

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
mit Poliklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. mult. H.-P. Zenner

Pathohistologische Untersuchungen der chronisch polypösen Sinusitis im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sebastian Philipp Schraven
aus
Aachen

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Frau Professor Dr. S. Preyer

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. H. Heumann

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung)	1
1.1.1 Pathoanatomie	1
1.1.2 Pathogenese	2
1.1.3 Chronisch polypöse Sinusitis	2
1.2 Sinusitis im Kindesalter	4
1.2.1 Entwicklung der Nasennebenhöhlen	4
1.2.2 Besonderheiten im Kindesalter	5
1.3 Cystische Fibrose (CF)	6
1.3.1 Genetik	6
1.3.2 Zellbiologie	6
1.3.3 Klinik	7
1.3.4 Rhinologische Beteiligung	7
1.3.5 Therapie	8
1.4 Histopathologie der chronisch polypösen Schleimhauthyperplasie	8
1.5 Ziel der Arbeit	9
2. Material und Methodik	10
2.1 Patientendaten	10
2.2 Epidemiologische Faktoren	11
2.2.1 Allgemeinzustand	11
2.2.2 Endoskopischer Befund	12
2.2.3 Histologischer Befund	12
2.2.3.1 Histologische Präparate	12
2.2.3.1.1 Histologische Standardpräparation	12
2.2.3.1.2 Schneiden	13
2.2.3.1.3 Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung	13
2.2.3.1.4 Immunhistochemie	14
2.2.3.1.4.1 Primäre Antikörper	14
2.2.3.1.4.2 Nachweissysteme	15
2.2.3.2 Histologische Auswertung	17

2.2.3.3	Histologische Parameter	18
2.2.3.3.1	Stroma	18
2.2.3.3.2	Drüsen	18
2.2.3.3.3	Epithel	19
2.2.3.3.4	Entzündung	19
2.2.3.3.5	Immunhistochemische Parameter	20
2.2.4	Allergien	21
2.2.5	Asthma bronchiale	21
2.2.6	Zusatzdiagnostik bei CF-Patienten	22
2.2.6.1	Keimbesiedelung	22
2.2.6.2	Gentypisierung	22
2.2.6.3	Leukozytenzahl	22
2.3	Statistische Methoden	23
3.	Ergebnisse	24
3.1	Gesamtheit aller Patienten	24
3.1.1	Patientendaten	24
3.1.2	Epidemiologische Faktoren	26
3.1.2.1	Allgemeinzustand	26
3.1.2.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	26
3.1.2.1.2	Body-Mass-Index (BMI)	27
3.1.2.2	Endoskopischer Befund	28
3.1.2.3	Histologischer Befund	30
3.1.2.3.1	Stroma	30
3.1.2.3.2	Drüsen	32
3.1.2.3.3	Epithel	35
3.1.2.3.4	Histologische Zeichen einer Entzündung	37
3.1.2.3.5	Immunhistochemische Parameter	38

3.2	Vergleich der Patienten mit und ohne zystische Fibrose (CF)	42
3.2.1	Patientendaten	42
3.2.2	Epidemiologische Faktoren	43
3.2.2.1	Allgemeinzustand	43
3.2.2.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	43
3.2.2.1.2	Body-Mass-Index (BMI)	44
3.2.2.2	Endoskopischer Befund	45
3.2.2.3	Histologischer Befund	47
3.2.2.3.1	Stroma	47
3.2.2.3.2	Drüsen	48
3.2.2.3.3	Epithel	49
3.2.2.3.4	Histologische Zeichen einer Entzündung	50
3.2.2.3.5	Immunhistochemische Parameter	52
3.3	Vergleich der Erst- und Rezidiveingriffe	53
3.3.1	Stroma	53
3.3.2	Drüsen	54
3.3.3	Epithel	55
3.3.4	Histologische Zeichen einer Entzündung	56
3.3.5	Immunhistochemische Parameter	57
3.4	Allergien	58
3.4.1	Allergische Diathese und Histologie	58
3.4.2	Allergische Diathese, CF-Erkrankung und Histologie	59
3.5	Asthma bronchiale	60
3.6	Zusatzdiagnostik	61
3.6.1	Keimnachweis	61
3.6.2	Gentypisierung	62
3.6.3	Leukozytenzahl	62
4.	Diskussion	63
5.	Zusammenfassung	78

6. Literaturverzeichnis	80
7. Abbildungsverzeichnis	99
8. Abkürzungsverzeichnis	100
9. Danksagung	101
10. Lebenslauf	102

1. EINLEITUNG

1.1 Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung)

Bei der Sinusitis handelt es sich um akute oder chronische entzündliche Veränderungen der Nasennebenhöhlenschleimhaut unterschiedlicher Genese. Diese wird am häufigsten als Folge einer viralen oder bakteriellen Infektion der Schleimhaut der Nasenhaupthöhle (=Rhinitis) beobachtet. In seltenen Fällen kann die Ursache der Sinusitis eine Zahnbehandlung, ein Trauma oder ein Tumor sein. Bei der chronischen Sinusitis spielt die allergische Diathese eine wesentliche Rolle.

1.1.1 Pathoanatomie

Die laterale Wand des mittleren Nasenganges öffnet sich über den Hiatus semilunaris in eine schmalen Rinne, dem Infundibulum ethmoidale. Das Infundibulum stellt als Mündungsstelle der Ostien der Stirn- und Kieferhöhle sowie der vorderen Siebbeinzellen einen zentralen Engpass dar. Dadurch nimmt die osteomeatale Einheit, die in Abb. 1.1 rot dargestellt ist, eine Schlüsselstellung für die Entwicklung und Unterhaltung akuter und chronischer Entzündungen der Nasennebenhöhlen ein.

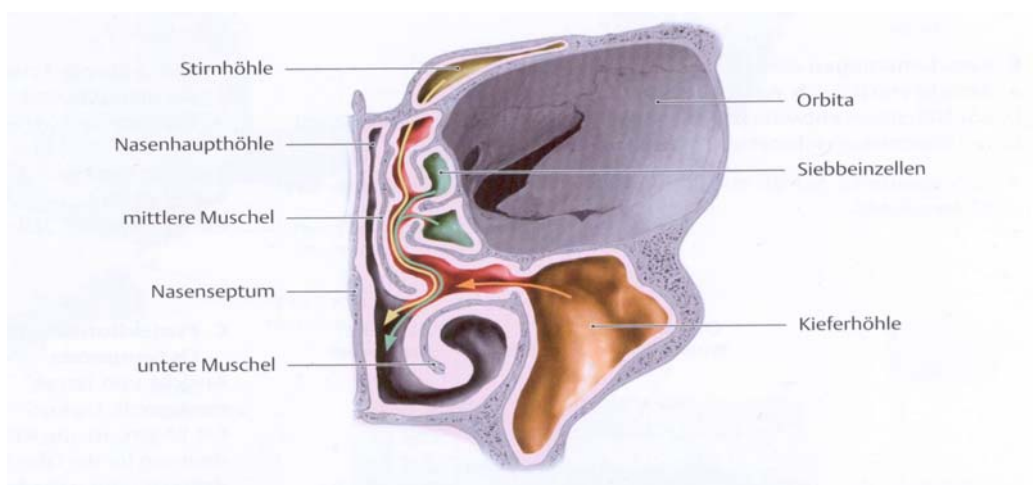


Abb. 1.1 Osteomeatale Einheit. Frontalschnitt der linken Nase; aus Schünke et al.: Prometheus, S. 21

1.1.2 Pathogenese

Durch Flimmerschlag des zilientragenden respiratorischen Epithels und Sogwirkung der Nasenatmung wird der größte Teil des Sekrets aus den Nasennebenhöhlen über das Infundibulum in die Nasenhaupthöhle transportiert. Bei Ödemen oder Entzündungen kann eine Blockade des Infundibulums und hierdurch eine Verlegung der osteomeatalen Einheit entstehen. Es resultiert daraus ein Circulus vitiosus: Die Aufhebung von Ventilation und Drainage der Nasennebenhöhlen führen zu einer Sekretstagnation, Veränderungen des pH-Wertes und der Zusammensetzung des Sekrets sowie einer Gasstoffwechseländerung der Mukosa. Dadurch kommt es zur Schädigung des zilientragenden respiratorischen Epithels. Das retinierte Sekret bietet einen idealen Nährboden für Saprophyten. Eine weitere Verlegung der osteomeatalen Einheit ist die Folge; dadurch wird eine florierende bakterielle Infektion der Nasennebenhöhlen begünstigt.

1.1.3 Chronisch polypöse Sinusitis

Bei der chronisch polypösen (cp) Schleimhauthyperplasie handelt es sich um geschwulstähnliche, umschriebene oder diffuse, ödematöse Bezirke hyperplastischer Schleimhaut. Sie kann mit einer chronischen Sinusitis assoziiert sein. Die polypöse Schleimhauthyperplasie entwickelt sich aus den Nasennebenhöhlen, mehrheitlich aus den Siebbeinzellen. Zu Kardinalsymptomen einer cp Sinusitis zählen die Nasenatmungsbehinderung, Kopfschmerz, Hyposmie, Rhinorrhoe, Schlafstörungen (1).

Die Entstehung einer cp Sinusitis kann mit verschiedenen Erkrankungen vergesellschaftet sein. Bei etwa 1-2% der Erwachsenen in Europa ist eine cp Sinusitis zu finden (2). Die Manifestation der cp Sinusitis bei Kindern ist sehr selten – eine Inzidenz von 0,1% wurde berichtet (3). Etwa 20% der erwachsenen Patienten mit cp Sinusitis leiden an einer Allergie (4), 20 bis 50 % an Asthma bronchiale (2). Ebenso können eine Analgetikaintoleranz auf Aspirin, eine Pseudoallergie oder das non-allergische rhinitische eosinophile Syndrom

(NARES) mit einer cp Sinusitis assoziiert sein. Auch genetische Erkrankungen, wie das Kartagener-Syndrom oder die cystische Fibrose (CF), können die cp Sinusitis begünstigen (2).

1.2 Sinusitis im Kindesalter

Bei der Geburt ist die Entwicklung der Nasennebenhöhlen noch nicht beendet (vgl. Abb. 1.2). Die Pneumatisation der Nasennebenhöhlen nimmt mit dem Alter zu und ist erst im 20. Lebensjahr abgeschlossen. Die Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer Nasennebenhöhlenentzündung ist daher altersabhängig.

1.2.1 Entwicklung der Nasennebenhöhlen

Die Nasennebenhöhlen entwickeln sich ab dem 3. Embryonalmonat aus den Schleimhautknospen, die von den Nasengängen aussprossen.

Zum Zeitpunkt der Geburt sind lediglich die Siebbeinzellen pneumatisiert. Die Pneumatisation der Kiefer- und Stirnhöhlen sowie der Keilbeinhöhlen bildet sich erst im Laufe der ersten Lebensjahre während des Schädelwachstums aus (5).

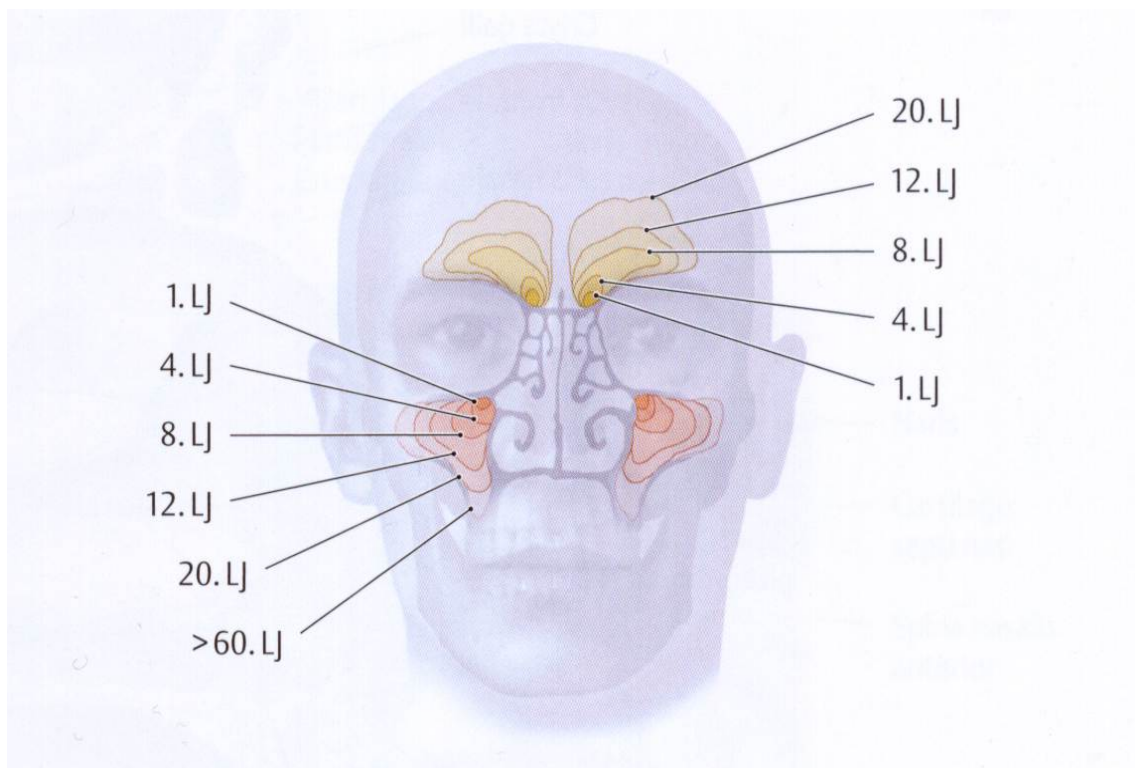


Abb. 1.2 Pneumatisation der Kiefer- und Stirnhöhle. Ansicht von frontal; aus Schünke et al.: Prometheus, S. 20

1.2.2 Besonderheiten im Kindesalter

Während chronische Sinusitiden bei Erwachsenen meist mit einer anamnestisch klaren Symptomatik einhergehen, sind die Symptome im Kindesalter oft diskret. Allgemeinsymptome wie Husten, unklare Temperaturerhöhungen, Bauchschmerzen oder Nachlassen schulischer Leistungen stehen im Kindesalter im Vordergrund. Foetider Sekretausfluß aus der Nase, der oft mit nachfolgender Otitis media einhergeht, deutet auf eine ernsthafte Sinusitis hin. Unbehandelte bzw. inadäquat therapierte Sinusitiden führen bei Kindern häufig zu Appetitlosigkeit, Gedeihstörungen und Sekundärerkrankungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes (6).

Insbesondere ist häufig eine Ausbreitung auf die unteren Luftwege mit Asthma bronchiale festzustellen. Daraus kann sich ein sinubronchiales Syndrom entwickeln (7).

Bei Patienten mit CF tritt eine cp Sinusitis im Kindesalter überdurchschnittlich häufig auf (2).

1.3 Cystische Fibrose (CF)

1.3.1 Genetik

Mit einer Inzidenz zwischen 1/2500 und 1/6000 stellt die cystische Fibrose (CF) (=Mukoviszidose) das häufigste autosomal-rezessive Erbleiden der kaukasischen Bevölkerung dar. Das verursachende Gen ist das Cystic-Fibrosis-Transmembran-Regulator (CFTR)-Gen (8-10). Weltweit sind mehr als 1000 verschiedene Mutationen bekannt (11-13).

1.3.2 Zellbiologie

Als cAMP-abhängiger und ATP-regulierter Chloridionenkanal der apikalen Membranen exokriner Drüsen übernimmt der CFTR sowohl sekretorische als auch absorptive Aufgaben. Da bei der cystischen Fibrose der aktive Transport der Chloridionen aufgrund eines fehlerhaften Proteinkomplexes, der als Chlorid-Kanal fungiert, eingeschränkt ist, kommt es durch die Hyposekretion intrazellulär zu einer Akkumulation von Chloridionen. Durch das CFTR-vermittelte Ionenungleichgewicht erfolgt eine Hyperabsorption von Natrium an der apikalen Membran der Epithelzelle. Es resultiert ein verstärkter transzellulärer Wassertransport aus dem Drüsenlumen. Zusätzliche intakte parazelluläre Transportmechanismen sowie Calcium-abhängige Chloridkanäle sind nicht fähig, den Defekt des CFTR zu kompensieren. Diese Veränderungen des intrazellulären Milieus führen zu einer Erhöhung der Viskosität und einer veränderten chemischen Zusammensetzung der exokrinen Sekrete (14-16).

1.3.3 Klinik

Aufgrund des Defektes in den Natrium- und Chloridtransportmechanismen ist das Sekret der exokrinen seromukösen und mukösen Drüsen abnorm viskös und eiweißreich. Betroffen sind die Sekrete des Darms, der Anhangsorgane des Darms wie Pankreas und Gallenblase, der Geschlechtsorgane und der respiratorischen Organe (17-22).

Die Verlegung der Ausführungsgänge und die daraus resultierende Organobstruktion führt zu reaktiven Entzündungen, die sekundär zu einem bindegewebigem Umbau und einer zystischen Degeneration der Drüsen (⇒„zystische Fibrose“) führen. Die Folge ist ein progredienter Funktionsverlust der betroffenen Organe (23).

Die Lebenserwartung der CF-Patienten ist stark eingeschränkt. Sie beträgt dank der verbesserten Therapie heute über 30 Jahre (24).

1.3.4 Rhinologische Beteiligung

Patienten mit cystischer Fibrose weisen aufgrund des Defektes des CFTR-Gens eine hohe Morbidität auf. Die Erkrankung der oberen Atemwege führt zu einer chronischen Rhinosinusitis, die häufig mit einer polypösen Schleimhauthyperplasie einhergeht. Im Alter von 8 Monaten kann bei nahezu allen CF-Patienten radiologisch der Befund einer Sinusitis erhoben werden (25). Eine chronisch polypöse Sinusitis ist altersabhängig bei 6 bis 48% der CF-Patienten zu beobachten (26-30). Annähernd 4% der Patienten haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einer cystischen Fibrose eine cp Sinusitis entwickelt. Bei 14% der CF-Patienten ist aufgrund der cp Sinusitis ein operativer Eingriff erforderlich (31). Auffallend ist die hohe Rezidivneigung der cp Sinusitis. Häufig müssen sich die CF-Patienten mehreren Operationen der Nasennebenhöhlen unterziehen (32).

1.3.5 Therapie

Eine kausale Therapie für die CF-Erkrankung gibt es derzeit nicht. Eine lebenslang konsequent durchgeführte, symptomorientierte Behandlung wirkt sich allerdings positiv auf den Verlauf der Erkrankung und auf die Lebenserwartung der Patienten aus. Die Therapie setzt sich aus einer hochkalorischen, eiweiß- und kohlehydratreichen Diät, Kochsalzzufuhr, Substitution von Pankreasenzymen sowie Physio- und Mukolytikatherapie zusammen (23). Die Therapie der rhinologischen Symptome erfolgt primär konservativ.

Beim Auftreten einer polypösen Schleimhauthyperplasie mit Verlegung der oberen Atemwege ist eine operative Sanierung indiziert (30;33).

1.4 Histopathologie der chronisch polypösen Schleimhauthyperplasie

Typisch histologische Merkmale der cp Schleimhauthyperplasie bei nicht CF-Patienten sind neben einem ödematösen Stroma mit einer geringen Anzahl an Fibroblasten und wenig mukösen Drüsen auch die Proliferation und Metaplasie des respiratorischen Epithels mit reduzierter Dichte von Becherzellen und eine Verbreiterung der Basalmembran. Histopathologisch beinhaltet die Mehrzahl der polypösen Schleimhauthyperplasien eine Zellpopulation, die sich zu mehr als 60% aus eosinophilen Granulozyten zusammensetzt. Abgesehen davon ist ein Anstieg aktivierter T-Zellen vorzufinden, wobei die CD8 T-Zellen den CD4 T-Zellen zahlenmäßig überwiegen. Ebenso sind Mastzellen und Plasmazellen im Gegensatz zur normalen Nasenmukosa erhöht (34).

Es gibt Hinweise, dass sich bei cystischer Fibrose die cp Sinusitis von der bei nicht CF-Patienten unterscheidet. Demnach ist bei CF-Patienten die Zahl der eosinophilen Granulozyten vermindert und die Zahl der neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen erhöht (35).

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der klinischen, epidemiologischen und pathohistologischen Merkmale der chronischen Sinusitis bei operativ zu behandelnden pädiatrischen Patienten.

Da die cp Sinusitis im Kindesalter insgesamt selten ist, dagegen speziell bei CF-Patienten deutlich häufiger auftritt, sollen durch den Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne CF-Erkrankung Hinweise zur Pathogenese, spezielle Risikofaktoren und mögliche kausale Therapieansätze gewonnen werden.

2. Material und Methodik

2.1 Patientendaten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Kinder und Jugendliche mit einer entzündlichen Erkrankung der Nasennebenhöhlen untersucht, die im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2004 in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Tübingen operativ behandelt wurden.

Das erste Einschlusskriterium in die Studie war ein Alter unter 20 Jahren. Das zweite Einschlusskriterium bildete die Notwendigkeit und die Durchführung einer operativen Therapie. Schließlich war das Vorhandensein eines auswertbaren pathoanatomischen Präparates im Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) das dritte Einschlusskriterium.

Ausschlusskriterium war das nicht Vorhandensein einer Histologie.

Eine Subgruppe dieses Patientenkollektives bildeten die CF-Patienten. Da diese Patienten eine zahlenmäßig geringe Population darstellen, dafür aber über viele Jahre betreut werden, wurde der Zeitraum der Erfassung dieser Patienten erweitert.

An cystischer Fibrose erkrankte Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie zwischen 1994 und 2004 mit der Diagnose cp Sinusitis operativ behandelt wurden. Ein Alter über 20 Jahre stellte bei den CF-Patienten kein Ausschlusskriterium dar.

Das Einverständnis für die wissenschaftliche Erhebung der Patientendaten wurde durch die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten mit der Einwilligung zum operativen Eingriff gegeben. Ein Einverständnis der zuständigen Ethikkommission für diese Arbeit liegt vor.

Die Daten wurden retrospektiv erfasst und anonymisiert ausgewertet.

2.2 Epidemiologische Faktoren

Folgende Daten wurden erhoben:

2.2.1 Allgemeinzustand

Das Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstoperation erhoben. Hieraus wurde der Body-Mass-Index (BMI) zur Darstellung der Ernährungssituation der Patienten ermittelt.

Die Patienten unter 18 Jahren wurden mit Hilfe von geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven für den BMI nach Kromeyer-Hausschild et al. (36) unterteilt. Der BMI-Wert für die Patienten über 18 Jahre wurde nach der Formel $\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$ errechnet.

	erniedrigter	normaler	erhöhter
	BMI		
< 18 Jahre	Perzentilenkurve für BMI-Werte		
	≤ 25.	25. – 75.	≥ 75.
≥ 18 Jahre	≤ 20	20 -25	≥ 25
	kg / m ²		

Tab. 2.1 BMI-Verteilung

2.2.2 Endoskopischer Befund

Die Bestimmung der Lokalisation und Ausprägung der cp Sinusitis erfolgte durch eine intraoperative Endoskopie. Eine Unterscheidung fand dabei hinsichtlich einer uni- oder bilateralen Lokalisation statt. Ferner wurde die Ausprägung der cp Sinusitis in den Nasenhaupthöhlen, den Siebbeinzellen, den Kieferhöhlen, den Keilbeinhöhlen und den Stirnhöhlen anhand des Operationsberichtes erfasst. Die Dokumentation zeigt außerdem vorhandene Septumdeviationen und Nasenmuschelhyperplasien.

2.2.3 Histologischer Befund

2.2.3.1 Histologische Präparate

Die Aufarbeitung des bei der Operation entnommenen Materials unternahm in erster Linie das Institut für Pathologie des UKT. Für diese Auswertung erfolgte eine Auswahl der vorhandenen Paraffinblöcke dahingegen, dass nur die Paraffinblöcke mit dem höchsten Materialgehalt Verwendung fanden.

Für die Untersuchung standen 113 Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbte Präparate zur Verfügung. 448 weitere Präparate wurden immunhistochemisch untersucht. Die Auswertung bezog sich somit auf insgesamt 561 histologische Präparate.

2.2.3.1.1 Histologische Standardpräparation

Das entnommene Operationsmaterial wurde in 4,5%-igem phosphatgepuffertem Formalin, pH 7,0 (Roti-Histofix; Roth, Karlsruhe, BRD) fixiert. Plastikkassetten, die in einen Einbettautomaten (Hypercenter; Shandon, Frankfurt, BRD) gegeben wurden, dienten der Aufbewahrung der formalinfixierten Gewebeproben. Darin fanden alle Präparationsschritte vom Auswaschen des Formalins bis hin zum Durchtränken mit Paraffin in einem ca. 16-stündigen Prozess statt. Anschließend wurde das Präparat in flüssigem Paraffin ausgegossen.

2.2.3.1.2 Schneiden

Das Schneiden der Paraffinblöcke für die HE-Färbung in 4 µm starke Schnitte und für die immunhistochemische Färbung in 2 µm Schnitte erfolgte am Mikrotom (1515; Leitz, Wetzlar, BRD). Die Schnitte trockneten anschließend - auf beschichteten Objektträgern platziert - auf einer Wärmeplatte bei ca. 40° C. Die Entparaffinierung erfolgte in einem weiteren Schritt über Xylol und einer aufsteigenden Alkoholreihe.

2.2.3.1.3 Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung

Für die HE-Färbung stand ein Färbeautomat (Varistain 24-3; Shandon, Frankfurt, BRD) zur Verfügung. Nach der Entparaffinierung und nach einer einminütigen Verweildauer in destilliertem Wasser wurden die Schnitte in das Reagenz Hämalan nach Meyer gegeben. Die Bläuung erfolgte durch zehminütige Wässerung unter fließendem Leitungswasser. Die Inkubierung ereignete sich in Eosin innerhalb von zwei Minuten. Dem folgte eine Spülung der HE-Präparate mit destilliertem Wasser. Die Präparate durchliefen anschließend eine steigende Alkohol-Xylol-Reihe und der Prozess endete in der Eindeckung mit dem Xylol-löslichen Eindeckmittel Pertex (Medite, Burgdorf, BRD).

2.2.3.1.4 Immunhistochemie

2.2.3.1.4.1 Primäre Antikörper

- Monoklonaler Maus Antikörper CD4, Clone 4B12 (Novocastra Laboratories, Newcastle, England) zur Darstellung von CD4-T-Zellen (37-40)
- Monoklonaler Maus Antikörper CD8, Clone C8144-B (DakoCytomation, Glostrup, Dänemark) zur Darstellung von CD8-T-Zellen (41-44)
- Monoklonaler Maus Antikörper CD31, Clone JC70A (DakoCytomation, Glostrup, Dänemark) zur Darstellung von Endothelzellen (45-50)
- Monoklonaler Maus Antikörper Mast Cell Tryptase (MCT), Clone AA1 (DakoCytomation, Glostrup, Dänemark) zur Darstellung von Mastzellen (51-56)

Die Vorbehandlung und Verdünnung des jeweiligen Antikörpers wurde gemäß den Herstellerangaben bzw. den in der Routinediagnostik des Institutes für Pathologie des UKT etablierten Methoden und Konzentrationen gewählt.

2.2.3.1.4.2 Nachweissysteme

Mit der Avidin-Biotin-Komplex (ABC)-Methode nach Hsu et al. (57) können humane zelluläre Antigene durch entsprechende monoklonale Antikörper von Tieren immunhistochemisch dargestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle 2.2 enthält die einzelnen Schritte der verschiedenen Nachweissysteme.

Primärer Antikörper	Anti-MCT	Anti-CD4	Anti-CD8	Anti-CD31
Antigen	Mastzell-Tryptase 132 kDa	Transmembran-Protein 59 kDa	Transmembran-Protein 68 kDa	Transmembran-Protein 135 kDa
Vorbehandlung	Entparaffinierung			
	enzymatische Demaskierung	hitzeinduzierte Demaskierung		
Nachweis	Avidin-Biotin-Komplex (ABC)-Methode			
	ABC-elite-Kit	iView-DAB-Detection-Kit		
	DAB			
Kerngegenfärbung	Hämatoxylin nach			
	Harris	Gill		

Tab. 2.2 Übersicht der Nachweissysteme

Für die immunhistochemische Färbung der MCT-Präparate wurden zusätzlich folgende Reagenzien und Geräte benötigt:

- für die enzymatische Demaskierung (außerhalb des Färbeautomaten):
 - 0,1%ige Protease (Sigma, Steinheim, BRD);
 - TRIS-Puffer, pH=7,6;
 - 0,1%ige wässrige Natriumacit-Lösung;
 - 0,3%ige Wasserstoffperoxid-Lösung;
- Färbeautomaten (Genesis Robotic Sample Processor; Tecan, Crailsheim, BRD);
- ABC-elite-Kit, Vectastain, Best.-Nr.: PK-6200 (Linaris, Wertheim, BRD);
- 3,3 Diaminobenzidin (DAB) (Zytomed, Berlin, BRD);
- Hämatoxylin nach Harris (Merck, Darmstadt, BRD).

Die immunhistochemische Färbung der CD4-, CD8- und CD31-Präparate machte des weiteren folgende Reagenzien und Geräte erforderlich:

- für die hitzeinduzierte Demaskierung (im Färbeautomaten):
 - Citrat-Puffer, pH 6,0;
 - TRIS-Puffer, pH=7,6;
- Färbeautomaten (Immunostainer; Ventana Benchmark, Tucson, AZ, USA);
- iView-DAB-Detection-Kit (Ventana, Tucson, AZ, USA);
- Hämatoxylin nach Gill (Shandon, Frankfurt, BRD).

Nach dem Durchlauf durch eine aufsteigende Alkohol-Xylol-Reihe erfolgte die Eindeckung aller Präparate mit dem Xylol-löslichen Eindeckmittel Pertex (Medite, Burgdorf, BRD).

Für die verschiedenen immunhistochemischen Färbungen wurden gemäß der Routinediagnostik des Institutes für Pathologie des UKT etablierte Positivkontrollen durchgeführt.

2.2.3.2 Histologische Auswertung

Die histologischen Schnitte wurden mit dem Zeiss-Axiostar-Mikroskop betrachtet. Alle angefertigten Präparate wurden vollständig bei 50-, 100-, 200- und 400-facher Vergrößerung untersucht. Die semiquantitative Beurteilung der einzelnen Strukturen und Zellen erfolgte bei entsprechender Vergrößerung. Dabei wurden jeweils 10 Gesichtsfelder ausgewählt, in denen die zu untersuchenden Objekte in höchster Dichte vorlagen. Bei der Auswertung hatte der Untersuchende keinerlei Kenntnis der individuellen klinischen Daten.

2.2.3.3 Histologische Parameter

Folgende histologische Parameter wurden ausgewertet:

2.2.3.3.1 Stroma

Bei der Untersuchung des bindegewebigen Stützgewebes der polypösen Schleimhauthyperplasie wurde nach ödematösem und fibrosiertem Stroma unterschieden. Die Graduierung erfolgte nach der Breite der interstitiellen Räume infolge von Flüssigkeitseinlagerungen in den Gewebsspalten bzw. der Kollagenfaservermehrung im submukösen Bereich (Tab. 2.3).

	Ausprägung				Vergrößerung
ödematöses Stroma	keine	gering	mäßig	stark	100-fach
fibrosiertes Stroma					

Tab. 2.3 Merkmale der Stromabeschaffenheit

2.2.3.3.2 Drüsen

Das Drüsenparenchym des Gewebes wurde nach dem histologischen Erscheinungsbild in serös, seromukös und mukös gegliedert (Tab. 2.4).

Hinsichtlich der Drüsenausführungsgänge wurde der Grad der Aufweitung durch Sekretretention ermittelt und durch Vergleich mit einem Normalbefund in vier Relativklassen differenziert. Eine Extremform stellte die Mukozele dar.

	Präsenz	gering	mäßig	stark	Vergrößerung
seröses	Drüsenparenchym pro 10 Gesichtsfelder	≥1-10	>10-50	>50	100-fach
seromuköses					
muköses					

Tab. 2.4 Merkmale des Drüsenparenchyms

2.2.3.3.3 Epithel

Die Breite der Basalmembran sowie des mehrreihigen hochprismatischen Epithels, das mit Kinozilien und Becherzellen ausgestattet ist, zeigte eine hohe Variabilität. Diese wurden systematisch mit einem Normalbefund verglichen und in vier Relativklassen unterteilt.

Das Vorhandensein einer Plattenepithelmetaplasie, d.h. die Umwandlung des respiratorischen Epithels in ein Plattenepithel, sowie die Leukodiapedese, d.h. das Hindurchtreten von Leukozyten durch die Basalmembran, wurden untersucht (Tab. 2.5).

Präsenz		vereinzelt	gering	mäßig	stark	Vergrößerung
Becherzellen	Zellen pro 10 Gesichtsfelder	≥1- 5	>5 - 50	>50-500	> 500	100-fach
Leuko- diapedese						200-fach

Tab. 2.5 Epithelparameter

2.2.3.3.4 Entzündung

Die Zahl der differenzierbaren immunkompetenten Zellen (Tab. 2.6) wurde als Grad einer Entzündung bewertet.

Präsenz		vereinzelt	gering	mäßig	stark	Vergrößerung
eosinophile Granulozyten	Zellen pro 10 Gesichtsfelder	≥1- 5	>5 - 50	>50- 500	> 500	400-fach
neutrophile Granulozyten						
Lymphozyten						
Plasmazellen						

Tab.2.6 Entzündungsparameter

2.2.3.3.5 Immunhistochemische Parameter

Die T-Lymphozyten sind sowohl für die humorale als auch für die zellvermittelte adaptive Immunantwort von entscheidender Bedeutung. Man unterscheidet die CD4-T-Zellen, die sog. T-Helferzellen, und die CD8-T-Zellen, die sog. zytotoxischen T-Zellen. Das Vorhandensein dieser Zellen wurde immunhistochemisch untersucht.

Ebenso wurden die Mastzellen mittels dem Antikörper Anti-MCT immunhistochemisch identifiziert. Mastzellen spielen eine wichtige Rolle bei IgE-vermittelten Erkrankungen, sind aber auch an nicht IgE-vermittelten entzündlichen Prozessen beteiligt. Sie können sowohl im Epithel als auch im Stroma gefunden werden.

Durch immunhistochemische Färbung der Präparate mit dem Antikörper Anti-CD31 konnte die Vaskularisationsdichte im Gewebe untersucht werden.

Präsenz		gering	mäßig	stark	Vergrößerung
CD4-T-	Zellen pro 10 Gesichtsfelder	≥ 1 - 50	> 50 - 500	> 500	400-fach
CD8-T-					
Mast-					

Präsenz		vereinzelt	gering	mäßig	stark	Vergrößerung
Vaskularisation	Blutgefäße pro 10 Gesichtsfelder	≥ 1 - 5	> 5 - 50	> 50 - 150	>150	200-fach

Tab. 2.7 Immunhistochemische Parameter

2.2.4 Allergien

Die Erfassung der Patientenangaben in Bezug auf bekannte inhalative Allergien vollzog sich zum Zeitpunkt der Erstoperation. Als inhalative Allergien verstehen sich dabei die Pollinosis, Tierhaar-, Schimmelpilz- und Hausstaubmilbenallergien. Eine Unterscheidung der Patienten mit und ohne inhalative allergische Diathese fand statt.

2.2.5 Asthma bronchiale

Ferner gab es eine Erfassung der Patientenangaben in Bezug auf eine bekannte Erkrankung an Asthma bronchiale zum Zeitpunkt der Erstoperation. Es gab wiederum eine Unterscheidung der Patienten mit und ohne Asthma bronchiale.

2.2.6 Zusatzdiagnostik bei CF- Patienten

2.2.6.1 Keimbeseidlung

Eine routinemäßige Durchführung eines mikrobiologischen Nachweises einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* im Nasenabstrich erfolgte nur bei CF-Patienten. Die Universitäts-Mikrobiologie Tübingen gliederte den Keimnachweis in die Einteilung keine, geringe, mäßige und hohe Keimzahl.

2.2.6.2 Gentypisierung

Die Ermittlung der Verteilung der Mutationen bei CF-Patienten auf dem CFTR-Gen ereignete sich im Rahmen einer Polymerase-Chain-Reaction (PCR). Es folgte die Zusammenfassung der in der Studie aufgetretenen Mutationen in die Gruppen $\Delta F508$ homozygot, $\Delta F508$ heterozygot und andere Mutationen, da eine unterschiedliche Funktionalität des CFTR-Proteins in Zusammenhang mit unterschiedlich ausgeprägten Schweregraden der Krankheit zu stehen scheint (58).

2.2.6.3 Leukozytenzahl

Schließlich wurde die Leukozytenzahl im Blut zum Zeitpunkt der Erstoperation als Zeichen einer möglichen allgemeinen Entzündungsreaktion erfasst. Die Unterteilung der Leukozytenwerte sieht folgendermaßen aus:

Leukozytopenie	Physiologische Normalwerte	Leukozytose
<4000 / μ l Blut	4000 – 10000 / μ l Blut	>10000 / μ l Blut

Tab. 2.8 Verteilung der Leukozytenzahl

2.3 Statistische Methoden

Microsoft Excel 2000 und SAS JMP Version 5.0.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) dienten der Auswertung der Arbeit. Die Auswertung der Statistik erfolgte durch die Vierfeldertafel.

Bei der Prüfung des Zusammenhangs von kategoriellen Merkmalen fanden bei Vorliegen von Vierfeldertafeln der Fisher's exakter Test (59) und im Falle sonstiger Kontingenztafeln der Fisher-Freeman-Halton-Test (60) Verwendung. Die Statistik-Software SAS[®], Version 9.1.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) unterstützte die Durchführung der Tests. Die Durchführung erfolgte unter der Annahme, dass jedes Patientenkollektiv sowie jedes Untersuchungskriterium die gleichen Fehler habe wie das zu Vergleichende. P-Werte kleiner als 0.05 galten als statistisch signifikant.

Wegen der geringen Zahl der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen und Präparate war bekannt, dass die verwendeten statistischen Daten nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtheit aller Eingriffe

3.1.1 Patientendaten

Das gesamte Patientenkollektiv setzt sich aus 95 Patienten zusammen; bedingt durch Rezidiv-Operationen wurden diese 124 mal mit der Diagnose „chronisch polypöse Sinusitis“ in der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen operiert.

Von allen Patienten wurden im Institut für Pathologie des UKT aus dem Operationsmaterial histologische Präparate hergestellt.

Fünf Patienten, bei denen elf Operationen stattfanden, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da die histologischen Präparate nicht verfügbar waren.

Die evaluierte Patientengruppe setzt sich aus 90 Patienten zusammen, die insgesamt 113 mal operiert wurden.

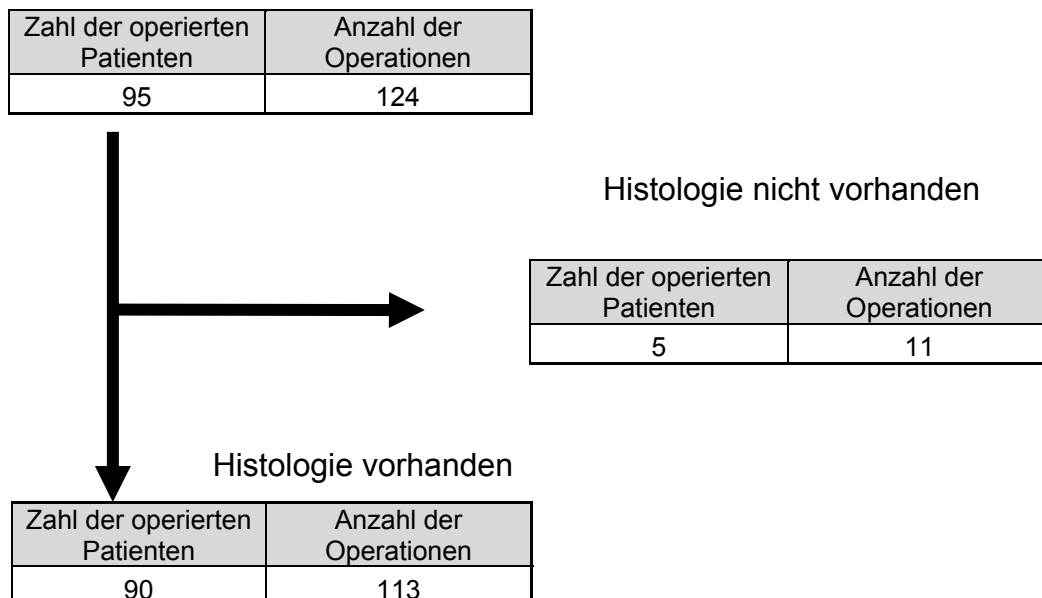


Abb. 3.1 Flussdiagramm für die in die Studie ein- und ausgeschlossenen Patienten

Die Zahl der Operationen am einzelnen Patienten variiert zwischen einem einfachen und einem 13-fachen Eingriff (Tabelle 3.1).

Zahl der Eingriffe	Patienten (n=90)	Operationen (n=113)
1	68	68
2	19	28
≥3	3	17

Tab. 3.1 Zahl der Eingriffe mit dazugehörigen Patienten- und Operationszahlen

3.1.2 Epidemiologische Faktoren

3.1.2.1 Allgemeinzustand

3.1.2.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 57 männlichen und 33 weiblichen Patienten im Alter zwischen 3 und 20 Jahren zusammen. Ein CF-Patient wurde mit einem Alter von 28 Jahren ebenfalls eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter beträgt 14,2 Jahre.

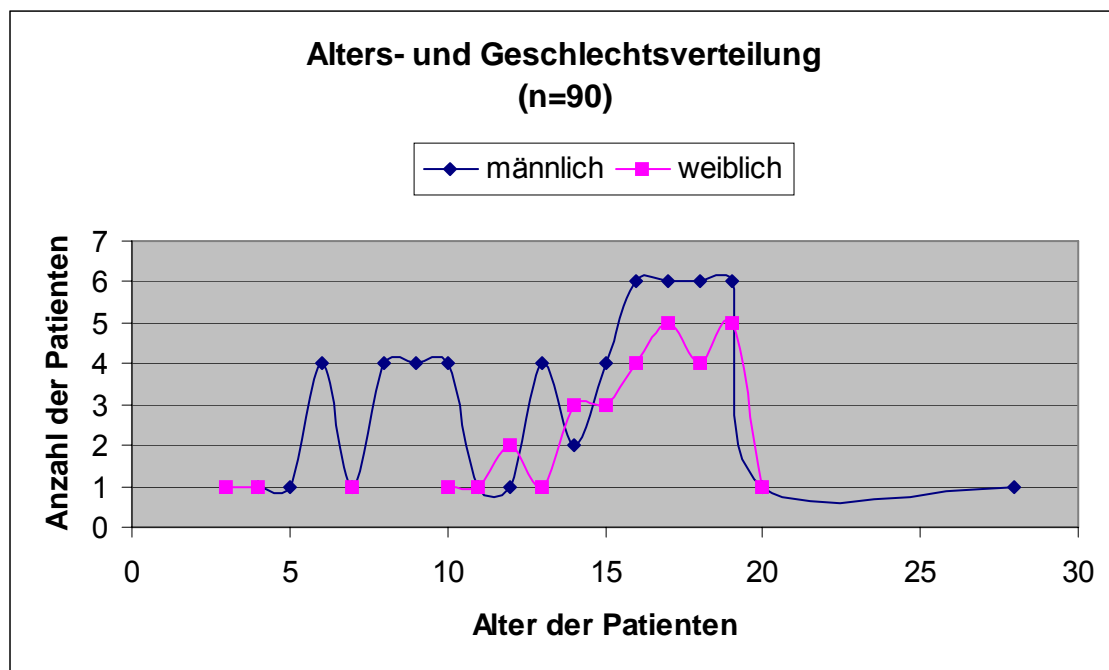


Abb. 3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

3.1.2.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Bei 86 Patienten wurde der BMI aus der Größe und dem Gewicht ermittelt. Der Ernährungsstatus der Patienten lässt sich durch den BMI in Abb. 3.3. veranschaulichen.

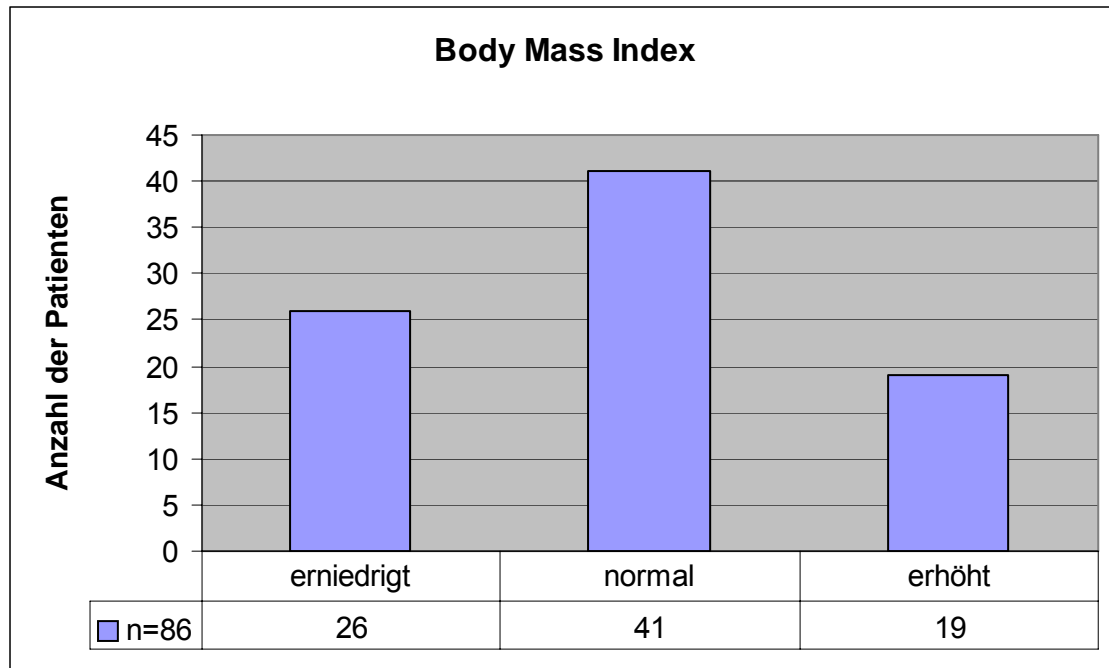


Abb. 3.3 Verteilung des BMI

3.1.2.2 Endoskopischer Befund

Die Abbildung 3.4 zeigt die Seitenlokalisierung der polypösen Schleimhauthyperplasie bei der Gesamtheit aller Eingriffe.

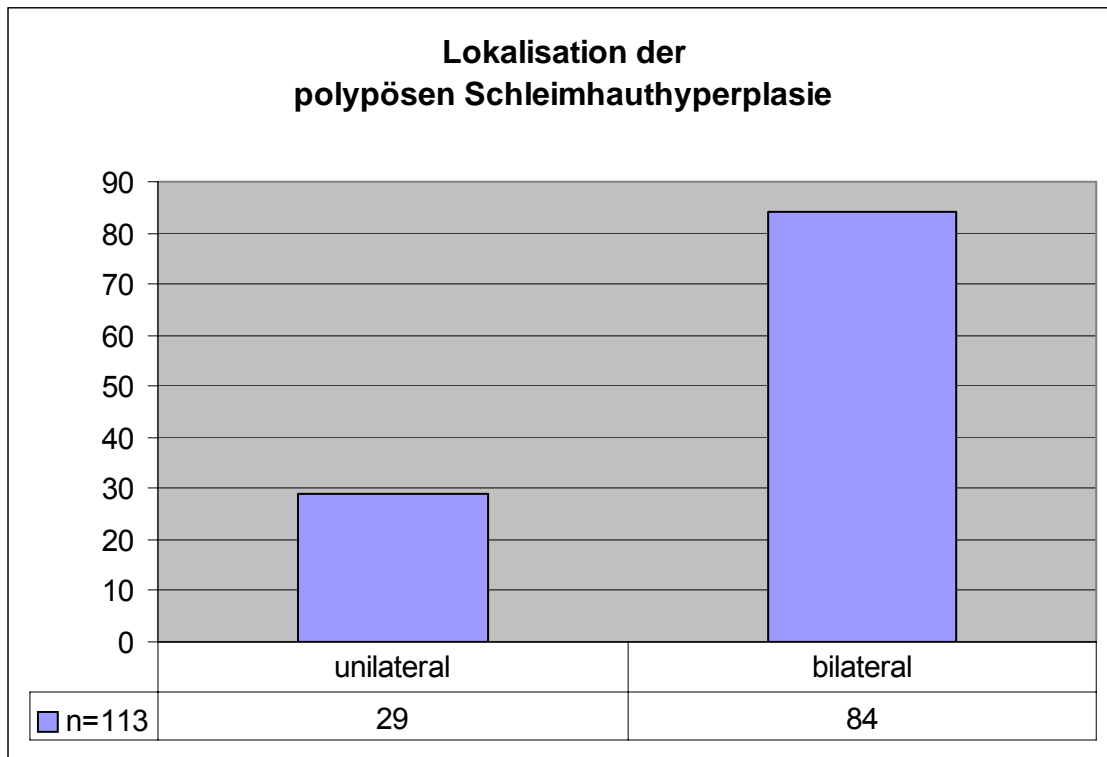


Abb. 3.4 Lokalisation der polypösen Schleimhauthyperplasie

Eine Septumdeviation lag bei 44 (39%) der 113 Untersuchungsbefunde vor. Bei 60 (53%) Patienten fiel eine Hyperplasie der unteren Nasenmuschel auf.

Eine anatomische Differenzierung der Lokalisation der polypösen Schleimhauthyperplasie ist in Abbildung 3.5 zu finden.

Eine Häufung der polypösen Schleimhauthyperplasie war besonders in den Siebbeinzellen und den Kieferhöhlen erkennbar, während die Stirnhöhlen und die Keilbeinhöhlen weniger häufig betroffen waren.

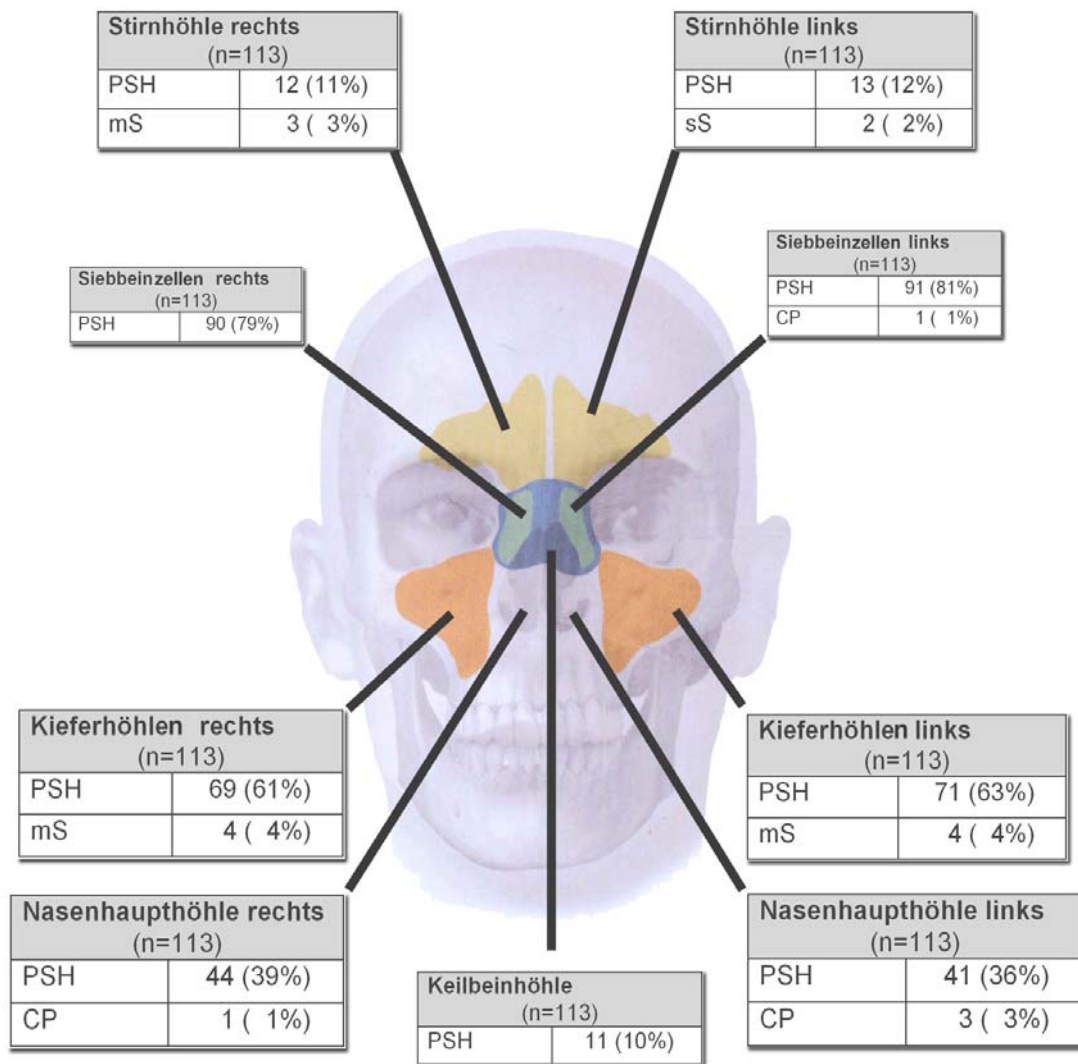


Abb. 3.5 Lokalisation und Häufigkeit von pathologischen Befunden in den einzelnen Nasennebenhöhlen (PSH = polypöse Schleimhauthyperplasie; CP = Choanalpolyp; mS = muköses Sekret; sS = seröses Sekret); aus Schünke et al.: Prometheus, S. 5 (modifiziert)

3.1.2.3 Histologischer Befund

3.1.2.3.1 Stroma

Das Stroma wurde in ödematös und fibrosiert gegliedert. Kennzeichnend für ein ödematöses Stroma ist die Verbreiterung der interstitiellen Spalträume durch Insudation von seröser Flüssigkeit ins Gewebe; für ein fibrosiertes Stroma ist eine Kollagenfaservermehrung typisch. Die Ausprägung dieser Parameter wurde in der Tabelle 3.2 zusammengefasst und beispielhaft in den Abbildungen 3.6 und 3.7 gezeigt.

Untersuchungskriterium		(n=113)
ödematöses Stroma		
nicht vorhanden		5 (4%)
gering		32 (28%)
mäßig		72 (64%)
stark		4 (4%)
fibrosiertes Stroma		
nicht vorhanden		56 (50%)
gering		51 (45%)
mäßig		6 (5%)

Tab. 3.2 Merkmale der Stromabeschaffenheit

Die Abbildungen 3.6 und 3.7 zeigen eine polypöse Schleimhauthyperplasie bei 100-facher Vergrößerung in HE-Färbung.

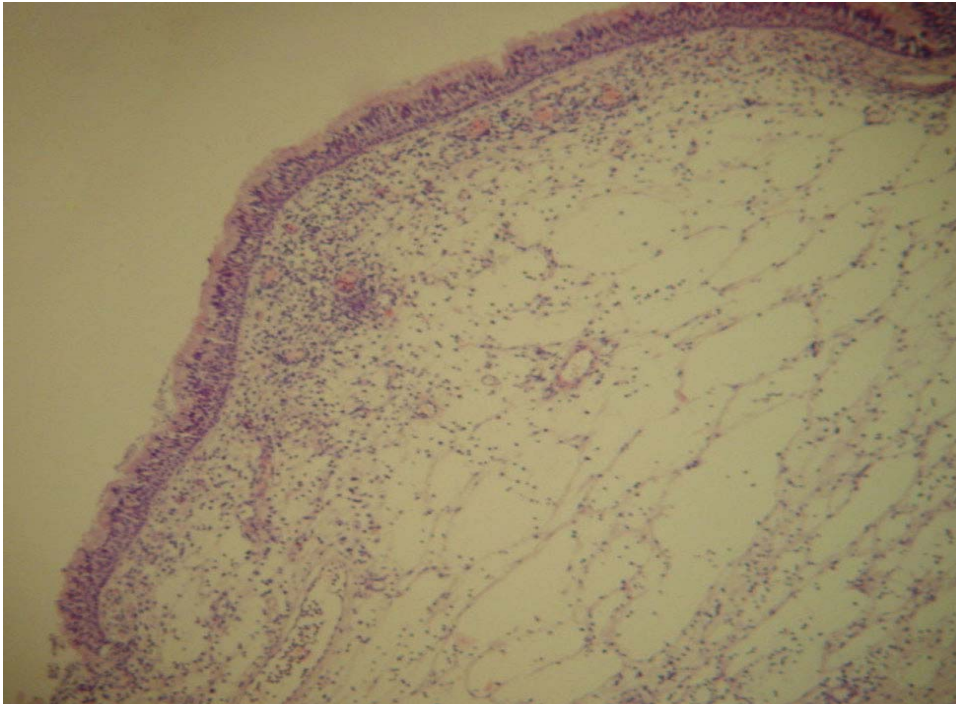


Abb. 3.6 Mäßig ausgeprägte polypöse Schleimhauthyperplasie, stark ausgeprägtes ödematöses Stroma, respiratorisches Epithel und Basalmembran nicht verbreitert; CF-Patient; HE-Färbung, (x100)

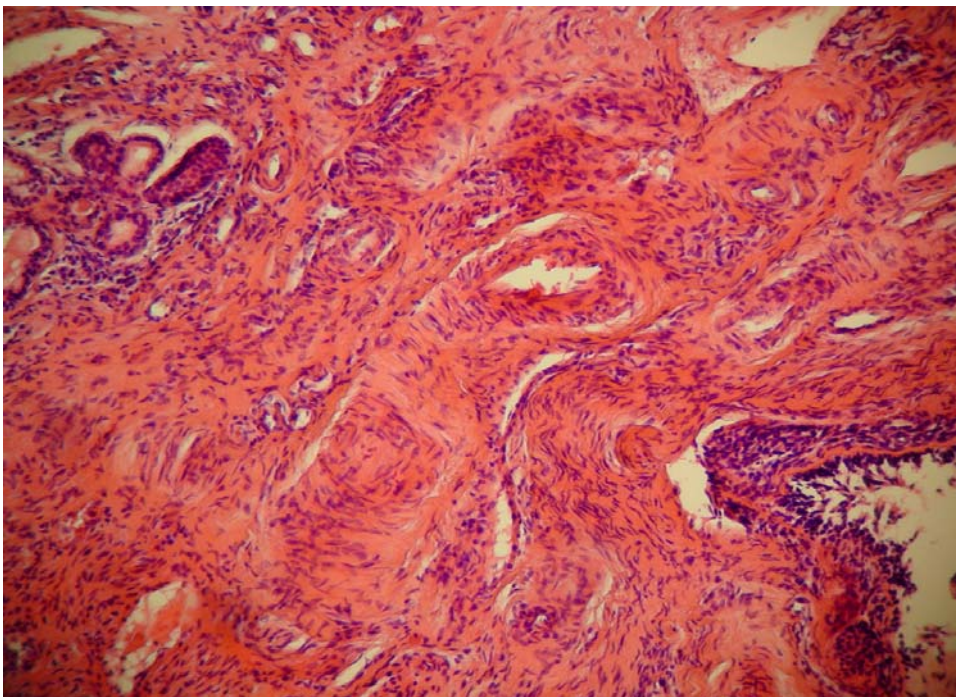


Abb. 3.7 Mäßig ausgeprägte polypöse Schleimhauthyperplasie, stark ausgeprägtes fibrosiertes Stroma, mäßig verdickte Basalmembran im rechten unteren Bildrand, seromuköse Drüsenanteile im linken oberen Bildrand; nicht CF-Patient; HE-Färbung, (x100)

3.1.2.3.2 Drüsen

Das Drüsenparenchym wurde entsprechend der typischen histologischen Erscheinung in die Kategorien serös, seromukös und mukös unterteilt. Diese Parameter sowie die Aufweitung der Drüsenausführungsgänge und das Vorhandensein von Mukozelen als Zeichen einer Sekretstagnation bzw. Retention sind in der Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Untersuchungskriterium		(n=113)
seröses Drüsenparenchym		
nicht vorhanden		94 (83%)
gering		12 (11%)
mäßig		7 (6%)
seromuköses Drüsenparenchym		
nicht vorhanden		55 (49%)
gering		58 (51%)
muköses Drüsenparenchym		
nicht vorhanden		36 (32%)
gering		68 (60%)
mäßig		9 (8%)
Ausführungsgänge		
nicht vorhanden		89 (79%)
gering aufgeweitet		17 (15%)
mäßig aufgeweitet		7 (6%)
Mukozele		
nicht vorhanden		109 (96%)
vorhanden		4 (4%)

Tab. 3.3 Parameter der Drüsen

Die Abbildungen 3.8 bis 3.11 zeigen exemplarisch die Variationen der histologischen Erscheinung des exokrinen Drüsenparenchyms.

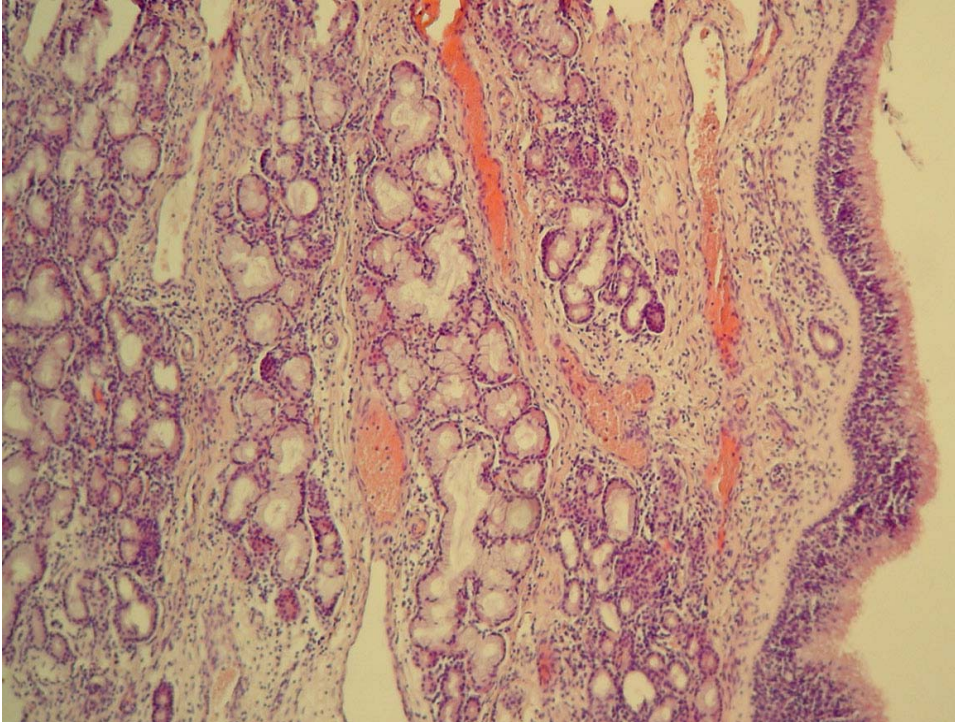


Abb. 3.8 Muköse und einzelne seromuköse Drüsenanteile in gering ausgeprägtem fibrosiertem Stroma, Ausführungsgänge nicht signifikant aufgeweitet, respiratorisches Epithel gering und Basalmembran mäßig verbreitert; nicht CF-Patient; HE-Färbung, (x100)

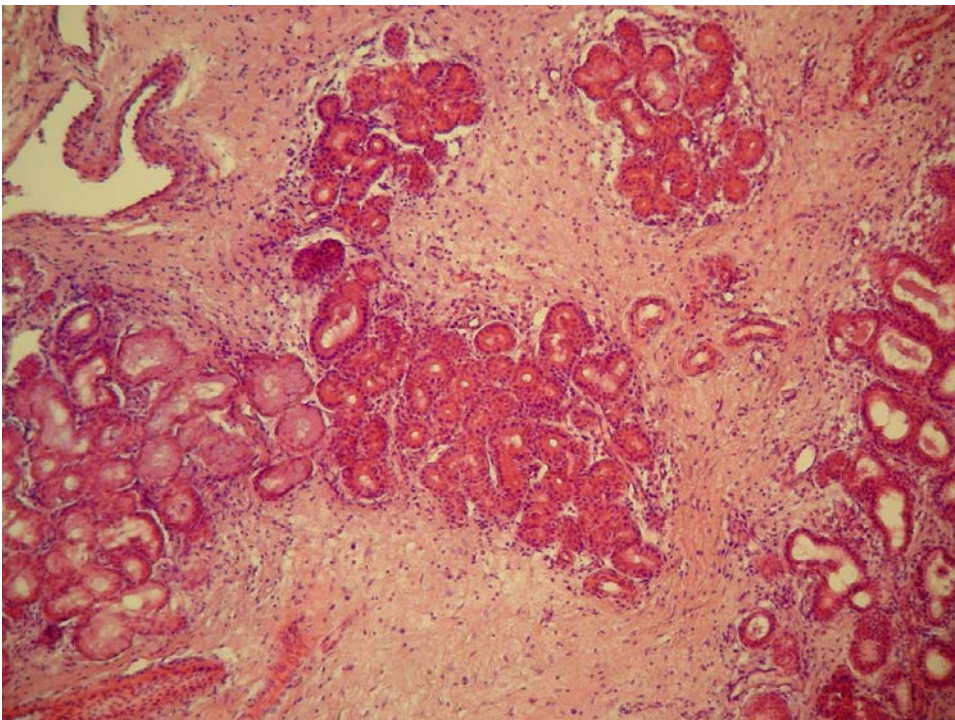


Abb. 3.9 Seröse und seromuköse Drüsenanteile in gering ausgeprägtem fibrosiertem Stroma; nicht CF-Patient; HE-Färbung, (x100)

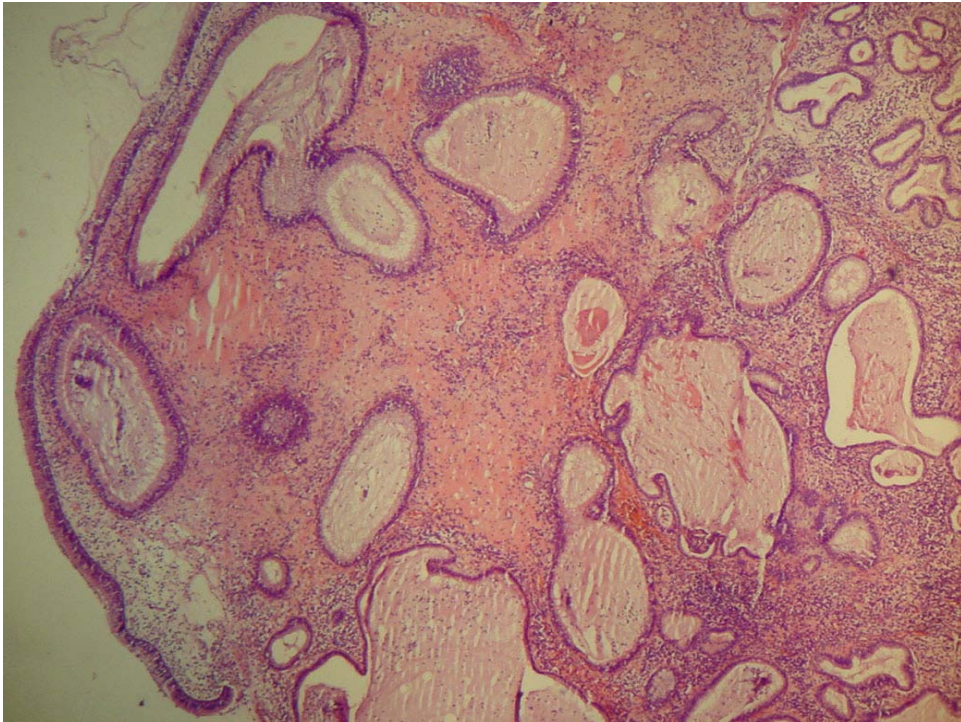


Abb. 3.10 Stark aufgeweitete Drüsenausführungsgänge mit Schleimretention in mäßig ausgeprägtem fibrosiertem Stroma; CF-Patient; HE-Färbung, (x50)

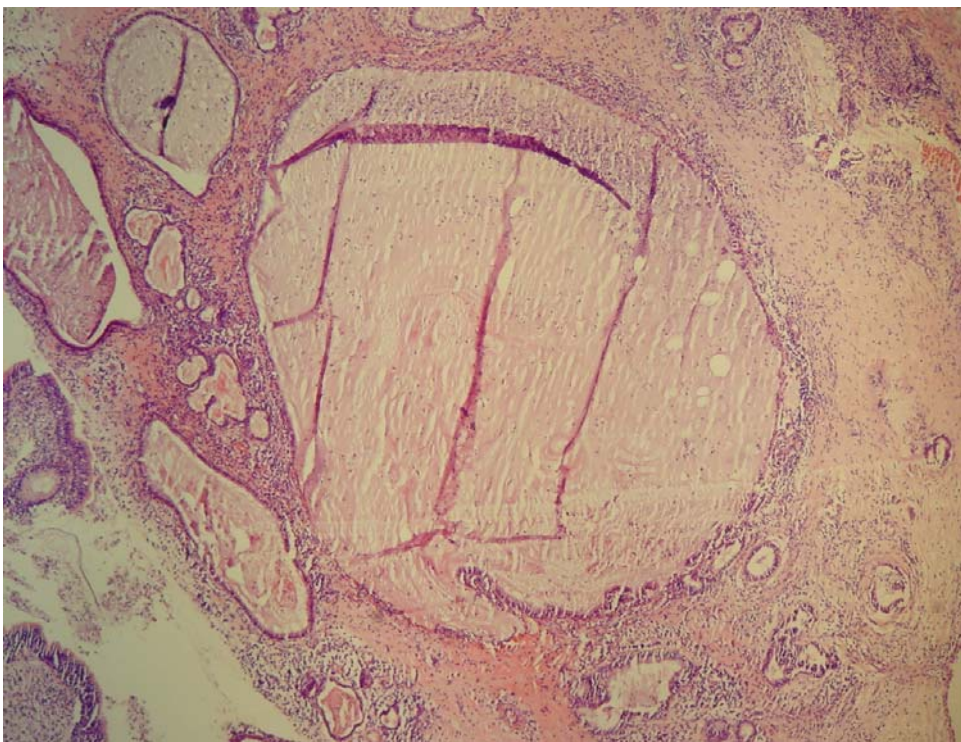


Abb. 3.11 Retentionsmukozele in gering ausgeprägtem fibrosiertem Stroma; CF-Patient; HE-Färbung, (x50)

3.1.2.3.3 Epithel

Die Breite des respiratorischen Epithels, das morphologisch ein mehrreihiges hochprismatisches Epithel mit Kinozilien und Becherzellen darstellt, wurde bestimmt. Ebenso erfolgte die Ermittlung der Breite der Basalmembran, die sich als lichtmikroskopisch homogene Grenzschicht zwischen dem respiratorischen Epithel und dem darunter liegenden Bindegewebe darstellt (Tab. 3.4). Das Vorhandensein einer Plattenepithelmetaplasie und einer Leukodiapedese, die das Hindurchtreten von immunkompetenten Zellen durch die Basalmembran beschreibt, wurde in der Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Untersuchungskriterium		(n=113)
respiratorisches Epithel		
atrophisch		3 (3%)
normale Breite		107 (94%)
mäßig hyperplastisch		3 (3%)
Becherzellen		
vereinzelt		50 (44%)
gering		59 (52%)
mäßig		4 (4%)
Basalmembran		
atrophisch		49 (43%)
normale Breite		54 (48%)
mäßig hyperplastisch		8 (7%)
stark hyperplastisch		2 (2%)
Plattenepithelmetaplasie		
nicht vorhanden		101 (89%)
vorhanden		12 (11%)
Leukodiapedese des Oberflächenepithels		
vereinzelt		35 (31%)
gering		77 (68%)
mäßig		1 (1%)

Tab. 3.4 Parameter des Epithels

Die Abbildungen 3.12 und 3.13 zeigen typische Befunde des respiratorischen Epithels mit einer Leukodiapedese bzw. Plattenepithelmetaplasie.

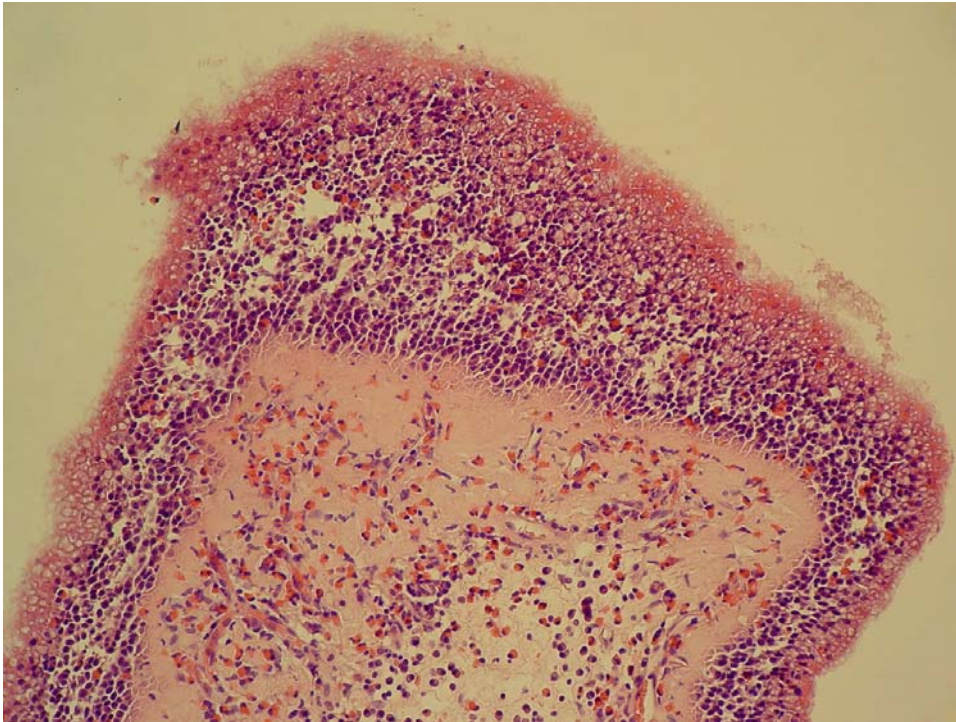


Abb. 3.12 Leukodiapedese eosinophiler Granulozyten, Basalmembran stark verbreitert, mäßige Verbreiterung des respiratorischen Epithels, zahlreiche eosinophile Granulozyten und Lymphozyten in gering ausgeprägtem fibrosiertem Stroma; nicht CF-Patient; HE-Färbung, (x200)

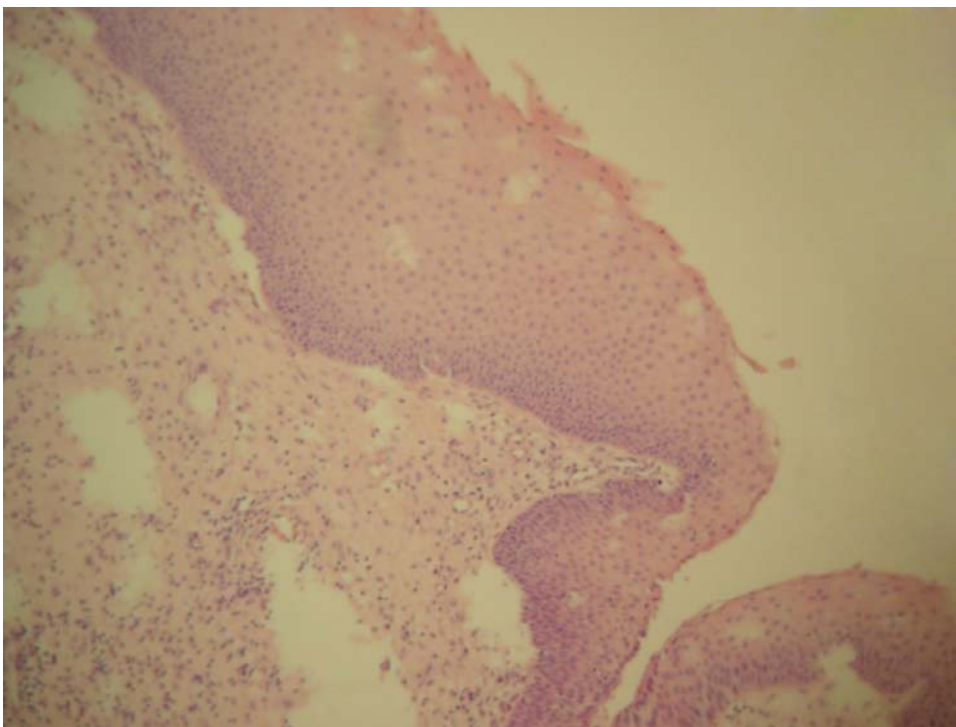


Abb. 3.13 Plattenepithelmetaplasie; nicht CF-Patient; HE-Färbung, (x200)

3.1.2.3.4 Histologische Zeichen einer Entzündung

In der Auswertung wurde die Dichte der Infiltration durch Leukozyten im Präparat als Grad einer Entzündung interpretiert. Dabei wurden eosinophile und neutrophile Granulozyten sowie Lymphozyten und Plasmazellen unterschieden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.5 dargestellt.

Untersuchungskriterium (n=113)	
Eosinophile Granulozyten	
vereinzelt	1 (1%)
gering	83 (73%)
mäßig	27 (24%)
dicht	2 (2%)
neutrophile Granulozyten	
gering	110 (97%)
mäßig	3 (3%)
Lymphozyten	
gering	8 (7%)
mäßig	104 (92%)
dicht	1 (1%)
Plasmazellen	
gering	81 (72%)
mäßig	32 (28%)

Tab. 3.5 Histologische Zeichen der Entzündung

3.1.2.3.5 Immunhistochemische Parameter

Die CD4-T-Lymphozyten fanden sich in keinem histologischen Präparat (Tab.3.6). Durch etablierte Positivkontrollen konnte eine fehlerhafte immunhistochemische Färbung mit dem CD4-Antikörper ausgeschlossen werden.

Dagegen waren die für die zelluläre Abwehr wichtigen CD8-T-Lymphozyten in allen Präparaten darstellbar. Bei 23% war eine dichte Population dieser Zellen im Stroma vorhanden (Tab. 3.6).

Die sowohl an IgE-vermittelten als auch an nicht IgE-vermittelten entzündlichen Prozessen beteiligten Mastzellen wurden immunhistochemisch mit dem Antikörper Anti-MCT untersucht. Die Mastzellen waren überwiegend im Stroma und nur vereinzelt im Epithel der chronisch polypösen Schleimhaut zu finden. Die immunhistochemische Untersuchung der Endothelzellen mit dem Antikörper Anti-CD31 diente der Darstellung der Vaskularisationsdichte. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.6 dargestellt.

Die Abbildungen 3.14 bis 3.19 zeigen typische immunhistochemische Befunde.

Untersuchungskriterium (n=112)	
CD4-T-Lymphozyten	
keine	112 (100%)
CD8-T-Lymphozyten	
vereinzelt	2 (2%)
gering	18 (16%)
mäßig	66 (59%)
dicht	26 (23%)
Mastzellen	
vereinzelt	5 (4%)
gering	41 (37%)
mäßig	60 (54%)
dicht	6 (5%)
Vaskularisation	
vereinzelt	6 (5%)
gering	27 (24%)
mäßig	51 (46%)
dicht	28 (25%)

Tab. 3.6 immunhistochemische Parameter

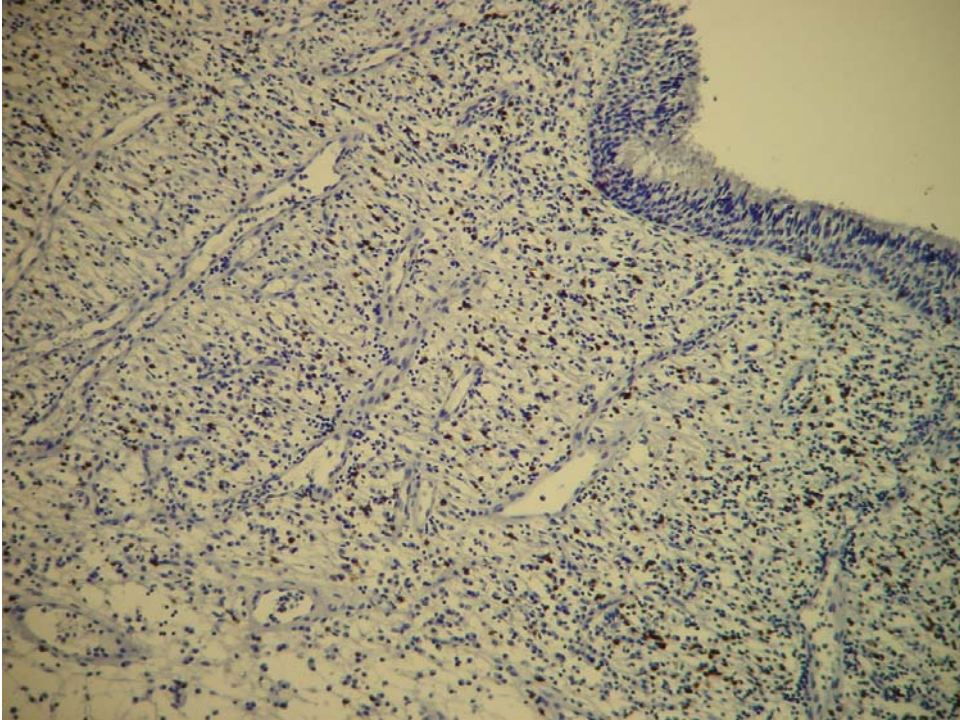


Abb. 3.14 Zahlreiche CD8-T-Lymphozyten (erkennbar durch das braun gefärbte Zytoplasma); nicht CF-Patient; Anti-CD8, (x100)

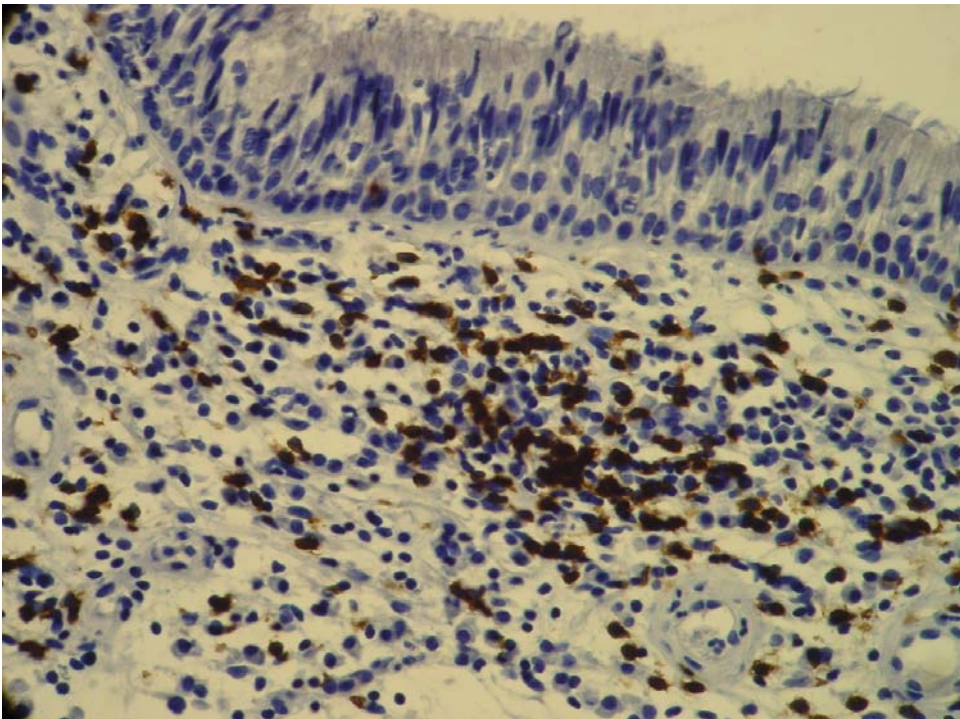


Abb. 3.15 Dichte CD8-T-Lymphozytenansammlungen (erkennbar durch das braun gefärbte Zytoplasma); nicht CF-Patient; Anti-CD8, (x400)

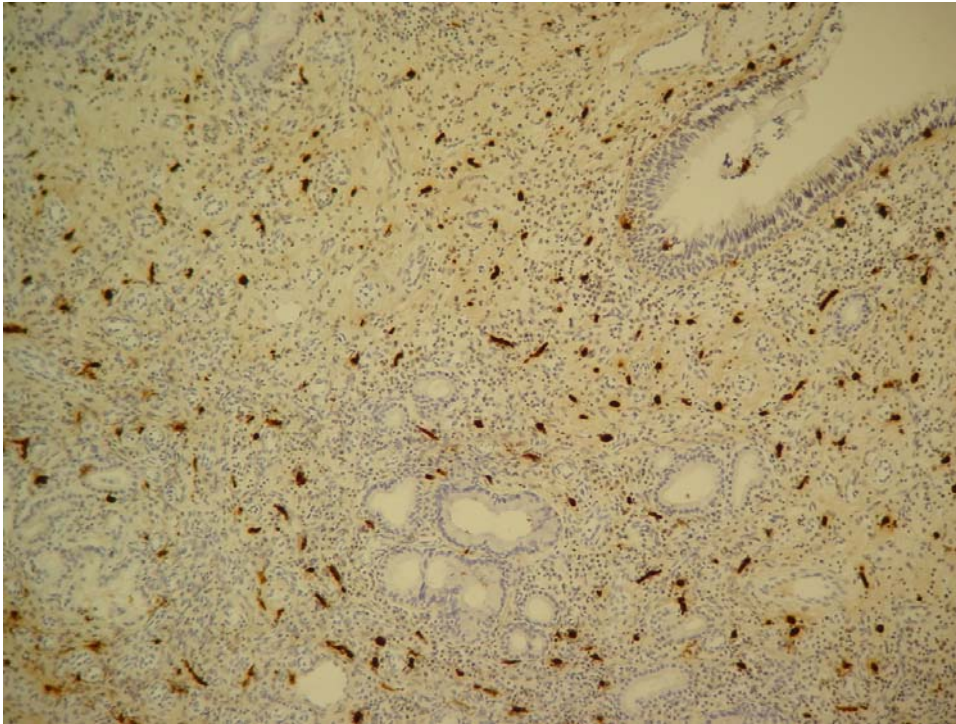


Abb. 3.16 Zahlreiche Mastzellen (erkennbar durch eine braune zytoplasmatische Anfärbung) überwiegend im Stroma und nur vereinzelt im Epithel; CF-Patient; Anti-MCT, (x100)

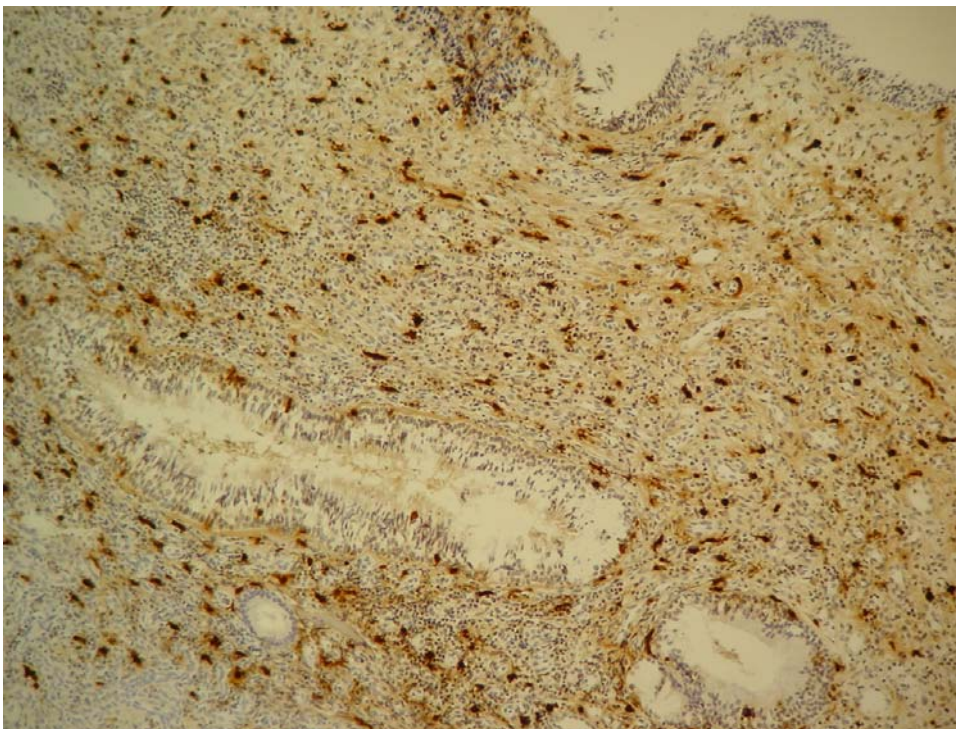


Abb. 3.17 Mastzellakkumulation überwiegend im Stroma und nur vereinzelt im Epithel; nicht CF-Patient; Anti-MCT, (x100)

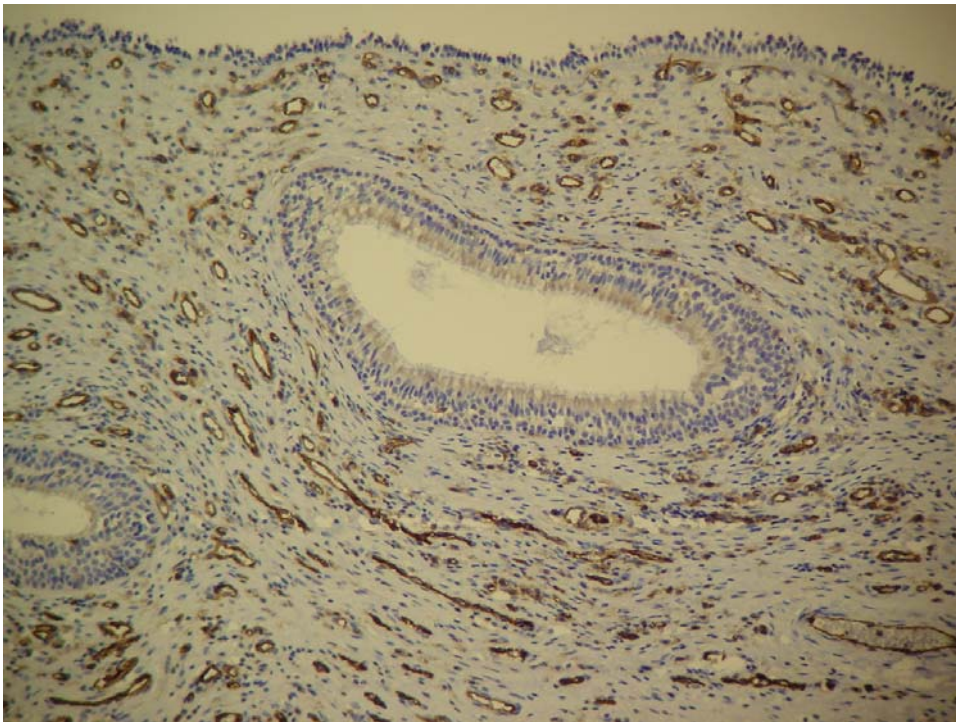


Abb. 3.18 Dichte Vaskularisation des Schleimhautstromas (Endothelzellen braun sichtbar); CF-Patient; Anti-CD31, (x100)

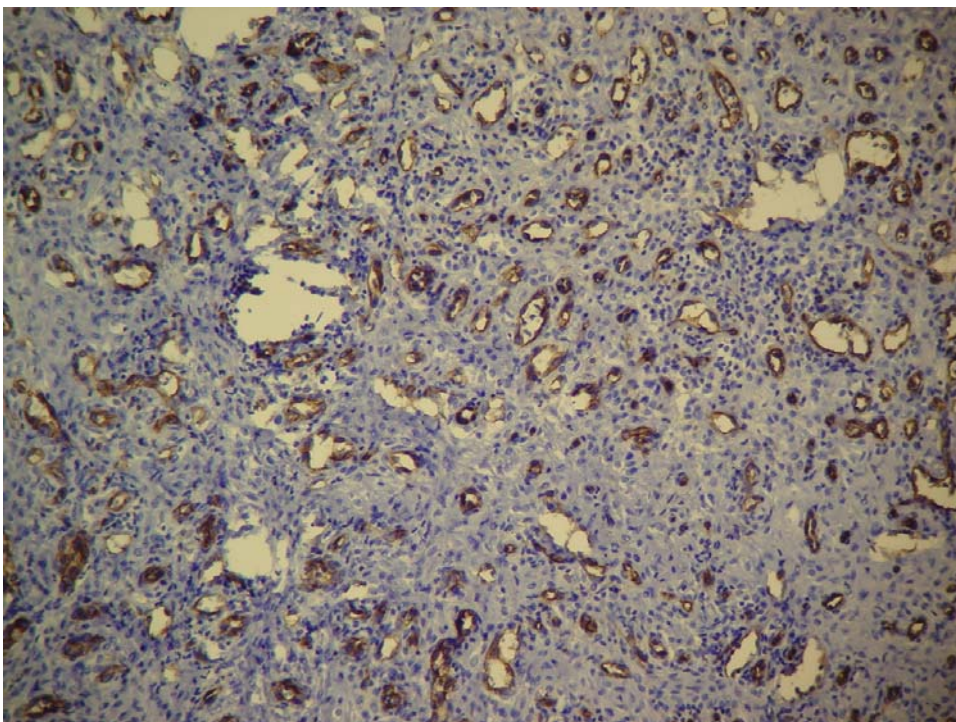


Abb. 3.19 Dichte Vaskularisation des Schleimhautstromas (Endothelzellen braun sichtbar); nicht CF-Patient; Anti-CD31, (x200)

3.2 Vergleich der Patienten mit und ohne zystische Fibrose (CF)

3.2.1 Patientendaten

Im untersuchten Patientenkollektiv lassen sich zwei große Gruppen in Abhängigkeit von der Manifestation einer CF-Erkrankung unterscheiden.

Die Gruppe der CF-Patienten umfasst 18 Patienten, die insgesamt 34 mal operiert wurden. Die Gruppe der nicht CF-Patienten umfasst 72 Patienten und 79 Operationen.

Die Tabelle 3.7 zeigt die Häufigkeit der Operationen bei beiden Patientengruppen. Zu erkennen ist, dass die CF-Patienten signifikant häufiger ($p < 0.0001$) mehrfach operiert wurden.

Zahl der Eingriffe	Operationen der nicht CF-Patienten (n=79)	Operationen der CF-Patienten (n=34)	p-Wert
1	55	13	<0.0001
2	24	4	
≥3	0	17	

Tab. 3.7 Zahl der operativen Eingriffe bei nicht CF- Patienten und CF-Patienten

3.2.2 Epidemiologische Faktoren

3.2.2.1 Allgemeinzustand

3.2.2.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Kollektiv der nicht CF-Patienten setzt sich aus 45 männlichen und 27 weiblichen Patienten im Alter zwischen 5 und 20 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter beträgt 14,9 Jahre.

Die Gruppe der CF-Patienten besteht aus 12 männlichen und 6 weiblichen Patienten. Sie sind zwischen 3 und 28 Jahre alt; das Durchschnittsalter dieses Patientenkollektivs beträgt 11,3 Jahre.

Während die Diagnose „chronische polypöse Sinusitis“ im pädiatrischen Alter bei Patienten ohne CF-Erkrankung selten ist, ist diese Diagnose bei CF-Patienten eine typische Begleiterscheinung der Grunderkrankung. Diese Besonderheit lässt sich in der Altersverteilung der Patienten in beiden Gruppen ablesen (Abb. 3.20). Auffallend ist, dass im Gegenteil zu den nicht CF-Patienten, die eine Häufung der Manifestation im jugendlichen Alter haben, die CF-Patienten durch alle Altersgruppen gleichmäßig verteilt sind.

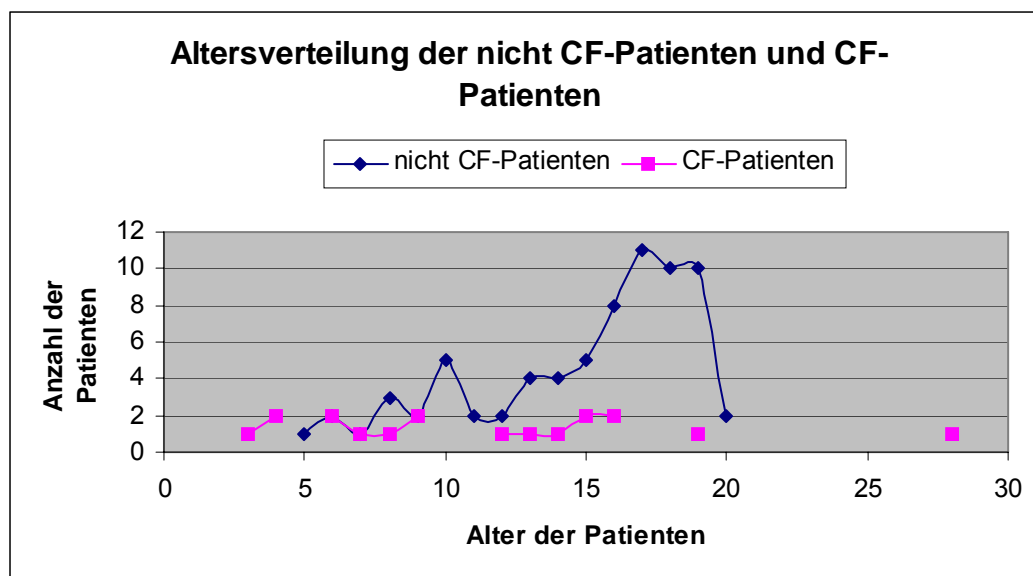


Abb. 3.20 Altersverteilung der nicht CF-Patienten und CF-Patienten

3.2.2.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Die unterschiedliche Ernährungssituation beider Patientengruppen lässt sich am BMI ablesen. Während die CF-Patienten signifikant häufiger einen reduzierten Ernährungsstatus aufweisen ($p < 0.05$), zeigen die nicht CF-Patienten eine normale Verteilung des Ernährungszustandes (Tab. 3.8).

Untersuchungskriterium	CF-Patienten (n=17)	nicht CF-Patienten (n=69)	p-Wert
BMI			
erniedrigt	9 (53%)	17 (25%)	0.0089
normal	8 (47%)	33 (48%)	
erhöht	0	19 (27%)	

Tab. 3.8 Verteilung des BMI bei CF- und nicht CF-Patienten

3.2.2.2 Endoskopischer Befund

Die Abbildung 3.21 vergleicht die Seitenlokalisierung der polypösen Schleimhauthyperplasie zwischen CF- und nicht CF-Patienten. Es zeigt sich ein signifikant häufigeres Auftreten einer bilateralen polypösen Schleimhauthyperplasie bei CF-Patienten ($p < 0.05$).

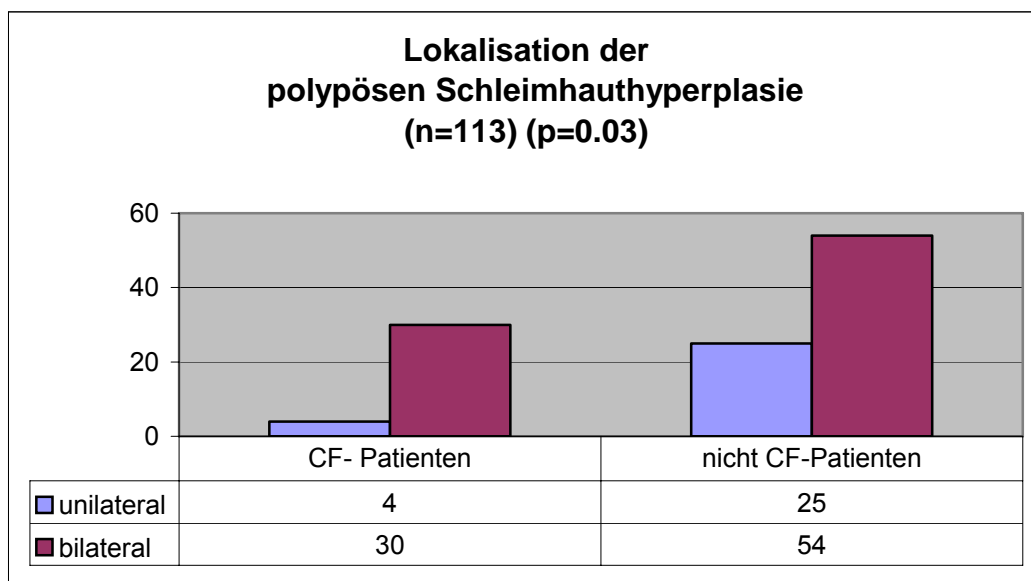


Abb. 3.21 Lokalisation der polypösen Schleimhauthyperplasie gegliedert in uni- und bilateral

Signifikant häufiger trat eine Septumdeviation bei nicht CF-Patienten [43 (56%)] verglichen mit CF-Patienten [1 (3%)] auf ($p < 0.0001$). Eine Hyperplasie der unteren Nasenmuschel fand sich signifikant seltener bei CF-Patienten [8 (24%)] im Vergleich zu nicht CF-Patienten [52 (66%)] ($p < 0.0001$).

Die anatomische Lokalisation der polypösen Schleimhauthyperplasie ist in Abbildung 3.22 dargestellt. Sowohl bei den CF- als auch bei den nicht CF-Patienten war eine Häufung der polypösen Schleimhauthyperplasie besonders in den Siebbeinzellen und den Kieferhöhlen zu beobachten. Die Stirn- und Keilbeinhöhlen waren bei beiden Patientenkollektiven weniger häufig betroffen.

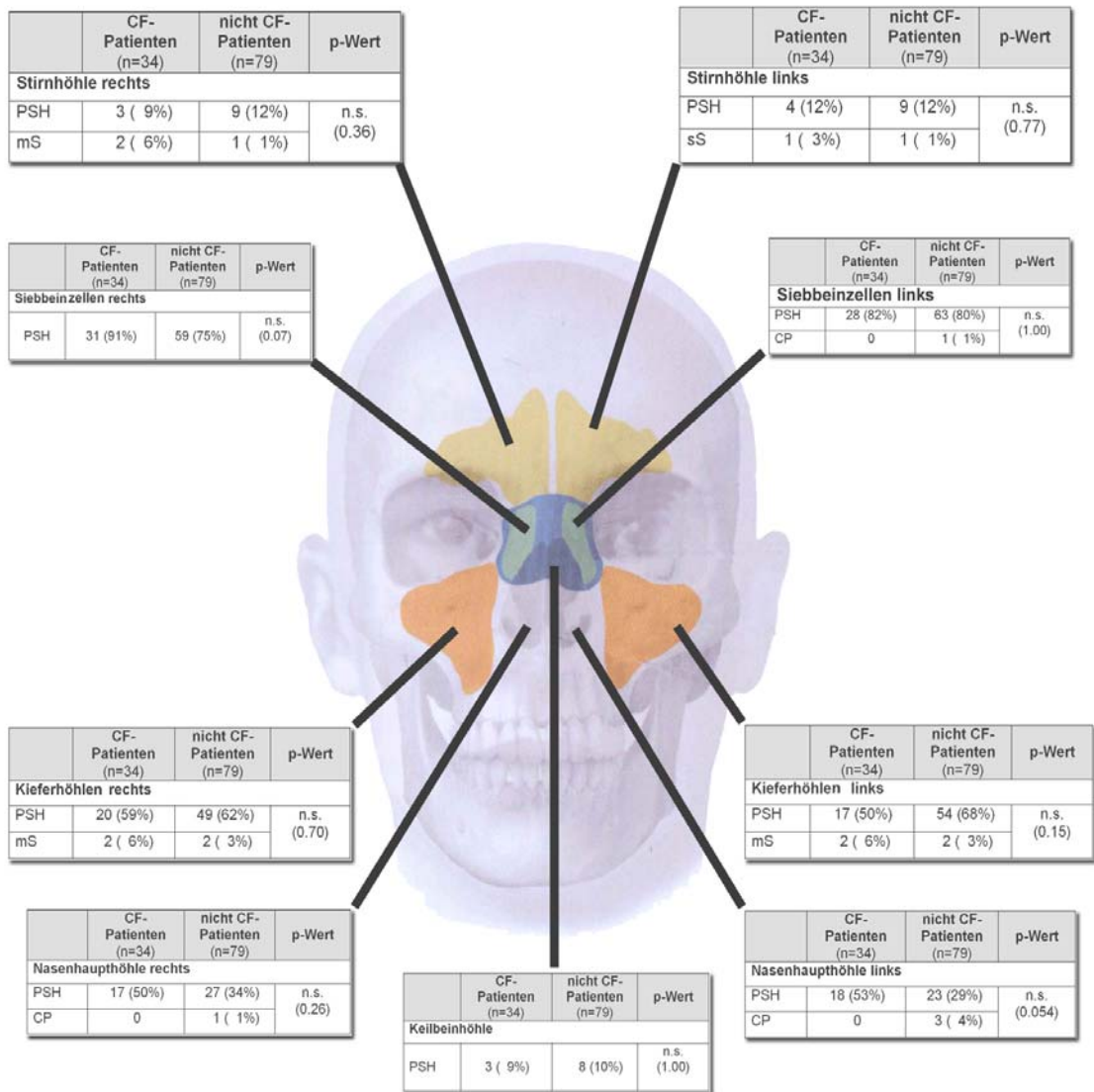


Abb. 3.22 Lokalisation und Häufigkeit von pathologischen Befunden in den einzelnen Nasennebenhöhlen (PSH = polypöse Schleimhauthyperplasie; CP = Choanalpolyp; mS = muköses Sekret; sS = seröses Sekret) aus Schünke et al.: Prometheus, S. 5 (modifiziert)

3.2.2.3 Histologischer Befund

3.2.2.3.1 Stroma

Das Ödem des submukösen Stromas war bei nicht CF-Patienten im Vergleich zu CF-Patienten signifikant stärker ausgeprägt ($p < 0.05$). Die Untersuchung der Fibrosierung des Stromas ergab zwischen beiden Patientenkollektiven dagegen keinen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Untersuchungskriterium	CF-Patienten (n=34)	nicht CF-Patienten (n=79)	p-Wert
ödematöses Stroma			
kein	5 (15%)	0	0.0087
gering	9 (26%)	23 (29%)	
mäßig	19 (56%)	53 (67%)	
stark	1 (3%)	3 (4%)	
fibrosiertes Stroma			
kein	15 (44%)	41 (52%)	<i>n.s.</i> (0.15)
gering	19 (56%)	32 (41%)	
mäßig	0	6 (8%)	

Tab. 3.9 Parameter des Stromas bei CF- und nicht CF-Patienten

3.2.2.3.2 Drüsen

Die Unterscheidung des Drüsenparenchyms erfolgte nach ihrem histologischen Erscheinungsbild in seröses, seromuköses und muköses Drüsenparenchym. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.10 zusammengefasst. Seröse und seromuköse Drüsenanteile waren signifikant häufiger bei dem Kollektiv der nicht CF-Patienten zu finden ($p < 0.05$ bzw. $p < 0.0001$). Im Gegensatz dazu waren die mukösen Drüsenanteile häufiger bei CF-Patienten zu finden. Die Signifikanzgrenze wurde bei der Unterscheidung dieses Parameters knapp verfehlt (Tab. 3.10).

Die durch Sekretstagnation provozierte Aufweitung der Drüsenausführungsgänge und die Mukozelenbildung sind bei den CF-Patienten signifikant häufiger zu finden ($p < 0.0001$ bzw. $p < 0.05$) (Tab. 3.10).

Untersuchungskriterium	CF-Patienten (n=34)	nicht CF-Patienten (n=79)	p-Wert
seröses Drüsenparenchym			
keine	34 (100%)	60 (76%)	0.0035
gering	0	12 (15%)	
mäßig	0	7 (9%)	
seromuköses Drüsenparenchym			
keine	32 (94%)	23 (29%)	<0.0001
gering	2 (6%)	56 (71%)	
muköses Drüsenparenchym			
keine	6 (18%)	30 (38%)	<i>n.s.</i> (0.06)
gering	26 (76%)	42 (53%)	
mäßig	2 (6%)	7 (9%)	
Ausführungsgänge			
nicht aufgeweitet	15 (44%)	74 (94%)	<0.0001
gering aufgeweitet	12 (35%)	5 (6%)	
mäßig aufgeweitet	7 (21%)	0	
Mukozele			
nicht vorhanden	30 (88%)	79 (100%)	0.0072
vorhanden	4 (12%)	0	

Tab. 3.10 Parameter der Drüsen bei CF- und nicht CF-Patienten

3.2.2.3.3 Epithel

Bei der Untersuchung des Epithels fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen CF- und nicht CF-Patienten (Tab. 3.11). Jedoch war bei den nicht CF-Patienten die Tendenz zu einer verbreiterten Basalmembran erkennbar.

Untersuchungskriterium	CF-Patienten (n=34)	nicht CF-Patienten (n=79)	p-Wert
respiratorisches Epithel			
atrophisch	1 (3%)	2 (3%)	<i>n.s.</i> (0.39)
normale Breite	31 (91%)	76 (96%)	
mäßig hyperplastisch	2 (6%)	1 (1%)	
Becherzellen			
vereinzelt	18 (53%)	32 (41%)	<i>n.s.</i> (0.29)
gering	16 (47%)	43 (54%)	
mäßig	0	4 (5%)	
Basalmembran			
atrophisch	20 (59%)	29 (37%)	<i>n.s.</i> (0.08)
normale Breite	11 (32%)	43 (54%)	
mäßig hyperplastisch	3 (9%)	5 (6%)	
stark hyperplastisch	0	2 (3%)	
Plattenepithelmetaplasie			
nicht vorhanden	32 (94%)	69 (87%)	<i>n.s.</i> (0.51)
vorhanden	2 (6%)	10 (13%)	
Leukodiapedese des Oberflächenepithels			
vereinzelt	7 (21%)	28 (35%)	<i>n.s.</i> (0.20)
gering	27 (79%)	50 (63%)	
mäßig	0	1 (1%)	

Tab. 3.11 Parameter des Epithels bei CF- und nicht CF-Patienten

3.2.2.3.4 Histologische Zeichen einer Entzündung

Bei der Untersuchung der histologischen Zeichen einer Entzündung war erkennbar, dass die eosinophilen Granulozyten bei den nicht CF-Patienten signifikant häufiger zu finden waren ($p < 0.0001$). Die eosinophilen Granulozyten sind sowohl an einer IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell), also einer sog. humoralen Immunantwort, als auch an einer zellvermittelten Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV nach Coombs und Gell) beteiligt.

Die Untersuchung der Plasmazellen zeigte im Gegensatz zu den eosinophilen Granulozyten ein signifikant häufigeres Auftreten bei dem Patientenkollektiv der CF-Patienten ($p < 0.0001$). Die Funktion der Plasmazellen liegt in der Produktion von Immunglobulinen, die als Träger der humoralen Immunität wirken.

Bei der Untersuchung der Dichte der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

Die Abbildungen 3.29 und 3.30 zeigen lichtmikroskopisch die Unterschiede bei CF- und nicht CF-Patienten.

Untersuchungskriterium	CF-Patienten (n=34)	nicht CF-Patienten (n=79)	p-Wert
eosinophile Granulozyten			
vereinzelt	1 (3%)	0	<0.0001
gering	33 (97%)	50 (63%)	
mäßig	0	27 (34%)	
dicht	0	2 (3%)	
neutrophile Granulozyten			
gering	34 (100%)	76 (96%)	n.s. (0.55)
mäßig	0	3 (4%)	
Lymphozyten			
gering	1 (3%)	7 (9%)	n.s. (0.60)
mäßig	33 (97%)	71 (90%)	
dicht	0	1 (1%)	
Plasmazellen			
gering	2 (6%)	79 (100%)	<0.0001
mäßig	32 (94%)	0	

Tab. 3.12 Parameter der Entzündung bei CF- und nicht CF-Patienten

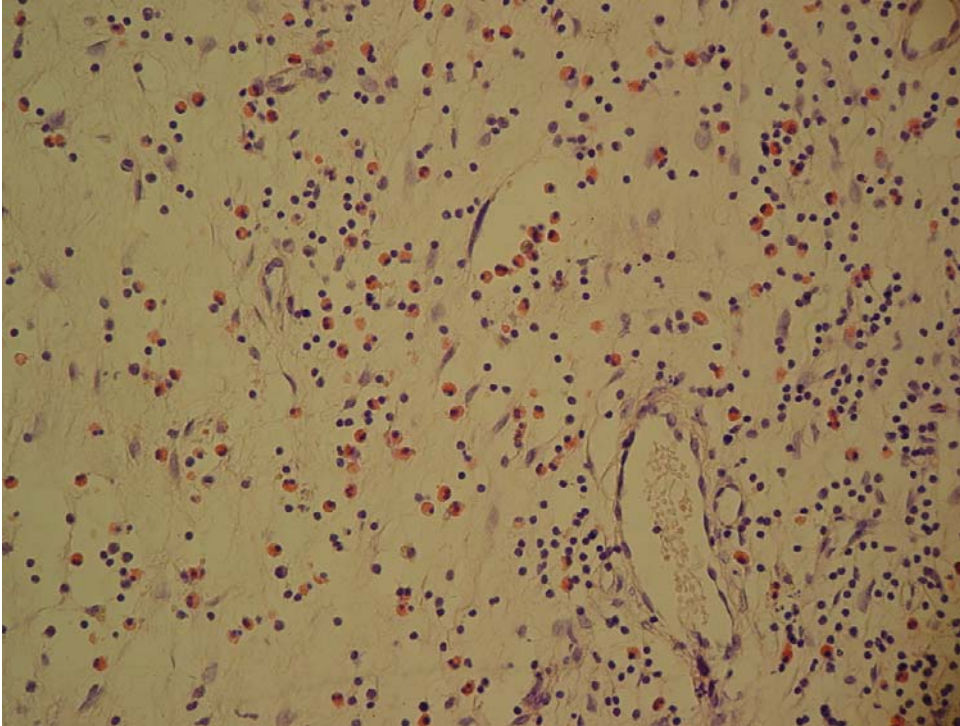


Abb. 3.23 Zahlreiche eosinophile Granulozyten und Lymphozyten, mäßig ausgeprägtes ödematöses Stroma; nicht CF-Patient; HE-Färbung, (x200)

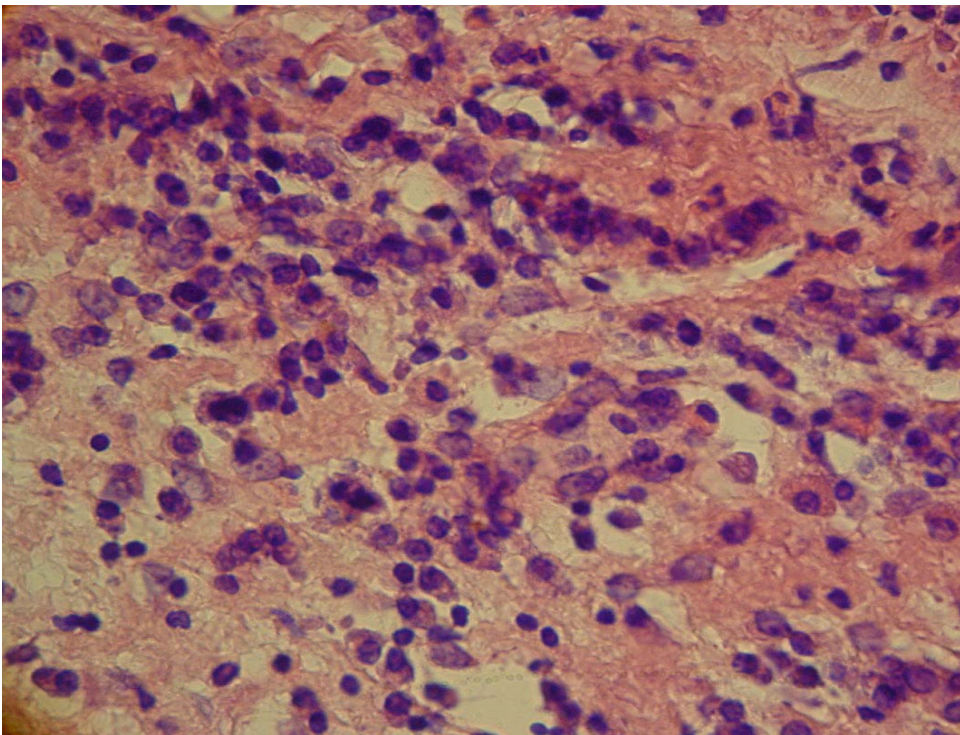


Abb. 3.24 Zahlreiche Plasmazellen und Lymphozyten, leicht ausgeprägtes fibrosiertes Stroma; CF-Patient; HE-Färbung, (x400)

3.2.2.3.5 Immunhistochemische Parameter

CD8-T-Zellen, die sog. zytotoxischen T-Zellen, sind an der zellvermittelten Immunantwort maßgeblich beteiligt. Die immunhistochemische Untersuchung der Zelldichte ergab bei der Differenzierung von CF- und nicht CF-Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Mastzellen lösen nach Aktivierung durch Freisetzung von chemischen Mediatoren eine Entzündungsreaktion aus. Signifikant häufiger waren diese bei CF-Patienten zu finden ($p < 0.05$). Die Mastzellen traten mehrheitlich im Stroma und nur vereinzelt im Epithel der cp Schleimhaut auf. Die immunhistochemische Erfassung der Vaskularisationsdichte ergab bei der Differenzierung in die verschiedenen Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.13 enthalten.

Untersuchungskriterium	CF-Patienten (n=33)	nicht CF-Patienten (n=79)	p-Wert
CD8-T-Lymphozyten			
vereinzelt	0	2 (3%)	<i>n.s.</i> (0.07)
gering	4 (12%)	14 (18%)	
mäßig	16 (48%)	50 (63%)	
dicht	13 (39%)	13 (16%)	
Mastzellen			
vereinzelt	1 (3%)	4 (5%)	0.0122
gering	6 (18%)	35 (44%)	
mäßig	22 (67%)	38 (48%)	
dicht	4 (12%)	2 (3%)	
Vaskularisation			
vereinzelt	2 (6%)	4 (5%)	<i>n.s.</i> (0.44)
gering	11 (33%)	16 (20%)	
mäßig	14 (42%)	37 (47%)	
dicht	6 (18%)	22 (28%)	

Tab. 3.13 Immunhistochemische Parameter bei CF- und nicht CF-Patienten

3.3 Vergleich der Erst- und Rezidiveingriffe

Beim Vergleich der Erst- und Rezidiveingriffe wurden nur die Parameter berücksichtigt, bei denen ein signifikanter Unterschied bzw. die Änderung der Signifikanz bei Erst- und Rezidiveingriffen vorlag. Die Ergebnisse dieses Vergleiches müssen aufgrund der geringen Zahl in der Gruppe der Rezidiveingriffe kritisch bewertet werden.

3.3.1 Stroma

Die Schwellung des Stromas war bei Ersteingriffen der nicht CF-Patienten signifikant stärker ausgeprägt ($p < 0.05$). Dieser Unterschied relativierte sich bei den Rezidiveingriffen. Es war eine annähernd ähnliche Ausprägung des Stromaödems zu finden (Tab. 3.14).

Untersuchungs-kriterium	Ersteingriff			Rezidiveingriff		
	CF-Patienten (n=18)	nicht CF-Patienten (n=72)	p-Wert	CF-Patienten (n=16)	nicht CF-Patienten (n=7)	p-Wert
ödematöses Stroma						
nicht	4 (22%)	0	0.0041	1 (6%)	0	n.s. (0.73)
gering	4 (22%)	22 (31%)		5 (31%)	1 (14%)	
mäßig	9 (50%)	47 (65%)		10 (63%)	6 (86%)	
stark	1 (6%)	3 (4%)		0	0	

Tab.3.14 Ödematöses Stroma im Vergleich zwischen Erst- und Rezidiveingriffen

3.3.2 Drüsen

Der Vergleich der einzelnen Drüsenparameter zwischen Erst- und Rezidiveingriffen zeigte, dass sich die Unterschiede der einzelnen Parameter, die bei Ersteingriffen signifikant waren, bei Rezidiveingriffen gewissermaßen angleichen (Tab. 3.15). Während diese Tendenz bei den verschiedenen Drüsenanteilen nur in leichter Form erkennbar war, verstärkte sich diese besonders bei den Untersuchungskriterien der Aufweitung der Drüsenausführungsgänge und bei der Mukozelenbildung.

Somit scheinen sich die histologischen Merkmale der Drüsen bei Rezidiveingriffen zwischen CF- und nicht CF-Patienten zu ähneln.

Untersuchungs-kriterium	Ersteingriff			Rezidiveingriff		
	CF-Patienten (n=18)	nicht CF-Patienten (n=72)	p-Wert	CF-Patienten (n=16)	nicht CF-Patienten (n=7)	p-Wert
seromuköse Drüsenanteile						
keine	16 (89%)	21 (29%)	<0.0001	16 (100%)	2 (29%)	0.0006
gering	2 (11%)	51 (71%)		0	5 (71%)	
muköse Drüsenanteile						
keine	1 (6%)	27 (38%)	0.0189	5 (31%)	3 (43%)	<i>n.s.</i> (0.23)
gering	15 (83%)	39 (54%)		11 (69%)	3 (43%)	
mäßig	2 (11%)	6 (8%)		0	1 (14%)	
Ausführungsgänge						
nicht aufgeweitet	4 (22%)	68 (94%)	<0.0001	11 (69%)	6 (86%)	<i>n.s.</i> (1.00)
gering aufgeweitet	8 (44%)	4 (6%)		4 (25%)	1 (14%)	
mäßig aufgeweitet	6 (33%)	0		1 (6%)	0	
Mukozele						
nicht vorhanden	15 (83%)	72 (100%)	0.0069	15 (94%)	7 (100%)	<i>n.s.</i> (1.00)
vorhanden	3 (17%)	0		1 (6%)	0	

Tab. 3.15 Drüsenparameter im Vergleich zwischen Erst- und Rezidiveingriffen

3.3.3 Epithel

Die Basalmembran, die bei den nicht CF-Patienten bei Ersteingriffen signifikant häufiger verbreitert war ($p < 0.05$), zeigte bei der Untersuchung der Rezidiveingriffe bei beiden Patientenkollektiven eine nahezu identische Ausprägung.

Die Tabelle 3.16 zeigt die Ergebnisse.

Untersuchungs- kriterium	Ersteingriff			Rezidiveingriff		
	CF- Patienten (n=18)	nicht CF- Patienten (n=72)	p-Wert	CF- Patienten (n=16)	nicht CF- Patienten (n=7)	p-Wert
Basalmembran						
normale Breite	11 (61%)	25 (35%)	0.0360	9 (56%)	4 (57%)	n.s. (1.00)
gering verbreitert	4 (22%)	40 (56%)		7 (44%)	3 (43%)	
mäßig verbreitert	3 (17%)	5 (7%)		0	0	
stark verbreitert	0	2 (3%)		0	0	

Tab. 3.16 Basalmembran im Vergleich zwischen Erst- und Rezidiveingriffen

3.3.4 Histologische Zeichen einer Entzündung

Der Vergleich der Dichte der eosinophilen Granulozyten ergab zwischen den Erst- und Rezidiveingriffen keine Änderung der Signifikanz. Eosinophile Granulozyten waren bei den nicht CF-Patienten häufiger zu finden ($p < 0.05$).

Im Zuge des Vergleichs der Plasmazellen zeigte sich sowohl bei den Erst- als auch bei den Rezidiveingriffen eine signifikante Häufung bei den CF-Patienten ($p < 0.0001$).

Die Ergebnisse dieser Differenzierung sind in der Tabelle 3.17 enthalten.

Untersuchungs-kriterium	Ersteingriff			Rezidiveingriff		
	CF-Patienten (n=18)	nicht CF-Patienten (n=72)	p-Wert	CF-Patienten (n=16)	nicht CF-Patienten (n=7)	p-Wert
eosinophile Granulozyten						
vereinzelt	1 (6%)	0	0.0015	0	0	0.0198
gering	17 (94%)	46 (64%)		16 (100%)	4 (57%)	
mäßig	0	24 (33%)		0	3 (43%)	
dicht	0	2 (3%)		0	0	
Plasmazellen						
gering	1 (6%)	72 (100%)	<0.0001	1 (6%)	7 (100%)	<0.0001
mäßig	17 (94%)	0		15 (94%)	0	

Tab. 3.17 Histologische Zeichen einer Entzündung im Vergleich zwischen Erst- und Rezidiveingriff

3.3.5 Immunhistochemische Parameter

Die Untersuchung des Mastzellgehaltes ergab bei den Ersteingriffen eine signifikante Erhöhung bei den CF-Patienten ($p < 0.05$). Die Analyse der Rezidiveingriffe lieferte keine statistisch signifikanten Resultate (Tab 3.18).

Der Vergleich der Vaskulationdichte bei Ersteingriffen brachte einen statistisch signifikanten Unterschied von $p < 0.05$ bei nicht CF-Patienten hervor. Vergleicht man die Rezidiveingriffe von CF- und nicht CF-Patienten so erhält man ein nicht signifikantes Ergebnis (Tab 3.18).

Die Dichte der Mastzellen und der Vaskularisation scheint sich nach Rezidiveingriffen bei CF- und nicht CF-Patienten zu ähneln.

Untersuchungs- kriterium	Ersteingriff			Rezidiveingriff		
	CF- Patienten (n=17)	nicht CF- Patienten (n=72)	p-Wert	CF- Patienten (n=16)	nicht CF- Patienten (n=7)	p-Wert
Mastzellen						
vereinzelt	1 (6%)	3 (4%)	0.0030	0	1 (14%)	n.s. (0.45)
gering	1 (6%)	32 (44%)		5 (31%)	3 (43%)	
mäßig	12 (71%)	35 (49%)		10 (63%)	3 (43%)	
dicht	3 (18%)	2 (3%)		1 (6%)	0	
Vaskularisation						
vereinzelt	1 (6%)	3 (4%)	0.0152	1 (6%)	1 (14%)	n.s. (0.25)
gering	9 (53%)	13 (18%)		2 (13%)	3 (43%)	
mäßig	6 (35%)	36 (50%)		8 (50%)	1 (14%)	
dicht	1 (6%)	20 (28%)		5 (31%)	2 (29%)	

Tab. 3.18 Immunhistochemische Parameter im Vergleich zwischen Erst- und Rezidiveingriff

3.4 Allergien

Das Patientenkollektiv wurde in Gruppen mit und ohne anamnestisch bekannter inhalativer allergischer Diathese unterteilt. Größtenmässig überwiegt mit 57 (63%) Patienten die Gruppe ohne inhalative allergische Diathese.

3.4.1 Allergische Diathese und Histologie

Allgemeine histologische Zeichen einer allergischen Schleimhautreaktion sind die eosinophilen Granulozyten und eine erhöhte Zahl von histaminhaltigen Mastzellen.

Es wurde daher überprüft, ob in den histologischen Präparaten mit anamnestisch bekannter inhalativer allergischer Diathese eine erhöhte Anzahl dieser Zellpopulationen darstellbar ist.

Tendenziell ist die Dichte der eosinophilen Granulozyten allenfalls bei den Allergikern erhöht. Allerdings erreichte dieser Unterschied die Signifikanzschwelle nicht (Tab. 3.19).

Mastzellen fanden sich im Gegensatz dazu signifikant häufiger bei Patienten ohne allergische Diathese ($p < 0.05$) (Tab. 3.20).

Untersuchungskriterium	Allergiker (n=33)	nicht-Allergiker (n=57)	p-Wert
eosinophile Granulozyten			
vereinzelt	0	1 (2%)	n.s. (0.13)
gering	20 (61%)	43 (75%)	
mässig	11 (33%)	13 (23%)	
dicht	2 (6%)	0	

Tab. 3.19 Allergische Diathese und eosinophilen Granulozyten

Untersuchungskriterium	Allergiker (n=33)	nicht-Allergiker (n=56)	p-Wert
Mastzellen			
vereinzelt	0	4 (7%)	0.0112
gering	19 (58%)	14 (25%)	
mässig	13 (40%)	34 (61%)	
dicht	1 (3%)	4 (7%)	

Tab. 3.20 Allergische Diathese und Mastzellen

3.4.2 Allergische Diathese, CF-Erkrankung und Histologie

Der Vergleich der Histologie mit den anamnestischen Angaben über eine allergische Diathese und einer CF-Erkrankung sollte Assoziationen innerhalb dieser Subgruppen identifizieren.

Bei den Patienten mit allergischer Diathese zeigte die Untersuchung der eosinophilen Granulozyten eine Tendenz zu Patienten ohne CF-Erkrankung, während die Untersuchung der Mastzellen eine Tendenz zu den CF-Patienten zeigte. Diese Unterschiede erreichten die Signifikanzschwelle nicht (Tab. 3.21; Tab. 3.22).

In der Gruppe der Patienten ohne eine bekannte Allergie waren, wie zu erwarten, die bereits beschriebenen signifikanten Unterschiede des Auftretens von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen wieder zu finden.

Die eosinophilen Granulozyten traten signifikant häufiger bei den nicht CF-Patienten auf ($p < 0.05$) (Tab. 3.21); Mastzellen waren signifikant häufiger bei CF-Patienten zu beobachten ($p < 0.05$) (Tab.3.22).

Untersuchungs-kriterium	Allergiker			nicht Allergiker		
	CF-Patienten (n=4)	nicht CF-Patienten (n=29)	p-Wert	CF-Patienten (n=14)	nicht CF-Patienten (n=43)	p-Wert
eosinophile Granulozyten						
vereinzelt	0	0	n.s. (0.44)	1 (7%)	0	0.0074
gering	4 (100%)	16 (55%)		13 (93%)	30 (70%)	
mäßig	0	11 (38%)		0	13 (30%)	
dicht	0	2 (7%)		0	0	

Tab. 3.21 Allergische Diathese, CF-Erkrankung und eosinophile Granulozyten

Untersuchungs-kriterium	Allergiker			nicht Allergiker		
	CF-Patienten (n=4)	nicht CF-Patienten (n=29)	p-Wert	CF-Patienten (n=13)	nicht CF-Patienten (n=43)	p-Wert
Mastzellen						
vereinzelt	0	0	n.s. (0.37)	1 (8%)	3 (7%)	0.0102
gering	1 (25%)	18 (62%)		0	14 (33%)	
mäßig	3 (75%)	10 (35%)		9 (69%)	25 (58%)	
dicht	0	1 (3%)		3 (23%)	1 (2%)	

Tab. 3.22 Allergische Diathese, CF-Erkrankung und Mastzellen

3.5 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale war lediglich bei fünf von 90 Patienten bekannt. Davon waren drei CF-Patienten.

Somit war keine Häufung eines klinisch fassbaren sinubronchialen Syndroms bei unseren Patienten zu beobachten.

3.6 Zusatzdiagnostik

3.6.1 Keimnachweis

Bei 15 von 18 CF-Patienten und 17 von 72 nicht CF-Patienten erfolgte eine mikrobiologische Untersuchung eines Nasenabstrichs.

Bei diesen Patienten wurde die Kolonisation mit den Keimen *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.23 abgebildet. *Staphylococcus aureus* war sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten der am häufigsten zu findende Keim. Signifikant häufiger ($p < 0.05$) wurde *Pseudomonas aeruginosa* bei den CF-Patienten gefunden.

Keimnachweis	CF-Patienten (n=15)	nicht CF-Patienten (n=17)	p-Wert
Staphylococcus aureus			
kein	7 (47%)	6 (35%)	n.s. (0.96)
gering	3 (20%)	4 (24%)	
mäßig	3 (20%)	3 (18%)	
hoch	2 (13%)	4 (24%)	
Pseudomonas aeruginosa			
kein	8 (53%)	17 (100%)	0.0019
gering	2 (13%)	0	
mäßig	4 (27%)	0	
hoch	1 (7%)	0	
Haemophilus influenzae			
kein	9 (60%)	14 (82%)	n.s. (0.25)
gering	1 (7%)	0	
mäßig	4 (27%)	1 (6%)	
hoch	1 (7%)	2 (12%)	
Streptococcus pneumoniae			
kein	14 (93%)	15 (88%)	n.s. (1.00)
gering	1 (7%)	1 (6%)	
mäßig	0	0	
hoch	0	1 (6%)	

Tab. 3.23 Keimbesiedelung

3.6.2 Gentypisierung

Bei den CF-Patienten wurde mittels PCR die Mutation des CFTR-Gens ermittelt. Da von den über 700 für die cystische Fibrose verantwortlichen Mutationen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 die meisten nur sehr selten auftreten, erfolgte eine Unterteilung der Mutationen in die Gruppen Δ F508homozygot, Δ F508heterozygot und andere (Abb. 3.25).

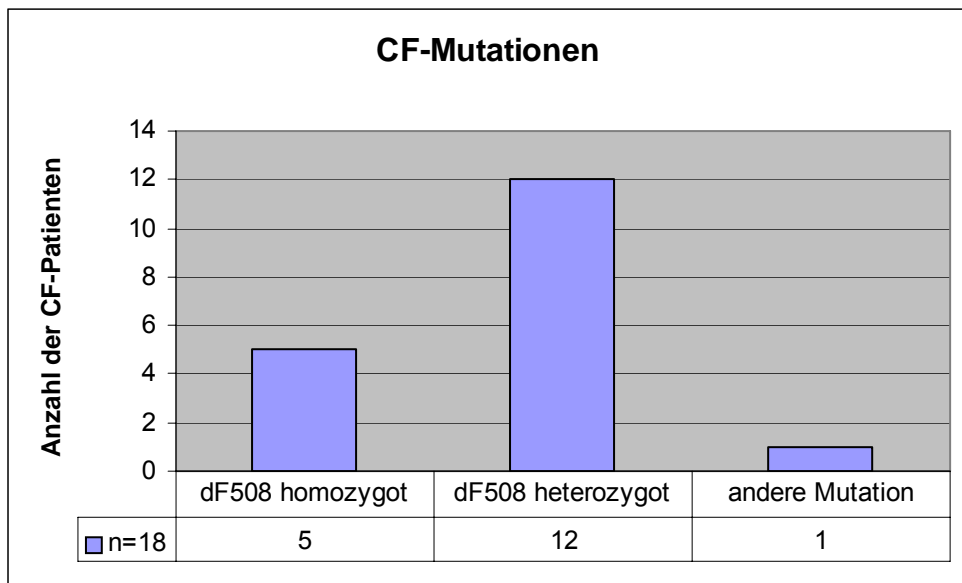


Abb. 3.25 Mutationen des CFTR-Gens bei den CF-Patienten

3.6.3 Leukozytenzahl

Die Erfassung der Leukozytenzahl im Blut zum Zeitpunkt der Erstoperation fand bei 86 Patienten statt. Lediglich ein Patient hatte eine Leukopenie. 80% der Patienten zeigten physiologische Leukozytenwerte, die zwischen 4.000 und 10.000/ μ l schwankten. Eine Leukozytose als Zeichen eines möglichen allgemeinen entzündlichen Prozesses wiesen 15 (18%) Patienten auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen CF- und nicht CF-Patienten beobachtet werden.

4. Diskussion

Die Sinusitis stellt eine akute oder chronische Entzündung der Nasennebenhöhlenschleimhaut unterschiedlicher Genese dar. Diese ist mit Ausnahme der dentogenen Infektion die Folge einer meist viralen, seltener bakteriellen Entzündung der Nasenhaupthöhle (=Rhinitis).

Die akute Sinusitis führt zu einer Änderung der Morphologie der Mukosa, woraus eine ödematöse Obstruktion der Ostien der Nasennebenhöhlen, eine Beeinträchtigung der Funktion und Reduktion der Zahl der Zilien sowie eine Änderung der Viskosität von Sekreten resultieren kann (6). Die chronisch polypöse (cp) Sinusitis kann mit einer chronischen Sinusitis assoziiert sein und tritt mit einer Prävalenz von 1-4% in der Bevölkerung auf (34). Das Manifestationsalter der Erkrankung ist gewöhnlich nach dem 20. Lebensjahr. Eine Manifestation im Kindesalter ist mit einer Inzidenz von 0.1% selten; eine Ausnahme stellt jedoch die cp Sinusitis bei cystischer Fibrose (CF) dar, die besonders häufig bei Kindern und Jugendlichen gefunden wird (3). 6 bis 48% der CF-Patienten leiden an einer cp Sinusitis (26-29). Bei den CF-Patienten, die im Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden, war in 40% eine cp Sinusitis nachweisbar (30).

Eosinophile Granulozyten scheinen grundsätzlich eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung der Entzündung und des Ödems bei cp Sinusitis zu spielen (61-65).

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, Unterschiede in der Pathogenese der cp Sinusitis bei CF- und bei nicht CF-Patienten zu hinterfragen.

Sorenson et al. (66) verglichen die cp Schleimhaut von 15 CF-Patienten im Kindes- und Jugendalter sowie von 15 erwachsenen nicht CF-Patienten: Sie fanden signifikant mehr eosinophile Granulozyten in der Gruppe der nicht CF-Patienten und signifikant mehr Lymphozyten und Plasmazellen bei den CF-Patienten. Wenig neutrophile Granulozyten fanden sich in beiden Gruppen.

Oppenheimer et al. (67) untersuchten den Gehalt von eosinophilen Granulozyten an sieben CF- und sechs nicht CF-Patienten. Während die

eosinophilen Granulozyten nur bei fünf der sieben CF-Patienten anwesend waren, fanden sich diese Zellen bei allen nicht CF-Patienten in höherer Anzahl.

Henderson et al. (68) untersuchten jeweils fünf CF- und nicht CF-Patienten. In der Gruppe der CF-Patienten waren keine eosinophilen Granulozyten, jedoch signifikant mehr Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen zu finden.

Rowe-Jones et al. (35) führten histologische Untersuchungen an 44 CF-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 22,5 Jahren und an 50 nicht CF-Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren durch. Die histologisch aufgearbeiteten Proben der cp Schleimhaut von Patienten ohne CF-Erkrankung enthielten signifikant mehr eosinophile Granulozyten, während sich die cp Schleimhaut von CF-Patienten durch signifikant mehr neutrophile Granulozyten und Plasmazellen auszeichnete.

In den Untersuchungen von Beju et al. (69) charakterisierte sich die cp Schleimhaut von sieben CF-Patienten durch einen signifikant erhöhten Gehalt an Plasmazellen und Mastzellen, während sich signifikant mehr eosinophile Granulozyten bei den sechs nicht CF-Patienten fanden.

Im Gegensatz dazu fanden Tos et al. (70) bei fünf pädiatrischen CF-Patienten und 52 nicht CF-Patienten keine Unterschiede in der Zahl der eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Auf Grund des ähnlichen histologischen Erscheinungsbildes hielten sie die Pathogenese der cp Sinusitis bei CF- und nicht CF-Patienten für gleich.

Anhand der teils widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien wird ersichtlich, dass weiterhin unklar bleibt, ob es sich bei den Erkrankungen, um zwei Entitäten mit gleicher Ausprägung aber unterschiedlicher Pathogenese handelt, oder ob diesen zwar zwei unterschiedliche Ursachen zu Grunde liegen, wodurch ein gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus ausgelöst wird, der zur selben Symptomatik führt. Obwohl sich auf Grund der neueren Literatur die Hinweise verdichten, dass es sich bei der cp Sinusitis bei CF- und nicht CF-Patienten um zwei unterschiedliche pathogenetische Mechanismen handelt, existieren bisher kaum Daten zum direkten Vergleich im Kindesalter. Daher haben wir mittels eines Vergleiches histologischer Befunde zwischen Patienten im Kindes- und Jugendalter mit und ohne CF-Erkrankung Hinweise auf die

Pathogenese bzw. spezifische Risikofaktoren gesucht und ein mögliches Erklärungsmodell erarbeitet.

Wir untersuchten 90 Patienten mit einer cp Sinusitis im Kindes- und Jugendalter. Bei einer Subgruppe dieser Patienten war eine CF-Erkrankung bekannt.

Eine **genetische Prädisposition** als Ursache für die Entwicklung einer cp Sinusitis ist denkbar. 40% der am UKT behandelten CF-Patienten leiden an einer cp Sinusitis (30). Diese war jedoch stark altersabhängig, so dass exogene Faktoren eine wesentliche Zusatzrolle spielen müssen. Bei den CF-Patienten führt eine Mutation des Transmembran-Proteins, das vom CFTR-Gen kodiert wird, zu einem Versagen der Sekretion von Chlorid-Ionen und zu einer übermäßigen Absorption von Natrium, aus der eine Austrocknung der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut mit einer Erhöhung der Viskosität der Sekrete resultiert (15;16). Cp Schleimhaut-DNA-Analysen von Patienten ohne diagnostische Merkmale einer CF-Erkrankung zeigten einen heterozygoten Überschuss der Mutation G551D. Diese Mutation wurde auch bei einigen Patienten mit CF gefunden (71). Dies lässt in einigen Fällen eine ähnliche Pathogenese bei CF- und nicht CF-Patienten vermuten. Caplen et al. (72) vermuten, die cp Sinusitis sei eine monosymptomatische Begleiterscheinung der CF-Erkrankung, welches die hohe Assoziation von cp Sinusitis mit dieser Erkrankung erklären könnte.

Die Tatsache, dass die cp Sinusitis bei weniger als der Hälfte der Patienten mit einer CF-Erkrankung auftritt, legt den Verdacht nahe, dass neben der Mutation des CFTR-Gens und ihren Folgen noch weitere Faktoren zur Pathogenese der cp Sinusitis beisteuern müssen.

Unter allen Patienten mit cp Sinusitis ist die Zahl der männlichen Erkrankten bis zu 2-4 mal höher als bei weiblichen Patienten (73). Obwohl dieses Ergebnis nicht von allen Autoren bestätigt wird (3), offenbart sich auch in unserer Arbeit diese Tendenz: Die Geschlechtsverteilung unserer Patienten zeigte, dass 1.7 mal häufiger männliche als weibliche Patienten operativ behandelt wurden (Abb.3.2). Koitschev et al. beobachteten bei CF-Patienten kein vermehrtes

geschlechtsspezifisches Auftreten von cp Sinusitis; allerdings wurde bei den operativ behandelten CF-Patienten eine Tendenz zum männlichen Geschlecht festgestellt (30). Demnach erscheint eine hormonelle Begünstigung der Entstehung und Ausprägung der cp Sinusitis während der Pubertät bei dem männlichen Geschlecht denkbar.

Änderungen der aerodynamischen Verhältnisse könnten zur Entwicklung einer cp Sinusitis beitragen. Der Luftstrom durch die Nase bildet einen Übergang zwischen laminar und turbulent. Dadurch wird der Kontakt zwischen Luft und Schleimhaut gesteigert sowie die Luft am effizientesten von der Schleimhaut erwärmt, angefeuchtet und gesäubert (74). Anatomische Veränderungen, wie die Septumdeviation oder die Nasenmuschelhyperplasie, die bei unseren Untersuchungen bei ca. der Hälfte aller Patienten beobachtet werden konnten, führen zu signifikanten Änderungen des Luftstroms (75-77), wodurch eine Sinusitis begünstigt werden kann.

Die Anatomie der osteomeatalen Einheit bedingt, dass die Siebbeinzellen und die Kieferhöhlen besonders häufig an chronischen Entzündungen der Nasennebenhöhlen beteiligt sind (78). Auf Grund der altersabhängigen Pneumatisation der Nasennebenhöhlen gilt dies insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Bei CF-Patienten besteht eine ausgeprägte Hypoplasie der Sinus frontales und der Sinus sphenoidales (79;80). Diese wird als Zeichen einer verminderten Aeration der Nasennebenhöhlen während der Reifung angesehen.

Die Lokalisation von pathologischen Befunden in den Nasennebenhöhlen wurde in der Arbeit von Yung et al. bei 23 pädiatrischen CF-Patienten mit cp Sinusitis computertomographisch untersucht. Besonders in den Siebbeinzellen und Kieferhöhlen zeigte sich eine Häufung von pathologischen Befunden, während die Stirn- und die Keilbeinhöhlen seltener betroffen waren (81). Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Yung et al. überein und die cp Sinusitis zeigte auch in unserer Studie eine Häufung der Manifestation in den Siebbeinzellen und den Kieferhöhlen (Abb. 3.5). Allerdings war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen der CF- und nicht CF-

Patienten nachweisbar (Abb. 3.22). Wir vermuten jedoch, dass bereits die anatomischen Verhältnisse der osteomeatalen Einheit sowie die altersabhängige Pneumatisation der Nasennebenhöhlen die gehäufte Lokalisation der cp Sinusitis in den Siebbeinzellen und den Kieferhöhlen sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten erklären können.

Neben erhöhten entzündlichen Zellinfiltrationen wurde von verstärkter Expression und Produktion einer Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen in cp Schleimhaut berichtet (34). Die Anwesenheit dieser Mediatoren und Zellen gibt Hinweise, dass die **chronisch persistierende Entzündung** eine zentrale Rolle in der Pathogenese der cp Sinusitis spielen könnte.

Sowohl die angeborene als auch die erworbene (adaptive) Immunantwort basieren auf Reaktionen von Leukozyten. Zusammen bilden die angeborene und adaptive Immunität ein wirksames Abwehrsystem.

Die *Granulozyten* sind zu einem großen Teil an der angeborenen Immunität beteiligt. Das Interleukin (IL)-5 hat eine zentrale Funktion für die eosinophilen Granulozyten. Diese sind die einzigen menschlichen Leukozyten, die einen spezifischen IL-5 Rezeptor exprimieren (82;83). In Untersuchungen konnten signifikant erhöhte IL-5 Werte im Stroma von Patienten mit cp Sinusitis nachgewiesen werden (84;85). IL-5 besitzt eine selektive chemotaktische Wirkung auf die eosinophilen Granulozyten und ist in der Lage diese zu aktivieren (86). Die T-Helfer2 (T_H2)-Zellen, welche primär B-Lymphozyten aktivieren, gelten als Hauptquelle für IL-5 (87). Eine starke Korrelation zwischen IL-5 und der Zahl der T-Zellen konnte gezeigt werden (88). Auch die eosinophilen Granulozyten gelten als Quelle von IL-5. Bachert et al. (84) identifizierten 69% der IL-5 positiven Zellen des Stromas als eosinophile Granulozyten.

Entscheidend für die eosinophilen Granulozyten ist neben dem IL-5 auch der granulocyte/makrophage colony stimulating factor (GM-CSF); diese verlängern durch Reduktion der Apoptose das Überleben der eosinophilen Granulozyten (63;84;89).

Die Chemokine RANTES und Eotaxin, die auf eosinophile Granulozyten chemotaktisch wirken, wurden im Stroma von Patienten mit cp Sinusitis erhöht nachgewiesen (88;90). Eotaxin kann in cp Schleimhaut lokal Gewebeschäden herbeiführen (90). Ebenso können toxische Proteine, wie das major basic Protein und das eosinophil cationic Protein (ECP), die von eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden, epitheliale Schäden herbeiführen (34).

Die erhöhte Anzahl von Zytokinen und Chemokinen in cp Schleimhaut reguliert demnach maßgeblich die Chemotaxis, die Aktivierung und das Überleben von eosinophilen Granulozyten. Da die eosinophilen Granulozyten selbst eine wichtige Quelle einer Vielzahl von Zytokinen und Chemokinen darstellen, sind sie in der Lage ihre Fähigkeiten auf autokrine Weise zu modulieren. Untersuchungen von Van Zele (91) ergaben signifikant höhere Werte von Eotaxin und ECP bei nicht CF-Patienten im Vergleich zu CF-Patienten. IL-5 war bei Untersuchungen von Claeys et al. (92) bei CF-Patienten unterhalb der Nachweisgrenze, konnte jedoch bei 80% der nicht CF-Patienten nachgewiesen werden.

Tos et al. beschrieben bei ihren Untersuchungen keine Unterschiede in der Zahl der eosinophilen Granulozyten bei CF- und nicht CF-Patienten (70). Andere Autoren stellten signifikant erniedrigte Werte von eosinophilen Granulozyten bei CF-Patienten fest (35;69). Henderson et al. fanden bei CF-Patienten keine eosinophilen Granulozyten (68).

Bei unseren Untersuchungen waren eosinophile Granulozyten sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten zu finden. Die Ergebnisse der neueren Literatur konnten in unserer Studie bestätigt werden: die Anzahl der eosinophilen Granulozyten war in der Gruppe der CF-Patienten signifikant niedriger (Tab. 3.12).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die eosinophilen Granulozyten sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten zur Unterhaltung der Entzündung der Mukosa beisteuern können. Allerdings scheinen diese bei den nicht CF-Patienten eine stärkere Bedeutung zu haben.

Die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und tumor necrosis factor- α (TNF- α), welche die Expression der intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) an

Endothelzellen hochregulieren, können eine Migration von T-Zellen und neutrophilen Granulozyten in die Schleimhaut induzieren (34).

IL-8 wird als chemotaktischer Faktor für neutrophile Granulozyten angesehen. Claeys et al. (92) fanden in der cp Schleimhaut von CF-Patienten signifikant höhere IL-8 Konzentrationen verglichen mit nicht CF-Patienten.

Rowe-Jones et al. und Henderson et al. fanden neutrophile Granulozyten signifikant häufiger bei CF-Patienten (35;68).

Es wird angenommen, dass die neutrophilen Granulozyten Elastase freisetzen, wodurch Schleimhautschäden sowie eine Verlängerung der Schleimhautentzündung bei chronischer Sinusitis resultieren können (93). Daher könnten die neutrophilen Granulozyten zur Pathogenese von cp Sinusitis beitragen.

Bei unseren Untersuchungen zeigten die neutrophilen Granulozyten, ähnlich wie bei Sorenson et al. (66), in allen Präparaten eine geringe Präsenz (Tab.3.5). Zwischen den beiden Gruppen der CF- und nicht CF-Patienten konnten keine Unterschiede beobachtet werden (Tab. 3.12).

Die adaptive Immunität beruht auf *Lymphozyten*, bei denen die B- und T-Lymphozyten unterschieden werden. Die B-Lymphozyten differenzieren nach ihrer Aktivierung zu Plasmazellen, die im Rahmen der humoralen Immunantwort Antikörper freisetzen. Die T-Lymphozyten bilden zwei Klassen: die zytotoxischen T-Zellen, die infizierte Zellen abtöten, und die T-Helferzellen, die vor allem B-Lymphozyten aktivieren. Die T-Lymphozyten sind daher sowohl für die humorale als auch für die zellvermittelte adaptive Immunantwort von entscheidender Bedeutung.

Die zytotoxischen T-Lymphozyten, die das CD8-Molekül an ihrer Zelloberfläche exprimieren, erkennen major histocompatibility complex (MHC)-I-Peptid-Komplexe und werden dazu aktiviert Zellen zu töten, die fremde Proteine von zytosolischen Pathogenen, z.B. Viren, präsentieren (94;95). Erkennen die CD4-T-Lymphozyten, die sog. T-Helferzellen, auf B-Lymphozyten einen Komplex aus antigenem Fragment und MHC-Klasse-II-Molekül, so werden die B-Lymphozyten zur Proliferation und Differenzierung zu antikörperproduzierenden Plasmazellen angeregt (94;95).

In der Literatur wird von signifikant höheren CD8-T-Lymphozytenwerten im Vergleich zu CD4-T-Lymphozytenwerten berichtet (34;96;97).

Bei unseren Untersuchungen fanden wir sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten zytotoxische CD8-T-Lymphozyten (Tab. 3.13). Signifikante Unterschiede ergaben sich aber nicht. CD4-T-Helferzellen waren in keinem der Präparate zu finden (Tab. 3.6).

Entsprechend diesen Ergebnissen scheint es, dass die zytotoxischen CD8-T-Lymphozyten sowohl bei den CF- als auch bei den nicht CF-Patienten eine mögliche Reaktion der zellvermittelten Immunantwort auf eine chronische bakterielle Kolonisation der Nasenschleimhaut darstellen.

Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Gehalt an CD4-T-Helferzellen wäre, dass sich diese zu Beginn der Entzündung in dem Gewebe aufhielten, um B-Lymphozyten zur Differenzierung zu Plasmazellen zu aktivieren. Nach erfolgter Plasmazellaktivierung und ausreichender Antikörperproduktion wäre ein Rückzug der CD4-T-Helferzellen aus der cp Schleimhaut denkbar.

Bei der humoralen Immunität sezernieren *Plasmazellen* nach Aktivierung Immunglobuline als lösliche Antikörper. Plasmazellen wurden in mehreren Studien in erhöhter Anzahl in Präparaten der CF-Patienten nachgewiesen (35;66;68;69). Tos et al. berichteten von keinem Unterschied der Plasmazellzahl zwischen CF- und nicht CF-Patienten (70).

Im Gegensatz dazu konnten in unseren Präparaten Plasmazellen signifikant häufiger bei CF-Patienten vorgefunden werden ($p < 0.0001$) (Tab. 3.12).

Die humorale Immunität scheint demnach möglicherweise bei den CF-Patienten eine größere Bedeutung als bei den nicht CF-Patienten zu haben. Die Tatsache, dass CF-Patienten häufig mit Problemkeimen kolonisiert sind (23), ist eine mögliche Erklärung für die erhöhte Plasmazellzahl.

Überwinden Pathogene die Epithelien und rufen eine lokale Infektion aus, so werden auch *Mastzellen* aktiviert. Diese sind sowohl an IgE-vermittelten als auch an nicht IgE-vermittelten entzündlichen Prozessen beteiligt. Sie können im Stroma und Epithel von cp Schleimhaut gefunden werden. Mastzellen enthalten zytoplasmatische Granula, in denen sich eine Mischung chemischer Mediatoren, unter anderem Histamin befindet. Die Freisetzung der Granula

kann durch Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität zu einem Ödem führen (34).

Mastzellen exprimieren eine Reihe von Zytokinen, wie beispielsweise IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF und TNF- α , sowie Mediatoren, wie Histamin und Tryptase, die eine erhöhte Freisetzung von GM-CSF und RANTES aus Epithelzellen der cp Schleimhaut bewirken. Dadurch werden die eosinophilen Granulozyten zusätzlich aktiviert (34).

Untersuchungen von Beju et al. und Henderson et al. zeigten einen höheren Gehalt an Mastzellen bei den CF-Patienten (68;69).

In unseren Untersuchungen waren Mastzellen ebenfalls bei CF-Patienten signifikant häufiger zu finden ($p < 0.05$) (Tab. 3.13). Diesen Ergebnissen zu folge tragen die Mastzellen möglicherweise bei den CF-Patienten verglichen mit den nicht CF-Patienten stärker zur Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung bei.

Durch die Entwicklung und Aufrechterhaltung der cp Sinusitis kann es zu erheblichen Veränderungen der einzelnen Bestandteile des Epithels und der Basalmembran kommen.

Das *respiratorische Epithel* der cp Schleimhaut wurde in der Arbeit von Beju et al. untersucht. Die Breite des Epithels variierte von atrophisch bis normal breit und hyperplastisch. Signifikante Unterschiede zwischen CF- und nicht CF-Patienten wurden nicht gefunden (69).

Unsere Untersuchungen führten zu einem ähnlichen Ergebnis ohne signifikante Unterschiede zwischen CF- und nicht CF-Patienten (Tab. 3.11). Von einer Plattenepithelmetaplasie und deren Auftreten bei cp Sinusitis berichtete Pawankar (34). In unseren Untersuchungen konnte eine Plattenepithelmetaplasie bei ca. jedem zehnten Präparat ohne Prävalenz zur CF- bzw. nicht CF-Gruppe festgestellt werden (Tab. 3.4; Tab. 3.11). Die Plattenepithelmetaplasie stellt eine extreme Umwandlung des respiratorischen Epithels dar und charakterisiert exemplarisch den Verlust der „clearance“-Funktion des Epithels der cp Schleimhaut.

Basalmembran-Untersuchungen von Beju et al. zeigten, dass trotz einer hohen Variabilität die Basalmembran bei nicht CF-Patienten tendenziell breiter ist (69).

Zu diesem Ergebnis kamen auch unsere Untersuchungen der Basalmembran (Tab. 3.11).

Der Aufbau und die Veränderungen des Epithels sind bei CF- und nicht CF-Patienten ähnlich. Es ist allerdings anzumerken, dass durch den Prozess der histologischen Aufarbeitung das respiratorische Epithel und die Basalmembran häufig artifiziell abgelöst sind. Da die Breite des Epithels und der Basalmembran auch innerhalb eines Präparates stark variiert, existieren bezüglich dieser Parameter lediglich Tendenzen und keine Absolutwerte.

Die **vasomotorische Reaktion**, welche die Erweiterung und Verengung der Blutgefäße charakterisiert, ist eine der frühesten Reaktionen der Nasenmukosa auf eine Vielzahl von Stimuli. Das Verhältnis der Acetylcholin-Produktion und der enzymatischen Destruktion von Acetylcholin bestimmt die Intensität und Dauer der vasomotorischen Reaktion. In vielen Fällen stellt diese Reaktion einen ätiologischen Faktor der vergrößerten Schleimhautoberfläche sowie der erhöhten Nasenobstruktion und -sekretion dar (98).

Bei unseren Untersuchungen fanden sich in allen Präparaten der cp Schleimhaut angeschnittene Blutgefäße. Bei mehr als 2/3 der Präparate war die Vaskularisation mäßig bis dicht (Tab.3.6). Die Vaskularisationsdichte, die teils sehr stark ausgeprägt war (Abb. 3.18 und 3.19), könnte an der Aufrechterhaltung der Sinusitis maßgeblich beteiligt sein.

Eine veränderte **mukoziliare Clearance** könnte ebenfalls an der Pathogenese der cp Sinusitis beteiligt sein. Bei der mukoziliaren Clearance handelt es sich um einen Mechanismus, bei dem die Schleimhaut der Nasen- und Nasennebenhöhlen gereinigt wird. Die Hauptkomponenten dieses Reinigungssystems stellen neben dem zilientragenden respiratorischen Epithel der Schleim mit seinem typischen Aufbau in Sol- und Gelphase dar (99). Der Hauptanteil des Schleims wird in den Drüsen der Submukosa produziert. Das Drüsenparenchym kann nach histologischer Erscheinung in serös, mukös und seromukös gegliedert werden. Physiologische Nasenschleimhaut enthält achtmal häufiger seröses Drüsenparenchym als muköses (100). Wir fanden bei

unseren Untersuchungen in cp Schleimhaut häufiger muköses als seröses oder seromuköses Drüsenparenchym. Seröses und seromuköses Drüsenparenchym war bei nicht CF-Patienten, muköses Drüsenparenchym dagegen bei CF-Patienten signifikant häufiger zu beobachten (Tab. 3.10).

Die ungleiche Verteilung zwischen CF- und nicht CF-Patienten könnte folgendermaßen erklärt werden: Die Veränderungen des intrazellulären Milieus führen bei den CF-Patienten zu einer starken Erhöhung der Viskosität und einer chemischen Veränderung der Zusammensetzung der Sekrete (16;23). Es wäre denkbar, dass seröses und seromuköses Drüsenparenchym durch die veränderten Eigenschaften des Sekretes das histologische Erscheinungsbild eines mukösen Drüsenparenchyms bekommt. Ein häufigeres Auftreten des mukösen Drüsenparenchyms bei CF-Patienten wäre damit erklärbar. Eine Folge dieser Sekretveränderung könnte auch die durch Sekretstagnation bedingte Aufweitung der Drüsenausführungsgänge und Mukozelenbildung darstellen, die in unserer Studie in der Gruppe der CF-Patienten signifikant häufiger zu finden waren ($p < 0.0001$ bzw. $p < 0.05$) (Tab. 3.10). Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (101;102).

Die *Becherzellen* sind für das respiratorische Epithel charakteristisch. Sie tragen in physiologischer Nasenschleimhaut zur Produktion von Schleim bei (100). Von einem reduzierten Becherzellgehalt in cp Schleimhaut berichtete Pawankar (34). Die Becherzellen waren in unseren Präparaten meist vereinzelt oder in geringer Zahl vorhanden (Tab. 3.4). Demnach scheint die Schleimproduktion durch Becherzellen in cp Schleimhaut verglichen mit physiologischer Schleimhaut geringer zu sein.

Die Veränderungen der Schleimzusammensetzung bei cp Schleimhaut können zu einer verlangsamten mukoziliaren Clearance führen. Möglicherweise begünstigt die resultierende Stase der Sekrete die Entstehung einer cp Sinusitis.

Auch eine **allergische Diathese** könnte zur Entstehung der cp Sinusitis beisteuern. Atopiker produzieren als Antwort auf bestimmte Allergene eine hohe Anzahl von IgE-Antikörpern.

Bei der allergischen Reaktion bewirken die Degranulation der Mastzellen und die Aktivierung der T_H2-Zellen eine starke Ansammlung der eosinophilen Granulozyten und deren Aktivierung. Die anhaltende Anwesenheit der eosinophilen Granulozyten im Gewebe ist charakteristisch für eine chronisch allergische Entzündung (103). Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass bei Patienten mit cp Sinusitis häufig eine allergische Diathese zu finden ist (34;34;69;96;97;104). Die Ergebnisse unserer Arbeit stimmen mit diesen Untersuchungen überein und zeigen bei etwa einem Drittel der Patienten mit cp Sinusitis eine allergische Diathese.

Bei Atopikern wurden erhöhte IgE-Werte sowie eine erhöhte Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors FcεRI in Mastzellen der cp Schleimhaut beobachtet. Dieses scheint mit einer erhöhten Mediatorfreisetzung verbunden zu sein (34). Park et al. (105) ermittelten eine tendenziell höhere Anzahl an Mastzellen in cp Schleimhaut von Patienten mit allergischer Diathese.

Wir fanden in unseren Untersuchungen einen signifikant höheren Mastzellgehalt bei Patienten ohne eine bekannte allergische Diathese ($p < 0,05$) (Tab.3.20). Dieses Ergebnis ist nur durch die anamnestischen Angaben der Patienten entstanden und kann daher als begrenzt aussagekräftig angesehen werden.

Mastzellen sind sowohl an IgE-vermittelten als auch an nicht IgE-vermittelten entzündlichen Prozessen beteiligt. Auch die IgE-abhängige Freisetzung von Mediatoren wie Histamin aus Mastzellen der cp Schleimhaut bei den Patienten mit allergischer Diathese trägt vermutlich zur chronischen Entzündung bei.

Stoop et al. (97) und Scavuzzo et al. (106) fanden bei Patienten mit cp Sinusitis und allergischer Diathese signifikant mehr eosinophile Granulozyten im Gewebe verglichen mit denen ohne allergischer Diathese. Untersuchungen von Park et al. (105) ergaben keinen zahlenmäßigen Unterschied von eosinophilen Granulozyten in cp Schleimhaut bei Patienten mit bzw. ohne allergischer Diathese.

Unsere Ergebnisse zeigen eine höhere Anzahl eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit allergischer Diathese (Tab. 3.19). Demnach können auch die eosinophilen Granulozyten im Stroma auf eine mögliche allergische Diathese

hinweisen. Diese muss dem Patienten klinisch nicht aufgefallen sein. Bei vier Patienten war neben einer CF-Erkrankung zusätzlich eine allergische Diathese bekannt.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine allergische Diathese bei einem Teil der Patienten, zu welchem auch CF-Patienten zählen können, durchaus eine Rolle in der Pathogenese der cp Sinusitis spielt. Daher ist auch eine Überlappung allergischer und nicht-allergischer Pathomechanismen bei einzelnen Patienten denkbar.

Rhino-sinugene Erkrankungen umfassen häufig auch die unteren Atemwege. Dieses wird als sinubronchiales Syndrom bezeichnet (7). Asthma bronchiale tritt häufig bei cp Sinusitis auf: 20-50% der erwachsenen Patienten mit cp Sinusitis leiden an Asthma bronchiale; bei 20-40% der an Asthma bronchiale erkrankten erwachsenen Patienten ist eine cp Sinusitis nachweisbar. Eine cp Sinusitis tritt statistisch häufiger bei Patienten mit nicht allergischem, steroidabhängigen als mit allergischem Asthma bronchiale auf (2).

In dieser Arbeit betrug der Anteil der Patienten mit Asthma bronchiale sechs Prozent. Es ist zu beachten, dass sich unserer Patientenkollektiv aus Kindern und Jugendlichen zusammensetzt. Somit ist ein mögliches Übergreifen der Erkrankung in Richtung des pulmonalen Systems in dieser Altersgruppe noch nicht erfolgt.

Eine **Besiedelung mit Problemkeimen** ist bei den CF-Patienten typisch. Chronische bronchopulmonale Infekte bestimmen die Morbidität und Mortalität fast aller CF-Patienten. Besondere Probleme bereitet den CF-Patienten die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (23). Die Häufigkeit der Kolonisation nimmt im Kindes- und Jugendalter drastisch zu: Die Infektionsrate steigt von 30% bei Kindern unter 5 Jahren auf rund 75% in der Gruppe der 10 bis 15 jährigen an; bei über 90% der über 20 jährigen ist *Pseudomonas aeruginosa* nachweisbar (107;108).

Bakterielle Biofilme können bei der chronischen Sinusitis eine wichtige Rolle spielen. In Tierversuchen konnten Biofilme auf dem Epithel der Nasennebenhöhlen von Hasen gefunden werden, die mit *Pseudomonas*

aeruginosa infiziert waren; Hasen, die mit nicht Biofilm bildenden *P. aeruginosa*-Mutanten infiziert waren, wiesen diese Biofilme nicht auf (109). Möglicherweise beeinflusst der Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* die Pathogenese der cp Sinusitis bei CF-Patienten. Dieser produziert Hämolysin und verschiedene Phenazinderivate wie z.B. Pyocyanin. In-vitro Untersuchungen von Wilson et al. (110) zeigten, dass Pyocyanin die ziliare Schlagfrequenz verlangsamt und in hohen Konzentrationen eine Ziliostasis sowie eine epitheliale Spaltbildung verursachen kann. Weitere Infektionen und Entzündungen könnten resultieren. Cimmino et al. untersuchten Problemkeime in der Nase von pädiatrischen CF-Patienten mit und ohne cp Sinusitis (31). *Pseudomonas aeruginosa* konnte bei einem Viertel der CF-Patienten mit cp Sinusitis gefunden werden; CF-Patienten ohne cp Sinusitis zeigten einen geringeren Nachweis.

Der intraoperative Nasenabstrich ergab bei rund der Hälfte unserer CF-Patienten mit cp Sinusitis einen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Bei den getesteten nicht CF-Patienten war *Pseudomonas aeruginosa* nicht nachweisbar (Tab. 3.23). Diesen Ergebnissen zufolge können Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa* bei der Pathogenese der cp Sinusitis bei den CF-Patienten einen Faktor darstellen.

Yung et al. weisen in ihrer Arbeit auf die erhöhte Rezidivrate der cp Sinusitis bei CF-Patienten hin (81), die auch in unseren Untersuchungen zu finden war. Der histologische Vergleich der Erst- und Rezidiveingriffe zeigt bei fast allen untersuchten Parametern Auffälligkeiten: Während bei den Ersteingriffen signifikante Unterschiede zwischen CF- und nicht CF-Patienten vorliegen, so sind diese bei den Rezidiveingriffen geringer ausgeprägt (Tab. 3.14 – Tab. 3.18). Nicht zutreffend ist diese Beobachtung für Plasmazellen, eosinophile Granulozyten und seromuköse Drüsen. Das bedeutet, dass die histologischen Unterschiede bei Rezidiven der cp Sinusitis von CF- und nicht CF-Patienten weniger ausgeprägt sind. Dies lässt vermuten, dass sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten eine ähnliche Pathogenese zur Ausbildung von Rezidiven der cp Sinusitis zugrunde liegen könnte.

Zusammen mit anderen Untersuchungen zeigen unsere Ergebnisse, dass CF- und nicht CF-Patienten eine unterschiedliche Ätiologie der Entstehung von cp Sinusitis haben. Es handelt sich um zwei Entitäten mit ähnlicher Symptomatik aber unterschiedlicher Kausalkette. Obwohl sich das histologische Erscheinungsbild der cp Sinusitis von CF- und nicht CF-Patienten teilweise ähnelt, so existierten besonders bei eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen, Mastzellen und dem Drüsenparenchym signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven.

Die Pathogenese der cp Sinusitis bei CF- und nicht CF-Patienten scheint multifaktoriell zu sein. Neben der Veränderung der Aerodynamik, einer chronischen Infektion und der Änderung der mukoziliaren Clearance kann die allergische Diathese entscheidend zur Pathogenese der cp Sinusitis beitragen. Bei CF-Patienten stellen die durch die Grunderkrankung veränderte Zusammensetzung der Sekrete und die daraus resultierende Kolonisation mit Problemkeimen ebenfalls mögliche zusätzliche Risikofaktoren dar.

Daher scheint bei den CF-Patienten ein modifizierter postoperativer Therapieansatz sinnvoll zu sein. Dieser sollte eine antibakterielle und eine mukolytische Komponente beinhalten. Dadurch könnte eine bakterielle Pseudomembranbildung vermieden und damit die Grundlage für eine Rezidivbildung entzogen werden. Auf Grund der Langzeitbetreuung dieser Patientengruppe in spezialisierten Ambulanzen könnte durch prospektive Studien eine Standardisierung der postoperativen Therapie konzipiert werden.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die chronisch polypöse (cp) Sinusitis von CF- und nicht CF-Patienten im Kindes- und Jugendalter untersucht. Während die cp Sinusitis bei pädiatrischen nicht CF-Patienten selten ist, stellt die Gruppe der CF-Patienten eine Besonderheit dar: gut die Hälfte entwickelt eine cp Sinusitis.

Zur Untersuchung von Besonderheiten der cp Sinusitis wurden von 18 CF- und 72 nicht CF-Patienten im Kindes- und Jugendalter die Patientendaten verglichen und 561 histologische Präparate, darunter 448 immunhistochemische Färbungen, ausgewertet.

Es wurden wichtige Unterschiede in den histologischen Präparaten gefunden und erläutert.

Die Untersuchung der Histologie zeigte bei dem Patientenkollektiv der CF-Patienten häufiger muköse Drüsenanteile sowie eine Neigung zur Verlegung von Drüsenausführungsgängen und Mukozelenbildung. Ebenso war im Gegensatz zu den nicht CF-Patienten die Zahl der Plasma- und Mastzellen größer.

Auffallend häufiger waren bei den nicht CF-Patienten neben einem ödematösen Stroma seröse und seromuköse Drüsenanteile zu finden. Auch die Zahl der eosinophilen Granulozyten war bei den nicht CF-Patienten im Vergleich zu den CF-Patienten größer.

Sowohl bei CF- als auch bei nicht CF-Patienten war ein fibrosiertes Stroma gar nicht bis gering ausgeprägt zu finden. Ein leicht verbreitertes respiratorisches Epithel, eine verringerte Anzahl von Becherzellen, eine verdickte Basalmembran und selten eine Plattenepithelmetaplasie konnten in beiden Patientengruppen gefunden werden. Die Anzahl neutrophiler Granulozyten, Lymphozyten und CD8-T-Lymphozyten sowie die Leukodiapese immunkompetenter Zellen war in beiden Patientengruppen ähnlich. Auch die Vaskularisationsdichte ergab in beiden Patientengruppen keinen wesentlichen Unterschied.

Im Vergleich zu den Ersteingriffen waren die Unterschiede bei Patienten mit Rezidiveingriffen weniger stark ausgeprägt.

Die Pathogenese der cp Sinusitis bei CF- und nicht CF-Patienten scheint multifaktoriell zu sein. Neben der Veränderung der Aerodynamik, einer chronischen Infektion und der Änderung der mukoziliaren Clearance kann die allergische Diathese entscheidend zur Pathogenese der cp Sinusitis beitragen. Bei CF-Patienten stellen die durch die Grunderkrankung veränderte Zusammensetzung der Sekrete und die daraus resultierende Kolonisation mit Problemkeimen ebenfalls mögliche zusätzliche Risikofaktoren dar.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Gysin, C., Alothman, G. A., Papsin, B. C. (2000)
Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management.
Pediatr.Pulmonol., 30, 481-489
- (2) Kramer, M. F., Rasp, G. (1999)
Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5.
Allergy, 54, 669-680
- (3) Settipane, G. A. (1996)
Epidemiology of nasal polyps.
Allergy Asthma Proc., 17, 231-236
- (4) Rudert, H. (1997)
Nasennebenhöhlen
in Zenner, H. P.
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras,
Chapman & Hall, 191-204
- (5) Anon, J., Rontal, M., Zinreich, S. J. (1995)
Anatomy and Embryology of the Paranasal Sinuses
New York, Thieme Medical Publishers
- (6) Wald, E. R. (1995)
Chronic sinusitis in children.
J.Pediatr., 127, 339-347

- (7) Ostertag, P., Kramer, M. F. (2003)
The sinobronchial syndrome. Assessment of the influence of the upper on the lower airway diseases.
Laryngorhinootologie, 82, 440-458
- (8) Kerem, B., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L. C. (1989)
Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis.
Science, 245, 1073-1080
- (9) Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J. L. (1989)
Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA.
Science, 245, 1066-1073
- (10) Rommens, J. M., Iannuzzi, M. C., Kerem, B., Drumm, M. L., Melmer, G., Dean, M., Rozmahel, R., Cole, J. L., Kennedy, D., Hidaka, N. (1989)
Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping.
Science, 245, 1059-1065
- (11) Bobadilla, J. L., Macek, M., Jr., Fine, J. P., Farrell, P. M. (2002)
Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening.
Hum.Mutat., 19, 575-606

- (12) Cui, L., Aleksandrov, L. A., Hou, Y. X., Gentzsch, M., Chen, J. H., Riordan, J. R., Aleksandrov, A. A. (2006)
The role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator phenylalanine 508 side chain in ion channel gating.
J.Physiol., 572 (Pt 2), 347-358
- (13) Gallati, S. (2003)
Genetics of cystic fibrosis.
Semin.Respir.Crit Care Med., 24, 629-638
- (14) Joo, N. S., Irokawa, T., Robbins, R. C., Wine, J. J. (2006)
Hyposecretion, not hyperabsorption, is the basic defect of cystic fibrosis airway glands.
J.Biol.Chem., 281 (11), 7392-7398
- (15) Cuthbert, A. W. (1992)
The biochemical defect in cystic fibrosis.
J.R.Soc.Med., 85 Suppl 19, 2-5
- (16) Welsh, M. J., Smith, A. E. (1993)
Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis.
Cell, 73, 1251-1254
- (17) Accurso, F. J., Sontag, M. K., Wagener, J. S. (2005)
Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis.
J.Pediatr., 147, S37-S41

- (18) Bargon, J., Stein, J., Dietrich, C. F., Muller, U., Caspary, W. F., Wagner, T. O. (1999)
Gastrointestinal complications of adult patients with cystic fibrosis.
Z.Gastroenterol., 37, 739-749
- (19) Mascarenhas, M. R. (2003)
Treatment of Gastrointestinal Problems in Cystic Fibrosis.
Curr.Treat.Options.Gastroenterol., 6, 427-441
- (20) Williams, S. G., Westaby, D., Tanner, M. S., Mowat, A. P. (1992)
Liver and biliary problems in cystic fibrosis.
Br.Med.Bull., 48, 877-892
- (21) Wine, J. J. (1999)
The genesis of cystic fibrosis lung disease.
J.Clin.Invest, 103, 309-312
- (22) Stutts, M. J., Rossier, B. C., Boucher, R. C. (1997)
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator inverts protein kinase A-mediated regulation of epithelial sodium channel single channel kinetics.
J.Biol.Chem., 272, 14037-14040
- (23) Ratjen, F., Doring, G. (2003)
Cystic fibrosis.
Lancet, 361, 681-689
- (24) Wiedemann, B., Steinkamp, G., Sens, B., Stern, M. (2001)
The German cystic fibrosis quality assurance project: clinical features in children and adults.
Eur.Respir.J., 17, 1187-1194

- (25) Ramsey, B., Richardson, M. A. (1992)
Impact of sinusitis in cystic fibrosis.
J.Allergy Clin.Immunol., 90, 547-552
- (26) Brihaye, P., Clement, P. A., Dab, I., Desprechin, B. (1994)
Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis).
Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol., 28, 141-147
- (27) Coste, A., Gilain, L., Roger, G., Sebbagh, G., Lenoir, G., Manach, Y., Peynegre, R. (1995)
Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis.
Rhinology, 33, 152-156
- (28) De, Gaudemar, I., Contencin, P., Van den, Abbeele T., Munck, A., Navarro, J., Narcy, P. (1996)
Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection?
Rhinology, 34, 194-197
- (29) Kingdom, T. T., Lee, K. C., FitzSimmons, S. C., Cropp, G. J. (1996)
Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery.
Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg., 122, 1209-1213
- (30) Koitschev, A., Wolff, A., Koitschev, C., Preyer, S., Ziebach, R., Stern, M. (2006)
Routine otorhinolaryngological examination in patients with cystic fibrosis.
HNO, 54, 361-368

- (31) Cimmino, M., Cavaliere, M., Nardone, M., Plantulli, A., Orefice, A., Esposito, V., Raia, V. (2003)
Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis.
Clin.Otolaryngol.Allied Sci., 28, 125-132
- (32) Moss, R. B., King, V. V. (1995)
Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery.
Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg., 121, 566-572
- (33) Davidson, T. M., Murphy, C., Mitchell, M., Smith, C., Light, M. (1995)
Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis.
Laryngoscope, 105, 354-358
- (34) Pawankar, R. (2003)
Nasal polyposis: an update: editorial review.
Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol., 3, 1-6
- (35) Rowe-Jones, J. M., Shembekar, M., Trendell-Smith, N., Mackay, I. S. (1997)
Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study.
Clin.Otolaryngol.Allied Sci., 22, 167-171
- (36) Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D. (2001)
Monatsschr.Kinderheilk., 149

- (37) Arthos, J., Deen, K. C., Chaikin, M. A., Fornwald, J. A., Sathe, G., Sattentau, Q. J., Clapham, P. R., Weiss, R. A., McDougal, J. S., Pietropaolo, C. (1989)
Identification of the residues in human CD4 critical for the binding of HIV.
Cell, 57, 469-481
- (38) Gay, D., Maddon, P., Sekaly, R., Talle, M. A., Godfrey, M., Long, E., Goldstein, G., Chess, L., Axel, R., Kappler, J. (1987)
Functional interaction between human T-cell protein CD4 and the major histocompatibility complex HLA-DR antigen.
Nature, 328, 626-629
- (39) Dalgleish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., Weiss, R. A. (1984)
The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus.
Nature, 312, 763-767
- (40) Stein, H., Lennert, K., Feller, A. C., Mason, D. Y. (1984)
Immunohistological analysis of human lymphoma: correlation of histological and immunological categories.
Adv.Cancer Res., 42, 67-147
- (41) Mason, D. Y., Cordell, J. L., Gaulard, P., Tse, A. G., Brown, M. H. (1992)
Immunohistological detection of human cytotoxic/suppressor T cells using antibodies to a CD8 peptide sequence.
J.Clin.Pathol., 45, 1084-1088

- (42) Nuckols, J. D., Shea, C. R., Horenstein, M. G., Burchette, J. L., Prieto, V. G. (1999)
Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides.
J.Cutan.Pathol., 26, 169-175
- (43) Lyle, S., Christofidou-Solomidou, M., Liu, Y., Elder, D. E., Albelda, S., Cotsarelis, G. (1999)
Human hair follicle bulge cells are biochemically distinct and possess an epithelial stem cell phenotype.
J.Investig.Dermatol.Symp.Proc., 4, 296-301
- (44) Yamagata, K., Tanaka, M., Kudo, H. (1998)
A quantitative immunohistochemical evaluation of inflammatory cells at the affected and unaffected sites of inflammatory bowel disease.
J.Gastroenterol.Hepatol., 13, 801-808
- (45) