

Aus dem Med. Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Univ.-Professor Dr. Jochen A. Werner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Retrospektive Analyse sinunasaler Erkrankungen
bei 104 Patienten nach Laryngektomie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Gordon Fiedler
aus Wernigerode
Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 17.03.2008.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Priv.-Doz. Dr. A. M. Sesterhenn

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. A. Neff

Diese Arbeit ist meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	6
	1.1. Historie	6
	1.2. Epidemiologie des Larynxkarzinoms	8
	1.3. Ätiologie	8
	1.3.1. Exogene Faktoren	8
	1.3.2. Endogene Faktoren	10
	1.4. Indikationen und Kontraindikationen zur Laryngektomie	10
	1.5. Beeinträchtigungen nach Laryngektomie	12
2.	Fragestellung	13
3.	Patienten und Methoden	14
	3.1. Fragebogen	15
	3.2. Statistische Datenanalyse	18
4.	Ergebnisse	19
	4.1. Altersverteilung	19
	4.1.1. Zum Zeitpunkt der Laryngektomie	19
	4.1.2. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung	20
	4.2. Zeitintervall nach Laryngektomie	20
	4.3. Begleitende Therapie	21
	4.4. OP an Nase oder Nasennebenhöhlen vor der Laryngektomie	21
	4.5. Sinunasale Erkrankungen vor und nach Laryngektomie	21
	4.5.1. Rhinitiden	23
	4.5.2. Sinusitiden	23
	4.5.3. Rhinorrhoe	23
	4.6. Cephalgien des Gesichtsschädels nach Laryngektomie	24
	4.7. Inzidenz sinusalen Beschwerden mit resultierendem Arztbesuch	25
	4.8. Verborkung der Nasenschleimhaut	26
	4.9. Schnäuzbedürfnis nach Laryngektomie	26
	4.10. Belastung der Nichtmehrbelüftung der Nase nach Laryngektomie	26
	4.11. Subjektive Einschätzung der Gesamtsituation	27
5.	Diskussion	28
6.	Zusammenfassung	35
7.	Englischsprachige Zusammenfassung / Summary	38

8.	Literaturverzeichnis	39
9.	Lebenslauf	43
10.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	44
11.	Danksagung	45

1. Einleitung

Im Rahmen der Therapie bösartiger Tumore von Larynx und Hypopharynx steht dem Patienten heutzutage, in Abhängigkeit von Dignität und Tumorstadium, eine Vielzahl operativer und radio-chemotherapeutischer Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Bei den operativen Verfahren wird generell zwischen den transoralen und den über einen äußeren Zugang möglichen Resektionsverfahren unterschieden. Bei den transoralen Verfahren steht die konventionell-chirurgische der sich zunehmend durchsetzenden CO₂-laserchirurgischen Resektionsmöglichkeit gegenüber. Bei den Verfahren über einen externen Zugang wird zwischen der sogenannten Kehlkopfteilresektion und der vollständigen Kehlkopfentfernung, der Laryngektomie, unterschieden. Weiterhin bestehen radiotherapeutische Therapieoptionen, welche im Rahmen sogenannter „organerhaltender Protokolle“ mit einer Chemotherapie kombinierbar sind.

Durch die Laryngektomie tritt eine dauerhafte Veränderung des Luftweges im Sinne eines Ausschlusses von Mund, Nase und Pharynx ein.

1.1. Historie

An Silvester des Jahres 1873 wurde von Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894), einem der bedeutendsten Chirurgen des 19. Jahrhunderts, die erste Kehlkopfentfernung zur Behandlung eines Karzinoms durchgeführt [32]. Indikation für diese Operation war ein Kehlkopfkarcinom bei einem 36jährigen Patienten. Die von Billroth angewandte Methode unterscheidet sich von der heute vorgenommenen totalen Kehlkopfentfernung darin, dass das Zungenbein sowie die Epiglottis belassen wurden und der Pharynxschlauch uneröffnet blieb.

Die heute angewandte Laryngektomie geht auf das Jahr 1875 zurück und wurde von Bottini aus Turin beschrieben. Die schwerwiegendsten bzw. bedeutendsten Folgen dieses Eingriffs sind eine vollständige Trennung von Luft- und Speiseweg. Hieraus resultiert eine Vielzahl von Störungen, welche insbesondere die Sprech-, Riech- und

Schmeckfunktion betreffen und auf ein permanentes Tracheostoma zurück zu führen sind [43].

Das Kehlkopfkarzinom erhielt durch die Erkrankung des Kronprinzen Friedrich Wilhelm, des späteren Deutschen Kaisers und Königs von Preußen Friedrich III, eine besondere Bedeutung. Friedrich Wilhelm litt seit Januar 1887 an einer hartnäckigen Heiserkeit, die sich trotz verschiedener Therapiemaßnahmen nicht besserte. Aufgrund zahlreicher Unstimmigkeiten unter den behandelnden Ärzten und histologischer Fehldiagnosen verstarb Friedrich Wilhelm am 9. März 1888 an den Folgen eines Kehlkopfkarzinoms [45].

Mangels ausgereifter Untersuchungsmethoden stand den Ärzten bis ins 19. Jahrhundert hinein zur Diagnostik von Erkrankungen des Kehlkopfes lediglich die klinische Beschwerdesymptomatik mit Dysphonie, Dyspnoe und Dysphagie zur Verfügung. Während sich die Untersuchungsmethoden in der Zwischenzeit durch Einführung flexibler und starrer Lichtleitersysteme grundlegend verändert haben, hat die Wahrnehmung der beschriebenen Symptomatik und deren mögliche Zuordnung zu bestimmten anatomischen Regionen des Kehlkopfes und des Hypopharynx bis heute nicht an Bedeutung verloren. Das Auftreten von Krankheitssymptomen, die auf einen im Kehlkopf oder Hypopharynx lokalisierten Tumor hinweisen können, hängt hierbei unmittelbar mit der Lokalisation der verschiedenen Karzinome zusammen.

Dieser Schritt von der Diagnose eines Tumors zu dessen genauer Lokalisation im Kehlkopf, geht auf den Gesangslehrer Manuel Garcia (1805-1906) zurück. Ihm gelang es nach langjährigen zielgerichteten Versuchen, die indirekte Laryngoskopie im Selbstversuch durchzuführen und zu beschreiben [18]. Durch diese Methode war es nun möglich, einen Tumor nicht nur aufgrund vorliegender vorgenannter Symptome und einer gründlichen Anamnese zu diagnostizieren, sondern durch eine eingehendere Kehlkopfinspektion dessen genaue Lokalisation zu bestimmen. Mit der Erfindung des Kehlkopfspiegels und des 1857 von Czermak in Budapest entwickelten Hohlspiegels wurde die Kehlkopfspiegelung zur routinemäßigen Untersuchung.

1.2. Epidemiologie des Larynxkarzinoms

Das Kehlkopfkarzinom repräsentiert ca. 2 % aller organbezogenen bösartigen Tumore und ist in Deutschland mit 40% das häufigste Karzinom im Bereich der oberen Luft- und Speisewege. Das Larynxkarzinom steht an 11. Stelle der Krebserkrankungen des Mannes [29]. Es manifestiert sich bei Männern 5- bis 10-mal häufiger als bei Frauen mit einem Altersgipfel zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Die Relation Männer/Frauen ist jedoch in den letzten Jahren im Begriff sich zuungunsten der Frauen aufgrund des steigenden Tabakabusus zu verschieben. Die Inzidenz der Larynxkarzinome in Deutschland wird mit 6-8/100.000 Einwohner pro Jahr angegeben [4].

Hinsichtlich der Inzidenz gibt es weltweit geographische Unterschiede, wobei in einzelnen Ländern die Zahlen bei Land- und Stadtbevölkerung schwanken sowie religiöse, ethische, soziale, alimentäre und wirtschaftliche Einflüsse beobachtet werden [34]. Aus demographischen Studien geht hervor, dass neben den Malignomen der Lunge auch die Kehlkopfkarzinome bei der städtischen Bevölkerung wesentlich häufiger als bei der Landbevölkerung auftreten [3].

1.3. Ätiologie

1.3.1. Exogene Faktoren

Als ätiologische exogene Faktoren werden insbesondere Tabak- und Alkoholabusus angesehen. So besteht eine direkte Beziehung zwischen der Quantität und der Dauer des Tabakkonsums und dem Risiko an einem Kehlkopfkarzinom zu erkranken [17, 34]. Das Rauchen bedingt vor allem ein erhöhtes Risiko, an einem glottischen Larynxkarzinom zu erkranken, wo hingegen ein vermehrter Alkoholabusus das Entstehen eines supraglottischen Prozesses fördert [14].

Es gilt als gesichert, dass Nikotin im Tabak keine kanzerogene Wirkung entfaltet. Es sind vielmehr die bei der Verbrennung des Tabaks entstehenden Teerstoffe, aus denen bis heute ca. ein Dutzend polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe isoliert wurden, die als kanzerogen gelten. Am bekanntesten sind Methylcholanthren, Benzpyren und Benzanthrazen. Diese Substanzen gelangen mit dem Rauch oder Speichel an die Zelloberfläche des Epithels. Erst der Abbau dieser Karzinogene mit

Hilfe der Arylhydrocarbonhydroxylase führt zu den eigentlich kanzerogenen Epoxiden [16].

Bei Alkohol hingegen geht man davon aus, dass er nicht wie der Tabakrauch als Karzinogen, sondern als Kokarzinogen wirkt. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind jedoch bis lang nicht vollständig geklärt. Man vermutet, dass Alkohol die Wirkung anderer Karzinogene potenziert oder aber die Epithelien direkt schädigt und damit zu einer höheren Suszeptibilität gegenüber Karzinogenen führt. Ein Riboflavinmangel [49], eine Störung der Immunglobulin-A-Synthese [39] oder Veränderungen der Enzymaktivität im Epithel [48] können ebenso wie sekundäre alkoholbedingte Ernährungsstörungen mit niederen Serumalbuminspiegeln und Vitaminmangel [19] oder eine immunosuppressive Wirkung den Kanzerierungsprozeß begünstigen oder beschleunigen [35, 41].

Es gilt als gesichert, dass die Kombination aus langandauerndem Alkohol- und Tabakkonsum das Risiko an Kehlkopfkrebs zu erkranken deutlich erhöht [20]. Guènel konnte in einer Studie diesen Zusammenhang verdeutlichen. Er erkannte, dass das Risiko, an einem Kehlkopfkarcinom zu erkranken deutlich erhöht ist, wenn man sowohl Alkohol in größeren Mengen regelmäßig zu sich nimmt als auch starker Raucher ist. Wird hingegen allein Alkohol in erhöhtem Maß konsumiert oder nur geraucht, ist das Risiko ein Larynx- oder Hypopharynxkarzinom zu entwickeln, gegenüber den Erstgenannten, deutlich verringert [11]. Als weiterer exogener Faktor wird die Exposition gegenüber organischen Verbindungen wie z.B. Farben, Lacken, Benzindämpfen, Bitumen und insbesondere Asbestfasern diskutiert [21].

Als ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen wird die ionisierende Strahlung gewertet. Die biologische Wirkung ionisierender Strahlen beruht darauf, dass durch „direkte Treffer“ ein zerstörender Einfluß auf die Makromoleküle des Zellkerns (DNA) ausgeübt wird, dadurch eine Mutation entsteht, die zur Stammzelle von Krebszellen wird [9].

1.3.2. Endogene Faktoren

Als endogene Einflussfaktoren kommen Einflüsse von hormonellen Faktoren und Vitamin-A- bzw. -C-Mangel in Betracht [16]. Graham konnte nachweisen, dass auch die Karzinogenese im Bereich von Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf durch bestimmte Ernährungsfaktoren wesentlich beeinflusst wird. Eine tumorprotektive Wirkung wurde dabei für einen regelmäßigen Konsum von Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt an Carotinoiden, Retinoiden, Vitamin C und E beobachtet [10, 25].

Unter den genetischen Einflussfaktoren ist das Enzym Arylhydrokarbonhydroxylase von besonderer Bedeutung. Es baut im Tabakrauch enthaltene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe zu den eigentlichen karzinogenen Epoxiden ab [16].

1.4. Indikationen und Kontraindikationen zur Laryngektomie

Da es sich bei den meisten Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes, somit auch des Kehlkopfes und des Hypopharynx, um Plattenepithelkarzinome handelt, konzentrieren sich die folgenden Ausführungen auf diese Tumorentitäten.

Zur Therapie der genannten Tumore stehen verschiedene Optionen zur Wahl, die in Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung eingesetzt werden [38]. Hier ist zum einen die operative Entfernung des Karzinoms zu nennen, die mit einer prä- oder postoperativen Radiatio kombiniert werden kann. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer alleinigen Bestrahlungstherapie. Die Chemotherapie wird zwischenzeitlich vor allem als Radiochemotherapie, u.a. auch im Rahmen „kehlkopferhaltender“ Therapieprotokolle vorgenommen. Prinzipiell ist eine möglichst funktionserhaltende Therapieoption unter Berücksichtigung onkologischer Sicherheitskriterien auszuwählen.

Unter den chirurgischen Optionen nimmt in der heutigen Zeit die Möglichkeit der transoralen CO₂-laserchirurgischen Tumorresektion eine zunehmend zentrale Rolle ein. Durch diese Behandlungsmöglichkeit kann ein Großteil der Tumore mit optimalen onkologischen und insbesondere funktionellen Resultaten therapiert werden [42].

Die Grenzen der Resektabilität werden sowohl durch die Größe des Primärtumors, als auch vom Ausmaß der lymphogenen und distanten Metastasierung bestimmt. Jedoch

muss für jeden einzelnen Patienten das Behandlungskonzept individuell festgelegt werden [46].

Grundsätzlich besteht eine Indikation zur Entfernung des Kehlkopfes, wenn ein Larynxkarzinom oder Hypopharynxkarzinom aufgrund seiner Lokalisation und Ausdehnung keine Heilung durch eine Teilresektion oder eine alleinige Bestrahlung erwarten lässt [16]. Das Ausmaß der chirurgischen Therapie bei einem Kehlkopfkarzinom richtet sich nach der Größe des Tumors, der Lokalisation, der Ausbreitung in umgebende Strukturen, wie z.B. Knorpel oder Knochenbeteiligung und dem Grad der Metastasierung (regionale, distante) und basiert auf dem weltweit akzeptierten TNM-System. In den meisten Fällen ist die Operation des Primärtumors von einer Ausräumung verschiedener Lymphknotengruppen (Neck-Dissection) begleitet. Jedoch sind die Art und der Umfang dieser Neck-Dissection abhängig von der Zahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen und der Lage des Primärtumors [46].

Werden bei einem präoperativen Staging in Form eines Thorax-CT und oder einer Sonographie des Abdomens Fernmetastasen entdeckt, so wird von einer Laryngektomie abgesehen. Des Weiteren liegt eine Kontraindikation für eine Laryngektomie im Falle eines synchronen Zweitkarzinoms vor, von denen eines inkurabel ist. Auch stellt eine nur noch geringe Lebenserwartung bei schwerer Allgemeinerkrankung eine Kontraindikation dar, wobei eine Laryngektomie auch als Palliativeingriff indiziert sein kann [21].

Aufgrund der erheblichen Beeinträchtigungen hinsichtlich der Sprach-, Riech- und Schmeckfunktion sowie der psychischen Belastung des Patienten, sollten vor einer geplanten Laryngektomie sämtliche Behandlungsalternativen berücksichtigt und abgewogen werden.

1.5. Beeinträchtigungen nach Laryngektomie

Durch den Verlust des Kehlkopfes als zentrales Regulationsorgan kommt es mit der Laryngektomie zu einer kompletten Trennung von Luft- und Speisewegen. Die Trachea wird im Bereich des Jugulum als neue Atemöffnung in die äußere Halshaut eingenäht und somit in ihrem proximalen Anteil vollständig anatomisch vom Ösophagus getrennt. Die so entstandene Atemöffnung wird als Tracheostoma bezeichnet. Durch die oben beschriebene Trennung kommt es zu völlig veränderten organischen Gegebenheiten, und es ist den Patienten nicht mehr möglich wie bisher zu atmen, zu schmecken, zu riechen oder verbal zu kommunizieren. Mittels einer von außen eingebrachten Kanüle wird in der ersten Zeit postoperativ dieses Stoma stabilisiert und offen gehalten. Durch diesen neu geschaffenen Luftweg erfolgt die Atmung nicht mehr über Nase, Mund und Rachen, sondern durch das Tracheostoma. Diese Veränderung bewirkt, dass die Atemluft nicht mehr im Nasen-Rachenraum vorgewärmt, angefeuchtet bzw. gefiltert wird, da sie auf verkürztem Weg durch das Stoma angesaugt wird und auf diesem Wege in Luftröhre und Lunge gelangt. Die deshalb kühlere und ungefilterte Luft bewirkt eine verstärkte Schleimsekretion, da die Schleimhäute der Luftröhre und des Bronchialsystems nunmehr verstärkten Reizen ausgesetzt sind. Bei nicht ausreichender Luftfeuchtigkeit kann es zu ausgeprägten endotrachealen Verkrustungen kommen. In winterlichen Hochdruckphasen ist sogar die Bildung von großen Ausgussborken möglich, welche zu hochgradiger Dyspnoe führen können [47, 16]. Aufgrund der anatomischen Trennung von Luft- und Speisewegen kann das durch den mukoziliaren Transport nach pharyngeal transportierte Sekret nicht mehr abgeschluckt werden, sondern muss von den Patienten abgehustet werden. Weiterhin führen die veränderten Atembedingungen zu histopathologischen Änderungen im Bereich der oberen und unteren Luftwege. Trotz der aufgehobenen Nasenventilation kann die oder der Laryngektomierte selbstverständlich jede Erkrankung der inneren Nase oder der Nasennebenhöhlen entwickeln.

2. Fragestellung

Laryngektomierte Patienten sind aufgrund des erfolgten mutilierenden Eingriffs mit erheblichen physischen und psychischen Herausforderungen konfrontiert. Wie bereits erwähnt, kommt nahezu die gesamte nasale Ventilation durch die Ausleitung der Atemluft im Bereich des Jugulums zum Erliegen. Hierdurch kommt es, wie in der Literatur hinreichend und detailliert beschrieben, zu nicht unerheblichen Veränderungen der Physiologie der inneren Nase. Jedoch liegen bis heute, abgesehen von wenigen Fallberichten, keine Daten zur Inzidenz von sinusalen Begleiterkrankungen nach Laryngektomie vor.

Wissenschaftlicher Ansatz der vorliegenden Dissertationsschrift ist die umfassende retrospektive Darstellung sinusalen Beschwerden und Erkrankungen sowie die Evaluation der Beeinträchtigung durch die veränderte Belüftung der Nase und der Nasennebenhöhlen bei laryngektomierten Patienten im subjektiven Vergleich mit der präoperativen Situation.

Im Einzelnen wurden die Fragestellungen anhand des nachfolgend im Kapitel 3.1. dargestellten, anonymisierten Fragebogens bearbeitet.

