

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. J.A. Werner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

Invertierte Papillome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen - Eine retrospektive Analyse

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Behzad Khonsari

aus Offenbach am Main

Marburg 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 29.06.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. J.A. Werner

Korreferent: Herr Prof. Dr. O. Rick

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
2.	Fragestellung	9
3.	Methoden	10
3.1	Datenerhebung	10
3.2	Patientenkollektiv	12
3.3	Datenerfassung	12
3.3.1	Anamnese und Untersuchungsbefund	13
3.3.2	Rhinomanometrie	14
3.3.3	Operationsmethoden	14
3.3.4	Staging (Tumorklassifikation)	15
4.	Ergebnisse	17
4.1	Alter, Geschlecht und Herkunft	17
4.2	Klinische Symptomatik	18
4.2.1	Leitsymptome	18
4.2.2	Monosymptomatik	19
4.3	Zeitintervall zwischen Symptom und Diagnose	19
4.4	Nebendiagnosen und Befunde im HNO-Gebiet	21
4.5	Risikofaktoren	22
4.6	Präoperative Diagnostik	22
4.6.1	Rhinomanometrie	22
4.6.2	Präoperativer Riechtest	23
4.7	Präoperative Bildgebung	24
4.8	Lokalisationen der invertierten Papillome	26
4.9	Tumorausdehnung	28
4.10	Maligne Tumortransformation	28
4.11	Mikroskopisches Bild	30
4.12	Chirurgischer Zugangsweg	32
4.12.1	Operationsdauer	35
4.12.2	Stationäre Verweildauer	36
4.13	Nasentamponaden-Management	37
4.14	Peri- und postoperative Komplikationen	40

4.15	Peri- und postoperative medikamentöse Therapie	40
4.16	Patienten mit Rezidiv eines invertierten Papilloms.....	41
5.	Diskussion.....	43
5.1	Nomenklatur und verschiedene Klassifikationen.....	43
5.2	Histopathologischer Hintergrund	45
5.3	Epidemiologische Daten	46
5.3.1	Risikofaktoren	47
5.3.2	Nachweis humaner Papillomaviren.....	48
5.4	Klinische Symptomatik	49
5.5	Präoperative Diagnostik	50
5.5.1	Bildgebung	50
5.5.2	Rhinomanometrie	52
5.5.3	Riechtest	53
5.6	Lokalisation der invertierten Papillome	54
5.7	Maligne Tumortransformation der invertierten Papillome	54
5.8	Operationsmethoden.....	55
5.9	Perioperatives Tamponadenmanagement.....	56
5.10	Peri- und postoperative Komplikationen.....	58
6.	Zusammenfassung.....	59
7.	Summary	61
8.	Literaturverzeichnis.....	63
9.	Anhang	73
9.1	Anamnese- und Befundbogen der HNO-Universitätsklinik Marburg	73
9.2	Lebenslauf	74
9.3	Verzeichnis der akademischen Lehrer	75
9.4	Danksagung.....	75
9.5	Ehrenwörtliche Erklärung	76

1. Einleitung

Das invertierte Papillom ist ein primär gutartiger, aber lokal aggressiver epithelialer Tumor der Schleimhaut der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen [8]. Das lokal destruierende Wachstum, die Möglichkeit einer malignen Tumortransformation und die hohe Rezidivneigung sind ein Hauptmerkmal dieser Erkrankung [2, 15, 69, 88]. Nach Lawson und Patel [45] beträgt der Anteil an invertierten Papillomen etwa 0,5% bis 4% aller Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen [45]. Die jährliche Inzidenz wird laut Literatur mit 0,74 pro 100 000 Einwohner angegeben [7]. Das bevorzugte Manifestationsalter ist die fünfte Lebensdekade. Männer sind im Schnitt viermal häufiger betroffen als Frauen. Der Anteil an Kindern mit invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ist verschwindend gering. Es zeigt sich ebenfalls ein Unterschied in der ethnischen Zugehörigkeit, indem hellhäutige Menschen überproportional häufig betroffen sind [17].

Die ersten Berichte über eine papillomatöse Veränderung der inneren Nase entstammen von Ward und Billroth um 1850 [5, 82]. Entsprechend dem histologischen Bild abgeleitet erwähnte Ringertz 1938 den Begriff „invertiertes Papillom“ zur Beschreibung des Tumors [68].

Die Entstehungsmechanismen sind bisher ungewiss und Gegenstand kontroverser Diskussion [2]. Ein gemeinsamer Aspekt der aktuellen Literatur besteht in der unklaren Ätiologie des Tumors [46, 51]. Eine Wechselwirkung zwischen kanzerogenen Noxen und der Genese eines invertierten Papilloms wird in einigen Studien diskutiert, konnte jedoch aufgrund geringer Fallzahlen nicht abschließend verifiziert werden [13, 75]. Der Zusammenhang von chronischen Nikotinkonsum und der malignen Transformation auf dem Boden eines invertierten Papilloms wird in der aktuellen Literatur ebenfalls diskutiert, mit der Ergänzung, dass es einer längeren Nachsorgephase bedarf, um konkrete Ergebnisse zu erschließen [30, 57].

In anfänglichen Untersuchungen wurde eine Verbindung zwischen dem invertierten Papillom und der chronischen Rhinosinusitis hergestellt [40, 68]. Von dieser möglichen Genese hat man jedoch konsensuell Abstand genommen.

Über die Rolle der Humanen Papillomaviren 6, 11, 16 und 18 in der Pathogenese des invertierten Papilloms bedarf es nach gegenwärtigem Stand der Literatur noch Abklärung [21, 46, 60, 65, 67].

Makroskopisch präsentiert sich das invertierte Papillom häufig als gelblich bis lachsfarbener Tumor mit höckeriger Oberfläche [2]. Typisch ist ein unilaterales Wachstum, dessen Ausgangspunkt sich überall im sinonasalen System befinden kann, am häufigsten jedoch im Siebbein-Kieferhöhlen-Komplex sowie im Bereich der lateralen Nasenwand seinen Ursprung hat [45].

Histologisch kennzeichnend für diese Tumorentität ist das inverse Wachstum. In histologischen Präparaten ist eine endophytische Expansion unter die bestehende Mukosaschicht mit Verdrängung und Destruktion der umgebenden Strukturen zu beobachten [2, 36, 69].

Interessanterweise gibt es verschiedene Synonyme zur Bezeichnung der Entität des invertierten Papilloms der Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen [41]. Der bisher weitverbreitetste und vor allem im angelsächsischen Raum verwendete Begriff ist das sogenannte Schneider-Papillom bzw. Schneider-Membran, benannt nach dem Anatom Konrad Viktor Schneider (1614-1680), der als erster den Aufbau der respiratorischen Schleimhaut des Sinus maxillaris beschrieb. Invertierte Papillome befinden sich in einem Areal der Nasenschleimhaut das entwicklungsgeschichtlich der sogenannten Schneider-Membran entspricht. Das Schleimhaut-Areal lässt sich embryologisch von den Riechplakoden ableiten und ist somit im Gegensatz zur übrigen entodermal abstammenden Respirationsschleimhaut ektodermaler Herkunft. Andere früher häufig verwendete Begriffe wie beispielsweise Plattenepithel-Papillom, Papilloma durum oder Transitionalzellpapillom treten eher in den Hintergrund. In der aktuellen Literatur setzt sich zunehmend der Begriff „invertiertes Papillom“ (engl. inverted papilloma) durch.

Klinisch imponiert die einseitige Nasenatmungsbehinderung als führendes Leitsymptom vor unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerz, Epistaxis und Riechstörung. Eine charakteristische sinugene Symptomatik ist im Allgemeinen nicht die Regel [32, 77].

Diagnostisch dominiert die Bildgebung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen mittels Computer- und Magnetresonanztomographie sowie Digitaler Volumetomographie. Vor allem in der Unterscheidung zu einer malignen Tumortransformation wird die Kernspintomographie herangezogen [20].

Die Therapie besteht aufgrund des malignen Entartungspotentials in der radikalen chirurgischen Sanierung mit vollständiger Entfernung des Tumors sowie einer langjährigen Nachsorge [78]. In den Anfängen der chirurgischen Therapie bis in die frühen 1980er Jahren galt der offene Zugang als Mittel der Wahl zur radikalen Resektion des Tumors [32]. Hierzu wurde beispielsweise eine laterale Rhinotomie mit oder ohne Oberkieferresection empfohlen. Der chirurgische Zugangsweg wird im Gegensatz zur Vergangenheit seit den frühen 1990er Jahren zunehmend endonasal endoskopisch gewählt. Dies betrifft mittlerweile auch fortgeschrittene invertierte Papillome [11, 85]. Hinsichtlich des chirurgischen Zugangsweges bei maligner Transformation besteht weiterhin Dissens ob eine rein endoskopische Technik ausreichend sei [8, 37]. Während die Tumorresektion als primäre Behandlungsform unumstritten ist, rückt die onkologische Strahlentherapie bei maligner Transformation zunehmend in den Blickpunkt der Therapiestrategie [70].

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse von Patienten mit invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, die an der Marburger Universitätsklinik behandelt wurden.

2. Fragestellung

Das Ziel der Untersuchung ist es, die präoperative Symptomatik, Diagnostik, Medikation, Operationsdauer und Umfang des chirurgischen Eingriffs bei Patienten, welche einem rhinochirurgischen Eingriff zur Behandlung eines invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen unterzogen wurden, zu analysieren. Hinzu kommen Auswertungen der perioperativen Komplikationen und Morbidität sowie die Feststellung der durchschnittlichen Verweildauer, mögliche Erklärungen für das Abweichen derselben sowie detaillierte Analysen zum sogenannten Tamponadenmanagement.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen kritisch mit der aktuellen Literatur verglichen werden, um eventuelle Optimierungsmöglichkeiten im perioperativen Management von Patienten mit invertiertem Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zu erzielen. In der vorliegenden Arbeit sollte zu folgenden Fragen explizit Stellung genommen werden:

1. Welche Risikofaktoren gibt es für die Entstehung eines invertierten Papilloms und welchen Einfluss haben diese auf eine maligne Tumortransformation?
2. Welches klinische Erscheinungsbild ist typisch für die Erkrankung und gibt es hierzu ein diagnostisches Kriterium?
3. Welche präoperative Bildgebung ist die probate Methode und gibt es eine bildgebende Methode zur Unterscheidung zwischen maligner Tumortransformation und invertierten Papillom?
4. Welche weitere apparative Diagnostik steht zur Detektion eines invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zur Verfügung?
5. Wie unterscheiden sich die Operationsmethoden zur Behandlung?
6. Welche Rolle spielen Nasentamponaden in der postoperativen Behandlung von Patienten mit invertiertem Papillom?
7. Welche peri- und postoperative Komplikation gibt es bei der Behandlung von Patienten mit invertiertem Papillom?

3. Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung beruht auf einer retrospektiv untersuchten Patientengruppe der Marburger HNO-Universitätsklinik. Es wurden alle Patienten mit histologisch gesicherten invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen in die Untersuchung eingeschlossen, die sich vom 01.01.2001 bis einschließlich 01.01.2014 in der HNO-Universitätsklinik Marburg einer operativen Behandlung unterzogen haben und nachfolgend eine histologisch verifizierte Diagnose aufwiesen.

Die Recherche beruhte auf der Durchsicht sämtlicher Operationsbücher in dem oben genannten Zeitraum sowie der Einsicht der klinikinternen Patientenverwaltung Orbis© (AGFA Healthcare, 53227 Bonn). Suchkriterium innerhalb der Patientenverwaltung Orbis© war die ICD-10 Verschlüsselung nach bestimmten Entlassungsdiagnosen. Eine ausschließliche Kennung für das invertierte Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle ist nicht vorhanden. Es besteht eine gemeinsame Kodierung (D14.0) für Gutartige Neubildung von Mittelohr, Nase und Nasennebenhöhlen.

Während der Recherche zeigten sich teilweise abweichende Entlassungsdiagnosen, welche nicht die normalerweise verwendete Hauptkodierung D14.0 (Gutartige Neubildung: Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen) aufwiesen. Die Patienten mit abweichenden Verschlüsselungen zeigten nach Einsicht der Krankenunterlagen teilweise ein histologisch gesichertes invertiertes Papillom und sind somit in die Studie mit eingeflossen. Ein möglicher Grund für die abweichende Kodierung könnte darauf beruhen, dass die Aufnahmediagnose im Verlauf nicht in die tatsächliche Entlassungsdiagnose umgewandelt wurde. Aufgrund dieser Tatsache erfolgte ebenfalls eine Recherche dieser abweichenden Entlassungsdiagnosen, um alle invertierten Papillome zu erfassen.

Nach folgenden ICD-10 Kodierungen wurde in der Patientenverwaltung Orbis© gesucht:

- D14.0 Gutartige Neubildung: Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen
- D38.5 Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens: Sonstige Atmungsorgane
- D36.9 Gutartige Neubildung an nicht näher bezeichneter Lokalisation
- J33.8 Sonstige Polypen der Nasennebenhöhlen
- J33.0 Polyp der Nasenhöhle
- C30.0 Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen

Im Verlauf der Akteneinsicht offenbarten sich 17 Patienten mit der Kodierung D14.0 ohne jeglichen Bezug zum invertierten Papillom. Es handelte sich diesbezüglich um verschiedene Erkrankungen, die nicht mit in die Studie eingeschlossen wurden und nachfolgend aufgelistet sind:

- Papillom Naseneingang
- Papillom Nasenschleimhaut
- Papillom exophytisch endonasal
- Naevuszellnavus Nasenrücken
- Fibröse Dysplasie
- Granulierende Entzündung
- Non Hodgkin Lymphom
- Osteom
- Polyposis nasi

3.2 Patientenkollektiv

Es wurden 47 Patienten im Zeitraum vom 01.01.2001 bis einschließlich 01.01.2014 in der HNO-Universitätsklinik Marburg mit der histologisch gesicherten Diagnose „Invertiertes Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen“ anhand der Krankenakten ausgewertet. Die statistische Auswertung der registrierten Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2010, Windows7© (Redmond WA 98052-6399 USA).

3.3 Datenerfassung

Zu Beginn erfolgte die Dokumentation der allgemeinen Daten. Die Auswertung der untersuchten Krankenakten erfolgte systematisch nach vorher festgelegten Parametern. Die Bestimmung der Tumorausdehnung richtete sich nach der Stadieneinteilung von Krouse [42]. Die Daten wurden in das Excel-Programm integriert und der arithmetische Mittelwert sowie Median berechnet. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erfolge eine deskriptive Auslegung der gewonnenen Daten. Es erfolgte die Untersuchung der Daten anhand peri-, intra- und postoperativer Kriterien. Eingeschlossen in die Datenerhebung wurden folgende Parameter:

Alter und Geschlecht

Führende klinische Symptome und Begleitsymptomatik

Endonasaler Spiegelbefund

Zeitpunkt der Erstdiagnose

Tumorlokalisation, Seite und Ausdehnung

Präoperative Funktionsdiagnostik

Prä- und postoperative Bildgebung, Medikation und Labordiagnostik

Operationszugang, Umfang und Dauer

Intraoperativer Befund

Postoperative Komplikationen

Histologischer Befund

Nasentamponaden: Art, Dauer und Zeitpunkt der Entfernung

Stationäre Liegedauer

Allgemeine Morbidität und Heilungsverlauf

Rezidivrate und Lokalisation

3.3.1 Anamnese und Untersuchungsbefund

Die Krankenakten der Marburger HNO-Universitätsklinik beinhalten einen standardisierten Anamnese- und Befundbogen (Anhang 9.1). Dieser zeichnet Anamnese und HNO-Organsysteme in systematischer Reihenfolge auf. Die Anamnese beinhaltet Leitsymptome, Vorerkrankungen, Voroperationen, Allergien, Medikamente, Nikotin- und Alkoholkonsum. Die Untersuchung ist untergliedert nach verschiedenen Systemen innerhalb der Kopf-Hals-Anatomie. Focus in der vorliegenden Arbeit ist die Nase und deren Nebenhöhlen, so dass der Befunddokumentation dieser anatomischen Region in den Krankenunterlagen besondere Bedeutung zukam. Vornehmlich wurde die anteriore Rhinoskopie mittels Spekulum zur lokalen Befundung durchgeführt. Aber auch Endoskopien mit unterschiedlichsten Winkeloptiken wurde zur Dokumentation verwendet.

Außer einigen Layout-Veränderungen der zu analysierenden Bögen zeigte sich inhaltlich über den erfassten Zeitraum keine Veränderung in der Systematik von Anamnese und Untersuchung. Ebenfalls nach sich wiederholendem Muster sind die erfassten Operationsberichte, die eine kurze Epikrise und das intraoperative Vorgehen seitens des Operateurs beschreiben.

Anhand der untersuchten Krankenakten konnte in Zusammenschau von Anamnese, Befund, Bildgebung und intraoperativer Statuserhebung, eine Dokumentation der führenden klinischen Symptome, der Begleitsymptomatik und des daraus resultierenden Vorgehens nachvollzogen werden.

3.3.2 Rhinomanometrie

Die Rhinomanometrie ist eine Untersuchungsmethode mit der die Schwere einer Nasenatmungsbehinderung objektiviert werden kann. Sie wird in der Regel in der Marburger-HNO-Klinik vor einer Nasenoperation durchgeführt.

Die Messung erfolgt nach den Prinzipien der Manometrie, indem das physikalische Grundprinzip der Beziehung zwischen Differenzdruck und Volumenfluss zum Ausdruck kommt. Der Messvorgang lässt sich wie folgt beschreiben. Es wird in einer Nasenöffnung eine Messsonde (Drucksonde) luftdicht platziert. Die Druckdifferenz wird über die nicht verschlossene Gegenseite mittels Gesichtsmaske mit integriertem Volumenstrom-Sensor gemessen. Dabei erfolgt die Messung des Volumenflusses ($\text{ml/s} = \text{Luftstrom/Zeit}$) der Nasenhöhle in Abhängigkeit des zu entwickelten Luftdruckes im Nasenrachenraum. Dieser Vorgang wird für jedes Nasenloch einzeln durchgeführt und an einen Rechner weitergeleitet. Ein spezielles Programm registriert und errechnet die gemessenen Druckdifferenzen.

Die ermittelte Nasenatmungsbehinderung wurde in vier Schweregrade unterteilt: ohne, leichte, mittlere und schwere Obstruktion. Eine diagnostische Abschwellung der Nasenmuscheln war in der untersuchten Patientengruppe nicht durchgeführt worden. Eine postoperative Manometrie wurde routinemäßig nicht durchgeführt.

3.3.3 Operationsmethoden

Die endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie erfolgte unter endoskopischer Kontrolle mittels verschiedener Winkeloptiken (0° -, 30° -, 45° -, und 70° - Optik, Durchmesser 4 mm). Im Falle einer signifikanten Septumdeviation wurde zur Verbesserung des chirurgischen Zugangs eine Septumplastik durchgeführt. Diesbezüglich wurde die Indikation entweder vor oder während der Operation gestellt.

Eine Aufklärung für die mögliche Nasenscheidewandkorrektur wurde regelhaft vor Nebenhöhleneingriffen durchgeführt. In diesen Zusammenhang sei erwähnt, dass in der untersuchten Gruppe keine endoskopische sondern stets eine konventionelle Septumplastik durchgeführt wurde. Die operative Therapie erfolgte in der Regel nach einem festgelegten, häufig vom jeweiligen Operateur in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführten Schema. Es wurde immer angestrebt den Tumor en bloc zu reseziieren. In wenigen Fällen wurde eine kombinierte mikro-endoskopische Operationstechnik angewandt. Hierzu wurde das binokulare Operationsmikroskop (200- oder 300-mm Objektive) verwendet.

Neben den gängigen Nasennebenhöhleninstrumenten kamen im Zuge der weiteren Entwicklung des Instrumentariums in der endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie sogenannte Microdebrider (Shaver-Bohrer) zur Tumorsektion zum Einsatz. Die intraoperative Benutzung eines Diamantbohrers war für das Ausschleifen der Knochenstrukturen von wesentlicher Bedeutung und untermauerte die Radikalität des chirurgischen Therapiekonzepts bei der Behandlung des invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. In dem untersuchten Zeitraum wurden die Operationen von zehn verschiedenen Fachärzten durchgeführt.

3.3.4 Staging (Tumorklassifikation)

Das Staging richtete sich nach der Klassifikation für invertierte Papillome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen von Krouse (Tabelle 1) [42, 43]. In Fällen, bei denen keine explizite Klassifizierung in den Krankenunterlagen (OP-Protokoll) vorlag, wurde durch den Autor anhand der erwähnten Kriterien das Staging bestimmt (Tabelle 1).

T1	Tumor auf Nasenhaupthöhle beschränkt ohne Beteiligung der Nebenhöhlen. Ohne den Nachweis einer Malignität.
T2	Tumor im Bereich der osteomeatalen Einheit und Siebbeinzelle, oder medialen Kieferhöhlenwand, mit/ohne Beteiligung der Nasenhaupthöhle, ohne Nachweis einer Malignität.
T3	Tumor im Bereich der Kieferhöhle mit/ohne Beteiligung der medialen Kieferhöhlenwand, des Siebbeins, der Stirnhöhle, der Keilbeinhöhle, der osteomeatalen Einheit, der Nasenhaupthöhle. Ohne Nachweis einer Malignität.
T4	Tumor mit extranasaler Beteiligung oder Infiltration angrenzender Strukturen. Jede maligne Tumortransformation.

Tabelle 1: Krouse Staging System für invertierte Papillome [43]

Karzinome auf dem Boden eines invertierten Papilloms wurden zusätzlich nach der TNM-Klassifikation für bösartige Tumoren eingeteilt (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) [86]

4. Ergebnisse

4.1 Alter, Geschlecht und Herkunft

Es wurden 47 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose „invertiertes Papillom der Nasenhaupt- oder Nebenhöhle“ ausgewertet. Davon waren 35 Männer (74,5%) und 12 Frauen (25,5%). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das Durchschnittsalter der Patienten 56 Jahre. Der jüngste Patient war männlich und 15 Jahre alt, der älteste Patient war weiblich und 91 Jahre alt. Die Altersspanne lag bei Männern zwischen 15-79 Jahren und bei Frauen zwischen 25-91 Jahren (Abbildung 1). Bis auf zwei Patienten (4,3%) stammen alle Patienten aus dem deutschsprachigen Raum.

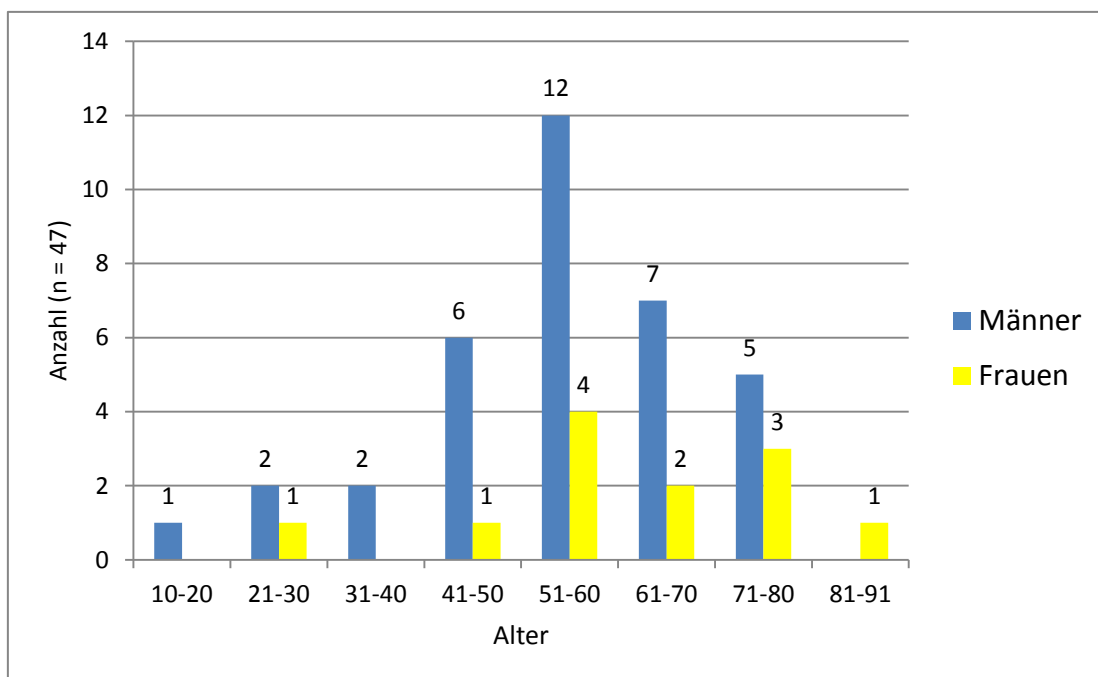


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit invertiertem Papillom

Innerhalb der Zieldiagnose D14.0 (Gutartige Neubildung: Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen) waren 41 der Patienten (87,3%). Während der Recherche zeigten sich sechs Patienten (12,8%) mit histologisch gesichertem invertiertem Papillom, welche mit einer abweichenden Entlassungsdiagnose kodiert wurden.

4.2 Klinische Symptomatik

4.2.1 Leitsymptome

Die klinische Symptomatik erschloss sich aus den anamnestischen Befunden in den untersuchten Krankenunterlagen der HNO-Universitätsklinik Marburg. Das eindeutig führende Leitsymptom war die einseitige Nasenatmungsbehinderung. Über eine unilaterale Nasenatmungsbehinderung klagten insgesamt 91,5% (n=43) der Patienten.

Als zweithäufigstes Beschwerdebild zeigte sich der Kopfschmerz bei 21,3% der Patienten (n=10). An dritter Stelle folgte die Epistaxis, welche bei 12,8% der Patienten auftrat (n=6). Über eine nasale Sekretion klagten 8,5% der Patienten. Von einer Riechstörung, anamnestisch als Hyposmie dokumentiert, waren 6,4% der Patienten betroffen. Eine einseitige Epiphora zeigten 6,4% der Patienten. Ein Patient berichtete über endonasalen Pruritus (2,1%). Ohne jegliche klinische Symptomatik in der Anamnese war ein Patient (2,1%) (Abbildung 2).

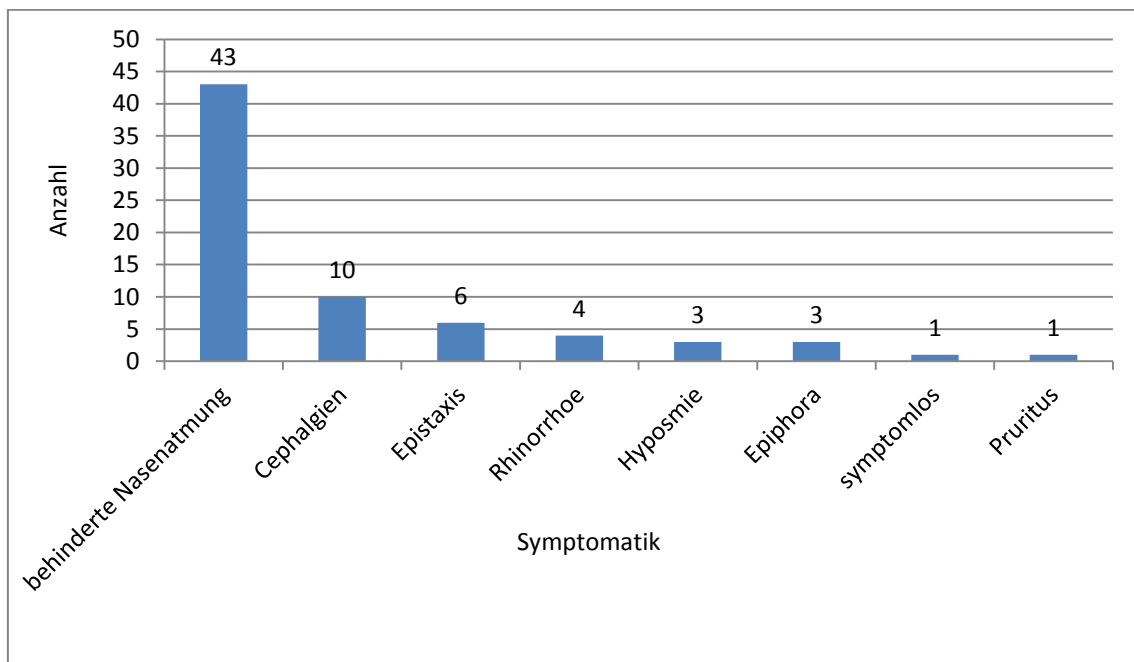


Abbildung 2: Symptomatik der Patienten mit invertiertem Papillom

4.2.2 Monosymptomatik

Aus dem gesamten Patientengut zeigten 75,5% (35/47) der Patienten eine Monosymptomatik. Am häufigsten handelte es sich um eine einseitige Nasenatmungsbehinderung ohne zusätzliche Begleitsymptomatik. Im Gesamtkollektiv zeigten sich drei weitere Patienten mit ausschließlich einem Symptom bei Erstvorstellung. Hierbei handelte es sich ebenfalls um ein einseitiges Beschwerdebild, welches aus Abbildung 3 entnommen werden kann.

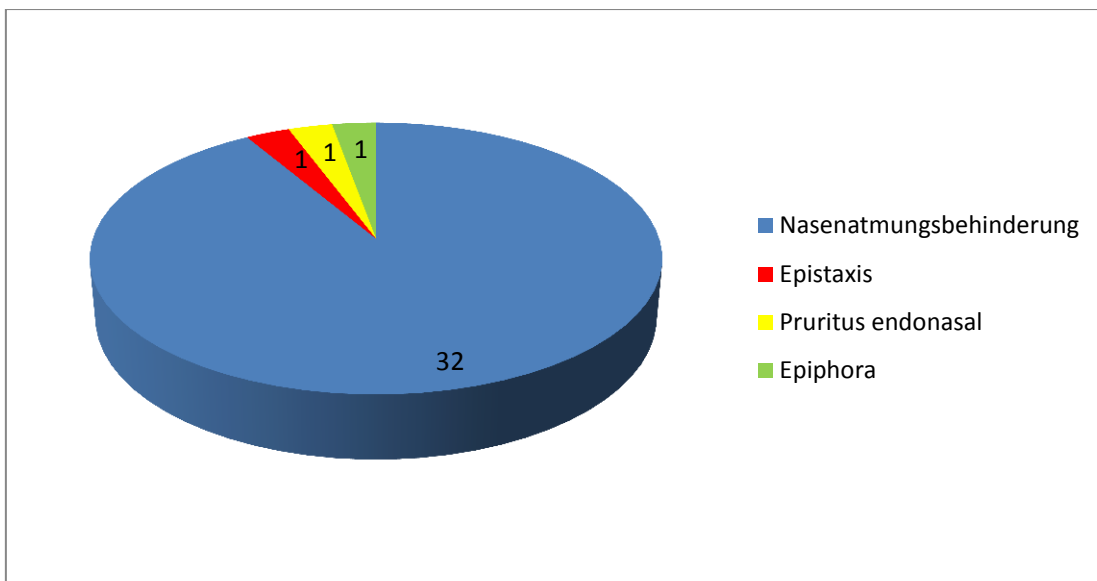


Abbildung 3: Anzahl der Patienten mit Monosymptomatik mit einseitigem Beschwerdebild

4.3 Zeitintervall zwischen Symptom und Diagnose

Das Zeitintervall zwischen ersten Symptomen und histologisch gesicherter Diagnose in unserer Klinik lag im Durchschnitt bei 3 Monaten. Fünf Patienten mussten aus der Analyse herausgenommen werden, da in der Anamnese nur ungenaue Angaben zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik dokumentiert wurden. Das kürzeste Intervall zwischen Symptom und gesicherter Diagnose betrug 2 Wochen. Der längste Abstand zwischen Erstsymptomatik und Operation betrug 6 Monate.

Bei 22 (46,8%) Patienten erfolgte vor dem Nasennebenhöhleneingriff eine Probeentnahme in Lokalanästhesie in der Hochschulambulanz der Marburger HNO-Klinik. In zwei Fällen erfolgte die Probeentnahme zur histologischen Sicherung durch niedergelassene Fachärzte für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde.

In der histopathologischen Auswertung der Probeentnahmen zeigte sich in 4 von 22 durchgeführten Probiopsien kein Nachweis eines invertierten Papilloms. In der histopathologischen Untersuchung des Gewebes nach erfolgter Operation konnte bei diesen Patienten das Vorliegen eines invertierten Papilloms nachgewiesen werden (Tabelle 2).

Nr.	Histologie nach Probeentnahme	Histologie nach OP	T-Stadium nach Krouse [43]
1.	Chronische Rhinitis	invertiertes Papillom	T3
2.	Fibroepithealer Polyp	invertiertes Papillom	T3
3.	Schleimhautpapillom	invertiertes Papillom	T3
4.	Hämorrhagische Schleimhautnekrose	invertiertes Papillom	T3

Tabelle 2: Histologie der vier Patienten ohne initialen Nachweis eines invertierten Papilloms nach Probeentnahmen und nach Operation mit gesicherter histologischer Diagnose eines invertierten Papilloms.

4.4 Nebendiagnosen und Befunde im HNO-Gebiet

Nebenbefundlich zeigte sich in der hno-ärztlichen Untersuchung am häufigsten eine Septumdeviation. Hiervon waren in der untersuchten Patientengruppe 29,8% betroffen. Dabei zeigte sich in 17,1% eine rechtsseitige und in 12,8% eine linksseitige Septumdeviation.

Eine chronische Rhinosinusitis war nach Auswertung der Anamnesebögen bei 21 Patienten (44,7%) registriert worden. 15 der analysierten Patienten (31,9%) wurden bereits auswärts an den Nasennebenhöhlen voroperiert. Darunter waren 5 (10,6%) Patienten bei denen sich im Rahmen der Behandlung einer chronischen Rhinosinusitis mit nachfolgender endoskopischer Nasennebenhöhlenoperation ein invertiertes Papillom als Zufallsdiagnose herausstellte.

Bei zwei Patienten bestand in der Anamnese ein bösartiger Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Einem 72-jährigen Patienten mit invertiertem Papillom des linken Sinus maxillaris (Krouse 3) wurde elf Jahre zuvor ein T1N0M0-Plattenepithelkarzinom im Bereich des linken Oberkiefers entfernt. Einer ebenfalls 72-jährigen Patientin wurde vier Jahre zuvor ein T4N0M0- Plattenepithelkarzinom des linken Nasenflügels entfernt. Beide waren bei Erstdiagnose und nach histologisch gesicherter Diagnose eines invertierten Papilloms frei von Malignität.

Weitere Nebendiagnosen im HNO-Bereich waren bei 17,1% der Patienten dokumentiert worden: Bei 12,8% der Patienten war anamnestisch eine Tonsillektomie erfolgt. Bei einer Patientin (2,1%) bestand eine Obstruktive Schlafapnoe und bei ebenfalls einem Patienten bestanden Gehörgangsexostosen.

Bei 14,9% der Patienten bestand anamnestisch eine Pollinose. Bei einem Patienten (2,1%) wurde eine Medikamentenallergie ermittelt (Kontrastmittel- Allergie).

Die häufigsten Nebendiagnosen außerhalb des HNO-Gebietes stellten internistische Erkrankungen dar. Hierbei wurde der Bluthochdruck führend dokumentiert (21,3%).

4.5 Risikofaktoren

Zum Erfassungszeitpunkt gaben 80,8% der Patienten (n=38) keinen Nikotinkonsum an. Ein regelmäßiger Nikotinkonsum bei Erstdiagnose war bei 19,1% der Patienten festgehalten. In drei Fällen (6,4%) bestand ein Zigarettenkonsum in der Vergangenheit. Einen regelmäßigen Alkoholkonsum gab nur ein Patient an. Zwei Patienten (4,2%) waren ehemalige Alkoholiker und bei Vorstellung abstinent. In der Gruppe der Nikotinkonsumenten zeigten zwei Patienten ein Rezidiv (22,2%, 2/9). Hiervon stellte sich bei einem Patient eine maligne Tumortransformation heraus.

4.6 Präoperative Diagnostik

4.6.1 Rhinomanometrie

Von dem untersuchten Patientenkollektiv mit einem invertierten Papillom haben präoperativ 29 Patienten (61,7%) eine Messung der Nasenatmung mittels Rhinomanometrie erhalten. Bei vier Patienten fehlten in den Krankenunterlagen die Rhinomanometrie Befunde, trotz dokumentierter Anordnung. Bei einem Patienten zeigte sich kein auswertbarer Befund. Bei 13 Patienten wurde keine Rhinomanometrie präoperativ durchgeführt. Insgesamt waren 18 Patienten (38,3%) daher ohne Rhinomanometriebefund.

Es konnte bei 48,3% (14/29) der Patienten, die eine Rhinomanometrie erhalten haben, eine schwere Obstruktion gemessen werden. Eine mittelgradige Obstruktion war bei 24,1% (7/29) der Patienten notiert worden. Eine leicht behinderte Nasenatmung wurde in 10,3% (3/29) der Fälle registriert. In 13,8% (4/29) der Fälle konnte eine normale Nasenatmung festgestellt werden.

4.6.2 Präoperativer Riechtest

Bei 59,6% (n=28) der Patienten wurde ein präoperativer Riechtest mittels sogenannter Sniffin´Sticks durchgeführt [31, 39]. Dabei musste der Patient aus vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten einen Duft auswählen. Es wurde unterschieden zwischen Normosmie, Hyposmie und Anosmie. Bei 14 Patienten (29,8%) erfolgte keine Riechtestung. In fünf Fällen fehlte der Riechtest in den Unterlagen. Die ermittelten Werte beziehen sich daher auf die 28 Fälle mit präoperativ durchgeführter Testung. In 75% (21/28) der Fälle konnte nach Auswertung der Befunde ein normales Riechvermögen festgestellt werden. Bei den übrigen 7 Patienten (25%) war eine Beeinträchtigung des Riechvermögens vorhanden. Hierbei wurde bei 17,8% (5/28) der Patienten eine Hyposmie registriert. Bei 7,1% der Patienten (2/28) bestand laut Riechtest eine Anosmie.

