

Aus dem Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)

des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau

**Operationen an lymphatischen Organen und deren Einfluss auf die
Atemwegs-Infektanfälligkeit**



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2020

von Hanna Kristina Bär, geb. Pfitzer

geboren in Stuttgart

Dekan:	Prof. Dr. Norbert Südkamp
1. Gutachterin:	PD Dr. Alexandra Nieters
2. Gutachterin:	Prof. Dr. Antje Aschendorff
Jahr der Promotion:	2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Atemwegsinfekte	4
1.2 Operationen an lymphatischen Organen	6
1.2.1 Aufbau eines lymphatischen Organs.....	6
1.2.2 Adenoidektomie	7
1.2.3 Tonsillektomie	8
1.2.4 Nasennebenhöhlen-Operation	9
1.2.5 Appendektomie	10
1.2.6 Splenektomie.....	10
1.2.7 Thymektomie	11
1.3 Fragestellung.....	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Aufbau der Atemwegs-Infektsanfälligkeits-Studie.....	12
2.1.1 AWIS-Querschnittsstudie	12
2.1.2 AWIS-Plus	13
2.1.3 AWIS-Diary	14
2.1.4 AWIS-Kohorte	16
2.2 Betrachtete Operationen.....	18
2.3 RTI-Score.....	19
2.4 Diary-Score	21
2.5 Variablen in der statistischen Auswertung	22
2.6 Datenaufnahme	23
2.7 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Epidemiologische Darstellung	26
3.1.1 Darstellung der verschiedenen Populationen	26
3.1.2 Prävalenzen der Operationen	28
3.2 RTI-Score.....	29
3.3 Statistische Auswertungen in der AWIS-Diary-Population	30
3.3.1 RTI-Score.....	30
3.3.2 Atemwegs-Operationen: Analyse der Altersangaben	32
3.3.2.1 Frage nach Besserung	34
3.3.3 Diary-Score	35
3.3.4 Infekt-Tagebücher	37

3.3.5	Kombination der Operationen untereinander und Einfluss auf die Infekt-Scores	41
3.3.6	Auswertung der Operations-Untergruppen	42
3.3.6.1	Mindestens eine Operation	42
3.3.6.2	Operationen an den Atemwegen.....	45
3.3.6.3	Appendektomie	50
3.3.6.4	Appendektomie und mindestens eine Atemwegs-Operation.....	51
3.3.7	Anzahl an Operationen.....	52
3.3.8	Korrelation zwischen RTI- und Diary-Score	54
3.3.9	Subgruppenanalyse	55
3.3.9.1	Mittlere Infekt-Scores in den einzelnen Subgruppen	55
3.3.9.2	Adjustierte Subgruppenanalyse	57
3.3.9.3	Adjustierung ohne Berücksichtigung der Variable „Komorbidität“	59
3.3.10	Appendektomie und Infekte in AWIS-Plus	60
3.4	Statistische Auswertungen in der AWIS-Kohorte	62
3.4.1	Adenoidektomie (PE).....	63
3.4.2	Tonsillektomie (TE).....	64
3.4.3	Nasennebenhöhlen-Operation (SE).....	65
3.4.4	Appendektomie (AE)	67
3.4.5	Statistische Analyse der Infekt-Scores in der AWIS-Kohorte.....	68
4.	Diskussion.....	72
4.1	Auswirkungen der Operationen auf eine erhöhte Infektanfälligkeit.....	73
4.1.1	Operationen an den Atemwegen	73
4.1.2	Appendektomie	77
4.2	Infekt-Tagebücher.....	79
4.3	AWIS-Kohorte im Vergleich mit AWIS-Diary	80
4.4	Einflussfaktoren auf die Infektanfälligkeit bei Operierten	82
4.5	Vergleich RTI- und Diary-Score	85
4.6	Limitationen.....	86
5.	Zusammenfassung.....	89
6.	Tabellenverzeichnis.....	90
7.	Abbildungsverzeichnis.....	92
8.	Anhang	93
9.	Literaturverzeichnis.....	96
	Eidesstattliche Versicherung	103
	Danksagung	104
	Lebenslauf	105

Abkürzungsverzeichnis

AE	Appendektomie
AG	Arbeitsgruppe
AWI	Atemwegsinfekte
AWIS	AirWay Infection Susceptibility
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
CCI	Centrum für Chronische Immundefizienz
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
FESS	Functional Endoscopic Sinus Surgery
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
NALT	Nasal Associated Lymphoid Tissue
OR	Odds Ratio
PE	Polypektomie (Adenoidektomie)
RTI	Respiratory Tract Infection
SE	Sinusektomie (Nasennebenhöhlen-Operation)
TE	Tonsillektomie
URTI	Upper Respiratory Tract Infection
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Atemwegsinfekte

Atemwegsinfekte und die dadurch entstehenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen sind eine führende Ursache für Morbidität in den westlichen Industrienationen (Monto 1994). Sie sind ursächlich für 20% aller Arztkonsultationen, 75% aller verschriebenen Antibiotika und wurden mehrfach als eine der wichtigsten Ursachen für den Ausfall von Arbeitszeit identifiziert (WHO 1998; Monto 1994). Hierdurch entstehen enorme wirtschaftliche Kosten. Allein die Arbeitgeber in den USA kosten Atemwegsinfekte jährlich schätzungsweise über 100 Milliarde US-Dollar (Birnbauer et al. 2002).

Weltweit gesehen verursachen Atemwegsinfekte 8,2% der gesamten Krankheitslast („disease burden“). Im Gegensatz hierzu werden nur 0,15% des Forschungsgeldes in die Thematik investiert (WHO 1998). Neben der wirtschaftlichen Bedeutung leiden viele Patienten auch unter einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität. Schwere Atemwegsinfekte scheinen diese in ähnlichem Ausmaß wie eine chronische Erkrankung zu beeinflussen (Linder and Singer 2003).

Eingeteilt werden Atemwegsinfekte in Infekte der oberen sowie der unteren Atemwege. Infekte der oberen Atemwege (upper respiratory tract infections = URTI) umfassen Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis/Laryngitis sowie Otitis media. Akute und chronische Bronchitiden, Pneumonien sowie Pleuritiden gehören zu den unteren Atemwegsinfekten (lower respiratory tract infections = LRTI) (Dasaraju and Liu 1996).

Infekte der oberen Atemwege sind wesentlich häufiger. Jeder Einzelne leidet durchschnittlich an 2 bis 4 oberen Atemwegsinfekten im Jahr (Monto 1994). Untere Atemwegsinfekte betreffen hingegen nur ca. 4% der Bevölkerung (Monte et al. 2008).

Auffällig ist, dass manche Menschen besonders häufig unter Atemwegsinfekten zu leiden scheinen, während andere nur sehr selten davon betroffen sind. Bestimmte Umwelt- sowie Lebensstilfaktoren scheinen einen Einfluss auf die Infektanfälligkeit der einzelnen Individuen zu haben (Monto 1994; Monto and Ross 1977).

Verschiedene Studien haben mögliche Einflussfaktoren untersucht. Hierbei hat sich gezeigt, dass das Geschlecht eine wichtige Rolle spielt, wobei Frauen vermehrt unter Atemwegsinfekten zu leiden scheinen. Auch der Kontakt zu kleinen Kindern scheint mit einem häufigeren Auftreten von Atemwegsinfekten assoziiert zu sein (Monto and Ross 1977).

Einen weiteren Einflussfaktor stellt das Alter dar. Ältere Menschen sind generell anfälliger für Infektionen verschiedener Art (Yoshikawa 2000) und auch in Bezug auf Infekte der Atemwege wurde beobachtet, dass Inzidenz und Mortalität mit zunehmendem Alter ansteigen (Millett et al. 2013). Ein hoher BMI scheint ebenso mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zu korrelieren (Campitelli, Rosella, and Kwong 2014). Übergewichtige und adipöse Menschen haben auch in der hier untersuchten populationsbasierten Atemwegs-Infektanfälligkeits-Studie (AWIS) ein erhöhtes Risiko für respiratorische Infekte (Maccioni et al. 2018). Die Assoziation zwischen Bildung bzw. Einkommen mit einer erhöhten Infektanfälligkeit ist nicht eindeutig. Ein hohes Einkommen scheint negativ mit dem Auftreten von Atemwegsinfekten zu korrelieren, wohingegen eine höhere Bildung mit einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten zu korrelieren scheint (Monto 1994).

Als weiterer Risikofaktor für eine erhöhte Infektanfälligkeit wurde das Rauchen identifiziert (Reh, Higgins, and Smith 2012). Ebenso wurde ein Zusammenhang mit Komorbiditäten bestätigt. Sowohl die chronische Bronchitis (Monto and Ross 1977) als auch Asthma und andere allergische Erkrankungen (James, Peebles, and Hartert 2012) scheinen eindeutig mit einem erhöhten Auftreten von Atemwegsinfekten zu korrelieren. Eine erhöhte körperliche Aktivität scheint wiederum mit einer verringerten Anzahl an Infekten der oberen Atemwege assoziiert zu sein (Nieman et al. 1990).

Einen weiteren Einflussfaktor stellen Operationen an lymphatischen Organen dar. Erst kürzlich wurde beobachtet, dass die Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie zu einem deutlich erhöhten Auftreten von Atemwegsinfekten führen (Byars, Stearns, and Boomsma 2018). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Entfernung lymphatischer Organe wie beispielsweise der Tonsillen (Ji, Sundquist, and Sundquist 2016) oder der Appendix vermiformis (Kooij et al. 2016) zu Veränderungen im Immunsystem führen, die sich eventuell negativ auf die Infektanfälligkeit auswirken können.

1.2 Operationen an lymphatischen Organen

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwiefern Operationen an den Atemwegen und weiteren lymphatischen Organen einen Einfluss auf die Anfälligkeit für Atemwegsinfekte haben. Hierfür wurden im Bereich der Atemwege die Operationen Tonsillektomie, Adenoidektomie sowie die Operation an den Nasennebenhöhlen und im übrigen Körper die Entfernung der lymphatischen Organe Appendix vermiformis, Milz und Thymus betrachtet.

1.2.1 Aufbau eines lymphatischen Organs

Man unterscheidet primäre von sekundären lymphatischen Organen. Zu den primären lymphatischen Organen gehören der Thymus und das Knochenmark. Hier erfolgt die Differenzierung der T- und B-Lymphozyten aus den Vorläuferzellen. In den sekundären lymphatischen Organen erfolgt nach Antigenkontakt die adaptive Immunantwort (LeBien and Tedder 2008). Zu diesen Organen gehören die Lymphknoten, die Milz sowie das Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe (MALT, engl. = „mucosa associated lymphoid tissue“). Dieses findet sich in respiratorischen, urogenitalen sowie gastrointestinalen Schleimhäuten. Im Nasen-Rachen-Bereich wird es als NALT bezeichnet (engl.= „nasal associated lymphoid tissue“) und umfasst den lymphatischen Rachenring. Gastrointestinal umfasst es das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (GALT, engl.= „gut associated lymphoid tissue“). Es wird vor allem repräsentiert von den Peyer-Plaques des Ileums sowie der Appendix vermiformis (Sanders et al. 2013).

In den sekundären lymphatischen Organen kommen Lymphfollikel sowohl als lose Ansammlung als auch einzeln als sogenannte Solitärfollikel vor. Hierbei werden primäre und sekundäre Lymphfollikel unterschieden. Primäre Lymphfollikel beschreiben eine Ansammlung von ruhenden B-Lymphozyten, die noch keinen Antigenkontakt hatten. Sekundäre Lymphfollikel entstehen nach Kontakt mit einem Antigen. Unter Mitwirkung von T-Helferzellen proliferieren die B-Lymphozyten zu B-Zentroblasten, welche anschließend weiter zu B-Zentrozyten differenzieren. Die ruhenden B-Zellen werden hierbei an den Rand gedrängt und bilden einen Lymphozytenwall.

Die folgende Abbildung eines histologischen Präparats zeigt beispielhaft zwei sekundäre Lymphfollikel innerhalb eines Lymphknotens.

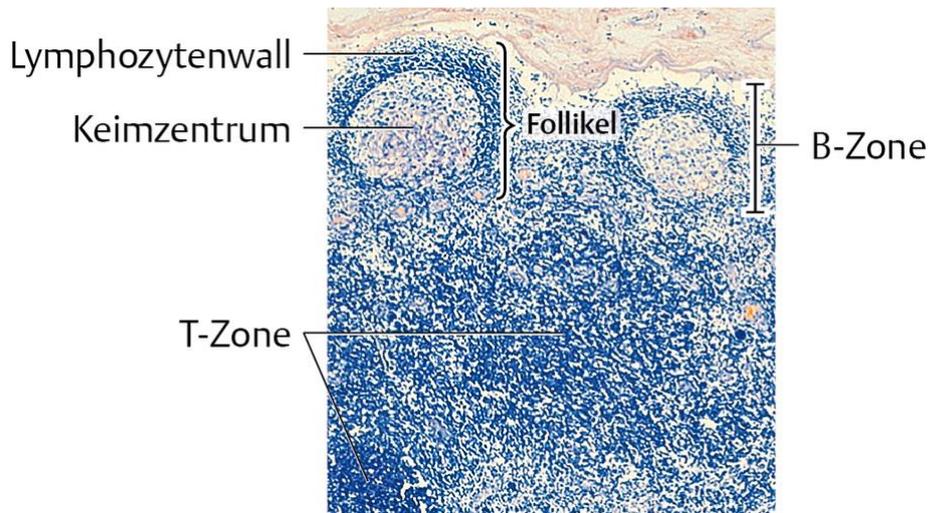


Abbildung 1: Zwei Sekundäre Lymphfollikel innerhalb eines Lymphknotens (Präparat: H.H. Wacker und M. R. Parwaresch, Inst. f. Hämatopathol., Kiel, 40-fache Vergrößerung, aus: Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie)

Die sogenannte B-Zone besteht aus dem Keimzentrum des Sekundärfollikels, dem Ort der proliferierenden B-Lymphozyten („light zone“) sowie dem Lymphozytenwall aus ruhenden B-Lymphozyten („dark zone“). Neben der kortikalen B-Zone liegt die parakortikale T-Zone, in der sich die T-Lymphozyten befinden. Nach Kontakt mit dem Antigen differenzieren die B-Zentrozyten im Keimzentrum zu antikörperproduzierenden Plasmazellen und Gedächtnis-B-Zellen (LeBien and Tedder 2008). Beide verlassen die Follikel und zirkulieren teils im Blut (Gedächtnis-B-Zellen) oder siedeln als langlebige Plasmazellen in speziell geschützten Nischen des Knochenmarks und der Lamina propria mucosae. Es sind diese Zellen, die durch eine konstant hohe Syntheserate von antiviralen und antibakteriellen Antikörpern den Körper vor Infektionen mit pathogenen Erregern schützen und einen wesentlichen Teil des immunologischen Gedächtnisses repräsentieren.

1.2.2 Adenoidektomie

Die unpaare Tonsilla pharyngea (Rachenmandel) besteht aus lymphatischem Gewebe und ist Teil des lymphatischen Rachenrings. Dieser wird auch Waldeyer-Rachenring genannt und umfasst lymphatisches Gewebe im Nasen-Rachen-Raum (Richardson 1999). Neben der Tonsilla pharyngea beinhaltet er die Tonsillae palatinae, die Tonsillae tubariae, die Tonsilla lingualis sowie die Plica salpingopharyngea (Seitenstrang).

Die Tonsilla pharyngea befindet sich im Nasopharynx und ist mit respiratorischem Epithel bedeckt (Richardson 1999). Hierdurch ist sie in der Lage, über die Nase eindringende Erreger abzufangen.

Vor allem bei Kindern kann es zu einer starken Hypertrophie der Tonsilla pharyngea kommen. Diese Vergrößerungen werden als adenoide Vegetationen bezeichnet, welche umgangssprachlich unter dem Begriff „Polypen“ bekannt sind. Die Folge ist eine beeinträchtigte Nasenatmung (Yildirim, Sahan, and Karslioglu 2008). Zudem kann eine Verlegung der Tuba auditiva zu rezidivierenden Entzündungen des Mittelohrs führen (van den Aardweg et al. 2011). Normalerweise atrophieren die Adenoide bis zum 16. Lebensjahr (Yildirim, Sahan, and Karslioglu 2008).

Die Adenoidektomie (umgangssprachlich „Polypen-Entfernung“) bezeichnet die operative Entfernung der Tonsilla pharyngea und ist eine der häufigsten Operationen bei Kindern in westlichen Ländern (Ahmed, Aliyu, and Kolo 2014). 60% der Operationen werden aufgrund von wiederkehrenden Atemwegsinfekten durchgeführt (van den Aardweg et al. 2011). Die Operation kann als alleinige Adenoidektomie oder in Kombination mit einer Tonsillektomie als „Adenotonsillektomie“ erfolgen (van Staaïj et al. 2004).

1.2.3 Tonsillektomie

Die Tonsillektomie beschreibt die vollständige operative Entfernung der Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae) und gehört ebenfalls zu den am häufigsten durchgeführten Operationen im Hals-Nasen-Ohren Bereich (Ahmed, Aliyu, and Kolo 2014). Die Tonsillae palatinae bezeichnen ein paariges lymphatisches Organ zwischen den Gaumenbögen und gehören ebenfalls zum Waldeyer-Rachenring. Auch sie spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von eindringenden Erregern (Brodsky et al. 1988).

Eine Entzündung der Tonsillae palatinae (Angina tonsillaris bzw. Tonsillitis) kann akut oder rezidivierend auftreten und mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Allgemeinzustands einhergehen (Goldstein et al. 2008). Bei rezidivierenden Entzündungen wird unter Umständen die Indikation zur Tonsillektomie gestellt. Obwohl die Tonsillektomie eine typische Operation des Kindesalters darstellt, erfolgen 38% der Operationen im Erwachsenenalter (Millington and Phillips 2014).

In 75% aller Fälle sind rezidivierende Halsinfektionen ursächlich für die Durchführung einer Tonsillektomie (Barraclough and Anari 2014). Die Indikationen zur Operation wurden zuletzt allerdings immer zurückhaltender gestellt. Die Anzahl an durchgeführten Tonsillektomien hat in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen (Grob 2007; Millington and Phillips 2014).

1.2.4 Nasennebenhöhlen-Operation

Die Nasennebenhöhlen bezeichnen luftgefüllte Aussackungen innerhalb des Schädelknochens, welche an die Nasenhöhle angeschlossen sind. Sie umfassen die Kieferhöhle (Sinus maxillaris), die Stirnhöhle (Sinus frontalis), die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis), die Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales), die Tränenbeinhöhle (Sinus lacrimalis) sowie die Gaumenhöhle (Sinus palatinus). Bei Geburt bestehen zunächst nur die Siebbeinzellen. Ab dem ersten Lebensjahr beginnt die Entwicklung der Stirnhöhlen, ab dem 3. Lebensjahr die der Keilbeinhöhle. Die Kieferhöhlen entwickeln sich erst ungefähr ab dem 7. Lebensjahr mit dem Durchbruch der bleibenden Zähne. Durch den Anschluss an die Nasenhöhle können Infektionen aus dem Nasen-Rachen-Raum auf die Nasennebenhöhlen übergreifen. Die Entzündung einer Nasennebenhöhle bezeichnet man als Sinusitis. Hierbei kommt es zu Sekretstau und Schmerzen. Heilen die Entzündungen nicht vollständig ab, kann es zu chronisch-rezidivierenden Entzündungen kommen (Dasaraju and Liu 1996).

Die chronische Rhinosinusitis betrifft ungefähr 15% der erwachsenen Bevölkerung (Collins 1997). Ein weiteres Problem im Bereich der Nasennebenhöhlen ist die Bildung von Polypen. Diese können wiederum durch eine Ansammlung von Sekret und einer Behinderung des Abflusses zu einer chronischen Entzündung führen. Die Inzidenz symptomatischer nasaler Polypen nimmt mit dem Alter zu und betrifft häufiger Männer. Eine chronische Rhinosinusitis, gegebenenfalls in Kombination mit nasalen Polypen, führt oft zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität (Rimmer et al. 2014).

Wenn eine medikamentöse Therapie nicht zur Besserung führt, besteht die Möglichkeit einer endoskopischen Operation (FESS, engl. = functional endoscopic sinus surgery) (Krings et al. 2014). Die Operation führt bei vielen Patienten mit chronischer Rhinosinusitis zunächst zu einer Verbesserung der Symptomatik und einer verbesserten Lebensqualität (Damm et al. 2002). Allerdings sind postoperative Rezidive häufig. Bei nasalen Polypen kommt es bei bis zu 40% der Patienten zu einem Rezidiv (DeConde et al. 2017) und nicht wenige Patienten müssen erneut operiert werden (Dalziel et al. 2006).

1.2.5 Appendektomie

Die Appendix vermiformis bezeichnet den Wurmfortsatz des Blinddarms, welcher zu einem großen Teil aus lymphatischem Gewebe besteht (Berry 1900). Während die Appendix früher vor allem als rudimentäres Organ ohne Funktion angesehen wurde, haben Studien inzwischen gezeigt, dass das Organ einen wichtigen Teil des Immunsystems darstellt (Kooij et al. 2016).

Das lymphatische Gewebe der Appendix vermiformis ist Teil des GALT und scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen (Sanders et al. 2013). Es ist verantwortlich für die Interaktion mit intestinalen Bakterien (Im et al. 2011) und trägt nach Diarrhoen zur Rekolonisierung des Kolons bei (Kooij et al. 2016). Verschiedene Studien bezeichnen die Rolle der Appendix als „safe house“ (zu Deutsch: Unterschlupf) der Darmflora, da durch den Biofilm der Appendix die nützlichen Darmbakterien geschützt werden (Laurin, Everett, and Parker 2011; Bollinger et al. 2007).

Eine Entzündung der Appendix bezeichnet man als Appendizitis. Am häufigsten geschieht dies in den Altersklassen der 10- bis 19-Jährigen, grundsätzlich können allerdings alle Altersklassen betroffen sein (Buckius et al. 2012). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer Appendizitis liegt bei ca. 8,6% für Männer und ca. 6,7% für Frauen (Addiss et al. 1990).

1.2.6 Splenektomie

Die Milz erfüllt wichtige immunologische und hämatologische Funktionen (Weledji 2014). Sie fungiert im lymphatischen Anteil (weiße Pulpa) als „Lymphknoten des Blutes“ und Arbeitsspeicher für kurzlebige Plasmazellen und IgM-Gedächtniszellen (Kruetzmann et al. 2003). Der hämatologische Anteil (rote Pulpa) ist der größte Blutspeicher des Körpers in dem der Abbau von gealterten Erythrozyten stattfindet („Blutmauserung“). Die Splenektomie bezeichnet die vollständige operative Entfernung der Milz. Dies kann beispielsweise bei einer traumatischen Milzruptur oder aufgrund einer hämatologischen Erkrankung mit Splenomegalie notwendig werden (Dragomir et al. 2016).

Nach Entfernung der Milz besteht eine gesteigerte bronchopulmonale Infektanfälligkeit aufgrund eines 80-90%-igen Verlustes von IgM-Gedächtniszellen und dadurch ein erhöhtes Risiko für nachfolgende schwere septische Verläufe (Kruetzmann et al. 2003; King and Shumacker 1952). Vor allem das Risiko für eine Infektion mit bekapselten Bakterien

wie *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* sowie *Hämophilus influenzae* ist deutlich erhöht (Davies et al. 2002). Deshalb ist es wichtig, splenektomierte Patienten gegen diese Bakterien sowie auch gegen das Influenza-Virus wenn möglich prä- und postoperativ zu impfen (Rubie et al. 2015).

Aufgrund dieser schwerwiegenden Komplikationen ist man in der heutigen Zeit zurückhaltender, was die direkte Splenektomie beispielsweise nach einem Trauma betrifft. Wann immer möglich wird ein konservatives, organ-erhaltendes Vorgehen bevorzugt (Weledji 2014).

1.2.7 Thymektomie

Der Thymus ist ein primär lymphatisches Organ, welches für die Selektion und Differenzierung der T-Lymphozyten verantwortlich ist. Mit Beginn der Pubertät beginnt dieser, sich zurückzubilden und in seiner Funktion abzunehmen (Wickemeyer and Sekhsaria 2014). Bei einer Erkrankung an Myasthenia gravis oder Vorliegen eines thymalen Neoplasie kann die Entfernung des Thymus (Thymektomie) erforderlich werden (Gerli et al. 1999).

Durch die wichtige Rolle innerhalb des Immunsystems stellt eine Thymektomie einen Risikofaktor für die Entwicklung bestimmter Autoimmunerkrankungen dar (Gerli et al. 1999).

1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von Operationen an lymphatischen Organen auf die Atemwegs-Infektanfälligkeit einer zufällig ausgewählten Stichprobe der erwachsenen Normalbevölkerung in Südbaden analysiert werden. Hierbei sollen die Auswirkungen der einzelnen Operationen untersucht und die beiden Infekt-Scores RTI- und Diary-Score hinsichtlich ihrer prädiktiven Wertigkeit überprüft und miteinander verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Atemwegs-Infektsanfälligkeits-Studie

Das Akronym „AWIS“ steht für „AirWay Infection Susceptibility“ (auf Deutsch: Atemwegs-Infektanfälligkeits-Studie). Ziel der Studie ist es, herauszufinden, welche Faktoren zu einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsinfekte führen und welche Merkmale Menschen mit einer hohen Infektanfälligkeit charakterisieren. Im Rahmen der Studie wurden zwei Infekt-Scores entwickelt, der RTI-Score und der Diary-Score, welche die Anfälligkeit für Atemwegsinfekte quantifizierbar machen sollen. Hierdurch sollen Erkenntnisse zur Detektion von infektanfälligen Individuen sowie zur Prävention von Atemwegsinfekten gewonnen werden.

Die AWIS-Studie wurde durch die Abteilung „Molekulare Epidemiologie“ des CCI Freiburg („Centrum für chronische Immundefizienz“) unter der Leitung von PD Dr. rer. nat. Alexandra Nieters durchgeführt. Die Ethikkommission der Universität Freiburg genehmigte das Studienprotokoll am 11.07.2011 (Ref. No. 258/11_120365).

Die Studie umfasst folgende Populationen:

- AWIS - Querschnittsstudie
- AWIS - Plus
- AWIS - Diary
- AWIS - Kohorte

2.1.1 AWIS-Querschnittsstudie

Die AWIS-Querschnittsstudie (AWIS-Quer) stellt die Grundlage der gesamten Studie dar. Im Zeitraum zwischen Dezember 2011 und März 2013 wurden hierfür insgesamt 69695 Personen in Südbaden zufällig mittels regionaler Einwohnermelderegister ausgewählt, angeschrieben und um Teilnahme an der Studie gebeten. Einschlusskriterien waren der Wohnort in einem der Landkreise Freiburg, Breisgau-Hochschwarzwald oder Lörrach, ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren sowie das Beherrschen der deutschen Sprache.

Die ausgewählten Personen wurden einmalig postalisch kontaktiert. Sie erhielten neben dem AWIS-Basisfragebogen eine Informationsbroschüre über Ablauf und Ziel der Studie sowie eine Einverständniserklärung.

Der AWIS-Basisfragebogen umfasst vier Seiten und beinhaltet Fragen zu Häufigkeit und Dauer von gängigen Atemwegsinfekten, der Einnahme von Antibiotika sowie dem Auftreten von schweren und langwierigen Atemwegsinfekten. Ebenso abgefragt wurde die subjektive Einschätzung zur Anfälligkeit für Atemwegsinfekte sowie die gefühlte Beeinträchtigung im Alltag. Des Weiteren wurden Operationen an den Atemwegen und an lymphatischen Organen, chronische Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten sowie verschiedene Lebensstilfaktoren und demographische Daten erfasst.

Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit ist vor allem folgende Frage des AWIS-Basisfragebogens bezüglich der Operationen an lymphatischen Organen relevant: „Wurde bei Ihnen eines der folgenden Organe operativ entfernt?“

- Rachen- oder Gaumenmandeln
- Polypen- oder Nasennebenhöhlen-Operation
- Blinddarm
- Milz
- Thymus/Bries (operativ oder durch Bestrahlung der Brustbeinregion)

Von den 69695 angeschriebenen Personen erklärten sich 12918 zur Teilnahme bereit und sendeten den ausgefüllten Bogen zurück. Dies entspricht einer Antwortrate von 18,54%. Jedem Probanden wurde zur Anonymisierung eine sechsstellige ID zugeordnet, die im weiteren Verlauf der Studie beibehalten wurde. Auf der Basis der Daten dieses Fragebogens wurde der „Respiratory Tract Infection“ (RTI) - Score berechnet.

2.1.2 AWIS-Plus

Die AWIS-Plus-Studie umfasst einen ergänzenden elfseitigen Fragebogen, in welchem weitere Einflussfaktoren bezüglich der Atemwegs-Infektanfälligkeit erfasst werden. Hierzu wurden Personen aus allen drei RTI-Score-Kategorien ausgewählt und um Beantwortung des zusätzlichen Fragebogens gebeten. Ergänzend zu den Daten der Querschnittsstudie wurden weitere Fragen zu medizinischer Vorgeschichte, Familienanamnese, Impfstatus sowie Umwelt- und Lebensstilfaktoren gestellt.

Die Frage nach Operationen an den Atemwegen wurde noch einmal spezifiziert, so wurde einzeln nach einer Operation an Polypen, Tonsillen und Nasennebenhöhlen gefragt, jeweils mit Angabe des Alters bei der Operation. Zudem wurde gefragt, ob die Atemwegs-Infektanfälligkeit anschließend deutlich besser wurde.

Voraussetzung für den Einschluss in diese Untergruppe war ein vollständig ausgefüllter Querschnittsfragebogen sowie eine Einwilligung zur weiteren Kontaktaufnahme. Die Probanden wurden auch hier zufällig ausgewählt. Initial wurden nur Probanden der RTI-Kategorien „Niedrig“ und „Hoch“ kontaktiert. Nach einer Zwischenbegutachtung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Februar 2013 wurden nachträglich ebenfalls Probanden der Kategorie „Mittel“ kontaktiert und in die Studie eingeschlossen. Aufgrund dieses Auswahlprozesses zeigt sich ab dieser Studie eine im Vergleich zu AWIS-Quer erhöhte Anzahl an Probanden, welche der Score-Kategorie „Hoch“ angehören. Insgesamt wurden 5629 Personen kontaktiert, von denen 2070 Probanden den Plus- Fragebogen ausgefüllt zurücksendeten. Dies entspricht einer Antwortrate von 36,77%.

2.1.3 AWIS-Diary

Im Sinne einer prospektiven Beobachtung wurden an die Probanden der AWIS-Plus-Studie ab der Wintersaison 2012 zusätzlich Infekt-Tagebücher gesendet. In der ersten Saison wurden den anfänglichen Kriterien entsprechend nur Probanden der RTI-Kategorien „Niedrig“ und „Hoch“ kontaktiert, was nach der Zwischenbegutachtung durch das BMBF ab der zweiten Wintersaison um Probanden aus der Kategorie „Mittel“ erweitert wurde. Für den Erhalt der Tagebücher galten dieselben Bedingungen wie für die Teilnahme an der AWIS-Plus-Studie. In der letzten Saison wurden die Tagebücher nur an Teilnehmer der AWIS-Kohorte versendet.

Bis zum gewählten Stichtag für die vorliegende Arbeit am 24.07.2017 wurden Tagebücher aus fünf aufeinanderfolgenden Wintersaisons von 2012/2013 bis 2016/2017 betrachtet. Die Tagebücher umfassen jeweils 6 Monate von November bis April. Sie wurden jeweils in zwei Dreimonats-Tagebücher unterteilt (Nov-Jan und Feb-Apr) und gemeinsam im vorausgehenden Oktober postalisch an die Probanden versandt. Beigelegt waren stets zwei frankierte Rücksendeumschläge, damit beide Dreimonats-Tagebücher direkt nach dem Ausfüllen zurückgesendet werden konnten. Tabelle 1 listet die versendeten und zurück erhaltenen Tagebücher in den einzelnen Saisons auf.

Tabelle 1: Versendete und zurück erhaltene Tagebücher in den einzelnen Saisons

	Tagebücher 12/13	Tagebücher 13/14	Tagebücher 14/15	Tagebücher 15/16	Tagebücher 16/17
Versendet	1100 (keine mittleren)	1900	1900	1900	792 (nur Kohorte)
Zurück Nov	965	1283	1123	1058	655
Zurück Dez	965	1283	1123	1058	655
Zurück Jan	965	1283	1120	1052	650
Zurück Feb	801	1164	1036	950	593
Zurück März	801	1164	1034	949	593
Zurück Apr	801	1164	1030	945	590

Abbildung 2 zeigt den schematischen Aufbau eines Infekt-Tagebuches. Es wurde nach zehn verschiedenen Infekten der oberen und unteren Atemwege gefragt. Hierbei wurde jeweils nach der Dauer der Infekte gefragt (< 2 bzw. > 2 Wochen). Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurde außerdem gefragt, ob aufgrund des jeweiligen Atemwegsinfekts ein Arzt aufgesucht wurde, ein Antibiotikum eingenommen wurde oder eine Aufnahme in ein Krankenhaus erfolgte. Zudem wurde die subjektive Beeinträchtigung in den Aktivitäten durch die Infekte abgefragt. Auf der Grundlage dieser Daten wurde der Diary-Score berechnet.

	Nein	Ja	Falls Ja:	< 2 Wochen	> 2 Wochen
Nasennebenhöhlen- entzündung			→		
Schnupfen			→		
Mittelohrentzündung			→		
Rachen- und Kehlkopf- entzündung (Heiserkeit)			→		
Mandelentzündung			→		
Grippaler Infekt (Fieber, Husten, Gliederschmerzen)			→		
Bronchitis			→		
Lungenentzündung (Pneumonie)			→		
Rippenfellentzündung (Pleuritis)			→		
Andere Atemwegsinfekte			→		
	Nein			Ja	
Aufsuchen eines Arztes					
Einnahme von Antibiotika					
Krankenhaus-Aufenthalt					
	Nicht	Wenig	Mittelmäßig	Sehr	
Beeinträchtigung					

Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Infekt-Tagebuchs

Die hier betrachtete AWIS-Diary-Population besteht aus den Probanden, welche sowohl in AWIS-Quer als auch in AWIS-Plus eingeschlossen sind sowie mindestens vier einzelne Monats-Tagebücher ausgefüllt haben. Dies trifft auf 1528 Probanden zu, von welchen folglich sowohl der RTI- als auch der Diary-Score vorliegen. Anhand dieser Population erfolgt die nachfolgende statistische Analyse. Die Probanden mit weniger als vier ausgefüllten Tagebüchern wurden hinsichtlich geringerer Aussagekraft bezüglich des Diary-Scores ausgeschlossen.

2.1.4 AWIS-Kohorte

Die AWIS-Kohorte hatte zum Ziel, von einer Subpopulation der AWIS-Plus-Teilnehmer im Rahmen einer medizinischen Untersuchung, einem Interview sowie einer Probengewinnung, weitere medizinische Daten zu erheben. Ab August 2014 wurden hierfür Teilnehmer der AWIS-Plus-Studie in das Studienzentrum des CCI eingeladen. Es erklärten sich insgesamt 706 der AWIS-Plus-Teilnehmer bereit. Da die Studie zum Ziel hatte, insgesamt 1000 Probanden in die Kohorte einzuschließen, wurden anschließend zusätzlich Probanden der AWIS-Querschnittsstudie rekrutiert. Hier erklärten sich 296 Probanden bereit, sodass das Ziel erreicht werden konnte und letztlich bei 3602 Einladungen 1002 Probanden eingeschlossen wurden. In den folgenden Auswertungen werden analog der Kriterien bei AWIS-Diary lediglich die Teilnehmer der AWIS-Kohorte betrachtet, welche ebenfalls in die AWIS-Plus-Studie eingeschlossen sind sowie mindestens vier Monats-Tagebücher ausgefüllt haben. Dies trifft auf 649 Probanden zu.

Die Rekrutierung erfolgte immer montags, mittwochs oder donnerstags zwischen 8:00 und 17:00 Uhr in den Räumen der Elsässerstr. 2n, 79110 Freiburg. Mitarbeiter der AG Nieters vereinbarten die Termine und führten das Interview sowie die Probengewinnung durch. Die medizinische Untersuchung und Befragung wurden von Prof. Dr. Hans-Hartmut Peter sowie von ihm eingewiesenen medizinischen Doktoranden durchgeführt. Die Gesamtdauer aller Untersuchungen betrug für den Probanden ca. eine Stunde.

Im Einzelnen durchgeführt wurde hier:

- Ein Interview hinsichtlich weiterer medizinischer sowie körperlicher Daten
- Eine Probengewinnung von Blut, Urin und Speichel
- Eine medizinische Untersuchung und Befragung

- Die Messung von Blutdruck, Hüft- und Bauchumfang, Erfassung von Größe und Gewicht (Body Mass Index)
- Spirometrie

In der medizinischen Untersuchung sollten im Rahmen einer körperlichen Examinierung und einer medizinischen Befragung nach dem aktuellen Gesundheitsstatus zusätzliche Informationen über die Infektanfälligkeit des jeweiligen Probanden gewonnen werden. Untersucher und Proband wussten nicht, in welcher Score-Kategorie sich der Proband befindet. Der Fragebogen befindet sich im Anhang. Bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit sind vor allem die Untersuchungsergebnisse der oberen und unteren Atemwege sowie der Lymphknotenstatus relevant.

Die Befragung erfolgte vor der medizinischen Untersuchung und beinhaltete Fragen zu bestimmten Infekten beziehungsweise Veränderungen des Gesundheitsstatus innerhalb der letzten vier Wochen. Für diese Arbeit wurden hauptsächlich die Fragen zu den Atemwegen näher betrachtet. Hierbei wurden nach dem Auftreten einer verstopften Nase oder Schnupfen gefragt, dem Auftreten einer Mittelohr-, Mandel- oder Rachenentzündung sowie dem Vorhandensein von chronischem Husten, Kurzatmigkeit oder Stridor.

In der medizinischen Untersuchung wurde anschließend zunächst die Kopf-Hals-Region untersucht. Mit Hilfe eines Spatels sowie einer Leuchte wurde der Mund inspiziert. Die Mundschleimhaut wurde betrachtet, das Vorliegen von Parodontose und Karies wurde erfasst, der Rachenring und die Tonsillen wurden hinsichtlich pathologischer Veränderungen untersucht. Um eine Beeinträchtigung der Nasenatmung festzustellen wurde der Proband gebeten, durch die Nase zu atmen, während der Untersucher das rechte bzw. das linke Nasenloch zuhielt. Durch Perkussion der Sinus maxillaris und frontalis wurde überprüft, ob eine Dolenz der Nasennebenhöhlen vorlag.

Anschließend wurden die unteren Atemwege betrachtet. Die Lunge wurde auskultiert, um mögliche Veränderungen hinsichtlich der Belüftung oder eine mögliche Spastik festzustellen. Mittels Perkussion der Lungengrenzen in In- und Expiration wurde die Atemverschieblichkeit überprüft. Betrachtet wurde zudem das Vorliegen einer Dämpfung oder Hypersonorität. Mittels Inspektion wurde auf das Vorliegen eines Fassthorax geachtet.

Der Lymphknotenstatus wurde submandibulär, zervikal, supraclavikulär, axillär und inguinal erfasst. Hierbei wurden Vergrößerungen sowie die Angabe von Schmerzhaftigkeit erfasst. Die Tonsillen wurden im Rahmen der Kopf-Hals Untersuchung betrachtet.

Im Anschluss erfolgte im Liegen die Untersuchung des Abdomens. Die Bauchdecke wurde hinsichtlich ihrer Gestalt beurteilt (flach, vorgewölbt, adipös). Durch Auskultation erfolgte die Bewertung der Darmgeräusche. Mittels Palpation wurde das Abdomen auf Druckschmerz und Resistenzen untersucht. Leber und Milz wurden hinsichtlich Vergrößerung (Hepato- und/oder Splenomegalie) sowie pathologische Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit palpirt und das Nierenlager wurde auf Klopferschmerzhaftigkeit überprüft. Zudem wurde nach Störungen des Stuhlgangs gefragt.

Bezüglich des muskuloskeletalen Status wurden die großen Gelenke der Extremitäten, die Fingergelenke sowie die Wirbelsäule hinsichtlich Bewegungseinschränkungen, Schmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht. Das Vorliegen von Arthritis bzw. Arthrose wurde überprüft, zudem wurde nach einem Gelenkersatz gefragt.

2.2 Betrachtete Operationen

Betrachtet werden in dieser Arbeit Operationen an Appendix, Milz, Thymus, Tonsillen, Polypen und Nasennebenhöhlen. In der AWIS-Querschnittsstudie erfolgt die Frage nach der operativen Entfernung der lymphatischen Organe Appendix, Milz und Thymus. Die Atemwegsoperationen wurden unter der Angabe: „Rachen- oder Gaumenmandeln“ und „Polypen- oder Nasennebenhöhlen“ abgefragt, wodurch zwischen Rachen- und Gaumenmandeln nicht differenziert und keine deutliche Unterscheidung zwischen den Polypen in den Nasennebenhöhlen und den umgangssprachlichen Polypen im Nasenrachen gemacht wurde.

Deshalb erfolgte im Rahmen der AWIS-Plus-Studie die differenziertere Frage nach Operationen an Polypen, Tonsillen und/oder Nasennebenhöhlen mit Angabe des jeweiligen Alters bei der Operation. Zudem wurde erfasst, ob nach einer Operation an einem dieser Organe die Atemwegs-Infektanfälligkeit deutlich besser wurde.

In der nachfolgenden Analyse wurden somit die Angaben der Operationen an Appendix, Milz und Thymus aus der AWIS-Querschnittsstudie gewonnen und die der Atemwege (Polypen, Tonsillen und Nasennebenhöhlen) aus der AWIS-Plus-Studie. Der genaue Wortlaut in AWIS-Plus lautet: „Wurde bei Ihnen folgende Operation im Nasen-Rachenraum durchgeführt? Und wenn ja, in welchem Alter?“

- Gaumenmandel (Polypen) Entfernung

- Rachenmandel (Tonsillen) Entfernung
- Nasennebenhöhlen-Operation

Im Nachhinein fiel auf, dass hier die anatomischen Bezeichnungen Gaumen- und Rachenmandel vertauscht wurden. Tatsächlich bezeichnet die Rachenmandel (lat. Tonsilla pharyngea) das unpaare Organ im Nasenrachen, welches in vergrößertem Zustand umgangssprachlich als „Polypen“ bezeichnet wird und die Gaumenmandeln (lat. Tonsillae palatinae) bezeichnen das paarige Organ, welches schlicht mit der Bezeichnung „Tonsillen“ oder umgangssprachlich mit den „Mandeln“ verbunden wird.

Da die Bezeichnungen „Gaumen- und Rachenmandel“ in der Allgemeinbevölkerung nicht verbreitet sind, wurde davon ausgegangen, dass die Probanden die beiden Angaben nach der umgangssprachlichen Bezeichnung „Polypen“ und „Tonsillen“ wählten. Um dies zu überprüfen, wurden die Altersangaben der Operationen hinsichtlich einer Übereinstimmung mit Werten in der Literatur verglichen.

2.3 RTI-Score

Der „Respiratory Tract Infection“ (RTI) - Score wurde auf der Grundlage der AWIS-Querschnittsstudie berechnet und stellt einen gewichteten Summenscore dar. Bei der Berechnung wurden die Häufigkeit und die durchschnittliche Dauer von bestimmten Atemwegsinfekten während der letzten beiden Jahre berücksichtigt. Infekte der unteren Atemwege wurden schwerer gewichtet als solche der oberen Atemwege. Zudem wurde die Einnahme von Antibiotika, die Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund einer Infektion sowie das Auftreten von besonders schweren Infektionen abgefragt. Auch das subjektive Gefühl der Probanden, leicht an Infektionen zu erkranken, sowie die Beeinträchtigung durch Atemwegsinfekte in den täglichen Aktivitäten wurden berücksichtigt.

Der *RTI-Score* bewegt sich zwischen den Werten 0 (keine Infektanfälligkeit) und 50 (maximale Infektanfälligkeit). Die folgende Abbildung zeigt die Berechnung des RTI-Scores anhand der Daten der AWIS-Querschnittsstudie. Die jeweiligen Punktwerte wurden addiert und jeder Proband wurde anhand des Punktwertes in drei Risiko-Kategorien unterteilt. Bei einem Punktwert ≤ 4 erfolgte die Einteilung in die Score-Kategorie „Niedrig“, bei 5-16 Punkten in die Score-Kategorie „Mittel“ und bei ≥ 17 Punkten in die Score-Kategorie „Hoch“.

Wie häufig litten Sie in den letzten 2 Jahren an den nachfolgenden Infekten?					
	Häufigkeit			Durchschnittliche Dauer	
	Nie	1-3 mal	> 3 mal	Kürzer als 4 Wochen	Länger als 4 Wochen
Sinusitis	0	1	2	0	2
Rhinitis	0	1	2	0	2
Otitis media	0	1	2	0	2
Pharyngitis, Laryngitis	0	1	2	0	2
Tonsillitis	0	1	2	0	2
Grippaler Infekt	0	1	2	0	2
Bronchitis	0	1	3	0	3
Pneumonie	0	2	5	0	3
Pleuritis	0	1	2	0	2
Anderer Infekt	0	1	2	0	2
Wie häufig wurden aufgrund dieser Infekte in den letzten 2 Jahren Antibiotika verschrieben?					
Nie	1-3 mal		4-6 mal		> 6 mal
0	1		3		4
Hatten Sie als Erwachsener insgesamt ≥ 3 schwerwiegende Atemwegsinfekte (z.B. schwere Bronchitis oder Pneumonie)?					
Nein			Ja		
0			2		
Hatten sie als Erwachsener jemals länger als 4 Wochen andauernde Atemwegsinfekte?					
Nein			Ja		
0			2		
Hatten sie jemals eine der nachfolgenden schweren Infektionen?					
	Nein			Ja	
Sepsis	0			2	
Abszess innere Organe	0			1	
Abszess Lymphknoten	0			1	
Endokarditis	0			1	
Osteomyelitis	0			1	
Septische Arthritis	0			1	
Tuberkulose	0			2	
Chron. Hepatitis B, C	0			1	
Meningitis	0			2	
Sonstige	0			1	
Wurden Sie jemals wegen einer dieser Infektionen im Krankenhaus stationär aufgenommen?					
Nein		Ja		> 1 mal	
0		2		3	
Haben Sie das Gefühl, leicht an Atemwegsinfekten zu erkranken?					
Nein			Ja		
0			3		
Wie sehr fühlen Sie sich durch Atemwegsinfekte in Ihren Aktivitäten beeinträchtigt?					
Nie	Selten	Ab und zu	Häufig	Dauerhaft	
0	0	1	2	3	

Abbildung 3: Berechnung des RTI-Scores

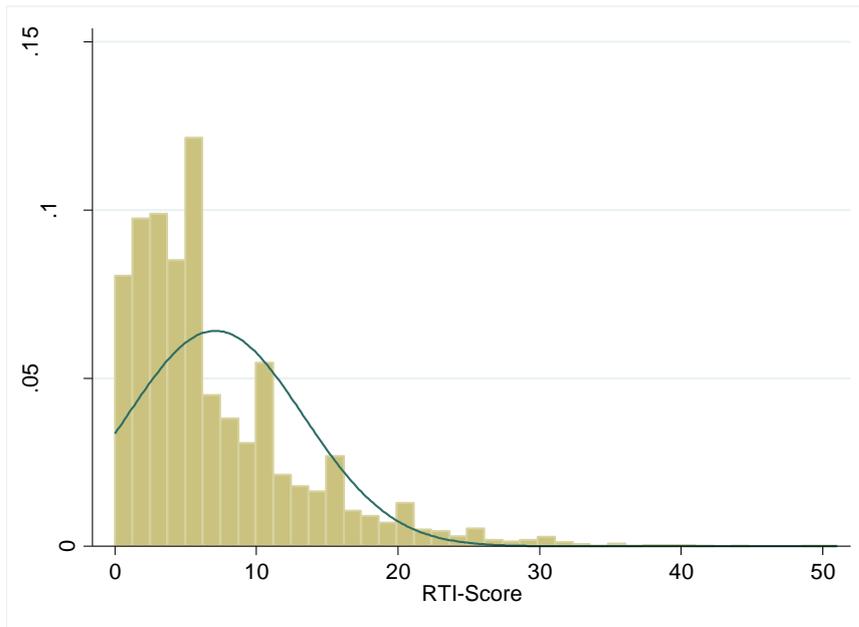


Abbildung 4: Verteilung des RTI-Scores in der AWIS-Querschnitts-Population

Der mittlere RTI-Score in der AWIS-Querschnitts-Population beträgt 7,09 (95%-KI: 6,99-7,20). Hierbei befinden sich 45,02% der Probanden in der Score-Kategorie „Niedrig“, 46,29% in der Score-Kategorie „Mittel“ und 8,69% in der Score-Kategorie „Hoch“.

2.4 Diary-Score

Der Diary-Score wurde als prospektiver Score auf der Grundlage der Infekt-Tagebücher berechnet. Berücksichtigt wurden hierbei die zehn abgefragten Infekte Sinusitis, Rhinitis, Otitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Grippaler Infekt, Bronchitis, Pneumonie, Pleuritis sowie andere Infekte (vgl. Abbildung 2).

Zur Berechnung wurde zunächst ein Diary-Score auf monatlicher Basis erstellt, wobei jeweils die zehn abgefragten Infekte mit Punktwerten kodiert wurden. Die Kodierung erfolgte mit dem Wert 0, wenn kein Infekt vorlag, 1 bei einem Infekt, der kürzer als zwei Wochen andauerte und 2 bei einem Infekt, welcher länger als zwei Wochen andauerte. Die Punktwerte der jeweiligen Infekte wurden aufsummiert und anschließend über alle Monate gemittelt. Dieser durchschnittliche Diary-Score, der alle Monate beinhaltet, wird fortan als Diary-Score bezeichnet.

Der *Diary-Score* umfasst somit prospektiv gewonnene Daten über einen Zeitraum von mehreren Jahren und soll so eine genauere Einschätzung der Infektanfälligkeit ermöglichen. Die Werte des Diary-Scores bewegen sich zwischen 0 und 2.

Der Diary-Score wurde nicht wie der RTI-Score anhand fester Punktwerte in Kategorien unterteilt, sondern zunächst nach seiner prozentualen Verteilung betrachtet. Um einen graphischen Vergleich mit dem RTI-Score zu ermöglichen, wurde anhand der prozentualen Verteilung in der AWIS-Diary-Population eine Kategorisierung vorgenommen. Die 10% mit dem höchsten Diary-Score kennzeichnen die Kategorie „Hoch“, die folgenden 15% die Kategorie „Mittel“ und die 75% mit dem niedrigsten Diary-Score die Kategorie „Niedrig“.

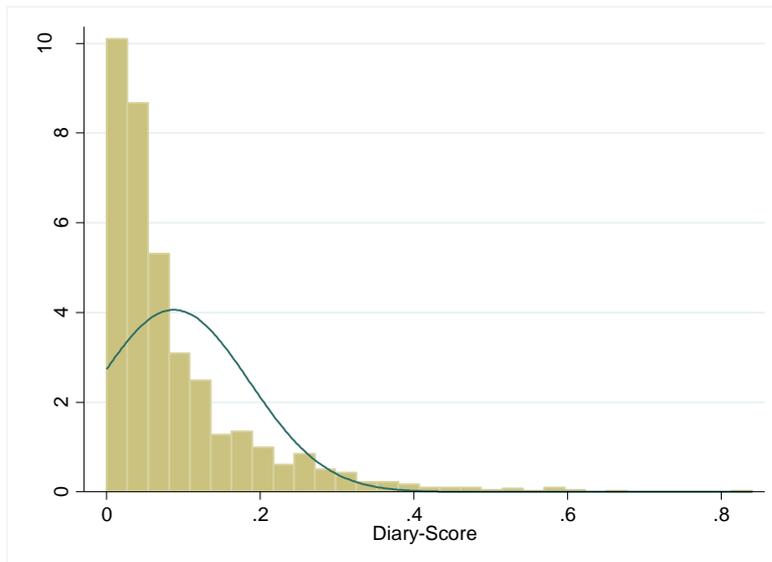


Abbildung 5: Verteilung des Diary-Scores in der AWIS-Diary-Population

Der mittlere Diary-Score in der AWIS-Diary-Population beträgt 0,087 (95%-KI: 0,083-0,092).

2.5 Variablen in der statistischen Auswertung

In der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Variablen aus der AWIS-Querschnittsstudie sowie aus der AWIS-Plus-Studie betrachtet.

Aus der AWIS-Querschnittsstudie stammen die folgenden Variablen:

- Geschlecht: Männliches bzw. weibliches Geschlecht.
- Alter: Das Alter der Probanden wird in den folgenden Auswertungen als das Alter zum Zeitpunkt des Ausfüllens des AWIS-Querschnittsfragebogens betrachtet.
- Bildung: Grundlage ist die Frage nach dem höchsten Bildungsabschluss in AWIS-Quer. Dieser wird in die Kategorien „Kein Abschluss“, „Hauptschulabschluss“, „Realschulabschluss“, „Hochschulreife“ und „Hochschulabschluss“ unterteilt.

- BMI: Der BMI wurde aus den Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht berechnet und in die Kategorien Untergewicht (BMI <18,5), Normalgewicht (BMI 18,5-25), Übergewicht (BMI 25-30) sowie Adipositas (BMI >30) unterteilt.
- Komorbiditäten: In AWIS-Quer erfolgt die Frage nach verschiedenen Komorbiditäten. Mit eingeschlossen wurden hier die Angaben COPD/ Lungenemphysem, chronisches Asthma, chronische Nierenkrankheit, chronische Blutkrankheit, chronische Lebererkrankung, entzündliches Rheuma, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) sowie Diabetes mellitus.
- Allergien: Hier wurden die Angaben allergisches Asthma, Pollenallergie und Hausstauballergie betrachtet.

Die AWIS-Plus-Studie liefert folgende Variablen:

- Rauchstatus: Auf die Frage, ob der Proband rauche, folgen die Antwortmöglichkeiten „Nein“, „Ja, zur Zeit“ und „Ja, früher“.
- Kontakt zu Kindern: Auf die Frage, wie häufig der Proband in den letzten zwei Jahren Kontakt zu Kindern im Kindergarten- und Grundschulalter hatte, folgen die Antwortmöglichkeiten „Nie“, „Selten“, „Wöchentlich“ und „Täglich“.
- Körperliche Aktivität: Die körperliche Aktivität wurde anhand der Angabe verschiedener Sportarten sowie der Häufigkeit der körperlichen Betätigung berechnet. Die Angaben wurden summiert und es wurde ein durchschnittlicher Kalorienverbrauch pro Monat berechnet, anhand welchem die Einteilung in die Gruppen niedrige, mittlere und hohe körperliche Aktivität erfolgte (vgl. Maccioni et al. 2018).

2.6 Datenaufnahme

Die Fragebögen wurden mit dem Scanner „ImageFormula DR-4010C“ eingelesen und nach einer Überprüfung in das Programm „Windows Access 2010“ übertragen. Die Datensätze wurden anschließend zur weiteren Bearbeitung in das Programm „Excel 2010“ exportiert. Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm „STATA Version 14 (STATSCorp. USA)“ durchgeführt. Die Excel-Datensätze wurden hierfür in das Programm importiert und mittels merge-Befehlen zusammengefügt.

2.7 Statistische Analyse

Zur Einschätzung der Auswirkung der verschiedenen Operationen auf RTI- und Diary-Score sowie auf die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung wurden in der folgenden statistischen Auswertung Odds Ratios bestimmt. Das *Odds Ratio*, auch Chancenverhältnis genannt, beschreibt die Stärke eines Zusammenhangs zweier Variablen.

Das Odds Ratio setzt zwei „Chancen“ ins Verhältnis und erlaubt so eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in Abhängigkeit einer Exposition.

Tabelle 2: Kreuztabelle

	Exposition	Keine Exposition
Ereignis	a	b
Kein Ereignis	c	d

Anhand der Kreuztabelle gilt für das Odds Ratio: $OR = (a/c) / (b/d)$

Beträgt das Odds Ratio einen Wert > 1 , so ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses in der Gruppe der Exponierten höher. Beträgt es den Wert < 1 , so ist die Wahrscheinlichkeit in der Gruppe der Exponierten geringer. Beträgt es genau 1, so besteht kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses in den beiden Gruppen. Das Odds Ratio wird jeweils mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Der zugehörige p-Wert gibt an, ob das jeweilige Odds Ratio signifikant erhöht bzw. erniedrigt ist. Eine statistische Signifikanz liegt bei einem p-Wert $< 0,05$ vor.

Die Odds Ratios werden in den nachfolgenden Auswertungen innerhalb einer *logistischen Regression* berechnet. Diese erlaubt die Adjustierung des Odds Ratios durch weitere Einflussfaktoren. Die beiden Infekt-Scores wurden hierfür binär kodiert: Innerhalb der AWIS-Diary-Population wurden die 10% mit dem jeweils höchsten Score mit einer 1 und die unteren 90% mit einer 0 kodiert.

Der *Mann-Whitney-U-Test* ist ein nicht parametrischer Test zum Vergleich zweier Mittelwerte. Ein p-Wert $< 0,05$ weist auf einen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Mittelwerte hin.

Um die Korrelation der beiden Infekt-Scores zu berechnen, wurde der *Spearman'sche Korrelationskoeffizient* genutzt. Er ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen. Beträgt der Korrelationskoeffizient den Wert 0, so besteht kein

Zusammenhang zwischen den betrachteten Variablen. Bei einem Wert > 0 besteht ein Zusammenhang, je größer der Korrelationskoeffizient, umso größer ist auch der Zusammenhang. Je nach Vorzeichen besteht eine positive oder eine negative Korrelation. Der zugehörige p-Wert sagt aus, ob die Korrelation signifikant positiv bzw. negativ ist.

Für die Variable der summierten Anzahl an Operationen wurden die Korrelationen zu den beiden Infekt-Scores sowie auch zu der steigenden Anzahl an Komorbiditäten berechnet. Hierfür wurden jeweils die partiellen Korrelationen berechnet, wofür die Variablen in Ränge unterteilt wurden. Die berechneten Korrelationen wurden jeweils durch die weiteren Einflussfaktoren adjustiert.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Darstellung

3.1.1 Darstellung der verschiedenen Populationen

Tabelle 3: Untersuchungspopulationen

	AWIS-Quer (N = 12918)	AWIS-Plus (N = 2070)	AWIS-Diary (N = 1528)	AWIS-Kohorte (N = 649)
Geschlecht weiblich (%)	57,20	61,55	63,81	63,02
Mittleres Alter (Jahre)	46,9	48,6	49,7	50,8
Mittlerer BMI	25,18	25,31	25,21	25,17
Bildungsabschluss (%)				
Keiner	0,54	0,19	0,26	0,15
Hauptschule	20,07	19,05	19,21	17,34
Realschule	30,50	30,98	32,43	32,35
Hochschulreife	21,50	19,82	18,36	19,50
Hochschulabschluss	27,39	29,96	29,74	30,65
Raucher (Ex / Aktuell)	41,47	47,99	45,78	41,05
Komorbidität (mind. 1)	14,40	18,62	18,80	18,34
Allergien (mind. 1)	33,95	36,90	36,71	40,25
Mittlerer RTI-Score	7,09	9,38	8,94	9,49
Mittlerer Diary-Score	-	-	0,0874	0,0870

Im Vergleich zur AWIS-Querschnittsstudie beinhalten die darauffolgenden Populationen einen höheren Anteil weiblicher Probanden (+4,35 % bei AWIS-Plus, +6,61 % bei AWIS-Diary und +5,82 % bei AWIS-Kohorte) und haben einen höheren Altersdurchschnitt (+1,7 bzw. +2,8 bzw. +3,9 Jahre). Der höhere Altersdurchschnitt erklärt sich durch das zunehmende Alter der Probanden bei Teilnahme an den Folgestudien. Zudem sind mehr Probanden mit einem Hochschulabschluss vertreten (+2,57 bzw. +2,35 bzw. +3,26 Prozentpunkte). Hinsichtlich des BMI sind keine großen Unterschiede ersichtlich. Der Anteil an ehemaligen und aktuellen Rauchern ist in der AWIS-Plus-Population um 6,52 Prozentpunkte und in der AWIS-Diary-Population um 4,31 Prozentpunkte höher als in der AWIS-Querschnittsstudie. In der AWIS-Kohorte finden sich prozentual ebenso viele Raucher wie in der Querschnittsstudie. Der prozentuale Anteil an Komorbiditäten ist in den drei folgenden Populationen jeweils um ca. 4 Prozentpunkte höher als in AWIS-Quer.

Mit dem Fortschreiten der Studie sind zudem mehr Allergiker vertreten, man sieht einen Anstieg um 2,95 bzw. 2,76 bzw. 6,30 Prozentpunkte.

Die folgenden Populationen zeigen einen höheren mittleren RTI-Score (+2,29 bzw. +1,85 bzw. +2,37). Berücksichtigt werden muss hierbei der veränderte Auswahlprozess der AWIS-Plus-Studie und die dadurch bedingte Anreicherung von Infektanfälligen in den Folgestudien. Der Diary-Score kann nur für die AWIS-Diary-Population sowie für die AWIS-Kohorte berechnet werden, in diesen beiden Populationen unterscheidet sich der mittlere Diary-Score kaum (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 4: Verteilung hinsichtlich des Operations-Status in AWIS-Quer

	Nicht Operiert (N = 6428)	Mind. eine Operation (N = 6490)	Atemwegs-Operiert (N = 5071)	Appendektomie (N = 2757)
Geschlecht weiblich (%)	56,50	57,89	57,05	61,08
Mittleres Alter (Jahre)	43,8	49,9	49,0	53,7
Mittlerer BMI	24,79	25,56	25,60	25,93
Bildungsabschluss (%)				
Keiner	0,72	0,36	0,34	0,40
Hauptschule	18,04	22,09	20,04	28,55
Realschule	29,97	31,03	31,46	31,41
Hochschulreife	24,08	18,93	19,84	15,67
Hochschulabschluss	27,19	27,59	28,32	23,96
Raucher (Ex / Aktuell)	38,05	44,86	44,55	47,66
Komorbidität (mind. 1)	12,04	16,73	16,36	20,54
Allergien (mind. 1)	32,47	35,41	37,32	31,68

Vergleicht man innerhalb der AWIS-Quer-Population die Untergruppe ohne Operation mit der Untergruppe derer mit mindestens einer der genannten Operationen, so findet sich bei den Operierten ein um 1,39 Prozentpunkte höherer Anteil an Frauen (vgl. Tabelle 4). Im Durchschnitt sind die Operierten 6,1 Jahre älter und haben einen geringfügig höheren BMI. Bezüglich der Bildung sind hier 5,15 Prozentpunkte weniger mit einer Hochschulreife vertreten. Der Anteil an ehemaligen und aktuellen Rauchern ist bei den Operierten um 6,81 Prozentpunkte höher. Zudem befinden sich 4,69 Prozentpunkte mehr mit einer Komorbidität und 2,94 Prozentpunkte mehr Allergiker in dieser Untergruppe.

Vergleicht man nun innerhalb der Operierten diejenigen mit einer Operation an den Atemwegen mit den Appendektomierten, so zeigt sich, dass in der Untergruppe der Appendektomierten der Anteil an Frauen um 4,03 Prozentpunkte höher liegt und diese im Durchschnitt 4,7 Jahre älter sind. Hinsichtlich des BMI gibt es auch hier keine großen

Unterschiede. Bezüglich der Bildung sind bei den Appendektomierten 4,36 Prozentpunkte weniger mit einem Hochschulabschluss vertreten. Der Anteil der Raucher ist um 3,11 Prozentpunkte und der Anteil derer mit einer Komorbidität um 4,18 Prozentpunkte höher. Bezüglich der Allergien finden sich wiederum um 5,64 Prozentpunkte weniger Allergiker in der Untergruppe der Appendektomierten.

3.1.2 Prävalenzen der Operationen

Die einzelnen Operationen werden in den folgenden Auswertungen wie folgt abgekürzt: Die Adenoidektomie (umgangssprachlich Polypen-Entfernung) wird mit PE abgekürzt, die Tonsillektomie mit TE, die Operation an den Nasennebenhöhlen (Sinusektomie) mit SE und die Appendektomie mit AE. Die Begriffe Adenoidektomie und Polypektomie werden im Folgenden synonym verwendet.

Tabelle 5: Prävalenzen der Operationen

	AWIS-Quer (N = 12918)		AWIS-Plus (N = 2070)		AWIS-Diary (N = 1528)		AWIS-Kohorte (N = 649)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mind. eine Op	6490	50,24	1155	55,80	855	55,96	386	59,48
Atemwegs-Op	5071	39,26	919	44,40	680	44,50	308	47,46
PE			467	22,56	330	21,60	154	23,73
TE			662	31,98	498	32,59	228	35,13
SE			140	6,76	98	6,41	54	8,32
AE	2757	21,34	471	22,75	344	22,51	155	23,88
Splenektomie	36	0,28	9	0,44	7	0,46	4	0,62
Thymektomie	16	0,12	2	0,10	2	0,13	0	0

Mit Fortschreiten der Studie und den kleiner werdenden Populationen nimmt die Anzahl aller betrachteten Operationen zu (vgl. Tabelle 5). Auch innerhalb der Untergruppen steigt der Anteil an Probanden mit einer Operation an den Atemwegen sowie einer Appendektomie.

Für die Operationen an Milz und Thymus liegen nur sehr geringe Fallzahlen vor. Die Variable „Mindestens eine Operation“ schließt diese beiden Operationen zwar mit ein, eine getrennte Analyse dieser beiden Operationen ist aufgrund der geringen Fallzahl aber nicht möglich.

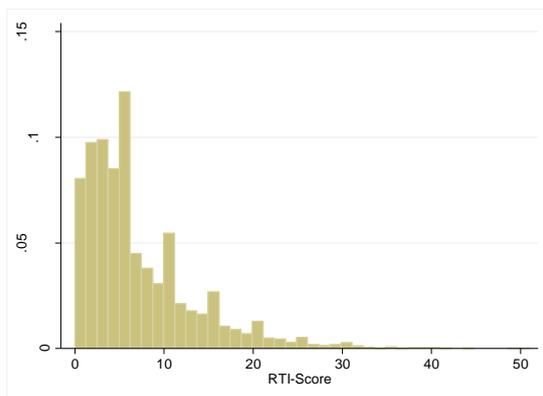
3.2 RTI-Score

Tabelle 6: Verteilung des RTI-Scores in den verschiedenen Populationen

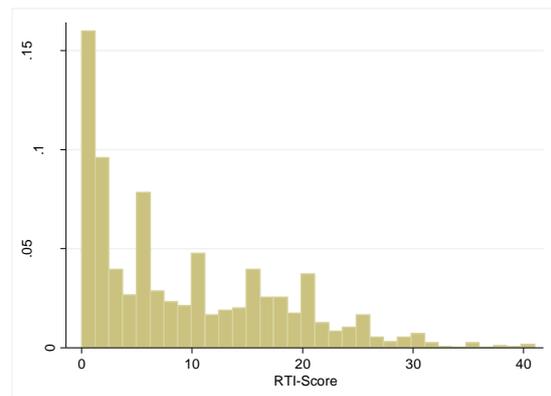
RTI-Score	AWIS-Quer (N = 12918)	AWIS-Plus (N = 2070)	AWIS-Diary (N = 1528)	AWIS-Kohorte (N = 649)
Niedrig	5819 (45,02%)	829 (40,05%)	661 (43,26%)	253 (38,98%)
Mittel	5980 (46,29%)	760 (36,71%)	535 (35,01%)	245 (37,75%)
Hoch	1122 (8,69%)	481 (23,24%)	332 (21,73%)	151 (23,27%)
Mittl. RTI-Score (KI)	7,09 (6,99-7,20)	9,38 (9,01-9,75)	8,94 (8,52-9,36)	9,49 (8,82-10,15)

Aufgrund der Zusammensetzung der AWIS-Plus-Population findet sich ab dieser Studie ein deutlich höherer prozentualer Anteil an Probanden, die der Score-Kategorie „Hoch“ angehören. Hiermit korreliert auch der Anstieg des mittleren RTI-Scores (s. Tabelle 6).

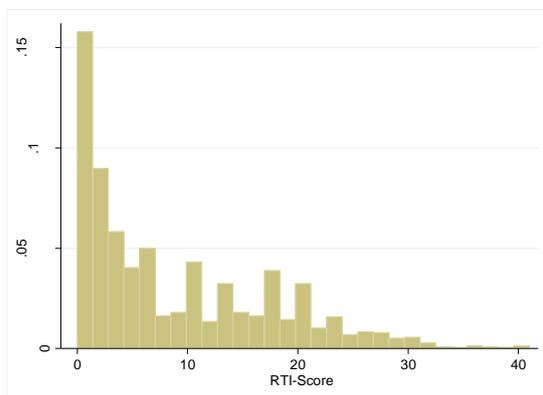
AWIS-Quer: N = 12918



AWIS-Plus: N = 2070



AWIS-Diary: N = 1528



AWIS-Kohorte: N = 649

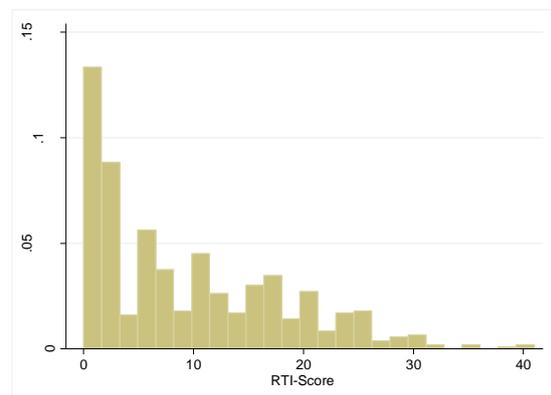


Abbildung 6: Verteilung des RTI-Scores in den verschiedenen Populationen

3.3 Statistische Auswertungen in der AWIS-Diary-Population

3.3.1 RTI-Score

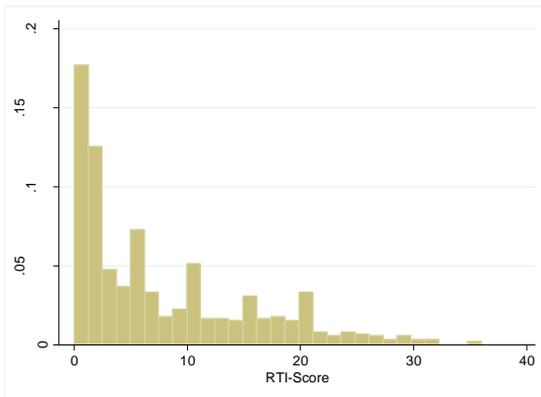
Tabelle 7: Mittlere RTI-Scores in den Operations-Untergruppen

	Nicht Operiert (N=673)	Mind. eine Operation (N=855)	PE (N=330)	TE (N=498)	SE (N=98)	AE (N=344)
Mittl. RTI-Score (KI)	7,88 (7,29-8,47)	9,77 (9,17-10,37)	9,72 (8,77-10,66)	9,93 (9,14-10,71)	14,41 (12,59-16,23)	10,79 (9,79-11,80)
Anstieg in %		+23,99	+23,35	+26,02	+82,87	+36,93

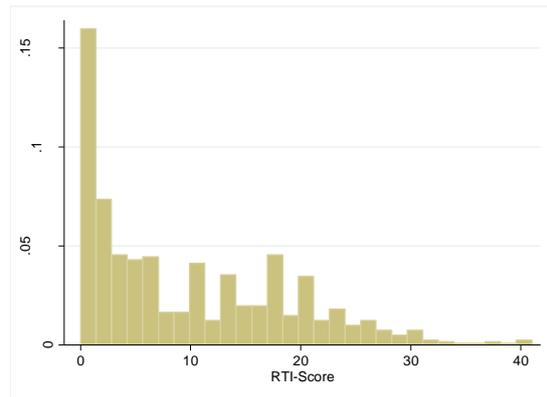
Der mittlere RTI-Score liegt in allen Operations-Untergruppen höher als bei den Nicht-Operierten. Eine besonders ausgeprägte Verschiebung nach rechts im Histogramm findet sich in den Untergruppen SE und AE (vgl. Abbildung 7).

In der Untergruppe derer mit mindestens einer Operation liegt der mittlere RTI-Score um 23,99% höher im Vergleich zu den Nicht-Operierten (vgl. Tabelle 7). Bei PE beträgt der Anstieg +23,35%, bei TE +26,02%, bei SE +82,87% und bei AE +36,93%.

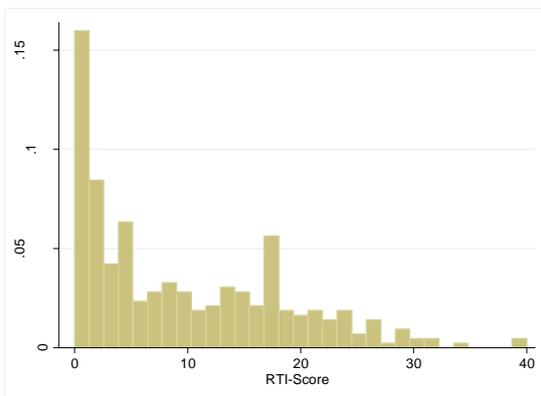
Nicht Operiert: N = 673



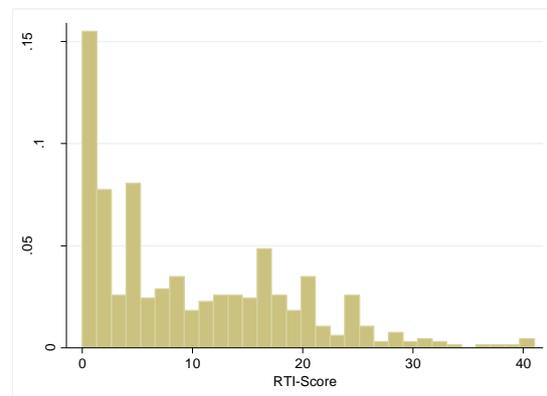
Mindestens eine Operation: N = 855



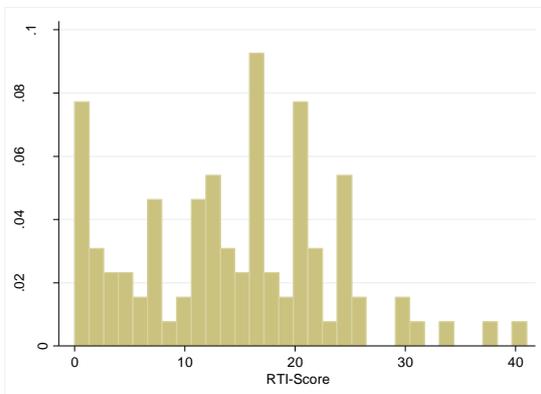
Polypektomie (PE): N = 330



Tonsillektomie (TE): N = 498



Sinusektomie (SE): N = 98



Appendektomie (AE): N = 344

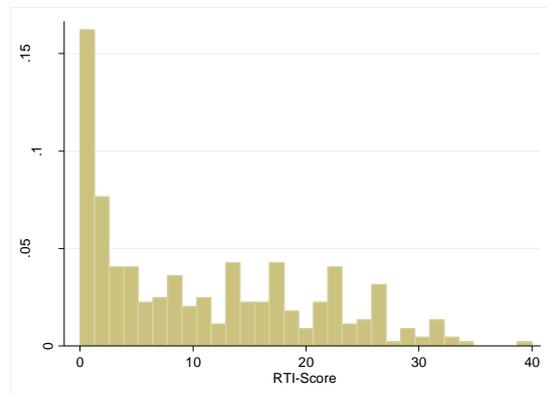


Abbildung 7: Verteilung des RTI-Scores in den Operations-Untergruppen

Tabelle 8: Verteilung in den RTI-Score-Kategorien

RTI-Score	Gesamt (N = 1528)		PE (N = 330)		TE (N = 498)		SE (N = 98)		AE (N = 344)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Niedrig	661	43,26	129	39,09	184	36,95	18	18,37	128	37,21
Mittel	535	35,01	119	36,06	193	38,76	35	35,71	115	33,43
Hoch	332	21,73	82	24,85	121	24,30	45	45,92	101	29,36

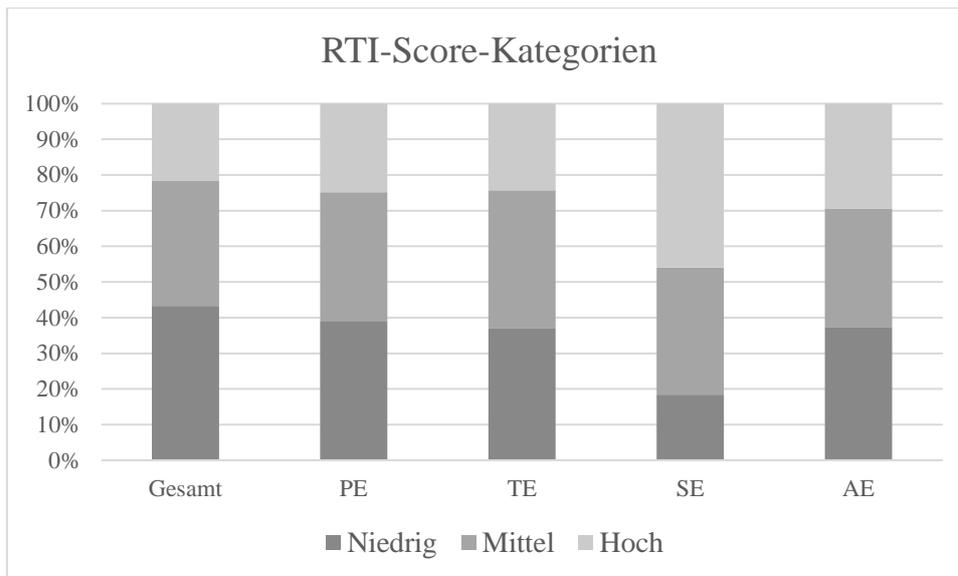


Abbildung 8: Verteilung in den RTI-Score-Kategorien

Im Vergleich mit der gesamten AWIS-Diary-Population ist die Zugehörigkeit zur Score-Kategorie „Hoch“ in allen Operations-Untergruppen prozentual höher (s. Tabelle 8). PE- und TE-Probanden gehören jeweils 1,1-fach häufiger zur höchsten Kategorie. In der SE-Untergruppe ist der Anteil 2,1-fach und in der AE-Untergruppe 1,4-fach so hoch.

3.3.2 Atemwegs-Operationen: Analyse der Altersangaben

Tabelle 9: Operations-Prävalenzen in den jeweiligen Altersgruppen mit mittlerem RTI-Score

Alter (Jahre)	Mind. 1 Atemwegs-Op (N = 680)		Polypektomie (PE) (N = 330)		Tonsillektomie (TE) (N = 498)		Sinusektomie (SE) (N = 98)	
	%	RTI	%	RTI	%	RTI	%	RTI
18-30	26,53	12,67	16,33	10,96	15,65	15,87	2,04	13,00
30-40	36,57	10,67	27,43	11,02	17,71	10,07	7,43	12,69
40-50	44,87	10,21	23,08	9,63	32,82	9,98	5,13	14,80
50-60	48,93	9,11	22,57	8,68	38,48	9,72	7,13	14,40
>60	49,62	9,58	18,48	9,90	38,99	9,19	8,10	15,00

Tabelle 9 zeigt die Prävalenzen der Atemwegs-Operationen in den jeweiligen Altersgruppen, ergänzt um den jeweils mittleren RTI-Score. Die Altersangaben wurden aus der AWIS-Querschnittsstudie entnommen. Betrachtet man zunächst diejenigen mit mindestens einer Operation, so fällt auf, dass mit zunehmendem Alter die Prävalenzen für eine Operation kontinuierlich ansteigen. Bei Betrachtung der einzelnen Operationen gilt dies vor allem für TE. In der PE-Untergruppe ist die Prävalenz in der Gruppe der 30- bis 40-Jährigen am höchsten und sinkt in den folgenden Altersklassen wieder ab. Bei SE ist die

Prävalenz bei den über 60-Jährigen am höchsten. Hier ist zwar keine kontinuierliche Zunahme zu erkennen, allerdings fällt auf, dass die Prävalenz in der Gruppe der 18- bis 30-Jährigen mit Abstand am niedrigsten ist.

Sowohl bei der Gruppe derer mit mindestens einer Operation als auch in der TE-Untergruppe sinkt der mittlere RTI-Score mit zunehmendem Alter kontinuierlich. Bei PE lässt sich diese Tendenz nicht erkennen. Bei SE steigt der mittlere RTI-Score ab dem 30. Lebensjahr eher an und ist in der Gruppe der über 60-Jährigen am höchsten.

Tabelle 10: Eingriffe im Kindes- und Erwachsenenalter

Zeitpunkt Eingriff	PE (N = 321)		TE (N = 492)		SE (N = 96)	
	%	RTI	%	RTI	%	RTI
Kindesalter	91,28	9,45	67,07	9,75	19,79	12,00
Erwachsenenalter	8,72	14,25	32,93	10,41	80,21	14,82

Die Operation an den Polypen wurde in 91,28% der Fälle vor dem 18. Lebensjahr durchgeführt, das mittlere Alter bei der Operation liegt hier bei 9,25 Jahren. Die Tonsillektomie wurde in 67,07% der Fälle vor dem Erreichen der Volljährigkeit durchgeführt. Das mittlere Alter liegt hier bei 14,74 Jahren. Bei der Operation an den Nasennebenhöhlen zeigt sich ein entgegengesetztes Bild, hier wurden 80,21% der Operationen im Erwachsenenalter durchgeführt und das mittlere Alter liegt deutlich höher bei 28,95 Jahren.

Betrachtet man den mittleren RTI-Score in den jeweiligen Gruppen, so fällt bei allen drei Operationen auf, dass dieser bei den Eingriffen im Erwachsenenalter höher liegt (vgl. Tabelle 10). Die größte Differenz findet sich in der PE-Untergruppe mit einem Unterschied von 4,80 Punkten. Bei TE und SE beträgt die Differenz 0,66 und 2,82 Punkte.

Tabelle 11: Abstand zur Operation

Abstand in Jahren	PE (N = 321)		TE (N = 492)		SE (N = 96)	
	%	RTI	%	RTI	%	RTI
<=10	1,56	17,80	3,66	19,44	22,92	15,96
10-20	6,85	15,00	7,11	12,46	23,96	15,13
20-30	11,84	9,16	12,4	9,56	18,75	12,00
30-40	26,48	10,80	28,66	9,53	14,58	11,43
40-50	31,46	8,36	30,28	8,99	12,5	15,25
>50	21,81	9,13	17,89	9,68	7,29	15,86

Der Abstand zur Operation wurde aus der Differenz der Angabe des Alters bei der Operation in der AWIS-Plus-Studie sowie dem Zeitpunkt der Teilnahme an der AWIS-Querschnittsstudie berechnet. Hier sieht man deutlich, dass die meisten Polypektomien sowie Tonsillektomien vor 40 bis 50 Jahren erfolgt sind (vgl. Tabelle 11). Der mittlere Abstand in der PE-Untergruppe beträgt 40,0 Jahre, in der TE-Untergruppe sind es 38,2 Jahre. Bei einem Altersdurchschnitt von 46,9 Jahren der AWIS-Quer-Teilnehmer korreliert dies mit der Tatsache, dass diese beiden Operationen zumeist im Kindesalter durchgeführt werden. In der SE-Untergruppe wurden 46,88% der Operationen in einem Abstand von weniger als 20 Jahren durchgeführt. Der mittlere Abstand zur Operation beträgt hier 24,5 Jahre. Mit Ansteigen des Abstandes zur Operation sinkt die Prävalenz, was wiederum mit der Tatsache korreliert, dass die Operation in den meisten Fällen im Erwachsenenalter durchgeführt wird.

Betrachtet man den mittleren RTI-Score, so zeigt sich, dass dieser bei PE und TE umso höher ist, je kürzer die Operation zurückliegt. In der SE-Untergruppe trifft diese Beobachtung nicht zu. Hier ist der mittlere RTI-Score in der Gruppe derer mit kürzlich zurückliegender Operation ebenso hoch wie in der Gruppe derer mit einem Abstand zur Operation von über 40 Jahren.

3.3.2.1 Frage nach Besserung

In AWIS-Plus wurde im Anschluss an die Erhebung der einzelnen Atemwegs-Operationen die Frage gestellt, ob die Symptomatik nach den Operationen deutlich besser wurde. Zwischen den einzelnen Operationen wurde nicht differenziert. Insgesamt machten 545 Probanden mit mindestens einer Atemwegs-Operation hier eine Angabe, von diesen gaben 59,45% eine postoperative Besserung an.

Tabelle 12: Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen

	PE (N = 252)		TE (N = 411)		SE (N = 87)	
	%	RTI	%	RTI	%	RTI
Keine Besserung	43,25	12,31	36,01	13,70	51,72	15,71
Besserung	56,75	7,69	63,99	7,84	48,28	12,36

Innerhalb der Operations-Untergruppen wurde bei der Tonsillektomie mit 63,99% am häufigsten eine postoperative Besserung angegeben, gefolgt von der Polypektomie mit

56,75%. Bei der Operation an den Nasennebenhöhlen gaben lediglich 48,28% eine postoperative Besserung an. Der mittlere RTI-Score ist in der Gruppe derer mit fehlender postoperativer Besserung in allen Untergruppen signifikant erhöht (s. Tabelle 12).

Tabelle 13: Frage nach Besserung und Eingriffe im Kindes- bzw. Erwachsenenalter

Zeitpunkt Eingriff		PE (N = 252)		TE (N = 411)		SE (N = 87)	
		%	RTI	%	RTI	%	RTI
Kindesalter	Keine Besserung	42,79	11,99	36,09	14,05	58,82	15,80
	Besserung	57,21	7,32	63,91	7,54	41,18	7,57
Erwachsenenalter	Keine Besserung	44,00	16,82	35,71	13,70	51,47	15,68
	Besserung	56,00	11,93	64,29	8,20	48,53	12,82

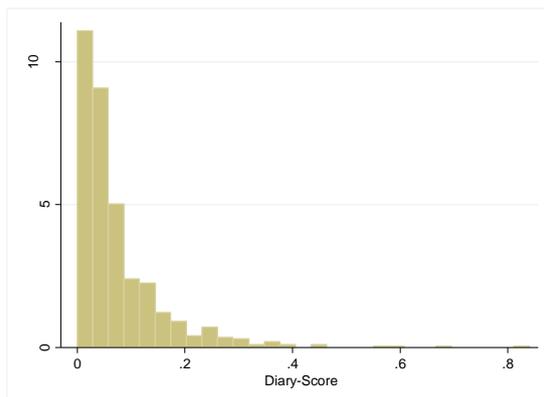
Betrachtet man bezüglich der Frage nach Besserung die Verteilung der Operationen im Kindes- bzw. im Erwachsenenalter, so ändert sich kaum etwas an der prozentualen Verteilung in der PE- und TE-Untergruppe. In der SE-Untergruppe fällt allerdings auf, dass bei es bei Eingriffen im Kindesalter um 7,35 Prozent seltener zu einer postoperativen Besserung kam. Allerdings ist die Fallzahl hier bei lediglich 17 Probanden sehr gering. Bezüglich des mittleren RTI-Scores bleibt die Differenz zwischen den Angaben fehlender postoperativer Besserung und Besserung in beiden Untergruppen bestehen. Im Erwachsenenalter ist der mittlere Score jeweils zu etwas höheren Werten verschoben (vgl. Tabelle 13). Zudem fällt auf, dass diejenigen, welche im Kindesalter operiert wurden und eine postoperative Besserung der Infektanfälligkeit angaben, bei allen Operationen gleichermaßen niedrige RTI-Scores zeigen.

3.3.3 Diary-Score

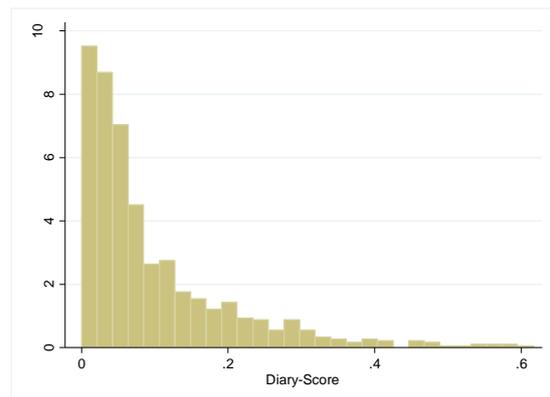
Tabelle 14: Mittlere Diary-Scores in den Operations-Untergruppen

	Nicht Operiert (N=673)	Mind. eine Operation (N=855)	PE (N=330)	TE (N=498)	SE (N=98)	AE (N=344)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,075 (0,069-0,082)	0,097 (0,090-0,104)	0,095 (0,085-0,106)	0,097 (0,088-0,106)	0,141 (0,115-0,167)	0,110 (0,097-0,123)
Anstieg in %		+29,33	+26,67	+29,33	+88,0	+82,87

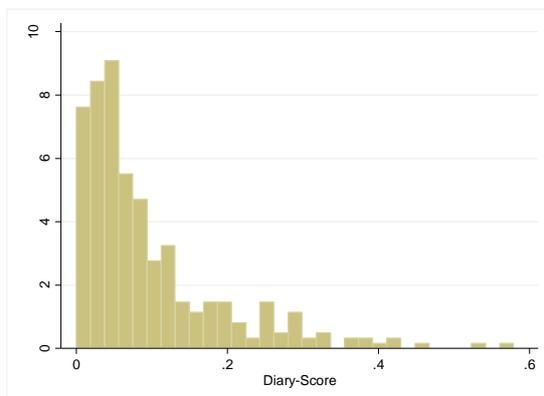
Nicht Operiert: N = 673



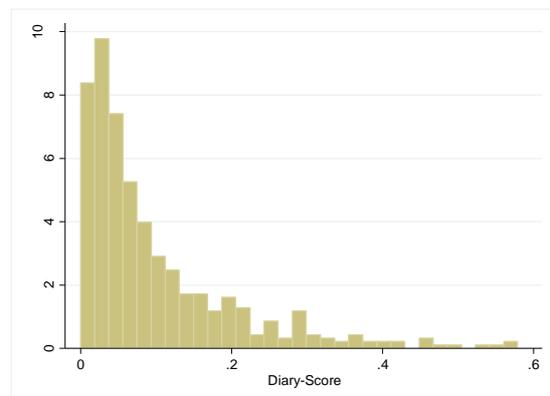
Mindestens eine Operation: N = 855



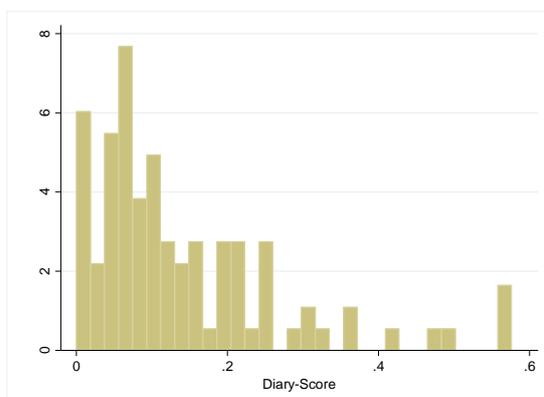
Polypektomie (PE): N = 330



Tonsillektomie (TE): N = 498



Sinusektomie (SE): N = 98



Appendektomie (AE): N = 344

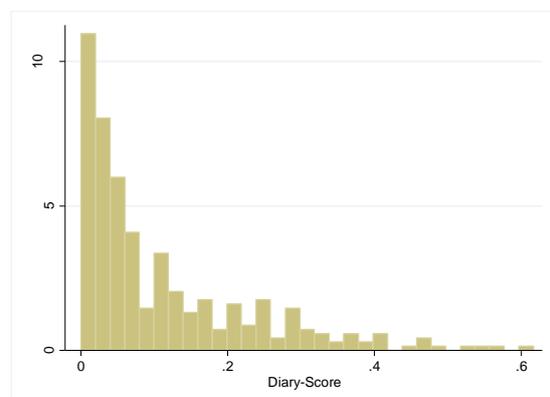


Abbildung 9: Verteilung des Diary-Scores in den Operations-Untergruppen

Der mittlere Diary-Score liegt in allen Operations-Untergruppen über dem mittleren Diary-Score der Nicht-Operierten (vgl. Tabelle 14). In der Untergruppe derer mit mindestens einer Operation beträgt der Unterschied +29,33%, bei PE +26,67%, bei TE +29,33%, bei SE +88,0% und bei AE +46,67%.

Der Diary-Score wurde im Gegensatz zum RTI-Score nicht anhand fester Punktwerte in Kategorien unterteilt. Um ihn dennoch mit dem RTI-Score vergleichen zu können, wurde

er in der AWIS-Diary-Population anhand prozentualer Grenzen in Gruppen unterteilt. Die 10% mit dem höchsten Diary-Score kennzeichnen die Kategorie „Hoch“, die folgenden 15% die Kategorie „Mittel“ und die unteren 75% die Kategorie „Niedrig“.

Tabelle 15: Verteilung in den Diary-Score-Kategorien

Diary-Score	Gesamt (N = 1528)		PE (N = 330)		TE (N = 498)		SE (N = 98)		AE (N = 344)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Niedrig	1148	75,13	236	71,52	356	71,49	57	58,16	227	65,99
Mittel	230	15,05	56	16,97	85	17,07	22	22,45	56	16,28
Hoch	150	9,82	38	11,52	57	11,45	19	19,39	61	17,73

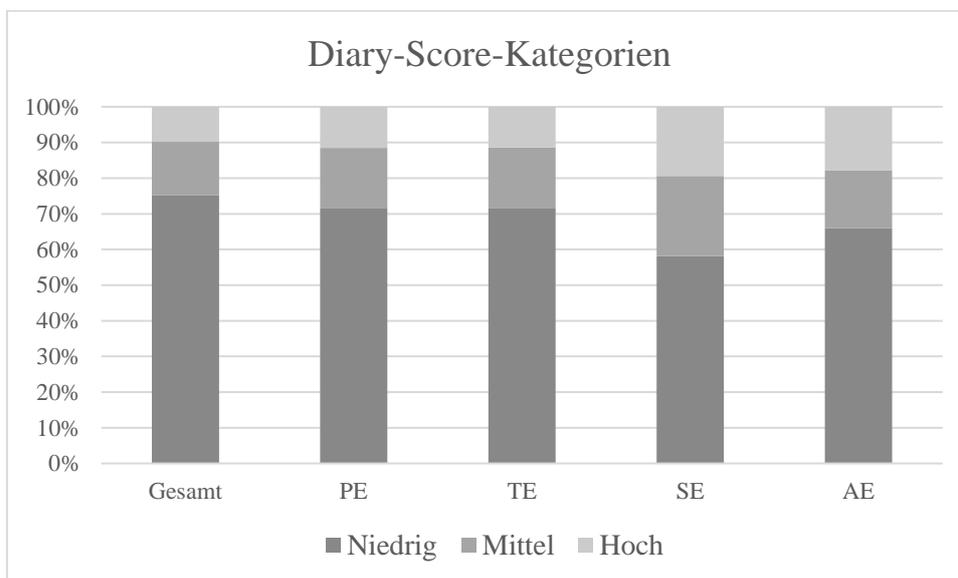


Abbildung 10: Verteilung in den Diary-Score-Kategorien

Im Vergleich mit der gesamten AWIS-Diary-Population ist auch hier die Zugehörigkeit zur Kategorie „Hoch“ in allen Operations-Untergruppen höher (s. Tabelle 15). PE- und TE-Probanden gehören jeweils 1,2-fach häufiger zur höchsten Score-Kategorie. Bei den SE-Probanden sind es 2-fach und bei AE-Probanden 1,8-fach so viele.

3.3.4 Infekt-Tagebücher

Der Diary-Score wurde, wie bereits erläutert, auf der Grundlage der Infekt-Tagebücher berechnet. Der Aufbau der Tagebücher wurde bereits besprochen. Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittliche Häufigkeit der angegebenen Infekte über einen Zeitraum von 30 Monaten (Saison 12/13 bis 16/17, jeweils von November bis April) in Prozent. Die Untergruppe der Nicht-Operierten wird zunächst mit der Untergruppe derer mit mindes-

tens einer Operation verglichen, anschließend erfolgt die Aufschlüsselung in die einzelnen Operations-Untergruppen. Die Probanden mit Zustand nach Tonsillektomie wurden in allen Operations-Untergruppen hinsichtlich der Frage nach dem Auftreten einer Tonsillitis ausgeschlossen (N=498).

Tabelle 16: Durchschnittliche 1-Monats-Prävalenzen der einzelnen Infekte

	Nicht Operiert	Operiert	p-Wert
Sinusitis	5,38	7,82	0,001
Rhinitis	24,30	24,71	0,702
Otitis	0,51	1,07	0,005
Pharyngitis	8,56	9,88	0,074
Tonsillitis	2,14	2,62	0,385
Grippaler Infekt	9,69	11,07	0,039
Bronchitis	6,64	9,08	0,001
Pneumonie	0,13	0,37	0,012
Pleuritis	0,06	0,15	0,105
Andere Infekte	2,21	2,37	0,669
Arztkontakt	6,51	8,66	<0,001
Antibiotika-Einnahme	2,39	3,87	<0,001
Krankenhaus-Aufenthalt	0,08	0,24	0,025

In der Untergruppe der Operierten finden sich in allen abgefragten Infekt-Kategorien höhere durchschnittliche 1-Monats-Prävalenzen verglichen mit den Nicht-Operierten (s. Tabelle 16). Für die Kategorien Otitis, Pneumonie, Pleuritis sowie Krankenhausaufenthalt liegen nur geringe Fallzahlen vor, weshalb die Beobachtungen hier begrenzt aussagekräftig sind. Der zugehörige p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied in den 1-Monats-Prävalenzen der beiden Gruppen vorliegt. Dies trifft zu für die Kategorien Sinusitis, Otitis, grippaler Infekt, Bronchitis, Pneumonie, Arztkontakt, Antibiotika-Einnahme sowie Aufenthalt in einem Krankenhaus.

Tabelle 17: Aufschlüsselung der 1-Monatsprävalenzen in den Operations-Untergruppen

	Nicht Operiert	PE	TE	SE	AE
Sinusitis	5,38	7,68	8,33	16,45	8,88
Rhinitis	24,30	25,65	24,97	30,95	26,11
Otitis	0,51	1,27	1,05	1,46	1,38
Pharyngitis	8,56	9,66	10,41	15,36	11,03
Tonsillitis	2,14	2,46	-	3,78	2,15
Grippaler Infekt	9,69	12,01	11,25	13,87	11,67
Bronchitis	6,64	8,61	9,28	15,12	10,67
Pneumonie	0,13	0,33	0,30	0,57	0,55
Pleuritis	0,06	0,11	0,09	0,35	0,26
Andere Infekte	2,21	2,34	2,03	4,16	3,32
Arztkontakt	6,51	9,04	8,86	13,26	9,38
Antibiotika-Einnahme	2,39	4,15	3,87	7,23	4,26
Krankenhaus-Aufenthalt	0,08	0,29	0,19	0,57	0,32

Bei Aufschlüsselung in die einzelnen Operations-Untergruppen zeigt sich für die 1-Monats-Prävalenzen, dass zwischen PE und TE nur geringe Unterschiede vorliegen (s. Tabelle 17). Tendenziell sind die Prävalenzen in der TE-Untergruppe etwas höher. In der AE-Untergruppe finden sich verglichen mit PE und TE meist höhere Prävalenzen. Nicht zutreffend ist dies für die Kategorien Tonsillitis und grippaler Infekt im Vergleich mit der PE-Untergruppe. Die mit Abstand höchsten Prävalenzen finden sich in allen Infekt-Kategorien in der SE-Untergruppe. Besonders deutlich ist der Unterschied in der Kategorie Sinusitis (2,1-fach bzw. 2-fach bzw. 1,9-fach häufiger), Pharyngitis (1,6-fach bzw. 1,5-fach bzw. 1,4-fach), Bronchitis (1,8-fach bzw. 1,6-fach bzw. 1,4-fach) und andere Infekte (1,8-fach bzw. 2,1-fach bzw. 1,3-fach).

Tabelle 18: 1-Monats-Prävalenzen bezüglich einer postoperativen Befundverbesserung von AWI

	Keine Besserung	Besserung	p-Wert
Sinusitis	12,61	6,50	<0,001
Rhinitis	29,97	21,67	<0,001
Otitis	1,81	0,73	0,059
Pharyngitis	12,10	9,02	0,018
Tonsillitis	2,07	0,96	0,044
Grippaler Infekt	13,57	9,79	0,003
Bronchitis	12,89	7,47	<0,001
Pneumonie	0,31	0,26	0,759
Pleuritis	0,10	0,17	0,631
Andere Infekte	2,54	1,40	0,028
Arztkontakt	11,70	7,52	0,001
Antibiotika-Einnahme	5,52	3,46	0,020
Krankenhaus-Aufenthalt	0,41	0,09	0,065

Betrachtet man die Angaben der einzelnen Infekte hinsichtlich der Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen, so finden sich in der Gruppe derer mit postoperativer Besserung über alle Monate hinweg in allen Infekt-Kategorien niedrigere Prävalenzen (s. Tabelle 18). Betrachtet man den zugehörigen p-Wert, so zeigt sich in den Kategorien Sinusitis, Rhinitis, Pharyngitis, Tonsillitis, grippaler Infekt, Bronchitis, andere Infekte, Arztkontakt sowie Antibiotika-Einnahme ein signifikanter Unterschied.

Es fällt auf, dass selbst in der Gruppe derer, die eine postoperative Besserung angaben, in vielen Kategorien eine höhere 1-Monats-Prävalenz im Vergleich zu den Nicht-Operierten vorliegt. Dies ist in den Infekt-Kategorien Sinusitis, Otitis, Pharyngitis, grippaler Infekt, Bronchitis, Pneumonie und Pleuritis der Fall. Auch in den Kategorien Arztkontakt, Antibiotika-Einnahme und Krankenhaus-Aufenthalt finden sich geringfügig höhere Prävalenzen.

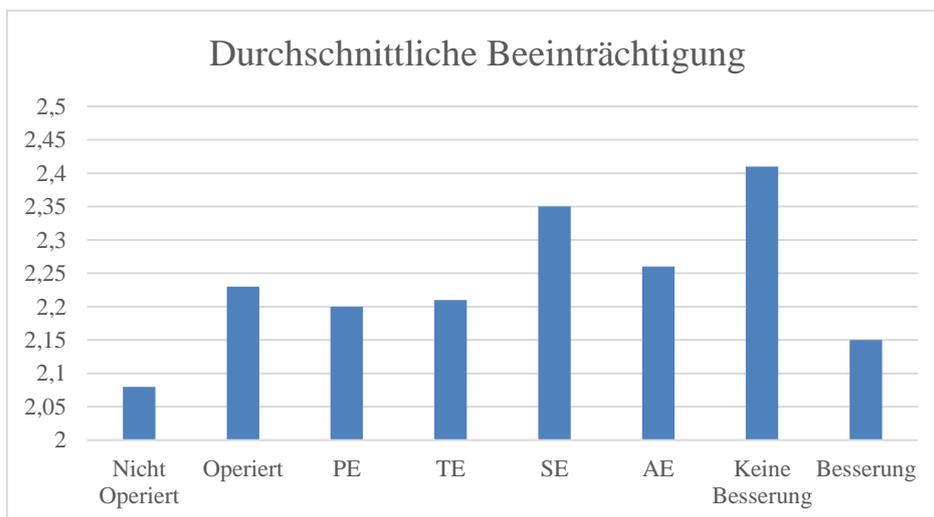


Abbildung 11: Durchschnittliche Beeinträchtigung in den Infekt-Tagebüchern

Dieses Ergebnis wird auch bei der Auswertung der subjektiven Beeinträchtigung durch Atemwegsinfekte in den Tagebüchern bestätigt: Ein Monat ohne Beeinträchtigung erhält die Punktzahl 1, wenig Beeinträchtigung 2, mittelmäßige Beeinträchtigung 3 und starke Beeinträchtigung 4. Über alle Monate berechnet ist der durchschnittliche Punktwert der Beeinträchtigung auch hier in allen Operations-Untergruppen höher als bei den Nicht-Operierten. In der Untergruppe derer, die eine postoperative Besserung angaben, ist der Wert wiederum deutlich niedriger als bei jenen ohne Besserung, jedoch immer noch geringfügig höher verglichen mit der Untergruppe der Nicht-Operierten (s. Abbildung 11).

3.3.5 Kombination der Operationen untereinander und Einfluss auf die Infekt-Scores

Im Folgenden werden die Kombinationen der verschiedenen Operationen sowie der daraus resultierende Einfluss auf die beiden Infekt-Scores betrachtet. Die Untergruppen betrachten zunächst alle Probanden mit der jeweiligen Operation und anschließend jene, die ausschließlich diese eine Operation und keine weiteren angaben. Es folgt jeweils das Hinzufügen und Weglassen der anderen Operationen.

Tabelle 19: Kombination der verschiedenen Operationen

Po-lypekt. (PE)	Gesamt PE N=330	Nur PE N=111	PE+TE N=185	PE-TE N=145	PE+SE N=35	PE-SE N=295	PE+AE N=78	PE-AE N=252
%	100%	33,6%	56,1%	43,9%	10,6%	89,4%	23,6%	76,4%
Mittl. RTI (KI)	9,72 (8,77-10,66)	7,91 (6,40-9,42)	10,56 (9,27-11,85)	8,65 (7,27-10,03)	13,83 (10,89-16,77)	9,23 (8,24-10,22)	13,59 (11,29-15,89)	8,52 (7,55-9,50)
Mittl. Diary (KI)	0,095 (0,085-0,106)	0,080 (0,065-0,094)	0,104 (0,088-0,120)	0,084 (0,071-0,097)	0,132 (0,093-0,171)	0,091 (0,080-0,101)	0,123 (0,097-0,149)	0,086 (0,075-0,097)

Tonsil- lekt. (TE)	Gesamt TE N=498	Nur TE N=204	TE+PE N=185	TE-PE N=313	TE+SE N=49	TE-SE N=449	TE+AE N=143	TE-AE N=355
%	100%	41,0%	37,2%	62,9%	9,8%	90,2%	28,7%	71,3%
Mittl. RTI (KI)	9,93 (9,14-10,71)	8,55 (7,36-9,74)	10,56 (9,27-11,85)	9,55 (8,56-10,55)	15,9 (13,46-18,34)	9,27 (8,46-10,09)	12,33 (10,74-13,92)	8,96 (8,08-9,84)
Mittl. Diary (KI)	0,097 (0,088-0,106)	0,079 (0,067-0,090)	0,104 (0,088-0,120)	0,093 (0,082-0,105)	0,157 (0,118-0,196)	0,091 (0,082-0,100)	0,123 (0,103-0,143)	0,087 (0,077-0,097)

Sinu- sekt. (SE)	Gesamt SE N = 98	Nur SE N=32	SE+PE N=35	SE-PE N=63	SE+TE N=49	SE-TE N=49	SE+AE N=25	SE-AE N=73
%	100%	32,7%	35,7%	64,3%	50%	50%	25,5%	74,5%
Mittl. RTI (KI)	14,41 (12,59-16,23)	13,94 (10,46-17,42)	13,83 (10,89-16,77)	14,73 (12,36-17,10)	15,9 (13,46 - 18,34)	12,92 (10,19-15,65)	14,8 (10,89-18,71)	14,27 (12,17-16,38)
Mittl. Diary (KI)	0,141 (0,115-0,167)	0,136 (0,094-0,178)	0,132 (0,093-0,171)	0,146 (0,111-0,181)	0,157 (0,118-0,196)	0,125 (0,090-0,161)	0,143 (0,086-0,201)	0,140 (0,110-0,170)

Ap- pend. (AE)	Gesamt AE N=344	Nur AE N=168	AE+PE N=78	AE-PE N=266	AE+TE N=143	AE-TE N=201	AE+SE N=25	AE-SE N=319
%	100%	48,8%	22,7%	77,3%	41,6%	58,4%	7,3%	92,7%
Mittl. RTI (KI)	10,79 (9,79-11,80)	9,20 (7,85-10,55)	13,59 (11,29-15,89)	9,97 (8,87-11,08)	12,33 (10,74-13,92)	9,7 (8,41-10,99)	14,8 (10,89-18,71)	10,48 (9,44-11,52)
Mittl. Diary (KI)	0,110 (0,097-0,123)	0,095 (0,078-0,111)	0,123 (0,097-0,149)	0,106 (0,092-0,121)	0,123 (0,103-0,143)	0,101 (0,084-0,117)	0,143 (0,086-0,201)	0,108 (0,095-0,121)

Bei den Probanden mit Zustand nach Adenoidektomie und Tonsillektomie lässt sich sowohl bezüglich des RTI- als auch bezüglich des Diary-Scores beobachten, dass die zusätzliche Angabe einer weiteren Operation zu einem höheren mittleren Score führt (s. Tabelle 19). Die Probanden in den Gruppen „Nur PE“ und „Nur TE“, also jene mit ausschließlich diesen Operationen, zeigen im Vergleich den niedrigsten Score.

Bei der Nasennebenhöhlen-Operation fällt auf, dass die Kombination mit PE sowohl beim RTI- als auch beim Diary-Score zu einem etwas niedrigeren Score führt. Ansonsten zeigen auch hier die Kombinationen mit allen anderen Operationen bei beiden Scores höhere Werte.

Bei den Probanden mit Zustand nach Appendektomie führen ebenfalls die Kombinationen mit weiteren Operationen bei beiden Scores zu höheren Werten. Am höchsten ist der Wert sowohl für den Diary- als auch für den RTI-Score bei der Kombination mit SE.

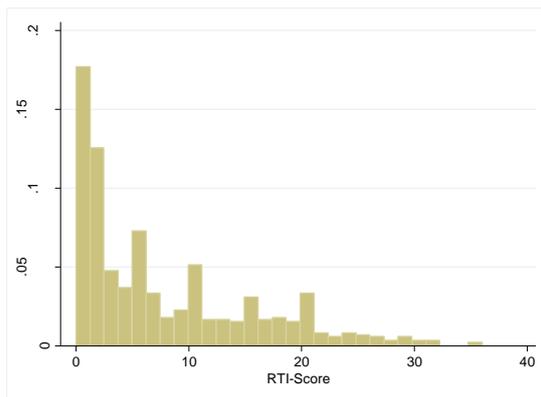
Es gibt 172 Probanden, die zusätzlich zur Appendektomie noch eine Operation an einem der Atemwegs-Organen angaben. Bei diesen beträgt der mittlere RTI-Score 12,26 (KI: 10,80- 13,73) und der mittlere Diary-Score 0,121 (KI: 0,103-0,140). Bei beiden Infekt-Scores fällt somit ein höherer mittlerer Wert im Vergleich zur alleinigen Appendektomie auf.

3.3.6 Auswertung der Operations-Untergruppen

3.3.6.1 Mindestens eine Operation

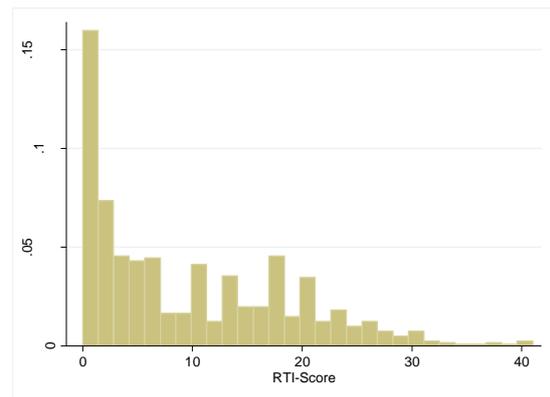
In der AWIS-Diary-Population befinden sich 855 Probanden mit mindestens einer Operation aus dem Bereich der Atemwege (Polypen, Tonsillen und Sinus) sowie an den Organen Appendix, Thymus und Milz. Ihnen gegenüber stehen 673 Probanden ohne eine dieser Operationen.

Nicht Operiert: N = 673

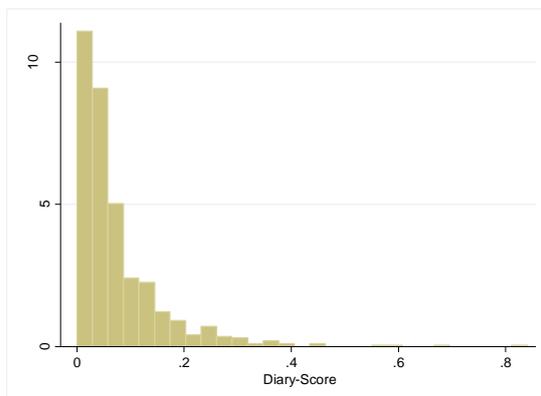


Mittl. RTI-Score: 7,88 (KI: 7,29-8,47)

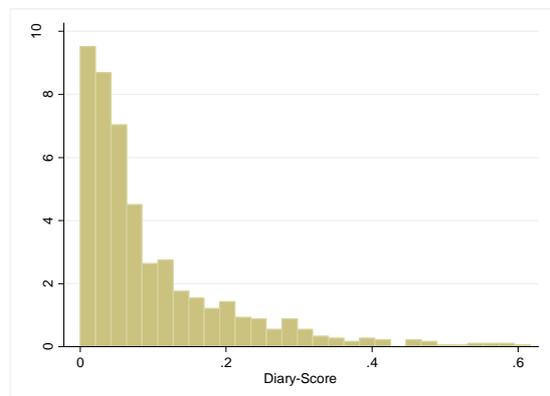
Operiert: N = 855



Mittl. RTI-Score: 9,77 (9,17-10,37)



Mittl. Diary-Score: 0,075 (KI: 0,069-0,082)



Mittl. Diary-Score: 0,097 (KI: 0,090-0,104)

Abbildung 12: Verteilung von RTI- & Diary-Score bzgl. Operations-Status

Der mittlere RTI-Score ist in der Untergruppe derer mit mindestens einer Operation um den Wert 1,89 höher verglichen mit der Untergruppe derer ohne Operation. Die Differenz bezüglich des mittleren Diary-Scores beträgt +0,022 (s. Abbildung 12).

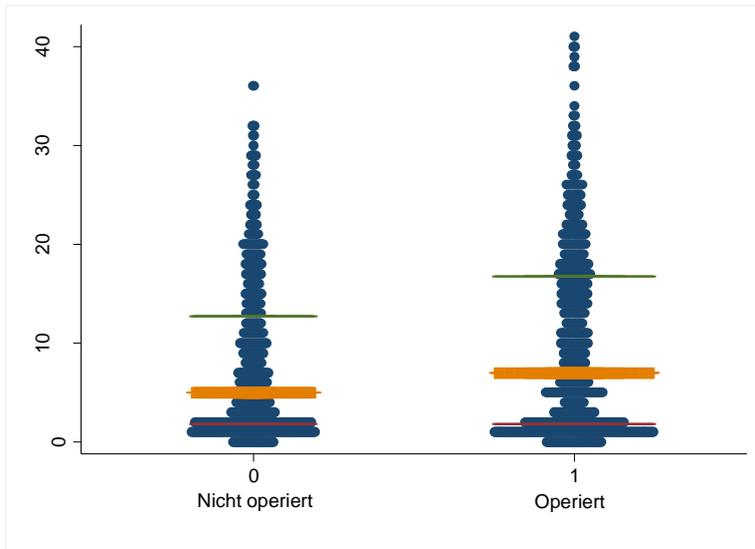


Abbildung 13: Dotplot RTI-Score und Operations-Status

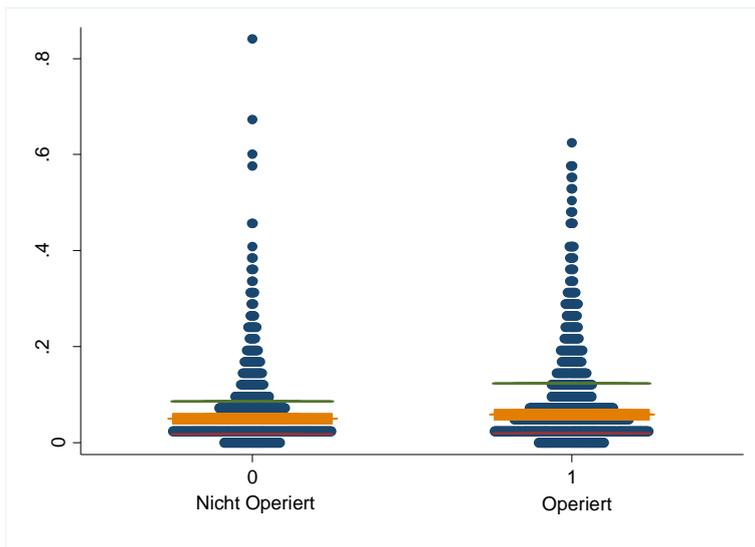


Abbildung 14: Dotplot Diary-Score und Operations-Status

Die obenstehenden Abbildungen zeigen die Verteilungen der beiden Infekt-Scores bezüglich des Vorhandenseins mindestens einer der genannten Operationen in der Form eines Dotplots. Die mittlere Linie kennzeichnet jeweils den durchschnittlichen Score, die beiden äußeren Linien das zugehörige Konfidenzintervall.

Im U-Test zeigt sich bezüglich dieser Variablen und den beiden Infekt-Scores in beiden Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte bei einem p-Wert von jeweils $<0,001$.

Für die logistische Regression wurden sowohl der RTI- als auch der Diary-Score binär kodiert. Hierbei werden jeweils die 10% mit dem höchsten Score mit den unteren 90% verglichen. Die folgenden Regressionen werden jeweils in drei Stufen dargestellt. Die

erste Stufe beschreibt das unadjustierte Odds Ratio bezüglich der beiden Infekt-Scores als abhängiger Variable und der Operations-Untergruppe als unabhängiger Variable, jeweils mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert. In den nächsten Stufen erfolgt die Adjustierung mit weiteren unabhängigen Variablen. Die zweite Stufe umfasst hierbei die Variablen Geschlecht, Alter und Bildung. In der dritten Stufe wird dies um die Variablen BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kontakt zu Kindern, Rauchen und körperliche Aktivität erweitert.

Tabelle 20: Logistische Regression "Mindestens eine Operation"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	1,83 (1,27-2,63)	0,001	1,85 (1,29-2,65)	0,001
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	1,73 (1,19-2,52)	0,004	1,74 (1,20-2,53)	0,003
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,47 (0,99-2,19)	0,056	1,52 (1,02-2,26)	0,041

Bezüglich der Variable „Mindestens eine Operation“ zeigt sich sowohl für den RTI- als auch für den Diary-Score bis zur Adjustierung mit den Variablen Geschlecht, Alter und Bildung ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio. Nach Adjustierung durch die weiteren Variablen geht die statistische Signifikanz bezüglich des RTI-Scores knapp verloren, während sie beim Diary-Score bestehen bleibt.

3.3.6.2 Operationen an den Atemwegen

Im Folgenden werden die Operationen an den Atemwegen sowie ihr Einfluss auf die beiden Infekt-Scores näher betrachtet. Zunächst geht es um die Angabe „Mindestens eine Operation an den Atemwegen“, ohne zwischen den einzelnen Operationen zu differenzieren.

Tabelle 21: Mittlere Infekt-Scores bzgl. "Mindestens eine Operation an den Atemwegen"

	Nicht Atemwegs-Operiert (N = 848)	Mind. 1 Atemwegs-Op (N = 680)
Mittl. RTI-Score (KI)	8,18 (7,64-8,73)	9,88 (9,21-10,55)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,080 (0,074-0,087)	0,097 (0,089-0,104)

Der mittlere RTI-Score ist in der Gruppe derer mit mindestens einer Operation an den

Atemwegen um den Wert 1,7 höher verglichen mit der Gruppe derer ohne eine solche Operation. Beim Diary-Score beträgt der Unterschied +0,017.

Bezüglich dieser Variablen und den beiden Infekt-Scores zeigt sich im U-Test ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte bei einem p-Wert von jeweils <0,001.

Tabelle 22: Logistische Regression "Mindestens eine Operation an den Atemwegen"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	1,38 (0,98-1,94)	0,066	1,46 (1,04-2,04)	0,028
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	1,30 (0,92-1,85)	0,136	1,42 (1,01-2,00)	0,047
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,06 (0,72-1,55)	0,771	1,26 (0,86-1,84)	0,240

Für den RTI-Score zeigt sich in der logistischen Regression für die Variable „Mindestens eine Operation an den Atemwegen“ kein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio. Bezüglich des Diary-Scores ist bis zur Adjustierung mit den Variablen Geschlecht, Alter und Bildung ein signifikant erhöhtes Odds Ratio vorhanden, welches in der dritten Adjustierungsstufe seine Signifikanz verliert.

Um zwischen den einzelnen Atemwegs-Operationen zu differenzieren werden die Operationen Polypektomie (PE), Tonsillektomie (TE) und die Nasennebenhöhlen-Operation (SE) im Folgenden getrennt betrachtet.

Tabelle 23: Mittlere Infekt-Scores der einzelnen Atemwegs-Operationen

	PE (N = 330)	TE (N = 498)	SE (N = 98)
Mittl. RTI-Score (KI)	9,72 (8,77-10,66)	9,93 (9,14-10,71)	14,41 (12,59-16,23)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,095 (0,085-0,106)	0,097 (0,088-0,106)	0,141 (0,115-0,167)

Die mittleren Infekt-Scores sind in der TE-Untergruppe geringfügig höher als in der PE-Untergruppe. Sowohl beim RTI- als auch beim Diary-Score finden sich die mit Abstand höchsten Mittelwerte in der SE-Untergruppe.

In der PE-Untergruppe zeigt sich für den RTI-Score im Vergleich mit den Probanden ohne PE kein signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte. Beim Diary-Score besteht

hier wiederum ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,0091. Für die Untergruppe der Tonsillektomierten zeigt sich im U-Test für beide Infekt-Scores im Vergleich mit den Probanden ohne TE ein signifikanter Unterschied. Der p-Wert beträgt für den RTI-Score 0,0034 und für den Diary-Score 0,0087. Für die Probanden mit einer Operation an den Nasennebenhöhlen zeigt sich im U-Test ebenfalls für beide Scores ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte bei einem p-Wert von jeweils <0,001, verglichen mit den Probanden ohne SE.

Tabelle 24: Unadjustierte Odds Ratios für „Polypektomie“ und „Tonsillektomie“

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
PE	1,15 (0,77-1,72)	0,493	1,25 (0,85-1,85)	0,262
TE	1,31 (0,92-1,86)	0,135	1,33 (0,94-1,88)	0,109

Die Odds Ratios in den PE- und TE-Untergruppen sind für beide Infekt-Scores nicht signifikant erhöht. Dies bleibt auch nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren bestehen.

Tabelle 25: Logistische Regression "Nasennebenhöhlen-Operation"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	2,63 (1,56-4,44)	<0,001	2,37 (1,39-4,03)	0,002
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	2,54 (1,48-4,38)	0,001	2,20 (1,27-3,81)	0,005
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	2,17 (1,20-3,92)	0,010	1,93 (1,05-3,54)	0,035

Die Untergruppe SE zeigt wiederum für beide Infekt-Scores statistisch hoch signifikant erhöhte Odds Ratios. Diese Signifikanz bleibt auch nach der Adjustierung durch die weiteren Einflussfaktoren bestehen. Für den RTI-Score beträgt das Odds Ratio nach der vollständigen Adjustierung 2,17 bei einem p-Wert von 0,010. Es liegt somit etwas höher als das Odds Ratio des Diary-Scores von 1,93 bei einem p-Wert von 0,035.

507 Probanden wurden ausschließlich an den Atemwegen operiert, ohne an Appendix, Milz oder Thymus operiert worden zu sein. Für diese Probanden zeigt der U-Test im Vergleich mit den Probanden ohne eine Operation an einem der genannten Organe für

beide Infekt-Scores einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte. Die logistische Regression zeigt in dieser Untergruppe allerdings bei beiden Scores kein signifikant erhöhtes Odds Ratio.

Innerhalb dieser Untergruppe befinden sich 204 Probanden, die ausschließlich an den Tonsillen operiert wurden sowie 111 Probanden mit einer alleinigen Polypektomie. Für diese liegt im Vergleich mit den Nicht-Operierten weder ein signifikanter U-Test, noch ein signifikant erhöhtes Odds Ratio bezüglich der beiden Scores vor. Ausschließlich an den Nasennebenhöhlen operiert wurden lediglich 32 Probanden. Hier zeigt der U-Test bei beiden Scores einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte. Allerdings besteht auch hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Rahmen der logistischen Regressionsanalysen.

Insgesamt 545 Probanden aus der AWIS-Diary-Population machten in der AWIS-Plus Studie eine Angabe bei der Frage bezüglich Besserung nach einer Operation an den Atemwegen.

Tabelle 26: Mittlere Infekt-Scores bzgl. „Besserung nach einer Operation an den Atemwegen“

	Keine Besserung (N = 221)	Besserung (N = 324)
Mittl. RTI-Score (KI)	13,22 (11,98-14,46)	7,74 (6,87-8,60)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,125 (0,109-0,140)	0,078 (0,068-0,088)

Der mittlere RTI-Score ist in der Untergruppe derer, die eine postoperative Besserung angaben, um den Wert 5,48 höher verglichen mit der Untergruppe ohne postoperative Besserung. Beim Diary-Score beträgt die Differenz +0,047.

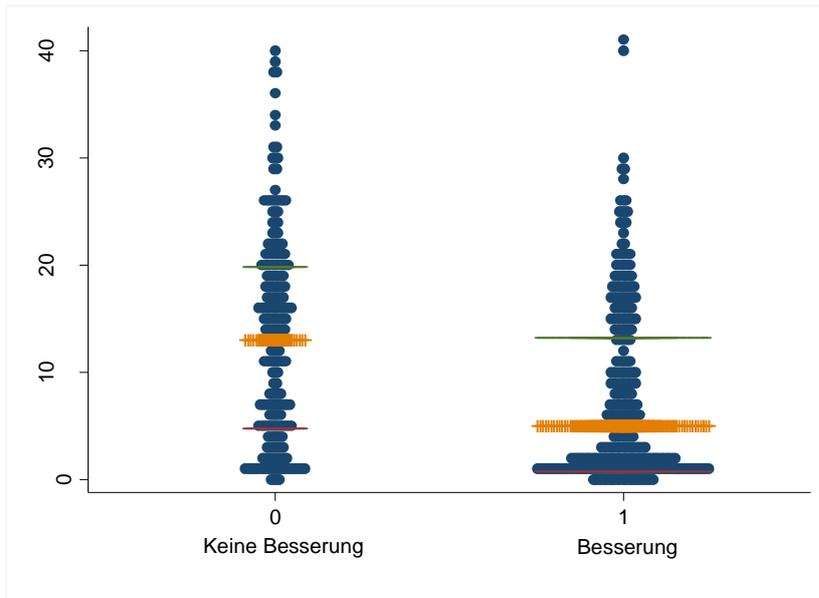


Abbildung 15: Dotplot RTI-Score und Frage nach Besserung

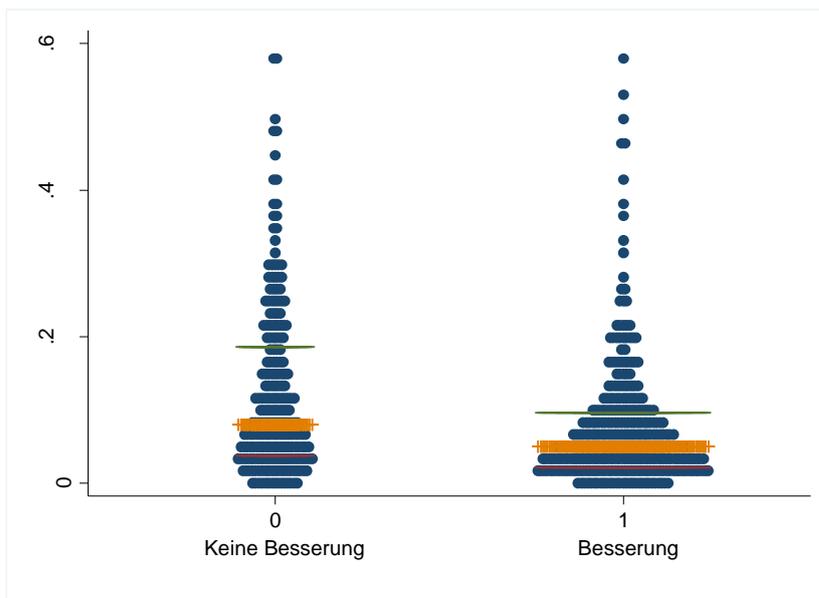


Abbildung 16: Dotplot Diary-Score und Frage nach Besserung

Die beiden Dotplots zeigen die Verteilung der beiden Infekt-Scores hinsichtlich der Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen.

Der U-Test zeigt sowohl für den RTI- als auch für den Diary-Score bezüglich dieser Variablen einen signifikanten Unterschied der beiden Mittelwerte bei einem p-Wert von jeweils $<0,001$.

Tabelle 27: Logistische Regression "Besserung nach einer Operation an den Atemwegen"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	0,29 (0,16-0,52)	<0,001	0,24 (0,13-0,42)	<0,001
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	0,29 (0,16-0,52)	<0,001	0,23 (0,13-0,41)	<0,001
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	0,35 (0,19-0,66)	0,001	0,25 (0,13-0,48)	<0,001

Für die Variable „Besserung nach einer Operation an den Atemwegen“ zeigen sich in der logistischen Regression für beide Infekt-Scores signifikant erniedrigte Odds Ratios bei einem p-Wert von jeweils $<0,001$. Das Odds Ratio beträgt einen Wert < 1 , da es sich hierbei um einen negativen Zusammenhang handelt. Auch nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren bleibt die Signifikanz bei beiden Scores bestehen.

3.3.6.3 Appendektomie

Tabelle 28: Mittlere Infekt-Scores bzgl. "Appendektomie"

	Keine AE (N = 1184)	AE (N = 344)	Nur AE (N = 168)
Mittl. RTI-Score (KI)	8,40 (7,93-8,86)	10,79 (9,79-11,80)	9,20 (7,85-10,55)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,081 (0,076-0,086)	0,110 (0,097-0,123)	0,095 (0,078-0,111)

Der mittlere RTI-Score ist bei den Appendektomierten um den Wert 2,39 höher im Vergleich zu den Probanden ohne Appendektomie. Die Variable „Nur AE“ kennzeichnet die Probanden, die ausschließlich eine Appendektomie und keine weitere Operation hinter sich haben. Hier ist der mittlere RTI-Score um den Wert 0,80 höher im Vergleich zu Probanden ohne AE. Der mittlere Diary-Score ist in der AE-Untergruppe um 0,029 höher, bei denen mit alleiniger AE beträgt der Unterschied +0,014.

Im U-Test ergibt sich für den RTI- Score bezüglich der Variable AE ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte bei einem p-Wert von $<0,001$. Analog hierzu verhält es sich beim Diary-Score, hier beträgt der p-Wert 0,0163.

Tabelle 29: Logistische Regression "Appendektomie"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	2,66 (1,87-3,80)	<0,001	2,62 (1,85-3,72)	<0,001
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	2,62 (1,80-3,81)	<0,001	2,46 (1,70-3,56)	<0,001
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	2,14 (1,42-3,23)	<0,001	1,97 (1,31-2,98)	0,001

Sowohl für den RTI- als auch für den Diary-Score zeigt sich für die Variable AE in der logistischen Regression ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio bei einem p-Wert von <0,001. Dies bleibt auch nach Adjustierung durch die weiteren Einflussfaktoren bestehen. Im Vergleich zum Diary-Score zeigt sich für den RTI-Score ein etwas höheres Odds Ratio.

Tabelle 30: Logistische Regression "Nur Appendektomie"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	2,16 (1,27-3,68)	0,005	2,01 (1,17-3,44)	0,011
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	1,99 (1,14-3,48)	0,016	1,86 (1,06-3,28)	0,031
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,85 (1,00-3,46)	0,052	1,68 (0,89-3,16)	0,107

Bei den Probanden, die lediglich eine Appendektomie und keine weitere Operation hinter sich haben, zeigt sich zunächst ebenfalls ein signifikant erhöhtes Odds Ratio bei beiden Infekt-Scores. Die Signifikanz bleibt bis zur Adjustierung mit Alter, Geschlecht und Bildung bestehen und verschwindet in der nächsten Stufe durch den Einschluss der weiteren Einflussfaktoren.

3.3.6.4 Appendektomie und mindestens eine Atemwegs-Operation

Im Folgenden werden jene Probanden betrachtet, die sowohl eine Appendektomie als auch mindestens eine Operation an den Atemwegen hinter sich haben. Diese werden unter der Variable „AE + Atemwegs-Op“ zusammengefasst.

Tabelle 31: Mittlere Infekt-Scores bzgl. "Appendektomie plus Atemwegs-Operation"

	Nicht Operiert (N = 673)	AE + Atemwegs-Op (N = 172)
Mittl. RTI-Score (KI)	7,88 (7,29-8,47)	12,26 (10,80-13,73)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,075 (0,069-0,082)	0,121 (0,103-0,140)

Der mittlere RTI-Score ist hier im Vergleich zu den Nicht-Operierten um den Wert 4,38 höher. Bezüglich des Diary-Scores beträgt der Unterschied +0,046. Im U-Test zeigt sich sowohl für den RTI- als auch für den Diary-Score ein signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte bei einem p-Wert von <0,001.

Tabelle 32: Logistische Regression "Appendektomie plus Atemwegs-Operation"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	3,48 (2,16-5,61)	<0,001	3,65 (2,28-5,84)	<0,001
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	2,93 (1,75-4,90)	<0,001	3,27 (1,97-5,42)	<0,001
Stufe III: + BMI, Komorb., Allergien, Kinder, Rauchen, Sportliche Aktivität	2,04 (1,15-3,61)	0,015	2,46 (1,39-4,34)	0,002

Das Odds Ratio ist bei beiden Scores signifikant erhöht bei einem p-Wert von jeweils <0,001. Auch nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren bleibt die statistische Signifikanz bestehen.

3.3.7 Anzahl an Operationen

Im Folgenden werden die einzelnen Operationen aufsummiert und die Auswirkungen des Vorhandenseins von mehreren Operationen betrachtet. Es erfolgt die Einteilung in die Anzahl an Operationen, je nachdem ob es eine, zwei oder mehr als drei Operationen sind. In der AWIS-Diary-Population befinden sich 11 Probanden mit vier Operationen, diese werden aufgrund der geringen Fallzahl gemeinsam mit denjenigen mit drei Operationen betrachtet.

Tabelle 33: Mittlere Infekt-Scores bzgl. Anzahl an Operationen

	Nicht Operiert (N = 673)	1 Operation (N = 518)	2 Operationen (N = 261)	>=3 Ops (N = 76)
Mittl. RTI-Score (KI)	7,88 (7,29-8,47)	8,97 (8,22-9,72)	9,78 (8,72-10,84)	15,21 (13,05-17,37)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,075 (0,069-0,082)	0,087 (0,079-0,095)	0,103 (0,088-0,117)	0,143 (0,114-0,171)

Sowohl der mittlere RTI- als auch der mittlere Diary-Score steigen mit zunehmender Anzahl an Operationen kontinuierlich an (s. Tabelle 33). Im Vergleich mit den Nicht-Operierten ist der mittlere RTI-Score bei den Probanden mit einer Operation um 13,8% erhöht, bei zwei Operationen um 24,1% und bei mindestens drei Operationen um 93,0%. Beim mittleren Diary-Score verhält es sich ähnlich, hier beträgt die Zunahme bei einer Operation 16,0%, bei zwei Operationen 37,3% und bei mindestens drei Operationen 90,7%.

Für die Berechnung der Korrelation zwischen dem Anstieg der Operationen und den beiden Infekt-Scores erfolgte eine Adjustierung mit den Variablen Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Komorbiditäten, Allergien, Rauchen, Kontakt zu Kindern und körperliche Aktivität. In beiden Fällen sind die Korrelationen signifikant positiv bei einem p-Wert von jeweils $<0,001$. Für den RTI-Score beträgt der Korrelationskoeffizient 0,1051 und für den Diary-Score 0,1152.

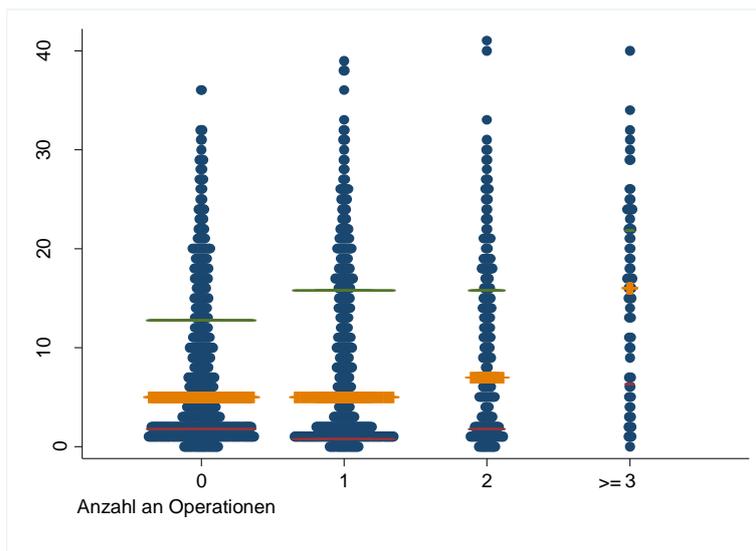


Abbildung 17: Dotplot RTI-Score und Anzahl an Operationen

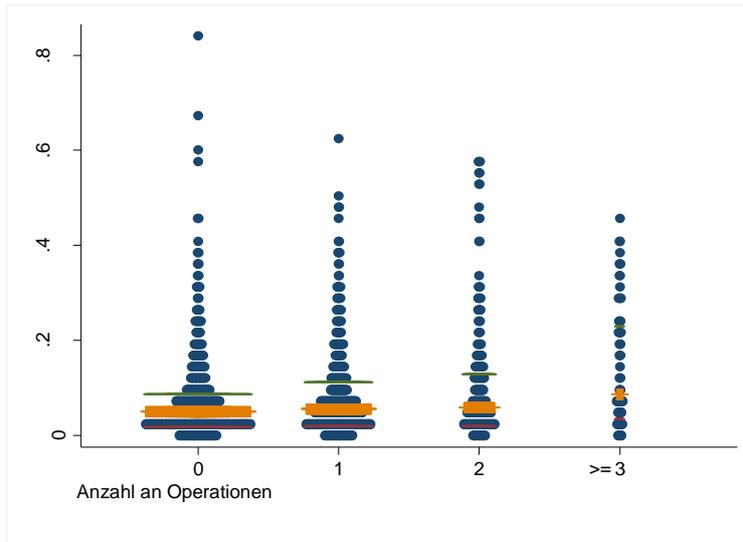


Abbildung 18: Dotplot Diary-Score und Anzahl an Operationen

3.3.8 Korrelation zwischen RTI- und Diary-Score

Der folgende Scatterplot veranschaulicht die Verteilung der beiden Infekt-Scores. Die Spearman-Korrelation zwischen den beiden Scores ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,6323 und einem p-Wert von $<0,001$ signifikant positiv. Dies veranschaulicht auch die zugehörige Regressionsgerade (s. Abbildung 19).

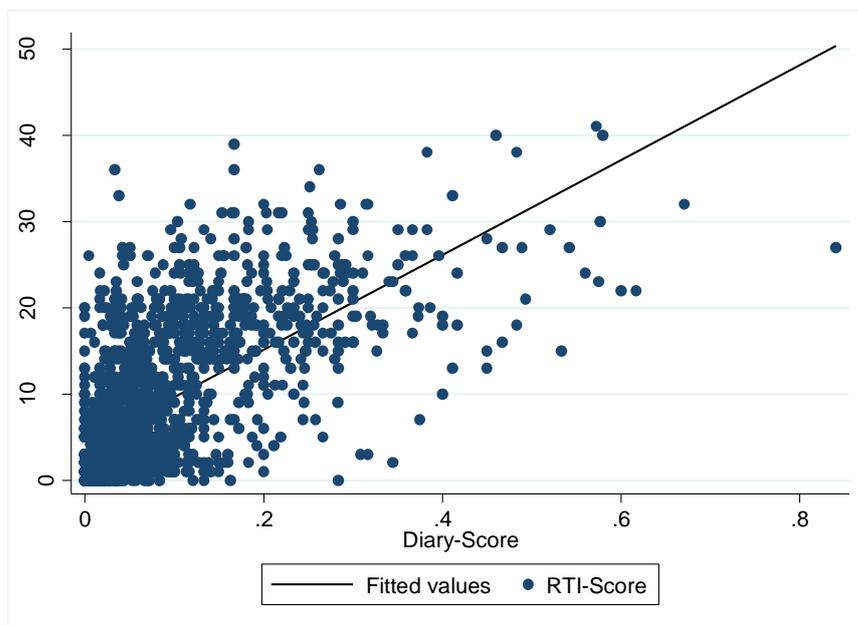


Abbildung 19: Scatterplot RTI- und Diary-Score

3.3.9 Subgruppenanalyse

3.3.9.1 Mittlere Infekt-Scores in den einzelnen Subgruppen

In der folgenden Subgruppenanalyse werden die Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Rauchen, Komorbiditäten, Allergien, Kontakt zu Kindern und körperliche Aktivität berücksichtigt. Tabelle 34 zeigt zunächst die Verteilung der mittleren Infekt-Scores in den jeweiligen Subgruppen bei den Probanden mit mindestens einer Operation an einem der genannten lymphatischen Organe.

Tabelle 34: Mittlere Infekt-Scores bei Probanden mit mindestens einer Operation

		Mittl. RTI-Score (95%-KI)	Mittl. Diary-Score (95%-KI)	N
Geschlecht	Weiblich	10,36 (9,58-11,13)	0,101 (0,092-0,110)	534
	Männlich	8,80 (7,86-9,73)	0,091 (0,079-0,102)	321
Alter	<40	11,09 (9,46-12,71)	0,116 (0,098-0,135)	118
	40-50	10,29 (9,09-11,47)	0,089 (0,077-0,101)	210
	50-60	9,17 (8,07-10,28)	0,087 (0,075-0,099)	258
	>60	9,36 (8,28-10,45)	0,104 (0,090-0,119)	269
Bildung	Keiner/ Hauptschule	10,03 (8,49-11,57)	0,113 (0,093-0,132)	186
	Realschule	10,29 (9,25-11,33)	0,101 (0,089-0,113)	291
	Hochschul- reife	9,82 (8,33-11,31)	0,103 (0,085-0,122)	140
	Universität	9,00 (7,99-10,01)	0,078 (0,068-0,089)	249
BMI	<25	8,38 (7,61-9,15)	0,081 (0,073-0,090)	452
	25-30	10,47 (9,43-11,50)	0,111 (0,098-0,124)	282
	>30	13,47 (11,61-15,34)	0,125 (0,104-0,146)	119
Rauchen	Nichtraucher	9,38 (8,59-10,16)	0,087 (0,078-0,096)	439
	Ja (zur Zeit)	8,74 (7,03-10,45)	0,097 (0,076-0,117)	127
	Ja (früher)	10,85 (9,76-11,95)	0,112 (0,099-0,125)	288
Allergien	Keine	7,94 (7,26-8,62)	0,079 (0,072-0,087)	519
	Mind. 1	12,63 (11,57-13,70)	0,124 (0,111-0,138)	328
Kontakt zu Kindern	Nein	8,77 (7,05-10,49)	0,093 (0,072-0,113)	108
	Ja	9,92 (9,27-10,56)	0,097 (0,090-0,104)	744
Körperliche Aktivität	Niedrig	10,84 (9,71-11,98)	0,106 (0,093-0,119)	278
	Mittel	9,48 (8,45-10,81)	0,095 (0,083-0,108)	299
	Hoch	9,04 (8,08-9,99)	0,090 (0,079-0,101)	277
Komorbiditä- ten	Keine	8,13 (7,53-8,73)	0,079 (0,073-0,085)	665
	Mind. 1	15,58 (14,13-17,02)	0,159 (0,138-0,178)	189

Geschlecht: Operierte Frauen zeigen sowohl einen höheren mittleren RTI-, als auch einen höheren mittleren Diary-Score im Vergleich zu operierten Männern.

Alter: Das Alter wurde anhand ungefähr gleich großer Gruppen in die Kategorien <40, 40-50, 50-60 und >60 Jahre unterteilt. Zugrunde liegt das Alter bei Teilnahme an der AWIS-Querschnittsstudie.

Sowohl der mittlere RTI-, als auch der mittlere Diary-Score ist in der Untergruppe der unter 40-Jährigen am höchsten. Nach einem Absinken in den folgenden Altersgruppen steigen beide Infekt-Scores bei den über 60-Jährigen wieder etwas an.

Bildung: Bezüglich der Bildung wurde in der AWIS-Querschnittsstudie nach dem höchsten Bildungsabschluss gefragt. Unterschieden wurden kein Bildungsabschluss, Hauptschulabschluss, Realschulabschluss, Hochschulreife und ein Abschluss einer Universität. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl derer ohne Bildungsabschluss wurde diese Gruppe in der folgenden Betrachtung mit dem Hauptschulabschluss zusammengefasst.

Die mittleren Werte des RTI-Scores unterscheiden sich in den einzelnen Untergruppen nur geringfügig, aber tendenziell nehmen die Werte mit zunehmender Bildung eher ab. Der niedrigste RTI-Score findet sich in der Gruppe derer mit Universitätsabschluss. Für den Diary-Score zeigt sich dieselbe Tendenz, die Untergruppe derer mit Universitätsabschluss weist hier einen deutlich niedrigeren mittleren Diary-Score im Vergleich zu den anderen Untergruppen auf.

BMI: Der BMI wurde eingeteilt in die Untergruppen <25 (Normalgewicht), 25-30 (Übergewicht) und >30 (Adipositas). Die Kategorie Untergewicht (BMI <18,5) konnte aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht gesondert betrachtet werden und wird deshalb gemeinsam mit den Normalgewichtigen in der Kategorie BMI <25 betrachtet. Sowohl der mittlere RTI-, als auch der mittlere Diary-Score steigen mit zunehmendem BMI deutlich an.

Rauchen: Hier wurden die Angaben aus der AWIS-Plus-Studie betrachtet. Unterschieden werden Nichtraucher, aktuelle sowie frühere Raucher. Die höchsten mittleren Scores finden sich für beide Infekt-Scores in der Subgruppe der ehemaligen Raucher. Die niedrigsten Werte finden sich für den Diary-Score bei den Nichtrauchern und für den RTI-Score bei den aktuellen Rauchern.

Allergien: Die Frage nach den Allergien erfolgt in der AWIS-Querschnittsstudie und umfasst die Angaben allergisches Asthma, Pollen- und Hausstauballergie. Die Probanden wurden wiederum unterteilt in jene ohne eine solche Allergie und jene mit mindestens einer der genannten Allergien. Auch hier zeigt sich für beide Infekt-Scores ein deutlich

höherer mittlerer Wert in der Untergruppe derer mit mindestens einer der genannten Allergien.

Kontakt zu Kindern: Bezüglich des Kontaktes zu Kindern erfolgte die Einteilung in jene, die keinen Kontakt zu Kindern angaben, und jene, die seltenen bis täglichen Kontakt angaben, unabhängig von der Häufigkeit. Sowohl der mittlere RTI-, als auch der mittlere Diary-Score ist in der Subgruppe „Kontakt zu Kindern“ erhöht.

Körperliche Aktivität: Die körperliche Aktivität wurde anhand von Angaben in der AWIS-Plus Studie berechnet. Unterschieden werden die Untergruppen mit niedriger, mittlerer und hoher körperlicher Aktivität. Die höchsten mittleren RTI- sowie Diary-Scores finden sich in der Untergruppe „Niedrige Aktivität“. Mit zunehmender körperlicher Aktivität sinken beide Infekt-Scores.

Komorbiditäten: Bezüglich der Komorbiditäten wurden die Probanden unterteilt in jene ohne Komorbidität und jene mit mindestens einer angegebenen Komorbidität. Die zugrundeliegende Frage erfolgte in AWIS-Quer und umfasst die Angaben COPD/Lungenemphysem, chronisches Asthma, Nierenerkrankung, Blutkrankheit, Lebererkrankung, entzündliches Rheuma, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Diabetes mellitus. Die Probanden mit mindestens einer Komorbidität zeigen im Vergleich sowohl für den RTI-, als auch für den Diary-Score einen deutlich höheren mittleren Wert.

3.3.9.2 Adjustierte Subgruppenanalyse

Die folgende Tabelle 35 zeigt die berechneten Odds Ratios mit zugehörigem p-Wert für die Probanden mit mindestens einer Operation in den jeweiligen Subgruppen. Die berechneten Odds Ratios sind adjustiert für die Variablen Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Rauchen, Komorbiditäten, Allergien, Kontakt zu Kindern und körperliche Aktivität.

Tabelle 35: Adjustierte Subgruppenanalyse

		RTI-Score		Diary-Score	
		OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich	2,08 (1,27-3,53)	0,004	1,71 (1,04-2,81)	0,036
	Männlich	0,81 (0,40-1,64)	0,559	1,26 (0,64-2,50)	0,503
Alter	<40	2,19 (0,78-6,15)	0,135	1,38 (0,57-3,36)	0,475
	40-50	1,43 (0,65-3,16)	0,373	1,64 (0,74-3,61)	0,222
	50-60	1,22 (0,59-2,52)	0,589	1,10 (0,46-2,61)	0,833
	>60	1,18 (0,53-2,64)	0,689	1,98 (0,88-4,46)	0,101
Bildung	Keiner / Hauptschule	1,71 (0,68-4,29)	0,255	1,68 (0,75-3,76)	0,204
	Realschule	1,46 (0,78-2,74)	0,239	1,83 (0,93-3,59)	0,080
	Hochschul- reife	2,17 (0,76-6,24)	0,149	1,18 (0,40-3,45)	0,766
	Universität	1,02 (0,45-2,33)	0,961	1,28 (0,53-3,05)	0,586
BMI	<25	1,89 (1,02-3,51)	0,044	1,63 (0,83-3,19)	0,156
	25-30	0,97 (0,49-1,91)	0,931	1,28 (0,69-2,39)	0,432
	>30	1,89 (0,70-5,07)	0,208	1,69 (0,66-4,34)	0,275
Allergien	Keine	1,63 (0,89-2,98)	0,116	1,63 (0,91-2,92)	0,098
	Mind. 1	1,41 (0,83-2,42)	0,209	1,44 (0,82-2,52)	0,206
Rauchen	Nein	1,24 (0,68-2,25)	0,478	1,76 (0,95-3,25)	0,071
	Ja (zur Zeit)	1,21 (0,43-3,44)	0,715	0,59 (0,23-1,55)	0,284
	Ja (früher)	1,90 (0,97-3,70)	0,061	2,02 (1,01-4,04)	0,046
Kontakt zu Kindern	Nein	0,87 (0,27-2,80)	0,809	1,51 (0,33-6,88)	0,595
	Ja	1,54 (1,00-2,36)	0,049	1,56 (1,03-2,36)	0,038
Körperl. Aktivität	Niedrig	1,38 (0,75-2,54)	0,306	2,18 (1,09-4,36)	0,028
	Mittel	2,01 (0,92-4,37)	0,080	1,32 (0,63-2,78)	0,462
	Hoch	1,29 (0,61-2,75)	0,508	1,28 (0,62-2,65)	0,499
Komorbi- ditäten	Keine	1,63 (0,95-2,78)	0,074	1,52 (0,91-2,53)	0,114
	Mind. 1	1,33 (0,71-2,49)	0,369	1,65 (0,86-3,17)	0,135

Bei den Probanden mit mindestens einer Operation ist das berechnete Odds Ratio für das weibliche Geschlecht sowohl für den RTI-, als auch für den Diary-Score signifikant erhöht. Für das männliche Geschlecht liegt keine signifikante Erhöhung vor. In den verschiedenen Altersgruppen zeigen sich für beide Infekt-Scores erhöhte Odds Ratios ohne statistische Signifikanz. Gleiches gilt für die Bildungskategorien. Bezüglich des BMI liegt in der Subgruppe der Normalgewichtigen für den RTI-Score ein signifikant erhöhtes Odds Ratio vor. Für den Diary-Score besteht hier wiederum keine statistische Signifikanz. Bei den Allergikern liegen ebenfalls erhöhte Odds Ratios ohne statistische Signifikanz vor. Bezüglich des Rauch-Status liegt lediglich bei den ehemaligen Rauchern hinsichtlich des Diary-Scores ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio vor. Die Probanden, die Kontakt mit Kindern angaben, zeigen sowohl für den RTI-, als auch für den Diary-Score signifikant erhöhte Odds Ratios. Bezüglich der körperlichen Aktivität liegt

eine signifikante Erhöhung des Odds Ratios in der Subgruppe derer mit geringer Aktivität für den Diary-Score vor. Bei den Komorbiditäten finden sich wiederum keine signifikanten Erhöhungen.

3.3.9.3 Adjustierung ohne Berücksichtigung der Variable „Komorbidität“

Probanden mit mindestens einer Komorbidität zeigen für beide Infekt-Scores deutlich erhöhte Werte. Um diese Variable als möglichen Confounder zu berücksichtigen, wurden die Odds Ratios in den jeweiligen Untergruppen zusätzlich ohne Betrachtung dieser Variable berechnet. Die folgende Tabelle zeigt die berechneten Odds Ratios für die Probanden mit mindestens einer Operation adjustiert für die Variablen Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Rauchen, Allergien, Kontakt zu Kindern und körperliche Aktivität.

Tabelle 36: Subgruppenanalyse ohne Berücksichtigung der Variable „Komorbidität“

		RTI-Score		Diary-Score	
		OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich	2,11 (1,30-3,43)	0,002	1,79 (1,10-2,91)	0,018
	Männlich	0,90 (0,45-1,78)	0,752	1,46 (0,75-2,83)	0,268
Alter	<40	2,52 (0,93-6,79)	0,069	1,52 (0,64-3,60)	0,343
	40-50	1,40 (0,66-2,96)	0,384	1,61 (0,75-3,46)	0,226
	50-60	1,42 (0,71-2,86)	0,327	1,33 (0,58-3,04)	0,496
	>60	1,24 (0,56-2,76)	0,594	2,32 (1,05-5,10)	0,037
Bildung	Keiner / Hauptschule	2,13 (0,88-5,18)	0,095	2,04 (0,95-4,38)	0,067
	Realschule	1,54 (0,83-2,83)	0,17	1,89 (0,98-3,63)	0,057
	Hochschulreife	2,19 (0,77-6,23)	0,144	1,15 (0,42-3,19)	0,784
	Universität	1,01 (0,44-2,31)	0,978	1,33 (0,56-3,19)	0,523
BMI	<25	2,08 (1,14-3,81)	0,018	1,91 (1,003,65)	0,052
	25-30	1,03 (0,53-2,00)	0,923	1,38 (0,75-2,53)	0,302
	>30	2,15 (0,83-5,57)	0,115	2,13 (0,86-5,29)	0,105
Allergien	Keine	1,70 (0,94-3,10)	0,081	1,75 (0,99-3,10)	0,054
	Mind. 1	1,46 (0,87-2,47)	0,155	1,54 (0,90-2,64)	0,117
Rauchen	Nein	1,24 (0,70-2,23)	0,463	1,76 (0,96-3,22)	0,066
	Ja (zur Zeit)	1,16 (0,43-3,14)	0,778	0,59 (0,23-1,50)	0,267
	Ja (früher)	2,19 (1,14-4,20)	0,019	2,53 (1,30-4,91)	0,006
Kontakt zu Kindern	Nein	1,04 (0,34-3,21)	0,941	1,87 (0,44-7,90)	0,394
	Ja	1,62 (1,06-2,46)	0,025	1,64 (1,10-2,47)	0,016
Körperl. Aktivität	Niedrig	1,43 (0,78-2,62)	0,249	2,30 (1,15-4,59)	0,018
	Mittel	2,21 (1,04-4,70)	0,040	1,47 (0,72-3,02)	0,291
	Hoch	1,31 (0,63-2,73)	0,478	1,43 (0,73-2,79)	0,302

Im Vergleich zur vorangegangenen Tabelle 35 sind die zuvor bereits signifikant erhöhten Odds Ratios nun ohne Adjustierung für die Variable Komorbidität geringgradig höher und die p-Werte entsprechend niedriger. Zusätzlich finden sich signifikant erhöhte Odds Ratios in der Untergruppe der über 60-Jährigen für den Diary-Score sowie in der Untergruppe der ehemaligen Raucher und derjenigen mit mittlerer körperlicher Aktivität für den RTI-Score.

Um die Korrelation zwischen der steigenden Anzahl an Komorbiditäten und der steigenden Anzahl an Operationen an lymphatischen Organen zu berechnen wurden beide Variablen unterteilt in keine, genau eine und mindestens zwei Operationen beziehungsweise Komorbiditäten. Die berechnete Korrelation wurde für die weiteren Einflussfaktoren adjustiert. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,0753 bei einem p-Wert von 0,0037.

3.3.10 Appendektomie und Infekte in AWIS-Plus

Es folgt eine Analyse der AE-Untergruppe in Bezug auf die Angaben zu bestimmten Infekten, welche in der AWIS-Plus-Studie abgefragt wurden. Die jeweiligen Odds Ratios wurden für die Variablen Geschlecht, Alter und BMI adjustiert. Es werden zunächst die Probanden mit Zustand nach Appendektomie mit jenen ohne Appendektomie verglichen und anschließend mit denjenigen ohne Operation an einem lymphatischen Organ. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Odds Ratios mit zugehörigen p-Werten der einzelnen Infektvariablen.

Tabelle 37: Appendektomie und Infekte in AWIS-Plus

	AE / Keine AE		AE / Nicht Operiert	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Helicobacter-Infektion	2,13 (1,56-2,91)	<0,001	2,06 (1,44-2,94)	<0,001
Helicobacter mit Antibiotikatherapie	1,21 (0,71-2,05)	0,481	1,75 (0,94-3,25)	0,077
Diarrhoe	1,23 (0,95-1,59)	0,114	1,28 (0,96-1,71)	0,092
Diarrhoen > 3 / Jahr	1,38 (0,91-2,08)	0,131	1,29 (0,81-2,06)	0,287
Diarrhoen länger als 4 Wochen	1,67 (0,81-3,45)	0,164	1,54 (0,68-3,50)	0,300
Zahnwurzel-Vereiterung	0,90 (0,67-1,21)	0,484	1,04 (0,74-1,45)	0,833
Parodontose	0,77 (0,55-1,08)	0,127	0,91 (0,63-1,33)	0,640
Zystitis	1,18 (0,89-1,57)	0,249	1,19 (0,86-1,63)	0,295
Pyelonephritis	1,30 (0,83-2,04)	0,251	1,48 (0,88-2,49)	0,144
Prostatitis	2,33 (0,93-5,82)	0,072	2,12 (0,72-6,27)	0,175
Vaginitis	1,68 (1,06-2,68)	0,028	1,82 (1,06-3,13)	0,029
Eierstockentzündung	1,89 (0,83-4,29)	0,129	2,01 (0,76-5,31)	0,160
Herpes-Infektion	1,18 (0,91-1,53)	0,209	1,19 (0,89-1,59)	0,233
Aphthen	1,06 (0,80-1,42)	0,676	1,27 (0,92-1,76)	0,153
Warzen	0,95 (0,71-1,29)	0,757	0,90 (0,65-1,26)	0,550
HPV-Infektion	1,76 (0,77-4,02)	0,180	1,81 (0,71-4,63)	0,216
Akne	1,18 (0,80-1,75)	0,403	1,13 (0,73-1,74)	0,587
Furunkel / Abszess	1,08 (0,74-1,59)	0,694	1,13 (0,73-1,74)	0,587
Herpes Zoster	1,40 (0,93-2,11)	0,106	1,38 (0,87-2,20)	0,176
Candida-Inf. nach Antibiotikatherapie	2,15 (1,50-3,07)	<0,001	2,42 (1,60-3,66)	<0,001
Candida-Inf. ohne Antibiotikatherapie	1,27 (0,94-1,72)	0,120	1,27 (0,94-1,72)	0,120

Im Vergleich mit den Probanden ohne Appendektomie finden sich bei den Appendektomierten signifikant erhöhte Odds Ratios für die Infektion mit *Helicobacter pylori*, Vaginitis und Candida-Infektion nach Antibiotikatherapie (vgl. Tabelle 37).

Außer für die Kategorien Zahnwurzelvereiterung, Parodontose und Warzen finden sich in allen sonstigen Kategorien Odds Ratios > 1 ohne statistische Signifikanz.

Im Vergleich mit den Nicht-Operierten findet sich ein ähnliches Bild, die Odds Ratios sind geringfügig höher. Hier finden sich ebenfalls in den Kategorien *Helicobacter pylori*-Infektion, Vaginitis und Candida-Infektion nach Antibiotikatherapie statistisch signifikant erhöhte Odds Ratios.

3.4 Statistische Auswertungen in der AWIS-Kohorte

Im Folgenden werden die 649 Probanden der Kohorte betrachtet, die in der AWIS-Plus-Studie eingeschlossen sind und mindestens vier Infekt-Tagebücher ausgefüllt haben. In dieser Population befinden sich 386 Probanden mit mindestens einer Operation. Betrachtet wird zunächst der Zusammenhang zwischen den einzelnen Operationen und den Ergebnissen der Befragung sowie der medizinischen Untersuchung. Die hierfür berechneten Odds Ratios werden in einem Forest Plot dargestellt, die äußeren Punkte kennzeichnen hierbei jeweils das zugehörige Konfidenzintervall. Bei den Fragen bezüglich Tonsillen wurden die Probanden mit Zustand nach Tonsillektomie ausgeschlossen ($N = 228$).

3.4.1 Adenoidektomie (PE)

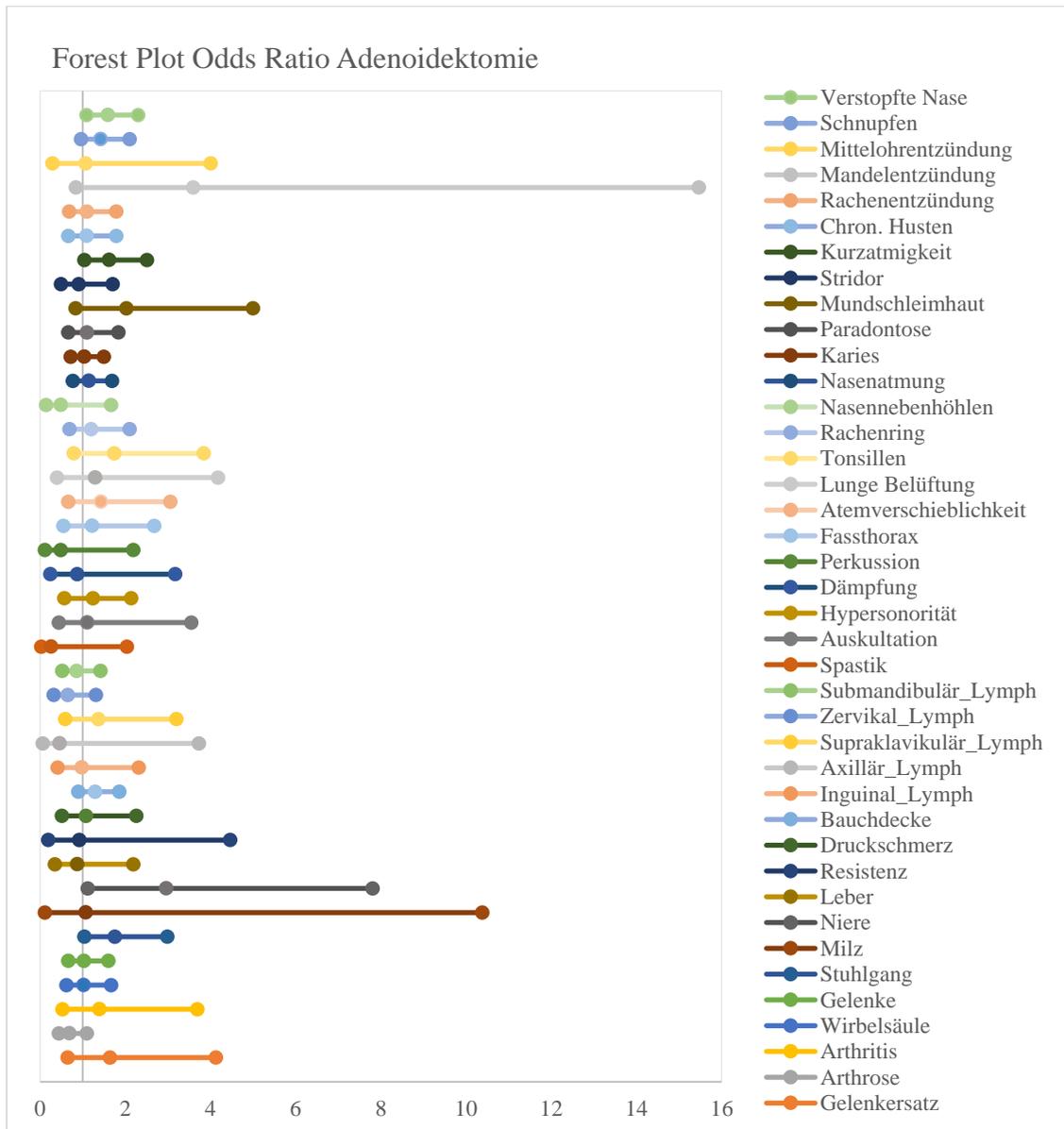


Abbildung 20: Forest Plot Odds Ratio Adenoidektomie

Es wurden insgesamt 154 Probanden mit Zustand nach Adenoidektomie untersucht. In der Befragung zeigen sich für die Kategorien verstopfte Nase (OR=1,59, KI: 1,09-2,30, $p=0,015$) sowie Kurzatmigkeit (OR=1,62, KI: 1,04-2,51, $p=0,032$) statistisch signifikant erhöhte Odds Ratios. In der medizinischen Untersuchung trifft dies für die Untersuchung der Niere zu (OR=2,96, KI: 1,12-7,81, $p=0,028$) sowie für Veränderungen beim Stuhlgang (OR=1,76, KI: 1,04-2,99, $p=0,036$).

Für die Angaben Schnupfen, Mittelohrentzündung, Rachenentzündung und chronischer Husten ergeben sich in der Befragung Odds Ratios > 1 ohne statistische Signifikanz. In

der Untersuchung finden sich in folgenden Kategorien ebenfalls nicht signifikant erhöhte Odds Ratios > 1: auffällige Mundschleimhaut, Parodontose, Karies, beeinträchtigte Nasenatmung, geröteter Rachenring, Belüftung der Lunge, Atemverschieblichkeit, Fassthorax, Hypersonorität, Auskultation, supraklavikuläre Lymphknoten, Bauchdecke, Druckschmerz, Vergrößerungen der Milz sowie Auffälligkeiten von Gelenken, Wirbelsäule, Arthritis und Gelenkersatz.

3.4.2 Tonsillektomie (TE)

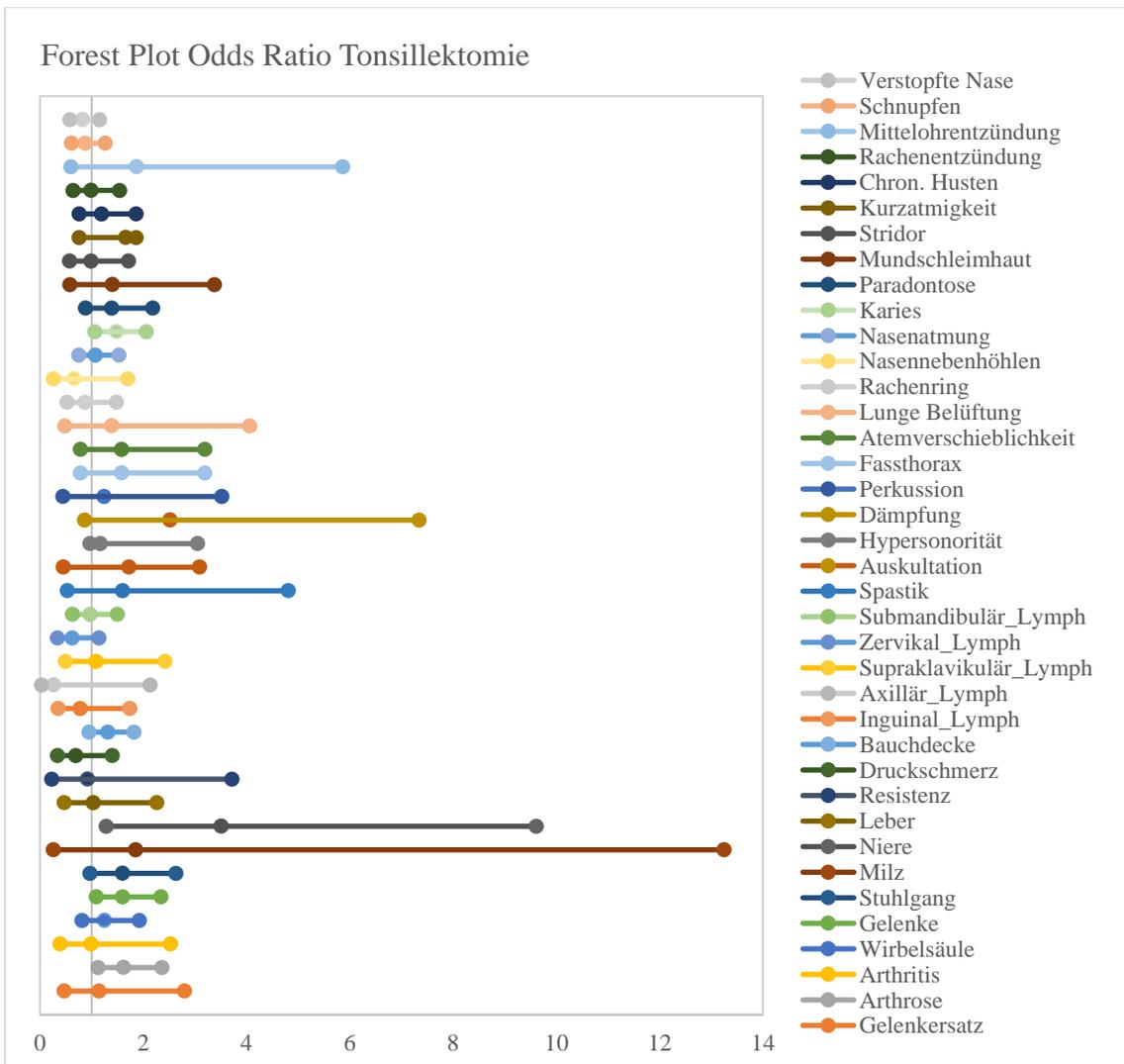


Abbildung 21: Forest Plot Odds Ratio Tonsillektomie

Bei den 228 Probanden mit Zustand nach Tonsillektomie zeigt sich in der Befragung für die Angabe Kurzatmigkeit ein statistisch signifikantes Odds Ratio (OR=1,66, KI: 1,11-2,49, p=0,014). In der Untersuchung finden sich statistisch signifikante ORs für die Angaben Karies (OR=1,48, KI: 1,06-2,06, p=0,021), Niere (OR=3,51, KI: 1,28-9,61,

p=0,015), Gelenke (OR=1,60, KI: 1,09-2,34, p=0,017) sowie Arthrose (OR=1,62, KI: 1,12-2,36, p=0,011).

ORs > 1 ohne statistische Signifikanz finden sich in der Befragung für die Angaben Mittelohrentzündung und chronischer Husten. In der Untersuchung trifft dies zu für die Kategorien auffällige Mundschleimhaut, Paradontose, beeinträchtigte Nasenatmung und zudem für alle Befunde der Untersuchung der Lunge. Weiterhin bestehen ORs > 1 ohne statistische Signifikanz bei den supraklavikulären Lymphknoten, der Bauchdecke, Leber, Milz, Stuhlgang, Wirbelsäule und Gelenkersatz. Die Variablen, welche die Tonsillen betreffen, wurden hier nicht betrachtet.

3.4.3 Nasennebenhöhlen-Operation (SE)

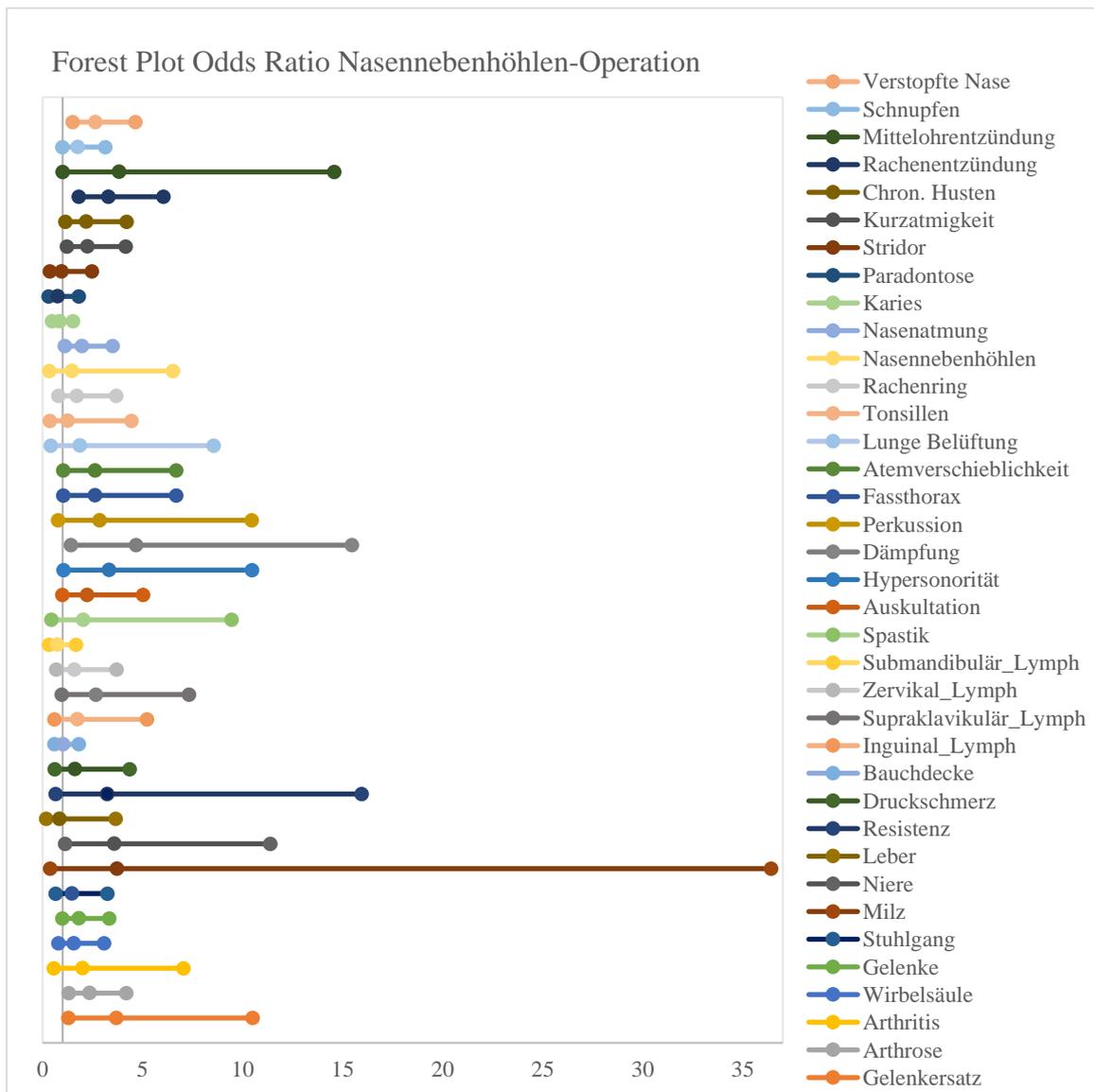


Abbildung 22: Forest Plot Odds Ratio Nasennebenhöhlen-Operation

54 Probanden mit einer Operation an den Nasennebenhöhlen wurden untersucht. In der Befragung zeigen sich statistisch signifikante Odds Ratios für die Angaben verstopfte Nase (OR=1,64, KI: 1,51-4,65, $p=0,001$), Mittelohrentzündung (OR=3,83, KI: 1,01-14,59, $p=0,049$), Rachenentzündung (OR=3,3, KI: 1,81-6,04, $p<0,001$), chronischer Husten (OR=2,19, KI: 1,14-4,20, $p=0,018$) sowie Kurzatmigkeit (OR=2,25, KI: 1,22-4,15, $p=0,010$). Für die Angabe Schnupfen besteht ein $OR > 1$ ohne statistische Signifikanz.

In der Untersuchung finden sich für folgende Kategorien statistisch signifikante Odds Ratios: Beeinträchtigte Nasenatmung (OR=1,98, KI: 1,12-3,50, $p=0,018$), eingeschränkte Atemverschieblichkeit (OR=2,63, KI: 1,04-6,68, $p=0,042$), Fassthorax (OR=2,63, KI: 1,04-6,68, $p=0,042$), Dämpfung (OR=4,68, KI: 1,42-15,46, $p=0,011$) und Hypersonorität (OR=3,32, KI: 1,05-10,47, $p=0,041$), Auffälligkeiten an der Niere (OR=3,58, KI: 1,13-11,39, $p=0,031$), Arthrose (OR=2,35, KI: 1,31-4,19, $p=0,004$) und Gelenkersatz (OR=3,69, KI: 1,30-10,51, $p=0,014$).

Für die Kategorien dolente Nasennebenhöhlen, geröteter Rachenring, pathologische Tonsillen, Belüftung der Lunge, Perkussion, Auskultation und Spastik zeigen sich jeweils $ORs > 1$ ohne statistische Signifikanz. Bei den Lymphknoten trifft dies zu für zervikale, supraklavikuläre und inguinale Lymphknoten. Abdominell ist dies der Fall bei den Kategorien Bauchdecke, Druckschmerz, Resistenz, Milz und Stuhlgang. Im muskuloskeletalen Bereich betrifft dies die Angaben Gelenke, Wirbelsäule und Arthritis.

Für die Angaben axilläre Lymphknoten, Mandelentzündung und Mundschleimhaut konnten in dieser Untergruppe keine Odds Ratios berechnet werden.

3.4.4 Appendektomie (AE)

Forest Plot Odds Ratio Appendektomie

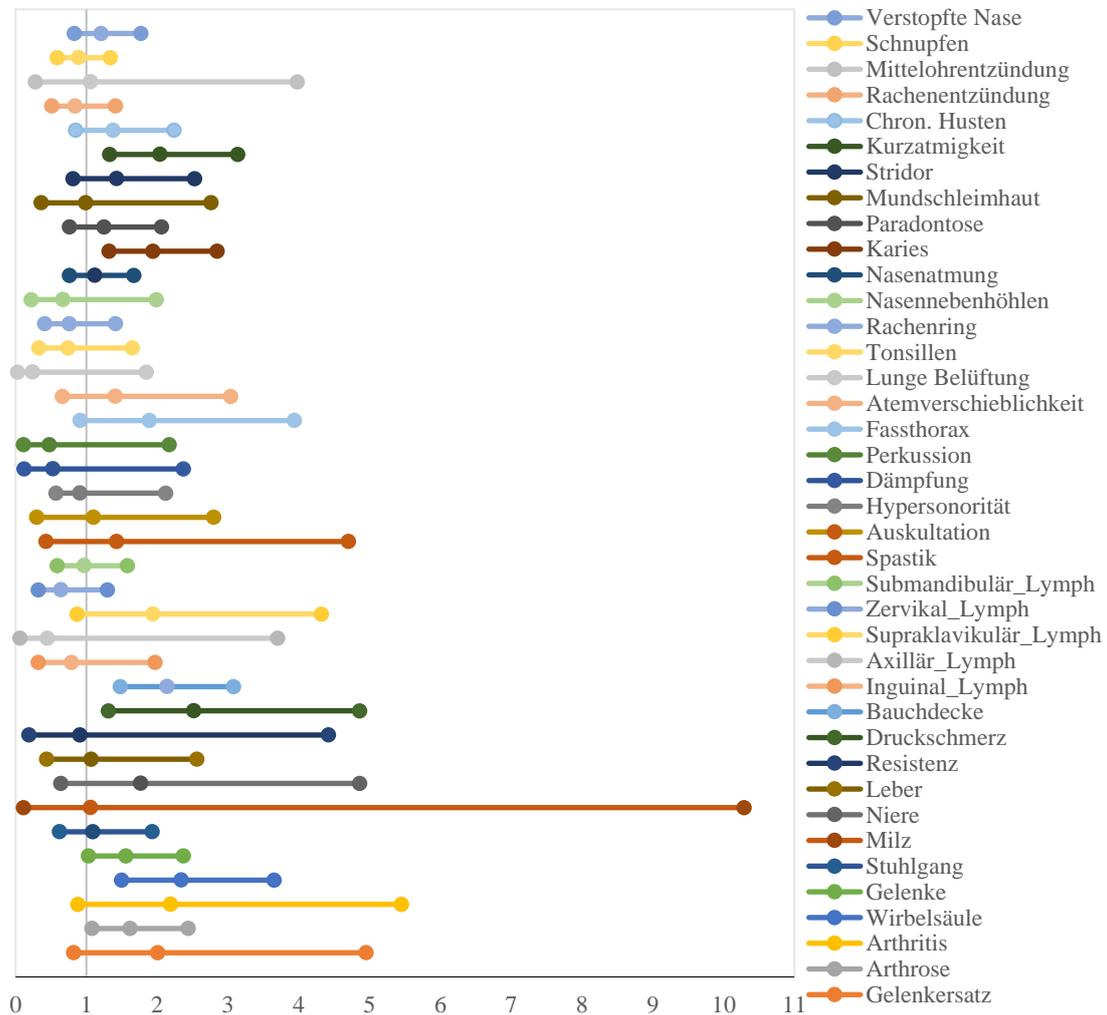


Abbildung 23: Forest Plot Odds Ratio Appendektomie

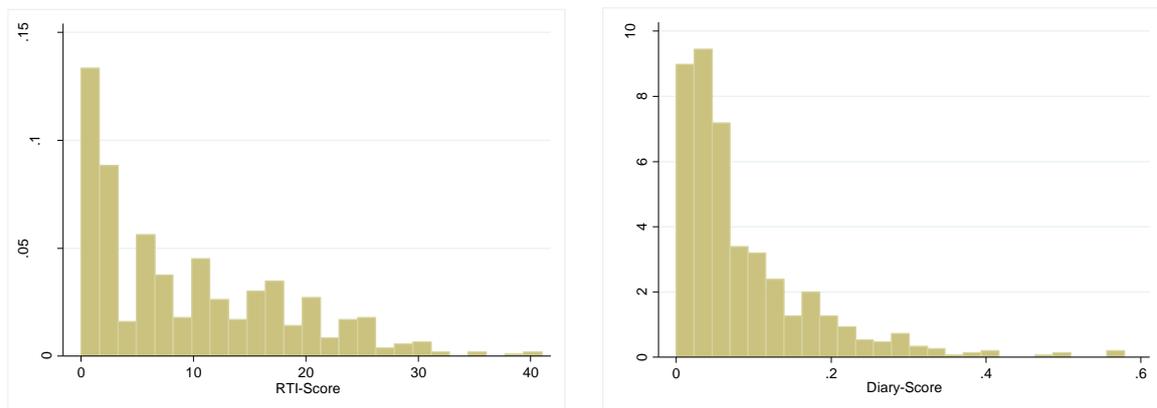
Es wurden 155 Probanden mit Zustand nach Appendektomie untersucht. In der Befragung der Probanden zeigt sich ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio beim Befund der Kurzatmigkeit (OR=2,04, KI: 1,33-3,14, $p=0,001$). Bei der körperlichen Untersuchung finden sich bei den Angaben Karies (OR=1,94, KI: 1,32-2,85, $p=0,001$), Bauchdecke (OR=2,14, KI: 1,43-3,08, $p<0,001$) sowie Druckschmerz (OR=2,52, KI: 1,31-4,86, $p=0,006$) signifikant erhöhte Odds Ratios. Bezüglich des muskuloskeletalen Status trifft dies zu für die Angaben Gelenke (OR=1,56, KI: 1,03-2,37, $p=0,037$), Wirbelsäule (OR=2,34, KI: 1,50-3,65, $p<0,001$) und Arthrose (OR=1,62, KI: 1,08-2,44, $p=0,020$).

Ein OR > 1 ohne statistische Signifikanz zeigt sich in der Befragung bei den Angaben verstopfte Nase, Mittelohrentzündung, chronischer Husten sowie Stridor. In der körper-

lichen Untersuchung trifft dies zu für die Kategorien Parodontose, beeinträchtigte Nasenatmung, eingeschränkte Atemverschieblichkeit, Faszthorax, auffällige Auskultation, Spastik, supraklavikuläre Lymphknoten, Leber, Niere, Milz, Stuhlgang, Arthritis und Gelenkersatz. Für die Angabe der Mandelentzündung konnte in dieser Untergruppe kein Odds Ratio berechnet werden.

3.4.5 Statistische Analyse der Infekt-Scores in der AWIS-Kohorte

AWIS-Kohorte: N = 649 Probanden



Mittl. RTI-Score 9,49 (KI: 8,82-10,15)

Mittl. Diary-Score 0,0870 (KI: 0,080-0,094)

Abbildung 24: Verteilung der Infekt-Scores in der AWIS-Kohorte

Tabelle 38: Mittlere Infekt-Scores in den Operations-Untergruppen in der AWIS-Kohorte

	Nicht Operiert (N = 263)	PE (N = 154)	TE (N = 228)	SE (N = 54)	AE (N = 155)
Mittl. RTI-Score (KI)	8,04 (7,08- 9,00)	10,64 (9,29- 11,98)	10,62 (9,44- 11,80)	15,24 (12,88- 17,60)	11,45 (9,99- 12,90)
Mittl. Diary-Score (KI)	0,069 (0,061- 0,077)	0,097 (0,082- 0,112)	0,099 (0,086- 0,112)	0,144 (0,109- 0,179)	0,115 (0,097- 0,133)

Auch innerhalb der AWIS-Kohorte finden sich analog zur AWIS-Diary-Population in allen Operations-Untergruppen höhere mittlere Infekt-Scores im Vergleich mit den Nicht-Operierten (s. Tabelle 38). Die höchsten Scores finden sich wiederum bei den Probanden mit Zustand nach einer Operation an den Nasennebenhöhlen, gefolgt von denen mit Zustand nach Appendektomie.

Tabelle 39: Logistische Regression "Mindestens eine Operation"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	2,04 (1,13-3,69)	0,019	2,65 (1,43-4,90)	0,002
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	1,94 (1,05-3,58)	0,034	2,44 (1,30-4,60)	0,006
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,61 (0,85-3,08)	0,417	2,32 (1,13-4,72)	0,020

Bezüglich der Variable „Mindestens eine Operation“ zeigt sich für den Diary-Score auch nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio von 2,32 bei einem p-Wert von 0,02. Bezüglich des RTI-Scores besteht ein signifikant erhöhtes Odds Ratio bis zur Adjustierung mit den Variablen Geschlecht, Alter und Bildung. Die Signifikanz verschwindet in der dritten Stufe der Regression nach Einschluss der weiteren Variablen.

Tabelle 40: Logistische Regression "Mindestens eine Operation an den Atemwegen"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	1,80 (1,05-3,09)	0,032	1,83 (1,08-3,11)	0,024
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	1,67 (0,97-2,90)	0,067	1,66 (0,97-2,84)	0,067
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,37 (0,77-2,48)	0,284	1,43 (0,78-2,64)	0,251

In der Untergruppe derer, die an den Atemwegen operiert sind, besteht die statistische Signifikanz nur in der ersten Stufe der Regression. Nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren sinkt das Odds Ratio und die Signifikanz ist nicht mehr vorhanden.

Tabelle 41: Unadjustierte Odds Ratios für „Polypektomie“ und „Tonsillektomie“

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
PE	1,05 (0,57-1,95)	0,868	1,41 (0,80-2,49)	0,240
TE	1,42 (0,83-2,42)	0,200	1,73 (1,03-2,90)	0,040

Bezüglich der Operation an den Polypen findet sich weder für den RTI- noch für den Diary-Score ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio. Auch nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren ändert sich nichts an der fehlenden Signifikanz.

Für die Tonsillektomie findet sich beim Diary-Score ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio von 1,73 bei einem p-Wert von 0,04 in der unadjustierten Form. Allerdings verschwindet die Signifikanz nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren. Für den RTI-Score besteht schon in der unadjustierten Stufe keine statistische Signifikanz.

Tabelle 42: Logistische Regression "Nasennebenhöhlen-Operation"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	2,09 (0,98-4,51)	0,061	2,98 (1,48-6,02)	0,002
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	2,04 (0,93-4,47)	0,076	2,82 (1,37-5,79)	0,005
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,52 (0,64-3,58)	0,343	2,13 (0,93-4,90)	0,074

Für die Operation an den Nasennebenhöhlen findet sich beim RTI-Score zwar ein unadjustiertes Odds Ratio von 2,09, allerdings beträgt der p-Wert hier lediglich 0,061. Beim Diary-Score liegt das Odds Ratio deutlich höher, es beträgt in der unadjustierten Regression 2,98 bei einem p-Wert von 0,002 und ist nach Adjustierung mit den Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und Bildung immer noch signifikant erhöht bei einem Wert von 2,82 und einem p-Wert von 0,005. Allerdings verschwindet auch hier die Signifikanz in der dritten Stufe der Regression nach Einschluss der weiteren Einflussfaktoren.

Tabelle 43: Logistische Regression "Appendektomie"

	RTI-Score		Diary-Score	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Stufe I: Unadjustiert	2,45 (1,42-4,22)	0,001	3,25 (1,91-5,51)	<0,001
Stufe II: + Geschlecht, Alter, Bildung	2,41 (1,37-4,26)	0,002	3,08 (1,78-5,34)	<0,001
Stufe III: + BMI, Komorbiditäten, Allergien, Kinder, Rauchen, Körperliche Aktivität	1,76 (0,94-3,30)	0,076	2,34 (1,23-4,45)	0,010

Bei den Probanden mit Zustand nach Appendektomie bestehen bei beiden Scores statistisch signifikant erhöhte Odds Ratios. Dieses liegt beim Diary-Score deutlich höher. Hier bleibt die Signifikanz auch nach Adjustierung durch alle weiteren Variablen bestehen. Beim RTI-Score verschwindet die Signifikanz wiederum in der dritten Stufe der Regression.

Bezüglich der summierten Anzahl an Operationen bestehen auch in der AWIS-Kohorte für beide Infekt-Scores signifikant positive Korrelationen. Bezüglich des RTI-Scores beträgt der Korrelationskoeffizient 0,1428 bei einem p-Wert von $<0,001$. Bezüglich des Diary-Scores beträgt der Korrelationskoeffizient 0,1152, der p-Wert ist bei 0,0039 ebenfalls statistisch signifikant.

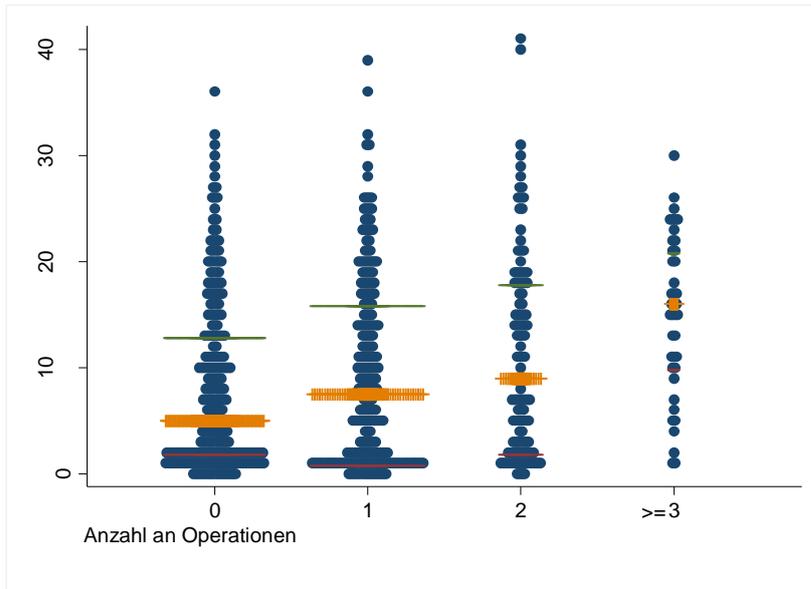


Abbildung 25: Dotplot RTI-Score und Anzahl an Operationen

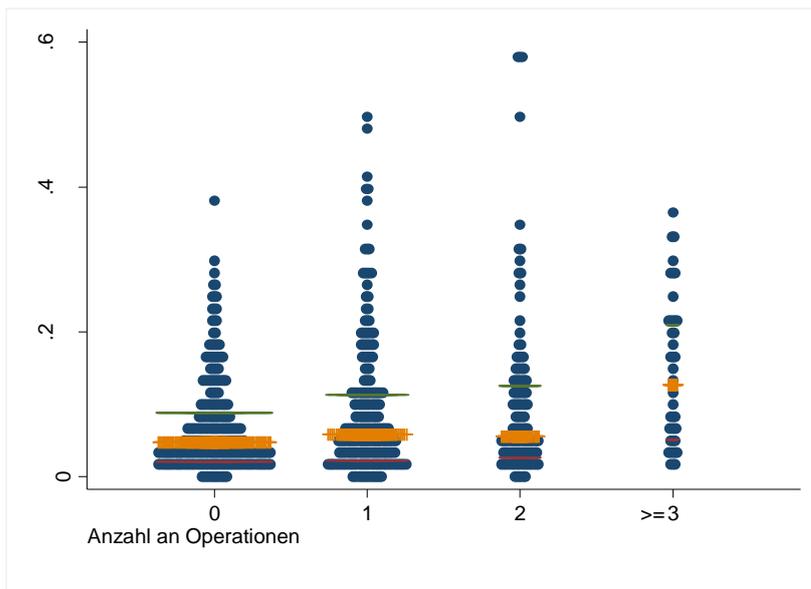


Abbildung 26: Dotplot Diary-Score und Anzahl an Operationen

4. Diskussion

Die vorliegende Doktorarbeit wurde im Rahmen der populationsbasierten Atemwegs-Infektanfälligkeits-Studie (AWIS) erstellt. Die Studie hatte zum Ziel, von einer zufällig ausgewählten Stichprobe der Allgemeinbevölkerung epidemiologische Daten zur Erfassung von Einflussfaktoren auf die Atemwegs-Infektanfälligkeit zu erheben. Hierfür wurden 69695 Personen im Raum Südbaden angeschrieben, von denen sich insgesamt 12918 Personen zur Teilnahme bereit erklärten und in die AWIS-Querschnittsstudie eingeschlossen wurden. 2068 dieser Probanden nahmen an der weiterführenden AWIS-Plus-Studie teil, in deren Rahmen ausführlichere Daten erhoben wurden. 1528 Probanden der AWIS-Plus-Studie füllten ab der Wintersaison 2012 über mehrere Jahre Infekt-Tagebücher aus, in welchen verschiedene Infekte in den Monaten November bis April dokumentiert wurden. Zusätzlich wurden im Rahmen der AWIS-Kohorte insgesamt 1002 Probanden rekrutiert. Bei diesen Probanden erfolgte ein Interview mit weiteren medizinischen Fragen, eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutentnahme.

Um die Infektanfälligkeit der Probanden zu erfassen, wurde anhand der Angaben im AWIS-Querschnittsfragebogen zunächst der RTI-Score entwickelt. Dieser ermöglicht eine Einteilung der Infektanfälligkeit in die Kategorien „Niedrig“, „Mittel“ und „Hoch“. Im weiteren Verlauf der Studie wurde anhand der angegebenen Infekte in den Tagebüchern der Diary-Score als zweiter Infekt-Score erstellt. Dieser erfasst als prospektiver Score Angaben aus den Infekt-Tagebüchern über einen längeren Zeitraum und sollte so eine genauere Einschätzung der Atemwegs-Infektanfälligkeit erlauben.

Um den RTI-Score hinsichtlich seiner Aussagekraft zu validieren, wurde er zunächst mit den Angaben in den Infekt-Tagebüchern verglichen. Hier zeigte sich eine starke Korrelation mit den später angegebenen Infekten. Zusätzlich wurde zur Überprüfung der Selbstangaben bei 743 Probanden Kontakt mit den behandelnden Hausärzten aufgenommen. Sowohl bezüglich der Einschätzung der Infektanfälligkeit als auch als auch bezüglich einer Antibiotika-Einnahme zeigten sich hier hohe Übereinstimmungen (Nieters et al. 2017).

In der vorliegenden Doktorarbeit geht es um die Frage, ob Operationen an lymphatischen Organen zu einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsinfekte führen. Hierbei wurden die Operationen an Polypen, Tonsillen, Nasennebenhöhlen und Appendix näher betrachtet.

Eine signifikante Auswirkung des Operations-Status zeigte sich vor allem für die Operationen an Nasennebenhöhlen und Appendix. Für die Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie waren die Zusammenhänge weniger stark ausgeprägt und nicht statistisch signifikant.

4.1 Auswirkungen der Operationen auf eine erhöhte Infektanfälligkeit

Um die Auswirkungen der Operationen Adenoidektomie, Tonsillektomie, Sinusektomie und Appendektomie auf eine gesteigerte Infektanfälligkeit zu untersuchen, wurden im Rahmen der Atemwegs-Infektanfälligkeits-Studie die beiden Infekt-Scores RTI- und Diary-Score herangezogen. Für das Vorliegen mindestens einer der genannten Operationen zeigte sich bereits ein deutlicher Zusammenhang mit einer Erhöhung der beiden Scores. Hinsichtlich der Stärke dieses Zusammenhangs wiesen die einzelnen Operationen hierbei große Unterschiede auf.

4.1.1 Operationen an den Atemwegen

Die Operationen Adenoidektomie und Tonsillektomie gehören zu den am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffen im Kindesalter (Ahmed, Aliyu, and Kolo 2014; Andreu Ballester et al. 2005). Oftmals erfolgt der Eingriff in Kombination als sogenannte Adenotonsillektomie (van Staaij et al. 2004). Vor allem die Anzahl an Tonsillektomien hat in den letzten Jahren stark abgenommen (Millington and Phillips 2014; Grob 2007). Bezüglich der Auswirkungen der beiden Operationen wurde immer wieder von positiven Ergebnissen berichtet. So wurde beschrieben, dass die Durchführung einer Tonsillektomie zu einer verbesserten Lebensqualität führt (Goldstein et al. 2008; Senska et al. 2015). Zudem wurde eine Abnahme von Infekten der unteren Atemwege sowie eine verringerte Anzahl an Klinikbesuchen aufgrund von Atemwegsinfekten bei Kindern festgestellt (Tsou et al. 2013). Auch für die Adenoidektomie sowie den Kombinationseingriff der Adenotonsillektomie wurden signifikante Verbesserungen der Lebensqualität bei betroffenen Kindern beschrieben (Feng et al. 2015; Zojaji et al. 2014).

Dem entgegengesetzt gibt es ebenfalls Untersuchungen, die die positiven Auswirkungen der Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie in Frage stellen. In mehreren Studien wurde beschrieben, dass diese beiden Operationen bei nur milder oder moderater

Beeinträchtigung der Patienten keinen Vorteil gegenüber einem konservativen Vorgehen bieten (Paradise et al. 2002; van Staaïj et al. 2004; Buskens et al. 2007; van den Aardweg et al. 2011). Von der Operation profitieren würden eher Patienten, die unter einer starken Beeinträchtigung leiden, allerdings wäre auch hier der klinische Benefit sehr moderat und oftmals würde auch ohne Operation eine spontane Besserung eintreten (Burton et al. 2014; El-Hakim 2017).

Zudem wurde in letzter Zeit immer häufiger anerkannt, dass die beiden lymphatischen Organe durchaus eine wichtige Rolle im Immunsystems spielen (Ji, Sundquist, and Sundquist 2016; Byars, Stearns, and Boomsma 2018). So wurde gezeigt, dass in den Tonsillen eine extrathymale T-Zell-Reifung stattfindet. Eine Tonsillektomie würde demnach die Produktion von T-Zellen beeinträchtigen, welche essentiell für ein funktionierendes Immunsystem sind (McClory et al. 2012). Dies könnte unter anderem erklären, weshalb nach Tonsillektomien eine erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen beobachtet wurde (Ji, Sundquist, and Sundquist 2016). Nach der Operation wurden zudem erniedrigte Spiegel der Immunglobuline IgA, IgG und IgM festgestellt, welche sich postoperativ allerdings wieder normalisierten (Kaygusuz et al. 2003).

Byars et al. zeigten kürzlich erstmals einen Zusammenhang zwischen den Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie und einem nachfolgend erhöhten Auftreten von Atemwegsinfekten. Eine Tonsillektomie war mit einer fast dreifachen Erhöhung, eine Adenoidektomie mit einer fast zweifachen Erhöhung von Infekten der oberen Atemwege assoziiert. Zudem wurde eine Assoziation mit einer erhöhten Anzahl an Infektionserkrankungen festgestellt. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass beide Organe für die normale Entwicklung des Immunsystems wichtig sind und eine frühe Entfernung signifikante gesundheitliche Veränderungen im späteren Leben mit sich bringen kann (Byars, Stearns, and Boomsma 2018).

Es scheint ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Tonsillektomie und einer nachfolgend erhöhten Rate an Appendektomien zu bestehen. Dem könnte zugrunde liegen, dass der Appendix als Teil des MALT den Verlust des lymphatischen Organs bei der Tonsillektomie kompensieren muss, und daher eher dazu geneigt ist, sich zu entzünden (Andreu Ballester et al. 2005). Die Tonsillektomie soll zudem mit einem erhöhten Krebsrisiko (Brasky et al. 2009; Vestergaard et al. 2010) sowie einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sein (Janszky et al. 2011).

Bezüglich der Atemwegsinfekte zeigten sich in unserer Studienpopulation für die beiden Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie zunächst erhöhte Infekt-Scores. Bei der Tonsillektomie waren sowohl der RTI-, als auch der Diary-Score signifikant erhöht, bei der Adenoidektomie traf dies lediglich für den Diary-Score zu. Die statistische Signifikanz verschwand bei vollständiger Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren (s. Tabelle 24). Folglich können wir in unserer Studienpopulation die Ergebnisse der Studie von Byars et al. nicht in derselben Stärke bestätigen.

Für die Operation an den Nasennebenhöhlen zeigte sich hingegen ein deutlich stärkerer Zusammenhang mit einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten. Für beide Infekt-Scores fand sich auch nach Adjustierung mit den weiteren Einflussfaktoren ein statistisch signifikanter Zusammenhang (s. Tabelle 25). Die Operation nimmt hierbei insofern eine Sonderstellung ein, als dass es sich im Gegensatz zu den anderen betrachteten Operationen nicht um die Entfernung eines lymphatischen Organs handelt. Dennoch finden sich auch in den Nasennebenhöhlen bei Vorliegen einer chronischen Entzündung lymphatische Zellen. Bei chronischer Inflammation kommt es zur Infiltration von Leukozyten und zur Veränderung der Schleimhäute in Nase und Nasennebenhöhlen (Dixon et al. 2009).

Die zugrundeliegenden Erkrankungen der chronischen Rhinosinusitis und nasalen Polypen haben deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität (Rimmer et al. 2014). Allerdings sollte der operative Eingriff an den Nasennebenhöhlen (FESS) ebenfalls kritisch evaluiert werden. Studien haben gezeigt, dass postoperative Rezidive der Polypen sehr häufig sind (DeConde et al. 2017) und nicht selten Revisionsoperationen von Nöten sind (Dalziel et al. 2006). Die medikamentöse Therapie hat bei chronischer Rhinosinusitis und nasalen Polypen einen mit der Operation vergleichbaren Stellenwert und ist dieser hinsichtlich der Ergebnisse nicht unterlegen (Rimmer et al. 2014).

Studien bezüglich der Auswirkungen einer Operation an den Nasennebenhöhlen auf eine erhöhte Atemwegs-Infektanfälligkeit wurden bislang nicht durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Operation und einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsinfekte hin. Die Operationsrisiken sollten folglich abgewogen und die Indikation grundsätzlich überprüft werden.

Bezüglich der Frage nach Besserung der Infektanfälligkeit nach einer Operation an den Atemwegen wiesen jene Probanden, die eine postoperative Besserung angaben, signifi-

kant niedrigere Infekt-Scores auf, verglichen mit jenen, die angaben, dass die durchgeführte Operation nicht zu einer Besserung führte. Die Tatsache, dass sich die subjektive Einschätzung der Probanden in den Auswirkungen auf die Infekt-Scores widerspiegelt, verdeutlicht sowohl die Verlässlichkeit der Selbstangaben der Probanden, als auch die Fähigkeit der beiden Scores, dies zu erfassen.

Bei den einzelnen Atemwegs-Operationen wurde bei der Sinusektomie am seltensten eine postoperative Besserung angegeben. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass hier der deutlichste Zusammenhang mit einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit beobachtet wurde.

Bei den Altersangaben bezüglich der Atemwegs-Operationen ist zunächst aufgefallen, dass die Prävalenzen mit zunehmendem Alter ansteigen (vgl. Tabelle 9). Da Operationen mit zunehmendem Alter kumulieren, ist dies nachvollziehbar. Dies gilt vor allem für die Operation an den Nasennebenhöhlen, die hauptsächlich im Erwachsenenalter durchgeführt wird, da zumeist hier die zugrundeliegenden Erkrankungen auftreten (Colclasure, Gross, and Kountakis 2004). Die beiden Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie sind hingegen typische Operationen des Kindesalters (Millington and Phillips 2014; Türkoğlu Babakurban and Aydın 2016). Dass auch hier die Prävalenzen mit zunehmendem Alter ansteigen, ist darauf zurückzuführen, dass diese Operationen in den letzten Jahren immer seltener durchgeführt wurden (Grob 2007).

Die Altersangaben der durchgeführten Operationen im Kindes- bzw. Erwachsenenalter stimmen mit den Angaben in der Literatur weitestgehend überein. Millington et al. beschrieben einen Anteil von 62% der Operationen bei Kindern (Millington and Phillips 2014), in unserer Studienpopulation wurden 67,07% der Tonsillektomien im Kindesalter durchgeführt (s. Tabelle 10). Die Adenoidektomie ist eindeutig eine Operation des Kindesalters (Türkoğlu Babakurban and Aydın 2016). In unserer Population wurden 91,28% der Operationen in diesem Alter durchgeführt. Zwar eher selten sind allerdings auch Operationen im Erwachsenenalter beschrieben (Rout et al. 2013; Yildirim, Sahan, and Karslıoğlu 2008). Dass die Sinusektomie eine Operation des Erwachsenenalters ist, spiegelt sich bei uns mit über 80% der Operationen in diesem Alter ebenfalls wider.

In unseren Auswertungen zeigte sich, dass für die beiden Operationen PE und TE die höchsten Infekt-Scores bei den Probanden mit einer vor kurzem stattgefundenen Operation vorlagen. Umso größer der Abstand zur Operation wurde, umso niedriger waren die

Scores (vgl. Tabelle 11). Dies könnte zu dem Schluss führen, dass mit zunehmendem Abstand zur Operation ein Anpassungsprozess stattfindet und schließlich keine Auswirkungen mehr auf das Immunsystem bestehen.

In der Literatur ist hingegen beschrieben, dass die größte immunologische Aktivität von Tonsillen und Polypen zwischen dem dritten und zehnten Lebensjahr beobachtet wurde (Richardson 1999). Bezüglich der Adenoidektomie wurde zudem gezeigt, dass vor allem Operationen in jüngerem Alter zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen (Robb 2007). Diese Beobachtungen können in unserer Studienpopulation somit nicht bestätigt werden. Bei einem Durchschnittsalter von 49,7 Jahren in der AWIS-Diary-Population führten hier vor allem die kürzlich durchgeführten Operationen zu einer Erhöhung des RTI-Scores.

Bei einer nachhaltigen Auswirkung der beiden Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie auf eine Erhöhung der Infektanfälligkeit sollten die Auswirkungen auch bei einer Operation im Kindesalter nachzuweisen sein. Dass dies bei unseren Auswertungen nicht der Fall ist, geht einher mit der Beobachtung, dass für diese beiden Operationen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Infektanfälligkeit gezeigt werden konnte.

Bei einer Operation an den Nasennebenhöhlen war der RTI-Score unabhängig vom Abstand zur Operation erhöht. Dies deckt sich mit dem gezeigten Zusammenhang mit einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit, welcher für diese Operation, unabhängig von den Einflussfaktoren, beobachtet werden konnte.

4.1.2 Appendektomie

Für die Operation Appendektomie zeigte sich ebenfalls eine deutliche Assoziation mit einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit. Wie auch bei der Sinusektomie waren die Ergebnisse statistisch signifikant (s. Tabelle 29). In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass die Appendix vermiformis nicht nur ein rudimentäres Organ ist, sondern eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Immunsystems besitzt (Kooij et al. 2016). In ihr befindet sich die größte Konzentration an Darm-assoziiertem lymphatischem Gewebe (GALT) innerhalb des Magen-Darm-Traktes (Sanders et al. 2013). Zudem findet hier die Interaktion mit den intestinalen Bakterien statt und die nützlichen Darmbakterien werden durch den Biofilm der Appendix geschützt (Bollinger et al. 2007).

Bereits vor einigen Jahren wurde beobachtet, dass die Entfernung der Appendix mit einer erniedrigten Inzidenz der infektiösen Darmerkrankung Colitis ulcerosa einhergeht (Koutroubakis et al. 1996). Mehrfach konnte eine signifikant negative Assoziation zwischen einer durchgeführten Appendektomie und dem Auftreten von Colitis ulcerosa bestätigt werden (Radford-Smith et al. 2002; Kurina et al. 2002; Koutroubakis and Vlachonikolis 2000). Zudem wurde bei einer vorher durchgeführten Appendektomie eine niedrigere Krankheitsaktivität, ein geringerer Bedarf an Immunsuppression sowie ein erniedrigtes Risiko für die Notwendigkeit einer Kolektomie beobachtet (Radford-Smith et al. 2002; Cosnes et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Erkrankung Morbus Crohn beobachtet (Radford-Smith et al. 2002). Matsushita et al. beobachteten ein erhöhtes CD4/CD8-Verhältnis in den T-Zellen der Appendix, und kamen zu dem Schluss, dass dieses erhöhte Verhältnis das Ausmaß der Entzündung in der Mukosa darstellt (Matsushita et al. 2005).

Die Entfernung der Appendix und des darin enthaltenen Darm-assoziiertem lymphatischen Gewebe könnte somit einen gewissen Grad an Immunsuppression begünstigen und hierdurch sowohl die Entstehungswahrscheinlichkeit von infektiösen Darmerkrankungen verringern als auch den Erkrankungsverlauf positiv beeinflussen (Sanders et al. 2013).

Diese immunsupprimierende Wirkung könnte jedoch umgekehrt auch zu einer Verhinderung von nützlichen Immunantworten führen (Sanders et al. 2013). So wurde beobachtet, dass das Vorhandensein einer Appendix mit einem selteneren Auftreten von erneuten Infektionen mit *Clostridium difficile* assoziiert ist (Im et al. 2011). Außerdem wurde festgestellt, dass die Appendix eine wichtige immunologische Funktion bei der Prävention von antibiotikaresistenten Keimen haben könnte. Kawanashi et al. beschrieben die Appendektomie als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien bei Gallenwegsinfektionen (Kawanashi et al. 2017). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer vorherigen Appendektomie und einem erhöhten Auftreten der Erkrankung Sarkoidose (Sawahata, Nakamura, and Sugiyama 2017), was wiederum die These der protektiven Rolle der Appendix im Immunsystem unterstützen würde.

Die Ergebnisse unserer AWIS-Studie weisen auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer Appendektomie und einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsinfekte hin. Die Auswirkungen auf andere Infektionen wurden ebenfalls betrachtet (s. Tabelle 37). Hierbei zeigten sich signifikante Erhöhungen für eine Infektion mit *Helicobacter pylori*, Vaginitis und eine Candida-Infektion nach Antibiotikatherapie. Für weitere Infekte im

Bereich von Harnwegen, Geschlechtsorganen und Haut sowie für Virusinfektionen und Diarrhoen zeigten sich erhöhte Odds Ratios ohne statistische Signifikanz. Um diese Ergebnisse zu überprüfen, müssen hinsichtlich dieser Fragestellung weitere Studien durchgeführt werden.

4.2 Infekt-Tagebücher

Die Angaben in den Infekt-Tagebüchern bilden die Grundlage der Berechnung des Diary-Scores. Die durchschnittlichen 1-Monatsprävalenzen der abgefragten Kategorien verdeutlichen ergänzend hierzu, welche Untergruppen hierbei eine wichtige Rolle spielen (s. Tabelle 16). Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Operations-Status fand sich in den Kategorien Sinusitis, Otitis, grippaler Infekt, Bronchitis, Pneumonie, Arztkontakt, Antibiotika-Einnahme und Krankenhaus-Aufenthalt. Bei Aufschlüsselung der einzelnen Operationen zeigten sich die höchsten prozentualen Angaben in allen Kategorien in der Untergruppe der Sinusektomierten, gefolgt von den Appendektomierten (vgl. Tabelle 17). Dies stimmt mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung der beiden Infekt-Scores überein, wo für diese beiden Operationen ebenfalls die stärksten Zusammenhänge gefunden wurden.

Ergänzend wurden die Angaben bezüglich der Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen betrachtet (s. Tabelle 18). Diejenigen, die eine postoperative Besserung angaben, zeigten deutlich niedrigere Prävalenzen in den einzelnen Infekt-Kategorien, was den signifikanten Unterschied bezüglich der Infekt-Scores bestätigt (vgl. Tabelle 27). Auffällig war, dass selbst diejenigen, die eine postoperative Besserung angaben, in vielen Kategorien immer noch höheren Prävalenzen zeigten, als diejenigen ohne eine Operation. Betrachtet man die AWI-Prävalenzen der Nicht-Operierten als Normalbefunde, so zeigen diese Ergebnisse, dass auch eine gut verlaufene Operation nicht zwangsläufig Normalität wiederherstellt. Dies wurde auch in der Kategorie der durchschnittlichen Beeinträchtigung durch Atemwegsinfekte noch einmal bestätigt. Die höchste durchschnittliche Beeinträchtigung fand sich in der Untergruppe der Sinusektomierten, gefolgt von den Appendektomierten. Für die Operationen an Polypen und Tonsillen war die Beeinträchtigung geringer und zwischen den beiden Operationen fand sich auch hier nur ein geringfügiger Unterschied. Für diejenigen, die eine Besserung nach ei-

ner Operation an den Atemwegen angaben, zeigte sich eine deutlich niedrigere Beeinträchtigung, als für jene, die keine Besserung angaben. Dennoch war auch hier die Beeinträchtigung etwas höher als in der Gruppe derer ohne Operation (s. Abbildung 11).

Letztlich bestätigen diese Beobachtungen die Ergebnisse der allgemeinen statistischen Auswertungen sowohl bezüglich der Operations-Untergruppen, als auch bezüglich der Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen.

Gesundheitsökonomisch interessant sind vor allem die Kategorien Arztkontakt, Antibiotika-Einnahme und Krankenhaus-Aufenthalt. Bei allen drei Kategorien zeigte sich für den Operations-Status ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Angaben bezüglich des Krankenhaus-Aufenthaltes sind mit unter einem Prozent zu gering, um aussagekräftig interpretiert werden zu können. Für die Kategorien Arztkontakt und Antibiotika-Einnahme fanden sich hingegen bei hoher Fallzahl über alle erfassten Monate hinweg statistisch signifikant erhöhte Prävalenzen in der Untergruppe der Operierten. Dies ist gesundheitsökonomisch durchaus bedeutsam. Es ist bekannt, dass Infekte der Atemwege für eine Vielzahl an Arztbesuchen und Antibiotika-Verschreibungen verantwortlich sind (WHO 1998) und zu hohen Kosten im Gesundheitssystem führen (Birnbaum et al. 2002; Monte et al. 2008). Der Zusammenhang zwischen den genannten Operationen mit einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten und die damit verbundenen wirtschaftlichen Kosten sollten ein Grund mehr sein, die jeweiligen Operationsindikationen zu überprüfen und eine konservative Behandlungsalternative zu evaluieren.

4.3 AWIS-Kohorte im Vergleich mit AWIS-Diary

Innerhalb der AWIS-Kohorte sollten zusätzliche körperliche Befunde erhoben und weitere Auswirkungen der Operationen detektiert werden. Zudem sollte eine Überprüfung der Ergebnisse hinsichtlich einer Übereinstimmung mit den Ergebnissen der AWIS-Diary-Population erfolgen.

In der körperlichen Untersuchung fanden sich für die Operationen an den Atemwegen vor allem im Bereich der oberen Atemwege auffällige Zusammenhänge mit bestimmten Befunden. Die meisten signifikanten Erhöhungen lagen auch hier in der SE-Untergruppe vor. Besonders interessant sind hierbei die Befunde verstopfte Nase und beeinträchtigte

Nasenatmung. Die am geringsten ausgeprägten Zusammenhänge wurden für TE festgestellt. Die beobachteten Veränderungen passen ebenfalls zu den Ergebnissen der Infekt-Tagebücher, wo für die Kategorie Sinusitis ein signifikanter Unterschied bezüglich des Operations-Status vorlag. Für die Operation Appendektomie zeigten sich ebenfalls Zusammenhänge mit Befunden im Bereich der oberen und unteren Atemwege, sowie auch für Auffälligkeiten in der Untersuchung des Abdomens.

In der Auswertung bezüglich der beiden Infekt-Scores fanden sich in der AWIS-Kohorte nahezu übereinstimmende Ergebnisse im Vergleich mit der AWIS-Diary-Population. Innerhalb der Operations-Untergruppen zeigten sich auch hier die stärksten Erhöhungen der beiden Scores für die Operation an den Nasennebenhöhlen, gefolgt von der Appendektomie. Die Infekt-Scores der Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie waren niedriger und lagen auch hier nah beieinander (s. Tabelle 38).

Ebenso wie in der AWIS-Diary-Population lag auch hier für den allgemeinen Operations-Status lediglich für den Diary-Score eine durchweg signifikante Erhöhung vor (s. Tabelle 39). In den Untergruppen PE und TE lagen hinsichtlich des RTI-Scores keine signifikanten Erhöhungen vor. Für TE zeigte sich lediglich für den Diary-Score ein signifikant erhöhtes OR, bei vollständiger Adjustierung war dieses nicht mehr vorhanden (s. Tabelle 41). In der SE-Untergruppe fand sich bezüglich des Diary-Scores eine signifikante Erhöhung, welche bei Einschluss aller weiteren Variablen nicht mehr vorzuweisen war. Bezüglich des RTI-Scores war das OR zwar deutlich erhöht, aber nicht statistisch signifikant (s. Tabelle 42). Dies ist der deutlichste Unterschied im Vergleich mit der AWIS-Diary-Population, wo bezüglich SE für beide Scores eine durchweg signifikante Erhöhung festzustellen war. Mit nur 54 Probanden in der SE-Untergruppe ist die Fallzahl in der AWIS-Kohorte deutlich geringer.

Für die AE-Untergruppe zeigten sich bezüglich des Diary-Scores durchweg signifikante Erhöhungen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der AWIS-Diary-Population verschwand beim RTI-Score die Signifikanz bei Einschluss der weiteren Einflussfaktoren (s. Tabelle 43). Für die zunehmende Anzahl an Operationen zeigten sich auch in der AWIS-Kohorte signifikante Korrelationen mit den beiden Infekt-Scores (s. 3.4.5). Im Gegensatz zur AWIS-Diary-Population war hier die Korrelation mit dem RTI-Score etwas höher.

Im Unterschied zur AWIS-Diary-Population muss in der AWIS-Kohorte beachtet werden, dass es bei der Rekrutierung der Probanden eine Rolle gespielt haben könnte, dass

einige der besonders infektanfälligen Probanden aufgrund einer akuten Beeinträchtigung eventuell nicht rekrutiert werden konnten. Aufgrund von akuten Infekten wurden immer wieder Termine abgesagt. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich ausgeprägten Zusammenhänge sein.

Insgesamt zeigten sich in beiden Populationen ähnliche Ergebnisse und dieselbe Tendenz. Bezüglich der Infekt-Scores fanden sich auch in der AWIS-Kohorte die tendenziell höheren Signifikanzen für den Diary-Score.

4.4 Einflussfaktoren auf die Infektanfälligkeit bei Operierten

Für die nachfolgenden Einflussfaktoren wurden deren Auswirkungen auf die beiden Infekt-Scores RTI- und Diary-Score bei den Probanden mit mindestens einer Operation untersucht. Es erfolgte eine Adjustierung mit den Variablen Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Rauchstatus, Komorbiditäten, Allergien, Kontakt zu Kindern und körperliche Aktivität. Zudem werden hier die Auswirkungen des Vorliegens von mehreren Operationen mit aufgeführt.

Vorliegen von mehreren Operationen: Das Vorliegen von mehr als nur einer der genannten Operationen führte tendenziell zu einer Erhöhung der beiden Infekt-Scores. So fiel zunächst auf, dass bei Probanden, die lediglich eine Appendektomie in der Vorgeschichte angaben, aber keine weitere Operation an den Atemwegen, die Infekt-Scores weniger stark erhöht waren als bei allen Probanden mit einer Appendektomie (s. Tabelle 28). Diejenigen Probanden, die wiederum nicht nur eine Appendektomie angegeben hatten, sondern eine zusätzliche Operation an den Atemwegen, zeigten im Vergleich deutlich erhöhte Infekt-Scores (s. Tabelle 32). Auch bei den Kombinationen der einzelnen Operationen konnte diese Tendenz bestätigt werden (s. Tabelle 19). Hier führte das Vorliegen einer zusätzlichen Operation ebenfalls in den meisten Fällen zu einer Erhöhung der Infekt-Scores. Auch die Aufsummierung der Operationen führte zum selben Ergebnis. Mit zunehmender Anzahl an Operationen an den genannten Organen stiegen sowohl der mittlere RTI-, als auch der mittlere Diary-Score kontinuierlich an. Die hierfür berechneten Korrelationen waren auch nach Adjustierung signifikant positiv (vgl. 3.3.7). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich die Entfernung mehrerer lymphatischer Organe aggravierend auf die Infektanfälligkeit auswirken kann. Man könnte somit bei zunehmender

Anzahl an Operationen eine sich potenzierende Auswirkung auf das Immunsystem vermuten. Wie bereits aufgeführt wurde beobachtet, dass es nach der Durchführung von Tonsillektomien vermehrt zu Appendektomien zu kommen scheint (Andreu Ballester et al. 2005). Um das Zusammenwirken der verschiedenen Operationen weitergehend zu untersuchen, müssen diesbezüglich weitere Studien durchgeführt werden.

Geschlecht: Sowohl der RTI-, als auch der Diary-Score waren bei den Operierten für das weibliche Geschlecht statistisch signifikant erhöht. Auch in der gesamten AWIS-Diary-Population wiesen Frauen höhere Infekt-Scores auf. Dies deckt sich mit der allgemeinen Beobachtung, dass Frauen im Vergleich zu Männern unter einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten leiden (Monto and Ross 1977).

Alter: Bei den Operierten zeigten sich die höchsten Infekt-Scores bei den unter 40- sowie den über 60-Jährigen. Die mittleren Werte des Diary-Scores entsprechen sich in diesen beiden Gruppen nahezu, während die Differenz bei den Werten des RTI-Scores etwas ausgeprägter ist. Im Vergleich hierzu zeigten sich für den RTI-Score in der Gesamtpopulation nur geringfügige Unterschiede innerhalb der Altersgruppen. Für den Diary-Score fanden sich hier wiederum die höchsten Werte bei den unter 40- und den über 60-Jährigen. Die erhöhten Infekt-Werte bei den über 60-Jährigen bestätigen die Beobachtung, dass die Inzidenz von Atemwegsinfekten im Alter zunimmt (Millett et al. 2013). Die Infektanfälligkeit scheint mit zunehmendem Alter anzusteigen (Yoshikawa 2000). Dass die unter 40-Jährigen ebenfalls vergleichsweise hohe Infektwerte zeigen, könnte mit dem in dieser Altersklasse verstärkten Kontakt mit kleineren Kindern zusammenhängen. Es wurde bereits beschrieben, dass der Kontakt zu Kindern in einer engen Verbindung mit der Anzahl an entwickelten Infekten steht (Monto and Ross 1977), was in den Ergebnissen der AWIS-Studie bestätigt werden konnte (Nieters et al. 2017).

Bildung: Bezüglich des Bildungsstandes zeigten sich für beide Infekt-Scores die niedrigsten Werte in der Untergruppe derer mit dem höchsten Bildungsabschluss. Bei niedrigerer Bildung stiegen die Infekt-Scores an, die Differenz war für den Diary-Score etwas ausgeprägter. In der gesamten Population zeigte sich bei etwas erniedrigten Scores dieselbe Tendenz. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu Angaben in der Literatur, wonach diejenigen mit einem höheren Bildungsstand anfälliger für Atemwegsinfekte seien (Monto 1994).

BMI: Bezüglich des BMIs zeigte sich ein starker Anstieg der beiden Infekt-Scores bei Übergewichtigen und Adipösen. Diese Beobachtung ließ sich sowohl bei den Operierten, als auch in der gesamten Population nachvollziehen. Dass Übergewicht und Adipositas zu einer erhöhten Rate an Atemwegsinfekten führen können, wurde bereits beschrieben (Campitelli, Rosella, and Kwong 2014). Innerhalb der AWIS-Studie wurden die Ergebnisse hinsichtlich dieses Zusammenhangs im Jahr 2018 publiziert (Maccioni et al. 2018). Für Adipositas zeigte sich hierbei ein stärkerer Zusammenhang als für alleiniges Übergewicht, zudem fiel eine hohe Assoziation mit Infekten der unteren Atemwege sowie mit häufigen und lang anhaltenden Atemwegsinfekten auf.

Bei der Einteilung des BMIs muss beachtet werden, dass die Kategorie Untergewicht aufgrund der geringen Fallzahl nicht gesondert betrachtet werden konnte.

Rauchstatus: Bei den Operierten zeigten sich die niedrigsten Werte des Diary-Scores bei den Nichtrauchern. Im Vergleich hierzu fanden sich für den RTI-Score die niedrigsten Werte bei den aktuellen Rauchern. In der gesamten AWIS-Diary-Population wiesen wiederum die Nichtraucher bei beiden Scores die niedrigsten Werte auf, allerdings war der Unterschied in den Untergruppen hier nur sehr gering ausgeprägt. Dass Rauchen zu einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten führen kann, ist hinlänglich bekannt (Reh, Higgins, and Smith 2012). Es führt zu strukturellen Veränderungen im Respirationstrakt und einem chronischen Entzündungszustand (Arcavi and Benowitz 2004; van Eeden and Hogg 2000). Zudem kann es zu einer erniedrigten Immunantwort führen und ist somit ein wichtiger Risikofaktor für bakterielle und virale Infektionen (Arcavi and Benowitz 2004).

Komorbiditäten: Das Vorliegen einer Komorbidität führte sowohl bei den Operierten, als auch in der gesamten Population zu einer signifikanten Erhöhung der beiden Infekt-Scores. Dies bestätigt die Beobachtungen, dass Komorbiditäten wie beispielsweise chronische Bronchitis oder Asthma mit einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten korrelieren (Monto and Ross 1977; James, Peebles, and Hartert 2012).

In unseren Auswertungen zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten sowie der Anzahl an stattgehabten Operationen an lymphatischen Geweben. Bei Berücksichtigung der Komorbiditäten war der Einfluss der Operationen auf die Erhöhung der Infektanfälligkeit abgeschwächt. Das Vorhandensein der Komorbiditäten scheint so-

mit einem Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Operationen an lymphatischen Geweben und einer nachfolgend erhöhten Infektanfälligkeit zu haben, weshalb die Variable als möglicher Confounder berücksichtigt werden sollte.

Allergien: Bei den Operierten führte das Vorliegen einer allergischen Erkrankung bei beiden Infekt-Scores zu deutlich erhöhten Werten. In der gesamten Population fand sich bei etwas niedrigeren Werten eine ähnliche Differenz. Dass Personen mit Asthma und allergischen Erkrankungen unter einer erhöhten Anzahl an Atemwegsinfekten leiden, wurde bereits beschrieben (James, Peebles, and Hartert 2012).

Kontakt zu Kindern: Bezüglich des Kontaktes zu Kindern zeigten sich für beide Infekt-Scores statistisch signifikant erhöhte Odds Ratios in der Untergruppe derer, die Kontakt zu Kindern angaben. Auch in der gesamten Population wies diese Untergruppe deutlich erhöhte Infekt-Scores auf. Der Zusammenhang zwischen regelmäßigem Kontakt zu Kindern und einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit wurde innerhalb der AWIS-Studie bereits publiziert (Nieters et al. 2017). Dies geht einher mit Beschreibungen in der Literatur, wonach der Kontakt zu Kindern in enger Verbindung mit der Anzahl an entwickelten Infekten steht (Monto and Ross 1977).

Körperliche Aktivität: Für die körperliche Aktivität zeigten sich sowohl bei den Operierten, als auch in der gesamten Population für beide Infekt-Scores umso höhere Werte, je niedriger die Aktivität angegeben wurde. Der Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Anzahl an Atemwegsinfekten durch erhöhte körperliche Aktivität wurde bereits mehrfach beschrieben (Nieman et al. 1990; Romeo et al. 2010; Fondell et al. 2011).

4.5 Vergleich RTI- und Diary-Score

Der RTI-Score ist ein zu einem einmaligen Zeitpunkt erfasster Summenscore, der zur Einschätzung der Atemwegs-Infektanfälligkeit in den beiden zurückliegenden Jahren entwickelt wurde. Er wurde retrospektiv aus den Angaben des AWIS-Querschnittsfragebogens berechnet (s. Abbildung 3). Der Diary-Score wurde hingegen prospektiv anhand von bis zu 30 monatlichen Infekt-Tagebüchern berechnet.

Der RTI-Score wurde zunächst durch die Angaben in den Infekt-Tagebüchern validiert. Hier erkannte man bereits eine große Übereinstimmung zwischen der RTI-Score-Kategorie und der Häufigkeit der nachfolgend angegebenen Infekte (Nieters et al. 2017). Da

der Diary-Score anhand dieser Tagebuchdaten berechnet wurde, überrascht es nicht, dass auch dieser mit dem RTI-Score korreliert (s. 3.3.8). In den Auswertungen der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass die beiden Infekt-Scores überwiegend eine ähnliche Tendenz aufweisen. Eine Normalverteilung liegt bei beiden Scores nicht vor.

In der statistischen Auswertung der AWIS-Diary-Population fällt auf, dass hinsichtlich des Einflusses der Operationen der Diary-Score oftmals eine höhere Signifikanz aufweist. Dies lässt sich bei den Variablen allgemeiner Operations-Status, mindestens eine Operation an den Atemwegen, Besserung nach einer Operation an den Atemwegen sowie dem Vorliegen von mehreren Operationen beobachten. Lediglich in den SE- und AE-Untergruppen sind sowohl die Odds Ratios als auch die zugehörigen Signifikanzen für den RTI-Score etwas höher. Beide Scores korrelieren stark mit einer zunehmenden Anzahl an Operationen und unterscheiden sich hierbei kaum. Innerhalb der AWIS-Kohorte zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier sind in allen Operations-Untergruppen die berechneten Odds Ratios für den Diary-Score stärker erhöht und eher signifikant. Bei der zunehmenden Anzahl an Operationen ist wiederum die Korrelation mit dem RTI-Score etwas höher.

Die beiden Infekt-Scores korrelieren sehr stark miteinander (s. 3.3.8). Die ähnlichen Ergebnisse in den Auswertungen lassen auf eine ähnliche Wertigkeit der beiden Scores schließen. Auch der retrospektiv erfasste RTI-Score scheint dazu geeignet zu sein, die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Infekte vorherzusagen. Ein Einsatz als Screening-Instrument im Rahmen der Infekt-Prävention wäre somit durchaus denkbar.

4.6 Limitationen

Limitierend innerhalb der Atemwegs-Infektanfälligkeits-Studie sind zunächst die geringen Fallzahlen bezüglich der Operationen Splenektomie und Thymektomie zu nennen. Hier konnten keine ausführlichen Analysen durchgeführt werden. Bei der Operation an den Nasennebenhöhlen war die Fallzahl mit 98 Probanden in der AWIS-Diary-Population und 54 in der AWIS-Kohorte ebenfalls etwas gering.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass die jeweiligen Operationen anhand von Selbstangaben erhoben wurden, was mit einem Risiko der Fehlklassifikation einhergeht. Zudem wurden im AWIS-Plus-Fragebogen die anatomischen Bezeichnungen „Rachenmandel“ und „Gaumenmandel“ vertauscht und den umgangssprachlichen Begriffen

„Polypen“ und „Tonsillen“ falsch zugeordnet. Bezüglich dieser Problematik wurden die Altersangaben der Operationen näher betrachtet. Hier zeigte sich eine weitestgehende Übereinstimmung der Verteilung der Operationen im Kindes- bzw. Erwachsenenalter mit den Angaben in der Literatur, weshalb davon ausgegangen wurde, dass die Zuordnung der beiden Operationen anhand der Abfrage der umgangssprachlichen Bezeichnungen „Tonsillen“ und „Polypen“ gewählt wurde. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass hier vereinzelt fehlerhafte Einordnungen vorliegen.

Bezüglich der Zusammensetzung der AWIS-Diary-Population muss zudem beachtet werden, dass ab der AWIS-Plus-Studie aufgrund der Auswahlkriterien eine Anreicherung von Infektanfälligen erfolgte. Im Vergleich zur gesamten AWIS-Querschnitts-Population kann hier folglich nicht mehr uneingeschränkt von einer Repräsentation der Normalbevölkerung ausgegangen werden.

Das Vorhandensein von Komorbiditäten ist aufgrund der starken Auswirkung auf eine erhöhte Infektanfälligkeit ein möglicher Confounder bezüglich des Einflusses von Operationen an lymphatischen Geweben auf die Atemwegs-Infektanfälligkeit.

In unseren Auswertungen zeigte sich zudem vor allem für Operationen im Erwachsenenalter, welche erst kürzlich erfolgten, ein Zusammenhang mit einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit. Man könnte somit vermuten, dass bei einem gewissen Abstand zur Operation ein Anpassungsprozess des Immunsystems stattfindet. Für Operationen, welche im Kindesalter erfolgten, war der Zusammenhang mit einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit deutlich geringer ausgeprägt.

Berücksichtigt werden muss zudem eine mögliche inverse Kausalität. Dass Operationen an lymphatischen Organen wirklich einen Risikofaktor für eine erhöhte Atemwegs-Infektanfälligkeit darstellen, kann durch die gezeigten Ergebnisse nicht hinreichend belegt werden. Es könnte ebenso sein, dass diejenigen, die besonders infektanfällig sind, aufgrund der häufigeren Atemwegsinfekte eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, operiert zu werden. Um diesen Zusammenhang zu klären, müssten ausführlichere Studien im Kindesalter erfolgen, welche vor dem Zeitpunkt der Operation ansetzen.

An der AWIS-Studie positiv hervorzuheben sind die allgemeinen hohen Fallzahlen. Auch die prospektive Erhebung der Atemwegsinfekte in den Tagebüchern und der daraus entwickelte Diary-Score im Sinne eines prospektiven Scores ist positiv zu nennen. Der ret-

rospektiv erhobene RTI-Score wurde durch die Angaben in den Infekt-Tagebüchern validiert (Nieters et al. 2017) und zeigte eine starke Korrelation mit dem prospektiven Diary-Score. Ebenfalls positiv zu werten ist die ausführliche Abfrage von Umweltfaktoren, welche in den Auswertungen als Einflussfaktoren berücksichtigt wurden. Die Rekrutierung der Probanden innerhalb der AWIS-Kohorte lieferte zusätzliche Ergebnisse aus der körperlichen Untersuchung sowie weitere Daten bezüglich zurückliegender Infekte. Einige eindruckliche Ergebnisse der Studie wurden bereits publiziert, so zum Beispiel die Auswirkung von Adipositas auf eine Erhöhung der Infektanfälligkeit (Maccioni et al. 2018).

Um die Aussagekraft der Selbstangaben der Probanden zu untersuchen, wurde von Prof. Dr. Hans-Hartmut Peter anhand von 743 Probanden eine Validierung durchgeführt. Die Selbstangaben wurden mit den ärztlichen Diagnosen der jeweiligen Hausärzte abgeglichen. Hier zeigte sich eine Übereinstimmung von über 95% für die Einschätzung der Infektanfälligkeit und von 93% bezüglich der Einnahme von Antibiotika (Nieters et al. 2017). Zur Selbsteinschätzung der Probanden ist ebenfalls das Ergebnis der Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen aufzuführen. Hier stimmte die subjektive Einschätzung der Probanden sehr stark mit den anschließend berichteten Infekten überein. Unter Umständen spielt diesbezüglich eine Rolle, dass Menschen, welche sich selbst als besonders infektanfällig einschätzen, gewisse Symptome verstärkt und auch früher wahrnehmen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit wurde im Rahmen der Atemwegs-Infektanfälligkeits-Studie (AWIS) angefertigt, welche zum Ziel hatte, Einflussfaktoren für eine erhöhte Atemwegs-Infektanfälligkeit auszumachen und hierdurch Kenntnisse zur Prävention von Atemwegsinfekten zu gewinnen. Hierbei sollte untersucht werden, ob Operationen an lymphatischen Organen die Anfälligkeit für Atemwegsinfekte erhöhen. Die Atemwegs-Infektanfälligkeit wurde mit Hilfe zweier Scores erfasst und kategorisiert. Der RTI-Score wurde auf der Basis eines retrospektiven Fragebogens, der Diary-Score anhand prospektiver Infekt-Tagebücher erstellt.

Die beiden Infekt-Scores korrelieren stark miteinander und zeigen in den Operations-Untergruppen vergleichbare Ergebnisse. Für die Operationen Appendektomie und Sinusektomie zeigte sich ein starker, statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Atemwegs-Infektanfälligkeit. Für die Operationen Tonsillektomie und Adenoidektomie waren die Ergebnisse weniger stark ausgeprägt und nicht statistisch signifikant.

Für Operationen, welche im Kindesalter durchgeführt wurden, war der Zusammenhang deutlich schwächer ausgeprägt. Das Vorliegen von mehreren Operationen korrelierte hingegen mit einem Anstieg der Infektanfälligkeit, wobei man mutmaßen kann, dass sich die zunehmende Entfernung von lymphatischem Gewebe aggravierend auf eine erhöhte Anfälligkeit für Atemwegsinfekte auswirkt. Weitere Faktoren, die die Infektanfälligkeit verstärkten, waren ein weibliches Geschlecht, ein niedriger Bildungsstand, Übergewicht und Adipositas, Rauchen, das gleichzeitige Vorliegen von Komorbiditäten, Allergien sowie eine niedrige körperliche Aktivität. Die jeweiligen Operationen sollten folglich kritisch evaluiert und mögliche Behandlungsalternativen überprüft werden.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Versendete und zurück erhaltene Tagebücher in den einzelnen Saisons	15
Tabelle 2: Kreuztabelle.....	24
Tabelle 3: Untersuchungspopulationen	26
Tabelle 4: Verteilung hinsichtlich des Operations-Status in AWIS-Quer.....	27
Tabelle 5: Prävalenzen der Operationen.....	28
Tabelle 6: Verteilung des RTI-Scores in den verschiedenen Populationen	29
Tabelle 7: Mittlere RTI-Scores in den Operations-Untergruppen.....	30
Tabelle 8: Verteilung in den RTI-Score-Kategorien	31
Tabelle 9: Operations-Prävalenzen in den jeweiligen Altersgruppen mit mittlerem RTI-Score.....	32
Tabelle 10: Eingriffe im Kindes- und Erwachsenenalter	33
Tabelle 11: Abstand zur Operation.....	33
Tabelle 12: Frage nach Besserung nach einer Operation an den Atemwegen	34
Tabelle 13: Frage nach Besserung und Eingriffe im Kindes- bzw. Erwachsenenalter ..	35
Tabelle 14: Mittlere Diary-Scores in den Operations-Untergruppen	35
Tabelle 15: Verteilung in den Diary-Score-Kategorien	37
Tabelle 16: Durchschnittliche 1-Monats-Prävalenzen der einzelnen Infekte.....	38
Tabelle 17: Aufschlüsselung der 1-Monatsprävalenzen in den Operations-Untergruppen	39
Tabelle 18: 1-Monats-Prävalenzen bezüglich einer postoperativen Befundverbesserung von AWI.....	39
Tabelle 19: Kombination der verschiedenen Operationen	41
Tabelle 20: Logistische Regression "Mindestens eine Operation"	45
Tabelle 21: Mittlere Infekt-Scores bzgl. "Mindestens eine Operation an den Atemwegen"	45
Tabelle 22: Logistische Regression "Mindestens eine Operation an den Atemwegen" .	46
Tabelle 23: Mittlere Infekt-Scores der einzelnen Atemwegs-Operationen.....	46
Tabelle 24: Unadjustierte Odds Ratios für „Polypektomie“ und „Tonsillektomie“.....	47
Tabelle 25: Logistische Regression "Nasennebenhöhlen-Operation"	47
Tabelle 26: Mittlere Infekt-Scores bzgl. „Besserung nach einer Operation an den Atemwegen“.....	48
Tabelle 27: Logistische Regression "Besserung nach einer Operation an den Atemwegen"	50
Tabelle 28: Mittlere Infekt-Scores bzgl. "Appendektomie“	50
Tabelle 29: Logistische Regression "Appendektomie"	51
Tabelle 30: Logistische Regression "Nur Appendektomie"	51
Tabelle 31: Mittlere Infekt-Scores bzgl. "Appendektomie plus Atemwegs-Operation" ..	52
Tabelle 32: Logistische Regression "Appendektomie plus Atemwegs-Operation"	52
Tabelle 33: Mittlere Infekt-Scores bzgl. Anzahl an Operationen.....	53

Tabelle 34: Mittlere Infekt-Scores bei Probanden mit mindestens einer Operation	55
Tabelle 35: Adjustierte Subgruppenanalyse	58
Tabelle 36: Subgruppenanalyse ohne Berücksichtigung der Variable „Komorbidität“ .	59
Tabelle 37: Appendektomie und Infekte in AWIS-Plus.....	61
Tabelle 38: Mittlere Infekt-Scores in den Operations-Untergruppen in der AWIS- Kohorte.....	68
Tabelle 39: Logistische Regression "Mindestens eine Operation"	69
Tabelle 40: Logistische Regression "Mindestens eine Operation an den Atemwegen" .	69
Tabelle 41: Unadjustierte Odds Ratios für „Polypektomie“ und „Tonsillektomie“	69
Tabelle 42: Logistische Regression "Nasennebenhöhlen-Operation"	70
Tabelle 43: Logistische Regression "Appendektomie"	70

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zwei Sekundäre Lymphfollikel innerhalb eines Lymphknotens (Präparat: H.H. Wacker und M. R. Parwaresch, Inst. f. Hämatopathol., Kiel, 40-fache Vergrößerung, aus: Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie)	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Infekt-Tagebuchs	15
Abbildung 3: Berechnung des RTI-Scores	20
Abbildung 4: Verteilung des RTI-Scores in der AWIS-Querschnitts-Population	21
Abbildung 5: Verteilung des Diary-Scores in der AWIS-Diary-Population	22
Abbildung 6: Verteilung des RTI-Scores in den verschiedenen Populationen	29
Abbildung 7: Verteilung des RTI-Scores in den Operations-Untergruppen	31
Abbildung 8: Verteilung in den RTI-Score-Kategorien	32
Abbildung 9: Verteilung des Diary-Scores in den Operations-Untergruppen	36
Abbildung 10: Verteilung in den Diary-Score-Kategorien	37
Abbildung 11: Durchschnittliche Beeinträchtigung in den Infekt-Tagebüchern	40
Abbildung 12: Verteilung von RTI- & Diary-Score bzgl. Operations-Status	43
Abbildung 13: Dotplot RTI-Score und Operations-Status	44
Abbildung 14: Dotplot Diary-Score und Operations-Status	44
Abbildung 15: Dotplot RTI-Score und Frage nach Besserung	49
Abbildung 16: Dotplot Diary-Score und Frage nach Besserung	49
Abbildung 17: Dotplot RTI-Score und Anzahl an Operationen	53
Abbildung 18: Dotplot Diary-Score und Anzahl an Operationen	54
Abbildung 19: Scatterplot RTI- und Diary-Score	54
Abbildung 20: Forest Plot Odds Ratio Adenoidektomie	63
Abbildung 21: Forest Plot Odds Ratio Tonsillektomie	64
Abbildung 22: Forest Plot Odds Ratio Nasennebenhöhlen-Operation	65
Abbildung 23: Forest Plot Odds Ratio Appendektomie	67
Abbildung 24: Verteilung der Infekt-Scores in der AWIS-Kohorte	68
Abbildung 25: Dotplot RTI-Score und Anzahl an Operationen	71
Abbildung 26: Dotplot Diary-Score und Anzahl an Operationen	71

8. Anhang

Befragung und Untersuchungsbogen der medizinischen Untersuchung aus der AWIS-Kohorte:

2. Fragen zu den Atemwegen (aktuell)

Verstopfte Nase:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Nachts	<input type="checkbox"/> Morgens	<input type="checkbox"/> Ganztags
Schnupfen:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Wässrig	<input type="checkbox"/> Eitrig	<input type="checkbox"/> Häufige Niesanfälle
Mittelohrentzündung:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Leicht	<input type="checkbox"/> Mittel	<input type="checkbox"/> Schwer
Mandelentzündung:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Zerklüftet	<input type="checkbox"/> Eitrige Beläge
Rachenentzündung:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Gerötet	<input type="checkbox"/> Heiserkeit	
Chronischer Husten:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Trocken	<input type="checkbox"/> Mit Auswurf	<input type="checkbox"/> Ohne Auswurf
Kurzatmigkeit:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> In Ruhe	<input type="checkbox"/> Bei leichter Belastung	<input type="checkbox"/> Bei starker Belastung
Stridor:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Wenn ja:	<input type="checkbox"/> Beim Einatmen	<input type="checkbox"/> beim Ausatmen	

B. Ärztliche Untersuchung

Haut:						
<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Exanthem <input type="checkbox"/> Psoriasis <input type="checkbox"/> Naevi <input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Z. n. Hauttumor-OP <input type="checkbox"/> Sonstiges						
Aspekt der Konjunktiven:						
<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Gerötet <input type="checkbox"/> Tränend <input type="checkbox"/> Trocken <input type="checkbox"/> Juckend <input type="checkbox"/> Sonstiges						
Atemwege:						
Mundschleimhaut:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Trocken	<input type="checkbox"/> Brennen	<input type="checkbox"/> Beläge	<input type="checkbox"/> Leukoplakie	<input type="checkbox"/> Aphten
Parodontose:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja				
Karies:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Saniert	<input type="checkbox"/> Sanierungsbedürftig		
Nasenatmung:	<input type="checkbox"/> Frei	<input type="checkbox"/> Rechts behindert	<input type="checkbox"/> Links behindert	<input type="checkbox"/> Bds. behindert		
NNH:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Z.n.OP			
Rachenring:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Gerötet	<input type="checkbox"/> Beläge	<input type="checkbox"/> Ulcera		
Tonsillen:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Gerötet	<input type="checkbox"/> Beläge	<input type="checkbox"/> Z. n. Tonsillektomie	
Lunge: Seitengleich belüftet:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Faßthorax:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
Atemverschieblichkeit:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Eingeschränkt	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.	
Perkussion:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnormal	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.	
Dämpfung:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnormal	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.	
Hypersonorität	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnormal	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.	
Auskultation:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Verschärft	<input type="checkbox"/> Abgeschwächt	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.
Spastik:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja				
	<input type="checkbox"/> Basal	<input type="checkbox"/> Mittig	<input type="checkbox"/> Oben	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.
Herz:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Herzspitzenstoß				
	<input type="checkbox"/> Arrythmie	<input type="checkbox"/> Pulsation präkordial				
	<input type="checkbox"/> Herz verbreitert	<input type="checkbox"/> Halsvenen gestaut				
Lymphatisches Gewebe (Lymphknoten):						
Tonsillen:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> reizlos n. Tonsillektomie		
Submandibulär:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.
Cervical:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.
Supradaviculär:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.
Axillar:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.
Inguinal:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Dolent	<input type="checkbox"/> Vergrößert	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links	<input type="checkbox"/> Bds.

Abdomen:	
Bauchdecke:	<input type="checkbox"/> Schlank <input type="checkbox"/> Vorgewölbt <input type="checkbox"/> Adipös
Spontanschmerz:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja: <input type="checkbox"/> Umschrieben <input type="checkbox"/> Diffus
Druckschmerz:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja: <input type="checkbox"/> Umschrieben <input type="checkbox"/> Diffus <input type="checkbox"/> Bruch
Tastbare Resistenz:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Lokalisation: <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 200px; margin-left: 100px;"></div>
Leber:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Vergrößert
Nierenfunktion:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Gestört Wenn gestört: <input type="checkbox"/> Oligurie <input type="checkbox"/> Polyurie <input type="checkbox"/> Pollakisurie <input type="checkbox"/> Zysten <input type="checkbox"/> Dialyse
Nierenlager klopfdolent:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja: <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Bds.
Milz:	<input type="checkbox"/> Nicht tastbar <input type="checkbox"/> Tastbar b. Inspiration <input type="checkbox"/> Vergrößert
Darm:	<input type="checkbox"/> Regelmäßig <input type="checkbox"/> Normal <i>Stuhlgang:</i> <input type="checkbox"/> Verstopft <i>Geräusche:</i> <input type="checkbox"/> Spärlich <input type="checkbox"/> Durchfallsneigung <input type="checkbox"/> Vermehrt <input type="checkbox"/> Hochgestellt
Muskuloskeletaler Status:	
Gelenke:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Pathologisch <input type="checkbox"/> < 4 Gelenke <input type="checkbox"/> > 4 Gelenke
Wirbelsäule:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Pathologisch <input type="checkbox"/> HWS <input type="checkbox"/> BWS <input type="checkbox"/> LWS
Arthritis:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Kleine Gelenke <input type="checkbox"/> Große Gelenke
Arthrose:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Kleine Gelenke <input type="checkbox"/> Große Gelenke <input type="checkbox"/> Knie <input type="checkbox"/> Hüfte
Gelenkersatz:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Schulter <input type="checkbox"/> Knie <input type="checkbox"/> Hüfte <input type="checkbox"/> WS <input type="checkbox"/> Sonstige: <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100px; margin-left: 100px;"></div> <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Bds. <input type="checkbox"/> Bds. <input type="checkbox"/> Bds.
Muskulatur:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Atrophie/Sarkopenie <input type="checkbox"/> Hypertrophie
Sehnen:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Kontraktoren <input type="checkbox"/> Verletzung/OP

9. Literaturverzeichnis

- Aardweg, M. T. A. van den, C. W. B. Boonacker, M. M. Rovers, A. W. Hoes, and A. G. M. Schilder. 2011. "Effectiveness of Adenoidectomy in Children with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections: Open Randomised Controlled Trial." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343 (September): d5154. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5154>.
- Addiss, D. G., N. Shaffer, B. S. Fowler, and R. V. Tauxe. 1990. "The Epidemiology of Appendicitis and Appendectomy in the United States." *American Journal of Epidemiology* 132 (5): 910–25.
- Ahmed, A. O., I. Aliyu, and E. S. Kolo. 2014. "Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy: Our Experience." *Nigerian Journal of Clinical Practice* 17 (1): 90–94. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.122855>.
- Andreu Ballester, J. C., F. Ballester, E. Colomer Rubio, and M. Millán Scheiding. 2005. "Association between Tonsillectomy, Adenoidectomy, and Appendicitis." *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva* 97 (3): 179–86.
- Arcavi, Lidia, and Neal L. Benowitz. 2004. "Cigarette Smoking and Infection." *Archives of Internal Medicine* 164 (20): 2206–16. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.20.2206>.
- Barraclough, James, and Shahram Anari. 2014. "Tonsillectomy for Recurrent Sore Throats in Children: Indications, Outcomes, and Efficacy." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 150 (5): 722–29. <https://doi.org/10.1177/0194599814522593>.
- Berry, R. J. 1900. "The True Caecal Apex, or the Vermiform Appendix: Its Minute and Comparative Anatomy." *Journal of Anatomy and Physiology* 35 (Pt 1): 83–100.9.
- Birnbaum, Howard G., Melissa Morley, Paul E. Greenberg, and Gene L. Colice. 2002. "Economic Burden of Respiratory Infections in an Employed Population." *Chest* 122 (2): 603–11.
- Bollinger, R., Andrew S. Barbas, Errol L. Bush, Shu S. Lin, and William Parker. 2007. "Biofilms in the Large Bowel Suggest an Apparent Function of the Human Vermiform Appendix." *Journal of Theoretical Biology* 249 (4): 826–31. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.08.032>.
- Brasky, Theodore M., Matthew R. Bonner, Joan Dorn, James R. Marhsall, John E. Vena, John R. Brasure, and Jo L. Freudenheim. 2009. "Tonsillectomy and Breast Cancer Risk in the Western New York Diet Study." *Cancer Causes & Control: CCC* 20 (3): 369–74. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9251-5>.
- Brodsky, L., L. Moore, J. F. Stanievich, and P. L. Ogra. 1988. "The Immunology of Tonsils in Children: The Effect of Bacterial Load on the Presence of B- and T-Cell Subsets." *The Laryngoscope* 98 (1): 93–98. <https://doi.org/10.1288/00005537-198801000-00019>.
- Buckius, Michelle T., Brian McGrath, John Monk, Rod Grim, Theodore Bell, and Vanita Ahuja. 2012. "Changing Epidemiology of Acute Appendicitis in the United States: Study Period 1993-2008." *The Journal of Surgical Research* 175 (2): 185–90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.07.017>.

- Burton, Martin J., Paul P. Glasziou, Lee Yee Chong, and Roderick P. Venekamp. 2014. "Tonsillectomy or Adenotonsillectomy versus Non-Surgical Treatment for Chronic/Recurrent Acute Tonsillitis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 11 (November): CD001802. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001802.pub3>.
- Buskens, Erik, Birgit van Staaij, Jet van den Akker, Arno W. Hoes, and Anne G. M. Schilder. 2007. "Adenotonsillectomy or Watchful Waiting in Patients with Mild to Moderate Symptoms of Throat Infections or Adenotonsillar Hypertrophy: A Randomized Comparison of Costs and Effects." *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 133 (11): 1083–88. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.11.1083>.
- Byars, Sean G., Stephen C. Stearns, and Jacobus J. Boomsma. 2018. "Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood." *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 144 (7): 594–603. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0614>.
- Campitelli, M. A., L. C. Rosella, and J. C. Kwong. 2014. "The Association between Obesity and Outpatient Visits for Acute Respiratory Infections in Ontario, Canada." *International Journal of Obesity (2005)* 38 (1): 113–19. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.57>.
- Colclasure, J. Chris, Charles W. Gross, and Stilianos E. Kountakis. 2004. "Endoscopic Sinus Surgery in Patients Older than Sixty." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 131 (6): 946–49. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.06.710>.
- Collins, J. G. 1997. "Prevalence of Selected Chronic Conditions: United States, 1990-1992." *Vital and Health Statistics. Series 10, Data from the National Health Survey*, no. 194 (January): 1–89.
- Cosnes, J., F. Carbonnel, L. Beaugerie, A. Blain, D. Reijasse, and J.-P. Gendre. 2002. "Effects of Appendicectomy on the Course of Ulcerative Colitis." *Gut* 51 (6): 803–7.
- Dalziel, Kim, Ken Stein, Ali Round, Ruth Garside, and Pam Royle. 2006. "Endoscopic Sinus Surgery for the Excision of Nasal Polyps: A Systematic Review of Safety and Effectiveness." *American Journal of Rhinology* 20 (5): 506–19.
- Damm, Michael, Gero Quante, Markus Jungehuelssing, and Eberhard Stennert. 2002. "Impact of Functional Endoscopic Sinus Surgery on Symptoms and Quality of Life in Chronic Rhinosinusitis." *The Laryngoscope* 112 (2): 310–15. <https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00020>.
- Dasaraju, Purushothama V., and Chien Liu. 1996. "Infections of the Respiratory System." In *Medical Microbiology*, edited by Samuel Baron, 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/>.
- Davies, J. M., R. Barnes, D. Milligan, and British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. 2002. "Update of Guidelines for the Prevention and Treatment of Infection in Patients with an Absent or Dysfunctional Spleen." *Clinical Medicine (London, England)* 2 (5): 440–43.
- DeConde, Adam S., Jess C. Mace, Joshua M. Levy, Luke Rudmik, Jeremiah A. Alt, and Timothy L. Smith. 2017. "Prevalence of Polyp Recurrence after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis." *The Laryngoscope* 127 (3): 550–55. <https://doi.org/10.1002/lary.26391>.

- Dixon, Anne E., Elizabeth A. Sugar, S. James Zinreich, Raymond G. Slavin, Jonathan Corren, Robert M. Naclerio, Masaru Ishii, Rubin I. Cohen, Ellen D. Brown, Robert A. Wise, and Charles G. Irvin. 2009. "Criteria To Screen for Chronic Sinusoidal Disease." *Chest* 136 (5): 1324–32. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1983>.
- Dragomir, Mihnea, Dragoş George Emil Petrescu, Graţiela Elena Manga, George A. Călin, and Cătălin Vasilescu. 2016. "Patients After Splenectomy: Old Risks and New Perspectives." *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)* 111 (5): 393–99. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.111.5.393>.
- Eeden, S. F. van, and J. C. Hogg. 2000. "The Response of Human Bone Marrow to Chronic Cigarette Smoking." *The European Respiratory Journal* 15 (5): 915–21.
- El-Hakim, Hamdy. 2017. "Tonsillectomy or Adenotonsillectomy versus Non-Surgical Treatment for Chronic/Recurrent Acute Tonsillitis." *Paediatrics & Child Health* 22 (2): 94–95. <https://doi.org/10.1093/pch/pxw004>.
- Feng, Hui-Wei, Tao Jiang, Hong-Ping Zhang, Zhe Wang, Hai-Ling Zhang, Hui Zhang, Xue-Mei Chen, Xian-Liang Fan, Yu-Dong Tian, and Tao Jia. 2015. "Comparisons of Thyroid Hormone, Intelligence, Attention, and Quality of Life in Children with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome before and after Endoscopic Adenoidectomy." *BioMed Research International* 2015: 523716. <https://doi.org/10.1155/2015/523716>.
- Fondell, Elinor, Ylva Trolle Lagerros, Carl Johan Sundberg, Mats Lekander, Olle Bälter, Kenneth J. Rothman, and Katarina Bälter. 2011. "Physical Activity, Stress, and Self-Reported Upper Respiratory Tract Infection." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 43 (2): 272–79. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181edf108>.
- Gerli, R., R. Paganelli, A. Cossarizza, C. Muscat, G. Piccolo, D. Barbieri, S. Mariotti, D. Monti, O. Bistoni, E. Raiola, F. M. Venanzi, A. Bertotto and C. Franceschi. 1999. "Long-Term Immunologic Effects of Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103 (5 Pt 1): 865–72.
- Goldstein, Nira A., Michael G. Stewart, David L. Witsell, Maureen T. Hannley, Edward M. Weaver, Bevan Yueh, Timothy L. Smith, Laura J. Orvidas, and TO TREAT Study Investigators. 2008. "Quality of Life after Tonsillectomy in Children with Recurrent Tonsillitis." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 138 (1 Suppl): S9–16. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.12.029>.
- Grob, Gerald N. 2007. "The Rise and Decline of Tonsillectomy in Twentieth-Century America." *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 62 (4): 383–421. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jrm003>.
- Im, Gene Y., Rani J. Modayil, Cheng T. Lin, Steven J. Geier, Douglas S. Katz, Martin Feuerman, and James H. Grendell. 2011. "The Appendix May Protect against Clostridium Difficile Recurrence." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 9 (12): 1072–77. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.06.006>.
- James, Kristina M., R. Stokes Peebles, and Tina V. Hartert. 2012. "Response to Infections in Patients with Asthma and Atopic Disease: An Epiphenomenon or Reflection of Host Susceptibility?" *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130 (2): 343–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.056>.
- Janszky, Imre, Kenneth J. Mukamal, Christina Dalman, Niklas Hammar, and Staffan Ahnve. 2011. "Childhood Appendectomy, Tonsillectomy, and Risk for Premature Acute Myocardial Infarction--a Nationwide Population-Based Cohort Study." *European Heart Journal* 32 (18): 2290–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr137>.

- Ji, Jianguang, Jan Sundquist, and Kristina Sundquist. 2016. "Tonsillectomy Associated with an Increased Risk of Autoimmune Diseases: A National Cohort Study." *Journal of Autoimmunity* 72 (August): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.007>.
- Kawanishi, Koki, Jun Kinoshita, Hiroko Abe, Tetsuhiro Kakimoto, Yuko Yasuda, Takeshi Hara, and Jun Kato. 2017. "Appendectomy as a Risk Factor for Bacteremic Biliary Tract Infection Caused by Antibiotic-Resistant Pathogens." *BioMed Research International* 2017: 3276120. <https://doi.org/10.1155/2017/3276120>.
- Kaygusuz, Irfan, Ahmet Gödekmerdan, Turgut Karlıdag, Erol Keleş, Sinasi Yalçın, Ibrahim Aral, and Mücahit Yıldız. 2003. "Early Stage Impacts of Tonsillectomy on Immune Functions of Children." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 67 (12): 1311–15.
- King, H., and H. B. Shumacker. 1952. "Splenic Studies. I. Susceptibility to Infection after Splenectomy Performed in Infancy." *Annals of Surgery* 136 (2): 239–42.
- Kooij, I. A., S. Sahami, S. L. Meijer, C. J. Buskens, and A. A. Te Velde. 2016. "The Immunology of the Vermiform Appendix: A Review of the Literature." *Clinical and Experimental Immunology* 186 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>.
- Koutroubakis, O. N. Manousos, S. G. Meuwissen, and A. S. Pena. 1996. "Environmental Risk Factors in Inflammatory Bowel Disease." *Hepato-Gastroenterology* 43 (8): 381–93.
- Koutroubakis, and I. G. Vlachonikolis. 2000. "Appendectomy and the Development of Ulcerative Colitis: Results of a Metaanalysis of Published Case-Control Studies." *The American Journal of Gastroenterology* 95 (1): 171–76. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01680.x>.
- Krings, James G., Dorina Kallogjeri, Andre Wineland, Kenneth G. Nepple, Jay F. Piccirillo, and Anne E. Getz. 2014. "Complications of Primary and Revision Functional Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis." *The Laryngoscope* 124 (4): 838–45. <https://doi.org/10.1002/lary.24401>.
- Kruetzmann, Stephanie, M. Manuela Rosado, Holger Weber, Ulrich Germing, Olivier Tournilhac, Hans-Hartmut Peter, Reinhard Berner, Anke Peters, Thomas Boehm, Alessandro Plebani, Isabella Quinti, and Rita Carsetti. 2003. "Human Immunoglobulin M Memory B Cells Controlling Streptococcus Pneumoniae Infections Are Generated in the Spleen." *The Journal of Experimental Medicine* 197 (7): 939–45. <https://doi.org/10.1084/jem.20022020>.
- Kurina, L. M., M. J. Goldacre, D. Yeates, and V. Seagroatt. 2002. "Appendicectomy, Tonsillectomy, and Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Record Linkage Study." *Journal of Epidemiology and Community Health* 56 (7): 551–54.
- Laurin, Michel, Mary Lou Everett, and William Parker. 2011. "The Cecal Appendix: One More Immune Component with a Function Disturbed by Post-Industrial Culture." *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)* 294 (4): 567–79. <https://doi.org/10.1002/ar.21357>.
- LeBien, Tucker W., and Thomas F. Tedder. 2008. "B Lymphocytes: How They Develop and Function." *Blood* 112 (5): 1570–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078071>.
- Linder, Jeffrey A., and Daniel E. Singer. 2003. "Health-Related Quality of Life of Adults with Upper Respiratory Tract Infections." *Journal of General Internal Medicine* 18 (10): 802–7.

- Maccioni, Livia, Susanne Weber, Magdeldin Elgizouli, Anne-Sophie Stoehlker, Ilona Geist, Hans-Hartmut Peter, Werner Vach, and Alexandra Nieters. 2018. "Obesity and Risk of Respiratory Tract Infections: Results of an Infection-Diary Based Cohort Study." *BMC Public Health* 18 (1): 271. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5172-8>.
- Matsushita, Mitsunobu, Hiroshi Takakuwa, Yuji Matsubayashi, Akiyoshi Nishio, Susumu Ikehara, and Kazuichi Okazaki. 2005. "Appendix Is a Priming Site in the Development of Ulcerative Colitis." *World Journal of Gastroenterology* 11 (31): 4869–74.
- McClory, Susan, Tiffany Hughes, Aharon G. Freud, Edward L. Briercheck, Chelsea Martin, Anthony J. Trimboli, Jianhua Yu, Xiaoli Zhang, Gustavo Leone, Gerard Nuovo, and Michael A. Caligiuri. 2012. "Evidence for a Stepwise Program of Extrathymic T Cell Development within the Human Tonsil." *The Journal of Clinical Investigation* 122 (4): 1403–15. <https://doi.org/10.1172/JCI46125>.
- Millett, Elizabeth R. C., Jennifer K. Quint, Liam Smeeth, Rhian M. Daniel, and Sara L. Thomas. 2013. "Incidence of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections and Pneumonia among Older Adults in the United Kingdom: A Population-Based Study." *PloS One* 8 (9): e75131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075131>.
- Millington, A. J., and J. S. Phillips. 2014. "Current Trends in Tonsillitis and Tonsillectomy." *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 96 (8): 586–89. <https://doi.org/10.1308/003588414X13946184901966>.
- Monte, Scott V., Nicole M. Paolini, Erin M. Slazak, Jerome J. Schentag, and Joseph A. Paladino. 2008. "Costs of Treating Lower Respiratory Tract Infections." *The American Journal of Managed Care* 14 (4): 190–96.
- Monto, A. S. 1994. "Studies of the Community and Family: Acute Respiratory Illness and Infection." *Epidemiologic Reviews* 16 (2): 351–73.
- Monto, A. S., and H. Ross. 1977. "Acute Respiratory Illness in the Community: Effect of Family Composition, Smoking, and Chronic Symptoms." *British Journal of Preventive & Social Medicine* 31 (2): 101–8.
- Nieman, D. C., S. L. Nehlsen-Cannarella, P. A. Markoff, A. J. Balk-Lamberton, H. Yang, D. B. Chritton, J. W. Lee, and K. Arabatzis. 1990. "The Effects of Moderate Exercise Training on Natural Killer Cells and Acute Upper Respiratory Tract Infections." *International Journal of Sports Medicine* 11 (6): 467–73. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024839>.
- Nieters, Alexandra, Susanne Weber, Magdeldin Elgizouli, Livia Maccioni, Stefan Wolfrum, Jacques T. Tshiang, Ilona Geist, Hans-Hartmut Peter, and Werner Vach. 2017. "Screening score to identify people prone to respiratory tract infections in the community." *Int J Respir Med.* 2017; 2(1): 6-13 <http://alliedacademies.org/international-journal-of-respiratory-medicine/>
- Paradise, Jack L., Charles D. Bluestone, D. Kathleen Colborn, Beverly S. Bernard, Howard E. Rockette, and Marcia Kurs-Lasky. 2002. "Tonsillectomy and Adenotonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Moderately Affected Children." *Pediatrics* 110 (1 Pt 1): 7–15.
- Radford-Smith, G. L., J. E. Edwards, D. M. Purdie, N. Pandeya, M. Watson, N. G. Martin, A. Green, B. Newman, and T. H. J. Florin. 2002. "Protective Role of Appendectomy on Onset and Severity of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease." *Gut* 51 (6): 808–13.
- Reh, Douglas D., Thomas S. Higgins, and Timothy L. Smith. 2012. "Impact of Tobacco Smoke on Chronic Rhinosinusitis: A Review of the Literature." *International Forum of Allergy & Rhinology* 2 (5): 362–69. <https://doi.org/10.1002/alr.21054>.

- Richardson, M. A. 1999. "Sore Throat, Tonsillitis, and Adenoiditis." *The Medical Clinics of North America* 83 (1): 75–83, viii.
- Rimmer, Joanne, Wytse Fokkens, Lee Yee Chong, and Claire Hopkins. 2014. "Surgical versus Medical Interventions for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 12: CD006991. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006991.pub2>.
- Robb, P. J. 2007. "Adenoidectomy: Does It Work?" *The Journal of Laryngology and Otolaryngology* 121 (3): 209–14. <https://doi.org/10.1017/S0022215106001563>.
- Romeo, J., J. Wärnberg, T. Pozo, and A. Marcos. 2010. "Physical Activity, Immunity and Infection." *The Proceedings of the Nutrition Society* 69 (3): 390–99. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001795>.
- Rout, Manas Ranjan, Diganta Mohanty, Y. Vijaylaxmi, Kamlesh Bobba, and Chakradhar Metta. 2013. "Adenoid Hypertrophy in Adults: A Case Series." *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India* 65 (3): 269–74. <https://doi.org/10.1007/s12070-012-0549-y>.
- Rubie, Isabel, Catherine Haighton, James O'Hara, Nikki Rousseau, Nick Steen, Deborah D. Stocken, Frank Sullivan, Luke Vale, Scott Wilkes, and Janet Wilson. 2015. "The NATIONAL Randomised Controlled Trial of Tonsillectomy IN Adults (NAT-TINA): A Clinical and Cost-Effectiveness Study: Study Protocol for a Randomised Control Trial." *Trials* 16 (June): 263. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0768-0>.
- Sanders, Nathan L., R. Randal Bollinger, Ryan Lee, Steven Thomas, and William Parker. 2013. "Appendectomy and Clostridium Difficile Colitis: Relationships Revealed by Clinical Observations and Immunology." *World Journal of Gastroenterology* 19 (34): 5607–14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5607>.
- Sawahata, Michiru, Yosikazu Nakamura, and Yukihiko Sugiyama. 2017. "Appendectomy, Tonsillectomy, and Risk for Sarcoidosis - A Hospital-Based Case-Control Study in Japan." *Respiratory Investigation* 55 (3): 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2016.12.004>.
- Senska, Götz, Halil Atay, Carolin Pütter, and Philipp Dost. 2015. "Long-Term Results From Tonsillectomy in Adults." *Deutsches Arzteblatt International* 112 (50): 849–55. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0849>.
- Staaij, Birgit K. van, Emma H. van den Akker, Maroeska M. Rovers, Gerrit Jan Hordijk, Arno W. Hoes, and Anne G. M. Schilder. 2004. "Effectiveness of Adenotonsillectomy in Children with Mild Symptoms of Throat Infections or Adenotonsillar Hypertrophy: Open, Randomised Controlled Trial." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 329 (7467): 651. <https://doi.org/10.1136/bmj.38210.827917.7C>.
- Tsou, Yung-An, Che-Chen Lin, Chih-Ho Lai, Ching-Yuan Wang, Chia-Der Lin, Pei-Chun Chen, I.-Ju Tsai, Chuan-Mu Chen, Fung-Chang Sung, and Ming-Hsui Tsai. 2013. "Does Adenotonsillectomy Really Reduced Clinic Visits for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections? A National Database Study in Taiwan." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77 (5): 677–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.011>.
- Türkoğlu Babakurban, Seda, and Erdinç Aydın. 2016. "Adenoidectomy: Current Approaches and Review of the Literature." *Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi: KBB = Journal of Ear, Nose, and Throat* 26 (3): 181–90.
- Vestergaard, Hanne, Tine Westergaard, Jan Wohlfahrt, Henrik Hjalgrim, and Mads Melbye. 2010. "Tonsillitis, Tonsillectomy and Hodgkin's Lymphoma." *International Journal of Cancer* 127 (3): 633–37. <https://doi.org/10.1002/ijc.24973>.

-
- Weledji, Elroy P. 2014. "Benefits and Risks of Splenectomy." *International Journal of Surgery (London, England)* 12 (2): 113–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2013.11.017>.
- WHO. 1998. "Acute Respiratory Infections: The Forgotten Pandemic." *Bulletin of the World Health Organization* 76 (1): 101–3, 105–7.
- Wickemeyer, Johanna Lee, and Sudhir Sekhsaria. 2014. "Prolonged Severe Immunodeficiency Following Thymectomy and Radiation: A Case Report." *Journal of Medical Case Reports* 8 (December): 457. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-457>.
- Yildirim, N., M. Sahan, and Y. Karslioğlu. 2008. "Adenoid Hypertrophy in Adults: Clinical and Morphological Characteristics." *The Journal of International Medical Research* 36 (1): 157–62. <https://doi.org/10.1177/147323000803600120>.
- Yoshikawa, T. T. 2000. "Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 30 (6): 931–33. <https://doi.org/10.1086/313792>.
- Zojaji, Ramin, Morteza Mirzadeh, Morteza Mazloun Farsi Baf, Mostafa Khorashadizadeh, and Hamid Reza Sabeti. 2014. "The Effect of Adenotonsillectomy on Children's Quality of Life." *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 26 (77): 199–205.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Tübingen, 29.09.2020

H. Ber

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Mein Dank richtet sich an:

PD Dr. Alexandra Nieters für die außergewöhnliche Betreuung während der gesamten Umsetzung der Dissertation und den stets konstruktiven Austausch sowie die zahlreichen Ratschläge und Hilfestellungen bei jeglichen Fragen und Problemen.

Prof. Dr. Hans-Hartmut Peter für die Einarbeitung in die Untersuchungstechniken sowie die wertvolle Unterstützung auf fachlicher und persönlicher Ebene während der gesamten AWIS-Studie.

Prof. Dr. Antje Aschendorff für die Übernahme des Zweitgutachtens und sorgsame Durchsicht der Dissertation.

Ilona Geist sowie Anika-Kerstin Biegner für die Verarbeitung und Bereitstellung der Datensätze und die hilfreiche Unterstützung rund um die AWIS-Studie.

Susanne Weber und Prof. Dr. Werner Vach für die Hilfe bei Fragen rund um die statistische Ausarbeitung und Umgang mit dem Statistikprogramm STATA.

Von ganzem Herzen danke ich auch meiner Familie für ihre Ermutigungen und Zusprüche während der Erstellung dieser Dissertation sowie meinem Verlobten Daniel für seine uneingeschränkte Unterstützung, Motivation und Liebe.

Lebenslauf

Die Seite 105 enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.