3. Patienten und Methoden

Zur Erfassung der laryngektomierten Patienten wurden zunächst die Operationsbücher der Marburger Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik über einen Zeitraum von 20 Jahren (1985 bis 2005) nach durchgeführten, totalen Laryngektomien durchsucht. Hierbei konnten insgesamt 325 Patienten identifiziert werden. Anschließend wurden die zugehörigen Patientenakten herausgesucht und studiert. Nach zunächst telefonischer Rücksprache mit den jeweiligen Hausärzten, konnten von den initial identifizierten 325 Patienten noch insgesamt 40 lebende Patienten ermittelt werden.

Zur Erweiterung der Patientenpopulation wurden die regional umliegenden Selbsthilfegruppen des Bundesverbandes der Kehlkopflösen kontaktiert und deren periodische Treffen besucht. Unter anderem wurde auch die Jahreshauptversammlung des Vereins laryngektomierter Frauen im Jahr 2005 besucht. Bei den genannten Treffen bzw. Veranstaltungen konnten weitere 64, nicht in der Marburger Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik operierte Patienten kontaktiert werden, die sich bereit erklärten die Fragebögen zu beantworten. Somit wurden die Fragebögen letztlich von 104 Patientinnen und Patienten beantwortet. Die erfassten Patienten wurden vornehmlich in den hessischen Universitätskliniken für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Marburg (39,4%) und Giessen (21,2%) sowie im Klinikum Fulda (12,5%) aufgrund ihrer Erkrankung operiert.

Zur Erhebung der erforderlichen Daten wurde ein anonymisierter Fragebogen konzipiert, welcher sich im Design an dem standardisierten, die Lebensqualität einschätzenden Fragebogen der EORTC *QLQ C-30* mit dem für HNO-Tumorpatienten spezifischen Modul *H&N35* [44] orientiert.

3.1. Fragebogen

Der Fragebogen wurde derart strukturiert, dass er von den Patienten anonym beantwortet werden konnte. Die Fragen 1-13 zielten auf generelle Informationen wie Alter, Geschlecht, Diagnose und erhaltene Therapie. Im Anschluss wurden die Patienten vergleichend zur Situation vor und nach der Laryngektomie bezüglich sinunasaler Erkrankungen bzw. spezifischer Symptome befragt. Die gestellten Fragen konnten anhand einer Vierpunktskala mit den Optionen, "Überhaupt nicht", "Wenig", "Mässig" und "Sehr" beantwortet werden. Weiterhin wurden die Patienten zu speziellen sinunasalen Veränderungen bzw. Umständen im Verlauf nach erfolgter Laryngektomie befragt. Außerdem wurden die Patienten um eine subjektive Einschätzung der Gesamtsituation bezüglich ihrer Nase bzw. der Nasennebenhöhlen seit der Laryngektomie anhand einer 10-Punkt Horizontalskala gebeten. Um Missverständnissen vorzubeugen wurden die Patienten explizit zu Verständnisschwierigkeiten der einzelnen Punkte befragt. Wenn nötig, wurde die Befragung persönlich durch den Autor vorgenommen.

Die Fragen im Einzelnen:

1. Geburtsdatum
2. Geschlecht
3. Diagnose
4. TNM-Status
5. Histologisches Grading
6. Datum der Laryngektomie
7. Alter bei Laryngektomie
8. Alter bei Datenerhebung
9. Zeitintervall seit Laryngektomie (in Monaten)
10. Ist eine Bestrahlung erfolgt?
11. Ist eine Chemotherapie erfolgt?
12. Waren bei Ihnen vor der Laryngektomie Allergien bekannt? *Wenn ja, welche?*
13. Wurden Sie vor der Kehlkopfentfernung irgendwann einmal an der Nase oder den Nasennebenhöhlen operiert? *Wenn ja, was wurde operiert?*

Litten Sie vor der Kehlkopfentfernung unter:

- 14. Schnupfen? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*
- 15. NNH-Entzündungen? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*
- 16. Naselaufen? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*

Litten Sie seit der Kehlkopfentfernung unter:

- 17. Schnupfen? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*
- 18. NNH-Entzündungen? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*
- 19. Naselaufen? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*

- 19a. Nach vorne? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*
- 19b. Nach hinten? *Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr*
- 19c. Wann? *morgens / abends / unterschiedlich / diverses*

Leiden Sie seit der Kehlkopfentfernung unter:

- 20. Schmerzen oder Druckgefühl im Bereich des Gesichtsschädels oder der Stirn?
Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr
- 21. Schmerzen oder Druckgefühl im Bereich des Mittelgesichtes?
Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr
- 22. Schmerzen oder Druckgefühl im Bereich des Schädels/Hinterkopfes?
Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr
- 23. Schmerzen oder Druckgefühl im Bereich der Augenhöhlen?
Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr

- 24. Waren seit der Laryngektomie zu irgendeinem Zeitpunkt Arztbesuche aufgrund von Beschwerden im Bereich der Nase bzw. der NNH erforderlich?
Wenn ja, bei welchem Arzt (Hausarzt, HNO-Arzt, Allergologen, etc.)?
- 25. Wurden medikamentöse Therapieversuche notwendig?
Wenn ja, mit welchem Medikament?
- 26. Waren invasive Behandlungen z.B. Operationen erforderlich?
Wenn, ja welche?
- 27. Haben Sie seit der Laryngektomie verstärkte Verborkungen oder Krustenbildungen in der Nase bemerkt?
- 28. Haben Sie das Bedürfnis die Nase zu schnäuzen?

29. Fühlen Sie sich durch die nicht mehr vorhandene Belüftung der Nase belastet?

Überhaupt nicht / Wenig / Mässig / Sehr

30. Wie beurteilen Sie die Gesamtsituation Ihrer Nase bzw. der NNH seit der Laryngektomie auf einer Skala von 1 bis 10?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3.2. Statistische Datenanalyse

Die ermittelten Daten wurden computergestützt mit dem Statistikprogramm „SPSS; Version 12.0“ (StatSoft Inc. Tulsa, Oklahoma, USA) gespeichert und analysiert. Zur Überprüfung der prä- und postoperativen Unterschiede wurde der „*Wilcoxon Signed Rank Test*“ herangezogen. Bei diesem Test werden Hypothesen über das Symmetriezentrum einer Grundgesamtheit anhand von Rangzahlen getestet, die den Beobachtungen zugeordnet werden. Stammen die Beobachtungen x_1, \dots, x_n , die unabhängig voneinander sein müssen, aus einer Gesamtheit mit Verteilungsfunktion F , so wird getestet, ob die Verteilung symmetrisch um einen Wert ζ_0 ist, d.h. ob für alle y gilt $F(\zeta_0 - y) = 1 - F(\zeta_0 + y)$. Es werden somit positive, als auch negative Werte ermittelt. Diesen Werten werden nun Rangzahlen zugeordnet: 1 für den kleinsten Wert, ..., n für den größten Wert. Treten gleiche Ränge auf, so werden die zugehörigen Rangzahlen gemittelt (Midranks). Es entsteht somit eine Rangfolge für positive Differenzen sowie eine Rangfolge für negative Differenzen. Anschließend ermittelt man die Summe der beiden Rangfolgen. Die kleinere der beiden Summen ist nun der Prüfwert. Dieser Prüfwert wird verglichen mit den kritischen Werten aus einer gegebenen Tabelle (der kritische Wert hängt von dem Signifikanzniveau α und den Datenmengen ab; er gibt die Grenze an, bei der die Hypothese gerade noch angenommen bzw., im Falle der Überschreitung, abgelehnt wird) [13].

Die Schätzung der medianen Differenz erfolgte anhand des „*Hodges-Lehmann-Tests*“ [15]. Im Übrigen erfolgte eine deskriptive Auswertung der erhobenen Daten.

4. Ergebnisse

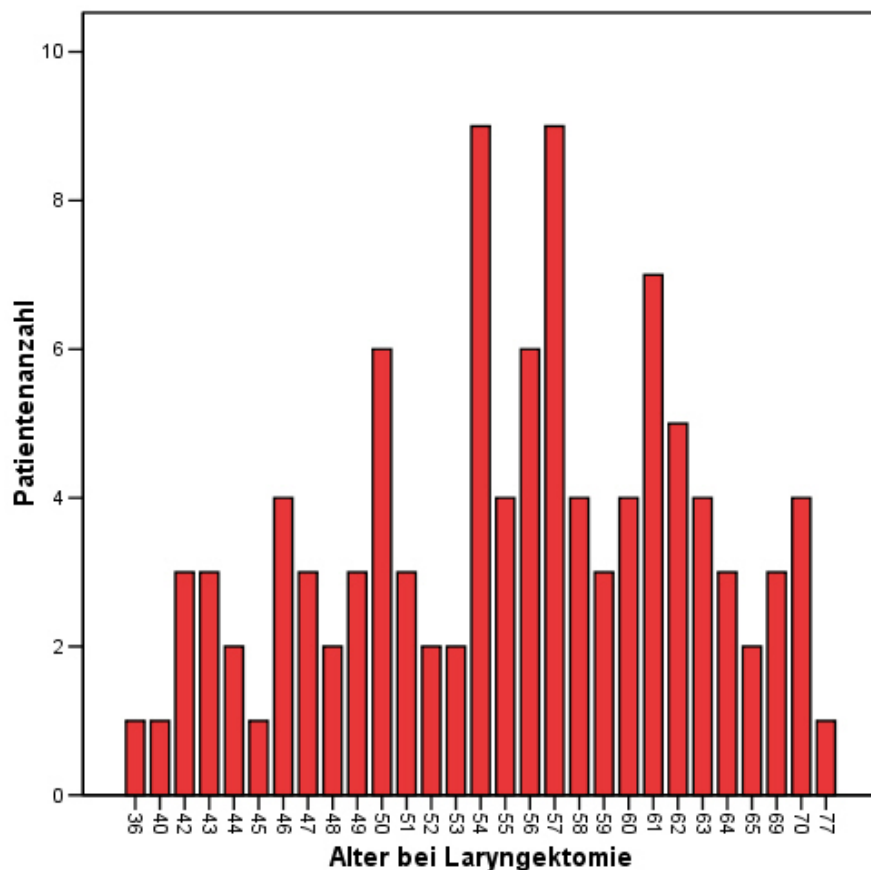
Der Fragebogen wurde von 104 laryngektomierten Patienten beantwortet, die sich aufgrund eines Malignoms des Larynx und/oder des Hypopharynx einer totalen Kehlkopfentfernung unterzogen. Unter den Patienten befanden sich 69 Männer und 35 Frauen ($\approx 2:1$).

4.1. Altersverteilung

4.1.1. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Laryngektomie

Zum Zeitpunkt der Laryngektomie betrug das Alter im Median 56 Jahre (36-77 Jahre). Nachfolgend ist die Altersverteilung graphisch dargestellt.

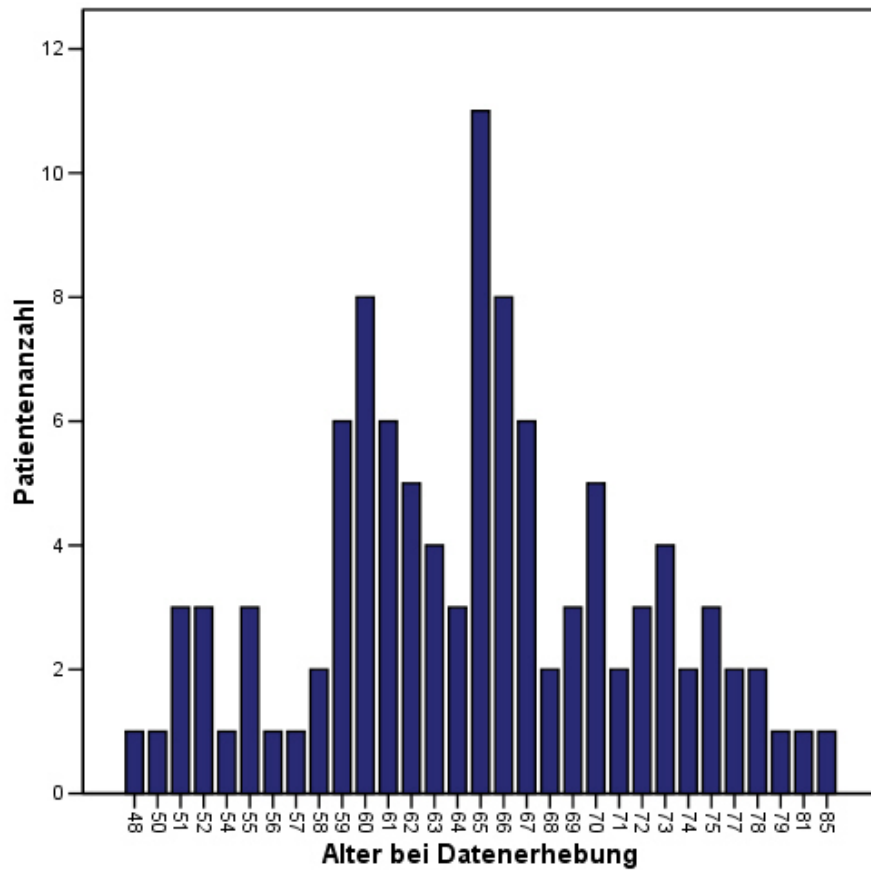
Grafik 1: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Laryngektomie



4.1.2. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug das mittlere Alter 64,7 Jahre (48-85 Jahre; Standardabweichung: 7,3).

Grafik 2: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung



4.2. Zeitintervall nach Laryngektomie

Das durchschnittliche Zeitintervall nach Laryngektomie betrug 107,4 Monate (12-348 Monate; Standardabweichung: 77,2 Monate).

4.3. Begleitende Therapie

Bei 32 (30,8%) Patienten erfolgte eine isoliert chirurgische Therapie im Sinne einer Laryngektomie mit simultaner uni- bzw. bilateraler Neck-dissection. 58 (55,8%) Patienten erhielten postoperativ eine isolierte adjuvante Radiotherapie. Insgesamt 13 (12,5%) Patienten erhielten eine adjuvante kombinierte Radio-Chemotherapie. Ein weiterer Patient unterzog sich einer postoperativen Chemotherapie.

4.4. Stattgehabte Operationen im Bereich der Nase und/oder der Nasennebenhöhlen vor Laryngektomie

Bei 9 Patienten (8,7%) erfolgte in der Zeit vor der Laryngektomie eine chirurgische Intervention im Bereich der Nasenhaupt- bzw. der Nasennebenhöhlen. Acht Patienten erhielten eine Septumplastik, zwei dieser Patienten zusätzlich eine endonasale Siebbein- und Kieferhöhlenoperation. Ein weiterer Patient unterzog sich einer endonasalen Siebbein- und Kieferhöhlenoperation sowie einer bilateralen Turbinektomie.

4.5. Vergleich sinusalen Erkrankungen vor und nach Laryngektomie

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die Fragen 14-19 aus dem Fragebogen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und des einfacheren Verständnisses werden an dieser Stelle die Ergebnisse bezüglich der jeweiligen Erkrankungen in der Situation vor und nach der Kehlkopfentfernung vergleichend dargestellt. Eine Übersicht der Ergebnisse ist im Anschluss in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1 Vergleich sinnvoller Erkrankungen vor und nach Laryngektomie

	Vor Laryngektomie	Nach Laryngektomie	Hodges-Lehmann Schätzung des mittleren Unterschieds 95.00% CI Limits	Wilcoxon Signed Rank Test 2 sided p-Value
			<i>Lower</i> <i>Upper</i>	
Litten Sie unter Schnupfen?				
<i>Überhaupt nicht</i>	22.1%	51.9%	-1.0000	p<0.0001
<i>Wenig</i>	60.6%	36.5%		
<i>Mäßig</i>	14.4%	8.7%		
<i>Sehr</i>	2.9%	2.9%		
Litten Sie unter NNH- Entzündungen?				
<i>Überhaupt nicht</i>	76.9%	85.6%	-1.0000	p=0.0168
<i>Wenig</i>	18.3%	12.5%		
<i>Mäßig</i>	1%	1.9%		
<i>Sehr</i>	3.8%	0%		
Litten Sie unter Rhinorrhoe?				
<i>Überhaupt nicht</i>	61.5%	15.4%	1.5000	p<0.0001
<i>Wenig</i>	26.9%	39.4%		
<i>Mäßig</i>	6.7%	27.9%		
<i>Sehr</i>	4.8%	17.3%		

4.5.1. Rhinitiden

Verglichen mit dem präoperativen Status klagten nach der Laryngektomie deutlich weniger Patienten über rhinitische Beschwerden ($p < 0.0001$). Gaben vor der Kehlkopffentfernung lediglich 22,1% der Patienten an „überhaupt nicht“ an gewöhnlichem Schnupfen zu leiden, stieg diese Angabe im postoperativen Intervall auf nahezu 52%.

4.5.2. Sinusitiden (Entzündungen der Nasennebenhöhlen)

Auch die Inzidenz akuter und chronischer Sinusitiden ist nach der Laryngektomie subjektiv deutlich reduziert ($p = 0.0168$). So klagten in diesem Intervall lediglich 2 Patienten (1,9%) über „mäßiges“ Auftreten von Sinusitiden.

4.5.3. Rhinorrhoe

Verglichen mit dem präoperativen Status ist das Auftreten von Rhinorrhoe nach der Laryngektomie deutlich erhöht ($p < 0.0001$). 57 Patienten (54,8%) litten im Intervall nach der Operation überhaupt nicht oder nur wenig unter einer Rhinorrhoe. Insgesamt 33 Patienten (31,7%) berichteten von einer neu aufgetretenen Rhinorrhoe, welche in der Zeit vor der Laryngektomie nicht existent gewesen sei. 47 Patienten (45,2%) berichteten über das Auftreten mäßiger bis starker Rhinorrhoe seit der Kehlkopffentfernung. Von den betroffenen Patienten berichteten 82,7% über eine anteriore Rhinorrhoe. 17,3% der Patienten gaben an, das Sekret fließe nach hinten in den Rachen ab. Bezüglich der zirkadianen Schwankungen ist zu konstatieren, dass bei der Mehrzahl der Patienten ($n = 82$ (78,9%)) die Rhinorrhoe verstärkt morgens nach dem Aufstehen auftritt.

Tabelle 2: Rhinorrhoe nach Laryngektomie

	a) anterior?		b) posterior?	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
überhaupt nicht	3	2,9	71	68,3
wenig	37	35,6	16	15,4
mässig	34	32,7	2	1,9
sehr	15	14,4	0	0
gesamt	89	85,6	89	85,6
fehlend	15	14,4	15	14,4
Summe	104	100	104	100

4.6. Inzidenz frontaler Cephalgien bzw. Gesichtskopfschmerz seit der Laryngektomie

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, klagen nur die wenigsten Patienten über typische sinusitische Beschwerden im Bereich des Gesichtsschädels (maxillär, retronasal, frontal) nach der Laryngektomie.

Tabelle 3: Bestehen seit der Laryngektomie Schmerzen im Bereich

	überhaupt nicht	wenig	mässig	sehr
des Gesichtsschädels/der Stirn?	81 (77,9%)	19 (18,3%)	3 (2,9%)	1 (1%)
des Mittelgesichtes?	91 (87,5%)	9 (8,7%)	3 (2,9%)	1 (1%)
des Schädels/Hinterkopf?	84 (80,8%)	15 (14,4%)	4 (3,8%)	1 (1%)
der Augenhöhlen/Nasenwurzel?	78 (75%)	20 (19,2%)	5 (4,8%)	1 (1%)

4.7. Auftreten von Beschwerden im Bereich der Nase bzw. Nasennebenhöhlen mit resultierendem Arztbesuch

Bezüglich akuter bzw. chronischer Beschwerden im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen suchten 17 Patienten (16.3%) einen HNO-Arzt oder den Hausarzt auf. Von den befragten Patienten gaben neun (8,7%) an, wegen vorgenannter Probleme mit Antibiotika und/oder Antimykotika nach der Operation behandelt worden zu sein.

Lediglich bei einem Patienten wurde nach der Laryngektomie eine operative Intervention im Bereich der Nasennebenhöhlen erforderlich. Ursächlich hierfür war eine Mukozele im Bereich der Keilbeinhöhle, 23 Jahre nach der Kehlkopfentfernung. Die Diagnose wurde im Rahmen der Abklärung einer unklaren Synkope mittels Computertomografie nebenbefundlich gesichert (Abbildung 1). Eine typische Beschwerdesymptomatik lag nicht vor. Die Drainage der Mukozele erfolgte anschließend über einen endonasalen Zugang.

Abbildung 1



Darstellung der Keilbeinhöhlenmukozele (Pfeil) im Rahmen einer Computertomographie des Mittelgesichtes (sagittale Schichtung), 23 Jahre nach Laryngektomie

4.8. Endonasale Verborkung bzw. Krustenbildung

Unter den 104 befragten Patienten klagten neun (8,7%) über eine zunehmende Verborkung oder Krustenbildung im Bereich der Nasenhaupthöhle.

4.9. Subjektives Bedürfnis die Nase zu schnäuzen nach Laryngektomie

Das Bedürfnis, sich die Nase zu schnäuzen, besteht nach der Laryngektomie lediglich noch bei 59 Patienten (56.7%). Aufgrund der durch die Laryngektomie erfolgten vollständigen Trennung der unteren von den oberen Atemwegen sind die Patienten hierzu nicht mehr in der Lage.

4.10. Subjektive Belastung durch die nicht mehr vorhandene aktive Nasenatmung nach Laryngektomie

Die Mehrheit der Patienten (68,3%) fühlen sich „überhaupt nicht“ (18.3%) oder nur „wenig“ (50%) durch die nicht mehr vorhandene aktive Belüftung der Nase und der Nasennebenhöhlen nach der Kehlkopfentfernung beeinträchtigt. Zehn Patienten fühlen sich hierdurch stark belastet.

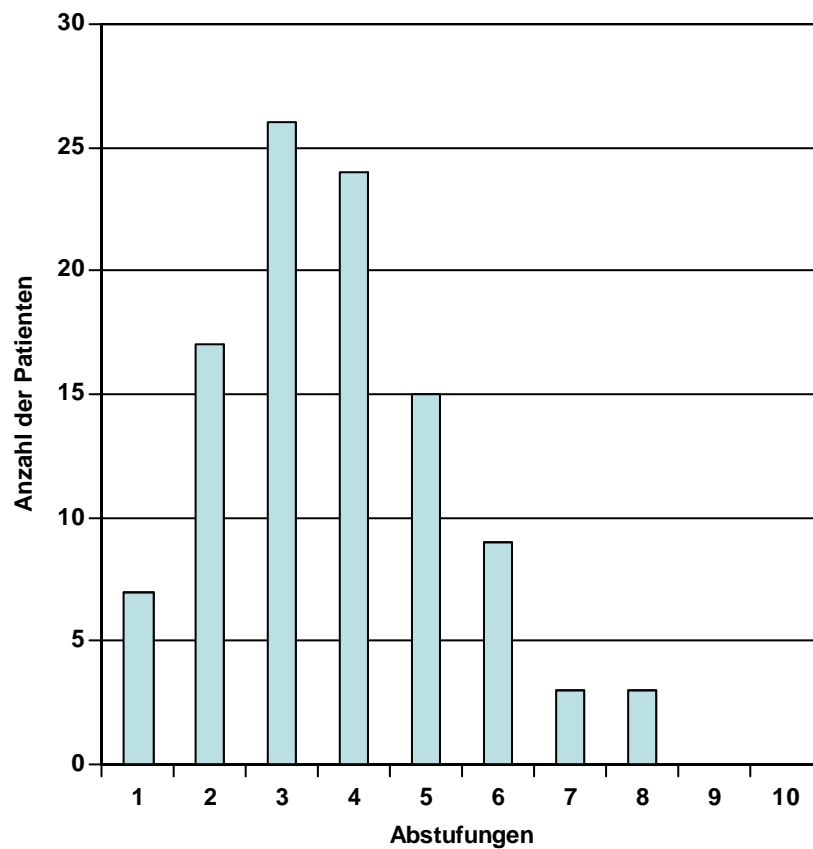
Tabelle 4: Subjektive Belastung durch die fehlende aktive Belüftung der Nase

	Häufigkeit	%
überhaupt nicht	19	18.3
wenig	52	50
mässig	23	22.1
sehr	10	9.6

4.11. Subjektive Einschätzung der sinunasalen Gesamtsituation nach Laryngektomie

Bezüglich der Gesamtsituation in Bezug auf ihre Nase bzw. der Nasennebenhöhlen seit der Laryngektomie, konnten sich die Patienten auf einer numerischen Analogskala von 1-10 selbst einschätzen (Grafik 3). Wobei 1 „sehr gut“ bedeutet und 10 „sehr schlecht“.

Grafik 3: Subjektive Einschätzung der sinunasalen Gesamtsituation nach Laryngektomie (1=sehr gut, 10=sehr schlecht)



5. Diskussion

Unter den aufwändigen Operationen im Hals-Nasen-Ohrenbereich nimmt die Laryngektomie aufgrund ihres mutilierenden Charakters eine exponierte Position ein. Durch den Eingriff verliert der Patient nicht nur seine natürliche Fähigkeit zu sprechen, sondern ist durch die veränderte Anatomie des Halses, aufgrund des manifesten Substanzverlustes und insbesondere durch das permanente Tracheostoma lebenslang stigmatisiert. Patienten, die sich aufgrund eines bösartigen Tumors des Larynx und/oder des Hypopharynx einer totalen Kehlkopfentfernung unterziehen, sind im postoperativen Verlauf mit einer Vielzahl physischer und psychischer Herausforderungen konfrontiert. Im Zuge der vollständigen Trennung der normalen Atemwege kommt es zu einer kompletten Trennung der Luft- von den Speisewegen und somit zu einer Umgehung bzw. Ausschaltung des naso-pharyngealen Respirationstraktes. Durch den Verlust der Nasenatmung kommt es neben einer deutlichen subjektiven Riechminderung zu weiteren gravierenden Einschnitten in die Lebensqualität laryngektomierter Patienten. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist die Inzidenz sinuasaler Erkrankungen, da nach erfolgter Laryngektomie die Keimbesiedlung und Ingestion von Allergenen im Bereich der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen vollkommen veränderten Mechanismen unterliegt.

Nach erfolgter Laryngektomie kommt es im postoperativen Verlauf zu multiplen physiologischen Veränderungen insbesondere des endonasalen Milieus, welche in der Literatur ausführlich beschrieben sind. Hiervon betroffen ist insbesondere die Schleimhaut. Die in der Literatur angegebenen mikroskopischen Veränderungen der Nasenschleimhaut nach Laryngektomie divergieren jedoch teilweise deutlich und geben daher Anlass zur Diskussion.

Aufgrund der nicht mehr vorhandenen aktiven Ventilation des Nasen-Rachenraumes kommt es in bestimmten Arealen des nasalen Respirationstraktes zu morphologischen Veränderungen im Bereich des Epithels. Durch die zunehmende Umwandlung des ortständigen, beim Gesunden mehrschichtigen Plattenepithels zu hochprismatischem Flimmerepithel beim Laryngektomierten, kommt es zu erheblichen Veränderungen insbesondere des mukoziliaren Transportes [37]. Dem entgegen steht die Aussage von Schwab, der die Ansicht vertritt, dass sich mikroskopisch keine

Schleimhautveränderungen im Bereich der Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen bei laryngektomierten Patienten nachvollziehen lassen. Bei Untersuchungen zur funktionellen Leistung des respiratorischen Epithels konnte Schwab zeigen, dass der mukoziliare Transport beim Laryngektomierten gegenüber dem Gesunden deutlich beschleunigt ist. Er ermittelte mit dem Graphitpuderversuch sogar schnellere Transportzeiten bei Laryngektomierten (Mittelwert: 7,4 min), im Gegensatz zum gesunden Patienten (Mittelwert: 9 min) [36]. Diese Feststellung konnte durch Babliks Messungen zur Leistungsfähigkeit des Cilienapparates bestätigt werden [1]. Vorgenannte Aussage wurde jedoch von vielen anderen Autoren widerlegt [5, 7, 8, 28, 30]. Unstrittig ist hingegen, dass die mukoziliare Clearance eindeutig zunimmt [24].

Weiterhin kommt es bereits kurze Zeit nach der Laryngektomie zu makroskopisch deutlichen farblichen Veränderungen der endonasalen Mukosa. Die Nasenschleimhaut verfärbt sich von dem gewohnten pink in ein blass-livides violett, imponiert ubiquitär wässrig durchtränkt und wirkt atrophiert [7, 36], ähnlich dem makroskopischen Bild wie es bei Patienten zu finden ist, die unter einer vasomotorischen Rhinitis leiden. Dabei fällt auf, dass diese Veränderungen im weiteren Verlauf konstant bleiben. Sternberg fand bei Laryngektomierten eine reduzierte Vaskularisation der Mukosa im Gegensatz zur Schleimhaut bei erhaltener Nasenatmung. Auffällig ist weiterhin die Abnahme lymphoiden Gewebes. Er konnte bereits 1924 zeigen, dass mit zunehmendem Zeitintervall nach Laryngektomie die mikroskopische Detektion von Leukozyten, Lymphozyten, Mastzellen und anderen migrierenden Zellen abnimmt [37].

In Abstrichuntersuchungen der Nasenschleimhäute von Laryngektomierten Patienten konnte regelhaft kein Anhalt für eine pathologische bakterielle Flora gefunden werden. Im Gegenteil, in diesem Areal lässt sich, wenn nicht sterile Verhältnisse vorliegen, zumindest eine physiologische Standortflora oder eventuell *Candida* spp. nachweisen [6]. Auch könnte die verminderte Vaskularisation der Nasenschleimhaut nach Laryngektomie, die Änderungen der Bakterienflora erklären, da, wie bereits erwähnt, funktionelle und morphologische Veränderungen der nasalen Mukosa auch auf den verminderten Blutfluss zurück zu führen sind [37]. Dixon und Mitarbeiter bestätigten im Jahr 1949, dass nach Laryngektomie in der Nase befindliche Bakterien in den Mukus inkorporiert werden, durch den mukoziliaren Transport nach aboral befördert und letztlich abgeschluckt werden [7].

Durch die nach der Laryngektomie nahezu vollständig aufgehobene aktive Nasenatmung kommt die Ingestion potenziell pathogener Keime und allergener Substanzen in den endonasalen Raum und die paranasalen Sinus praktisch vollständig zum Erliegen. Hierdurch lässt sich die Hypothese generieren, dass die genannte Patientengruppe deutlich seltener an sinunasalen Erkrankungen leidet als “nichtlaryngektomierte” Individuen.

Das Alter der in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des relevanten Larynx- / Hypopharynxkarzinoms lag im Median bei 56 Jahren und entspricht somit der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung [20].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung an 104 laryngektomierten Patienten belegen eindrucksvoll, dass sinunasale Erkrankungen wie herkömmliche Rhinitiden, Sinusitiden oder Sinusitis assoziierte Beschwerden nach der Laryngektomie im Vergleich zur präoperativen Phase deutlich, ja sogar signifikant seltener auftreten bzw. von den Patienten subjektiv in auffällig reduziertem Maße realisiert werden. Somit scheint zumindest bezüglich der genannten endonasalen Pathologien ein geringerer Leidensdruck zu bestehen. Diese Beobachtung unterstützen die Hypothese, dass aufgrund der nahezu vollständig aufgehobenen aktiven Nasenventilation nur in reduziertem Umfang pathogene Keime und Allergene mit den Schleimhäuten der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen in Berührung kommen und hierdurch einen entzündlichen Prozess hervorrufen könnten. Auf der anderen Seite wurde kürzlich über zwei Einzelfälle einer Polyposis nasi bei laryngektomierten Patienten berichtet [26].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Anfälligkeit für allergische Rhinitiden nach Laryngektomie bei den zuvor betroffenen Patienten vollständig rückläufig war. Diesbezüglich ist erneut anzuführen, dass aufgrund der nicht mehr vorhandenen Nasenatmung weitaus weniger Allergene inhaliert und inkorporiert werden, welche folglich eine allergische Reaktion auslösen könnten. Zudem kann die reduzierte Durchblutung der nasalen Mucosa ursächlich für die verringerte Anfälligkeit des Organismus, beispielsweise für allergische Rhinitis sein [40]. Die signifikante Herabsetzung der Durchblutung im Vergleich zu gesunden nicht-laryngektomierten

Personen konnte Bende M. 1983 mit Hilfe der ^{133}Xe Isotop-Technik nachweisen. Er ermittelte folgende Blutflussraten: gesunde Personen $26.7 \pm 1.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} (100\text{g})^{-1}$ und beim Laryngektomierten $19.3 \pm 2.1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100\text{g})^{-1}$ [2].

Die Feststellung Schwabs [36], dass die Oberflächentemperatur der Nasenmuschel bei Laryngektomierten über der von Gesunden liege, wird von Dixon [7] bestätigt. Herrmann kam aufgrund seiner experimentellen Untersuchungen über die Schleimhautfunktion der oberen Luftwege zu der Feststellung, dass Wärme und Kälte die Funktion des Flimmerepithels in hohem Maße beeinflussen, wobei Kälte die Flimmerbewegung verlangsamt und Wärme sie beschleunigt. Somit wird die beschleunigte Transportzeit auf die erhöhte Temperatur im Naseninneren des Laryngektomierten zurückgeführt. Da der Temperaturunterschied im Naseninneren beim Gesunden und Laryngektomierten lediglich $1\text{-}3^\circ\text{C}$ beträgt, scheint diese Erklärung nicht ausreichend. Vielmehr wird angenommen, dass die verminderte Viskosität des Nasensekrets dafür verantwortlich ist. Durch die bei normaler Nasenatmung erfolgende Anfeuchtung der Atemluft wird dem Sekret permanent Wasser entzogen, wodurch die Viskosität zunimmt und somit die Transportleistung der Zilien herabgesetzt wird [1]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Gründe für den schnelleren mukoziliaren Transport bei ausgeschalteter Nasenatmung, sowohl in der erhöhten Temperatur als auch in der verminderten Viskosität des Sekrets liegen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weiterhin, dass ein Großteil der Patienten (84.4%) nach der Laryngektomie wesentlich häufiger an spontaner Rhinorrhoe leidet, als vor der Operation. Diese Beobachtung wurde bereits von Moore-Gillon [28], Proetz [31] und Margardino [22] dokumentiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde von 79% der Patienten eine tageszeitliche Abhängigkeit der Rhinorrhoe angegeben. Die Hälfte der Patienten gab weiterhin an, dass jahreszeitliche Schwankungen bestünden mit einer Dominanz in den Herbstmonaten.

Mehr als die Hälfte der befragten Personen (58%) gab an, dass verstärkt in den Morgenstunden, kurz nach dem Aufstehen, in sitzender Position, klares Sekret nach vorn aus der Nase abfließen würde. Diese Tatsache lässt sich mit der bereits erwähnten, nach Laryngektomie verstärkten mukoziliaren Clearance erklären. So sammelt sich während der Nachtstunden im Liegen das Sekret vermehrt in den Nasennebenhöhlen,

welches sich dann beim Aufstehen am Morgen aus den Nasennebenhöhlen in die Nasenhaupthöhle entleert und schließlich im Sinne einer Rhinorrhoe nach anterior oder posterior abfließt. Messerklinger erklärt diese Auffälligkeit damit, dass der Nasenschleimhaut neben der Erwärmung und Anfeuchtung der Atemluft auch die Aufgabe zukomme, das Nasensekret und die während des Luftstroms abgelagerten Partikel in Richtung Pharynx abzutransportieren. Somit erfolge unter normaler Nasenbelüftung keinerlei Sekretion nach außen. Ist jedoch dieser Vorgang, der durch die Cilienbewegung der Flimmerzellen in funktioneller Einheit mit dem Schleimfilm des Epithels bewerkstelligt wird, gestört, was beim Laryngektomierten der Fall ist, kommt es zum Abfließen von Sekret nach anterior [27].

Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist, klagten 9/104 Patienten nach der Kehlkopfentfernung unter vermehrter Krustenbildung in der Nase. Diese Auffälligkeit der vermehrten Anhäufung von Schleim in der Nase Laryngektomierter mit ausgeschalteter Nasenatmung wurde bereits von Sternberg [37], Marchand [23], Schiefferdecker [33] und Hajek [12] diskutiert. So bleibe der Schleim infolge des ausgeschalteten Luftstroms frei im Lumen, im Epithel und den Drüsen liegen und sammle sich daher im Nasenlumen in Konglomeraten an, die sich von Zeit zu Zeit aus der Nase entleerten. Da jedoch die vermehrte Schleimproduktion eine Folge einer entzündlichen Reaktion darstelle, die Schleimhaut des Laryngektomierten aber keine Entzündung aufweise, im Gegenteil der Stoffwechsel der Schleimhaut herabgesetzt sei, kommt Sternberg zu folgender Erklärung: Er ist der Meinung, dass Flimmer- und Becherzellen resp. Schleimzellen identische Zellen seien, die sich in verschiedenen Funktionsstadien befinden. Die nachgewiesenen Zellen seien somit Zellen, die sich im Stadium der Schleimanhäufung befänden, da sich aufgrund mangelnder Verdunstung vermehrt Schleim in die Oberflächenepithelzellen einlagere [37].

Ärztliche Konsultationen aufgrund sinusaler Symptome waren nach der Laryngektomie selten (16,3%). Nur ein geringer Teil dieser Patienten musste deshalb antibiotisch behandelt werden. Lediglich in einem Fall wurde eine chirurgische Intervention im Sinne einer endonasalen Keilbeinhöhlenoperation bei Mukozele erforderlich. Operative Maßnahmen bleiben somit speziellen Indikationen vorbehalten. Diese Tatsache unterstreicht, dass das Nasennebenhöhlensystem in der postoperativen Phase nach Laryngektomie eine eher untergeordnete Rolle spielt.

Der Mittelwert von 3,75 Punkten auf der numerischen 10-Punkt horizontal Skala (1=sehr gut; 10=sehr schlecht) zeigt, dass sich die betroffenen Patienten nur in geringem Umfang in Bezug auf die sinunasale Gesamtsituation beeinträchtigt fühlen, obwohl essentielle Funktionen wie Geruchssinn oder die Fähigkeit zum Schnäuzen nicht mehr oder lediglich in reduziertem Maße vorhanden sind. Weiterhin fühlt sich die Mehrheit der Patienten (67.3%) "überhaupt nicht" oder nur "wenig" durch die nicht mehr vorhandene Nasenatmung beeinträchtigt. Diese recht positive Einschätzung lässt sich vermutlich, zumindest teilweise, auch auf die kontinuierlich weiter optimierte Betreuung der Patienten nach der Laryngektomie zurückführen. So gaben viele der befragten Patienten an, dass in regelmäßigen Abständen, spezielle logopädische Kurse unter professioneller Betreuung aufgesucht werden würden. Weiterhin stellen die regionalen Selbsthilfegruppen des „Bundesverbandes der Kehlkopfflosen“ eine wichtige Instanz und Hilfe bei der Bewältigung von Problemen des Alltags dar. Viele Patienten finden hier durch regen Kontaktaustausch wichtige Hilfestellungen.

Vor dem Hintergrund zunehmend reduzierter Ressourcen im Bereich des Gesundheitswesens muss auch die Wertigkeit bestimmter Untersuchungstechniken kritisch hinterfragt werden. Bis heute fehlen diesbezüglich Angaben, welche regelmäßige rhinoskopische Untersuchungsmaßnahmen (starr oder fiberoptisch) im Rahmen der onkologischen Tumornachsorge bei laryngektomierten Patienten rechtfertigen würden, die dazu dienen, Veränderungen der Nasenschleimhäute frühzeitig zu detektieren und gegebenenfalls geeignete Behandlungsmaßnahmen einzuleiten.

Aufgrund des retrospektiven Charakters weist die vorliegende Untersuchung in einigen wenigen Punkten Schwachstellen auf. Diesbezüglich ist zunächst das durchschnittlich seit der Laryngektomie vergangene Zeitintervall anzuführen, welches in der vorliegenden Untersuchung bei nahezu neun Jahren liegt. Hier muss eingeräumt werden, dass das Gedächtnis der befragten Patienten einem gewissen Maß an Unzuverlässigkeit unterliegt. Somit ist das Erinnerungsvermögen bezüglich durchlittener sinusnasaler Symptome oder Erkrankungen vor der Laryngektomie zumindest unter Vorbehalt zu werten. Weiterhin können Veränderungen der Lebensgewohnheiten und Verhaltensweisen nach der Laryngektomie, beispielsweise durch ein verändertes soziales Umfeld oder andere Freizeitgewohnheiten sowie

reduzierte gesellschaftliche Kontakte, zu einer Reduktion der Exposition gegenüber potenziell infektiösen Agentien führen. Aus den genannten Gründen ist ebenfalls eine erhebliche Reduktion der Inzidenz sinunasaler Erkrankungen zu erwarten. Ein weiterer Punkt ist die Frage, ob ein laryngektomierter Patient gewöhnliche Erkältungserkrankungen in gleicher Weise wahrnimmt wie ein nicht laryngektomiertes Individuum, da die Rhinorrhoe beim Laryngektomierten ohnehin verstärkt ist und nasale Schwellungszustände nicht relevant bemerkt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten durch eine prospektive Datenerfassung im Rahmen der onkologischen Nachsorgesprechstunde durch eine sorgfältige Anamnese, auch bezüglich nasaler Symptome und eine gründliche, bilaterale Endoskopie der Nasenhaupthöhle lang- bis mittelfristig verifiziert werden.

Nach unserer Kenntnis ist die vorliegende Arbeit die erste Untersuchung, welche die Inzidenz sinunasaler Erkrankungen nach Laryngektomie an einer repräsentativen Patientenzahl evaluiert hat. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass laryngektomierte Patienten im Vergleich zur präoperativen Phase deutlich seltener an sinunasalen Erkrankungen leiden als vor der Laryngektomie.

6. Zusammenfassung

Patienten, die sich aufgrund eines Malignoms des Kehlkopfes oder des Hypopharynx einer totalen Laryngektomie unterziehen müssen, sind im postoperativen Verlauf mit einer Vielzahl physischer und psychischer Herausforderungen konfrontiert. Durch die genannte Operation kommt es zu einer vollständigen Trennung von Luft- und Speisewegen. Die Luftröhre endet nun im Bereich des Jugulum als sogenanntes Tracheostoma. Hierdurch kommt es zu einem vollständigen Erliegen der Nasenatmung mit subsequenten Veränderungen des Nasennebenhöhlensystems, welche die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich einschränken. So kommt es insbesondere zu Veränderungen im Bereich der Nasenschleimhäute. Hier wird ursprünglich ortständiges Plattenepithel durch hochprismatisches Flimmerepithel nach und nach ersetzt. Neben makroskopisch erkennbaren farblichen Veränderungen der Mukosa kommt es zu einer Erhöhung der endonasalen Temperatur, der mukoziliaren Clearance, des mukoziliaren Transports und des Nasenzyklus.

Aufgrund der nicht mehr vorhandenen aktiven Nasenatmung gelangen somit in deutlich reduziertem Umfang pathogene Keime bzw. allergene Agentien in das Nasennebenhöhlensystem. In der medizinischen Literatur fehlen bis heute valide Daten zur Inzidenz sinusalen Erkrankungen bei Patienten nach Laryngektomie. Wissenschaftlicher Ansatz der vorliegenden Dissertationsschrift ist die retrospektive Darstellung sinusalen Beschwerden und Erkrankungen sowie die Evaluation der Beeinträchtigung durch die veränderte Belüftungssituation der Nase und der Nasennebenhöhlen bei Patienten in der Situation nach Laryngektomie im subjektiven Vergleich mit der präoperativen Situation.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 104 laryngektomierte Patienten anhand eines anonymisierten Fragebogens zu sinusalen Erkrankungen bzw. Symptomen vor und nach der Laryngektomie befragt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem "Wilcoxon Signed Rank Test" zur Evaluation der prä- und postoperativen Unterschiede, dem "Hodges-Lehmann-Test" zur Schätzung der mittleren Unterschiede sowie deskriptiv.

Es zeigte sich, dass konventionelle Rhinitiden, akute und chronische Sinusitiden sowie sinusitische Beschwerden nach der Laryngektomie signifikant seltener auftraten als vor

der Intervention. Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Anstieg der anterioren Rhinorrhoe. Medikamentöse Therapien aufgrund sinusalen Beschwerden wurden selten verordnet. Chirurgische Interventionen sind speziellen Ausnahmesituationen, wie beispielsweise Mukozelen im Bereich der Nasennebenhöhlen vorbehalten. Die Patienten bewerten die Gesamtsituation bezogen auf das Nasennebenhöhlensystem eher positiv und fühlen sich größtenteils ($\approx 70\%$) nur geringfügig durch die nicht mehr vorhandene Nasenatmung beeinträchtigt.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen die Hypothese von Dixon, dass aufgrund der stark reduzierten Nasenventilation beim Laryngektomierten deutlich weniger pathogene Keime und allergene Agentien in die Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gelangen, wo potenzielle Infekte ausgelöst werden könnten.

Aufgrund des retrospektiven Charakters weist die vorliegende Untersuchung in einigen wenigen Punkten Schwachstellen auf. Diesbezüglich ist zunächst das durchschnittlich seit der Laryngektomie vergangene Zeitintervall anzuführen, welches in der vorliegenden Untersuchung bei nahezu neun Jahren liegt. Hier muss eingeräumt werden, dass das Gedächtnis der befragten Patienten einem gewissen Maß an Unzuverlässigkeit unterliegt. Somit ist das Erinnerungsvermögen bezüglich durchlittener sinusalen Symptome oder Erkrankungen vor der Laryngektomie zumindest unter Vorbehalt zu werten. Weiterhin können Veränderungen der Lebensgewohnheiten und Verhaltensweisen nach der Laryngektomie, beispielsweise durch ein verändertes soziales Umfeld oder andere Freizeitgewohnheiten sowie reduzierte gesellschaftliche Kontakte, zu einer Reduktion der Exposition gegenüber potenziell infektiösen Agentien führen. Aus den genannten Gründen ist ebenfalls eine erhebliche Reduktion der Inzidenz sinusalen Erkrankungen zu erwarten. Ein weiterer Punkt ist die Frage, ob ein laryngektomierter Patient gewöhnliche Erkältungserkrankungen in gleicher Weise wahrnimmt wie ein nicht laryngektomiertes Individuum, da die Rhinorrhoe beim Laryngektomierten ohnehin verstärkt ist und nasale Schwellungszustände nicht relevant bemerkt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten durch eine prospektive Datenerfassung im Rahmen der onkologischen Nachsorgesprechstunde durch eine sorgfältige Anamnese,

auch bezüglich nasaler Symptome und eine gründliche, bilaterale Endoskopie der Nasenhaupthöhle lang- bis mittelfristig verifiziert werden.

Nach unserer Kenntnis ist die vorliegende Arbeit die erste Untersuchung, welche die Inzidenz sinusalen Erkrankungen nach Laryngektomie an einer repräsentativen Patientenzahl evaluiert hat. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass laryngektomierte Patienten im Vergleich zur präoperativen Phase deutlich seltener an sinusalen Erkrankungen leiden als vor der Laryngektomie.

7. Summary / Englischsprachige Zusammenfassung

Objectives: Patients who received a total laryngectomy for cancer of the larynx or the hypopharynx are faced with tremendous physical and emotional challenges. Nasal airflow, which transports potentially pathogenic substances into the nose, is almost completely interrupted after laryngectomy. Post laryngectomy patients are estimated to suffer less frequently from sinunasal diseases. The aim of the present study was to evaluate and compare the incidence of sinunasal disorders in patients before and after laryngectomy retrospectively. *Patients and Methods:* A questionnaire was designed comprising items addressing specific symptoms of sinunasal disease. *Results:* The questionnaire was answered by 104 laryngectomised patients. Common colds occurred less frequently ($p < 0.0001$) compared to the preoperative status. Also the incidence of acute and chronic sinusitis was reduced after laryngectomy ($p = 0.0168$). Compared to that, the incidence of rhinorrhea increased significantly ($p < 0.0001$) after laryngectomy. Medical interventions for sinunasal disorders were rarely necessary and surgical interventions remained reserved for exceptional cases. *Conclusion:* Sinunasal diseases seem to affect laryngectomised individuals less frequently than before laryngectomy.

8. Literaturverzeichnis

1. Bablik L. Zur Transportfunktion der Nasenschleimhaut. Eur Arch Otorhinolaryngol 1965; 184:384-389.
2. Bende M. Blood flow in human nasal mucosa after total laryngectomy. Acta Otolaryngol 1983; 96:529-531.
3. Blümlein H. Kehlkopfkrebs und berufliche Inhalationsnoxen. Münch Med Wochenschr 1957; 99:1333-1335.
4. Bonkowsky V, Wollenberg B, Siefert A, Zimmermann F. Malignome des Kehlkopfes 163-171 In: Wollenberg B, Zimmermann F. Manual Kopf-Hals-Malignome, Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York 2003.
5. Brusis T. Vor- und Nachsorge bei Kehlkopfxstirpation 14.1-14.20 In: Berendes J. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik; Band 4, Teil 2, Kehlkopf II, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1983.
6. Cvetnic V, Skrlin J, Rak I. Bacterial flora of the nasal cavity in laryngectomized patients. Infection 1996; 24:26-28.
7. Dixon FW, Hoerr NL, McCall JW. The nasal mucosa in the laryngectomized Patients. Ann Otol Rhinol Laryngol 1949; 58:535-547.
8. Fisher EW, Lund VJ, Rutman A. The human nasal mucosa after deprivation of airflow: a study of laryngectomy patients. Rhinology 1992; 30:5-10.
9. Gössner W. Grundlagen und allgemeine pathologische Anatomie der Strahlenschäden. Dtsch Ges Path 1972; 56:168-186.
10. Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. Am J Epidemiol 1981; 113:675-680.
11. Guénel P, Chastang JF, Luce D, Leclerc A, Brugere J. A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. J Epidemiol Comm Health 1988; 42:350.
12. Hajek J. Eine Methode einer geschlossenen, vollständigen Hemilaryngektomie. Eur Arch Otorhinolaryngol 1954; 164:466-469.
13. Hartung J. Aufbereitung und Darstellung von Datenmaterial – Deskriptive Statistik 242-243 In: Hartung J. Statistik Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik, Oldenbourg Verlag München Wien 1994.
14. Hedberg K, Vaughan TL, White E. Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (US). Cancer Control 1994; 5:3-8.

15. Hodges JL, Lehmann EL. Estimates of location based on rank test. *Ann Mathemat Stat* 1963; 34:598-611.
16. Jahnke V. Bösartige Tumore des Larynx 388-421 In: Naumann HH, Herberhold C. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*; Band 3, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1994.
17. Keane WM, Atkins JP, Vidas M. Epidemiology of head and neck cancer. *Laryngoscope* 1981; 91:2037-2045.
18. Kernan JD. Manuel Garcia: the artist and scientist. *Bull N Y Acad Med* 1956; 32:603-611.
19. Kissin B. Epidemiologic investigations of possible biological interactions of alcohol and cancer of the head and neck. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 252:374-377.
20. Kleinsasser O. Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und des Hypopharynx 12.1-12.323 In: Berendes J. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik*; Band 4, Teil 2, Kehlkopf II, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1983.
21. Kleinsasser O. Chirurgische Behandlung der Larynx- und Hypopharynxkarzinome 165-218 In: Kleinsasser O. *Tumoren des Larynx und des Hypopharynx*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1987.
22. Magardino TM, Dana SL, Kroger H, Mirza N. Ipratropium bromide nasal spray for the treatment of rhinorrhoea in the laryngectomized patient: A pilot study. *Am J Rhinol* 2001; 15:203-206.
23. Marchand T. Beitrag zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. *Beitrag zur Pathologischen Anatomie* 1916; 61:251-324.
24. Maurizi M, Paludetti G, Almadori G, Ottaviani F, Todisco T. Mucociliary clearance and mucosal surface characteristics before and after total laryngectomy. *Acta Otolaryngol* 1986; 102:136-145.
25. McLaughlin JK. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1237-1243.
26. McNeill EJ, Samuel PR. Nasal polyposis in the laryngectomy. *J Laryngol Otol* 2005; 119:57-58.
27. Messerklinger W. Die Schleimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuerer Forschung. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1958; 173:45-51.
28. Moore-Gillon V. The nose after laryngectomy. *J R Soc Med* 1985; 78:435-439.

29. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606.
30. Pavia J, Garcia A, Abello R, Franch M, de Espana R, Herranz R. Nasal mucociliary transport in laryngectomess. *Eur J Nucl Med* 1986; 11:470-473.
31. Proetz AW. *Essays on the Applied Physiology of the nose*. St Louis: Ann Pub Co 1941; 187-190.
32. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2001; 26:442-446.
33. Schiefferdecker S. Histologie der Schleimhaut der Nase und ihrer Nebenhöhlen 87-104 In: Heymann C. *Handbuch der Laryngologie und Rhinologie*; Band 3, Wien 1900.
34. Scholz T. Retrospektive Analyse zur Diagnostik und Therapie von 100 Patienten mit Larynxkarzinomen am Kenyatta National Hospital in Nairobi, Kenia. Medizinische Dissertation, Marburg.
35. Schottenfeld S. Alcohol as a co-factor in the etiology of cancer. *Cancer* 1979; 43:1962-1966.
36. Schwab W. Über morphologische und funktionelle Veränderungen am Atmungstrakt nach Laryngektomie. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1955; 166:444-475.
37. Sternberg H. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Nasenschleimhaut der Luftwege. I. Die Veränderungen der Nasenschleimhaut bei ausgeschalteter Nasenatmung. *Z HNO* 1924; 7:432-439.
38. Swoboda H, Denk DM. Diagnosis and therapy for laryngeal cancer. *Radiologe* 1998; 38:83-92.
39. Thabout A, Durosoir JL, Laverdant C. Le problème des relations entre taux des IgA cancer et alcoolisme. *Nouv Presse méd* 1976; 5:1067-1068.
40. Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M, Konior M. Analysis of patients under 45 years of age with cancer of the larynx. *Otolaryngol Pol* 2005; 59:665-669.
41. Tuyus AJ. Association tabac et alcool dans le cancer. *Bull Schweiz Akad med Wiss* 1979; 35:151-158.
42. Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, Lippert BM. Transoral laser microsurgery in carcinomas of the oral cavity, pharynx and larynx. *Cancer Control* 2002; 9:379-386.

43. Werner JA, Engenhardt-Cabellic R. Kehlkopfkrebs-Diagnostik und Therapie im Wandel der Zeit. Hess Ärzteblatt 2005; 2:122-127.
44. www.eortc.be/home/qol/.
45. www.hno-marburg.de/kehlkopfkrebs/khistorie.htm.
46. www.kae.de/media/public/files/patienteninfo/therapieleitlinien/43_hno-99.
47. www.meduni-graz.at/phoniatrie/informationen/laryngektomie.
48. Wynder EL, Covey LS, Mabuchi K, Mushinski M. Environmental factors in cancer of the larynx: A second look. Cancer Control 1976; 38:1591-1601.
49. Wynder EL. Etiological aspects of squamous cancers of the head and neck. JAMA 1971; 215:452-453.

9. Lebenslauf

Name: Gordon Fiedler

Geburtsdatum: 02.09.1978

Geburtsort: Wernigerode

Schulbildung: 1985 – 1995 Heinrich-Franke-Grund- und Realschule
1995 - 1998: Landschulheim-Grovesmühle-Gymnasium

Abitur: 10.07.1998

Zivildienst: 1998 – 1999 im medizinisch häuslichen Pflegedienst der Firma
„Apocare“, Bad Harzburg

Studium: WS 1999/2000 Immatrikulation für das Fach Biologie
SS 2000 Immatrikulation für das Fach Humanbiologie
SS 2002 Immatrikulation für das Fach Zahnmedizin an der
Philipps-Universität in Marburg

Examina: Vordiplom in Humanbiologie am 22.01.2002
Physikum am 07.10.2003
Staatsexamen am 05.12.2006

Approbation: Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im
Gesundheitswesen am 20.12.2006

10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Aumüller, Austermann, Cetin, Coca, Daut, Dibbets, Elsässer, Feuser, Flores de Jacoby, Folz, Frenking, Gente, Gloerfeld, Grundmann, Hasilik, Holzheidt, Kirchner, Kohlmann, Höffken, Lehmann, Lotzmann, Lohoff, Mandrek, Mengel, Mittag, Pieper, Plant, Radsak, Ramaswamy, Röhm, Seitz, Sonntag, Stachniss, Stoll, Suske, Umstadt, Weihe, Werner.

11. Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas M. Sesterhenn für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung während der gesamten Zeit und für die außerordentlich gute Betreuung bei der Bearbeitung.

Mein ausgesprochener Dank gilt außerdem den Sektionen Marburg, Gießen und Fulda des „Bezirksvereins der Kehlkopfflosen Kassel-Nordhessen“, ohne deren Mithilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Hans-Helge Müller, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität, danke ich sehr herzlich für die geduldige und professionelle Betreuung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Zu guter Letzt möchte ich hier meinen Eltern dafür danken, dass sie mir dieses schöne Studium ermöglichten und die Erstellung dieser Arbeit mit elterlichen Mitteln unterstützten.