4.7 Präoperative Bildgebung

Zur Operationsplanung und Bestimmung der Tumorausdehnung wurde bei 44 von 47 Patienten (93,6%) eine präoperative Bildgebung durchgeführt. Eine Computertomographie (CT) des Gesichtsschädels in der axialen und koronaren Schichtführung erfolgte bei 36 von 47 Patienten (Abbildung 4). Bei 18 Patienten wurde präoperativ eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt (Abbildung 5). Eine Digitale Volumentomographie (DVT) wurde in der untersuchten Patientengruppe bei 5 Patienten durchgeführt (Abbildung 6).

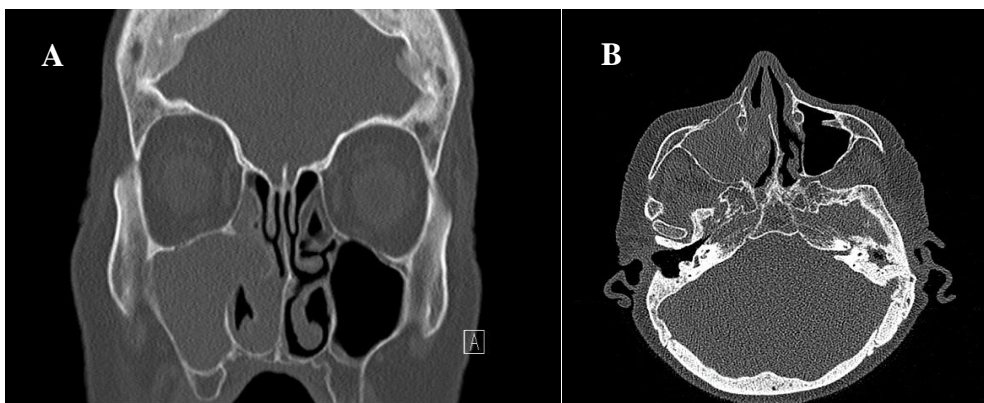


Abbildung 4: Computertomographie eines 35-jährigen Patienten mit einem invertierten Papillom der rechten Kieferhöhle mit Expansion in die Nasenhaupthöhle und Siebbeinzellen rechts (Krouse T3). A) Koronare Schicht. B) Axiale Schicht.

In drei Fällen wurde keine präoperative Bildgebung durchgeführt. Hierbei handelte es sich ausschließlich um invertierte Papillome der Nasenhaupthöhle (Krouse T1), welche ohne Bildgebung in sano reseziert wurden.

In 46,8% der Fälle (n=22) erfolgte die alleinige Computertomographie. Bei 6,4% (n=3) der Patientengruppe erfolgte präoperativ die alleinige Magnetresonanztomographie. Ebenfalls 6,4% der Patienten (n=3) erhielten ausschließlich eine Digitale Volumentomographie vor Operation.

Eine kombinierte Bildgebung bestehend aus Computertomographie und Magnetresonanztomographie wurde bei 29,8% der Patienten (n=14) durchgeführt. Eine Kombination aus MRT und DVT sowie CT und DVT wurde jeweils einmal durchgeführt.

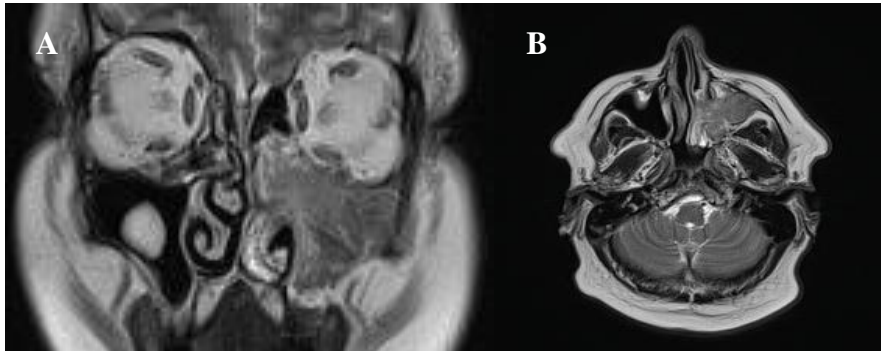


Abbildung 5: MRT des Gesichtsschädels mit Kontrastmittel eines 55-jährigen Patienten mit vollständiger Verlegung des linken Sinus maxillaris mit inhomogener Kontrastmittel-Aufnahme, Arrosion der medialen Sinuswand sowie Infiltration der linken Conchae nasales durch ein invertiertes Papillom (Krouse T3). A) Koronare Schicht. B) Axiale Schicht.

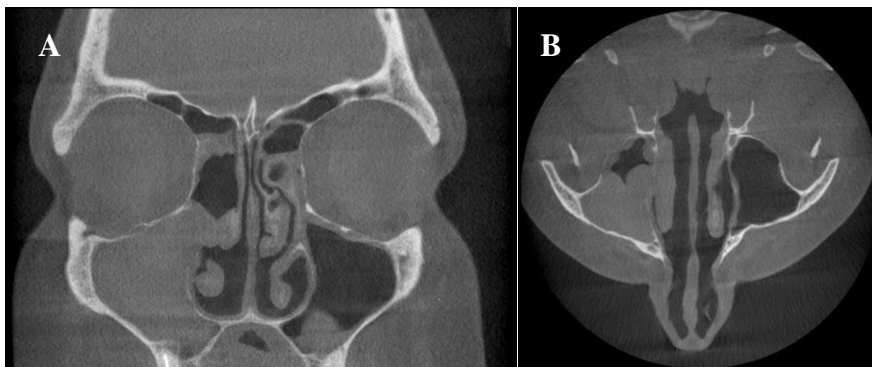


Abbildung 6: Digitale Volumentomographie des Gesichtsschädels eines 35-jährigen Patienten mit invertierten Papillom der Kieferhöhle rechts (Krouse T3) und Schleimhautverdickungen der Siebbeinzellen. A) Koronare Schicht. B) Axiale Schicht.

4.8 Lokalisationen der invertierten Papillome

In der Zusammenschau der präoperativen Bildgebung und der endoskopischen Befunde konnte die Tumorlokalisation analysiert werden. Es zeigten sich als Hauptlokalisation die Kieferhöhle bei 65,9% der Patienten (n=31), gefolgt von den Siebbeinzellen bei 53,2% der Patienten (n=25). Die Nasenhaupthöhle war bei 31,9% der Patienten (n=15) betroffen. Eine Manifestation des invertierten Papilloms in der Stirnhöhle war bei 2 Patienten (4,2%) dokumentiert. Ein isolierter Befall der Nasenscheidewand war in 2 Fällen (4,2%) dokumentiert. Ein Patient zeigte einen einseitigen Befall des Tränenwegsystems (2,1%) (Abbildung 7).

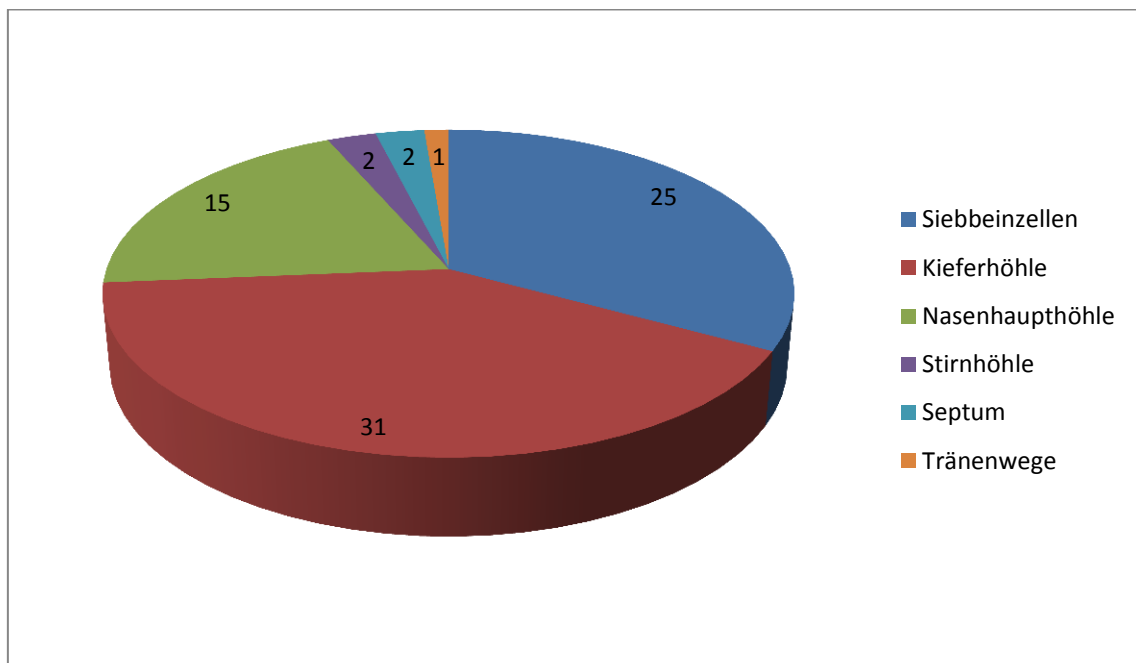


Abbildung 7: Anatomische Lokalisation der invertierten Papillome

Ein wichtiges Merkmal des invertierten Papilloms ist der unilaterale Befall der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen. Hierbei waren am häufigsten mehrere Nebenhöhlen einer Gesichtsseite betroffen. Das mit am häufigsten befallene Areal war der Siebbein-Kieferhöhlen-Komplex (n=19).

Ein einseitiger Tumorbefall war in der untersuchten Patientengruppe (n=45) bei 95,7% vorhanden. Ein bilateraler Befund zeigte sich bei 4,2% der Patienten (n=2). Die Nasenhaupt- bzw. Nasennebenhöhlen der linken Seite waren in 68% der Fälle (n=32) betroffen, die der rechten Seite in 32% (n=15).

Eine isolierte Manifestation des invertierten Papilloms in einer Nasenhaupt- oder Nebenhöhle ohne Mitbeteiligung einer benachbarten Struktur lag bei 46,8% (n=22) der Patienten vor. Hierbei führend war die Kieferhöhle bei 19,1% der Patienten (n=9), gefolgt von der Nasenhaupthöhle bei 17% (n=8) der Patienten sowie den Siebbeinzellen bei 10,6% (n=5) der Patienten. In Abbildung 8 ist dargestellt in welchen Bereichen sich isolierte Manifestationen invertierter Papillome zeigten.

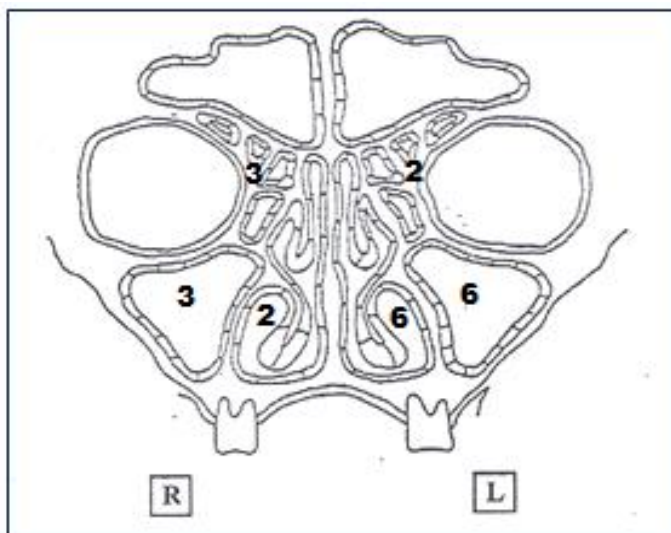


Abbildung 8: Anzahl der jeweiligen Manifestation der auf eine Struktur begrenzten invertierten Papillome (Abbildung entnommen aus dem Organbogen der Marburger HNO-Klinik)

4.9 Tumorausdehnung

Die Tumorausdehnung richtet sich nach der Klassifikation von Krouse (Tabelle 1) [42]. Hierbei befanden sich im untersuchten Krankengut bei Erstdiagnose 19,1% der invertierten Papillome im Stadium T1 (n=9). 8,5% der Patienten hatten ein invertiertes Papillom im Stadium T2 (n=4). 57,4% der Patienten konnten dem Stadium T3 (n=27) zugeordnet werden und 14,9% Patienten befanden sich im Stadium T4 (n=7).

Das Geschlechterverhältnis in Abhängigkeit von T-Stadium nach Krouse [42] ist in Abbildung 9 dargestellt.

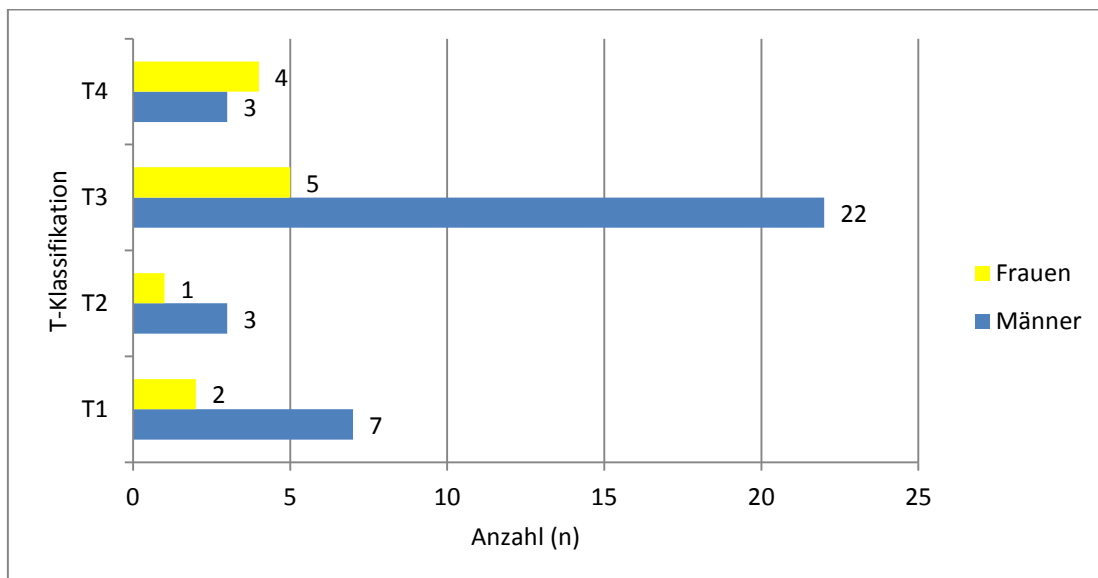


Abbildung 9: Geschlechterverhältnis nach T-Stadium [42]

4.10 Maligne Tumortransformation

Eine karzinomatöse Entartung auf den Boden eines invertierten Papilloms war in dem untersuchten Zeitraum bei drei Patienten (6,4%) zu sehen. Es handelte sich hierbei um zwei Frauen und einen Mann jeweils in der fünften Lebensdekade (Tabelle 3).

1. Eine 55-jährige Frau mit einem T4N2cM0- Adenokarzinom der rechten Nasenhaupt- und Kieferhöhle auf dem Boden eines invertierten Papilloms (Krouse 4). Die Therapie bestand in einer radikalen Tumorresektion mit intraoperativer Schnellschnittuntersuchung. Zur Befundresektion wurde eine mediale Maxillektomie, Septumresektion sowie eine beidseitige Neck dissection durchgeführt. Aufgrund der Entität sowie den positiven Halslymphknoten erfolgte zusätzlich eine adjuvante Radiochemotherapie. Aktuell ist die Patientin tumorfrei.

2. Ein 59-jähriger Mann mit einem T4N2bM0- Plattenepithelkarzinom der rechten Kieferhöhle (Krouse 4). Initial zeigte sich nach endoskopischer Nasennebenhöhlenoperation ein Residualprozess. Daraufhin folgte eine offen chirurgische Operation mittels Hemimaxillektomie sowie Neck dissection und Schnellschnittuntersuchung. Bei R1-Situation erfolgte eine adjuvante Radiochemotherapie. Der Patient ist noch während der Therapie verstorben.

3. Eine 55-jährige Frau mit dreimaliger Operation innerhalb von 21 Monaten beim invertierten Papillom der rechten Siebbeinzellen mit rezidivierender schwerer Epitheldysplasie (Carcinoma in situ). In der aktuellen Nachsorge ist die Patientin bisher frei von einem Rezidiv.

Nr.	Alter, Geschlecht	Lokalisation	TNM (Krouse)	Dignität	Therapie
1.	55, weiblich	Nasenhaupt- und Kieferhöhle links	T4N2cM0 (T4)	Adeno-Karzinom + IP	OP+RT
2.	59, männlich	Kieferhöhle rechts, Knocheninfiltration	T4N2bM0 (T4)	Plattenepithelkarzinom + IP	OP+RCT (verstorben)
3.	55, weiblich	Siebbeinzellen rechts	TisN0M0 (T4)	Epitheldysplasie + IP	OP

Tabelle 3: Maligne Transformation von invertierten Papillomen im untersuchten Patientengut (RCT = Radiochemotherapie, RT = Radiotherapie, IP = Invertiertes Papillom)

4.11 Mikroskopisches Bild

Das invertierte Papillom zeichnet sich durch endophytisches Wachstum in das darunter liegende Gewebe aus. Das daraus resultierende verdrängende Wachstum führt zu dem typischen inversen histopathologischen Bild der in die Tiefe ziehenden Epithelzapfen (Abbildung 10 und 11). Bei 4 (8,5%) Patienten zeigte sich ein Mischbild mit zusätzlichen exophytischen Anteilen.

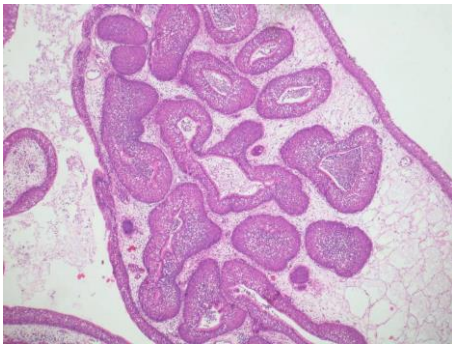


Abbildung 10: Histologisches Übersichtsbild: Anteile eines invertierten Papilloms mit kryptenartig von der Oberfläche sich in die Tiefe einsenkenden mehrreihigen Epithelzapfen, entzündlich durchwandert mit umgebenden Stromaödem (Hämatoxilin & Eosin, Vergrößerung: 10-fach)

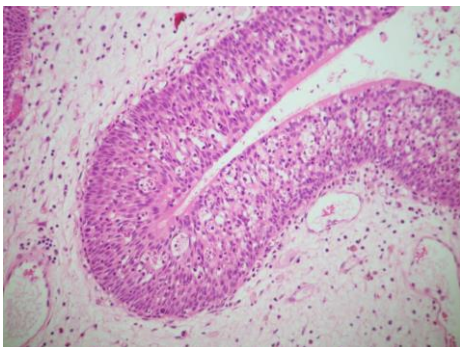


Abbildung 11: Stark vergrößerte Papillomanteile mit entzündlich durchwandertem mehrreihigen Übergangsepithel ohne Atypie (HE-Färbung, Vergrößerung: 200-fach)

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein HPV-Nachweis bei einem Patienten mit maligner Tumortransformation auf dem Boden eines invertierten Papilloms der Kieferhöhle.

4.11.1 Makroskopisches Bild

Makroskopisch imponiert der Spiegelbefund eines invertierten Papilloms als höckerige, derbe lachsfarbene Erscheinung. Es besteht eine morphologische Ähnlichkeit mit Nasenpolypen, worin auch die Gefahr einer Fehldiagnose bei reiner Blickdiagnose liegt (Abbildung 12 und 13).

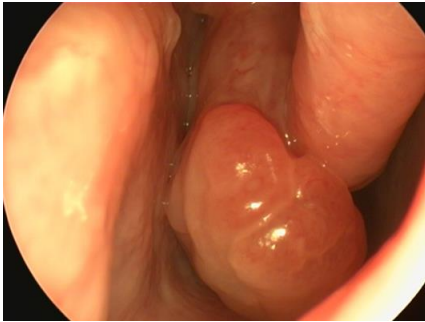


Abbildung 12: Endonasal endoskopischer Befund eines invertierten Papilloms (Krouse T3). Die charakteristisch lachsfarbene Erscheinung ähnelt klinisch einem Nasenpolyp und kann zu einer Fehldiagnose verleiten.

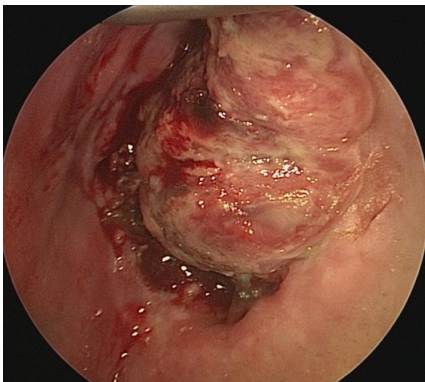


Abbildung 13: Endonasal endoskopisches Bild einer malignen Transformation eines T4N2bM0-Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines invertierten Papilloms der rechten Kieferhöhle. Makroskopisch zeigt sich eine indurierte teils blutende Raumforderung.

4.12 Chirurgischer Zugangsweg

Eine radikale Resektion des invertierten Papilloms wurde bei jedem Patienten angestrebt. Mit Ausnahme eines Patienten erfolgten alle Operationen in Intubationsnarkose (n=46). Bei der Operation in Lokalanästhesie handelte es sich um einen T1- Tumor der Nasenhaupthöhle, welcher in einer Sitzung in sano endonasal reseziert werden konnte. Erwünscht wurde eine Narkoseführung in Hypotension um das intraoperative Blutungsrisiko gering zu halten. Eine lokale Vasokonstriktion erfolgte durch Einlegen adrenalingetränkter Tupfer in die jeweilige Nasenhöhle sowie durch das Einspritzen lokal wirksamen Adstringenzien. Eine endonasal endoskopische Resektion wurde in 42 (89,4%) Fällen angewendet. Eine Kombination aus endoskopischer Resektion und offen chirurgischem Zugang wurde bei 4 Patienten (8,5%) gewählt (Abbildung 14). Hierbei erfolgte der Zugang zur Stirnhöhle jeweils über einen Augenbrauenschnitt von außen. Ein ausschließlich externer Operationszugang wurde bei einem Patienten (2,1%) gewählt. Hierbei handelte es sich um ein invertiertes Papillom der Nasenhöhle (T1), welches von extranasal über eine laterale Rhinotomie reseziert wurde. Eine Duraplastik zur Behebung einer Durafistel bzw. eines Duradefektes wurde bei einem Patienten (2,1%) notwendig. Eine Septumplastik im Rahmen der Nasennebenhöhlenoperation erfolgte in 11 (23,4%) Fällen.

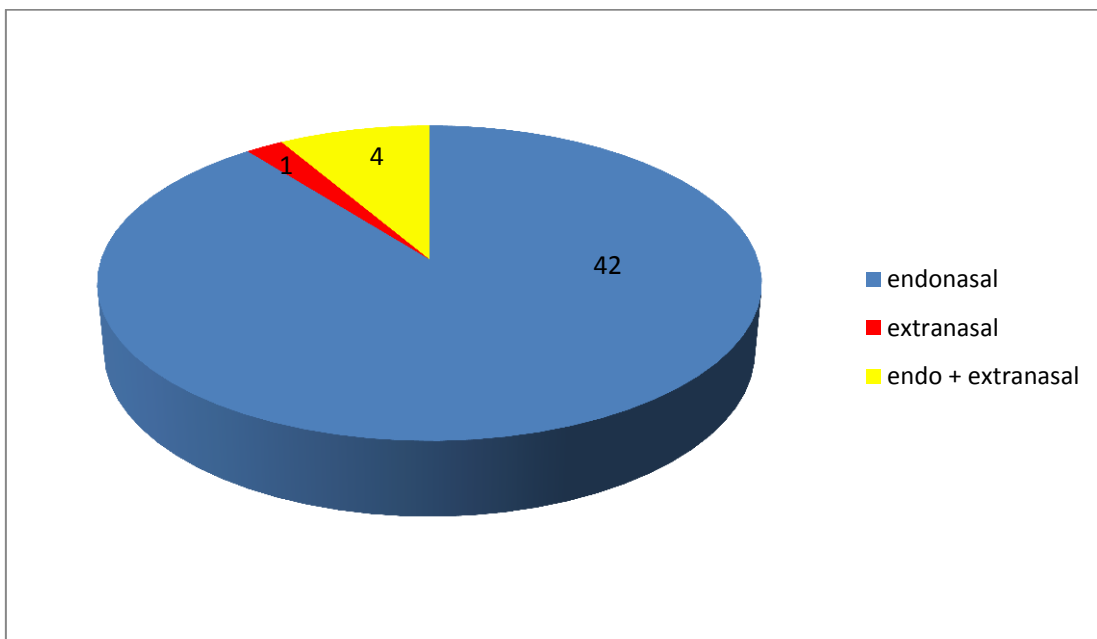


Abbildung 14: Verteilung und Anzahl der jeweiligen Operationsmethoden

In Abbildung 15 wird verdeutlicht das der häufigste Operationszugang via endonasal endoskopischer Methode im Bereich des Siebbein-Kieferhöhlenkomplexes stattfand.

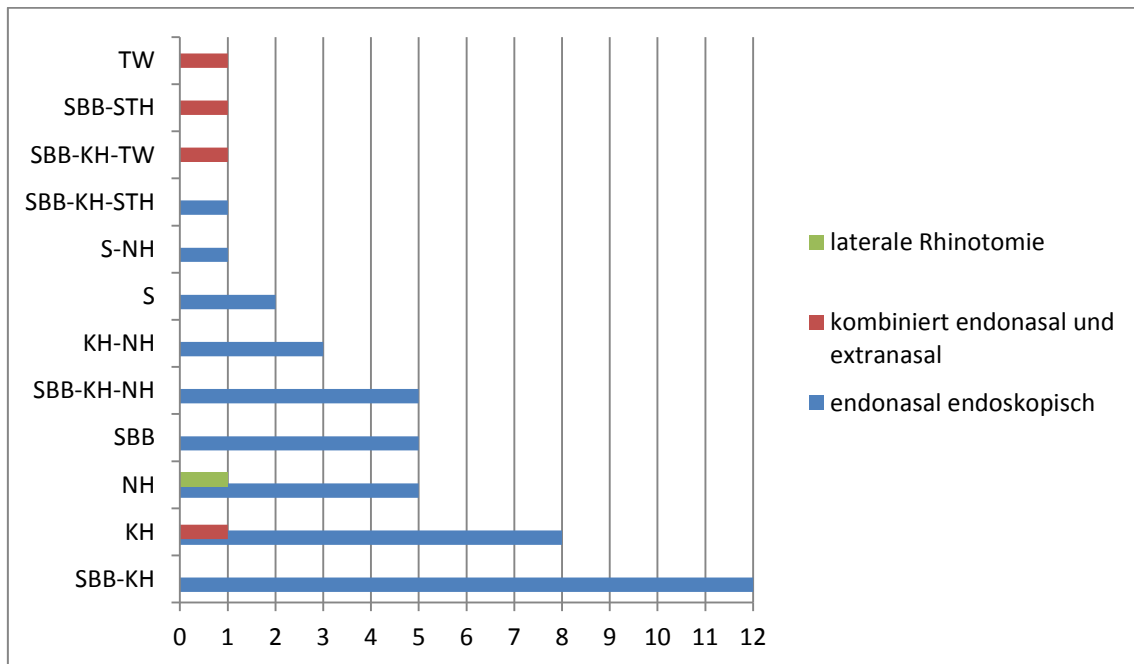


Abbildung 15: Verteilung und Anzahl des chirurgischen Zugangsweges in Bezug auf die operierte Struktur (KH = Kieferhöhle, NH = Nasenhöhle, SBB = Siebbeinzellen, STH = Stirnhöhle, S = Septum, TW = Tränenwege)

Die Resektion im Bereich der Kieferhöhle erfolgte in 8 Fällen (17%) durch eine endoskopische mediale Maxillektomie (Abbildung 16). In 6 dieser Fälle erfolgte eine modifizierte endoskopische mediale Maxillektomie mit Erhaltung der unteren Nasenmuschel und des Tränenkanals. Ein transoraler Zugangsweg zur Resektion eines invertierten Papilloms fand in der untersuchten Patientengruppe nicht statt.

Um Rezidiven vorzubeugen, erfolgte nach der Weichteilresektion ein Abschleifen des subperiostalen Knochens mittels Bohrer. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung erfolgte bei 3 der Patienten (6,4%).

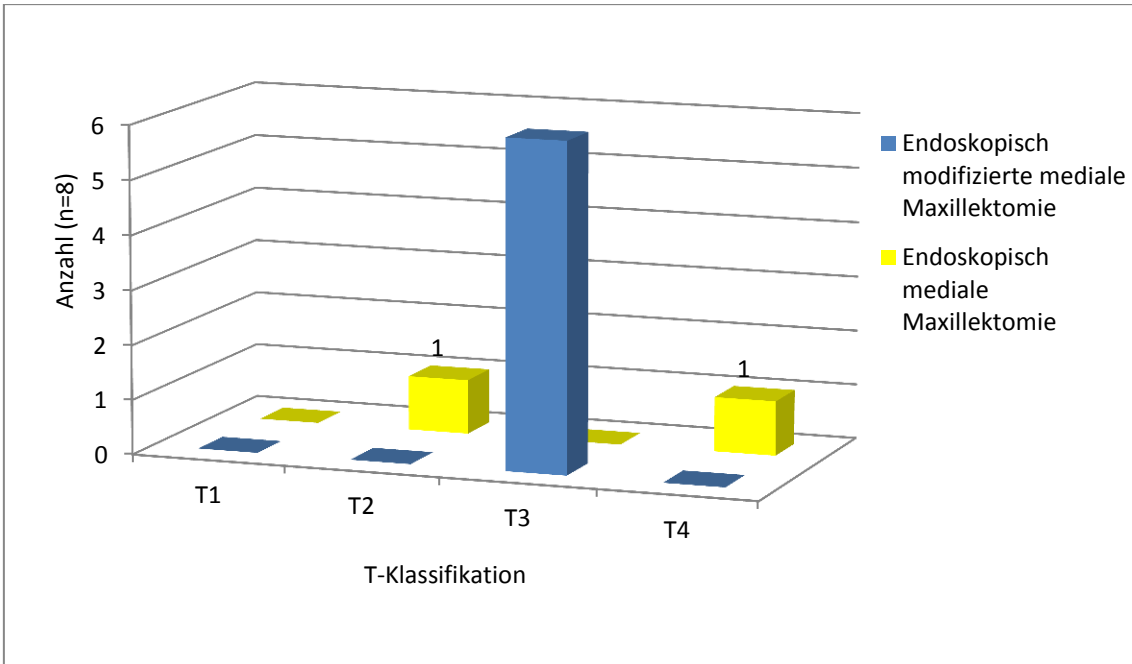


Abbildung 16: T-Klassifikation bei medialer Maxillektomie

Im dem zu untersuchenden Zeitraum zeigte sich eine zunehmende Tendenz zu Gunsten der endoskopischen Operationsmethode. Ein kombinierter Zugang wurde lediglich 2013 bei einer malignen Tumotransformation angewandt (Abbildung 17).

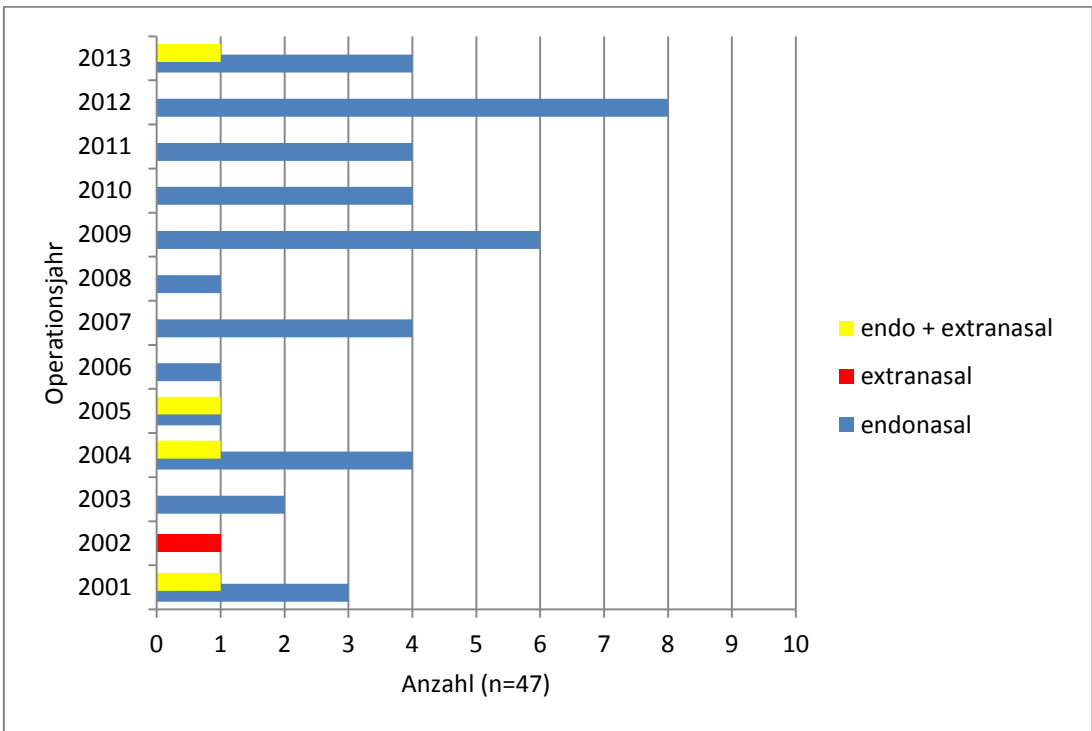


Abbildung 17: Anzahl der Eingriffe und chirurgischer Zugangswege in der Behandlung des invertierten Papilloms im untersuchten Zeitraum

4.12.1 Operationsdauer

Der kürzeste Eingriff dauerte 40 Minuten, der längste Eingriff lag bei 360 Minuten. Die mediane Operationsdauer lag bei 105,2 Minuten (n= 46). Bei einem Eingriff in Lokalanästhesie war die Operationsdauer nicht zu ermitteln. Die Operationsdauer war unabhängig von der Höhe der Tumorklassifikation nach Krouse [42]. In der Abbildung 18 wird dieses graphisch verdeutlicht. In dem untersuchten Zeitraum wurden die Operationen der invertierten Papillome von zehn unterschiedlichen Operateuren unserer Klinik durchgeführt.

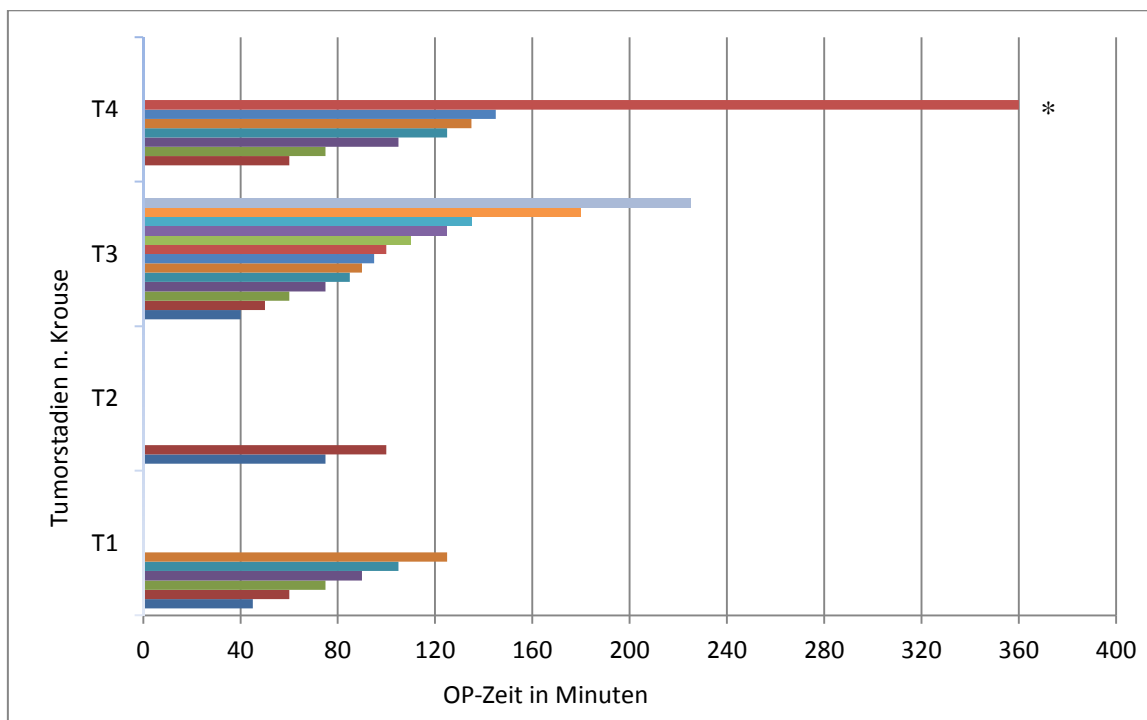


Abbildung 18: Tumorstadium nach Krouse [42] in Korrelation zur Operationsdauer

* zusätzlich Neck dissection beidseits bei maligner Tumortransformation eines Adenokarzinoms

4.12.2 Stationäre Verweildauer

Die Länge des stationären Aufenthaltes in Bezug zur mittleren Verweildauer (VWD) bzw. Grenzverweildauer (GWD) bezogen auf die Fallpauschale (DRG, Diagnosis Related Groups) wurde in der untersuchten Patientengruppe ebenfalls ausgewertet.

1. Innerhalb der mittleren VWD (6 Tage) waren 5 der Patienten (10,6%).
2. Unterhalb der mittleren VWD (2-5 Tage) waren 30 der Patienten (63,8%).
3. Oberhalb der mittleren VWD (7-13 Tage) waren 9 der Patienten (19,1%).
4. Eine Überschreitung der oberen GWD (ab 14. Tag) lag bei einer Patientin (2,1%) vor.
5. Eine Unterschreitung der unteren GWD (0-1 Tag) lag bei 2 Patienten (4,2%) vor.

Die Liegedauer in Bezug auf das Tumorstadium nach Krouse [42] ist in Abbildung 19 dokumentiert.

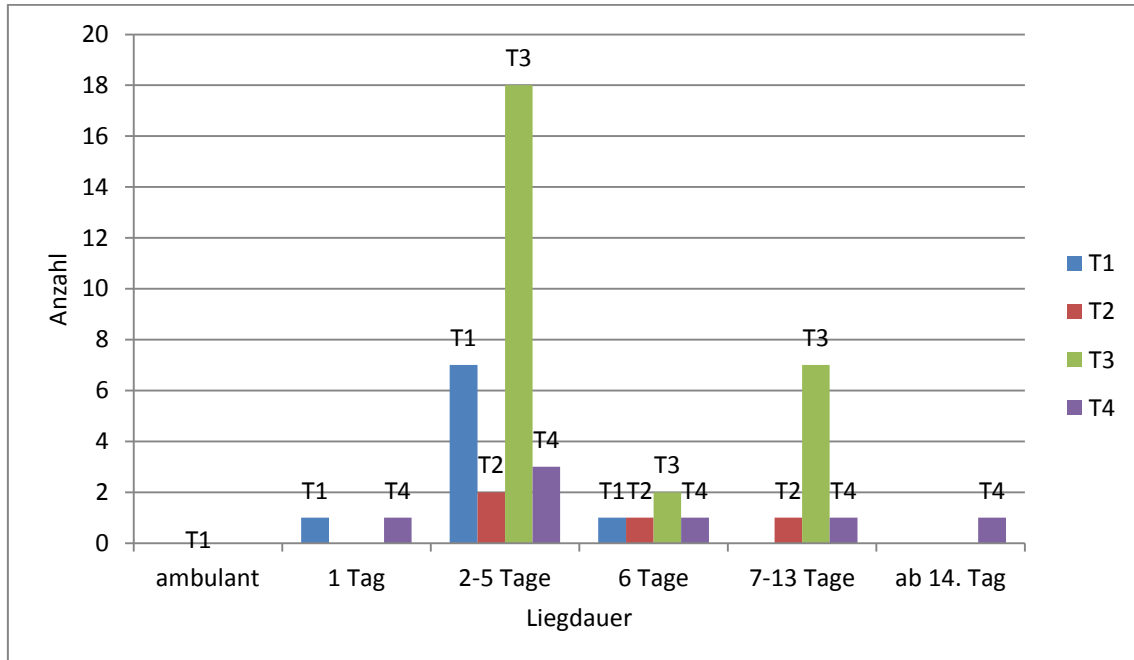


Abbildung 19: Patienten mit invertiertem Papillom nach Tumorstadium und jeweiliger Liegedauer

Der insgesamt kürzeste stationäre Klinikaufenthalt von einem Tag war bei einem Patienten mit invertiertem Papillom der Nasenhaupthöhle (Krouse 1) dokumentiert. Der längste stationäre Krankenhausaufenthalt von 20 Tagen betraf eine Patientin mit invertiertem Papillom der Stirnhöhle (Krouse 4) sowie schlechten Allgemeinzustand bei internistischen Nebendiagnosen. Ein Patient wurde ambulant operiert (Krouse 1).

4.13 Nasentamponaden-Management

Insgesamt erhielten 42 Patienten (89,4%) intraoperativ eine vordere Nasentamponade. 5 Patienten (10,6%), die keine vordere Nasentamponade erhielten, hatten invertierte Papillome im Stadium T1 der Nasenhaupthöhle. Eine beidseitige Tamponierung der Nasenhöhle erfolgte bei 76,6% (n=36) der Patienten. In 6 Fällen (12,8%) wurde nur einseitig tamponiert. Hintere Nasentamponaden, wie beispielsweise Bellocq-Tamponaden, kamen nicht zum Einsatz. In dem untersuchten Kollektiv wurden ausschließlich Formkörperamponaden verwendet.

Die am häufigste in dem untersuchten Zeitraum an unserer Klinik verwendete Nasentamponade war die sogenannte Gummifingerlingtamponade® (GFT, n=36) bestehend aus einem Schaumstoffkern mit Latexhülle. Eine latexfreie Variante mit einer aus Polyurethan verarbeiteten Hülle wurde bei entsprechender Kautschuk-Allergie eingesetzt.

Quellfähige Nasentamponaden (n=7) wurden ab 2012 gehäuft eingesetzt. Die aus Polyvinylacetat bestehenden Nasentamponaden (Netcell®) quellen nach Kontakt mit Flüssigkeit bis zu dem 20-fachen ihres Eigengewichtes auf und zeichnen sich durch eine besonders glatte Oberfläche aus [83]. Eine Kombinationsanwendung sowohl aus Fingerling als auch quellfähiger Nasentamponade erfolgte bei 2 Patienten (4,2%).

Ebenfalls zum Einsatz kamen sogenannte fortlaufende Tamponaden (FT). Es handelte sich hierbei um einen Baumwollgazestreifen. Bei 16 Patienten (34,1%) wurden fortlaufende Tamponaden zusätzlich zur konventionellen Nasentamponade intraoperativ eingelegt. In 14 Fällen wurde die fortlaufende Tamponade streng einseitig in die jeweils operierte Seite eingelegt. In zwei Fällen erfolgte eine

beidseitige Anwendung der fortlaufenden Tamponaden. Eine Übersicht über Anzahl, Seitenlokalisierung und Art der Nasentamponaden ist in Abbildung 20 dargestellt.

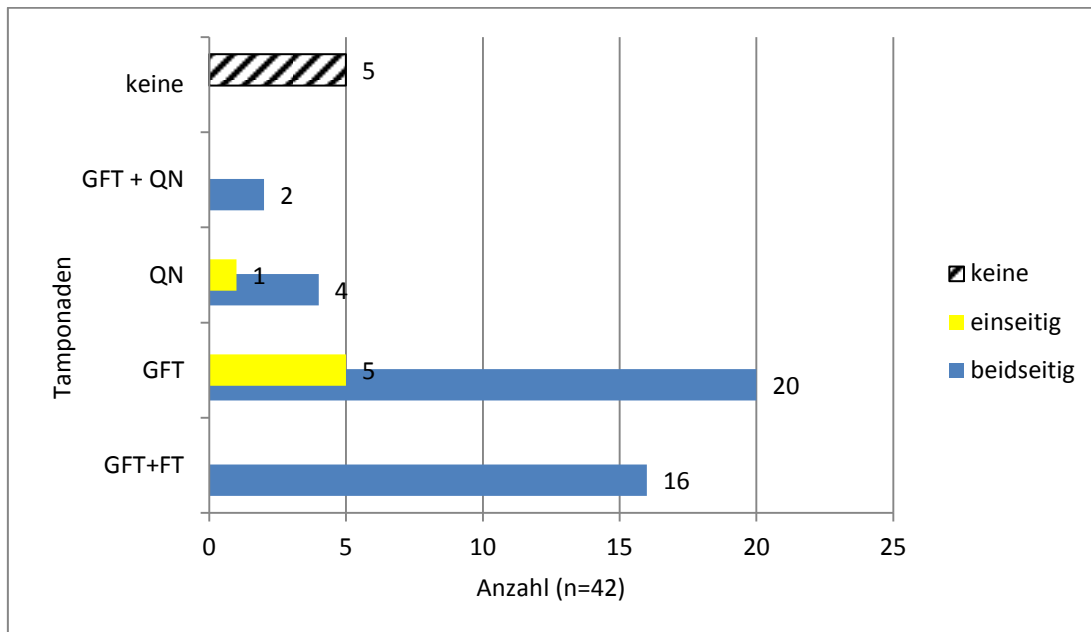


Abbildung 20: Anzahl, Seitenlokalisierung und Art der verwendeten Nasentamponaden (GFT = Gummifingerlingtamponade®, QN = Quellfähige Nasentamponade, FT = Fortlaufende Tamponade)

Die Nasentamponaden wurden in der Regel am ersten postoperativen Tag gezogen. Die Gründe für eine länger anhaltende Tamponierung über 24 Stunden hinaus werden weiter unten ausgeführt. Die fortlaufenden Baumwollgazestreifen wurden in unserer Patientengruppe erst ab dem 2. postoperativen Tag entfernt. Hierbei ist zu beachten, dass bei einigen Patienten eine fortlaufende Tamponade auch länger in situ verblieben war.

Bei 34 Patienten (72,3%) wurde die konventionelle Nasentamponade am 1. postoperativen Tag, bei 5 Patienten (10,6%) am 2. postoperativen Tag gezogen. Bei einem Patienten wurden am 6. postoperativen Tag die Nasentamponaden entfernt. Die fortlaufende Nasentamponade wurde bei 14 Patienten (29,8%) am 2. postoperativen Tag entfernt. In einem Fall wurde am 3. postoperativen Tag sowie bei einem weiteren Patienten am 4. postoperativen Tag die fortlaufende Tamponade gezogen. Eine Übersicht über das postoperative Tamponadenmanagement ist aus der Abbildung 21 zu entnehmen.

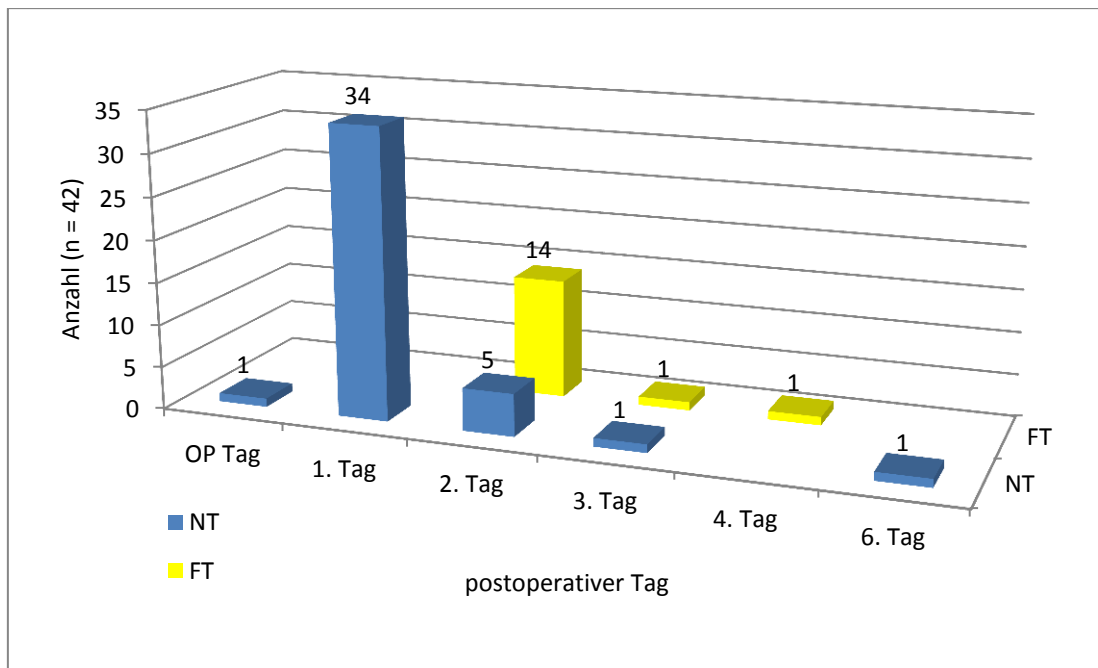


Abbildung 21: Zeitpunkt der Detamponade (Nasentamponaden = NT, fortlaufende Tamponade = FT)

Innerhalb der Gruppe von Patienten, die über den 2. postoperativen Tag hinaus tamponiert blieben, waren zwei Patienten mit maligner Transformation eines invertierten Papilloms sowie eine Patientin mit einer Durafistel und prolongierter Wundheilungsstörung sowie eine Patientin unter ASS-Medikation. Ein Patient musste aufgrund einer Nachblutung während der Tamponadenentfernung am 1. postoperativen Tag wieder retamponiert werden. Hierbei handelte es sich um die einzig relevante Nachblutung in der untersuchten Patientengruppe. Einem Patienten wurden noch am Operationstag die Nasentamponaden gezogen.

Vereinzelt kamen resorbierbare Materialien zusätzlich zur konventionellen Nasentamponade zur intraoperativen Blutstillung und Defektdeckung zum Einsatz. Insgesamt erhielten 9 Patienten (19,1%) intraoperativ ein solches Hämostyptikum. Es wurden Marken von unterschiedlichen Herstellern angewendet (Beispiele: Tabotamp®, Sinu-Knit® und Tachocomb®).

4.14 Peri- und postoperative Komplikationen

Intraoperativ wurde in einem Fall (2,1%) eine Duraplastik durchgeführt. Eine relevante intraoperative Blutung wurde nicht dokumentiert. Postoperativ war bei einem Patienten (2,1%) eine Wundheilungsstörung sowie bei einem Patienten (2,1%) eine relevante Nachblutung als Komplikation registriert worden. Die Nachblutung erfolgte direkt nach Detamponade, so dass eine erneute beidseitige vordere Nasentamponade eingelegt wurde. In keinem Fall musste eine Re-Operation oder Bluttransfusion aufgrund einer intra- oder postoperativen Blutung erfolgen.

4.15 Peri- und postoperative medikamentöse Therapie

Eine perioperative Antibiotikaphylaxe wurde in 43 Fällen (91,5%) durchgeführt. In der Mehrzahl handelte es sich um Cephalosporine, die perioperativ einmalig (Cefuroxim 1,5mg) intravenös gegeben wurden. In der Regel wurde ein orales Antibiotikum (Cefuroxim 500mg, Doxycyclin 100mg) für 7 Tage verordnet.

Die postoperative Lokalthherapie mit Nasenspray gilt als Standard in der Nasennebenhöhlenchirurgie. Ein kortisonhaltiges Nasenspray wurde in 35 Fällen (74,5%) postoperativ verordnet. In Kombination wurde bei 76,6% der Patienten ein abschwellendes (Xylometazolin) Nasenspray verordnet. Die Nasenhaupt- und Nebenhöhlenpflege erfolgte von 2001 bis Ende 2011 postoperativ durch tägliches Absaugen während des stationären Aufenthalts sowie durch Applikation von weicher Nasensalbe.

Ab Anfang 2012 setzte sich an unserer Klinik die atraumatische Nasenpflege in Form von Okklusion der Nasenhöhle mit einem Papierpflaster und der Verwendung von Nasenspülungen durch.

Die am häufigsten oral eingesetzten Medikamente zur Behandlung von postoperativen Schmerzen waren Metamizol und Ibuprofen. Opiate zur Schmerzunterdrückung waren nicht regelhaft notwendig. Lediglich ein Patient erhielt im Verlauf zweimalig Piritramid (Dipidolor®) intravenös zur Schmerzlinderung.

4.16 Patienten mit Rezidiv eines invertierten Papilloms

In dem untersuchten Zeitraum entwickelten 12 Patienten (25,5%) ein Rezidiv nach zuvor vollständiger Tumorresektion in unserer Klinik. Das Rezidivgeschehen war in einem Fall größer als der Primärtumor. Hierbei erstreckte sich das Rezidivpapillom über die ursprünglich betroffene Zone, den Siebbeinzellen, bis in die Stirnhöhle hinaus. Zwei Patienten mit Rezidiv waren zum Zeitpunkt der Diagnose Nikotinkonsumenten. Hierbei zeigte sich bei einem Patienten eine maligne Tumortransformation. Der chirurgische Zugangsweg innerhalb der Rezidivgruppe war bei 10 Patienten rein endonasal und bei 2 Patienten kombiniert endo- und extranasal (Tabelle 5).

	1. Rezidiv	2. Rezidiv	3. Rezidiv
1) endonasal (10/47)	10 (21,3%)	3 (6,4%)	2 (4,3%)
2) endo/extranasal (2/47)	2 (4,3%)	0	

Tabelle 5: Chirurgische Zugangswege in der Rezidivgruppe: 1) nach rein endoskopischer Resektion 2) nach kombiniert endo- und extranasaler Resektion

Der Zeitpunkt von der Primärdiagnose bis zum Rezidiv reichte von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren. Die kürzesten Intervalle waren 4 Monate nach der Primäroperation, die längste Zeitspanne bis zum Wiederauftreten eines invertierten Papilloms und Wiedervorstellung in unsere Klinik betrug 5 Jahre. Die höchste Rezidivrate hatten Patienten mit einem initialen T4-Stadium, gefolgt von Patienten mit einem T3-Stadium (Tabelle 6).

Gesamtrezidivquote	T1	T2	T3	T4
25,5% (12/47)	11,1% (1/9)	0/4	25,9% (7/27)	57,3% (4/7)

Tabelle 6: Rezidiv in Zusammenschau der initialen T-Klassifikation

In der Gruppe der Rezidive waren Männer (n=9) häufiger betroffen als Frauen (n=3) (Abbildung 22).

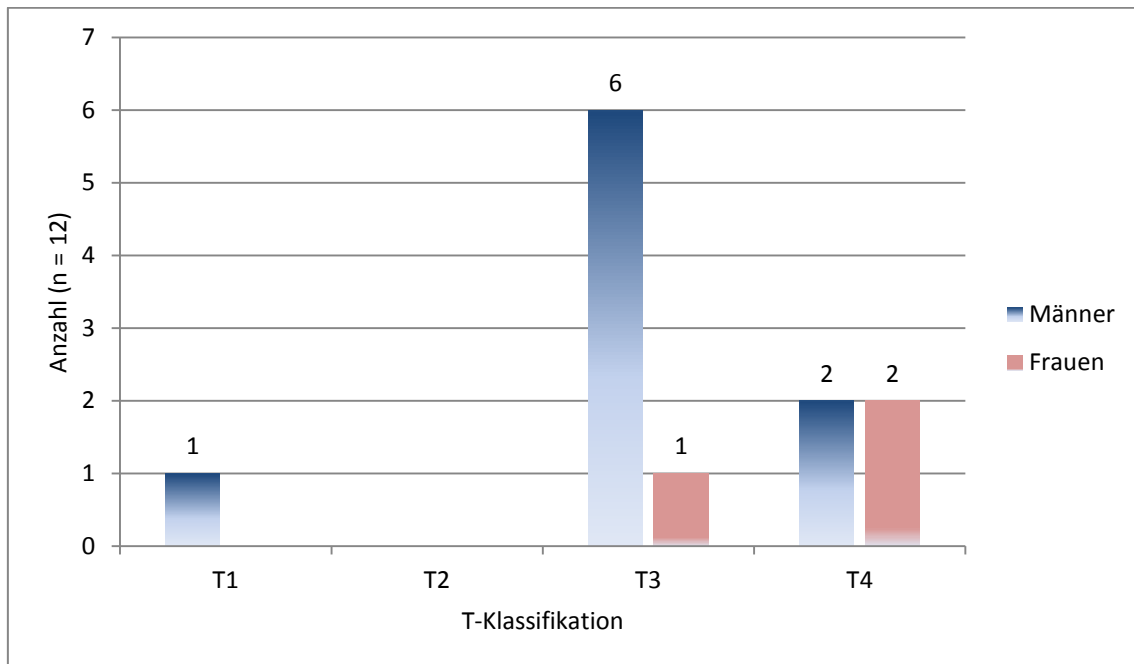


Abbildung 22: Tumorstadium bei Rezidivgeschehen nach Geschlecht getrennt

5. Diskussion

Invertierte Papillome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind primär gutartige lokal destruierend wachsende Tumoren, welche eine niedrige Prävalenz aufweisen [44]. Sie sind gekennzeichnet durch eine Rezidivneigung, wobei die Rezidivrate in der Literatur mit einer breiten Spannweite von 0-78% angegeben wird [56]. Hinzu kommt das Entartungsrisiko des invertierten Papilloms, welches mit 1-53% angegeben wird [8, 32, 45]. Das Behandlungskonzept ist einheitlich und umfasst die radikal chirurgische Entfernung des Tumors [15, 43].

5.1 Nomenklatur und verschiedene Klassifikationen

In der Auflistung von Schlüsselwörtern für das invertierte Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zeigt sich eine heterogene Terminologie. Kristensen et al. konnten über 30 Synonyme für das invertierte Papillom erwähnen [41]. Eine sehr frühe Bezeichnung erfolgte durch den Anatom Konrad Viktor Schneider (1614-1680). Er untersuchte u.a. die Schleimhaut der Nase und widerlegte zu jener Zeit den Irrglauben, dass der Nasenschleim durch Hirnwasser gebildet werde. Daher wurden in Folge die Schleimhautareale vor allem in der angelsächsischen Literatur „Schneider Membran“ (engl. schneiderian papilloma) bezeichnet. In früheren Studien zeigte sich die bevorzugten Ursprungslokalisierung des invertierten Papilloms im Bereich der lateralen Nasenschleimhaut ergo der Schneider Membran und dies führte zur populären Bezeichnung der Entität benannt nach jener anatomischen Region.

Die heute eher in den Hintergrund tretende Bezeichnung Transitionalzell-Papillom bezog sich auf die histologische Eigenschaft des Übergangsepithels der Harnblase, den sogenannten Transitionalzellen. Diese zeigten nach Auffassung von Osborn et al. [64] in lichtmikroskopischen Untersuchungen des Harnblasenkarzinoms eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem invertierten Papillom [64].

Ringertz [68] schilderte als einer der ersten das inverse Wachstumsmuster und führte die Bezeichnung „invertiertes Papillom“ ein, welche dem Charakter der Entität am

ehesten entspricht und in der aktuellen Literatur als definitive Bezeichnung der Erkrankung geführt wird [68].

Erste Versuche einer Klassifikation des invertierten Papilloms erfolgten durch Skolnick et al. [76], die in Anlehnung an das TNM-System (tumor-node-metastasis, UICC) versuchten, eine Stadieneinteilung zu etablieren. Allerdings zeigte sich mit stetigem Kenntniszuwachs über die Nosologie, dass ein Staging System u.a. beruhend auf der Basis von Lymphknoten- und Fernmetastasen nicht geeignet zur Klassifikation des invertierten Papilloms sei [74].

Krouse [42] etablierte im Jahr 2000 ein Staging System das invertierte Papillome in vier Tumorstadien untergliedert [42] und sich primär auf die anatomische Tumorlokalisierung mit und ohne Malignitätskriterien bezieht. Eine weitere Gliederung in lokoregionäre und distante Metastasierung bei maligner Tumortransformation des invertierten Papilloms erfolgt nicht.

In Studien, in der das Staging-System nach Krouse angewandt wurde, zeigte sich häufig eine Korrelation von Rezidivrate und T-Stadium [3, 23, 55, 73, 76, 81]. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich die höchste Rezidivrate ebenfalls bei T4-Tumoren, gefolgt von T3-Tumoren.

Alternative Staging-Systeme konnten sich bisher nicht weltweit durchsetzen, so dass sich in der aktuellen Literatur die Autoren mehrheitlich an die von Krouse publizierte Klassifikation aus dem Jahre 2000 halten. Han et al. [27] gliederten die invertierten Papillome nach dem jeweiligen chirurgischen Zugangsweg in vier Gruppen, beginnend mit der endonasal endoskopischen Operation (Gruppe I) bis hin zum extranasalen Zugang (Gruppe IV). Kamel et al. [34] und Cannady et al. [9] zeigten in ihren Studien Kritikpunkte an der Einteilung der Papillome nach Krouse auf. Einen wesentlichen Kritikpunkt sehen Cannady et al. [9] in der ihrer Meinung nach insuffizienten prognostischen Wertigkeit der Klassifikation von Krouse [9, 27]. Es fehlt ihrer Ansicht nach an einer Abstufung zwischen Malignität und Ausbleiben derselben im Stadium T4. Demzufolge erfolge laut der Klassifikation von Krouse [42] eine unzureichende Differenzierung hinsichtlich der Prognose im T4 Stadium, obwohl klinische Studien Unterschiede in der Rezidivrate in Abhängigkeit von einer

malignen Tumortransformation nachweisen konnten [9]. Außerdem werde in der Klassifikation nach Krouse [42] die Mortalität bei maligner Tumortransformation außer Acht gelassen. Aktuell werden alle invertierten Papillome an der Marburger HNO-Klinik konsequent nach Krouse klassifiziert und dokumentiert.

5.2 Histopathologischer Hintergrund

Die Erstbeschreibung einer papillomatösen Veränderung erfolgte 1854 durch Ward anhand von zwei Autopsien [82]. Der Chirurg Theodor Billroth berichtete ein Jahr später in seiner Schrift „Über den Bau von Schleimpolypen“ über das seinerzeit beschriebene villöse Wachstumsmuster [5]. Kramer et al. [40] zeigten 1935 Unterschiede zwischen invertierten Papillomen und entzündeten Polypen auf [40]. Ringertz [68] beschrieb 1938 als einer der ersten in lichtmikroskopischen Präparat-Studien das inverse Wachstumsmuster des invertierten Papilloms [68].

Das histopathologische Bild der invertierten Papillome des sinonasalen Traktes umfasst im Wesentlichen drei morphologische Varianten [32]. Erstens das exophytische, fungiforme Papillom. Zweitens das onkozytäre Zylinderzellpapillom sowie drittens das invertierte, submukös wachsende Papillom [53]. Eine Mischform aus onkozytären und invertierten Papillomanteilen konnte in der vorliegenden Studie bei 2 Patienten (4,3%) nachgewiesen werden, wodurch sich jedoch das therapeutische Konzept nicht änderte [72].

Ein wesentliches histopathologisches Merkmal des invertierten Papilloms ist die Immigration von Plattenepithel in die darunter liegende Schicht unter Erhalt der Basalmembran [72]. Unter dem Lichtmikroskop zeigt sich diese Immigration in Form von Epithelzapfen mit einer unterschiedliche Proliferationstendenz [69].

Verschiedene histopathologische Studien haben die prognostische Aussagekraft der Gewebeveränderung bei invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen untersucht. Eggers et al. [18] führten das inverse Wachstumsmuster des invertierten Papilloms auf eine unterschiedliche Proliferationstendenz innerhalb eines Tumorabschnittes zurück [18]. Dadurch ergibt

sich eine Verschiebung des Stroma-Epithel-Verhältnisses, das sie als stroma-epithelium-ratio bezeichnet haben.

Luhn et al. [49] erarbeiteten eine histologische Klassifikation in der sie zwischen solitär-nodulär, multilokalisiert-nodulär und myxoid-invertiert unterschieden [49]. Eine histologische Unterteilung in diese Subgruppen ist in den untersuchten Fällen an unserer Klinik nicht erfolgt.

Die histologische Auswertung an unserer Klinik bezog sich primär auf die Beschreibung bzw. das Vorkommen eines invertierten Wachstumsmusters mit dem entsprechenden typischen Epithelzapfen sowie dem Ausschluss eines invasiven Karzinoms in Sinne einer malignen Tumortransformation. Es zeigte sich bei 2 Patienten ein Mischbild mit onkozytären Anteilen sowie bei 3 Patienten eine maligne Entartung.

5.3 Epidemiologische Daten

Invertierte Papillome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind für den HNO-Arzt nicht alltäglich. Das zeigt sich an einem Anteil invertierter Papillome von 0,5% - 4% aller Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sowie einer jährlichen Inzidenz von 0,74 pro 100 000 Einwohner [7, 45]. Die vorliegende retrospektive Studie basiert auf der Auswertung von 47 Krankenakten aus dem Zeitraum von 01.01.2001 bis 01.01.2014 der HNO-Universitätsklinik Marburg.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsstruktur zeigten sich Parallelen mit der aktuellen Literatur. In der umfangreichen Analyse von Lawson und Patel [45] mit insgesamt 200 Patienten mit invertiertem Papillom der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen zeigte sich ein Durchschnittsalter von 57 Jahren. Die Alterspanne war von 15-96 Lebensjahren und das Geschlechterverhältnis 3,4:1 (m:w) [45]. In unserer Kohorte bestand das Durchschnittsalter bei 56 Jahren, die Alterspanne bei 15 bis 91 Lebensjahren und das männliche Geschlecht war viermal häufiger betroffen. Eine Ursache für das häufigere Vorkommen beim männlichen Geschlecht konnte bisher nicht gefunden werden.

5.3.1 Risikofaktoren

Ein regelmäßiger Nikotinkonsum bei Erstdiagnose wurde in der vorliegenden Arbeit bei 19,1% der untersuchten Patienten festgestellt. Einige Studien zeigen eine Verbindung zwischen der Rezidivrate von invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen bei Rauchern und Nichtrauchern auf. Moon et al. [57] konnten zeigen, dass es Unterschiede bezüglich der Rezidivrate zwischen Rauchern und Nichtrauchern gibt. Es zeigte sich bei 28,2% der Raucher ein Rezidiv des invertierten Papilloms verglichen mit 10,7% der Nichtraucher-Gruppe [57].

In der vorliegenden Arbeit zeigten 22,2% der Nikotinkonsumenten ein Rezidiv des invertierten Papilloms. Hiervon stellte sich bei einem Patient eine maligne Tumortransformation heraus. In der Gruppe der Nichtraucher zeigten 26,3% ein Rezidiv.

Die Studie von Moon et al. [57] kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Rolle von Alkohol- und Nikotinkonsum als signifikante Faktoren in der Genese des invertierten Papilloms bisher nicht nachhaltig bewiesen werden konnte.

In diesem Zusammenhang steht die Frage über die Verbindung zwischen chronischen Nikotinkonsum und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms auf dem Boden eines invertierten Papilloms der Nase und Nasennebenhöhlen im Raum. Hong et al. [30] konnten eine Assoziation zwischen Nikotinkonsum und der Entwicklung einer malignen Transformation auf den Boden eines invertierten Papilloms zeigen [30]. In deren Studie wiesen von insgesamt 17 Patienten mit maligne entarteten invertierten Papillomen 14 Patienten einen Nikotinkonsum auf. Nachtigal et al. [58] zeigten ebenfalls eine Verbindung zwischen positiver Raucheranamnese und dem erhöhten Vorkommen einer malignen Tumortransformation. In der vorliegenden Studie zeigten 3 Patienten eine maligne Tumortransformation auf dem Boden eines invertierten Papilloms auf. Hiervon war ein Patient Raucher.

Der Zusammenhang von anderen onkogenen Noxen und der Tumorentstehung bzw. malignen Tumortransformation wurde ebenfalls untersucht. Im Rahmen der Studie

von d'Errico et al. [13] wurde bei Schweißarbeitern ein signifikant erhöhter Anteil an Patienten mit invertiertem Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden. Eine ähnliche konzipierte Studie von Deitmer et al. [14] über den Einfluss von Umweltfaktoren zur Genese des invertierten Papilloms konnte jedoch keinen Zusammenhang eruieren.

Ein Zusammenhang zwischen onkogenen Noxen und Entstehung eines invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen konnte aufgrund mangelnder berufsanamnestischer Daten (Holzstaub- oder Chemikalienexposition) in unserer Patientengruppe nicht ermittelt werden.

5.3.2 Nachweis humaner Papillomaviren

Seit den frühen achtziger Jahren wird eine Korrelation zwischen dem Vorkommen des Humanen Papillom Virus (HPV) und der Entstehung des invertierten Papilloms diskutiert. Ogura et al. [60] konnten mittels immunhistochemischer Untersuchungen HPV-Strukturproteine in invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen nachweisen. Untersucht wurde das Vorkommen von HPV-DNA Typen 16, 18, 57, 6, 11 in invertierten Papillomen als auch in exophytischen Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. Unter den 12 untersuchten Patienten in der Studie von Ogura et al. [60] waren jeweils zwei Patienten mit Nachweis von HPV 16 und ein Patient mit HPV 57 in invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen.

Lawson et al. [46] führten eine umfassende Literaturrecherche zur Rolle von HPV in der Pathogenese des invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch. In der Metaanalyse zeigte sich, dass HPV-DNA häufiger in exophytischen (63/104) als in invertierten (61/375) Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen nachgewiesen wurde [46]. Die häufigsten Subtypen, die nachgewiesen werden konnten, waren HPV Typ 6 und 11 [47]. Eine weitere bedeutende Erkenntnis der Studie war der häufigere Nachweis von HPV-DNA in bösartig entarteten und rezidivierenden invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen [46].

In unserem Patientengut zeigte sich eine HPV-Infektion bei einem Patienten mit maligner Tumortransformation eines Plattenepithelkarzinoms auf dem Boden eines invertierten Papilloms der Kieferhöhle.

In der aktuellen Literatur ist die Bedeutung der HPV- Subtypen in invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen thematisiert worden. Hier besteht weiterhin Forschungsbedarf, insbesondere da Humane Papillomaviren bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches bereits einen wichtigen prognostischen Stellenwert haben [21, 65, 67].

5.4 Klinische Symptomatik

In den für diese Arbeit recherchierten retrospektiven Studien über das invertierte Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zeigte sich ein identisches führendes Leitsymptom der Erkrankung. Außerordentlich prägnant zeigte sich das klinische Bild der einseitigen Nasenatmungsbehinderung. Kein anderes Symptom hebt sich so deutlich von anderen Beschwerden der Erkrankung ab. Beck et al. [2] beschreibt bereits 1984 in seiner Studie die Behinderung der Nasenatmung steche hervor gegenüber unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen und seltener Nasenbluten.

Die unilaterale Nasenatmungsbehinderung als monosymptomatische Hauptbeschwerde dominierte auch in der vorliegenden Studie die Symptomanamnese in der untersuchten Patientengruppe. Ein Vergleich mit der aktuellen Literatur zeigt bei der Symptomatik der Erkrankung eine Übereinstimmung [43, 45]. Erheblich seltener hatten Patienten andere Symptome wie Kopfschmerzen, nasale Sekretion und Riechstörungen. Innerhalb der Krankenunterlagen war die Anamnese nach der Art und Lokalisation der Kopfschmerzen nur ungenau beantwortet, beziehungsweise die Symptomspezifität zwischen generalisierten Gesichtsschmerz, einseitigem Gesichtsschmerz, Druck zwischen den Augen oder isolierten Druck auf den Stirnhöhlen, anamnestisch nicht exakt erfragt worden. Diese Beschwerden wurden daher in der retrospektiven Ausarbeitung als unspezifischer Kopfschmerz in unserem Patientenkollektiv zusammengefasst. In Studien werden

weitere sporadisch auftretende Symptome wie beispielsweise Epistaxis und Juckreiz der inneren Nase beim invertierten Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ebenfalls beschrieben jedoch als nicht wegweisende Symptomatologie bewertet [32]. Vor allem sind diese vereinzelt auftretenden Symptome im Vergleich zu der sehr häufig vorkommenden einseitigen Nasenatmungsbehinderung als marginal zu werten [2, 45, 51].

5.5 Präoperative Diagnostik

5.5.1 Bildgebung

Für die Bestimmung der Tumorausdehnung hat sich die Computertomographie (CT) in koronarer und axialer Schichtung etabliert und ist für die Ausdehnungsbestimmung beim invertierten Papillom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen von diagnostischer Bedeutung [42, 61, 62]. Die Detektionsrate der Ursprungslokalisation eines invertierten Papilloms liegt bei präoperativer Durchführung einer Dünnschicht-Computertomographie bei ca. 90% [4]. Dabei zeigt sich im CT-Gesichtsschädel das Bild einer ipsilateralen Raumforderung häufig im Bereich der lateralen Nasenwand mit begleitender knöcherner Verdickung im Sinne einer Osteitis.

Nach derzeitigen Standard ist die bildmorphologische Unterscheidung zwischen einer durch eine Osteitis bedingten Veränderung und einer knöchernen Infiltration durch eine maligne Tumortransformation eines invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen nicht eindeutig möglich [4]. Die routinemäßige präoperative Durchführung einer Kernspintomographie wird kontrovers diskutiert [4, 35]. Außer Frage steht, dass bei klinischen Verdacht auf eine maligne Tumortransformation eine zusätzliche Kernspintomographie durchgeführt werden sollte [55]. Nach Meinung von Ojiri et al. [33] sollte unabhängig vom Aspekt der Tumortransformation die Kernspintomographie bevorzugt und häufiger zur Bestimmung der Ursprungslokalisation und hinsichtlich der chirurgischen Strategie eingesetzt werden. Ojiri et al. [33] erarbeiteten in einer retrospektiv durchgeführte Studie anhand spezifischer bildgebender Muster in der MRT-Diagnostik eine

Unterscheidung zwischen inflammatorischen Zeichen und dem morphologisch typischen Bild für die Ursprungslokalisation eines invertierten Papilloms der Kieferhöhle. Ein gewundenes „cerebriformes“ Muster ist ein Begriff, welches zur Beschreibung eines invertierten Papilloms in der MRT-Bildgebung der Nasennebenhöhlen verwendet wird. Dieses Muster konnte von Ojiri et al. wiederholt in der T2 Schichtung ohne Kontrastmittel sowie in der T1 gewichteten Schichtung mit Kontrastmittel im Zentrum des Tumors nachgewiesen werden [33]. Durch die genaue Analyse der MRT-Bilder sei nach Meinung der Autoren eine Optimierung der präoperativen Diagnostik geleistet und die Wahl der Operationsmethode besser bestimmbar.

Eine konventionelle Röntgen-Darstellung ist zur Beurteilung eines invertierten Papilloms insuffizient und gilt im Allgemeinen in der modernen Nasennebenhöhlendiagnostik als überholte Methode [50]. In unserer Klinik steht als ein ergänzendes bildgebendes Verfahren die Digitale Volumentomographie (DVT) zur Verfügung, die in der Diagnostik von Kopf-Hals-Erkrankungen an deutschen HNO-Kliniken immer mehr Verbreitung und Zuspruch findet [6, 24, 38]. In der untersuchten Patientengruppe kam die DVT-Bildgebung bei 10,6% der Patienten zum Einsatz.

Anhand der durchgeführten Bildgebung konnte die Tumorausdehnung in der zu untersuchenden Patientengruppe ausreichend bestimmt werden. Die präoperativen CT-Bilder von drei Patienten mit maligner Tumortransformation auf dem Boden eines invertierten Papilloms (Krouse 4) zeigten typisch ortständige Knochenarrosionen. In den jeweiligen radiologischen Befunden konnte man diese bildmorphologisch nicht eindeutig als maligne Transformation interpretieren. Erst das histologische Ergebnis sicherte die Diagnose einer malignen Transformation auf dem Boden eines invertierten Papilloms. Vor diesen Hintergrund empfehlen einige Autoren für die präoperative Bestimmung der Tumorausdehnung und zur besseren Unterscheidung von einem bösartigen Prozess auf dem Boden eines invertierten Papilloms zusätzlich zur CT-Bildgebung eine MRT-Bildgebung durchzuführen [20, 35, 50, 54, 66].

Auch in unserem Patientengut sind bei 29,8% der Patienten (n=14) beide diagnostischen Methoden simultan präoperativ durchgeführt worden. Hierbei wurde in einem Fall präoperativ der Verdacht einer Malignität anhand der Bildgebung geäußert, welcher sich später histologisch bestätigte.

5.5.2 Rhinomanometrie

Das führende Leitsymptom des invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ist die unilaterale Nasenatmungsbehinderung. In der untersuchten Patientengruppe zeigten 93,6% der Patienten bei Vorstellung eine Nasenatmungsbehinderung.

Eine Rhinomanometrie wurde bei 29 Patienten präoperativ durchgeführt. Eine schwere unilaterale Nasenatmungsbehinderung konnte bei 48,3% der untersuchten Patienten ermittelt werden. Gemäß der klinischen Symptomatik des invertierten Papilloms würde man durchaus bei mehr als 48% der Patienten eine schwere Obstruktion in der Messung erwarten. Tatsächlich zeigten 13,8% Patienten keine Obstruktion in der Messung. Darunter waren drei Patienten mit einem T3-Tumor und ein Patient mit einem T1-Tumor nach Krouse. Desweiteren zeigten drei Patienten eine leichte Obstruktion in der Messung, welche klinisch jeweils einen T2-, T3-, und T4-Tumor aufwiesen. Von sieben Patienten mit bestätigtem invertierten Papillom der Nasenhaupthöhle (T1 Tumor) wurde bei 3 Patienten eine schwere Obstruktion und bei 4 Patienten keine Obstruktion gemessen.

Die Analyse der Daten zeigt, dass keine sichere Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik der unilateralen Nasenatmungsbehinderung und der apparativen Diagnostik mittels Rhinomanometrie besteht. Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass sich eine subjektive Nasenatmungsbehinderung nicht immer objektivieren lässt. Eine weitere Erklärung für die Diskrepanz zwischen Messung und Symptomatik können auch Anwendungsfehler sein. Es reichen minimale Leckagen im Messkreislauf um falschen Werte zu generieren. Beispielsweise könnte eine ungenau angebrachte Drucksonde oder ein zaghafter Anpressdruck der Atemmaske zu falschen Ergebnissen führen [12]. Ein weiterer Aspekt besteht darin,

dass in durchaus etablierten Studien zur anterioren Rhinomanometrie vorrangig der präoperative Nasenzyklus bzw. Septumstatus im Focus stand. Eine Studie zur manometrischen Untersuchung vor endoskopischer Resektion eines gutartigen Tumors oder eines invertierten Papilloms der Nasennebenhöhlen ist derzeit nicht vorhanden.

5.5.3 Riechtest

Zur Messung des Riechvermögens erfolgt an unserer Klinik das sogenannte Sniffin-Stick-Verfahren [39]. Es handelt sich hierbei um einen subjektiven psychophysischen Test. Bei diesem sogenannten Screening-Identifikationstest werden dem Patienten 12 verschiedene Riechstifte unter die Nase gehalten [31]. Hierbei muss der Patient aus vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten einen Duft auswählen. Der Sniffin-Stick-Test hat sich im deutschsprachigen Raum für den klinischen Alltag mittlerweile bewährt [31].

Von den getesteten Patienten zeigten insgesamt 25% ein beeinträchtigtes Riechvermögen. Bei fünf Patienten wurde eine Hyposmie diagnostiziert. In zwei Fällen bestand eine Anosmie. Nach Durchsicht der Krankenakten gaben jedoch nur 3 Patienten in der Anamnese eine Riechstörung bzw. Hyposmie an. Möglicherweise ist den Patienten das eingeschränkte Riechvermögen selbst nicht aufgefallen.

Die ausgewerteten Anamnesebögen weisen auf die eher untergeordnete Rolle einer Riechstörung im Rahmen der Symptomatik des invertierten Papilloms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen hin. Eine explizite Studie zur Symptomatik der Riechstörung bei Patienten mit invertiertem Papillom der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen ist nach Literaturrecherche derzeit nicht vorhanden.

5.6 Lokalisation der invertierten Papillome

Die Hauptmanifestation der invertierten Papillome in der untersuchten Patientengruppe war unilateral im Bereich der Kieferhöhlen (65,9%), wobei in den meisten Fällen die Siebbeinzellen ebenfalls betroffen waren. Pathognomonisch ist die unilaterale Manifestation der Tumoren sowie die primäre Lokalisation im Bereich des Kieferhöhlen-Siebbeinkomplexes [48]. Eine Seitenpräferenz ist in der aktuellen Literatur nicht bekannt. In unserer Patientengruppe hatten 68% der Patienten einen Befall der linksseitigen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen und 32% der Patienten einen rechtseitigen Tumorbefall. In der HNO-ärztlichen Routine-Untersuchung u.a. mittels Rhinoskopie ist der Siebbein-Kieferhöhlen-Komplex aufgrund der komplexen Anatomie eingeschränkt einsehbar. Daher kommt der radiologischen Kontrolle und Detektion von Veränderungen im Siebbein-Kieferhöhlenkomplex eine enorme Bedeutung zu [28].

5.7 Maligne Tumortransformation der invertierten Papillome

Unter den 47 Patienten wurde in drei Fällen (6,4%) eine maligne Tumortransformation festgestellt. Hierbei handelte es sich um zwei Frauen und einen Mann. Die Tumorentität bestand jeweils aus einem Adenokarzinom, einem Plattenepithelkarzinom sowie einem Carcinoma in situ. Der Patient mit dem Plattenepithelkarzinom aus dieser Gruppe war zum Zeitpunkt der Erkrankung als einziger Nikotinkonsument. Die Therapie beim Adeno- und Plattenepithelkarzinom bestand in einer radikalen Tumoresektion mit intraoperativer Schnellschnittuntersuchung. Anschließend erfolgte eine adjuvante Radiotherapie bei den Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinom. Leider verstarb der Patient mit dem Plattenepithelkarzinom noch während der Behandlung am Tumorprogress. Bei der Patientin mit Carcinoma in situ erfolgte eine engmaschige Nachsorge.

Es steht außer Frage, dass bei einer malignen Transformation ein radikales Vorgehen erfolgen sollte [88]. Hierzu zählen auch externe chirurgische Zugangswege [80]. Eine engmaschige Nachsorge mit regelhaften endoskopischen Untersuchungen und ggf. zusätzlicher Kontroll-Bildgebung ist bei Patienten mit maligner Tumortransformation empfohlen [20, 79].

5.8 Operationsmethoden

In den Anfängen wurde die Behandlung des invertierten Papilloms über einen offenen chirurgischen Zugang, wie zum Beispiel mittels lateraler Rhinotomie, operiert [32, 69, 76, 77]. Die Prämisse war damals wie heute die konsequente radikale Resektion des Tumors. Seit den frühen neunziger Jahren und mit dem Einzug immer raffinierterer Objektive und Optiken, wurde die endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie zur Behandlung eines invertierten Papilloms zunehmend populärer. Zu einem Paradigmenwechsel im chirurgischen Umgang mit dem invertierten Papillom kam es schließlich innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte [10, 11, 29, 37, 87]. Hinsichtlich der Therapiestrategie zur Behandlung des invertierten Papilloms zeigt sich in der Literatur weitgehend ein Konsens. Bevorzugtes chirurgisches Vorgehen besteht in der endonasal endoskopischen Resektion.

Inzwischen werden bei der Diagnose eines invertierten Papilloms vorrangig endoskopische Operationen durchgeführt [8, 10, 11, 43, 45, 78]. Zur Behandlung des invertierten Papilloms war die endonasal endoskopische Chirurgie in ihren Anfängen jedoch nicht unumstritten. Vor allem aufgrund des Potentials maligner Entartung waren sich die Experten über den chirurgischen Zugangsweg nicht immer einig. Eine fortschreitende Entwicklung der endoskopischen Technik sowie die exakte Bestimmung der Tumorausdehnung durch moderne hochauflösende Bildgebungsverfahren erlauben gegenwärtig auch eine radikale Tumoresektion auf dem endonasalem Weg [66].

Aus heutiger Sicht wird ein primär offen chirurgischer Zugang nur bei undurchführbarer endonasaler Resektion oder ausgeprägter Invasion der Tumormasse in Erwägung gezogen. Dies ist häufiger bei einer malignen Tumortransformation der Fall.

In der zu untersuchenden Patientengruppe wurden 42 Patienten mittels endonasaler Resektion behandelt. Ein Patient wurde ausschließlich offen chirurgisch operiert, der Zugang erfolgte über eine laterale Rhinotomie. In vier Fällen erfolgte eine kombinierte endo- und extranasale Resektion. Diese Zahlen reflektieren deutlich die Innovation in der endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie und die zunehmenden Tendenz auch Tumore in fortgeschrittenem T-Stadium über einen endonasalen Zugang zu reseziieren.

Das invertierte Papillom ist der häufigste gutartige Tumor der Kieferhöhle. Die Kieferhöhle war mit 65,9% in der untersuchten Kohorte die am stärkste betroffene Nebenhöhle. Die Bandbreite der angewandten Kieferhöhlenoperationen reichte von der Kieferhöhlenfensterung bis hin zur endoskopisch modifizierten medialen Maxillektomie mit Erhalt der unteren Nasenmuschel und des Tränenkanals, die bei nicht ausreichendem Zugang bei einfacher Kieferhöhlenfensterung zur Behandlung des invertierten Papilloms zu Einsatz kam [22, 59, 71, 84, 87]. Mittlerweile gilt die Endoskopische Mediale Maxillektomie in der Behandlung des invertierten Papilloms der Kieferhöhle als State of the Art [84, 87]. Die Tumorsektion im Bereich der Siebbeinzellen erfolgte über endoskopische Siebbeinoperationen. Im Bereich der Stirnhöhle erfolgte die Tumorsektion über eine Draf IIa- oder Draf III-Drainage. Bei unzureichender Exposition erfolgte ein äußerer Zugang zur Stirnhöhle mittels Augenbrauenschnitt.

5.9 Perioperatives Tamponadenmanagement

Nasentamponaden sind im hno-ärztlichen Alltag wesentlicher Bestandteil der Patientenversorgung. Sie werden in der Notfallversorgung zur Behandlung der Epistaxis eingesetzt. In der Elektivmedizin finden sie ihren Einsatz postoperativ nach endonasaler Nasen- und Nasennebenhöhlenoperation zur Vorbeugung von Nachblutungen und Synechien [83].

Die chirurgische Therapie gilt unumstritten als Goldstandard in der Behandlung des invertierten Papilloms der Nase und deren Nebenhöhlen. Tatsache ist jedoch, dass in der postoperativen Versorgung keine Einigkeit über den Einsatz von Nasentamponaden besteht bzw. es keinen Standard gibt. Abgesehen davon existieren

derzeit keine Studien zum Tamponadenmanagement beim invertierten Papillom nach endonasaler Nasennebenhöhlenoperation.

Bei 89,4% der Patienten wurde im untersuchten Kollektiv intraoperativ eine vordere Nasentamponade angelegt. Hiervon erhielten 34,1% Patienten sogenannte fortlaufende Nasentamponaden zusätzlich zur bereits liegenden Fingerlingtamponade.

10,6% der Patienten wurden intraoperativ nicht tamponiert. In allen Fällen handelte es sich hierbei um T1-Tumore der Nasenhaupthöhle. In 12,8% der Fälle wurde nur einseitig tamponiert. Bei keinem dieser Patienten kam es zu einer Nachblutung. Es gilt daher zu diskutieren, ob eine vordere Nasentamponade bei der endonasal endoskopischen Nebenhöhlenchirurgie von kleineren Tumoren (Krouse T1-T2) notwendig ist.

Allgemein wird der postoperative Einsatz von Nasentamponaden bei bösartigen Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen in der Literatur empfohlen, wobei das individuelle Vorgehen des Operateurs immer im Vordergrund steht. Einige Studien weisen darauf hin, dass der Einsatz von Nasentamponaden nach chirurgischer Behandlung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen nicht zwingend notwendig sei [47, 63]. Diese Daten beziehen sich jedoch primär auf die Therapie der chronischen Rhinosinusitis sowie der Septumdeviation und können deshalb nur bedingt zum Vergleich mit der Chirurgie des invertierten Papilloms herangezogen werden. Dennoch wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob ein genereller Einsatz von Nasentamponaden bei der chirurgischen Therapie des invertierten Papilloms obligat sein muss [1, 16, 19, 25, 52, 83]. Aus unserer Sicht ist die obligatorische Verwendung einer vorderen Nasentamponade bei der perioperativen Therapieplanung nicht gegeben. Für das perioperative Tamponadenmanagement sollten anamnestische und diagnostische Daten, wie zum Beispiel vorbekannte Blutungsneigung, Antikoagulation, Hypertonie, Voroperation und weitere Risikofaktoren sowie die intraoperative Blutungsneigung herangezogen werden. In der Zusammenschau dieser Daten und abhängig von der Tumorgöße kann eine Entscheidung zur Verwendung von Nasentamponaden erfolgen.

5.10 Peri- und postoperative Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit konnten wir keine erhöhte Nachblutungsrate nach endoskopischer Resektion eines invertierten Papilloms ermitteln. Das Nachblutungsrisiko nach kombinierter Operationsmethode war ebenfalls gering. In nur einem Fall musste ein Patient nach endoskopischer Resektion nach Detamponade direkt wieder retamponiert werden, um eine stärkere Nachblutung zu unterbinden. Bei einem Patient erfolgte intraoperativ eine Defektdeckung einer Durafistel. Es sind bisher keine Daten bekannt, welche ein erhöhtes Nachblutungsrisiko nach endonasaler Nasennebenhöhlenchirurgie zur Behandlung des invertierten Papilloms beschreiben [26].

6. Zusammenfassung

Das invertierte Papillom ist ein primär gutartiger, aber lokal aggressiver epithelialer Tumor der Schleimhaut der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. Er ist gekennzeichnet durch ein lokal destruierendes Wachstum, die Möglichkeit einer malignen Transformation sowie eine hohe Rezidivneigung bei geringer Prävalenz. Ziel der Arbeit war es, klinische und histopathologische Charakteristika sowie den perioperativen Verlauf von Patienten mit invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zu analysieren.

Es wurden die Daten aller Patienten mit histologisch gesicherten invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, die vom 01.01.2001 bis einschließlich 01.01.2014 in der HNO-Universitätsklinik Marburg operiert wurden, ausgewertet. 47 Patienten (35m/12w) mit invertierten Papillomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen wurde in die Analyse eingeschlossen.

Das mittlere Alter lag bei 56 Jahren (Spannweite: 15-91). Charakteristisches Beschwerdebild war die einseitige Nasenatmungsbehinderung (91,5%), wobei das Zeitintervall zwischen Symptomatik und histologisch gesicherter Diagnose im Durchschnitt bei 3 Monaten lag.

Die Computertomographie des Gesichtsschädels (76,6%) war in der untersuchten Patientengruppe die häufigste bildgebende Methode in der präoperativen Diagnostik der invertierten Papillome, gefolgt von der Magnetresonanztomographie (38,3%) und der Digitalen Volumetomographie (10,6%).

Bei 45 Patienten zeigte sich eine uni- und bei 2 Patienten eine bilaterale Manifestation des invertierten Papilloms. Die linke Seite (68%) war hierbei häufiger betroffen als die rechte Seite (32%). Hauptlokalisationsort war die Kieferhöhle (65,9%), gefolgt von den Siebbeinzellen (53,2%) und der Nasenhöhle (31,9%). Hinsichtlich der Klassifikation der Tumorausdehnung nach Krouse konnten 9 Patienten dem Stadium T1, 4 Patienten dem Stadium T2, 27 Patienten dem Stadium T3 und 7 Patienten dem Stadium T4 zugeordnet werden.

In 42 Fällen erfolgte ein endonasal-endoskopischer, in 4 Fällen ein endo- und extranasaler sowie bei einem Patienten ein rein extranasaler operativer Zugang. Hierdurch konnte bei allen Patienten der Tumor komplett entfernt werden. Die mediane Operationsdauer betrug 105,2 Minuten und war nicht mit dem T-Stadium assoziiert. Bei drei Patienten ergab die histologische Untersuchung eine maligne Tumortransformation. Bei einem dieser Patienten konnte eine HPV-Infektion nachgewiesen werden.

42 Patienten (89,4%) wurden intraoperativ mit Nasentamponaden versorgt. 5 Patienten (10,6%) mit T1-Stadium erhielten keine Nasentamponade. Bei einem Patienten zeigte sich intraoperativ eine Durafistel, die unmittelbar gedeckt wurde. Postoperativ zeigte ein Patient (2,1%) eine Wundheilungsstörung und ein Patient (2,1%) eine Nachblutung.

12 Patienten entwickelten in dem untersuchten Zeitraum ein Rezidiv des invertierten Papilloms, wobei die höchste Rezidivrate bei Patienten mit einem initialen T4-Tumor vorlag.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine endonasal-endoskopische Resektion invertierter Papillome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle möglich ist und mit einer geringen Morbidität für die Patienten verbunden zu sein scheint. Ein ursächlicher Zusammenhang mit einer möglichen HPV-Infektion konnte im untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund der hohen Rezidivrate und der Möglichkeit der malignen Entartung sollten nach Resektion eines invertierten Papilloms regelmäßige hno-ärztliche Kontroll-Untersuchungen erfolgen.

7. Summary

The inverted papilloma is primarily a benign, but locally aggressive epithelial tumor of the mucosal membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. It is characterized by a locally destructive growth, with the possibility of malignant transformation and a high tendency of recurrence at a low prevalence. The aim of this study was to analyze the clinical and histopathological characteristics and perioperative course of patients with inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses.

The data of all patients with histologically proven inverted papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses, which underwent surgery at the Department of Otorhinolaryngology, UKGM Marburg from 01.01.2001 to 01.01.2014, were evaluated. 47 patients (35m/12f) with inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses were included in the analysis.

The median age was 56 years (range: 15-91). The most characteristic symptom was an unilateral nasal obstruction (91.5%), the average time between onset of symptoms and histologically confirmed diagnosis was 3 months.

Computed tomography of the paranasal sinuses was the predominant diagnostic tool in the studied patient group (76.6%), followed by magnetic resonance imaging (38.3%) or cone beam computed tomography (10.6%).

45 patients showed an unilateral and 2 patients a bilateral manifestation of inverted papilloma. The left side (68%) was more frequently affected than the right side (32%). The main localization was the maxillary sinus (65.9%), followed by the ethmoid cells (53.2%) and the nasal cavity (31.9%). In regard to the Krouse classification of tumor extension 9 patients were staged T1, 4 patients were staged T2, 27 patients were staged T3 and 7 patients were assigned to the stage T4.

In 42 cases endoscopic endonasal surgery was performed, in 4 cases the patients were treated by an endo- and external approach and in one patient an external surgical access was performed. The tumor could be completely removed in all patients. The median duration of surgery was 105.2 minutes regardless of the T-Stage. In three patients the histological examination revealed a malignant transformation. In one of these patients a HPV-infection was detected.

42 patients (89.4%) were intraoperatively supplied with nasal packing. 5 patients (10.6%) with a stage T1 papilloma received no nasal packing. Postoperatively one patient showed a wound healing disorder (2.1%) and one patient suffered from postoperative hemorrhage (2.1%). One patient had an intraoperatively detected dural fistula, which was covered during the procedure.

12 patients developed a recurrence of the inverted papilloma. The highest recurrence rate was in the group with an initial T4 staged tumor.

In summary, endonasal endoscopic resection of inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses is feasible in the vast majority of cases and appears to be associated with a low morbidity for the patients. A causal relationship with a possible HPV infection could not be detected in the studied population.

Due to the high recurrence rate and the possibility of malignant transformation regular follow-up examinations by an otolaryngologist should be performed after resection of an inverted papilloma.

8. Literaturverzeichnis

1. Banglawala S, Gill M, Sommer D, Psaltis A, Schlosser R, Gupta M. Is nasal packing necessary after septoplasty? A meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012; 3(5): 418-24.
2. Beck A, Kaiserling E, Rudert H, Beigel A. Das Papilloma inversum der Nase und deren Nebenhöhlen. Klinik und Histologie von 22 eigenen Beobachtungen. *Laryngol Rhinol Otol*, 1984; 63 (7), 347-352.
3. Bertrand B, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Daele J, Boniver V, Collet S, Demanez JP, Verheyden PJ, Bachert C. Surgery of inverted papillomas under endoscopic control. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 2000; 54(2): 139-50.
4. Bhalla RK, Wright ED. Predicting the site of attachment of sinonasal inverted papilloma. *Rhinology*, 2009; 47(4): 345-8.
5. Billroth T. Über dem Bau der Schleimhautpolypen. 1855, Berlin G Reimer.
6. Bremke M, Leppek R, Werner JA. Die digitale Volumetomographie in der HNO-Heilkunde. *HNO*; 2010; 58(8): 823-32.
7. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope*, 1995; 105(1): 72-9.
8. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006; 134(3): 476-82.
9. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope*, 2007; 117(7): 1283-7.

10. Carta F, Blancal JP, Verillaud B, Tran H, Sauvaget E, Kania R, Herman P. Surgical management of inverted papilloma: Approaching a new standard for surgery. *Head Neck*, 2012; 35(10):1415-20.
11. Carta F, Verillaud B, Herman P. Role of endoscopic approach in the management of inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011; 19(1): 21-4.
12. Cole P. Rhinomanometry 1988: practice and trends. *Laryngoscope*, 1989; 99(3): 311-5.
13. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Beatrice F. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med*, 2013; 70:703-708.
14. Deitmer T, Wiener C. Is there an occupational etiology of inverted papilloma of the nose and sinuses? *Acta Otolaryngol*, 1996; 116: (5):762-5.
15. Delank KW, Alberty J, Schroter D, Eltze E. Diagnostik und Behandlungskonzepte bei sinunasalen invertierten Papillomen. *Laryngorhinootol*, 2000; 79(4): 226-32.
16. Dubin MR, Pletcher SD. Postoperative packing after septoplasty: is it necessary? *Otolaryngol Clin North Am*, 2009; 42(2): 279-85.
17. Eavey RD. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses in childhood and adolescence. *Laryngoscope*, 1985; 95(1): 17-23.
18. Eggers G, Eggers H, Sander N, Kossling F, Chilla R. Histological features and malignant transformation of inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005; 262(4): 263-8.

19. Eliashar R, Gross M, Wohlgelernter J, Sichel JY. Packing in endoscopic sinus surgery: is it really required? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006; 134(2): 276-9.
20. Gomaa MA, Hammad MS, Abdelmoghny A, Elsherif AM, Tawfik HM. Magnetic resonance imaging versus computed tomography and different imaging modalities in evaluation of sinonasal neoplasms diagnosed by histopathology. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*; 2013, 26; 9-15.
21. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*; 2013, 22: 47-
22. Gras-Cabrerizo JR, Masegur-Solench H, Pujol-Olmo A, Montserrat-Gili JR, Adema-Alcover JM, Zarraonandia-Andraca I. Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate: how do we do it? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011; 268(3): 389-92.
23. Gras-Cabrerizo JR, Montserrat-Gili JR, Masegur-Solench H, Leon-Vintro X, De Juan J, Fabra-Llopis JM. Management of sinonasal inverted papillomas and comparison of classification staging systems. *Am J Rhinol Allergy*, 2010; 24(1): 66-9.
24. Guldner C, Ning A, Voigt J, Diogo I, Heinrichs J, Weber R, Wilhelm T, Fiebich M. Potential of dosage reduction in cone-beam-computed tomography (CBCT) for radiological diagnostics of the paranasal sinuses. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010; 270(4): 1307-15.
25. Guyuron B. Is packing after septorhinoplasty necessary? A randomized study. *Plast Reconstr Surg*, 1989; 84(1): 41-4; discussion 45-6.
26. Habib AR, Hathorn I, Sunkaraneni VS, Srubiski A, Javer AR. Blood transfusion requirements for endoscopic sinonasal inverted papilloma resections. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013; 42(1): 44.

27. Han JK, Smith TL, Loehrl T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *Laryngoscope*, 2001; 111(8): 1395-400.
28. Head CS, Sercarz JA, Luu Q, Collins J, Blackwell KE. Radiographic assessment of inverted papilloma. *Acta Otolaryngol*, 2007; 127(5): 515-20.
29. Heathcote KJ, Nair SB. The impact of modern techniques on the recurrence rate of inverted papilloma treated by endonasal surgery. *Rhinology*, 2009; 47(4): 339-44.
30. Hong SL, Kim BH, Lee JH, Cho KS, Roh HJ. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*, 2013; 123(5): 1087-91.
31. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 1997; 22(1): 39-52.
32. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1971; 80(2): 192-206.
33. Imura J, Otori N, Ojiri H, Moriyama H. Preoperative magnetic resonance imaging for localization of the origin of maxillary sinus inverted papillomas. *Auris Nasus Larynx*, 2009; 36(4): 416-21.
34. Kamel R, Khaled A, Kandil T. Inverted papilloma: New classification and guidelines for endoscopic surgery. *Am Rhinol*, 2005; 19(4): 358-364.
35. Karkos PD, Khoo LC, Leong SC, Lewis-Jones H, Swift AC. Computed tomography and/or magnetic resonance imaging for pre-operative planning for inverted nasal papilloma: review of evidence. *J Laryngol Otol*, 2009; 123(7): 705-9.

36. Katenkamp D, Stiller, D., Küttner, K. Inverted papillomas of nasal cavity and paranasal sinuses: Ultrastructural investigations on epithelial-stroma interface. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 1982; (397): 215-226.
37. Kim DY, Hong SL, Lee CH, Jin HR, Kang JM, Lee BJ, Moon IJ, Chung SK, Rha KS, Cho SH, Kim KR, Kim SW, Kim DW, Chung YJ, Kim KS, Won TB, Shim WS, Park CH, Kang IG, Roh HJ. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a Korean multicenter study. *Laryngoscope*, 2012; 122(3): 487-94.
38. Knorgen M, Brandt S, Kosling S. Qualitätsvergleich digitaler 3D-fähiger Röntgenanlagen bei HNO-Fragestellungen am Schläfenbein und den Nasennebenhöhlen. *Rofo*; 2012; 184(12): 1153-60.
39. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 1996; 34(4): 222-6.
40. Kramer R, Som ML. True papilloma of the nasal cavity. *Arch Otolaryngol*, 1935; 22(1): 22-43.
41. Kristensen S, Elbrond O, Sogaard H. Nasal Schneiderian papillomas: a study of 83 cases. *Clin Otolaryngol* 1985; 10: 125 - 134.
42. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope*, 2000; 110(6): 965-8.
43. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol*, 2001; 22(2): 87-99.
44. Lawson W, Ho BT, Shaari CM, Biller HF. Inverted papilloma: a report of 112 cases. *Laryngoscope*, 1995; 105(3 Pt 1): 282-8.
45. Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009; 140(3): 330-5.

46. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol*, 2008; 2(2): 49-59.
47. Leunig Aea. CMC packing in functional endoscopic sinus surgery: does it affect patient comfort? *Rhinology*, 2009; 47, 36-40.
48. Liu Q, Yu H, Minovi A, Wei W, Wang D, Zheng C, Li F, Zhang Z. Management of maxillary sinus inverted papilloma via transnasal endoscopic anterior and medial maxillectomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2010; 72: 247-51.
49. Luhn J, Hörmann K. Inverted papilloma a pathohistologic and clinical analysis. *HNO*, 1987; 35(4):167-71.
50. Lund VJ and Lloyd GA. Radiological changes associated with inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Br J Radiol*, 1984; 57(678): 455-61.
51. Majumdar B, Beck S. Inverted papilloma of the nose. Some aspects of aetiology. *J Laryngol Otol*, 1984; 98(5): 467-70.
52. Mehanna H, Abdelkader M, Albahnasawy L, Johnston A. Early discharge following nasal pack removal: is it feasible? *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2002; 27(3): 153-5.
53. Michaels L, Young M. Histogenesis of papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Arch Pathol Lab Med*, 1995; 119(9): 821-6.
54. Minovi A, Kollert M, Draf W, Bockmuhl U. Endonasale mikroendoskopische Resektion invertierter Papillome der Nase und ihrer Nebenhöhlen. *Laryngorhinootol*, 2006; 85(6): 421-5.

55. Minovi A, Kollert M, Draf W, Bockmuhl U. Inverted papilloma: feasibility of endonasal surgery and long-term results of 87 cases. *Rhinology*, 2006; 44(3): 205-10.
56. Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol*, 2007; 121(9): 857-64.
57. Moon IJ, Lee DY, Suh MW, Han DH, Kim ST, Min YG, Lee CH, Rhee CS. Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*, 2010; 24(5): 325-9.
58. Nachtigal D, Yoskovitch A, Frenkiel S, Braverman I, Rochon L. Unique characteristics of malignant schneiderian papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999; 121(6): 766-71.
59. Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N. Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Am J Rhinol Allergy*, 2012; 26(5): 405-8.
60. Ogura H, Fukushima K, Watanabe S. A high prevalence of human papillomavirus DNA in recurrent nasal papillomas. *J Med Microbiol*, 1996; 45(3): 162-6.
61. Oikawa K, Furuta Y, Nakamaru Y, Oridate N, Fukuda S. Preoperative staging and surgical approaches for sinonasal inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007; 116(9): 674-80.
62. Oikawa K, Furuta Y, Oridate N, Nagahashi T, Homma A, Ryu T, Fukuda S. Preoperative staging of sinonasal inverted papilloma by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope*, 2003; 113(11): 1983-7.
63. Orlandi RR, Lanza DC. Is nasal packing necessary following endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope*, 2004; 114(9): 1541-4.

64. Osborn D. Transitional cell growths of the upper respiratory tract. *J Laryngol Otol*, 1956; Oct;70(10): 574-88.
65. Pater A, Gardner H, Respler DS, Jahn A, Pater MM. Isolation and characterization of a variant of human papillomavirus type 11 from a nasal inverting (Schneiderian) papilloma. *J Med Virol*, 1988; 25(2): 149-56.
66. Petit P, Vivarrat-Perrin L, Champsaur P, Juhan V, Chagnaud C, Vidal V, Gaubert JY, Bartoli JM, Dessi P, Zanaret M, Moulin G. Radiological follow-up of inverted papilloma. *Eur Radiol*, 2000; 10(7): 1184-9.
67. Respler DS, Pater A, Jahn A, Pater MM. Isolation and Characterization of Papillomavirus DNA from Nasal Inverting (Schneiderian) Papillomas. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, 1987; 96(2): 170-173.
68. Ringertz N. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1938; 27: 31-42.
69. Rudert H. Klinischer und histologischer Beitrag zum Papilloma inversum der Nase und Nasennebenhohlen. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*, 1971; 200(1): 15-33.
70. Rutenberg M, Kirwan J, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Radiation therapy for sinonasal inverted papilloma. *Pract Radiat Oncol*, 2014; 3(4): 275-81.
71. Rutherford KD, Brown SM. Endoscopic resection of maxillary sinus inverted papillomas with inferior turbinate preservation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010; 142(5): 760-2.
72. Sandison A. Common head and neck cases in our consultation referrals: diagnostic dilemmas in inverted papilloma. *Head Neck Pathol*, 2009; 3(3): 260-2.

73. Sauter A, Matharu R, Hormann K, Naim R. Current advances in the basic research and clinical management of sinonasal inverted papilloma (review). *Oncol Rep*, 2007; 17(3): 495-504.
74. Schneider D. A new staging for the inverting papilloma of the paranasal sinuses *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*, 1976; 55(11): 894-6.
75. Sham CL, Lee DL, Hasselt CA, Tong MC. A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*, 2010; 24(1): e37-40.
76. Skolnick E, Loewy A, Friedman JE. Inverted papilloma of the nasal cavity. *Arch Otolaryngol*, 1966; 84(1): 61-67.
77. Stammberger H. Neue Aspekte zur Genese des Invertierten Papilloms. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*, 1983; 62(6): 249-55.
78. Stange T, Schultz-Coulon HJ. Zum chirurgischen Behandlungskonzept bei invertierten Papillomen der Nase und Nasennebenhöhlen. *HNO*, 2008; 56(6): 614-622.
79. Suh JD, Chiu AG. What are the surveillance recommendations following resection of sinonasal inverted papilloma? *Laryngoscope*, 2014, 124(9): 1981-2.
80. Tomazic PV, Hubmann F, Stammberger H. Das Problem der hohen Rezidivrate bei endoskopischer Revisionschirurgie invertierter Papillome. *Laryngorhinootol*, 2014; Sep 25 [Epub ahead of print].
81. Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a 25-year study. *Laryngoscope*, 1994; 104(5 Pt 1): 582-605.
82. Ward N. A mirror of the practice of medicine an surgery in the hospitals of London: London hospital. *Lancet*, 1854(2): 480-482.

83. Weber RK. Nasentamponaden und Stents. *Laryngorhinootol*, 2009; 88 Suppl 1: S139-55.
84. Weber RK, Werner JA, Hildenbrand T. Endonasal endoscopic medial maxillectomy with preservation of the inferior turbinate. *Am J Rhinol Allergy*, 2010; 24(6): 132-5.
85. Winter M, Rauer RA., Göde U, Waitz G, Wigand ME. Invertierte Papillome der Nase und Nasennebenhöhlen: Langzeitergebnisse nach endoskopischer endonasaler Resektion. *HNO*, 2000; 48: 568-572.
86. Wittekind C. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH, Weinheim 2010; 7. Auflage.
87. Wormald PJ, Ooi E, van Hasselt CA, Nair S. Endoscopic removal of sinonasal inverted papilloma including endoscopic medial maxillectomy. *Laryngoscope*, 2003; 113(5): 867-73.
88. Yu HX, Liu G. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A retrospective analysis of 32 cases. *Oncol Lett*, 2014; 8(6): 2637-2641.

9. Anhang

9.1 Anamnese- und Befundbogen der HNO-Universitätsklinik Marburg

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GmbH STANDORT MARBURG KLINIK FÜR HALS-, NASEN- UND OHRENHEILKUNDE	Formblatt „Krankengeschichte“	FB 3.1.1 Revision 00
---	----------------------------------	-------------------------

- PATIENTENAUFKLEBER -

Erstvorstellung Hochschulambulanz
 Erstaufnahme Station
 Wiederaufnahme Station
 Datum vorherige Aufnahme: _____

Tag der ambulanten Vorstellung:
 Stationärer Aufenthalt von: _____ bis: _____
 Einweisender Arzt und Diagnose: _____

Diagnose: _____

Vordiagnosen: _____

Therapie: _____

Anamnese:
Spezielle Anamnese:
 • Hauptbeschwerde: _____

siehe Anamneseerhebungsbogen

Erstellt: 03.07.09 Sez.: Dr. Heints	Geprüft: 03.08.09 Sez.: Univ.-Leitungskolleg	Freigegeben: 03.08.09 Sez.: Prof. Dr. Wrenner
--	---	--

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GmbH STANDORT MARBURG KLINIK FÜR HALS-, NASEN- UND OHRENHEILKUNDE	Formblatt „Krankengeschichte“	FB 3.1.1 Revision 00
---	----------------------------------	-------------------------

Vorerkrankungen:

kardial:
 pulmonal:
 abdominal:
 endokrin:
 zentralnervös/psychisch:
 onkologisch:
 andere/ Operationen: _____

Blutungsneigung:
 Medikamentenallergie:
 Allergie:
 Nikotin:
 Alkohol:
 Medikamente: _____

Untersuchung:

I Ohr: GG reizlos, frei TF reizlos intakt re li bds

II Nase: SD n. re li MHP re li bds

IIa Nasenrachen frei

III Mundhöhle Oropharynx SH reizlos

IV Larynx Hypopharynx Stimmritzen bds reizlos, sym. bewgl.
 Hypopharynx reizlos, frei

V Hals keine path. HLK/ RF tastbar

Erstellt: 03.07.09 Sez.: Dr. Heints	Geprüft: 03.08.09 Sez.: Univ.-Leitungskolleg	Freigegeben: 03.08.09 Sez.: Prof. Dr. Wrenner
--	---	--

Vorderseite

Rückseite

9.2 Lebenslauf

9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Berlin und Marburg waren die Damen und Herren:

Bauer, Bergmann, Brennecke, Born, Dimeo, Gross, Habazettl, Haisch, Hetzter, Jörres, Jovanovic, Kazak, Kirste, Lehmann, Mai, Maxeiner, Müller-Busch, Nawka, Neuhaus, Pascher, Puhl, Pries, Rayes, Rosemeier, Samandari, Scherer, Schröder, Sehouli, Shakibaei, Skerat, Spies, Suttorp, Teymoortash, Waldmann, Werner.

9.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. J.A. Werner danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit, die er besonders durch seine motivierende und konstruktive Arbeitsweise unterstützt hat.

Mein Dank gilt Frau Prof. S. Wiegand für die hilfreichen Hinweise zur Umsetzung und Planung der Dissertation, sowie auch für Ihre kritischen Anmerkungen im Umgang mit der Literaturanalyse.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. M. Roeßler aus dem Institut für Pathologie Marburg für Ihre Zeit und Mitwirkung in der Auswertung der histopathologischen Präparate.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung