein etabliertes medizinisches Behandlungsverfahren, dessen Entwicklung in den letzten Jahrzehnten stark vorangeschritten ist. Die Langzeitergebnisse übertreffen die vieler terminaler Erkrankungen und die Anzahl der weltweit durchgeführten Transplantationen steigt stetig, obwohl die begrenzte Anzahl an Spenderorganen einer der limitierenden Faktoren in der Weiterentwicklung ist. [25]

Kandidaten für eine Organtransplantation sind Patienten die unter einer terminalen Organschädigung leiden. Um auf die Warteliste für eine Organtransplantation zu gelangen, muss eine Reihe von Voruntersuchungen durchgeführt werden, um zu prüfen, ob die Kriterien für eine Transplantation erfüllt werden. Außerdem findet ein ausführliches Aufklärungsgespräch zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten statt. Kontraindikationen für eine Organtransplantation wären bestehende maligne Erkrankungen (Ausnahme ist eine Lebertransplantation aufgrund eines Tumors, der die Mazzaferrokriterien erfüllt), fehlende OP Untauglichkeit, psychiatrische Erkrankungen, Drogen- und Alkoholprobleme, sowie andere aktive, nicht beherrschbare Infektionskrankheiten. Es muss hier erwähnt werden, dass auch mangelnde Compliance als absolute Kontraindikationen anzusehen ist. Relative Kontraindikation betreffen meist Pathologien wie Herz-, Gefäß- und Lungenerkrankungen, die ein großes Risiko im Zuge der Transplantation oder im Langzeitverlauf darstellen und müssen individuell, je nach Patient und geplanter Transplantation, abgewogen werden. HIV ist ebenfalls nur relative Kontraindikation bei Lebertransplantationspatienten. [25] [26]

In Österreich gibt es mit Wien, Graz und Innsbruck drei Transplantationszentren. In Graz fanden 2009 sieben Herz-, 14 Leber-, 53 Nieren- (gemeinsam mit der Urologie Graz) und drei kombinierte Pankreas-Nieren Transplantationen statt [27]. Die Zuteilung der Organe und die Koordination der Warteliste, des Organerhalts und des Organtransports erfolgt länderübergreifend via Eurotransplant, einer internationalen Organisation mit Sitz in Leiden, in den Niederlanden. Daran

beteiligt sind Deutschland, Österreich, die BENELUX Staaten, Kroatien und Slowenien. Zwischen diesen Ländern erfolgt der Organ austausch [28]. Der Sinn dahinter besteht darin einen möglichst großen Spenderpool zu erhalten, um die Wahrscheinlichkeit eines passenden Spendeorgans für den Empfänger zu erhöhen.

1.5.1 Historischer Querschnitt

Ihre Ursprünge hat die Transplantationschirurgie im 19. Jahrhundert. Dabei handelte es sich aber nur um experimentelle Formen von Transplantationen an Tieren. Zum Beispiel wurden bereits 1804 Hautgrafts auf Schafrücken transplantiert [29]. Der große Durchbruch als medizinische Therapieoption erfolgte 1954, als in den USA die erste erfolgreiche Nierentransplantation durchgeführt wurde. Es handelte sich dabei um eine Lebendspende, die erste Transplantation eines Organs von einem verstorbenen Spender erfolgte 1963 in Brüssel. Experimentelle Nierentransplantationen fanden schon vor diesem Zeitpunkt statt, es ist zum Beispiel bekannt das der Wiener Arzt Emmerich Uhlmann am Beginn des 20. Jahrhunderts die erste Nierentransplantation an Tieren durchführte. 1966 fand in den USA die erste kombinierte Pankreas-Nierentransplantation statt, ein Jahr später 1967 in Südafrika die erste Herztransplantation und wiederum in den USA die erste Lebertransplantation. In den USA die erfolgte 1981 die erste erfolgreiche Herz-Lungentransplantation, 2 Jahre später die erste Transplantation eines Lungenflügels. 1986 wurde dann die erste Lunge transplantiert (USA) und 1987 die erste Darmtransplantation durchgeführt (USA). Ebenfalls in der USA wurde 1987 die erste Split Liver Transplantation gemacht, dies bedeutet die Aufteilung des Spenderorgans auf mehrere Empfänger (in der Regel zwei Personen, Segment 2 und 3 für Kinder, Segment 5 bis 8 für Erwachsene [30]). 1989 wurde die erste Lebertransplantation mit Lebendspender durchgeführt (USA) und 1990 die erste Lungentransplantation mit Lebendspender. Im selben Jahr erfolgte in Europa die erste Domino Herz Transplantation und 1996 die erste Domino Leber Transplantation. [31] [29]

1.5.2 Die Immunsuppression nach der Transplantation

Da es sich bei den Spenderorganen um körperfremdes Gewebe handelt, würde es unweigerlich zu einer Abstoßungsreaktion von Seiten des Immunsystems des Empfängers kommen. Mit Hilfe einer medikamentösen immunsuppressiven Therapie ist es möglich diese Abstoßungsreaktionen weitgehend zu verhindern, bzw. im Falle des Auftretens einer Abstoßungsreaktion diese erfolgreich zu therapieren.

Eine Abstoßung kann sofort, das bedeutet schon zum Zeitpunkt der Organimplantation oder innerhalb von Stunden nach der Transplantation geschehen. Man spricht in diesem Fall von einer hyperakuten Abstoßungsreaktion. Sie ist antikörpervermittelt und tritt heute nur noch sehr selten auf, da sie durch ein vor der Transplantation durchgeführtes Crossmatch weitgehend ausgeschlossen werden können. Tritt eine Abstoßungsreaktion Tage oder Wochen nach der Transplantation auf (meistens innerhalb der ersten vier Monate) wird von einer akuten Abstoßung gesprochen. Diese geht mit Fieber und starken Schmerzen einher. Chronische Abstoßungsreaktionen beginnen Monate bis Jahre nach der Transplantation, es ist aber auch durchaus möglich, dass eine akute Abstoßung in eine chronische Form übergeht. Sowohl die akute, als auch die chronische Form sind T-Zell mediiert, wobei die zu Grunde liegenden komplexen Mechanismen noch erforscht werden. [32]

Um von Anfang an eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten werden in der Regel nur Organe, die mit der Blutgruppe des Empfängers ident sind, transplantiert. Eine HLA Typisierung ist aufgrund der unterschiedlich langen Ischämiezeiten nur bei Nieren möglich, welche bis zu 48 Stunden nach Entnahme implantiert werden kann. Die anderen Organe weisen eine deutlich kürzere Toleranzzeit auf. [33] **(Siehe Tabelle 2)**

Organ	Herz	Leber	Pankreas	Niere
Ischämiezeit	ca. 4 Stunden	8-10 Stunden	6-12 Stunden	48 Stunden

Tabelle 2

Die Immunsuppression wird schon vor bzw während der Organimplantation eingeleitet.

Die notwendige Stärke der Suppression ist an mehrere Faktoren gebunden:

Mit der Organtransplantation beginnt die Initialphase der Immunsuppression, welche etwa zwei Wochen lang dauert. In dieser Zeit muss die Immunsuppression hoch dosiert werden, diese geht dann in die Frühphase über, in welcher schon eine Dosisreduktion zu erfolgen hat. Nach zirka einem Jahr ist es möglich die Medikamente weiter zu reduzieren. Man spricht nun vom Langzeitverlauf. Das Therapieschema wird dabei individuell an den einzelnen Patienten angepasst. Die exakte Einnahme und die regelmäßigen Spiegelkontrollen spielen dabei eine entscheidende Rolle, welche das Überleben des Transplantats determiniert.

Ein weiterer ausschlaggebender Punkt für die Stärke der Immunsuppression ist, welches Organ transplantiert wird. Herz- und Lungentransplantate sind an eine höhere Immunsuppression gebunden als Nieren-, Pankreas- und Lebertransplantate, wobei letztgenannte die niedrigste Dosierung benötigen.

Außerdem hat auch das Patientenalter Einfluss auf die Immunsuppression, da junge Patienten ein besser funktionierendes Immunsystem als ältere Leute haben und daher stärker immunsupprimiert werden müssen. [34]

Prinzipiell gilt, dass Immunsuppressiva aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite nicht alleine sondern in Kombination mit anderen verabreicht werden. Dies hat den Vorteil, dass weniger Nebenwirkungen auftreten, da geringere Dosen der einzelnen Medikamente verabreicht werden können. Die Angriffspunkte der Medikamente sind sehr unterschiedlich, grundsätzlich gilt, dass es bei zu schwacher Dosierung zu einem erhöhten Abstoßungsrisiko kommt und bei zu starker Dosierung die Toxizität steigt. Man verabreicht Dual-, Dreifach- und Vierfachkombinationen, die je nach Bedarf angepasst werden können. Die gängigsten Medikamente sind Kortikosteroide, welche unspezifisch, an verschiedenen Rezeptoren angreifen, aber wegen ihrer umfangreichen Nebenwirkungen bei der Langzeitgabe nur in geringer Dosierung verabreicht werden [25] [32]. Es existieren auch Studien in denen gänzlich darauf verzichtet wird [35]. Zwei weitere Basismedikamente sind Ciclosporin A und Tacrolimus® (Calcineurininhibitoren), welche über eine Interleukin-2 Hemmung die T-

Zellproliferation verhindern. Bei Ciclosporin A ist Nephrotoxizität eine bekannte und gefürchtete Nebenwirkung. Ein weiterer Angriffspunkt ist die Synthese der DNA. Diese wird unspezifisch mittels Azathioprin und spezifisch EC-MPS bzw. Mycophenolat-Mophetil gehemmt. Everolimus und Sirolimus sind Medikamente die ebenfalls die T-Zellproduktion verringern [32] [34]. Einen anderen Mechanismus hat FTY720® (Fingolimod), ein neueres Präparat, das die Wanderung von Lymphozyten unterdrückt [36]. Polyklonale Antikörper und OKT3®(Muromonab-CD3) dienen der Lymphozytenelimination und sind sehr potente Immunsuppressiva, die aber nur bei akuten Abstoßungsreaktionen zum Einsatz kommen. Letztere werden nur als Alternative bei steroidresistenten Formen verwendet [34]. Weiters sind monoklonale Antikörper wie Basiliximab und Daclizumab in Verwendung, die durch Blockade des IL-2 Rezeptors ebenfalls die Proliferation von T-Lymphozyten hemmen. [32]

Bei Herztransplantationen kann beispielsweise eine Triple-Drug-Schema bestehend aus einem Calcineurininhibitor, Mycophenolat-Mophetil und einem Prednisolon Präparat als Erhaltungstherapie gewählt werden [33]. Die einzelnen Präparate können nun durch andere ersetzt werden, falls sich diese als besser erweisen. Bei lebertransplantierten Patienten, die in der Regel die geringste Immunsuppression aller Organtransplantierten erhalten, wird derzeit eine Dreierkombination mit Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat-Mophetil (Cellsept®) und Sirolimus (Rapamune®) in Graz empfohlen. Diese Patienten werden in Graz ab dem dritten Monat ohne Kortisonpräparate behandelt. [26]

Kommt es zum Auftreten von Infektionen muss die Immunsuppression kurzzeitig reduziert werden. Es ist notwendig, dass sich die Patienten schon beim Verdacht einer Infektion einer genauen klinischen Untersuchung unterziehen und dass weitere diagnostische Maßnahmen veranlasst werden. (Blutkultur, Blutbild, Virologie, Thoraxröntgen, Harnbefund und Harnkultur, Sonografie, Medikamentenspiegelkontrolle) Tritt eine komplizierte Infektion auf (Fieber > 38 Grad, Dauer > 3 Tage trotz Therapie, oder Pneumonie in der Bildgebung) wird die gesamte Immunsuppression während der Akutphase abgesetzt, was bis zu drei Wochen toleriert werden kann. [26]

1.6 Computertomographie

1.6.1.1 Technische Grundlagen

1.6.1.1.1 Der Scanner

1967 wurde die Technik der Computertomografie vom Englischen Physiker Hounsfield entwickelt und sie fand Anfang der 70er Jahre Einzug in den medizinischen Alltag. Es handelt sich dabei um ein Röntgenschnittverfahren, wo die erzeugten Bilder digital am Computer verarbeitet werden. Es rotiert bei diesem Verfahren eine Strahlungsquelle (Röntgenröhre) um den Patienten, welcher liegend durch diese hindurchgeschoben wird. Diese Baueinheit wird als Gantry bezeichnet. Die Röntgenstrahlung wird durch die Körperstrukturen unterschiedlich stark abgeschwächt. Am gegenüberliegenden Detektor wird die Strahlungsminderung gemessen. Diese wesentliche Funktionseinheit wird als Scanner bezeichnet. Ein Scanner besteht aus vielen Detektoren (>1000), mit mehreren Detektorreihen (4, 16 oder 64).

Es ist möglich eine Rotation des Scanners um 360 Grad in bis zu 0,35 Sekunden auszuführen.

Bei dem heute üblichen CT Verfahren wird der liegende Patient kontinuierlich durch die Gantry geschoben. Die folgenden technischen Parameter sind für die Qualität des Scans relevant:

- Die Schichtkollimation (in mm); die primäre Einblendung des Röntgenstrahls kann dabei beliebig zwischen 1 und 10 mm gewählt werden.
- Der Tischvorschub (in mm), welcher frei wählbar ist
- Der Pitch-Faktor, wie das Verhältnis zwischen Schichtkollimation und Tischvorschub pro Röhrenrotation bezeichnet wird. Dabei gilt, je kleiner die primäre Einblendung desto größer die Ortsauflösung, aber desto größer ist das Grundrauschen. Der Pitch - Faktor sollte zwischen 1,5 und 2 liegen. Ab

einem Pitch- Faktor von 1 kommt es zu einer überlappenden Abtastung und damit zu einer vermehrten Strahlenbelastung des Patienten. Diese sollte vermieden werden.

- Die virtuelle oder sekundäre Schichtdicke (in mm) wird oft auch als Rekonstruktionsintervall bezeichnet. Sie wird nach der Datenaquisition aus dem gesamten Datensatz gewählt. Es kann so bei Fragestellungen, wo die Ortsauflösung eine sehr wichtige Rolle spielt, eine überlappende Rekonstruktion gemacht werden. Dabei kann die sekundäre Schichtdicke kleiner als die primäre Schichtdicke gewählt werden.[37]

1.6.1.1.2 Die digitale Bildverarbeitung

Durch die digitale Verarbeitung ist es möglich über 2000 verschiedene Graustufen zu messen. Die errechneten Schwächungskoeffizienten der Röntgenstrahlung werden über einen Analog-Digital-Konverter in digitale Zahlenwerte umgewandelt.

- Die aufgezeichneten Volumenelemente werden als **Voxel** bezeichnet. In den CT Schnittbildern erscheinen diese Voxel zweidimensional, man könnte sie in diesem Fall auch als Pixel bezeichnen. Jedes Voxel besitzt einen charakteristischen Schwächungskoeffizienten.
- Die **Hounsfield Einheit (HE)** ist jene Zahl, die einem bestimmten Schwächungskoeffizienten zugeordnet wird. Die Skala der Hounsfield-Einheiten ist folgendermaßen definiert:
 - Erster Fixpunkt ist der Dichtewert von Wasser und entspricht 0 HE.
 - Zweiter Fixpunkt ist der Dichtewert von Luft und entspricht -1000 HE.
 - Als dritter Dichtewert wurde +2000 HE für Knochengewebe festgesetzt.

Alle anderen Werte lassen sich damit rückrechnen. Da unser menschliches Auge nur imstande ist etwa 20 Graustufen zu unterscheiden, wurde die Möglichkeit der Fenstereinstellung geschaffen. Der untersuchende Arzt legt dabei einen Bereich fest. Alle anderen Graustufen oberhalb des Fensters werden dabei nur in einem

hellen Grau dargestellt und alle unterhalb des Fensters in einem dunklen Grauton. Es wird nicht in helle und dunkle Graustufen unterschieden, sondern in Hypo-, Iso- und Hyperdensitäten.[37]

1.6.1.1.3 Aspekte der Strahlenbelastung

Die Ganzkörperdosis einer CT Untersuchung beträgt 1 - 10 mSv. Dies entspricht dem 0,5- bis 5fachen der durchschnittlichen, jährlichen Strahlenbelastung. Grundsätzlich bieten moderne Geräte mehrere Möglichkeiten die Strahlenbelastung der CT Untersuchung je nach individueller Fragestellung zu optimieren, die jedoch hier nicht näher beschrieben wird. [37]

2 Patienten und Methode

2.1 Das Studiendesign

Retrospektiv wurden in dieser Datenanalyse 205 Patientenakten von Patienten der der Abteilung für Transplantationschirurgie der Medizinischen Universität Graz untersucht die zwischen 2000 und Juni 2009 an der Abteilung für HNO untersucht wurden. Dies schließt normalerweise eine Screeninguntersuchung an der HNO Ambulanz der Universitätsklinik Graz mit ein. Besonders achtet man dabei auf eine Beherdung der Nasennebenhöhlen in Form einer asymptomatischen, chronischen Sinusitis.

Mittels dieser retrospektiven Datenanalyse wurde erfasst, wie häufig Pathologien der Nasennebensinus in diesem Patientenkollektiv vorkamen, wie häufig diese von einer entsprechenden Klinik begleitet waren und wie oft es zu einer operativen Sanierung der Nasennebenhöhlen aufgrund einer chronischen Rhinosinusitis kam.

2.2 Das Vorgehen bei der Datenerfassung

Es handelte sich um ein retrospektives Studiendesign. Im Zuge der Auswertung wurden die Patientendaten vollständig anonymisiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz genehmigt. (EK.Nr.: 21-73 ex 09/10)

Die CT Bilder wurden mittels eines Punkteschemas [38] und nach den Kriterien von Lund MacKay [39] bewertet. Die CT Bilder wurden dafür aus dem Archiv hochgeladen, vom Projektteam angesehen und bewertet. Außerdem wurde das Datum der HNO Untersuchung und der CT Untersuchung festgehalten. Die geplanten Transplantationen und die durchgeführten Transplantationen (mit Datum) wurden ebenfalls verglichen. Die gestellten HNO Diagnosen zum

Zeitpunkt der HNO Untersuchungen fanden auch Eingang in die Analyse. Es galt zu prüfen, wie die HNO Diagnosen der Patienten mit den Ergebnissen der CT Untersuchungen übereinstimmten. Es stand im Vordergrund zu klären, wie häufig Patienten mit verschatteten CT Bildern eine klinische Symptomatik aufwiesen. Um diese in ein einheitliches Schema zu bringen, das für die statistische Auswertung unumgänglich war, bot sich die ICD 10 Codierung als Lösung an. Bei der Auswertung der NNH-CT Bilder galt es festzustellen, wie häufig Sinusitiden in diesem Patientenkollektiv in den CT Bildern auftraten und ob sie symptomatisch waren. 1988 fand Havas TE in einer prospektiven Studie mit 666 Probanden ohne klinische Sinusitiszeichen, dass 42,5% Verschattungen von mindestens einem Paranasalsinus im CT zeigten [12]. Offensichtlich existierte hier ein nicht unwesentlicher Anteil an asymptomatischen Rhinosinusitiden in der Bevölkerung, der auch in dieser Studie gefunden und dargestellt werden sollte.

Die Screeninguntersuchung bei Transplantationspatienten auf eine asymptomatische oder auch symptomatische, chronische Rhinosinusitis führt in einigen Fällen zu einem pathologischen Befund. „State of the Art“ der Behandlung ist im Falle eines pathologischen Prozesses meist auch die operative Sanierung der beherrdeten Sinus in Form einer Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS). Auch diese Daten wurden in der Analyse berücksichtigt, dabei wurde nur auf die Durchführung oder die Nichtdurchfführung einer FESS bei den Patienten Bezug genommen.

Die Datenmenge wurde mit Hilfe der Microsoft Windows Access Software (Redmond, Washington, USA) gesammelt und die in weiterer Folge vorgenommene statistische Auswertung erfolgte mittels der SPSS 18.0 Software für Windows (Chicago, Illinois, USA).

2.3 Der ICD-10 Code

Der ICD ist das wichtigste, weltweit anerkannte Diagnoseklassifikationsystem in der Medizin. ICD wurde im englischen Sprachraum geprägt und steht für International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Das Klassifikationssystem wird von der Weltgesundheitsorganisation WHO herausgegeben und es gibt Übersetzungen in über 40 Sprachen. Die ICD hat ihre Wurzeln im 19. Jahrhundert und entsprang älteren, internationalen Systemen zur Todesursachenerfassung. 1938 gab es schon die 5. Auflage von der ICD - Systematik und aufgrund der Fortschritte in der Medizin wurde sie laufend weiterentwickelt. Die aktuelle, international gültige Ausgabe ist ICD-10 in der Version von 2006, wobei hier länderspezifische Unterschiede mit Erweiterungen und Spezialausgaben existieren. In Deutschland ist zum Beispiel die ICD-10-GM und in Österreich die ICD-10 BMSG 2001 verbreitet.[40]

Im Aufbau handelt es sich beim ICD-10 Code um ein einachsiges, monohierarchisches Klassifikationssystem. Es gibt eine dreistellige, allgemeine Symptomatik, eine vierstellige, ausführliche Symptomatik und eine fünfstellige Verfeinerung. Die Notation ist alphanummerisch, sodass an der ersten Stelle ein Buchstabe steht und an der zweiten bis fünften Stelle eine Ziffer, wobei die vierte Stelle durch einen Punkt abgetrennt ist. Zusammengefasst enthält die ICD-10 21 Krankheitskapitel, 261 Krankheitsgruppen, 2037 dreistellige Krankheitsklassen (Kategorien) und 12161 vierstellige Krankheitsklassen. (Subkategorien)[40]

2.4 Das Patientenkollektiv und die Einschlusskriterien

Bei den untersuchten Probanden handelte es sich um Patienten der chirurgischen Abteilung für Transplantationschirurgie des LKH Graz. Eingeschlossen waren alle Patienten, die zur Herdsuche im Zuge der Evaluationsuntersuchungen in der Ambulanz der klinischen Abteilung für HNO vom Jahr 2000 an, bis im Juni 2009

vorgelegt worden waren und ein CT der Nasensinus in koronarer Schnittführung angefertigt wurde, beziehungsweise in einigen wenigen Ausnahmefällen ein normales Schädel-CT.

Diese CT Bilder von Patienten auf der Warteliste für eine Organtransplantation, aber auch von Patienten die bereits transplantiert worden waren, wurden retrospektiv durchgesehen und auf Schleimhautveränderungen im Bereich der Nasennebensinus untersucht. Um eine möglichst objektive Beurteilung über das Ausmaß der Verschattungen zu erhalten wurde der Lund-MacKay Score gewählt.

2.5 ICD-10 Code und Erkrankung

Da die Patienten vor dem NNH-CT zur klinischen Untersuchung an der Ambulanz der Abteilung für HNO, Klinikum Graz untersucht wurden, entnahm man die damals gestellten Befunde aus den elektronischen Krankenakten der Patienten.

Sie konnten via Medocs aufgerufen und durchgesehen werden. Die zum Zeitpunkt der Herdsuche an der HNO Ambulanz gestellten Diagnosen ordnete man dann zuerst nach dem ICD 10 Schema und dann in drei Gruppen subsummiert:

1. Gesunde
2. Kranke, ohne kausalen Zusammenhang mit den Nasennebensinus (akute/chronische Krankheiten der Speiseröhre, akute/chronische Erkrankungen der Ohren, Traumata, Malignome, Blutungen und nicht nähere spezifizierte Krankheiten)
3. Kranke, deren Symptome mit Sinusitiden in Verbindung stehen (akute Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis).

Da nur die Krankheitssymptomatik der Nasennebenhöhlen in dieser Studie relevant war, wurden die Gruppe der Gesunden und die Gruppe der Personen mit HNO Erkrankungen ohne Bezug zu den Nasennebenhöhlen zusammengefasst. Somit blieben die Gruppe der Rhinosinuspäatienten und die Gruppe der nasennebenhöhlengesunden Personen übrig. Die Diagnose einer akuten oder

chronischen Rhinosinusitis erfolgte in diesem Fall unabhängig vom CT Scan nach den EPOS Guidelines.[41]

2.6 Der Lund MacKay Score

Die Nasennebenhöhlen sind ein komplexes, luftgefülltes Gangsystem im Gesichtsschädelbereich. Da es in allen Höhlen zu Komplet- und Teilverschattungen kommen kann und eine Vergleichbarkeit für die Datenauswertungen gegeben sein muss, wählte man den Lund-MacKay Score als Staging System.

Der Score erlaubt eine quantitative Aussage über das Ausmaß einer chronischen Sinusitis, im Gegensatz zu „Symptom Scores“. Trotzdem korreliert er sehr gut mit klinischen Markern einer chronischen Sinusitis, wie Hopkins et al. in einer prospektiven Multicenterstudie zeigen konnten [42]. Ein weiterer Vorteil ist die einfache Durchführung, die vom medizinischen Personal ohne aufwändige Einschulung vorgenommen werden kann. Der Lund MacKay Score kann in einen radiologischen und chirurgischen Score unterteilt werden, wobei für den Schweregrad einer Sinusitis und die Prognose der radiologische Score essentieller ist [43]. Unsere Auswertung der CT- Bilder erfolgte deshalb nur mittels radiologischem Lund- MacKay Score.

2.6.1 Der radiologische Lund- Mackay Score

Dieses Staging System wurde 1993 an der International Conference on Sinus Disease vorgestellt. Es bietet eine einfache Handhabung und ist eindeutig in den Ergebnissen [43]. Die Sinus werden nach der Verschattung in den CT Bildern, die einer Schleimhautschwellung entsprechen, nach einem Punkteschema bewertet:

1. Keine Verschattung 0 Punkte
2. partielle Verschattung 1 Punkt
3. vollständige Verschattung 2 Punkte

Nun wird jeder Nasennebensinus diesem Schema entsprechend bewertet. Dies sind: Sinus maxillares (paarig), Sinus frontalis, Sinus ethmoidalis anterior, Sinus ethmoidalis posterior und der Sinus sphenoidalis. Die Osteomeatale Einheit, die Mündung der Kieferhöhle in die Nasenhöhle, wird nur mit 0 Punkten (offen) oder 2 Punkten (verschattet) bewertet. Teilverschattung gibt es hier keine.

Folglich ist die höchste Punktezahl 24 (komplette Verschattung aller Sinus) und die niedrigste Punkteanzahl 0 (alle Sinus frei von Verschattung).

Anatomische Varianten, wie z.B. eine Concha bullosa, sind zwar für die Operationsplanung von Interesse, scheinen aber nicht bedeutenden Einfluss auf das Ausmaß der Erkrankung und auf das Staging zu nehmen [43] und sind eher für die chirurgische Eingriffsplanung von Relevanz. Sie wurden deshalb von uns nicht in die Evaluation miteinbezogen.

2.6.2 Einteilung der Sinusitis

2.6.2.1 Einteilung nach dem CT Score

Der Lund MacKac Score beschreibt das Ausmaß der Verschattungen quantitativ mittels eines Punkteschemas. (**siehe 2.6.1**) Nach der Auswertung der CT Bilder

und der Punktevergabe wurde das Ausmaß der Verschattungen folgendermaßen eingeteilt:

- 0 Punkte „keine Sinusitis Zeichen“
- 1 bis 3 Punkte „geringgradig ausgeprägte Sinusitis“
- 4 bis 10 Punkte „mittelmäßig ausgeprägte Sinusitis“
- 11 bis 24 Punkte „stark ausgeprägte Sinusitis“

Diese Einteilung wurde von Thompson et al übernommen, dessen Team sie 2002 bei der Studie *Risk factors for poststem cell transplant sinusitis* anwendete [38].

Die Zusammenfassung von verschiedenen Punktezahlen zu einer einfachen Einteilung mit vier Kategorien bewährte sich dabei und ist auch schlüssig in den Ergebnissen.

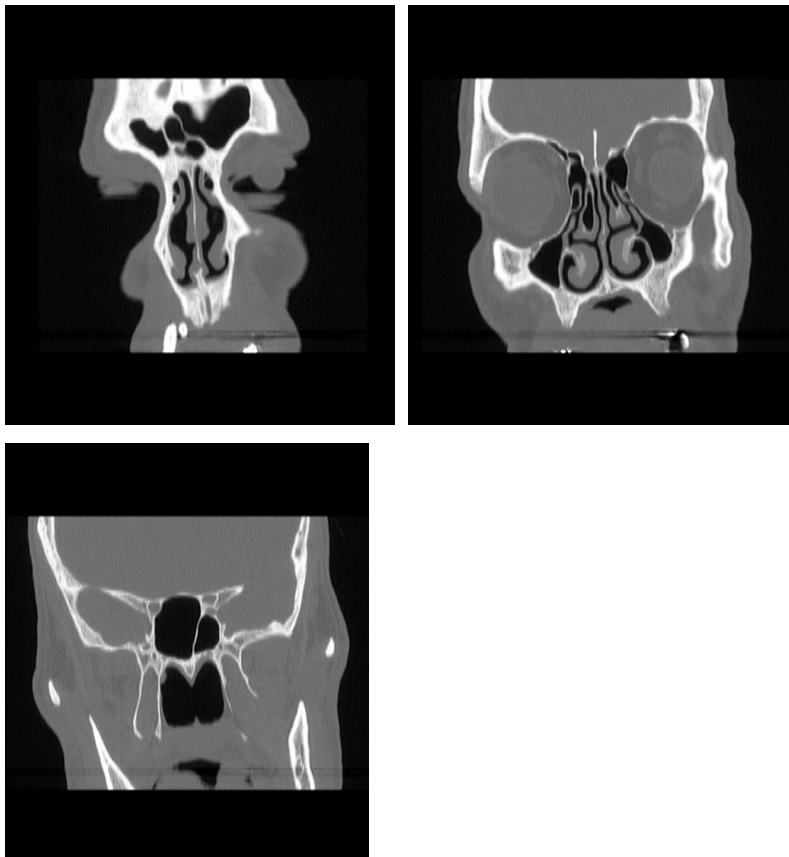
2.6.2.2 Sinusitiden und das transplantierte Organ

Eine weitere Fragestellung war, ob denn die Transplantationsdiagnose Einfluss auf die Häufigkeit und die klinischen Symptome einer Sinusitis haben könnte. Um als Kandidat für eine Transplantation in Frage zu kommen ist eine terminale Schädigung des eigenen Organs Voraussetzung. Folglich kommt es zum weitgehenden Funktionsverlust desselben und führt zu einer Immunschwäche der betroffenen Person. Je nachdem um welches Organ es sich dabei handelt kommt es zu einer spezifischen Schädigung und zum Funktionsverlust eines bestimmten Organsystems. Dies kann in weiterer Folge zu lebensbedrohlichen Konsequenzen für den Patienten führen. Es galt nun zu klären, ob dieser Funktionsverlust Entzündungen der Nasennebenhöhlen begünstigt und ob dabei Unterschiede zwischen den terminal geschädigten Organen existieren würden.

2.6.2.3 Beispiele

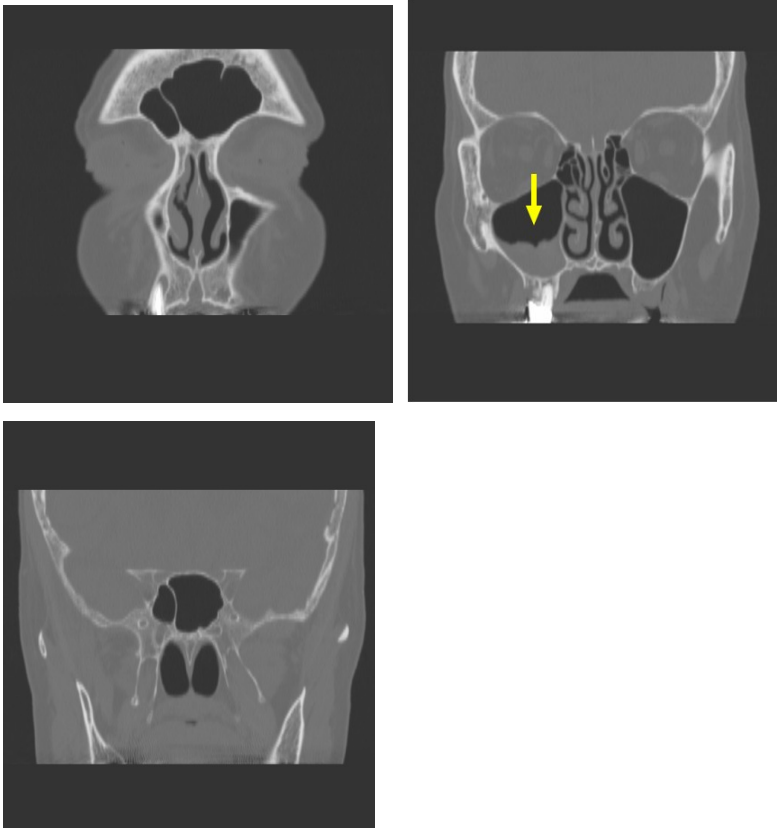
Die folgenden Beispiele sind den Bilderserien der Nasennebenhöhlen- CTs entnommen. Ansicht in koronarer Schnitfführung; die CT- Bilder sind hier verkleinert dargestellt. Die Sinus sind in der gewählten Fensterung sehr gut beurteilbar. Gesunde (luftgefüllte) Sinus werden schwarz dargestellt, Gewebeschwellungen weisen einen grauen Farbton auf. Die knöchernen Strukturen sind durch ihre helle Farbe gekennzeichnet.

1.Abb. Pat. geboren 1962, männlich



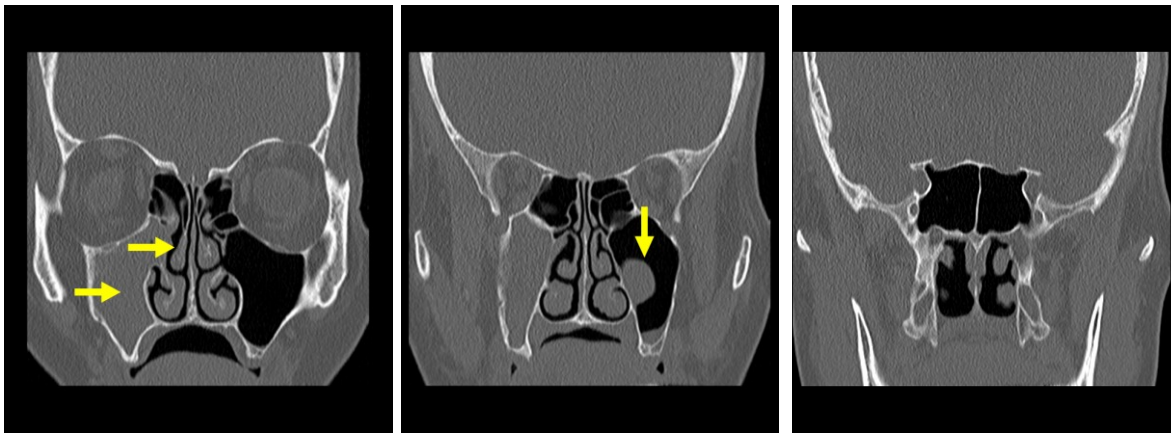
Lund MacKay Score: 0 Punkte; keine Sinusitis

2.Abb. Pat. geboren 1951, männlich



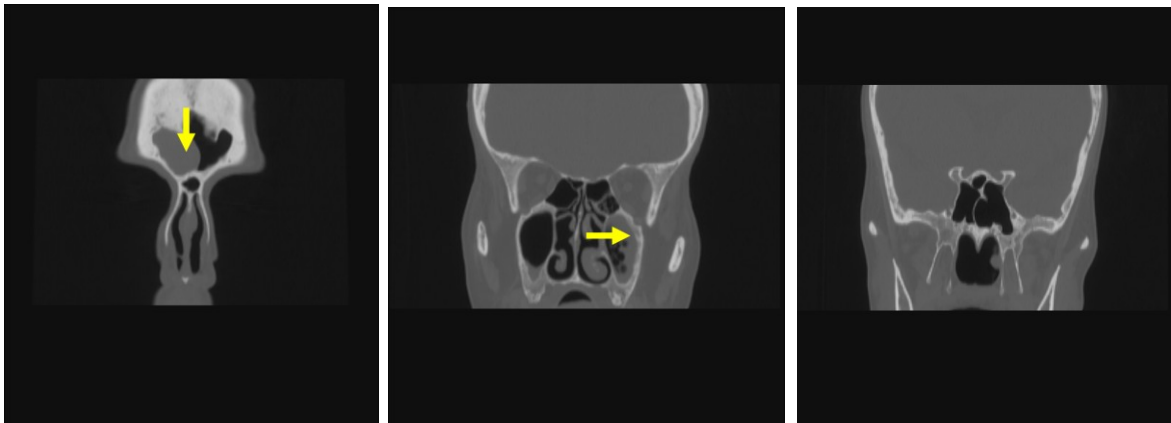
Lund MacKay Score: 1 Punkt; minimale Sinusitis

3.Abb. Pat. geboren 1948, männlich



Lund MacKay Score: 5 Punkte; mittelmäßige Sinusitis

4.Abb. Pat. geboren 1954, männlich



Lund MacKay Score: 6 Punkte; mittelmäßige Sinusitis

5.Abb. Pat. geboren 1939, männlich



Lund MacKay Score: 24 Punkte; ausgeprägte Sinusitis

2.7 FESS und Survival Time

In diesem Punkt sollte überprüft werden ob eine chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen für den Patienten einen Überlebensvorteil bringt. Dafür wurde in den elektronischen Krankenakten der Patienten erhoben, ob eine chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen stattgefunden hat. Weiters wurde das Datum des letzten Krankenhausbesuches festgehalten, bzw. im Falle eines Ablebens das Todesdatum notiert.

3 Ergebnisse

3.1 Die Hypothese

Ziel des Projektes war es einen Überblick zu schaffen, wie viele Patienten verschattete, also pathologische CT Befunde aufwiesen, wie häufig diese mit einer entsprechenden Klinik vergesellschaftet waren und ob es Hinweise auf Erkrankungen nach erfolgter Transplantation gab, die im Zusammenhang mit einer Beherdung der Nasennebenhöhlen standen. Außerdem wurde untersucht, wie häufig bei diesen Patienten eine Operation der Nasennebenhöhlen in Form einer Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) stattfand und ob sich das positiv auf das Überleben der Patienten auswirkte.

Dafür wurden anfänglich 205 Patientenakten und deren Coronar-CT Bilder analysiert von denen am Ende 171 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten.

Es waren sowohl Frauen als auch Männer in die Untersuchungen eingeschlossen, der älteste Patient war zum Zeitpunkt der CT Untersuchung 72 Jahre alt, der jüngste 16 Jahre; das Durchschnittsalter betrug 54,6 Jahre. Die zu transplantierenden Organe waren Herz, Leber, Niere und Pankreas, sowie Stammzellen und Knochenmark. Diese wurden in drei Gruppen zusammengefasst. Diese Gruppen waren Herztransplantationspatienten, Lebertransplantationspatienten und alle anderen Transplantationspatienten. Die Zusammenfassung von Nieren-, Pankreas, Stammzell- und Knochenmarkstransplantationen war notwendig um eine aussagekräftige Gruppengröße zu erhalten, da diese Untergruppen meist nur wenige Patienten zählten.

Die Anzahl der untersuchten männlichen Patienten betrug 137 Personen, die der Frauen 34. Fünf der Personen waren bereits lebertransplantiert, 15 hatten eine

Herztransplantation erhalten und neun der Probanden aus der dritten Gruppe waren ebenfalls bereits organtransplantiert worden.

Die Nasennebenhöhlen- CTs wurden bei 142 Patienten (113 männlich, 29 weiblich) vor der Transplantation durchgeführt. Bei 29 Patienten (24 männlich, 5 weiblich) aber erst nach der erfolgten Organtransplantation. Folglich war bei 17% der Probanden eine Transplantation ohne eine Nasennebenhöhlen Screeninguntersuchung mit CT-Bildern vor der Organimplantation durchgeführt worden. Die meisten der Patienten, 79 Personen, benötigten eine Lebertransplantation, 45 Personen warteten auf eine Herztransplantation und 18 Personen waren für andere Transplantationen auf der Warteliste von Eurotransplant gereiht. Fünf Personen waren bereits herztransplantiert, 15 Personen lebertransplantiert und bei neun Personen waren andere Organtransplantationen vorgenommen worden.

		Anzahl	Anzahl N %
Gesamt		171	100,0
Geschlecht	männlich	137	80,1
	weiblich	34	19,9
Klinische Sinusitiszeichen	nein	137	80,1
	ja	34	19,9
Pathologisches NNH-CT	nein	54	31,6
	ja	117	68,4
Sinusitis nach CT Score	keine	54	31,6
	minimal	78	45,6
	mäßig	32	18,7
	ausgeprägt	7	4,1
TX Diagnose	LTX-Eval.	79	46,2
	HTX-Eval.	45	26,3
	andere TX Evaluierungen	18	10,5
	LTX St.p.	5	2,9
	HTX St.p.	15	8,8
	andere durchgeführte TX	9	5,3

Tabelle 3

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Patientenalter	171	16	72	54,60	9,512

Tabelle 4

3.2 Die Transplantationsdiagnose der Patienten

Die vor der Transplantation erfolgten NNH- CTs von 142 Patienten wurden nun genauer ausgewertet, da noch keine Immunsuppression vorgenommen wurde und das zu untersuchende Kollektiv damit die gleichen Voraussetzungen hatte. Es zeigte sich, dass ein Großteil der Patienten für eine Leber- oder Herztransplantation vorstellig wurde. Für eine HTX waren 45 Personen auf der Warteliste gereiht (31,7%) und für eine LTX 79 Personen (55,6%). 18 Personen (12,7%) warteten auf ein anderes Spenderorgan bzw. auf eine Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation. **(Siehe Tabelle 6)**

3.3 Klinische Symptome und Rhinosinusitis

Es stellte sich heraus, dass 115 (81%) der 142 vor der Transplantation gescreenten Patienten, keine klinischen Symptome einer Rhinosinusitis zeigten. 27 Patienten (19%) hatten eine entsprechende Klinik bei der HNO Untersuchung. **(Siehe Tabelle 6)**

3.4 Auswertung der CT Bilder

3.4.1 Beurteilung der CT Bilder mittels Lund-McKay Score

Dem Lund MacKay- Score entsprechend teilten wir die Verschattungen folgendermaßen ein (**Siehe Punkt 2.6.2.1**):

- keine,
- geringe,
- mäßige
- ausgeprägte Sinusitis.

Hier fanden sich nur bei einer Minderheit von 50 Personen (35,2%) ein normales NNH-CT, das bedeutet keine Verschattungen im CT. Der Großteil der Patienten, 92 Personen (64,8%) hatte ein pathologisches NNH-CT. Von diesen 92 Personen hatten 62 Probanden (43,7%) eine geringe Sinusitis. Dieses Patientenkollektiv mit geringer Verschattung nach Lund MacKay- Score war damit auch das größte der vier Gruppen. Eine mäßig ausgeprägte Sinusitis fand sich bei 24 Personen (16,9%) und unter einer ausgeprägten Sinusitis nach Lund MacKay- Score litten sechs Personen (4,2%). (**Siehe Tabelle 6**)

3.4.2 Sinusitis im NNH-CT und klinische Symptomatik

Nun verglich man die Ergebnisse der CT-Bilder mit den klinischen Symptomen der Patienten (Punkt 3.3). 71 der Patienten mit pathologischen CT Befund (77,2%) hatten keine klinischen Zeichen einer Sinusitis. 21 Patienten (22,8%) hatten sinusitistypischen Beschwerden. Es fand sich aber auch bei sechs der 50 Patienten, die kein pathologisch verändertes NNH-CT hatten (12%), Sinusitissymptome bei der klinischen Untersuchung. **(Siehe Tabelle 5)**

		Klinische Sinusitis Symptome			
		nein		Ja	
		Anzahl	Anzahl N %	Anzahl	Anzahl N %
Pathologisches NNH-CT	Nein	44	88.0%	6	12.0%
	Ja	71	77.2%	21	22.8%

Tabelle 5

3.4.3 Sinusitis und Transplantationsdiagnose

Es konnten bei statistischer Überprüfung der Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen Transplantationsdiagnose und dem Auftreten einer Sinusitis nachgewiesen werden. Dabei wurden sowohl die Transplantationsdiagnosen (Herz, Leber, andere Transplantationen) im Bezug auf die klinische Symptomatik (Sinusitis ja/nein) als auch die Transplantationsdiagnosen im Bezug auf die durch CT-Scan verifizierte Sinusitis (Sinusitis ja/nein) geprüft.

3.5 *Functional Endoscopic Sinus Surgery und Impact auf Survival Time*

Von den 142 vor der Transplantation untersuchten Patienten erfolgte bei zehn Personen mit pathologischem NNH-CT (N=92) eine Sanierung der Nasennebenhöhlen. **(Siehe Tabelle 6)** 21 Personen wiesen neben den CT Verschattungen auch eine klinische Symptomatik auf. Von diesen 21 Personen konnte bei 20 die Überlebenszeit nachgewiesen werden. Die Personen mit erfolgter operativer Sanierung mittels FESS (N=6) zeigten eine statistisch signifikant verlängerte Überlebenszeit verglichen mit den nicht operierten Patienten dieser Gruppe. Die operierten Probanden überlebten durchschnittlich 38,7 Monate, die konservativ behandelten Patienten zeigten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 13,8 Monaten (P=0,046). In der Gruppe asymptomatischer Patienten mit pathologischen NNH-CT (N=71) wurden 3 Patienten operiert. Hier war kein Einfluss auf die Überlebenszeit in der statistischen Auswertung ersichtlich.

		Patienten vor TX	
		Anzahl	Anzahl N %
Geschlecht	Gesamt	142	100,0
	männlich	113	79,6
	weiblich	29	20,4
Klinische Sinusitiszeichen	nein	115	81,0
	ja	27	19,0
Pathologisches NNH-CT	nein	50	35,2
	ja	92	64,8
Sinusitis nach CT Score	keine	50	35,2
	minimal	62	43,7
	mäßig	24	16,9
	ausgeprägt	6	4,2
TX Diagnose	LTX-Eval.	79	55,6
	HTX-Eval.	45	31,7
	andere Tx Evaluationen	18	12,7
HNO OP	Keine OP	132	
	FESS	10	

Tabelle 6

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden die Nasennebenhöhlen-CT Scans von 171 Transplantationspatienten untersucht und dem Lund MacKay Score entsprechend bewertet. Außerdem wurden die klinisch diagnostizierten Sinusitiden, die transplantierten Organe, das Überleben der Probanden und die durchgeführten FESS Operationen statistisch erfasst. Von diesen Patienten wurden nun die mit den vor der Transplantation erfolgten CT-Scans weiter ausgewertet. (N=142)

31,7% der Patienten (N=45) warteten auf eine Herztransplantation und 55,6% (N=79) benötigten eine Leber als Spenderorgan. Diese hohe Anzahl an Herz und Lebertransplantationen und der wider Erwarten geringe Prozentsatz an Nierentransplantationen und kombinierten Pankreas-Nierentransplantation kam auf Grund dessen zustande, dass Nierentransplantationen in Graz zu einem Großteil von Fachärzten der URO-Klinik übernommen werden und somit nicht von der Abteilung für Transplantationschirurgie betreut werden. Bei der HNO ärztlichen Untersuchung zeigten 19% (N=27) der Patienten Zeichen einer Sinusitis, wohingegen 81% (N=115) von HNO ärztlicher Seite als klinisch gesund beurteilt wurden. Die Lund Mackay Scores der Patienten ergaben nur bei einer Minderheit von 35,2% (N=50) der Probanden keine Sinusitiszeichen. Damit konnte gezeigt werden das nur etwas mehr als ein Drittel der Patienten, die für eine Organtransplantation gelistet waren keine Verschattungen und somit per Definition keine Sinusitis hatte. Von den 92 Patienten mit pathologischen NNH-CT hatte nur eine Minderheit von 22,8% (N=21) auch ein entsprechende Klinik, jedoch 77,2% (N=71) litten unter keinerlei sinusitistypischen Beschwerden. Hierbei wird ersichtlich, wie schwierig die Diagnose anhand der Klinik im speziellen für schwächer ausgeprägte Sinusitiden ist und es drängt sich die Frage auf, ob geringe Schleimhautschwellungen überhaupt Symptome machen. Die Fragestellung, ob es Unterschiede in den Häufigkeiten von Sinusitiden in Verbindung mit der Transplantationsdiagnose gibt, lieferte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Aufgrund der unterschiedlichen Auswirkungen der oben genannten Organe auf das Immunsystem und den damit verbundenen Funktionsverlust wurde hier mit Unterschieden gerechnet. Es fanden sich jedoch

weder signifikante Unterschiede bei der klinischen Symptomatik, noch bei der Sinusitisausprägung nach Lund MacKay. Somit scheint die Transplantationsdiagnose vor erfolgter Transplantation in dieser Studie eine Sinusitis nicht maßgeblich zu beeinflussen. Nach erfolgter Transplantation wurden in älteren Studien jedoch Unterschiede nachgewiesen. Die Häufigkeiten von Nasennebenhöhlenerkrankungen lagen bei 26% bis 37% bei herztransplantierten Patienten [44, 45], jedoch nur bei 4% bei Nierentransplantatempfängern [46]. Ergänzend sei erwähnt, dass Knochenmarkstranplantierte ebenfalls eine relativ hohe Inzidenz von 30% zeigten [47]. Es sollte hier erwähnt werden, dass die hier untersuchten Patienten ja bereits immunsupprimiert waren (Siehe Punkt 1.5.2), die von uns untersuchten Probanden jedoch noch keine Immunsuppression zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten.

Als letzter Punkt wurde von uns überprüft, ob eine operative Sanierung der Nasennebenhöhlen einen Vorteil für den Patienten mit sich bringt. Es wurde in diesem Punkt die Überlebensraten der Patienten untersucht. Es fand sich bei Patienten mit sowohl klinischer Symptomatik, als auch verschatteten CT Bildern (N=20) ein statistisch signifikanter Unterschied, bei dem die operierten Patienten (N=6) besser abschnitten, als die konservativ behandelten. (N=14) (38,7 zu 13,8 Monaten durchschnittliches Überleben, $P=0,046$) Bei der Patientengruppe ohne Symptome fand sich kein Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den operierten (N=3) und den konservativ behandelten Probanden. (N=68) Es scheint so, als wäre ausschließlich die Kombination aus verschatteten NNH-CT Scan und klinischer Symptomatik ein entscheidendes Kriterium um eine operative Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die Tatsache, dass die Immunsuppression mit einem stark erhöhten Infektionsrisiko für Transplantatempfänger einhergeht, hat zur Folge, dass Sinusitiden eine potentiell lebensbedrohliche Gefahr darstellen. (Siehe Punkt 1.4.2.1) Es drängt sich nun die Frage auf, welche Vorgehensweise denn die günstige für den Patienten darstellt. Wir konnten in der Untersuchung zeigen, dass nur 35,2% der Patienten keine Schwellungen in den Nasennebensinus aufwiesen. Havas et al untersuchten die CT Scans von 666 Probanden mit nicht sinusitistypischen Krankheitsbildern. Sie kamen, ähnlich unserer Studie, zum Ergebnis, dass die Prävalenz von Sinusitis in der asyptomatischen

Normalbevölkerung 42,5% beträgt [12]. In diesem Fall bedeutete es, dass mindestens ein Sinus Verschattungen aufwies. Der Prozentsatz in unserer Studie war sogar höher, jedoch war in unserer Untersuchung das Vorhandensein von sinusitistypischer Symptomatik kein Ausschlussgrund des Patienten aus der Analyse.

Wittkopf et al untersuchten die Schädel-/Nasennebenhöhlen-CT Scans von 50 Patienten und unterteilten diese in drei Gruppen. Diese Gruppen waren asymptomatische Patienten, Patienten mit akuten Kopfschmerzen und Patienten mit Beschwerden typisch für eine chronische Sinusitis. Die Studie wurde 2009 publiziert und 64% der Patienten mit Sinusitissymptomatik hatten auch Verschattungen im CT [48]. Sie schlossen daraus, dass symptomatische Patienten häufiger CT Verschattungen haben als gesunde Patienten. Weiters stellten sie fest, dass man bei klinisch gesunden Patienten keine Schleimhautschwellungen im CT erwarten sollte. Dieser Aussage steht allerdings im Widerspruch zu unseren Resultaten. Jedoch darf man nicht außer Acht lassen, dass in dieser Studie auch Schädel-CTs miteinbezogen wurden. Dadurch kommt es zu einer Verbreiterung der Schnittführung, was zu einer ungenaueren Darstellung der Nasennebenhöhlen führt. Besonders gering ausgeprägte Schwellungen könnten dadurch nicht genügend genau dargestellt worden sein. Außerdem handelte es sich letztlich bei unserem Patientenkollektiv um chronisch schwerkranke Personen, deren Immunstatus nicht dem eines, aus medizinischer Sicht gesunden Menschen, entsprach. Tatsächlich könnte auch eine Rolle spielen, dass Patienten mit einer früheren Sinusitisdiagnose in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden, bei unseren Patienten diesbezüglich jedoch keine Einschränkung erfolgte.

Unsere Ergebnisse einer Häufung von asymptomatischen, geringgradig ausgeprägten Sinusitiden entsprachen aber auch denen von Ashraf et al, die Nasennebenhöhlen CT Scans von Patienten untersuchten, die keine klinischen Symptome einer Sinusitis aufwiesen. Sie schlossen aus ihren Untersuchungen, dass der Lund MacKay Score in der Normalbevölkerung nicht 0 beträgt und folglich ein Gesamtscore von bis zu 5 Punkten als normal angesehen werden kann und in der weiteren Vorgehensweise berücksichtigt werden muss [49]. In unserer Studie konnten wir auch zeigen, dass die Gruppe der Patienten mit

minimalen Verschattungen im CT mit 43,7% (N=62) das größte Kollektiv repräsentierte.

Eine weitere Studie von Dhong et al befasste sich ebenfalls mit der Häufigkeit von Rhinosinusitis bei Transplantationspatienten [7]. Diese Ergebnisse sind insofern von besonderem Interesse, weil es sich beim untersuchten Patientenkollektiv auch um organtransplantierte Personen handelte. Jedoch wurden nicht CT Scores erhoben, sondern die Diagnosen aus den Krankenakten entnommen und dadurch nur klinisch manifeste Rhinosinuitiden bewertet. Es wurden 278 Patienten über 4 Jahre untersucht und man kam zum Ergebnis, dass die Inzidenz von Rhinosinusitis 11,5% (32 Personen) in der Prä- (19 Personen) und Posttransplantationsperiode (13 Personen) betrug. Auffallend ist hier, dass keine Nasennebenhöhlen CT Scans vor der Transplantation durchgeführt wurden, sondern als Sinusitis Screening Test die klinische Untersuchung, Anamnese und eine Röntgenbilderserie der Sinus (Caldwell und Water's Aufnahmen) dienten. Unter den postoperativ erkrankten Patienten fand man in 2 Fällen invasive Aspergillose und in einem Fall Mucormykose, welche alle erfolgreich operiert wurden. Ein knochenmarktransplantiertes Patient verstarb nach erfolgter FESS an strahlungsinduzierter Hirnnekrose. Der Vergleich mit unseren Ergebnissen erweist sich hier komplexer, da unterschiedliche Kriterien herangezogen wurden. Es zeigt aber einen Trend, dass es trotz häufiger Verschattungen in den CT Aufnahmen relativ selten zu klinisch manifesten Sinusitiden kommt und dass es hier offensichtlich auch ohne CT Scan Screening der Nasennebenhöhlen möglich war, eine effiziente Risikostratifizierung durchzuführen.

4.1 Vergleiche mit BMT Studien

In Billings et al Studie über pediatriische Knochenmarkstransplantationspatienten wurden die vor der Transplantation durchgeführten Nasennebenhöhlen CT Scans von 51 Kindern nach den Kriterien von Lund MacKay bewertet [50]. Diese Studie ist von besonderer Relevanz, weil sie der von uns durchgeführten Analyse im Studiendesign sehr ähnlich ist. 48% der Patienten hatten in Billings Studie keine

Veränderungen im CT Scan. Es fanden sich bei 25,9% geringe, bei 9,3% mäßige und bei 16,7% stark ausgeprägte Sinusitiden im CT. Im Gegensatz dazu fanden wir öfters gering und mäßig stark ausgeprägte Sinusitiden (43,7% und 16,9%) und seltener ausgeprägte Verschattungen (4,2%). Außerdem waren in unserer Analyse nur 35,2% verschattungsfrei. Vergleicht man diese Studie detailliert mit den von uns erhobenen Werten so findet man folgenden Unterschied in der Methodik. Geringgradige Sinusitiden bedeuteten einen Lund MacKay Score >25% (entspricht bei 24 Punkten > 6), mäßig ausgeprägt 25 bis 50% (entspricht bei 24 Punkten 6 bis 12) und stark ausgeprägte >50% (entspricht mehr als 12 Punkten). Diese Einteilung weicht etwas von der von uns verwendeten Einteilungsmethode nach Hopkins [42] ab. Weiters bestand das Patientenkollektiv in dieser Studie aus Kindern (Durchschnittsalter 6,8) und es handelte sich um Knochenmarktransplantationen, hingegen waren die von uns untersuchten Personen Erwachsene (Durchschnittsalter 54,7) und hauptsächlich Organtransplantatempfänger. Diese beiden Faktoren könnten durchaus Einfluss auf den Schweregrad und die Häufigkeit von Sinuserkrankungen nehmen. Eine weitere Studie über Knochenmarktransplantationpatienten und Nasennebenhöhlenverschattungen von Oberholzer et al brachte ähnliche Ergebnisse [5]. Es wurden die CT Bilder von 80 Patienten untersucht und man kam zum Ergebnis, dass davon 17 Patienten eine therapeutische Intervention benötigten. 22 Personen zeigten Verschattungen, die keiner Therapie bedurften und 39 Personen hatten normale Sinus. Zwei Personen litten an einer chronischen Sinusitis. Sie schlossen daraus, dass die Diagnose und Therapie eines Entzündungsherds der Nasennebenhöhlen vor einer Knochenmarkstransplantation hohe Priorität hat. Das Problem dabei ist zu entscheiden, ab welchem Ausmaß der Sinusitis eine therapeutische Intervention, insbesondere eine operative Sanierung, durchgeführt werden sollte.

4.2 Korrelation zwischen Lund MacKay und Symptomscores

Betrachtet man die von uns gefundenen Ergebnisse so zeigt sich, dass ein großer Prozentsatz der Transplantationskandidaten verschattete Nasennebenhöhlen hat, jedoch beschwerdefrei ist. Die Korrelation zwischen Klinik und CT Verschattungen ist dabei schlecht bei geringer Schleimhautschwellung, war aber bei mäßig ausgeprägter Sinusitis vorhanden. Drei Studien befassten sich mit der Korrelation zwischen „Symptom Scores“ und Lund MacKay Score. So verglichen Wabnitz et al. die symptombasierenden Sinusitis Scores VAS, SNOT-20 und CSS mit dem Lund MacKay Score [51]. Sie fanden keine Korrelation mit SNOT-20 und CSS und nur eine schwache Korrelation mit dem VAS Score, obwohl alle untersuchten Patienten unter medikamentenresistenten chronischen Sinusitiden litten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch bei stark ausgeprägten Sinusitiden die klinischen Symptome sich sehr individuell zur morphologischen Ausprägung verhalten und dass ein Abschätzen des Ausmaßes von chronischer Sinusitis nur anhand der Klinik sehr schwierig ist.

Bhattacharyya et al. verglichen ebenfalls den SNOT 20 Score mit den entsprechenden CT Befunden [52]. Auch sie stellten fest, dass es keine Korrelation gab. Diese Symptom Scores beurteilen das Ausmaß der Sinusitis, wir hingegen untersuchten lediglich, ob eine entsprechende Klinik vorhanden ist oder nicht.

Steward et al. fanden in deren Studie ebenfalls keine statistische Assoziation zwischen CT Scores und patientenbasierenden Symptomen [8]. Sie hinterfragen deswegen, ob denn die CT Befunde bei der Bestimmung der Schwere einer chronischen Sinusitis überhaupt als Goldstandart verwendet werden sollten, da die Beziehung zwischen Ausprägungsgrad im CT und Klinik nicht vollständig geklärt ist und folgern, dass es notwendig wäre, die komplexen Mechanismen von chronischen Sinusitiden noch besser zu verstehen, um Staging Systeme besser an die Krankheit anzupassen. Dies wäre sicherlich auch im Hinblick auf die Risiken von Transplantationspatienten wünschenswert.

4.3 Risiken für Transplantationspatienten

Im Hinblick auf die Risiken von Sinusitiden bei Transplantationspatienten und den therapeutischen Möglichkeiten sollte auch disbezüglich auf einige Studien in der Literatur näher eingegangen werden. Im Bezug auf therapeutische Strategien betreffend Sinusitiden bei Patienten unter Immunsuppression gibt es durchaus auch unterschiedliche Studienergebnisse in der Literatur. Unbestritten ist die Tatsache, dass invasive Pilzkrankungen lebensbedrohliche Erkrankungen sind und die Nasennebenhöhlen ein potentiell Risiko darstellen [3, 4, 53]. Jedoch handelt es sich nicht bei jeder Sinusitis eines immunsupprimierten Patienten um eine invasive Aspergillose. Savage et al untersuchten Patienten mit eindeutiger Sinusitissymptomatik vor allogener Knochenmarktransplantation. Sie konnten nachweisen, dass 70,5% chronische Sinusitiden nach erfolgter Transplantation bekamen, aber keiner daran verstarb [54]. Es erhebt sich nun die Frage, ob es denn notwendig ist eine präventive, operative Sanierung, bei fehlenden klinischen Beschwerdebild, vor der Transplantation durchzuführen, oder es nicht auch durchaus möglich wäre erst bei Beschwerden einzugreifen. Bei Operationen kann es durchaus zu unerwünschten Komplikationen, insbesondere Blutungen kommen [55]. Es sei hier nochmals die Tatsache erwähnt, dass die Transplantationskandidaten nicht gesund, sondern schwer krank sind und damit jeder operative Eingriff ein besonderes Risiko darstellt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei Kandidaten für eine Lebertransplantation ein erfolgreiche chirurgische Sanierung durchaus möglich ist, aber sich ein hoher Blutverlust während der OP oft nicht verhindern lässt. [56]

Eine weitere Studie befasste sich mit den möglichen Erregern chronischer Sinusitiden und der Therapie bei immunsupprimierten Knochenmarktransplantierten. Die häufigsten Erreger waren Gram- Bakterien, Pilzerreger machten 16,6% aus. Chirurgische Intervention war im Falle von Pilzinfektionen und Pseudomonas notwendig [57].

Im Bezug auf die Vor-oder Nachteile einer operativen Intervention sollten zwei weitere Studien näher betrachtet werden. Sie befassten sich die mit präventiven operativen Nasennebenhöhlensanierungen bei lungentransplantierten, Cystische Fibrose Patienten. Dieses Prozedere wird bei diesen Patienten angewendet, weil

sie eine Häufung von chronischen Rhinosinuitiden aufweisen und diese ein großes Risiko für eine Transplantatinfektion sind. Eine Studie von Holzmann et al fand einen möglichen Vorteil in einer Verringerung des Risikos für Bronchitis obliterans [58], eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied im Überleben der Patienten mit oder ohne prophylaktischer OP gab [59]. Jedoch stand in beiden Studien nicht die Gefahr einer invasiven Pilzsinusitis im Vordergrund, sondern die Verringerung des Risikos der Rekolonisation des Lungentransplantats.

Bei Knochenmarktransplantierten untersuchten Fischer et al. die Vor- oder Nachteile operativer Sanierung von ORL Foci vor der Transplantation in einer prospektiven Studie. Die Kohorte bestand aus 21 Patienten von denen 15 relevante Infektionsherde aufwiesen. Vier Personen wurden operativ versorgt. Keiner der anderen 11 Patienten zeigte eine Verschlechterung der Symptomatik nach erfolgter Transplantation. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Indikation für eine operative Sanierung zurückhaltend gewählt werden sollte und dass unbedingte CT Scans als Screeningmaßnahme nicht essentiell sind. Jedoch sollte das potentielle Risiko einer Pilzinfektion aufgrund eines ORL Herdes nicht außer Acht gelassen werden. Sie empfahlen, dass im Falle eines Vorliegens solch einer Infektion ein individuelles Therapiekonzept herangezogen werden sollte. [60]

5 Zusammenfassung

Es wurden in dieser Datenanalyse retrospektiv die Nasennebenhöhlen CT Scans von 142 Transplantationskandidaten beurteilt. Dabei wies ein hoher Prozentsatz asymptomatische Verschattungen in den CT Bildern auf. Die Häufigkeit der verschatteten CTs war dabei unabhängig von der Transplantationsdiagnose, es zeigte sich aber, dass Patienten mit klinischen Symptomen und verschatteten Nasennebenhöhlen von einer chirurgischen Sanierung profitierten. Weiterführende prospektive Studien wären notwendig um die therapeutischen Möglichkeiten besser evaluieren zu können und eine optimierte Vorgehensweise für den Patienten wählen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Transplantationschirurgie, K.A.f., *Tätigkeitsbericht der Transplantationabteilung Graz 2007*. 2007: Graz.
2. Walther, L.E., et al., *Acute and fulminant fungal sinusitis in immunosuppressed patients*. Laryngorhinootologie, 2001. 80(7): p. 394-9.
3. Lin, S.J., J. Schranz, and S.M. Teutsch, *Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature*. Clin Infect Dis, 2001. 32(3): p. 358-66.
4. Gungor, A., V. Adusumilli, and J.P. Corey, *Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report*. Ear Nose Throat J, 1998. 77(3): p. 207-10, 215.
5. Oberholzer, K., et al., *Clinical relevance of CT of paranasal sinuses prior to bone marrow transplantation*. Rofo, 1997. 166(6): p. 493-7.
6. Kennedy, C.A., et al., *Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. 116(6 Pt 1): p. 610-6.
7. Dhong, H.J., et al., *Rhinosinusitis in transplant patients*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2001. 26(4): p. 329-33.
8. Stewart, M.G., et al., *Severity staging in chronic sinusitis: are CT scan findings related to patient symptoms?* Am J Rhinol, 1999. 13(3): p. 161-7.
9. Li, J.Y., et al., *Isolated sphenoid fungal sinusitis in a renal transplant recipient presenting with bilateral abducens nerve palsy*. Transpl Int, 2007. 20(7): p. 640-2.
10. Schmulewitz, L., et al., *Invasive Pasteurella multocida sinusitis in a renal transplant patient*. Transpl Infect Dis, 2008. 10(3): p. 206-8.
11. Steadman, C.D., A.H. Salmon, and C.R. Tomson, *Isolated sphenoid sinusitis complicated by meningitis and multiple cerebral infarctions in a renal transplant recipient*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(1): p. 242-4.
12. Havas, T.E., J.A. Motbey, and P.J. Gullane, *Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1988. 114(8): p. 856-9.
13. Boeninghaus, H.-G. and T. Lenarz, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 13. Aufl. ed. 2007, Berlin: Springer. 413 S.
14. Fänghänel, J., et al., *Waldeyer Anatomie des Menschen*. Vol. 17. Auflage. 2003: Walter de Gruyter.
15. Hildmann, H. and W. Opferkuch, *Mikrobiologische Aspekte bei Erkrankungen im HNO-Bereich*. 1990: Gustav Fischer Verlag. 180 S.
16. Chakrabarti, A., et al., *Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies*. Laryngoscope, 2009. 119(9): p. 1809-18.
17. Simmen, D. and N. Jones, *Chirurgie der Nasennebenhöhlen*. Vol. 1. 2005: Georg Thieme Verlag. 298 S.
18. Hunsaker, D.H. and J.G. Leid, *The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. 16(3): p. 237-41.
19. Hussain, S., et al., *Rhinocerebral invasive mycosis: occurrence in immunocompetent individuals*. Eur J Radiol, 1995. 20(2): p. 151-5.
20. Siddiqui, A.A., A.A. Shah, and S.H. Bashir, *Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and*

- outcome in 25 cases. *Neurosurgery*, 2004. 55(3): p. 602-11; discussion 611-3.
21. Radojicic, C., *Sinusitis: allergies, antibiotics, aspirin, asthma*. *Cleve Clin J Med*, 2006. 73(7): p. 671-8.
 22. Grosjean, P. and R. Weber, *Fungus balls of the paranasal sinuses: a review*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007. 264(5): p. 461-70.
 23. deShazo, R.D., *Fungal sinusitis*. *Am J Med Sci*, 1998. 316(1): p. 39-45.
 24. Bohme, A., et al., *Treatment of invasive fungal infections in cancer patients - recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol*, 2009. 88(2): p. 97-110.
 25. Harjula, A. and K. Höckerstedt, *Atlas of Clinical Transplantation*. 1995, Jyväskylä: Recallmed LTD. Gummerus Kirjapaino Oy. 199.
 26. Iberer, F., *Transplant Manual Leber 2005*, in *Transplant Manual 2005*. 2005: Graz.
 27. Transplantationschirurgie, K.A.f., *Jahresbericht der Abteilung für Transplantationschirurgie Graz 2009*. 2009.
 28. Eurotransplant. Available from: <http://www.eurotransplant.org>.
 29. Küss, R. and P. Bourget, *An Illustrated History of Organ Transplantation*. 1992, Rueil-Malmaison: Laboratoires Sandoz, France. 175.
 30. Busuttil, R.W. and J.A. Goss, *Split liver transplantation*. *Ann Surg*, 1999. 229(3): p. 313-21.
 31. Eurotransplant. *History*. Available from: www.eurotransplant.org/?id=history.
 32. van den Berghe, L., *Introduction to transplant immunology and immunosuppression*. 1999, London: Mosby-Wolfe Medical Communications. 64.
 33. Transplantationschirurgie, K.A.f.; Available from: www.transplant.or.at.
 34. NovartisPharma, *Immunsuppression in der Transplantation*, T.I. Novartis Pharma GmbH, Brunnerstr.59, Editor. 2004: Wien.
 35. Neuberger, J., *New developments in immunosuppression*. *Liver Transpl*, 2010. 16(S2): p. S77-S81.
 36. Hisano, Y., et al., *The sphingosine 1-phosphate transporter, SPNS2, functions as a transporter of the phosphorylated form of the immunomodulating agent FTY720*. *J Biol Chem*, 2010.
 37. Kauffmann, G.W., et al., *Radiologie*. 3., völlig überarb Aufl. ed. 2006, München: Elsevier Urban & Fischer. 772 S.
 38. Thompson, A.M., et al., *Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis*. *Bone Marrow Transplant*, 2002. 29(3): p. 257-61.
 39. Lund, V.J. and D.W. Kennedy, *Staging for rhinosinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997. 117(3 Pt 2): p. S35-40.
 40. Wikipedia. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. 26.12.2010; Available from: http://de.wikipedia.org/wiki/ICD_10.
 41. Fokkens, W., V. Lund, and J. Mullol, *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007*. *Rhinol Suppl*, 2007(20): p. 1-136.
 42. Hopkins, C., et al., *The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?* *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. 137(4): p. 555-61.
 43. Lund, V.J. and D.W. Kennedy, *Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group*. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 1995. 167: p. 17-21.

44. Teixido, M., T.K. Kron, and M. Plainse, *Head and neck sequelae of cardiac transplantation*. Laryngoscope, 1990. 100(3): p. 231-6.
45. Ganzel, T.M., et al., *Otolaryngologic problems in cardiac transplant patients*. Laryngoscope, 1989. 99(2): p. 158-61.
46. Reyna, J., et al., *Head and neck infection after renal transplantation*. JAMA, 1982. 247(24): p. 3337-9.
47. Thomas, E.D., et al., *Bone-marrow transplantation (second of two parts)*. N Engl J Med, 1975. 292(17): p. 895-902.
48. Wittkopf, M.L., et al., *Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. 140(3): p. 306-11.
49. Ashraf, N. and N. Bhattacharyya, *Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. 125(5): p. 483-6.
50. Billings, K.R., et al., *Screening sinus CT scans in pediatric bone marrow transplant patients*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2000. 52(3): p. 253-60.
51. Wabnitz, D.A., S. Nair, and P.J. Wormald, *Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis*. Am J Rhinol, 2005. 19(1): p. 91-6.
52. Bhattacharyya, T., J. Piccirillo, and F.J. Wippold, 2nd, *Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. 123(11): p. 1189-92.
53. Young, N.P., P.J. Dyck, and E.F. Wijdicks, *Locked-in syndrome due to invasive fungal rhinosinusitis in an immunosuppressed patient*. Neurologist, 2007. 13(3): p. 158-60.
54. Savage, D.G., et al., *Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant*. Bone Marrow Transplant, 1997. 19(1): p. 55-9.
55. Tan, B.K. and R.K. Chandra, *Postoperative prevention and treatment of complications after sinus surgery*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. 43(4): p. 769-79.
56. DelGaudio, J.M. and E.J. Martinez, *Endoscopic sinus surgery in patients with chronic hepatic failure awaiting liver transplant*. Am J Rhinol, 2004. 18(4): p. 253-8.
57. Imamura, R., et al., *Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. 120(2): p. 279-82.
58. Holzmann, D., et al., *Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience*. Transplantation, 2004. 77(1): p. 134-6.
59. Leung, M.K., et al., *Effects of sinus surgery on lung transplantation outcomes in cystic fibrosis*. Am J Rhinol, 2008. 22(2): p. 192-6.
60. Fischer, M., et al., *The value of ablating oto-rhino-laryngological (ORL) foci before haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)*. Ann Hematol, 2002. 81(4): p. 198-201.

7 Curriculum vitae



Contact Information

Name	Neuschitzer
First Name	Andreas
Address	Neufeldweg 32A/3 8010 Graz Austria
Telephone Number:	+43/(0)650/9454830
Email Address:	andreas.neuschitzer@gmail.com

Personal Information

Date of Birth	October 21, 1984
Place of birth	Klagenfurt
Gender	Male
Citizenship	Austrian
Marital Status	unmarried
Parents	Fritz Neuschitzer, civil engineer Helmgard Neuschitzer, teacher
Siblings	Markus Neuschitzer, student of Technical Physics

Education

1991 – Okt. 1995	VS Vassach, Villach (Elementary school)
1995 – 2003	BG Perau, Villach (High School) Graduation: June 2003
Since Sept. 2004 Austria	Medical Studies at the Medical University of Graz,

Language skills

German	Native Speaker
English	Good, Cambridge Advanced Certificate
Italian	Good
Slovenian	Basic

Military Service

October 2003 - May 2004

Medical experiences

- ▶ 10 weeks of obligatory training at the department of general surgery at the hospital San Giovanni di Dio in Cagliari, Sardegna, Italy within the undergraduate course during my practical year (2010)
- ▶ 5 weeks of obligatory training in Paediatrics at Universitaetsklinikum Graz, Austria, within the undergraduate course during my practical year (2010)

- ▶ 5 weeks of obligatory training at a general practitioner within the undergraduate course during my practical year (2010)
- ▶ 10 weeks of obligatory training in Internal Medicine at department of angiology at Universitaetsklinikum Graz, Austria, within the undergraduate course during my practical year (2009)
- ▶ 3 weeks of elective training in Otolaryngology (ENT) at Universitaetsklinikum Graz, Austria (2009)
- ▶ 3 weeks of elective training in Emergency Medicine at Cho Ray Hospital Ho Chi Minh City, Vietnam (2009)
- ▶ 2 weeks of elective training in Urology at Universitaetsklinikum Graz, Austria (2008)
- ▶ 4 weeks of elective training in Internal Medicine at Hospital Universitari de Tarragona Joan XIII, Spain (2007)
- ▶ 3 weeks of elective training in Neurology at Landeskrankenhaus Villach, Austria (2007)
- ▶ 5 weeks of elective training in Traumatology at Landeskrankenhaus Villach, Austria (2006 two weeks, 2008 three weeks)
- ▶ 30 weeks of obligatory training within the undergraduate course (2006-2009)

Additional medical education

From October 2009 till February 2011 tutor at the Department of Anatomy at the Medical University of Graz

Private Interests

Travelling, Ski Alpinism, Piano, Soccer, Taekwondo