

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen und Ohrenheilkunde
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. med. Rudolf Hagen**

**Bedeutung histologischer Subtypisierung der Polyposis nasi
eine morphologische Untersuchung**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Krolzig Thorsten
aus Duisburg**

Würzburg, Februar 2010

Referent: Prof. Dr. med. Hoppe
Koreferent: Prof. Dr. Dr. h.c. Rudolf Hagen
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2010

Der Promovend ist Arzt

diese Arbeit widme ich meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition und Makroskopie	1
1.2	Ätiologie und Epidemiologie	2
1.3	Klinisches Krankheitsbild und Diagnostik	4
1.3.1	Symptomatik	4
1.3.2	Diagnostik	5
1.3.3	Therapeutische Maßnahmen	5
1.3.3.1	Medikamentöse Therapie	5
1.3.3.2	Historische Entwicklung der operativen Therapie und aktuelle Operationsverfahren	6
1.4	Histologie	8
1.4.1	Epithel und Basalmembran	8
1.4.2	Stroma	8
1.4.3	Übersicht über die im Polypengewebe vorkommenden Entzündungszellen	9
1.4.3.1	Eosinophile Granulozyten	9
1.4.3.2	Mastzellen	10
1.4.3.3	Lymphozyten	11
1.5	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	12
2	MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	Patientendaten	14
2.2	Studiendesign, Studiendurchführung und eingeschlossene Daten	14
2.3	Anamnese und präoperative Untersuchungen	15
2.4	Histologische Präparate	16
2.4.1	Makro- und mikroskopische Auswertung	16
2.4.1.1	Qualitative Begutachtung	16
2.4.1.2	Semiquantitative Beurteilung	17
2.4.1.2.1	Mikroskop	17
2.4.1.2.2	Mikroskopische Begutachtung	17
2.5	Statistische Auswertung	19
2.5.1	Deskriptive Statistik	19
2.5.2	Exakter Test von Fisher	19
3	ERGEBNISSE	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Qualitative und semiquantitative Analyse	20
3.2.1	Histologische Einteilung	20
3.2.1.1	Epithel und Basalmembran	23
3.2.1.2	Eosinophilie	24
3.2.1.3	Drüsen	25
3.2.1.4	Zysten	26
3.2.1.5	Kollagenfasern/Fibroblasten	26
3.2.1.6	Ödemgehalt, Plasmazellen, Lymphozyten	27
3.3	Statistische Ergebnisse auf Grundlage eines Fragebogens	27
3.4	Zusammenhang zwischen den einzelnen Polypentypen und ausgewählten Kriterien	28
4	DISKUSSION	31
5	ZUSAMMENFASSUNG	47
6	ANHANG	48
6.1	Abbildungsverzeichnis	48
6.2	Tabellenverzeichnis	48
6.3	Tabelle der Abkürzungen	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	50

1 Einleitung

1.1 Definition und Makroskopie

Nasenpolypen wurden in der Geschichte der Medizin schon von einigen Naturwissenschaftlern beschrieben. So beschrieb sie Billroth (1854) als ödematöse Gewächse. Virchow hingegen hielt sie für myxödematöse Gebilde (1863), bis Edgar Woaks sie schließlich als aufgequollene Schleimhaut, die aus dem Siebbein stamme, qualitativ genauer beschrieb [1].

Unter dem Begriff Polyposis nasi werden klinisch alle Arten von Nasenpolypen zusammengefasst, die als blaß-grau gestielte Ausstülpungen aus dem Siebbein, mittlerem Nasengang und der mittleren Muschel imponieren [2, 3]. Nasenpolypen können allerdings auch eher breitbasig aufsitzen und von honigfarbenem Kolorit sein. Die Konsistenz ist weich-elastisch, die Oberfläche stellt sich als glasig-glänzend dar [4]. Die Größe kann dabei zwischen wenigen Millimetern bis zu etwa 4cm reichen, sodass die Nasenräume völlig obstruiert sein können.

Im anfänglichen Krankheitsstadium lassen sich die Polypenstiele endoskopisch häufig gut lokalisieren: sie befinden sich häufig im Bereich des Processus uncinatus, der mittleren Nasenmuschel oder dem Infundibulum ethmoidale, sowie an der Vorderfläche der Bulla ethmoidalis und in dem Recessus frontalis. In absteigender Häufigkeit beobachtet man sie im Muschelsinus, im Inneren der Bulla, dem Sinus lateralis, dem oberen Nasengang und der mittleren Nasenmuschel [5]. Es handelt sich dabei um gutartige Schleimhautwucherungen, die zumeist von der Kieferhöhle und den Siebbeinzellen, allerdings prinzipiell von der Mucosa aller Nasennebenhöhlen ausgehen können und häufig auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Sinusits entstehen. Nasenpolypen treten meistens beidseitig oder multipel und wesentlich seltener nur einseitig auf. Bei einem einzelnen Polypen kann es sich differentialdiagnostisch um einen Choanalpolypen handeln oder um einen Tumor (Gliom, Encephalozele, Hämangiom, Papillom, juveniles nasopharyngeales Angiofibrom, Rhabdomyosarkom, Lymphom, Neuroblastom, Sarkom, Chordom, nasopharyngeales Karzinom oder invertiertes Papillom). Nasenpolypen sollten daher histologisch untersucht werden [6].

Bei einem Choanalpolypen handelt es sich um einen solitären, die Choanen ganz oder teilweise verlegenden, gestielten Nasenpolypen, der von der Kiefer- oder Keilbeinhöhle

aus wächst und eine derartige Größe annehmen kann, dass er zu einer massiven Hyposmie, bzw. Anosmie und Nasenatmungsbehinderung führen kann. Nach Grevers kann Polyposis nasi in Antrochoanalpolypen, Choanalpolypen, Polypen bei chronischer Rhinosinusitis, die nicht eosinophilendominant sind, Polypen bei chronischer Rhinosinusitis, die eosinophilendominiert sind und Polypen bei schleimhautassoziierten Erkrankungen unterschieden werden wie z.B. Mukoviszidose [7].

1.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die Ätiologie der Nasenpolypen ist trotz intensiver Forschungsarbeit in den letzten Jahrzehnten nach wie vor ungeklärt. Es scheinen allerdings folgende Faktoren, da sie in der Literatur immer wieder erwähnt werden, für die Entstehung der Nasenpolypen eine wichtige Rolle zu spielen: chronische Entzündungen und eine individuelle Veranlagung. Chronische Entzündungen können wiederum durch vielfältige Ursachen ausgelöst werden: rezidivierende Sinusitis durch Bakterien, Viren und Pilze, Allergien oder entzündliche Erkrankungen der Atemwege wie Bronchitis und Asthma. Durch die obstruktive Eigenschaft der Nasenpolypen wird der entzündliche Prozess in der Nasenschleimhaut aufrecht erhalten.

Des Weiteren tritt Polyposis nasi auch in Kombination mit einer Nichtsteroidal-antiphlogistika (NSAR)-Intoleranz auf. Darauf wird im Abschnitt „Diskussion“ näher eingegangen.

Die Inzidenz der Polyposis nasi beträgt in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland zwischen 1% und 2% [5]. In einer US-Studie wurde veröffentlicht, dass die Wahrscheinlichkeit an Nasenpolypen zu erkranken bei Kindern in den USA bei 0,1% liegt, unter Erwachsenen zwischen 1% und 4%. Die Geschlechterverteilung liegt bei 2-4:1 (Mann:Frau). Nasenpolypen kommen bei allen Rassen und sozialen Gesellschaftsschichten gleich häufig vor. Diese Verteilung gilt der Studie zufolge weltweit [9].

Die oft diskutierte, fördernde Rolle einer Allergie gegen inhalative Allergene bei der Entstehung der Polyposis nasi wird anhand verschiedener Studien in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Zurzeit geht man davon aus, dass die Genese polypösen Gewebes durch Allergien eher unwahrscheinlich ist. Da Nasenpolypen Ausdruck einer lokalen Entzündungsreaktion sind, wie durch das zahlreiche Vorkommen von Entzündungszellen lichtmikroskopisch und immunhistologisch nachgewiesen wurde,

kann das Krankheitsbild durch verschiedene Kofaktoren aufrechterhalten werden. Dazu sollen auch bakterielle Infektionen und Mykosen beitragen. Auch Erbkrankheiten werden mit der Ausbildung von Polyposis nasi in Verbindung gebracht. Die primäre ziliäre Dyskinesie wird autosomal-rezessiv vererbt, der Gendefekt befindet sich auf Chromosom 5 (DNAH5 als verantwortliches Gen). Durch die Erkrankung werden die Zilien des respiratorischen Epithels (Nasenschleimhaut, Bronchien und Lunge) aufgrund einer Fehlbildung der Mikrotubuli in ihrer Beweglichkeit beeinträchtigt. Der fehlende Schleimtransport verhindert die Reinigung der Atmungsorgane, was zu einem chronischen Entzündungsprozess führt [9]. Etwa ein Drittel der Patienten entwickeln Nasenpolypen, wahrscheinlich infolge eines chronischen Infekts.

Bei jungen Patienten können Nasenpolypen auch ein Hinweis auf Mukoviszidose sein. Hier liegt der Defekt auf dem langen Arm von Chromosom 7, dem so genannten CFTR-Gen, das für die Aminosäure Phenylalanin im Chloridionen-Kanal kodiert (Genmutation: delta F 508). Diese Stoffwechselerkrankung wird ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt und ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung hellhäutiger Menschen (1:2500), die zur Sekreteindickung exokriner Drüsen führt und so auch chronisch nasale Inflammationen unterhält. Aus den beiden Krankheitsbildern lässt sich auch eine genetische Veranlagung bei Polyposis nasi vermuten, was im späteren Abschnitt noch einmal ausführlich diskutiert werden soll.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ätiologie der Nasenpolypen nach bisherigem Kenntnisstand vermutlich multifaktoriell ist. Die folgende Tabelle (Tab. 1) gibt noch einmal eine Übersicht über die verschiedenen Erkrankungen bzw. Intoleranzen, die mit der Polyposis nasi verbunden sind.

Tab. 1: Mit Polyposis nasi assoziierte Erkrankungen [8]

Asthma bronchiale: 20-50% der Patienten mit Nasenpolypen
Zystische Fibrose: 6-48% der Patienten mit zystischer Fibrose
Allergische Rhinitis
Allergic fungal sinusitis (AFS): 85% der Patienten mit AFS
Chronische Rhinosinusitis
Primäre ziliäre Dyskinesie
Aspirin-Intoleranz: 8-26% der Patienten mit Polyposis nasi
Alkoholunverträglichkeit: 50% der Patienten mit Nasenpolypen
Churg-Strauss Syndrom: 50% der Patienten mit Churg-Strauss Syndrom
Young-Syndrom (chronische Sinusitis, Polyposis nasi, Azoospermie)
Nicht-allergische Rhinitis mit Eosinophilen Syndrom (NARES): 20% der Patienten mit NARES

1.3 Klinisches Krankheitsbild und Diagnostik

1.3.1 Symptomatik

Patienten mit Nasenpolypen zeigen eine recht umfangreiche Symptomatik. Häufig wird über eine behinderte Nasenatmung, eine Hyposmie bis hin zur Anosmie berichtet. Die Obstruktion der Nasennebenhöhlenausführungsgänge kann zu einer akuten Sinusitis führen, deren Komplikationen wie Orbitalphlegmone, Subperiostalabszesse, Weichteilentzündungen, Gesichtsdeformitäten und Meningitiden sehr ernsthaft sind. Weitere Hinweise für eine Polyposis nasi sind eine Rhinolalie, Rhinorrhoe, Cephalgien, Schnarchen und damit häufig verbunden Schlafstörungen mit Einschränkung der täglichen Leistungsfähigkeit. Aufgrund der vermehrt notwendigen Mundatmung kommt es zu häufigeren Infekten der oberen Atemwege. Dadurch können sich chronische Bronchitiden und Asthma bronchiale deutlich verschlechtern. Bei Kindern tritt als Komplikation gehäuft eine Otitis media auf.

1.3.2 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik sollte zunächst eine ausführliche Anamnese über Symptome, Allergien, Medikamentenunverträglichkeiten, evtl. Grunderkrankungen und eine klinische Untersuchung erfolgen. Mit der Rhinoscopia anterior werden die Nasenhöhlen zunächst zur Übersicht inspiziert, manchmal können Nasenpolypen auch schon ohne Instrumentarium von außen sichtbar sein, um dann durch verschiedene Optiken (Endoskope) noch einmal genauer betrachtet zu werden. Hierbei sollten besonders die Meatus sinuum nasi eingesehen werden. Dadurch lassen sich der Ursprung und die Ausdehnung der Polypen erkennen. Eine Computertomografie der Nasennebenhöhlen wird zur exakten Beurteilung der Lage sowie Ausdehnung und zur Operationsplanung herangezogen. Zusätzlich sollten eine Gewebeprobe zur Dignitätssicherung und ein Pricktest zum Ausschluss möglicher Allergien erfolgen.

1.3.3 Therapeutische Maßnahmen.

Die Therapie kann in nicht-operative und operative Maßnahmen unterteilt werden.

1.3.3.1 Medikamentöse Therapie

Medikamentös stehen topische Kortikosteroide als Nasenspray zur Verfügung, die besonders bei eosinophilen Nasenpolypen (siehe Abschnitt „Histologie“) wirken sollen. Es konnte anhand von Studien belegt werden, dass Kortikosteroide die Apoptose der eosinophilen Granulozyten induzieren, was mit der Suppression der IL-5 Produktion aus den T-Zellen erklärt wird [10]. Durch Rhinomanometrie, Rhinometrie, Peak nasal inspiratory flow und MRT konnte die Wirksamkeit objektiv nachgewiesen werden [11]. Ebenso konnte die Rezidivrate nach operativen Eingriffen signifikant verbessert werden, wobei die Studien hierzu aber nicht über ein Jahr hinausgingen [12, 13]. Empfohlen wird eine Applikation bei bisher unbehandelter Polyposis nasi und postoperativ als Rezidivprophylaxe für sechs bis zwölf Monate [14, 15]. Initial kann auch eine systemische Kortikosteroid-Gabe erfolgen, die nach allmählicher Dosisreduktion als topische Therapie fortgesetzt wird [16-18]. Dadurch können in bis zu 80% der Fälle operative Maßnahmen hinausgezögert werden. Allerdings liegt die Rezidivrate nach Absetzen der Medikamente bei bis zu 50%.

In einer computertomographisch kontrollierten Studie wurden zwar bei 72% von 25 Patienten eine Verbesserung des CT-Befundes während der Therapie mit systemischen Kortikosteroiden festgestellt, allerdings zeigte sich fünf Monate nach Beendigung der Kortikosteroidtherapie erneut der Ausgangsbefund. Die präoperative systemische Glukokortikoid-Gabe kann aufgrund des antiinflammatorischen Effektes den operativen Eingriff erleichtern [19].

Die Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln wie Antihistaminika und Antileukotrienen sind begrenzt. Die „adaptive Desaktivierung“ mit Acetylsalicylsäure ist eine therapeutische Möglichkeit bei denjenigen aspirinsensitiven Patienten, bei denen andere therapeutische Ansätze versagt haben. Neuerdings werden auch Antibiotika wegen ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften diskutiert. Aussagekräftige kontrollierte Studien fehlen allerdings bislang [20].

1.3.3.2 Historische Entwicklung der operativen Therapie und aktuelle Operationsverfahren

Da einige Patienten nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen oder zu Rezidiven neigen, wird häufig ein operatives Vorgehen angestrebt. Schon Joseph Haydn (1732-1809) litt unter chronischen Nasenpolypen und ließ sich zur damaligen Zeit eher unfreiwillig zu einer Operation überreden. Folgendes Zitat soll das damals übliche operative Vorgehen veranschaulichen: „Nach den ersten Komplimenten traten einige baumstarke Kerle ins Zimmer, packten mich an und wollten mich auf den Stuhl setzen. Ich schrie, schlug blaue Flecken, trat so lange mit den Füßen, bis ich mich befreute und Herrn H., der schon mit den Instrumenten zur Operation in Bereitschaft stand, begreiflich machte, ich wollte mich nicht operieren lassen“ [21].

Polypen hat man mit speziellen Zangen entfernt, die im 17. Jahrhundert von Saliceto erfunden und zunächst von Levret, Desault, später von Lermoyez zum Polypenschnürer weiterentwickelt wurden [22]. Auch Johann Andreas Eisenbarth (geb. 1663), der seiner Zeit „das Handwerk des Oculisten, Stein- und Bruchschneiders“ erlernte, entwickelte neben einer Starnadel einen Haken zur Entfernung von Nasenpolypen [23].

Heutzutage stehen wesentlich fortschrittlichere Operationstechniken zur Verfügung. Bei der funktionellen, endoskopisch-kontrollierten Nasennebenhöhlen-Operation (FESS) können wichtige Strukturen wie die Nasenmuscheln mit ihrem Schleimhautüberzug

geschont werden. Gleichzeitig garantiert das endoskopische Vorgehen ein sehr genaues Abtragen des polypösen Gewebes. Durch das schonende Operationsverfahren profitiert der Patient von einer verkürzten Verweildauer der postoperativen Nasentamponade und somit einem früheren Beginn der täglichen Nasenpflegebehandlung [24].

Vor dem Zeitalter der endoskopischen minimal invasiven Chirurgie gab es radikalere Verfahren. Dabei wurde neben der entzündlichen auch die benachbarte gesunde Schleimhaut, insbesondere der Nasennebenhöhlen entfernt (z.B. Operation nach Caldwell-Luc) [25].

Postoperativ sind eine regelmäßige Nasenspülung und eine topische Kortikoidtherapie in Form eines Nasensprays über sechs bis zwölf Monate notwendig. Dadurch wird die Rezidivrate gesenkt. Die in Studien eingesetzte Kortikosteroid-Dosierung geht häufig über die für allergische Rhinitis empfohlene Dosierung hinaus. Eine mehrmonatige postoperative antiinflammatorische Therapie mit Kortikosteroiden scheint die Wundheilung günstig zu beeinflussen. Kontrollierte Untersuchungen stehen dazu aber noch aus [14].

Trotz genauer endoskopischer Abtragung und konsequenter ambulanter Nachbehandlung ist die Rezidivrate als recht hoch anzusehen. Nach Davidsson et Hellquist beträgt sie über 50%, nach Settupane 40%, 18% bei Nicht-Allergikern und 36% bei Allergikern nach Farrel [26-28]. Bei Patienten mit einer Aspirin-Intoleranz ist die Rezidivrate noch höher als bei Allergikern [29, 30], sodass eine Desaktivierung zu empfehlen ist.

Eine alternative Therapiemethode stellt die funktionell-endonasale-endoskopische Laserchirurgie dar (FEELS). Ein Ausschlusskriterium hierbei ist die Pansinus-Polyposis mit vollständig obstruierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen bei nicht voroperierten Patienten, sowie die Ausdehnung der Polypen bis in den Orbitabereich, die Gesichtswichteile und das Endocranium. Es stehen unterschiedliche Typen von Lasern zur Verfügung: Nd: YAG-Laser (in der frühen Phase der Lasertherapie eingesetzt), Argon-Laser, KTP-Laser und Dioden-Laser. Jeder Lasertyp kann durch seine unterschiedliche Eindringtiefe und Koagulation des Nachbargewebes je nach Lokalisation des Polypengewebes eingesetzt werden. Der Dioden-Laser z.B. hat eine „geringere koagulative Wirtiefe“ und erreicht die Gewebeoberfläche auch ohne Vorschwärzen. Dadurch wird die Rate der von den Patienten beklagten

Hitzesensationen reduziert. Der Argon-Laser und KTP-Laser werden aufgrund ihrer geringen optischen Eindring- und Wirtiefe in hochempfindlichen Bereichen des Schädlepitheles und Riechepitheles eingesetzt. Die endoskopische Laserchirurgie dient nicht dazu, die rezidivfreie Zeit der voroperierten Patienten zu verlängern, sondern in der ambulanten Nachbehandlung möglichst frühzeitig nachwachsendes polypöses Schleimhautgewebe zu erkennen und anschließend abzutragen [31].

1.4 Histologie

1.4.1 Epithel und Basalmembran

Am häufigsten ist an der Polypenoberfläche ein respiratorisches Flimmerepithel mit Becherzellen zu finden, allerdings sind von einigen Untersuchern auch Übergangsepithel und Plattenepithel beschrieben worden [32]. Die Dichte der Becherzellen kann je nach Lokalisation innerhalb eines Polypen beträchtlich variieren. Des Weiteren sind Defekte in der epithelialen Struktur auffallend, die, wie im Abschnitt „Diskussion“ noch ausführlicher besprochen werden soll, vermutlich eine Folge von zytotoxisch wirksamen Proteinen der eosinophilen Granulozyten sind [33]. Die Dicke der Basalmembran wird von manchen Autoren als verbreitert beschrieben, kann aber auch stark variieren von dünn über mittel bis stark verbreitert. Der Grund für die Verbreiterung der Basalmembran wird im entzündlichen Prozess des Polypengewebes gesehen [34-36].

1.4.2 Stroma

Das subepitheliale Gewebe kann nach der Einteilung von Kakoi und Hiraide [37] unterschiedlich sein. So lässt sich ein ödematöses von einem glandulär-zystischen, das aber auch ödematöse Anteile enthält, von einem fibrösen Stroma, bestehend aus reichhaltigen Kollagenfasern und Fibroblasten, differenzieren. Nach Kakoi und Hiraide werden die Nasenpolypen je nach überwiegendem Stromaanteil in unterschiedliche Typen klassifiziert. Hierbei wird zwischen ödematösem, glandulär-zystischem und fibrösem Polypentypen unterschieden [37]. Im Stroma können lichtmikroskopisch auch Entzündungszellen nachgewiesen werden, wie eosinophile Granulozyten (besonders beim ödematösen und glandulär-zystischen, weniger beim fibrösen Polypentypen), Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten, die im anschließenden Abschnitt in ihrer

Bedeutung noch einmal genauer betrachtet werden sollen. Infiltrate von neutrophilen Granulozyten treten bei Mukoviszidose, ziliärer Dyskinesie und dem Young Syndrom auf. Dadurch kann auch zwischen „eosinophilen“ und „neutrophilen“ Polypentypen differenziert werden [6]. Die Drüsen haben unterschiedliche Form und Größe und sind häufig auch zystisch erweitert. Blutgefäße sind laut Literatur im Vergleich zur normalen Nasenmukosa weniger zu finden. In der lichtmikroskopischen Betrachtung sind sie erweitert und häufig erythrozytenreich. Das Polypengewebe ist nach histologischen Untersuchungen denerviert. Lediglich im Stiel sind manchmal ein paar Nervenfaserbündel zu finden. Dies hat eine Abnahme der sekretorischen Aktivität der Drüsen und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität zur Folge [33].

1.4.3 Übersicht über die im Polypengewebe vorkommenden Entzündungszellen

Im Folgenden soll eine kurze Übersicht über ausgewählte Entzündungszellen in Nasenpolypen gegeben werden. Hierbei sind besonders die eosinophilen Granulozyten in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung zur Aufklärung der Pathogenese der Polyposis nasi. Nachdem man erkannt hat, dass Allergien gegen inhalative Allergene vermutlich keine fördernde Rolle bei der Bildung von Nasenpolypen spielen, bleibt trotzdem die Frage nach der Ursache der hohen Anzahl von Eosinophilen im Stroma von Nasenpolypen ungeklärt [27, 38]. Daher wurde verstärkt nach den Chemokinen, die zur Anlockung und Aktivierung der Eosinophilen im Polypengewebe beitragen, gesucht [39]. Der Zusammenhang zwischen Chemokinen, Eosinophilie und Ätiologie wird noch diskutiert.

1.4.3.1 Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten machen bei gesunden Menschen 2-4% der Leukozyten im Blut aus. Lichtmikroskopisch stellen sie sich mit einem doppelt-gelappten, verdichteten Kern und hellblauem Zytoplasma in der Hämalaun-Eosin-Färbung dar. Ihr Durchmesser beträgt zwischen 12 und 14 µm. Die Lebensdauer liegt bei zehn Tagen, wobei die Verweildauer im Blut nur zehn Stunden lang ist. Das Zytoplasma enthält nur wenig Granula und ist aufgrund eines aus basischen Proteinen zusammengesetzten Kristalloides azidophil. Die eosinophilen Granula enthalten eosinophiles kationisches Protein (ECP) und major basic Protein (MBP). Außerdem lassen sich Enzyme wie saure

Phosphatase, Kathepsin und Ribonukleasen in unmittelbarer Nachbarschaft finden. Die Aufgabe der eosinophilen Granulozyten ist die Beteiligung an der immunologischen Abwehr von Infektionen u.a. mit Würmern und Parasiten, sowie an IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp Typ I und verzögerten zellvermittelten Typ IV. Das Knochenmark wird durch IL-5, das von den TH2-Zellen durch früheren Antigenkontakt produziert wird, zur Produktion von eosinophilen Granulozyten angeregt. Die durch die Entzündungsreaktion angeregte Immunglobulinsynthese bewirkt eine Bindung von IgE und IgG an die Oberflächenrezeptoren der eosinophilen Granulozyten. Bei erneutem Antigenkontakt werden die Antigene an die an der Oberfläche der Eosinophilen lokalisierten Antikörper gebunden und bewirken eine Ausschüttung von Histamin, PAF (platelet-activating factor), Leukotriene, Oxidantien und MBP (toxisches Protein). An den Entzündungsherd gelockt werden die eosinophilen Granulozyten durch Chemokine (Chemotaxis). Hierzu gehören Eotaxin, PAF und Leukotrien B4. PAF wiederum stimuliert unter anderem Mastzellen, die dadurch eng mit den Eosinophilen kooperieren [40].

1.4.3.2 Mastzellen

Die Anzahl der Mastzellen im Polypengewebe wird als hoch beschrieben. In elektronenmikroskopischen Studien konnte gezeigt werden, dass Mastzelldegranulationen weit verstreut in allen Polypen vorkamen und der Grad der Degranulation höher war als bei einer allergischen Rhinitis [41]. Ebenso konnte eine hohe Gesamtmenge an Mastzellen und an freiem Histamin im Stroma und ein erhöhter IgE-Spiegel gemessen werden [42]. Mastzellen (6-12 μm) kommen als Blutmastzellen oder im Bindegewebe als Gewebsmastzellen zahlreicher Organe und in der Wandung seröser Höhlen vor, häufig in der Nähe von Gefäßen (als Gewebsmastzellen in der Adventitia kleiner Gefäße). Sie können einzeln oder in Gruppen auftreten und enthalten im Zytoplasma Granula, die mit Histamin, Serotonin und anderen Mediatoren gefüllt sind [43]. Auf deren Oberfläche haften Fc-Rezeptoren, an denen IgE-Antikörper binden können. Mastzellen sind in der Lage, ihr in den Granula gespeichertes Histamin IgE-vermittelt freizusetzen und so bei einer ausgeprägten Ausschüttung eine allergische Reaktion vom Soforttyp auszulösen. Wichtig für die weitere Reaktion der Mastzelle ist die polyvalente IgE-Antikörpervernetzung. Große Antigene, wie zum Beispiel

Parasiten, können mit ihren Molekülteilen an mehrere IgE-Moleküle gleichzeitig gebunden werden. Durch die Antikörpervernetzung kommt es in der Zelle zu einer second messenger Reaktion (über cGMP, Inositoltriphosphat, Ca^{2+}), die zu einer schnellen Degranulation der Mastzelle führt. Dabei werden neben Histamin, Eotaxin und NCF (Interleukin-8) freigesetzt. Durch Ca^{2+} wird die Phospholipase A2 aktiviert, die aus den Phospholipiden der Membran Arachidonsäure abspaltet. Diese setzt weitere Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und PAF frei. Da auch eosinophile Granulozyten und Makrophagen Leukotriene und PAF freisetzen, wird die Entzündungsreaktion im Polypen zusätzlich verstärkt [40].

1.4.3.3 Lymphozyten

Zum spezifischen Abwehrsystem gehören die T- und B-Lymphozyten. Die B-Lymphozyten können zu Plasmazellen, mikroskopisch an der Radspeichenstruktur ihrer Kerne zu erkennen, differenzieren, die Antikörper produzieren (spezifische humorale Immunabwehr). Die Aufgabe der Plasmazellen ist es, nicht nur die Antigene zu neutralisieren, sondern auch zu opsonisieren und das Komplementsystem zu aktivieren. Nach Eliminierung eines Antigens wird dieses in Form der T- und B-Gedächtniszellen im immunologischen Gedächtnis behalten und kann bei einem Zweitkontakt schneller bekämpft werden (Sekundärantwort). Bei der spezifischen zellulären Immunabwehr ist eine Präsentation des Antigens durch spezielle antigenpräsentierende Zellen (APC) die Voraussetzung für die Auslösung einer Immunantwort. Als antigenpräsentierende Zellen gelten Makrophagen und in der Schleimhaut besonders die dendritischen Zellen [40]. Makrophagen, die auch die Aufgabe der Phagozytose von geschädigten Zellen, Zelltrümmern, Bakterien, Makromolekülen haben, sezernieren PAF, Leukotriene, Prostaglandine, Oxidantien, aber unter anderem auch IL-1, IL-6 und TNFalpha. Durch die Ausschüttung von Zytokinen werden weitere Entzündungszellen rekrutiert, Fibroblasten und Endothel zum Wachstum angeregt und eventuell systemische Effekte wie Fieber ausgelöst [40]. Die dendritischen Zellen lassen sich noch einmal in Langerhans-Zellen, interdigitierende Zellen und follikulär-dendritische Zellen (besonders in den Keimzentren von Lymphknoten; interagieren mit B- und T-Lymphozyten) differenzieren. Langerhans-Zellen (elektronenmikroskopisch charakteristisch sind die Birbeck Granula) [44] finden sich in der Epidermis der Haut

und in Schleimhäuten. Sie nehmen dort Antigene über Phagozytose auf und wandern dann in die regionären Lymphknoten. Dort wandeln sie sich in interdigitierende dendritische Zellen um. Diese Zellen kann man prinzipiell in allen Körperregionen finden, sie kommen aber besonders in den T-lymphozytenreichen Regionen der Lymphknoten, Milz, Thymus, Tonsillen und Peyer-Plaques vor. Über MHC-II werden die prozessierten Antigene den CD-4⁺-T-Helferzellen präsentiert und stimulieren diese durch Zytokine zur Proliferation. [40, 45]. In einer neueren Studie über dendritische Zellen konnte DC-SIGN (gehört zu den C-Lektinen) auf submukosalen dendritischen Zellen und Gewebsmakrophagen nachgewiesen werden. DC-SIGN soll die Empfindlichkeit von Chemokinrezeptoren verbessern und T-Zell stimulierend sein [46]. Bei der Antigenpräsentation bindet ICAM auf der APC-Oberfläche an LFA-1 auf der T-Zell-Membran. Beim Anheften einer spezifischen T-Zelle an das Antigen wird diese durch ein Doppelsignal aktiviert. Das erste Signal besteht aus der Erkennung des MHC-I oder MHC-II gebundenen Antigens mit dem CD-8 Corezeptor durch die T-Killerzelle oder dem CD-4 Corezeptor der T-Helferzelle, das zweite Signal durch die Bindung des B7-Proteins auf der APC an das CD-28 Protein der T-Zelle. Diese Signalbindung führt zur Expression von IL-2 in der T-Zelle und zum Einbau des IL-2-Rezeptors in die Zellmembran. Interleukin-2 bewirkt eine klonale Expansion in TH1-, TH2-Helferzellen und T-Killerzellen. Diese heften sich wiederum durch Adhäsionsmoleküle wie das VLA-4 an das Gefäßendothel entzündeter Gewebe. T-Killerzellen lösen eine Apoptose in MHC-I gebundenen Antigenen aus und erzeugen mit Hilfe der Perforine eine Lyse [40]. Lymphozyten lassen sich in kleine (Durchmesser: 7-9µm) vor allem inaktive reife und große Lymphozyten (Durchmesser: ca.12µm) unterscheiden. Nur etwa 4% der Lymphozyten befinden sich im peripheren Blut, etwa 70% im lymphatischen System, 10% im Knochenmark, der Rest in den anderen Organen.

1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die Ätiologie und Pathogenese der Polyposis nasi ist bis heute in weiten Bereichen trotz intensiver Forschung ungeklärt. Die Ergebnisse zahlreicher immunhistochemischer Studien zeigen immer wieder die Bedeutung von Entzündungszellen und ihrer Zytokine für die Entstehung polypösen Nasenschleimhautgewebes auf. Eine histologische Typisierung von Nasenpolypen stand dabei bisher aber weniger im Vordergrund.

Bereits Kakoi und Hiraide beschrieben 1987 drei histologische Subtypen, den ödematösen, glandulär-zystischen und fibrösen Polypentypen [37]. Die Unterscheidung zwischen ödematösem und glandulär-zystischem Polypen wurde anhand der morphologischen Struktur der Drüsen gestellt. Diese Autoren sehen im ödematösen und glandulär-zystischen Typen aktive Stadien einer reaktiven Entzündung, während hingegen der fibröse Typ im Stadium der Heilung zu finden wäre [37]. In der US-amerikanischen Literatur lässt sich eine histologische Einteilung in fünf Typen finden: einen ödematösen, glandulären, fibrösen, zystischen und einen angiektatischen oder angiomatösen Typen [47]. Eine klinische Einteilung in neutrophile und eosinophile Polypen aufgrund genetisch determinierter Erkrankungen wie Mukoviszidose, ziliäre Dyskinesie oder Young-Syndrom, die mit Infiltration von neutrophilen Granulozyten einhergeht, lässt sich ebenso finden. Die histologischen Subtypen und deren klinische Relevanz sollen anhand der vorliegenden Arbeit noch einmal überprüft werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientendaten

Die vorliegende Doktorarbeit ist eine qualitative und semiquantitative lichtmikroskopische Untersuchung von Nasenpolypengewebe, das von 92 Patienten, die im Zeitraum 1991 bis 1993 an Polyposis nasi in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkranke der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg operiert wurden, intraoperativ entnommen wurde.

2.2 Studiendesign, Studiendurchführung und eingeschlossene Daten

Die in die Studie eingeschlossenen Daten bestehen aus retrospektiven Informationen. Zum einen wurden die erhobenen Daten den Patientenakten der in der Zeit zwischen 1991 und 1993 in der HNO-Abteilung der Universitätsklinik Würzburg an Nasenpolypen operierten Patienten entnommen. Zum anderen erfolgte eine lichtmikroskopische bzw. histologische Auswertung der intraoperativ angefertigten Präparate von 92 Patienten.

Im ersten Arbeitsschritt wurde die Namensliste mit Geburtsdaten der Patienten mit Hilfe der Operationsbücher der HNO-Universitätsklinik Würzburg erstellt, die von 1991 bis 1993 eine Nasennebenhöhlen-, insbesondere eine Siebbeinhöhlen-Operation, Pansinus-Operation oder Infundibulotomie bekamen. Anschließend wurden anhand dieser Daten im Archiv der Klinik die Patientenakten, die entweder mikroverfilmt oder im Original vorlagen, herausgesucht. Von den zunächst knapp 400 Patienten blieben unter der Anwendung der in der Tabelle 2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst noch 105 geeignete Patienten für eine retrospektive Studie übrig. Unter Zuhilfenahme der Schnitte des pathologischen Instituts der Universität Würzburg reduzierte sich die Zahl noch einmal auf 92, nachdem sich 13 lichtmikroskopische Schnittpräparate als ungeeignet erwiesen. In diesen Präparaten ließ sich kein Nasenpolypengewebe nachweisen.

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Hauptkriterium:	Erstmalig aufgetretene Polyposis nasi	Rezidivpolyposis Exsudative Sinusitis
Nebenkriterien:	Allergien Mukoviszidose Asthma bronchiale Aspirin-Intoleranz Regelmäßiger Alkoholkonsum Nikotinabusus	Choanalpolypen

Da jede Patientenakte auch einen Pathologieschein mit einer Einlaufnummer enthielt, konnten nun die erforderlichen Histologieschnitte in Hämalaun-Eosin Färbung aus dem Archiv des pathologischen Instituts der Universität Würzburg herausgesucht werden.

2.3 Anamnese und präoperative Untersuchungen

Bei jedem der 92 Patienten wurde präoperativ eine Anamnese erhoben, in der unter anderem nach Allergien, Nikotinabusus, Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum gefragt wurde. Die meisten Patienten wurden in der klinikinternen Allergieabteilung vor dem operativen Eingriff mit dem Prick- oder Intracutan-Test auf mögliche Allergien getestet. Weiterhin wurde diagnostisch häufig eine Rhinomanometrie, sowie zum weiteren Beweis einer Polyposis nasi, ein CT der Nasennebenhöhlen und eine Rhinoskopie mit der 30 Grad Optik vor der Polypoperation durchgeführt. Die klinische Symptomatik der Patienten mit Polyposis nasi erstreckte sich von Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe, Hyp- oder Anosmie, Kopfschmerzen über gehäufte Bronchitiden bis zu schlechterem Hörvermögen. Die Patientenakten wurden dann nach den Kriterien vorhandene Allergien, Aspirin-Intoleranz, Asthma, Nikotinabusus, Alkoholkonsum und Mukoviszidose durchsucht. Zusätzlich wurden Daten eines Fragebogens, der im Rahmen einer anderen klinischen Dissertation am

gleichen Patientenkollektiv entworfen wurde, mitverwendet. Hierbei konnten von den obigen 92 Patienten, 47 zu ihrem Alkoholkonsum, Atemnot, Asthma, Allergien, Acetylsalicylsäure-Intoleranz, familiärer Polyposis nasi und Rauchen befragt werden. Daraus und aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten die histologisch unterschiedlichen Polypentypen mit einem der oberen Kriterien, z.B. Alkoholkonsum, korreliert werden und statistisch ausgewertet werden.

2.4 Histologische Präparate

Das intraoperativ entfernte polypöse Nasenschleimhautgewebe wurde bereits 1991 bis 1993 während des jeweiligen operativen Eingriffs zur histologischen Färbung in Hämalaun-Eosin in das pathologische Institut der Julius-Maximilian-Universität Würzburg gegeben. Die Schnitte wurden freundlicherweise von dem pathologischen Institut für die retrospektive Studie zur Verfügung gestellt. Zu jedem Patienten waren mindestens zwei, häufig auch vier, Serienschnitte angefertigt worden, sodass letztlich 302 Objektträger lichtmikroskopisch sowohl semiquantitativ als auch qualitativ im Labor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg untersucht wurden.

2.4.1 Makro- und mikroskopische Auswertung

Zur Differenzierung von Polyposis nasi wurde das Klassifikationsschema nach Kakoi und Hiraide [37] herangezogen, wonach ödematöse, glandulär-zystische und fibröse Polypentypen (Abbildung 1-3) unterschieden werden können. Alle drei Polypentypen wurden nach der Dicke der Basalmembran, Eosinophilie, Epithel, ödematösem Stromaanteil, Vorkommen von Lymphozyten, Plasmazellen, Kollagenfasern/Fibroblasten, Drüsen und Zysten qualitativ und semiquantitativ beurteilt.

2.4.1.1 Qualitative Begutachtung

Die Objektträger mit den histologischen Serienschnitten wurden zunächst ohne jegliche Vergrößerung betrachtet und qualitativ hinsichtlich der polypösen Morphologie beurteilt, da neben dem eigentlichen polypösen Gewebe meistens noch normale Nasenschleimhaut und anderes angeschnittenes Gewebe zu finden war. Es erfolgte eine

Unterteilung in Polypengewebe mit typischem stilartigem Wachstum und Nasenschleimhaut. Als nächstes wurde diese erste gröbere Unterteilung mit Hilfe der 2,5-fachen Objektivvergrößerung verfeinert und noch einmal zwischen Nasenschleimhaut- und Polypengewebe differenziert. Mit den nächst stärkeren Vergrößerungen wurde nun das Polypengewebe systematisch vom Epithel bis zum Stromagewebe nach den oben genannten Kriterien qualitativ bewertet.

2.4.1.2 Semiquantitative Beurteilung

Die semiquantitative Beurteilung erfolgte in der 25- und 40 fachen Vergrößerung. Die Bildaufnahmen wurden mit Hilfe der Kamera „Sony Color Video Camera 3CCD“ angefertigt.

2.4.1.2.1 Mikroskop

Zur mikroskopischen Beurteilung der Präparate wurde ein Mikroskop der Firma Leitz mit dem Modellnamen „Laborlux S“ verwendet. Das Okular ermöglicht eine Vergrößerung von 12,5x, die Objektive 2,5x, 6,3x, 10x, 25x und 40x.

2.4.1.2.2 Mikroskopische Begutachtung

Bei der semiquantitativen Bewertung wurde die 25-fache Objektivvergrößerung mit einem Gesichtsfeld von 6,5 x 9 mm Größe verwendet. Die einzelnen Präparate wurden bezüglich der Anzahl der Zellen und der oben bereits erwähnten Kriterien verglichen, wobei auf eine präzise Auszählung der Zellzahlen, Drüsen und Zysten verzichtet wurde. Anstelle einer genauen Zahl wurde ein Symbolwert zugeordnet. Da ein fibröser Polypentyp in den Präparaten nicht nachgewiesen werden konnte wird er in den nachfolgenden Tabellen 3 und 4 nicht aufgeführt.

Tab. 3: Kriterien der semiquantitativen Analyse

Polypentyp	Eosinophile	Drüsen	Zysten	Basalmembran	Epithel
Ödematös	bis +, bis ++, bis +++, +, ++, +++	-, +/-, bis +, bis ++, +, ++	-, +/-, +, bis +, bis ++	-, +, ++	verändert gegenüber normalem respiratorischem Flimmerepithel, Metaplasie
Polypentyp	Eosinophile	Drüsen	Zysten	Basalmembran	Epithel
Glandulär-zystisch	bis +, bis ++, bis +++, +, ++, +++	bis +, bis ++, +, ++	-, +/-, +, ++, bis ++	-, +, ++	verändert gegenüber normalem respiratorischem Flimmerepithel, Metaplasie
-	kein Vorkommen, schmal		bis +, +	mäßig häufig vorkommend, mittel	
-/+	kaum Vorkommen		bis ++, ++, +++	häufig vorkommend, verbreitert	

Tab. 4: Kriterien der semiquantitativen Analyse

Polypentyp	Kollagenfasern, Fibroblasten	Ödemausmaß	Plasmazellen, Lymphozyten
Ödematös	kaum differenzierbar, überall wenig vorhanden	überwiegt	überall in hoher Zahl vorhanden
Glandulär-zystisch	kaum differenzierbar, überall wenig vorhanden	wenig	überall in hoher Zahl vorhanden

Aufgrund dieser Bewertung konnte dem Präparat einer der beiden Polypentypen zugeteilt werden. Der ödematöse Polyp zeichnet sich dabei durch viel ödematöses Stroma und Eosinophilie aus, der glandulär-zystische Polyp durch viele Drüsen

und/oder zystisch-erweiterte Ausführungsgänge bzw. Retentionszysten sowie Eosinophilie. Der hier nicht aufgeführte fibröse Typ ist reichhaltig an Kollagenfasern und Fibroblasten bei wenig ausgeprägter Eosinophilie und fehlendem ödematösem Stroma.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Deskriptive Statistik

Bei der deskriptiven Darstellung der erhobenen Daten wurden Mittelwerte verwendet. An einigen Stellen werden Minimal- und Maximalwerte aufgeführt.

2.5.2 Exakter Test von Fisher

Bei einem Teil des gesamten Patientenkollektivs wurden im Rahmen einer vorhergehenden klinischen Studie eine detaillierte Umfrage in Bezug auf Umwelt- und Risikofaktoren, die möglicherweise die Entstehung der Polyposis nasi begünstigen, durchgeführt. Anhand dieses Patientenkollektivs soll ein möglicher Zusammenhang zwischen den einzelnen Polypentypen und erfragten Faktoren veranschaulicht werden. Um einen möglichen signifikanten statistischen Zusammenhang nachzuweisen, wurde der exakte Test von Fisher [48] verwendet. Dieser Test wird für kleine Stichproben herangezogen. Die p-Werte werden mit Hilfe der unten angegebenen Formel berechnet.

$$p = \frac{\binom{A+C}{A} \binom{B+D}{B}}{\binom{N}{A+B}} = \frac{(A+B)!(C+D)!(A+C)!(B+D)!}{A!B!C!D!N!}$$

Zur genauen Berechnung der p-Werte wurde der Rechner von [49] verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

66 Patienten waren männlich und 26 weiblich. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 44,7 Jahre, 55 Patienten hatten ein Alter über 50 und 37 waren unter 50 Jahre alt. Keiner der Patienten litt an Mukoviszidose.

3.2 Qualitative und semiquantitative Analyse

3.2.1 Histologische Einteilung

Von 92 Patienten hatten nach lichtmikroskopischer Betrachtung 54 (58,69%) einen ödematösen (Abb.1 und 2) und 38 (41,31%) einen glandulär-zystischen Polypentypen (Abb. 3 und 4) entwickelt. Ein rein fibröser Polypentyp konnte nicht gefunden werden (Tab.5).

Tab. 5: Histologische Einteilung der Polypentypen (n = 92)

Polypentyp	Patientenanzahl (in %)
Ödematöser Typ	54 (58,7 %)
Glandulär-zystischer Typ	38 (41,3 %)
Fibröser Typ	0 (0,0 %)

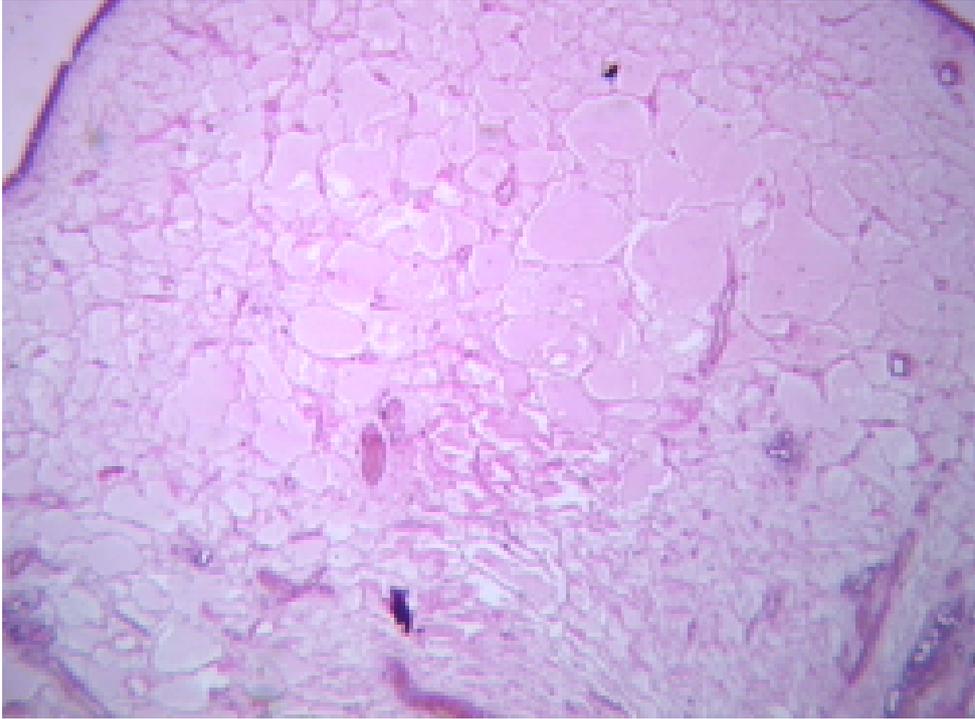


Abb. 1: Ödematöser Polyp (2,5x)

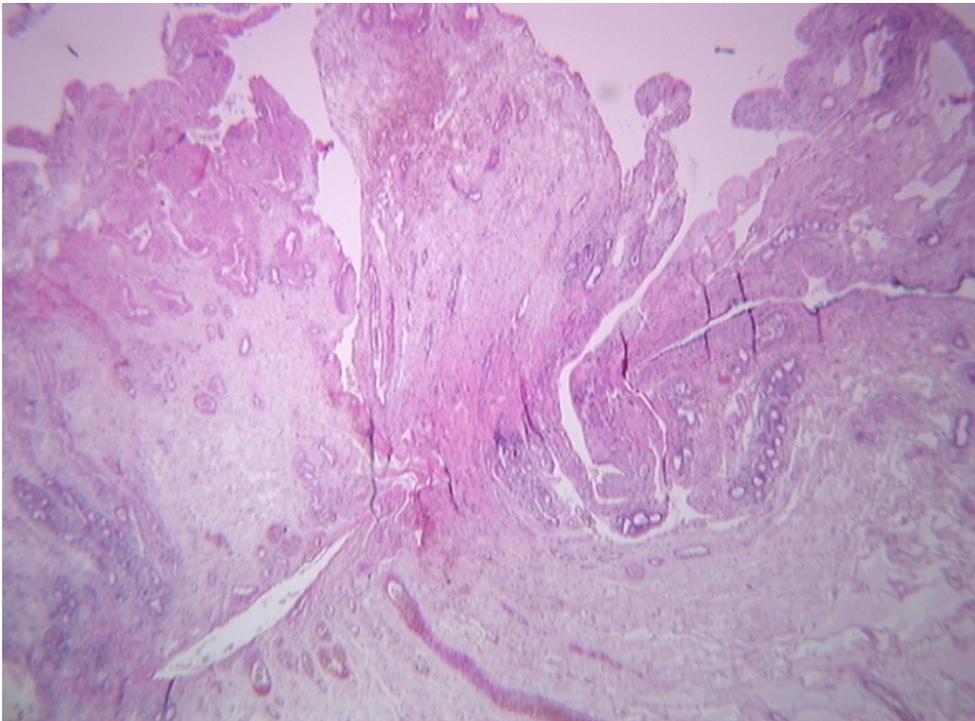


Abb. 2: Polypenstil eines ödematösen Polypen (2,5x)

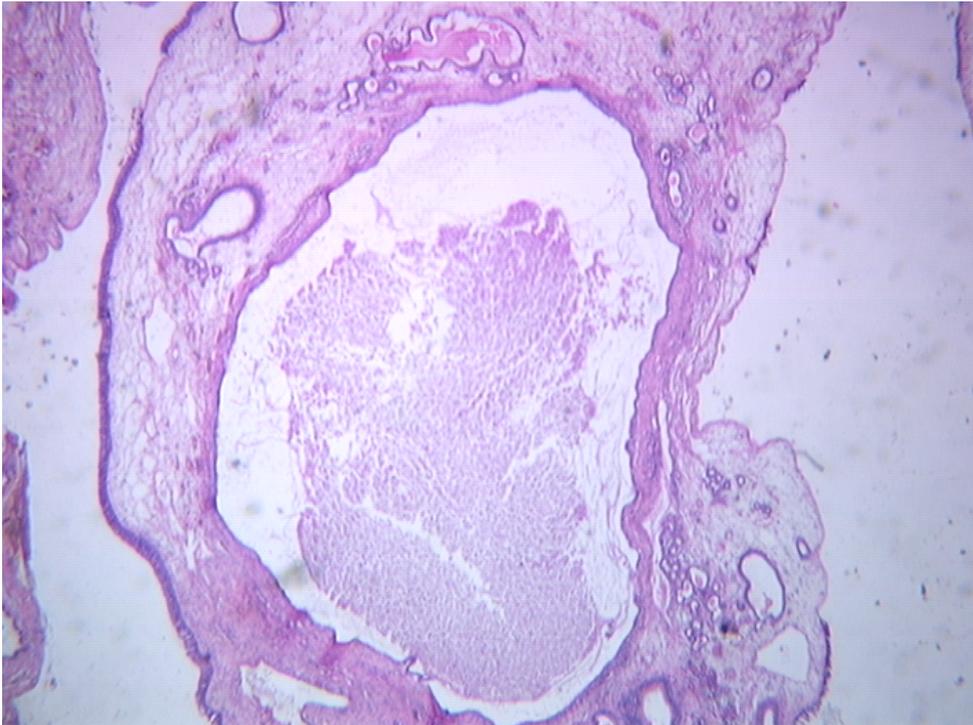


Abb. 3: Glandulär-zystischer Polyp (2,5x)

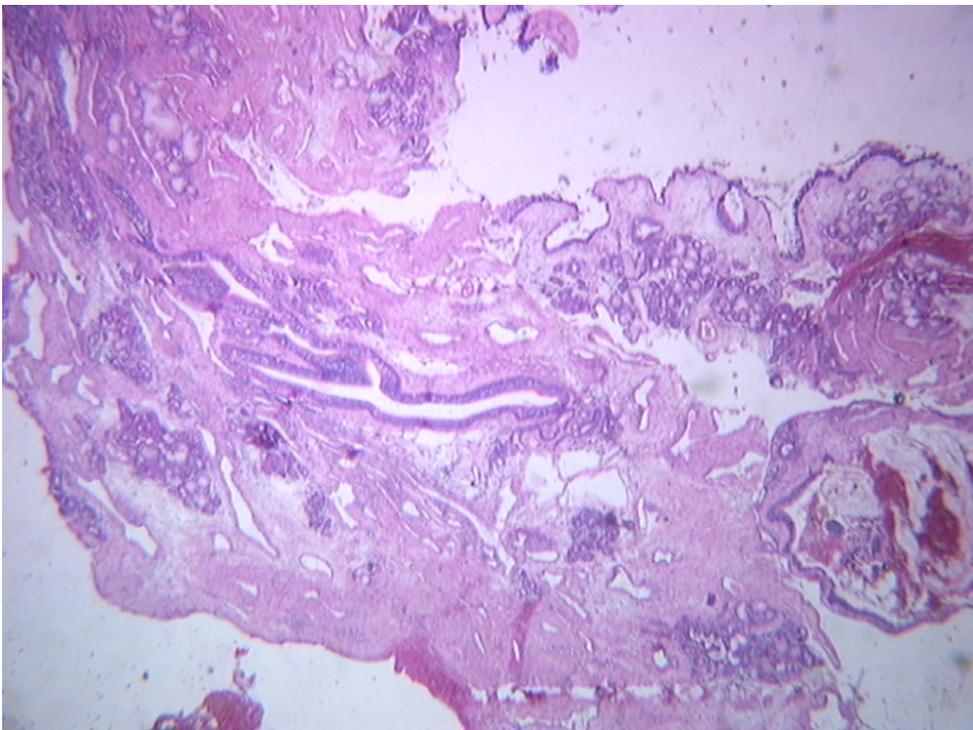


Abb. 4: Drüsen und zystisch-dilatierte Drüsenausführungsgänge (2,5x)

3.2.1.1 Epithel und Basalmembran

Die Betrachtung des Epithels zeigt ein mehrreihiges bis mehrschichtiges, respiratorisches Flimmerepithel. Bei genauerem Studium fällt bei allen Präparaten eine, wenn auch nur stellenweise Verbreiterung und entzündliche Infiltration des Epithels mit Lymphozyten auf (Abb. 5 und 6). Bei zwei Präparaten kann sicher eine Metaplasie in ein mehrschichtiges Plattenepithel gefunden werden. Die Basalmembran zeigt bei den beiden Polypentypen ein recht unterschiedliches Bild. Von den 54 ödematösen Polypentypen haben 15 (27,8%) eine schmale, 9 (16,7%) eine mittlere und 30 (55,6%) eine verbreiterte Basalmembran.

Bei den glandulär-zystischen Polypen haben 9 (23,7%) eine schmale, 20 (52,6%) eine starke verbreiterte und 9 (23,7%) eine mäßig verbreiterte Basalmembran.

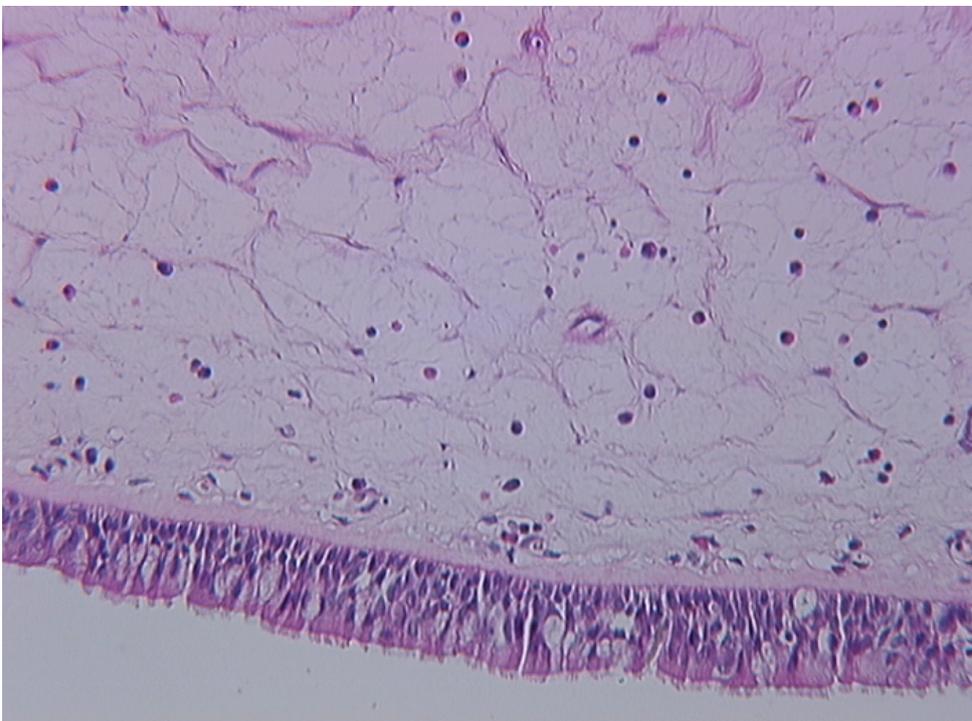


Abb. 5: Epithel mit mittelmäßig bis stark verbreiteter Basalmembran und Stroma bei einem ödematösen Polypen (25x)

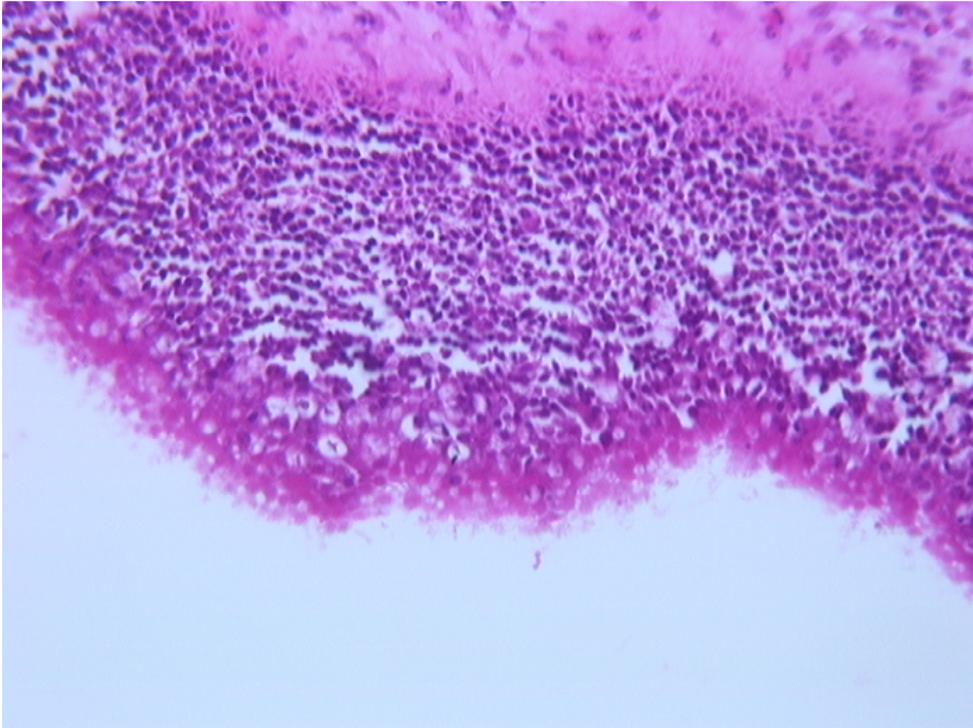


Abb. 6: Infiltration des Epithels mit Entzündungszellen (40x)

3.2.1.2 Eosinophilie

Eosinophile Granulozyten sind sowohl direkt subepithelial als auch im Stroma beim ödematösen und glandulär-zystischen Polypentypen zu finden.

27 (50,0%) ödematöse Polypen haben viele eosinophile Granulozyten (Abb.7) und 27 (50,0%) eine mäßige Anzahl an Eosinophilen.

Bei den glandulär-zystischen Polypentypen haben 15 (39,5%) viele Eosinophile, 22 (57,9%) mittelmäßig viele und nur einer kaum Eosinophile. Dies liegt aber an der ungünstigen Färbung in diesem Präparat, was eine genaue Beurteilung erschwert.

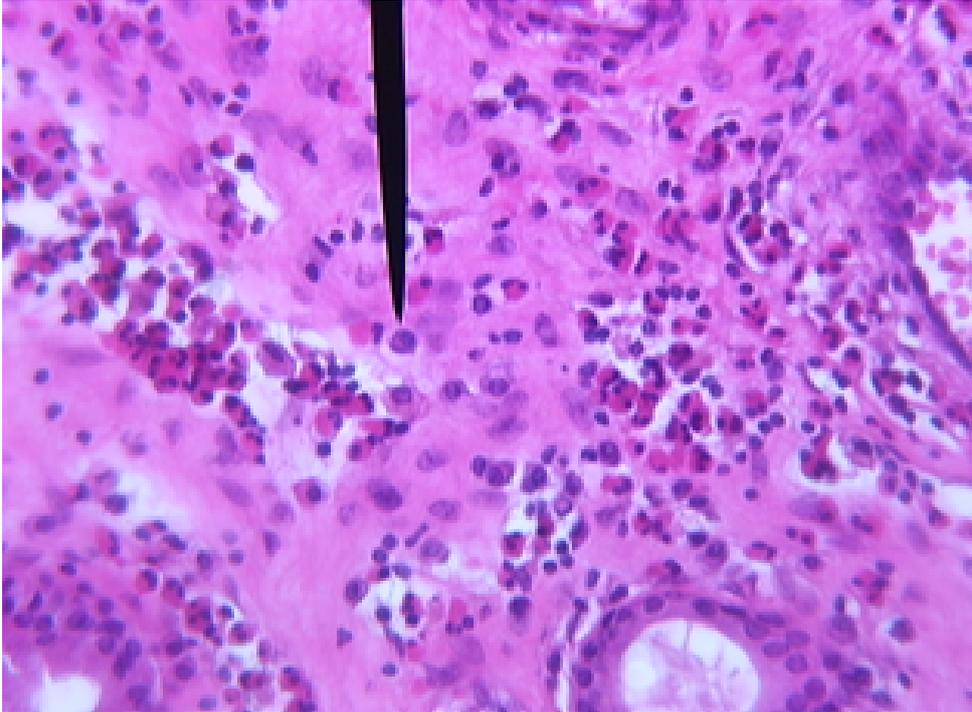


Abb. 7: Stroma mit vielen Eosinophilen und einer markierten Plasmazelle (40x)

3.2.1.3 Drüsen

Entsprechend der histologischen Typisierung der Polypen ergibt sich für das Auftreten von Drüsen folgende Verteilung: bei den ödematösen Polypen 9 (16,7%) mit wenig Drüsen, 42 (77,8%) mit mäßig viel Drüsen und dreimal (5,6%) mit stellenweise vielen Drüsen. Hierbei überwiegt das ödematöse Stroma, sodass man diese Polypen den ödematösen Polypen zuordnen kann.

Wie nach der Klassifikation von Kakoi und Hiraide [37] zu erwarten ist, haben 28 (73,7%) von 38 glandulär-zystischen Polypen viele Drüsen (Abb.8) und zehn (26,3%) mäßig viele Drüsen.

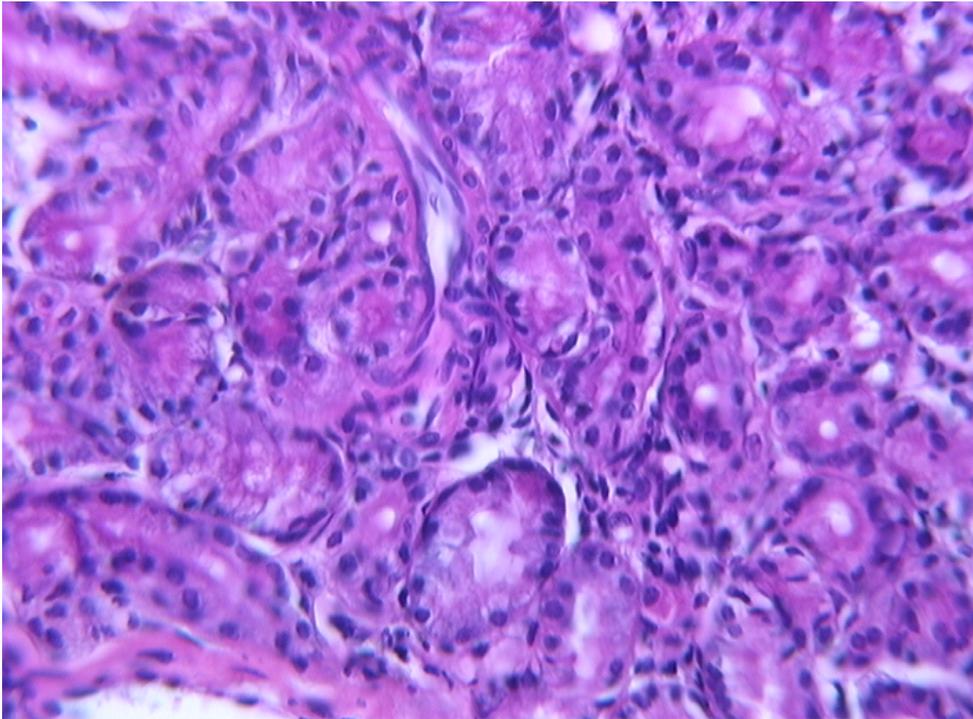


Abb. 8: Ansicht vieler Drüsen in einem glandulär-zystischen Nasenpolypen (40x)

3.2.1.4 Zysten

Von den ödematösen Polypen haben 25 (46,3%) keine Zysten, 23 (42,6%) kaum Zysten und 5 (9,3%) mäßig viele Zysten. Ein ödematöser Polyp hat stellenweise viele Zysten in seinem Stroma (1,9%). Durch das Überwiegen des ödematösen Anteils wird er allerdings trotzdem den ödematösen Polypen zugeteilt.

16 (42,1%) von 38 glandulär-zystischen Polypen haben viele, 11 (31,6%) mittelmäßig viele und vier kaum Zysten (10,5%). Bei sieben Patienten (18,4%) lassen sich keine Zysten feststellen. Hier überwiegen die Drüsen, sodass sie trotzdem dem glandulären bzw. glandulär-zystischen Drüsentypen zugeteilt werden.

3.2.1.5 Kollagenfasern/Fibroblasten

Bei allen Patienten lassen sich geringe Anteile von Kollagenfasern und Fibroblasten finden und zwar sehr häufig im Polypenstil. Hier ist die semiquantitative Unterscheidung besonders schwierig, da der Unterschied zwischen den Präparaten oft zu gering ist. Dies liegt besonders am Fehlen eines rein fibrösen Polypentypen (Abb. 9: Sicht auf einen fibrösen Polypenanschnitt).

Bei keinem der mikroskopierten Präparate reicht der Bindegewebsanteil aus, um eindeutig von einem fibrösen Polypentypen sprechen zu können.

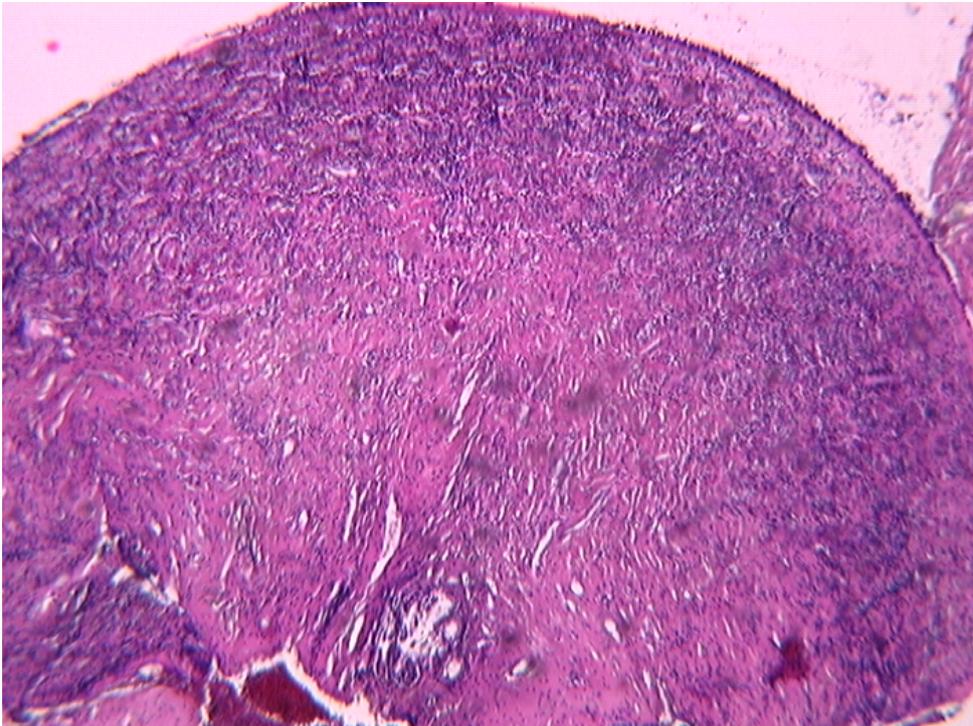


Abb. 9: Fibröser Polyp (6,3x)

3.2.1.6 Ödemgehalt, Plasmazellen, Lymphozyten

Beim ödematösen Polypentypen überwiegt im Vergleich zum glandulär-zystischen Polypentypen (hier stehen Drüsen und Zysten im Vordergrund) per definitionem das Ödem. Bezüglich der Plasmazellen und Lymphozyten ergeben sich zwischen dem ödematösen und glandulär-zystischen Polypentypen kaum Unterschiede. Plasmazellen und Lymphozyten können lichtmikroskopisch überall in zumeist hoher Anzahl festgestellt werden, sodass hier keine besondere Unterscheidung vorgenommen wird.

3.3 Statistische Ergebnisse auf Grundlage eines Fragebogens

Bei der statistischen Auswertung werden Daten von 47 Patienten (Durchschnittsalter 46,6 Jahre) aus dem gleichen Patientenkollektiv von 92 Patienten im Rahmen einer anderen klinischen Dissertation verwendet.

Hierin werden Patienten unter anderem zu Erkrankungen, Rauchen und Alkoholkonsum befragt. Eine Übersicht über die Ergebnisse soll Tab. 6 geben.

Anhand der erhobenen histologischen Daten zeigt sich, dass von den 47 Patienten 29 (61,7%) einen ödematösen Polypentypen und 18 (38,3%) einen glandulär-zystischen Polypentypen entwickelten.

Tab. 6: Patientenkollektiv mit dem vorhandenen Fragebogen (n = 47)

	Ödematöser Typ (n = 29)	Glandulär-zystischer Typ (n = 18)	Gesamt (n = 47)
Raucher	6 (20,7%)	1 (5,6%)	7 (14,9%)
Familiäre Polyposis	7 (24,1%)	4 (22,2%)	11 (23,4%)
Alkoholkonsum	14 (48,3%)	7 (38,9%)	21 (44,7%)
NSAR-Intoleranz	4 (13,8%)	3 (16,7%)	7 (14,9%)
Dyspnoe	5 (17,2%)	9 (50,0%)	14 (29,8%)
Asthma bronchiale	6 (20,7%)	2 (11,1%)	8 (17,0%)
Allergien	14 (48,3%)	8 (44,4%)	22 (46,8%)
Männer	21 (72,4%)	15 (83,3%)	36 (76,6%)
Frauen	8 (27,6%)	3 (16,7%)	11 (23,4%)
> 50 Jahre	13 (44,8%)	9 (50,0%)	22 (46,8%)
< 50 Jahre	16 (55,2%)	9 (50,0%)	25 (53,2%)

3.4 Zusammenhang zwischen den einzelnen Polypentypen und ausgewählten Kriterien

Im nächsten Arbeitsschritt soll überprüft werden, ob es zwischen dem Polypentypen, in der vorliegenden Arbeit, also ödematösem oder glandulär-zystischem Polypen und den ausgewählten Kriterien Asthma, Allergien, ASS-Intoleranz, Rauchen, familiäre

Polyposis oder Alkohol einen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Dazu wird der exakte Test von Fisher herangezogen. Als Erläuterung des exakten Tests von Fisher [57] soll das Beispiel Asthma und Polypentyp dienen.

Im ersten Arbeitsschritt werden die Werte in eine Kontingenztafel (Tab. 7) eingetragen und mit den Variablen A, B, C und D belegt, bei einer Gesamtzahl von $N=47$.

Tab. 7: Kontingenztafel für Patienten mit Asthma bzw. kein Asthma

	Ödematöser Polyp	Glandulär-zystischer Polyp	Gesamt
Asthma	A=6	B=2	A+B=8
Kein Asthma	C=23	D=16	C+D=39
Gesamt	A+C=29	B+D=18	N=47

Mit Hilfe der Variablen lassen sich dann die Werte in die oben erwähnte Formel einsetzen. Die p-Werte werden sowohl einseitig als auch zweiseitig bestimmt.

Die Ergebnisse werden zur Übersicht ebenfalls in einer Tabelle festgehalten (Tab.: 8)

Tab. 8: P-Werte nach dem exakten Test von Fisher

	Exakte Signifikanz (zweiseitig) p-Wert	Exakte Signifikanz (einseitig) p-Wert
NSAR-Intoleranz	1,000	0,758
Rauchen	0,225	0,161
Asthma	0,692	0,334
	Exakte Signifikanz (zweiseitig) p-Wert	Exakte Signifikanz (einseitig) p-Wert
Allergien	1,000	0,520
Familiäre Polyposis	1,000	0,586
Alkohol	0,562	0,373

Da die p-Werte in allen sechs Fällen über 0,05 lagen, konnte kein signifikanter statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden. Folglich kann also nicht geschlossen werden, dass z.B. Allergien eher zur Ausbildung eines ödematösen oder glandulär-zystischen Polypentypen führen.

4 Diskussion

Die Nasenpolypen wurden schon früh in der Geschichte der Medizin beschrieben. Schon 1854 bezeichnete Billroth sie als ödematöse Gewächse. Virchow (1863) glaubte, dass es sich um myxomatöse Gebilde handelt, und erst Edward Woaks in London vertrat den Standpunkt, dass es sich um aufgequollene Schleimhaut, vorwiegend aus dem Siebbein, handelt [1]. Zuckerkandl beobachtete 1882 schon unterschiedliche Wuchsformen der Polyposis nasi. Er vermutete hinter den unterschiedlichen „Wuchsformen Entitäten mit differenter Genese“ [5]. 1925 sind Nasenpolypen von A. Denker und W. Albrecht als ödematöse Fibrome, die unter den gutartigen Geschwülsten der Nase in Bezug auf die Häufigkeit die erste Stelle einnehmen, beschrieben worden.

Die Ätiologie und Pathogenese der Polyposis nasi wird trotz der großen Fortschritte in den histologischen Untersuchungsmethoden in den letzten Jahren nach wie vor kontrovers diskutiert. Dies liegt besonders an der Vielfalt der infiltrierenden Zellen, insbesondere der Entzündungszellen, die nach heutigem Stand der Forschung untereinander in Wechselwirkung zu treten scheinen, aber auch an den unterschiedlichen histologischen Erscheinungsformen von Polyposis nasi, was im Folgenden diskutiert werden soll.

Pathogenetisch werden sie als Produkt chronisch-entzündlicher Reizzustände gesehen. Es existiert die Vorstellung, dass sich im Anschluss an eine Rhinitis chronica hypertrophica eine Hyperplasie der Schleimhaut entwickelt, die in polypoide Schwellungen unter Mitwirkung mechanischer Einflüsse und schließlich in der Bildung von Nasenpolypen mündet. Weiterhin heißt es, dass zwar nicht immer, aber doch sehr häufig Nasenpolypen durch chronische Eiterbildung aus den Nasennebenhöhlen induziert sein können [51]. Diese Theorie wurde einige Jahre vorher aufgrund der klinischen Beobachtung, dass Nasenpolypen oft ohne Eiter und Eiter oft ohne Polypen gefunden wurden, abgelehnt [52].

Histologisch wurden Nasenpolypen als Bindegewebsgeschwülste bezeichnet, die aus einer weitmaschigen, feinfaserigen Bindegewebsmasse, in der sich zahlreiche Rund- und Spindelzellen sowie mit seröser Flüssigkeit gefüllte Hohlräume befinden, aus denen sich durch Vereinigung Zysten entwickeln. Drüsen wurden dabei in unterschiedlicher Anzahl gefunden. Auf der Oberfläche trägt die Mukosa der Polypen ein zilientragendes Zylinderepithel und teils geschichtetes Plattenepithel [51].

Im Gegensatz dazu stellt E.A. Wessely den ödematösen Charakter der Polypen in den Vordergrund. Er beschrieb sie als chronisch-ödematöse Veränderungen umschriebener Schleimhautbezirke, die aus einem weitmaschigen feinfaserigen Bindegewebe bestehen, das mit seröser Flüssigkeit durchtränkt erscheint. Die Schleimhaut ist ebenfalls entweder von einem Flimmerepithel oder Plattenepithel bedeckt und besteht aus zahlreichen Rund- und Spindelzellen und zystischen Bildungen durch Vereinigung von Hohlräumen, die mit seröser Flüssigkeit erfüllt sind [53]. Aufgrund seröser Entzündungen sollen nach Uffenorde Polypenbildungen in der Nase möglich werden. Histogenetisch bildet die undifferenzierte Nasenschleimhaut, die sich auch in den Nasengängen und an der seitlichen Fläche der mittleren Muschel findet, infolge ihrer Aufquellungsfähigkeit die Voraussetzung für solche Veränderungen, indem die in die Schleimhaut eingestreuten spärlichen Gefäße und Drüsen eine umschriebene relative Fixation der Oberfläche an die Basalschichten bedingen und nur an den dazwischen liegenden Teilen polypenartige, d.h. gestielte Aufquellungen zulassen [54].

In der vorliegenden Arbeit bestehen Polypen hauptsächlich aus ödematösem Stroma, in dem je nach Polypentyp eine größere oder niedrigere Anzahl an Drüsen und Zysten vorkommen. Umgeben wird der Polyp von mehrreihigem oder mehrschichtigem respiratorischem Flimmerepithel. Es wird allerdings beobachtet, dass das Epithel an manchen Stellen eines jeden Präparates mit Lymphozyten durchsetzt ist und dadurch eine Verbreiterung und Aufhebung der Struktur des Epithels erkennbar ist. In zwei Präparaten ist sicher von einer Metaplasie in Form eines mehrschichtigen Plattenepithels auszugehen. In der Literatur wird häufiger von epithelialen Defekten oder Veränderungen gesprochen. So beschreibt Hosemann 2004, dass es zur Bildung eines Polypen erst nach Einriß der Epithelschicht, sei es durch ein mechanisches Trauma oder durch Einwirkung von Mediatoren, kommt [5, 55].

Kollagenfasern und Fibroblasten können zwar in allen hier genauer betrachteten Präparaten gefunden werden, kommen dann aber nur in geringem Maße und zwar vor allem im Polypenstil vor. Auf die Rolle der Fibroblasten, Kollagenfasern und anderen Zellen im Polypen soll später noch eingegangen werden. Es kann kein fibröser Polypentyp unter den 92 untersuchten Polypen gefunden werden, der die in der Geschichte der Nasenpolypen beschriebenen Bindegewebsmassen [51] widerspiegeln kann.

Schon 1977 wurde im Rahmen einer Studie, in der 15 nasale Polypen von Kindern mit cystischer Fibrose (CF) und 15 nasale Polypen einer erwachsenen Kontrollgruppe ohne CF histologisch verglichen wurden, festgestellt, dass die Gewebseosinophilie das sicherste Kriterium ist, um zwischen den beiden Gruppen differenzieren zu können. Denn bei CF-Polypen ließen sich damals wie in heutigen lichtmikroskopischen Studien nur ganz wenige Eosinophile nachweisen. Auch die Drüsen sind nur in geringerer Zahl vorhanden und pathologisch verändert [56].

In der vorliegenden Arbeit kann aufgrund fehlender Patienten mit Mukoviszidose keine Aussage zur veränderten Histologie gemacht werden. Es lässt sich in den untersuchten Präparaten eine zumeist deutlich ausgeprägte Eosinophilie finden.

Auch wenn die lichtmikroskopische Untersuchung nasaler Polypen zur Klassifizierung von Patienten, also CF oder Nicht-CF Patient, beiträgt, kann die Diagnose allein aufgrund des mikroskopischen Befundes nicht gemacht werden [56]. Bei CF-Nasenpolypen treten typischerweise neutrophile Granulozyteninfiltrationen auf. Eine Steroidtherapie ist deshalb nicht erfolgversprechend [6].

Eine genetische Ursache für die Entstehung von Polyposis nasi wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Moloney und Oliver meinten bereits 1980 einen Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale, Aspirinintoleranz, die überdurchschnittlich häufig mit Polyposis nasi assoziiert sind, und dem HLA-Haplotypen AI/B8 gefunden zu haben [57]. Diese Assoziation kann von Luxenberger 20 Jahre später nicht mehr bestätigt werden, stattdessen fand er eine Verbindung zu HLA A74 und nasalen Polypen heraus [58]. In der Arbeit wird aber betont, dass der genaue Pathomechanismus bisher nicht bekannt ist. In einer anderen Studie mit 50 Patienten von Molnar-Gabor Etelka et al. wurde im Jahr 2000 der Zusammenhang zwischen den HLA-DRB1,-DQA1,-DQB1-Allelen und der Entstehung von Nasenpolypen untersucht. Dabei fiel das signifikant häufigere Vorhandensein von HLA-DR 7-DQA1*0201 bei gleichzeitig vorhandener ASA-Trias auf. Unter ASA-Trias versteht man dabei das gleichzeitige Vorkommen von Asthma, Aspirinintoleranz und Polyposis nasi [59]. Dieses Ergebnis soll nach Meinung der Autoren unterstreichen, dass eine Allergie keine Bedingung für die Bildung von Nasenpolypen ist, wie es früher postuliert wurde. Auf einen genetischen Zusammenhang wird nicht zuletzt auch wegen des häufigen Auftretens bei Mukoviszidose Patienten verwiesen.

Nach Sorensen et al. können bei 15-25 % der Kinder mit zystischer Fibrose Nasenpolypen gefunden werden [56]. Nach Entdeckung des CFTR-Gens 1989, hat man 1991 eine signifikante Erhöhung der G551D-Mutation bei Patienten mit Nasenpolypen festgestellt, wobei allerdings die meisten Polypenproben keine Mutation zeigten [60]. Nachdem der Defekt bei der zystischen Fibrose bekanntlich Auswirkungen auf den cAMP-abhängigen Cl-Ionen-Kanal des Epithels hat, konnte 1997 auch eine fehlende Cl-Ionen-Leitfähigkeit an Fibroblasten im Nasenpolypengewebe von Mukoviszidose-Patienten gezeigt werden. Da die cAMP-abhängigen Cl-Ionen-Kanäle der Fibroblasten nicht dieselbe Funktion wie im Epithel haben, sind sie wahrscheinlich an der Regulation der Zellproliferation beteiligt und könnten somit an der Genese von Polypengewebe beteiligt sein [61]. Außerdem wird auf eine veränderte Na⁺-Absorption nicht nur bei Nasenpolypen von CF-Patienten, sondern auch bei Polypen von Nicht-CF Patienten hingewiesen [62, 63]. Somit scheinen auch pathophysiologische Veränderungen an der Oberflächenmembran für die Polypenentwicklung eine Rolle zu spielen.

Inzwischen werden auch durch die Entschlüsselung des genetischen Codes Zusammenhänge zwischen genetischen Polymorphismen und Enzymen wie der Glutation-S-transferase (GST) untersucht. Man verglich eine Population mit 102 gesunden Individuen und 98 Patienten mit Nasenpolypen, wobei 67 kein Asthma und 31 Asthma hatten. Mit Hilfe der PCR-Methode hat man dann den genetischen Polymorphismus in den Genen GSTM1 und GSTT1, der Glutation-S-transferase in den Populationen untersucht. Man konnte allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und Polyposis nasi feststellen. Auch hatten die Polymorphismen GSTM1 und GSTT1 keine Auswirkung auf Patienten mit Nasenpolypen und Asthma oder ohne Asthma [64]. Sicherlich wird in Zukunft die Entschlüsselung der Codierung für einzelne in Nasenpolypen speziell ausgeprägte Enzyme für die Ätiopathogenese von Polyposis nasi ein wichtiger Fortschritt sein. Weitere Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiet bleiben abzuwarten.

Spätestens seit Veröffentlichung einer Studie von Younge 1907, der die Ursache für Polypenwachstum in Allergien sah, sind diese Gegenstand kontroverser Diskussionen [65]. 1976 testeten Settigane und Chafee 55% von 211 Patienten mit allergischer Symptomatik und Nasenpolypen in einem Hauttest positiv auf Allergien. Allerdings wurden diese Patienten aus einer Population, von denen 77% einen positiven Hauttest

zeigten, gewählt, sodass die Ergebnisse eigentlich nicht auf eine Durchschnittspopulation bezogen werden konnten, obwohl die Autoren dadurch eine Koinzidenz zwischen Nasenpolypen und positivem Hauttest vermuteten [66]. Wong und Dolovich haben 1992 von 249 Patienten, die sich einer Polypektomie unterzogen, 66% im Prick-Test positiv auf Allergien getestet [67]. Allerdings hatten in der Kontrollgruppe 74%, die an der Nase operiert wurden ohne an Polyposis nasi erkrankt zu sein, einen positiven Prick-Test. Jamal und Marant hatten 1987 bei 16,6% der Patienten mit Nasenpolypen einen positiven RAST-Test für inhalative Allergene, im Gegensatz zu 12,5% in einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe, gefunden [68]. Drake-Lee resümierte, dass positive Hauttests bei Patienten mit Nasenpolypen nicht gehäuft auftreten als allgemein bei Patienten (25%) erwartet wird, sodass eine Assoziation zwischen Allergien und Polyposis nasi nur vorgetäuscht wird [69]. Gegen die fördernde Rolle einer Allergie gegen inhalative Allergene bei der Entstehung der Polyposis nasi spricht das seltene Auftreten von Nasenpolypen bei Allergikern. Im Allgemeinen wird die Prävalenz von Nasenpolypen bei Allergikern unter 5% angegeben, während die Prävalenz der Allergie in der allgemeinen Bevölkerung bei 15% liegt. Bei einer Untersuchung von 3000 atopischen Patienten ergab sich eine Prävalenz von 0,5 % für das Auftreten von Nasenpolypen, während die Untersuchung von 300 Nicht-Allergikern eine Prävalenz von 4,5% zeigte [27, 39]. Diese Studien lassen vermuten, dass eine Allergie nicht die Ursache für das Polypenwachstum darstellt.

In den letzten Jahren wurden die Auswirkungen von Allergien auf das Polypengewebe untersucht. Keith et al. fanden 1994 heraus, dass die Eosinophilie in der Nasenschleimhaut während der Blütenpollenzeit nur bei Allergikern ohne Nasenpolypen zunimmt. Die Autoren stellten die These auf, dass die entzündlich veränderte Nasenschleimhaut der Polypen zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Allergenen führt [70]. Allerdings lässt sich ein für Allergien typischerweise erhöhter IgE- und Histaminspiegel aufgrund einer gesteigerten Mastzelldegranulation im Polypengewebe nachweisen [41, 42, 71]. Diese Ergebnisse stehen zusammen mit der häufig beobachteten Eosinophilie dem oben erwähnten gegenüber.

In der untersuchten Untergruppe von 47 Patienten, zu denen Daten über mögliche Allergien vorlagen, gaben insgesamt 22 Patienten an, unter einer Allergie zu leiden. Insgesamt hatten damit nur 46,8% der Untergruppe eine Allergie.

Histologisch unterschieden, hatten von den 22 Patienten 14 einen ödematösen Polypen und acht einen glandulär-zystischen Polypentypen entwickelt. Nach dem exakten Test von Fisher ergab sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Allergie und der Bildung eines der beiden Polypentypen.

Es gibt verschiedene Nasenerkrankungen, die Asthma begünstigen, darunter fallen auch Nasenpolypen. Hierbei ist auffälligerweise das intrinsische Asthma im Gegensatz zum allergischen Asthma von besonderer Bedeutung. Nach Bachert, Hörmann, Mösges et al. sind bis zu 40 %, nach Alford 13-17 % der Fälle von Polyposis nasi mit intrinsischem Asthma assoziiert [14]. Nach Patriarca et al. steigt der Prozentsatz der Patienten mit Nasenpolypen auf 55%, wenn man die Asthma Patienten, die gleichzeitig eine Aspirinintoleranz besitzen, betrachtet [72]. In einer anderen Studie wurde die Konzentration vom Leukotrien E4 (LTE4) im Urin gemessen, die die gesamte Produktion der Cysteinyl-Leukotriene im Körper widerspiegelt. Diese sind besonders bei Patienten mit aspirinintolerantem Asthma erhöht. Die LTE4 Exkretion sei dabei direkt proportional zum Ausmaß der nasalen Strukturveränderungen, die bei Aspirin-Asthma Syndromen auftreten. Die höchsten LTE4-Werte lagen bei Patienten mit zusätzlicher Polyposis nasi, dicht gefolgt von Werten bei hypertrophischer Rhinitis.

Die Leukotriene E4 stellen damit einen sensiblen Indikator für nasale Veränderungen bei aspirinintolerantem Asthma dar [73].

In einer weiteren Untersuchung wurde die Expression von Zyklooxygenase und Lipoxygenase in Nasenpolypen von aspirinempfindlichen und aspirintoleranten Patienten untersucht. Hierbei stellte man mit einer Ausnahme keinen signifikanten Unterschied zwischen Aspirinintoleranten und Aspirintoleranten sowie den Patienten mit und ohne Nasenpolypen fest [74].

In einer weiteren Studie wurde die Histaminkonzentration in Polypengewebe von Patienten mit und ohne Analgetikaintoleranz mit einer Kontrollgruppe ohne Nasenpolypen verglichen. Dabei fiel eine relativ höhere Histaminkonzentration im Polypengewebe der Patienten ohne Analgetikaintoleranz im Vergleich zu den anderen

beiden Gruppen auf. Die relative Histaminfreisetzung war bei beiden Patientengruppen mit Nasenpolypen vergleichbar [75].

In der Untergruppe der 47 befragten Patienten mit Polyposis nasi der vorliegenden Arbeit hatten nur acht ein Asthma bronchiale (17,0%). Allerdings gaben insgesamt 14 Patienten (29,8%) an, unter Atemnot zu leiden. Hierbei ließ sich aber leider nicht differenzieren, ob es sich um ein kardiales oder pulmonales Problem handelte. Aus dem kleinen Patientenkollektiv lässt sich somit aufgrund der Ergebnisse kein enger Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und Polyposis nasi feststellen.

Bezüglich der Aspirinintoleranz hatten nur sieben der 47 befragten Patienten (14,9%) eine Unverträglichkeit angegeben. Eine enge Korrelation ließ sich aufgrund des Ergebnisses in der Untergruppe nicht bestätigen.

Histologisch untersucht haben sechs der acht Patienten (20,7%) einen ödematösen Polypen bei bekanntem Asthma bronchiale gebildet und zwei (11,1%) einen glandulär-zystischen Polypen. Vier von 29 Patienten (dies ist die Gesamtzahl der Patienten mit ödematösen Polypen in der Untergruppe) haben bei bekannter Aspirinintoleranz (13,8%) einen ödematösen Polypentypen und drei von 18 Patienten (dies ist die Gesamtzahl der Patienten mit glandulär-zystischen Patienten in der Untergruppe) (16,7%) haben einen glandulär-zystischen Polypentypen entwickelt.

Es ergab sich weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Polypentypen und Asthma bronchiale (exakte Signifikanz zweiseitig: 0,692; einseitig: 0,334 → $p \gg 0,05$) noch zwischen Aspirinintoleranz und Nasenpolypen (exakte Signifikanz zweiseitig: 1,000; einseitig: 0,758 → $p \gg 0,05$).

Auffallend bei vielen Autoren ist der Zusammenhang, der zwischen Asthma, Aspirin-Intoleranz und Polyposis nasi hergestellt wird. Auch Analgetika-Asthma Syndrome in Kombination mit Nasenpolypen lassen sich in der Literatur, wie schon erwähnt wurde, finden. 1922 wird eine Anaphylaxie mit Idiosyncrasie von Widal, Abramson und Lermoyez bei klinischer Überempfindlichkeit auf Aspirin, Asthma und Polyposis nasi als „Widal-Lermoyez-Syndrom“ beschrieben [76]. Samter und Beers berichten 1968 über einen klinischen Fall von aspirinsensitivem Asthma assoziiert mit Nasenpolypen und formulierten ein Konzept der Aspirinüberempfindlichkeit als klinische Entität („Samter-Syndrom“). Als gesichert gilt auch der Zusammenhang zwischen der eosinophilen Polyposis nasi und dem Churg-Strauss Syndrom, einer eosinophilen

Immunvaskulitis [27]. Weiterhin ist eine Koinzidenz zwischen der eosinophilen Rhinopathie, die auch als NARES-Syndrom (= Nicht-allergische-Rhinopathie mit Eosinophilie) bezeichnet wird, der ASS-Intoleranz und der Polyposis nasi beschrieben [77]. Andere Koinzidenzen werden mit dem Young Syndrom, das aus einer chronischen Sinusitis, Nasenpolypen und einer Azoospermie besteht, der primären ziliären Dyskinesie und AFS (=allergic fungal sinusitis) beschrieben. Patienten mit AFS leiden zu 85% an Polyposis nasi [8].

Bei keinem der Patienten der vorliegenden Arbeit ist ein obig beschriebenes Syndrom bekannt. Die Patienten wurden dazu aber auch nicht speziell befragt, sodass hierüber keine Aussage gemacht werden kann. Lediglich vier der 47 Patienten aus der Untergruppe hatten sowohl ein Asthma bronchiale als auch eine Aspirinintoleranz. Diese machen damit aber nur 8,5% dieses kleinen Patientenkollektivs aus.

Auch eine infektiöse Genese wird bei Polyposis nasi diskutiert. Nasenpolypen werden häufig durch *Staphylokokkus aureus* kolonisiert, die durch die Freisetzung von Enterotoxinen die Entzündungsreaktion modifizieren und zu einer polyklonalen IgE-Produktion führen [78]. Calenoff zeigte, dass Patienten mit Nasenpolypen und/oder chronischer Sinusitis bakterienspezifische IgE's im Serum besitzen, die bei Patienten mit allergischer Rhinitis nicht vorhanden waren [79]. In einer weiteren Arbeit wurde an Hasen der Einfluß von *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* und *Staphylokokkus aureus* auf das nasale Polypenwachstum getestet. Dadurch wurde eine einseitige Sinusitis maxillaris induziert. Wie lichtmikroskopisch zu beobachten war, entwickelte sich eine tiefgehende Schleimhautentzündung, die zu einer Proliferation der Fibroblasten, Angiogenese und epithelialer Umstrukturierung führte. In Bereichen stärkerer epithelialer Abschilferung und Fibroblastenwachstums mündete die Proliferation und Differenzierung der Basalzellen in Wachstum ödematöser Polypen. Der Autor kam zu dem Schluß, dass eine permanente entzündliche Reaktion und nicht ein bestimmter Mikroorganismus für das Polypenwachstum verantwortlich ist [80]. Bactor konnte allerdings erhöhte spezifische IgE-Spiegel für die Staphylokokken Enterotoxine A und B zeigen. Dieses Ergebnis könnte auf eine besondere Rolle von *Staphylokokkus aureus* für das Polypenwachstum hindeuten [79]. Eine virale Ursache wurde 1991 von Kozak, der mit seiner Studie als einer der ersten gilt, erforscht. Er untersuchte Polypengewebe auf Adenoviren, Herpesviren und Epstein-Barr-Virus.

Kozak wie auch Becker scheiterten allerdings daran, ein bestimmtes Virus nachzuweisen [81, 82]. Erst 1996 konnte Tao Epstein-Barr-Virus erfolgreich isolieren. Er hat je nach verwendeter Methode von 13 Patienten, zwei mit Southern blots, neun mit PCR, 11 mit in-situ Hybridisierung und sieben mit Immunhistochemofärbung positiv auf EBV getestet. Der Autor schloss daraus aber auf keinen ätiopathogenetischen Zusammenhang, sondern wies lediglich das Vorhandensein des Virus nach, das auch für nasopharyngeale Tumoren verantwortlich gemacht wird [83]. Welche Bedeutung Viren für das Wachstum von Nasenpolypen haben, bleibt also bisher noch offen und wird sicher noch Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Intensiv hat man sich mit Mykosen und deren Auswirkung auf die Entstehung von Nasenpolypen beschäftigt. Firestein war 1976 der erste, der in Aspergillus Kulturen das Wachstum von Nasenpolypen nachwies [58]. Eine besondere Bedeutung scheint in der Literatur der allergie fungal sinusitis (AFS) zuzukommen. Diese Erkrankung wurde als erstes von Millar 1981 als Aspergillus Sinusitis beschrieben. Allerdings wurden hierbei nur fünf Patienten mit einem signifikanten Anstieg von IgE gegen Aspergillus fumigatus mit pathologischen Veränderungen der Nasennebenhöhlen betrachtet [84]. Katzenstein beobachtete bei neun von 119 Patienten, die sich einer Nasennebenhöhlenoperation unterzogen, eine allergische Aspergillus Sinusitis, die ähnliche Veränderungen zeigte, wie die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA). Hierunter versteht man eine Erkrankung, die sich aus Asthma, erhöhtem IgE-Serum Spiegel, pulmonaler Eosinophilie, spezifischer allergischer Immunantwort, einer verdickten und zähen Schleimproduktion mit bronchialer Obstruktion und Bronchiektasien zusammensetzt. Bent und Kuhn haben die genauen Kriterien für AFS anhand von 15 Patienten zusammengefasst. Unter den 11 definierten Kriterien sind fünf die häufigsten, darunter IgE vermittelte Hypersensitivitätsreaktion, Nasenpolypen, ein typischer CT-Befund, eosinophile Schleimhaut und positiver Pilznachweis. Besonders kann man den Verdacht auf AFS haben, wenn Nasenpolypen einseitig vorkommen, die Patienten jung sind, ein typischer CT-Befund, dicker klebriger Schleim und Nasenpolypen vorliegen, die mit keiner anderen Erkrankung assoziiert sind und einzig auf eine orale Kortikoidtherapie ansprechen [84]. Bis zu 85% der Patienten mit AFS sind es, die Nasenpolypen entwickeln [8]. Die Folge von Nasennebenhöhlenmykoseninfektionen ist eine allergische Reaktion, die zu einer IgE-

und IgA-Produktion führt und eine lokale eosinophile Inflammation in der Mukosa unterstützt [85-87]. Nach einer Studie der Mayo Klinik ist dies aber keine allergische Reaktion, sondern eine Reaktion des Immunsystems. Die Forscher untersuchten Schleimhäute von 210 Patienten, die an einer chronischen Sinusitis litten. Insgesamt 96% hatten nachweislich Sporen von Pilzen in der Schleimhaut. Es konnten 40 verschiedene Pilzarten festgestellt werden, wobei pro Patient durchschnittlich 2,7 Arten vorhanden waren [88].

In einer anderen Arbeit wurden 69 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit 22 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierbei waren die Kulturen in beiden Gruppen zu etwa 90% auf Pilze positiv getestet worden (Patienten: 90,9%, Kontrollgruppe: 90,1%). Hierbei konnten sogar 52 verschiedene Pilzarten, wobei pro Patient durchschnittlich 3,3 Pilzarten feststellbar waren, gefunden werden [89]. Bei einer Untergruppe von 101 Patienten wurden Nasenpolypen entfernt und eine deutliche Eosinophilie festgestellt, die durch eine Aktivierung des Immunsystems die Nasenschleimhaut infiltrieren. Von den Forschern der Mayo Klinik wurde daraus auf einen Krankheitsverlauf geschlossen, der, solange Pilzsporen in der Schleimhaut vorhanden sind, durch die Eosinophilie aufrechterhalten werde und die Sinusitis unterstützt. Rein hypothetisch wird aber auch angenommen, dass durch die nasale Mykose bei manchen Menschen eosinophile Granula angelockt werden, die wiederum das toxische Major Basic Protein (MBP) freisetzen. Dieses greift nicht nur die Pilze an, sondern beschädigt auch die Nasenschleimhaut [89]. Ponikau et al. konnten ihre eigene Hypothese bestätigen, dass die eosinophilen Granulozyten gegen die Pilze in der Nasenschleimhaut gerichtet sind und nicht in der Schleimhaut gesunder oder Patienten mit allergischer Rhinitis zu finden waren [88]. Welche Bedeutung dies für die Genese von Polyposis nasi hat, wurde hierbei aber nicht gesondert herausgestellt. Es wurde vielmehr vorgeschlagen für Patienten mit AFS (=allergic fungal sinusitis) den Begriff einer eosinophilen Pilzrhinosinusitis zu verwenden [88].

In der vorliegenden Arbeit lässt sich aufgrund der lichtmikroskopischen Auswertung der Hämalaun-Eosin gefärbten Präparate eine infektiöse Ursache von Polyposis nasi weder ausschließen noch bestätigen.

Auch wenn die Untersuchung verschiedener Enzyme im Polypengewebe erst noch am Anfang steht, sollen hier, um einen Ausblick für die Zukunft zu geben, die Ergebnisse

weniger Studien als Beispiel dienen. So haben Hansen et al. 2002 veröffentlicht, dass die häufig zu beobachtende Knochenerosion in der Nase nicht durch Druckatrophie, sondern durch proteolytische Enzyme in Nasenpolypen zustande kommt. Hierbei wurde eine erhöhte Expression der lysosomalen Zysteinproteinasen Kathepsin B und K im Polypengewebe im Vergleich zu Nicht-Polyposis-Patienten beobachtet. Gerade im Bereich der Knochenerosion sind die Zysteinproteasen in erhöhter Menge nachgewiesen worden [90].

Die Expression des endothelialen NO/Guanylatzyklase Systems im Nasenpolypen wurde 2005 von Escobar P. et al. untersucht. Sie stellten fest, dass dieses Enzymsystem in Nasenpolypen überexprimiert ist [91]. Eine genaue Bedeutung für die Entstehung von Nasenpolypen soll aber erst noch untersucht werden.

Auch die Bedeutung von Thioredoxin und der Thioredoxinreduktase, die an der Bekämpfung verschiedener externer Noxen beteiligt sein sollen, wurde für die Genese von Polyposis nasi untersucht. Allerdings konnte zwischen der Schleimhaut des unteren Nasenganges und dem Polypengewebe kein unterschiedlicher Grad in der Expression gemessen werden [92]. Hier könnte man vermuten, dass die Belastung mit externen Noxen für beide Schleimhäute gleich ist und daher keine Unterschiede bestehen.

Für die antioxidativ wirksame Superoxiddismutase wurde für beide Isoenzyme SOD1 und SOD3 in Nasenpolypen eine höhere Expression festgestellt als in der gesunden Nasenschleimhaut. Vom Autor wird davon ausgegangen, dass im Polypengewebe ein erhöhter oxidativer Stress vorliegt, was durch Erhebung früherer Daten bereits vermutet wurde [93]. Über die genaue Bedeutung für die Ätiopathogenese lässt sich bisher aber auch nur mutmaßen und es bedarf sicherlich noch genauerer Studien.

Ein wichtiges Forschungsgebiet sind die inflammatorischen Veränderungen im Polypengewebe und die immunologischen Reaktionen, die dadurch ausgelöst werden. Eine zentrale Rolle, die durch vielfache Studien unterschiedlicher Untersucher belegt werden konnte, spielen dabei die eosinophilen Granulozyten. Die Eosinophilen sind nachweislich in höherer Anzahl im Nasenpolypen vorhanden als im übrigen Nasenschleimhautgewebe [7, 94-97]. Aktiviert und angelockt werden die Eosinophilen von Chemokinen. Hierbei spielen RANTES, Eotaxin, Eotaxin-2 und Eotaxin-3 eine wichtige Rolle [39, 98]. Nach Schaefer D. et al. 2006 wird Eotaxin-2 sowohl vom Gefäßendothel als auch vom Oberflächenepithel gebildet und soll für die Migration der

Eosinophilen von der Blutbahn in das Polypenstroma verantwortlich sein. An der Migration von Entzündungszellen sind aber auch ICAM-1, E-Selektin, P-Selektin, VCAM-1 und VLA-4 beteiligt [7, 33, 99-102]. Die große Menge an eosinophilen Granulozyten ist an sich nicht schädlich, aber sie befinden sich im Nasenpolypen im aktivierten Zustand. Dabei werden regulatorische und inflammatorische Zytokine unter anderem IL-5, IL-3, GM-CSF und TGF abgegeben. Durch GM-CSF kommt es zur Autostimulation der Eosinophilen und durch ihre produzierten zytotoxischen Proteine (MBP, ECP, EDN) zur Schädigung des Epithels [5, 7]. Das Epithel selber wiederum kann durch Ausschüttung eigener Zytokine (u.a. GM-CSF und G-CSF) auf die Differenzierung leukomonozytärer Zellen im Nasenpolypenstroma einwirken.

Von den 92 in dieser retrospektiven Studie untersuchten Patienten haben 42 viele eosinophile Granulozyten und 49 mäßig viele Eosinophile im Polypenstroma. Lediglich bei einem Patienten sind kaum eosinophile Granulozyten zu finden. Dies liegt aber an der schwer zu beurteilenden Färbung des Präparates. In allen Präparaten lässt sich, bis auf eins, die deutliche Dominanz der Eosinophilen bestätigen.

Eine Vernetzung zwischen Eosinophilen und Fibroblasten scheint es u.a. über TGF zu geben. Die Eosinophilen im Nasenpolypen schütten dabei mehr TGF-p aus als eosinophile Granulozyten im Blut und führen damit zur Proliferation der Fibroblasten. Über TGF-n wird das Epithel angeregt und auch eine Angiogenese angeregt. Auch der Arachidonsäurestoffwechsel wird durch die Lipoxigenase der Eosinophilen gesteigert [5]. Die Fibroblasten selber geben im Polypenstroma auch vermehrt Zytokine ab (u.a. GM-CSF, M-CSF, G-CSF) [5] und unterstützen damit ebenfalls den Entzündungsvorgang im Nasenpolypen. Nach einer Studie von Nonaka et al. sollen Fibroblasten durch Lipopolysaccharide (z.B. durch Infektion mit Mikroorganismen) zur Synthese von RANTES stimuliert werden. Zusammen mit IL-4 haben LPS einen synergistischen Effekt auf die Produktion von RANTES aber auch nur in nasalen Fibroblasten [103]. Auch erhöhte Wachstumsfaktoren (aFGF, bFGF) für Fibroblasten konnten in einer aktuellen Studie nachgewiesen werden [104]. Besondere Bedeutung für ein prolongiertes Überleben von Eosinophilen im Polypenstroma haben IL-3, IL-5 und GM-CSF durch ihren synergistischen Effekt bei In-vitro-Studien gezeigt [5, 105].

In den vorliegenden Präparaten sind zwar immer Kollagenfasern und Fibroblasten vorhanden zumeist im Bereich des Polypenstils, sie liegen dabei aber nur in geringerer

Anzahl vor. Entweder haben die intraoperativ gewonnenen Polypenproben zum damaligen Zeitpunkt noch nicht das fibröse Stadium erreicht oder es handelt sich bei den einzelnen Polypen um eigene Subtypen.

Die Messung von Zytokinen im Nasenpolypengewebe diente im Rahmen von Studien auch der Untersuchung der Unterschiede zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern mit Nasenpolypen. Die Konzentration am gesamten IgE im Blut und ECP, IL-4, IL-8, Eosinophilen im Polypengewebe ist signifikant höher gegenüber gesunden Probanden. Atopiker wiederum hatten typischerweise ein erhöhtes IgE im Blut und erhöhtes IL-8 im Nasenpolypen gegenüber Nicht-Atopikern [106]. Im Vergleich dazu heißt es bei Hirschberg et al., dass IL-5 bei Atopikern und Nicht-Atopikern gleichermaßen eine besondere Rolle bei der Rekrutierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten zukommt. Weiterhin heißt es, dass eine lokale IgE-Produktion in Nasenpolypen bei Nicht-Atopikern nicht ausgeschlossen werden kann. Die Hauptproduktionsorte für IL-5 und TGF-beta 1, letzteres sei für die Inhibition von Polypengewebe verantwortlich, seien die Eosinophilen und Makrophagen [107]. TGF-beta, das IgE-abhängig von im Polypenstroma befindlichen Mastzellen ausgeschüttet wird, hat aber auch wiederum proliferierende Wirkung auf Fibroblasten [108].

Anhand der obigen Ausführungen erkennt man wie eng die einzelnen Entzündungszellen interagieren und wie sich der Entzündungskreislauf immer weiter verselbständigt. Einen wichtigen Beitrag dazu leisten auch die Lymphozyten. Eine im Vergleich zur gesunden Nasenschleimhaut erhöhte Anzahl an Lymphozyten stellten bereits [109, 110] Bernstein et al. 2004 und Stoop et al. 1991 fest. Die Verteilung CD8⁺- zu CD4⁺-T-Zellen im Stroma von Nasenpolypen fällt laut Hao J. et al. [111] und Stoop et al. [110] zugunsten der CD8⁺-T-Zellen aus.

Eine rein histologische Betrachtung der Nasenpolypen könnte ebenso ein wichtiger Ansatzpunkt sein, die Ursache für die Entstehung von Polyposis nasi zu erklären. Bereits 1987 haben Kakoi und Hiraide Nasenpolypen histologisch in drei Typen klassifiziert [37]: in den ödematösen, den glandulär-zystischen und fibrösen Polypentypen. Ihrer Meinung nach stellen der ödematöse und glandulär-zystische Polypentyp die aktive Form einer Zellreaktion und der fibröse Typ das Heilungsstadium dar. Im aktiven Stadium steht die Permeabilität der Gefäße im Polypenstroma und eine Zellinfiltration im Vordergrund. Hingegen ist das Wachstum von Fibroblasten und

Kollagenfasern für den fibrösen Polypen im Heilungsstadium kennzeichnend. Auch Hellquist HB nahm 1996 [112] eine histologische Einteilung der Polypen vor. Er unterschied allerdings in vier Typen: einen eosinophilen ödematösen Polypen (ödematöses Stroma mit einer großen Anzahl von Eosinophilen), einen chronisch entzündlichen oder fibrotischen Typen (große Anzahl an inflammatorischen Zellen, hauptsächlich Lymphozyten und Neutrophile mit weniger Eosinophilen), einen seromukösen Drüsentypen (ödematöses Stroma mit einer großen Anzahl von Eosinophilen und eine Hyperplasie von seromukösen Drüsen) und einen Polypentypen mit atypischem Stroma. Eine grundsätzliche Einteilung in einen eosinophil-dominierten und neutrophil-dominierten Polypentypen, die auch heute noch geläufig ist, lässt sich nach Mygind N. [113] entnehmen. Durch diese grobe Einteilung lassen sich unter Umständen Patienten mit Mukoviszidose und Polyposis nasi, die einen neutrophilen-dominierenden Polypentypen ausbilden, differenzieren.

Aufgrund klinischer und endoskopischer Kriterien hat Stammberger H. et al. [114] Nasenpolypen in fünf Gruppen eingeteilt: einen antrochoanal Typen, große isolierte Polypen, Polypen, die mit einer chronischen Rhinosinusitis assoziiert sind, nicht-eosinophil dominierte Nasenpolypen, die nicht mit einem Hyperreaktivitätssyndrom der Luftwege verbunden sind, Polypen mit einer chronischen Rhinosinusitis, die eosinophilen-dominiert sind und schließlich Polypen, die mit spezifischen Erkrankungen verbunden sind (zystische Fibrose, nicht invasive/nicht allergische Pilzsinusitis und Malignome).

An den beschriebenen Einteilungsversuchen erkennt man das Bestreben Polyposis nasi in unterschiedliche Subtypen mit klinischer Relevanz einzuteilen.

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der Ergebnisse 58,7% ödematöse Nasenpolypen und 41,3% glandulär-zystische Nasenpolypen noch einmal deutlich, dass es sich hierbei wahrscheinlich nicht um eine einheitliche Krankheitsentität, sondern um unterschiedliche Subtypen einer Erkrankung handelt. Diese Subtypen müssen sich dabei aber scheinbar nicht völlig voneinander unterscheiden, wie man an der Beschaffenheit der Basalmembran, der Verteilung der inflammatorischen Zellen, Kollagenfasern/Fibroblasten und Epithel der untersuchten ödematösen und glandulär-zystischen Polypen erkennen kann. Man erkennt aber auch in der lichtmikroskopischen

Betrachtung deutliche Unterschiede in der Verteilung der Drüsen und Zysten, die hier das ausschlaggebende Kriterium zur Einteilung zu sein scheinen.

Wie allerdings schon bei Kakoi und Hiraide [37] angedeutet, die mit ihrer Klassifikation auch Grundlage dieser Arbeit waren, könnte man aber überlegen, ob es sich hierbei nur um einzelne Stadien der Polyposis nasi handelt. Auffällig bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist aber das Fehlen eines fibrösen Nasenpolypen, der bei Kakoi und Hiraide [37] als abheilendes Stadium beschrieben wird. Bei allen untersuchten Präparaten handelt es sich dabei um eine Erstmanifestation einer Polyposis nasi und nicht um eine Rezidivpolyposis. Aufgrund der doch deutlichen Verteilung auf ödematöse und glandulär-zystische Polypen bei fehlendem fibrösen Polypentypen unter 92 Patienten könnte man postulieren, dass es sich um unterschiedliche Subtypen handelt. In der Annahme einzelner Stadien, müsste man eine größere Anzahl an fibrösen Nasenpolypen erwarten. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass alle Nasenpolypen von 1991 bis 1993 im Anfangsstadium biopsiert worden sind, zumal vor einer Operation eine länger anhaltende Symptomatik bestanden hat, die auf eine medikamentöse Therapie nicht angesprochen hat.

Ein Nachteil der in der Betrachtung der lichtmikroskopischen Präparate bei der vorliegenden retrospektiven Studie Erwähnung finden sollte, ist die nicht ganz objektivierbare Methode, die zu den Ergebnissen führt. Durch die in den Serienschnitten zusätzlich vorhandene entzündlich veränderte oder gesunde Nasenschleimhaut war unter Umständen eine Differenzierung zum nicht immer sauber biopsierten Polypengewebe erschwert. Auch lassen sich die infiltrierenden inflammatorischen Zellen aufgrund der großen Streubreite der Verteilung im Nasenpolypenstroma in den unterschiedlichen Gesichtsfeldern nicht genau auszählen, sondern müssen auf alle Polypenanschnitte pro Serienschnitt semiquantitativ abgeschätzt werden. Deshalb sollte zur noch genaueren Differenzierung eine prospektive Studie mit reinem Nasenpolypengewebe pro Präparat angeschlossen werden.

Die Ergebnisse zeigen aber eine eindeutige Tendenz: 3/5 ödematöse und 2/5 glandulär-zystische Polypen. Nicht zuletzt in Anlehnung an die Dissertation über die Antigenexpression entzündlicher Zellen in Polyposis nasi von Schmidt A. [4], in der bereits bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv eine Aufteilung in unterschiedliche

Subtypen angedacht wurde, sondern auch aufgrund der Überschaubarkeit wurde die Einteilung von Kakoi und Hiraide gewählt.

Welche Bedeutung eine Klassifikation der Nasenpolypen für die klinische Praxis bzw. Therapie hat, muss noch überprüft werden. Vielleicht benötigen die einzelnen Subtypen auch einen spezifischen Therapieansatz und haben eine unterschiedliche Prognose bezüglich des Rezidivverhaltens. Die Einteilung nach Kakoi und Hiraide [37] stellt von den oben dargestellten zwar die Überschaubarste dar, wird aber unter Umständen der Komplexität der Komorbiditäten (z.B. chronische Rhinosinusitis), die mit Polyposis nasi einhergehen, nicht gerecht, wenn man dies mit der Einteilung von Stammberger H [114] vergleicht. Letztere scheint eine größere Praxisrelevanz zu haben. Der große Nachteil einer solchen Einteilung ist allerdings die Überschaubarkeit und die Konsequenzen für die Behandlung im klinischen Alltag.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist eine qualitative und semiquantitative lichtmikroskopische Auswertung Hämalaun-Eosin gefärbter histologischer Serienschnitte von 1991 bis 1993 operierter Patienten mit Erstauftreten von Polyposis nasi. Hierzu wurde die Einteilung nach Kakoi und Hiraide herangezogen, wodurch sich Nasenpolypen in einen ödematösen, glandulär-zystischen und fibrösen Polypentypen unterteilen lassen.

Von insgesamt 92 Patienten hatten 58,7% einen ödematösen und 41,3% einen glandulär-zystischen Polypentypen entwickelt. Kein Patient konnte eindeutig einem fibrösen Nasenpolypentypen zugeordnet werden.

Aufgrund der doch eindeutigen Aufteilungsmöglichkeit wird entgegen der Vorstellung von Kakoi und Hiraide, dass es sich hierbei nur um Stadien einer Krankheitsentität handelt, eine Subtypisierung von Polyposis nasi postuliert. Zahlreiche Einteilungskonzepte existieren bereits in der gegenwärtigen Literatur, die allerdings unterschiedliche Ansatzpunkte zum Gegenstand ihrer Einteilung machen. Die Ätiopathogenese von Polyposis nasi ist allerdings immer noch nicht genau geklärt. Erfolgsversprechende Ansätze könnten die Erforschung der Interaktion der inflammatorischen Zellen über Zytokine und die Bedeutung verschiedener Enzymsysteme sein. Aber auch schon häufiger diskutierte Ansatzpunkte wie die Bedeutung bakterieller, mykotischer Infektionen und Analgetikaintoleranz werden sicher noch Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Eine Einteilung in unterschiedliche Subtypen ist sicherlich eine neue Möglichkeit zur differenzierteren Untersuchung der Ursache von Polyposis nasi. Hierbei kann die ursprüngliche Einteilung nach Kakoi und Hiraide auch weiterhin als Grundlage dienen.

Welche klinische Bedeutung die Subtypisierung hat, sollte allerdings in einer prospektiven Studie weiter geprüft werden.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ödematöser Polyp (2,5x).....	21
Abb. 2: Polypenstil eines ödematösen Polypen (2,5x).....	21
Abb. 3: Glandulär-zystischer Polyp (2,5x).....	22
Abb. 4: Drüsen und zystisch-dilatierte Drüsenausführungsgänge (2,5x).....	22
Abb. 5: Epithel mit mittelmäßig bis stark verbreiteter Basalmembran und Stroma bei einem ödematösen Polypen (25x)	23
Abb. 6: Infiltration des Epithels mit Entzündungszellen (40x).....	24
Abb. 7: Stroma mit vielen Eosinophilen und einer markierten Plasmazelle (40x)	25
Abb. 8: Ansicht vieler Drüsen in einem glandulär-zystischen Nasenpolypen (40x).....	26
Abb. 9: Fibröser Polyp (6,3x).....	27

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mit Polyposis nasi assoziierte Erkrankungen [8].....	4
Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien	15
Tab. 3: Kriterien der semiquantitativen Analyse.....	18
Tab. 4: Kriterien der semiquantitativen Analyse.....	18
Tab. 5: Histologische Einteilung der Polypentypen (n = 92)	20
Tab. 6: Patientenkollektiv mit dem vorhandenen Fragebogen (n = 47)	28
Tab. 7: Kontingenztafel für Patienten mit Asthma bzw. kein Asthma.....	29
Tab. 8: P-Werte nach dem exakten Test von Fisher.....	29

6.3 Tabelle der Abkürzungen

AFS:	allergic fungal sinusitis
CF:	Cystische Fibrose
CFTR-Gen:	Cystic fibrosis transmembrane Gen
CT:	Computertomographie
ECP:	Eosinophile Cationic Protein
EDN:	Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN)
FEELS:	funktionell-endonasale-endoskopische Laserchirurgie
FESS:	Functional Endoscopic Sinusal Surgery
FGF:	Fibroblast Growth-Factor
G-CSF:	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF:	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GST:	Glutathion-S-transferase
ICAM-1:	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
KTP-Laser:	Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser
LFA-1:	Lymphocyte function-associated antigen 1
LPS:	Lipopolysaccharide
MCSF:	Macrophage colony-stimulating factor
MBP:	Major Basic Protein
NARES:	Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome
NCF:	Neutrophil Chemotactic Factor (IL-8)
NSAR:	Nichtsteroidale-Antiphlogistika
PAF:	Platelet-Activating Factor
TGF:	Transforming-Growth Factor
VCAM:	Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (CD106)
VLA-4:	Very-Late Antigen-4
YAG-Laser:	Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

7 Literaturverzeichnis

1. Vosteen, K.-H., *Die Entwicklung der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im 19. Jahrhundert. Aus: Akademische Lehrstätten und Lehrer der Oto-Rhino-Laryngologie in Deutschland im 20. Jahrhundert.*, ed. K.-u.H. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 1966: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
2. Larsen, P.L., et al., *Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials.* Am J Rhinol, 1998. **12**(1): p. 45-51.
3. Stammberger, H. and W. Posawetz, *Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 1990. **247**(2): p. 63-76.
4. Schmidt, A., *Antigenexpression von Entzündungszellen bei Polyposis-nasi-Patienten.* 2003: Würzburg.
5. Hosemann, W., *Die Pathogenese der Polyposis nasi (Erläuterungen zum Referat über die endonasale Chirurgie der Nasennebenhöhlen).* HNO-Informationen. Vol. 4. 1996. 24-27.
6. Glatz-Krieger, K. and D. Glatz, *Präparat 36 - Chronisch polypöse Rhinitis.*, I.f.P. Basel, Editor. 2004, Pathorama: Basel.
7. Grevers, G., C. Sturm, and A. Leunig, *[Polyposis nasi--effective treatment without operation? Broad etiological spectrum, individual therapy].* MMW Fortschr Med, 1999. **141**(35): p. 26-31.
8. McClay, J.E., *Nasal Polyps.* 2007, emedicine/medscape.
9. Rutishauser, M., *[Clinical features of primary ciliary dyskinesia].* Schweiz Med Wochenschr, 2000. **130**(19): p. 705-10.
10. Bachert, C. and P. Geveart, *Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators.* Allergy, 1999. **54 Suppl 57**: p. 116-23.
11. Filiaci, F., et al., *A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis.* Rhinology, 2000. **38**(4): p. 185-90.
12. Hartwig, S., et al., *Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial).* J Laryngol Otol, 1988. **102**(2): p. 148-51.
13. Karlsson, G. and H. Rundcrantz, *A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy.* Rhinology, 1982. **20**(3): p. 144-8.
14. Bachert, C., et al., *An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis.* Allergy, 2003. **58**(3): p. 176-91.
15. Hosemann, W., *[Postoperative measures to prevent recurrence of chronic pansinusitis and polyposis nasi].* Hno, 2003. **51**(4): p. 279-83.
16. Bonfils, P., *[Medical treatment of paranasal sinus polyposis: a prospective study in 181 patients].* Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1998. **115**(4): p. 202-14.
17. Cassano, P., et al., *[Corticosteroid therapy in the prevention of recurrent post-surgical nasal polyposis].* Acta Otorhinolaryngol Ital, 1996. **16**(4): p. 334-8.
18. Rasp, G., P.A. Thomas, and J. Bujia, *Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum.* Clin Exp Allergy, 1994. **24**(12): p. 1151-6.

19. van Camp, C. and P.A. Clement, *Results of oral steroid treatment in nasal polyposis*. *Rhinology*, 1994. **32**(1): p. 5-9.
20. Bachert, C., et al., *Pharmacological management of nasal polyposis*. *Drugs*, 2005. **65**(11): p. 1537-52.
21. Kirchner, *Joseph Haydn 1773-1809*, Kirchner: Biberach.
22. Sournia, J.-C., J. Poulet, and M. Martiny, *Illustrierte Geschichte der Medizin. Geschichte der Medizin, der Pharmazie, der Zahnheilkunde und der Tierheilkunde*. 1980, Salzburg: Andreas und Andreas Vlg. 3592.
23. DESO, *Johann Andreas Eisenbarth*, DESO.
24. Schick, B., P.K. Plinkert, and H.P. Zenner, *Minimalinvasive endonasale Chirurgie: Vielzahl von Therapiemöglichkeiten*. *Dtsch Arztebl*, 2004. **101**(8): p. 496-505.
25. Macbeth, R., *Caldwell, Luc, and their operation*. *Laryngoscope*, 1971. **81**(10): p. 1652-7.
26. Davidsson, A. and H.B. Hellquist, *The so-called 'allergic' nasal polyp*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1993. **55**(1): p. 30-5.
27. Settipane, G.A., *Epidemiology of nasal polyps*. *Allergy Asthma Proc*, 1996. **17**(5): p. 231-6.
28. Spector, S.L., *Overview of comorbid associations of allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1997. **99**(2): p. S773-80.
29. Settipane, G.A., *Nasal polyps and immunoglobulin E (IgE)*. *Allergy Asthma Proc*, 1996. **17**(5): p. 269-73.
30. Krajina, Z., D. Markov, and S. Manojlovic, *Histology of nasal polyps in various conditions*. *Acta Med Croatica*, 1996. **50**(2): p. 103-6.
31. Hopf, J., M. Hopf, and H. Scherer, *Funktionell-endoskopische endonasale Laserchirurgie/FEELS. Ärzte-Anleitung/Fachgebiet HNO*. 2001: Endo-Press. 138.
32. Larsen, P.L. and M. Tos, *Nasal polyps: epithelium and goblet cell density*. *Laryngoscope*, 1989. **99**(12): p. 1274-80.
33. Mygind, N., R. Dahl, and C. Bachert, *Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy*. *Thorax*, 2000. **55 Suppl 2**: p. S79-83.
34. Ardehali, M.M., et al., *The comparison of histopathological characteristics of polyps in asthmatic and nonasthmatic patients*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009. **140**(5): p. 748-51.
35. Kim, J.W., et al., *Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. **137**(6): p. 925-30.
36. Shahana, S., et al., *Ultrastructural investigation of epithelial damage in asthmatic and non-asthmatic nasal polyps*. *Respir Med*, 2006. **100**(11): p. 2018-28.
37. Kakoi, H. and F. Hiraide, *A histological study of formation and growth of nasal polyps*. *Acta Otolaryngol*, 1987. **103**(1-2): p. 137-44.
38. Caplin, I., J.T. Haynes, and J. Spahn, *Are nasal polyps an allergic phenomenon?* *Ann Allergy*, 1971. **29**(12): p. 631-4.
39. Olze, H., et al., *Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3*. *Rhinology*, 2006. **44**(2): p. 145-50.
40. Silbernagl, S. and F. Lang, *Tschenatlas der Pathophysiologie*. 2 ed. 1998, Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag. 42-51.

41. Drake-Lee, A.B. and P. McLaughlan, *Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyposis*. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1982. **69**(3): p. 268-71.
42. Drake-Lee, A., et al., *Levels of substance P and IgE decapeptide in nasal polyp fluid and matching sera: a preliminary study*. J Laryngol Otol, 1996. **110**(3): p. 225-7.
43. Benninghoff, A., *Benninghoff, Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. Vol. 1. 1994, München - Wien - Baltimore: Urban&Schwarzenberg. 127-128.
44. Jastrow, H., *Elektronenmikroskopischer Atlas von Zellen, Geweben und Organen im Internet.*, in *Workshop Anatomie for the Internet*: Mainz.
45. Benninghoff, A., *Benninghoff, Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. Vol. 1. 1994, München - Wien - Baltimore: Urban&Schwarzenberg. 736-738.
46. Martinez, O., et al., *DC-SIGN, but not sDC-SIGN, can modulate IL-2 production from PMA- and anti-CD3-stimulated primary human CD4 T cells*. Int Immunol, 2005. **17**(6): p. 769-78.
47. Yfantis, H.G., et al., *Angiectatic nasal polyps that clinically simulate a malignant process: report of 2 cases and review of the literature*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(3): p. 406-10.
48. Harms, V., *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. 7 ed. 1998, Kiel: Harms Verlag. 213.
49. Preacher, K.J. and N.E. Briggs, *Calculation for Fisher's Exact Test: An interactive calculation tool for Fisher's exact probability test for 2 x 2 tables [Computer software]*. T.J.S.J.C. Pezzullo., Editor. 2001.
50. Marohn, F., *Fishers exakter Test*, I.f.S.u.M.U. Würzburg, Editor: Würzburg.
51. Denker, A. and W. Albrecht, *Lehrbuch der Krankheiten des Ohres und der Luftwege*. 1952, Jena: G. Fischer. 486.
52. Runge, H.G., *Über die Entstehung der Nasenpolypen*. European archives of Oto-Rhino-Laryngology, 1927. **117**(1): p. 46-54.
53. Wessely, E.A., *Klinik der Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen.*, 2./3. ed. 1942, Berlin u. Wien: Urban&Schwarzenberg. 578.
54. Uffenorde, W., *Anzeige und Ausführung der Eingriffe an Ohr, Nase und Hals*. 2 ed. 1952, Stuttgart: Thieme. 408.
55. Wladislavosky-Waserman, P., et al., *Epithelial damage in nasal polyps*. Clin Allergy, 1984. **14**(3): p. 241-7.
56. Sorensen, H., et al., *Histology of nasal polyps of different etiology*. Rhinology, 1977. **15**(3): p. 121-8.
57. Moloney, J.R. and R.T. Oliver, *HLA antigens, nasal polyps and asthma*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1980. **5**(3): p. 183-9.
58. Calzada, G., *Nasal Polyps*, B.R. Alford, Editor. 2003, Baylor College of Medicine.
59. Molnar-Gabor, E., E. Endreffy, and A. Rozsasi, *HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis*. Laryngoscope, 2000. **110**(3 Pt 1): p. 422-5.
60. Burger, J., et al., *Genetic influences in the formation of nasal polyps*. Lancet, 1991. **337**(8747): p. 974.

61. Weber, A., et al., [*Chloride conduction of nasal fibroblasts in polyposis patients with cystic fibrosis and in patients without cystic fibrosis. Relevance for the ENT physician*]. Hno, 1997. **45**(9): p. 695-701.
62. Bernstein, J.M., et al., *Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps)*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(2): p. 165-75.
63. Bernstein, J.M. and J.R. Yankaskas, *Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **120**(9): p. 993-6.
64. Arbag, H., et al., *Lack of association between the glutathione-s-transferase genes (GSTT1 and GSTM1) and nasal polyposis*. Rhinology, 2006. **44**(1): p. 14-8.
65. Yonge, E.S., *The determining causes of nasal polyps*. British Medical Journal, 1907. **2**: p. 964-969.
66. Settipane, G.A. and F.H. Chafee, *Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients*. J Allergy Clin Immunol, 1977. **59**(1): p. 17-21.
67. Wong, D., et al., *Blood Eosinophilia and Nasal Polyps*. American Journal of Rhinology, 1992. **6**(6): p. 195-198.
68. Jamal, A. and A.G.D. Maran, *Atopy and nasal polyposis*. The Journal of Laryngology & Otology, 1987. **101**: p. 355-358.
69. Drake-Lee, A., *Nasal polyps. Rhinitis: mechanisms and management.*, ed. I. Mackay. 1989, London: Royal Society of Medicine. 141–152.
70. Keith, P.K., et al., *Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **93**(3): p. 567-74.
71. Ruhno, J., et al., *The increased number of epithelial mast cells in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent*. Allergy, 1990. **45**(5): p. 370-4.
72. Stevenson, D.D., G. Patriarca, and M. Schmitz, *Pathophysiologie und Verfahren der adaptiven Desaktivierung (Desensibilisierung, desensitization therapy) bei Analgetika-Intoleranz vom Asthma- und Rhinitis-Typ*. AIANE Newsletter, 1999. **July**.
73. Micheletto, C., et al., *Aspirin induced asthma (AIA) with nasal polyps has the highest basal LTE4 excretion: a study vs AIA without polyps, mild topic asthma, and normal controls*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2006. **38**(1): p. 20-3.
74. Owens, J.M., K.R. Shroyer, and T.T. Kingdom, *Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(6): p. 579-87.
75. Hosemann, W.G., H.W. Baenkler, and F. Gunther, *ASA-induced release of histamine from nasal mucous membranes in analgesic intolerance and polyposis nasi*. Rhinology, 1990. **28**(4): p. 231-8.
76. Widal, F., P. Abrami, and J. Lermoyez, *First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization)*. By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. J Asthma, 1987. **24**(5): p. 297-300.
77. Reinefeld, V., *Rhinoresistometrische und Akustisch-Rhinometrische Untersuchungen zur Effektivität der Nd:YAG-Lasermuschelkaustik*. 2003: Berlin.
78. Bachert, C., et al., *Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(4): p. 607-14.

79. Calenoff, E., et al., *Bacterial allergy in nasal polyposis. A new method for quantifying specific IgE*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. **119**(8): p. 830-6.
80. Norlander, T., et al., *Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. **109**(3 Pt 1): p. 522-9.
81. Kozak, F.K., et al., *Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization*. J Otolaryngol, 1991. **20**(6): p. 404-7.
82. Becker, M., et al., *Search for the human papillomavirus in nasal polyps, using a polymerase chain reaction-method*. J Otolaryngol, 1994. **23**(5): p. 344-6.
83. Tao, Q., et al., *Detection of Epstein-Barr virus-infected mucosal lymphocytes in nasal polyps*. Am J Pathol, 1996. **149**(4): p. 1111-8.
84. Kuhn, F.A. and A.R. Javer, *Allergic fungal rhinosinusitis: our experience*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(10): p. 1179-80.
85. Gourley, D.S., et al., *Allergic Bipolaris sinusitis: clinical and immunopathologic characteristics*. J Allergy Clin Immunol, 1990. **85**(3): p. 583-91.
86. Liu, C.M., C.T. Shun, and M.M. Hsu, *Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps*. Ann Allergy, 1994. **72**(1): p. 19-24.
87. Schwietz, L.A. and D.S. Gourley, *Allergic fungal sinusitis*. Allergy Proc, 1992. **13**(1): p. 3-6.
88. Ponikau, J.U., et al., *The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis*. Mayo Clin Proc, 1999. **74**(9): p. 877-84.
89. Zohmann, C., *Eine Studie zu Vorkommen und Relevanz von Pilzen in gesunden und erkrankten Nasennebenhöhlen*. 2000: Graz.
90. Hansen, I., et al., *Expression der Matrix-degenerierenden Zysteinproteasen Kathepsin B und K bei der Polyposis nasi*. Allergologie, 2002. **25**: p. 606-612.
91. Escobar, P., et al., *Endothelial nitric oxide synthase/soluble guanylate cyclase system in human nasal polyps*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2005. **262**(6): p. 512-6.
92. Lee, S.H., et al., *Expression and distribution of thioredoxin and thioredoxin reductase in human nasal mucosa and nasal polyp*. Acta Otolaryngol, 2005. **125**(8): p. 877-82.
93. Cheng, Y.K., et al., *Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients*. Laryngoscope, 2006. **116**(3): p. 417-22.
94. Bernstein, J.M., J. Gorfien, and B. Noble, *Role of allergy in nasal polyposis: a review*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **113**(6): p. 724-32.
95. Stoop, A.E., et al., *Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **91**(2): p. 616-22.
96. Stoop, A.E., et al., *Clinical aspects and distribution of immunologically active cells in the nasal mucosa of patients with nasal polyps after endoscopic sinus surgery and treatment with topical corticosteroids*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1992. **249**(6): p. 313-7.
97. Davidsson, A., T. Anderson, and H.B. Hellquist, *Apoptosis and phagocytosis of tissue-dwelling eosinophils in sinonasal polyps*. Laryngoscope, 2000. **110**(1): p. 111-6.
98. Schaefer, D., et al., *Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps*. Int Arch Allergy Immunol, 2006. **140**(3): p. 205-14.

99. Jahnsen, F.L., et al., *Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995. **12**(6): p. 624-32.
100. Jahnsen, F.L., et al., *Expression of functional VCAM-1 by cultured nasal polyp-derived microvascular endothelium*. Am J Pathol, 1997. **150**(6): p. 2113-23.
101. Beck, L.A., et al., *Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps*. J Allergy Clin Immunol, 1996. **98**(4): p. 766-80.
102. Tingsgaard, P.K., et al., *Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps*. Acta Otolaryngol, 1999. **119**(3): p. 362-8.
103. Nonaka, M., et al., *Distinct role for nasal fibroblasts in initiation of the eosinophilic inflammatory response*. Clinical&Experimental Allergy Reviews, 2005. **5**(2): p. 77-80.
104. Kim, H.J., H.H. Jung, and S.H. Lee, *Expression of acidic fibroblast growth factor and basic fibroblast growth factor in nasal polyps*. Acta Otolaryngol, 2006. **126**(6): p. 600-5.
105. Rudack, C., U. Hauser, and W. Stoll, *[Effect of cytokines and fibroblasts on eosinophilic granulocyte survival in polyposis nasi]*. Laryngorhinotologie, 1999. **78**(7): p. 378-81.
106. Scavuzzo, M.C., et al., *Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic patients with nasal polyposis*. Biomed Pharmacother, 2005. **59**(6): p. 323-9.
107. Hirschberg, A., et al., *The pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin E and interleukin-5 is completed by transforming growth factor-beta1*. Laryngoscope, 2003. **113**(1): p. 120-4.
108. Kendall, J.C., et al., *Promotion of mouse fibroblast proliferation by IgE-dependent activation of mouse mast cells: role for mast cell tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta 1*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(1 Pt 1): p. 113-23.
109. Bernstein, J.M., et al., *Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in the nasal polyp?* Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(5): p. 526-35.
110. Stoop, A.E., et al., *Lymphocytes and nonlymphoid cells in human nasal polyps*. J Allergy Clin Immunol, 1991. **87**(2): p. 470-5.
111. Hao, J., Y.T. Pang, and D.Y. Wang, *Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **134**(2): p. 267-75.
112. Hellquist, H.B., *Nasal polyps update. Histopathology*. Allergy Asthma Proc, 1996. **17**(5): p. 237-42.
113. Mygind, N., *Nasal allergy*. 1978: Blackwell Scientific Publication. 233-238.
114. Stammberger, H., *Examination and endoscopy of nose and paranasal sinuses. Nasal polyps. An inflammatory disease and its treatment.*, ed. N. Mygind, Lindholdt, T. 1997, Copenhagen: Munksgaard. 120-136.

Danksagung

Zunächst möchte ich dem Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg für das Bereitstellen der histologischen Mikroskopierpräparate danken, wodurch meine Arbeit ermöglicht wurde.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorantenbetreuer Herrn Dr. med. Schmidt, ehemaliger Funktionsoberarzt der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkranke der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität für seine fachliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Besonderen Dank gilt der leitenden MTA Frau Joa, Univ. HNO-Klinik Würzburg, die mir bei der Anfertigung der Digitalphotogramme und in technischen Fragen bei den Mikroskopierarbeiten zur Seite stand und Herrn Prof. Dr. Marohn, Lehrstuhlinhaber für mathematische Statistik der Universität Würzburg, für die Beratung bei der statistischen Ausarbeitung.

Ferner gebührt meiner Familie und Lebensgefährtin Dank für die Zeit und Motivation, die sie mir gegeben haben, besonders zum Abschluss meiner Arbeit.

Lebenslauf

Name: Thorsten Krolzig

Geburtsdatum: 21.08.1978

Geburtsort: Duisburg

Konfession: evangelisch

Familienstand: ledig

Schulausbildung:

09/1985-07/1989 Dr. Vits-Schule, Erlenbach am Main

09/1989-07/1998 Hermann-Staudinger Gymnasium Erlenbach am Main

Zivildienst:

08/1998-09/1999 Rettungsdiensthelfer beim Bayerischen Roten Kreuz

Studium der Medizin:

10/1999 Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilian Universität Würzburg

03/2002 Physikum

03/2003 1. Staatsexamen

04/2005 2. Staatsexamen

05/2006 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr:

04/2005-08/2005 Chirurgie; Chirurgische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg

08/2005-11/2005 Psychiatrie; Psychiatrische Dienste Graubünden, Klinik Waldhaus, Chur

11/2005-03/2006 Innere Medizin;
11/05-01/2006 Medizinische Universitätsklinik Würzburg
01/06-03/2006 Manly Hospital, Universität Sydney

Approbation als Arzt:

12/06/2006 Bezirksregierung Unterfranken

Berufliche Tätigkeit

09/2006-06/2007 Assistenzarzt in der Hämatologie/Onkologie der Kliniken Maria Hilf GmbH
in Mönchengladbach bei Priv.-Doz. Dr. med. Graeven
07/2007-09/2009 Assistenzarzt in der Inneren Medizin des St. Vincenz-Krankenhauses in
Paderborn bei Prof. Dr. med. Greeve
seit 10/2009 Assistenzarzt in der Gastroenterologie des Brüder-Krankenhauses in
Paderborn bei Dr. med. Ahrens

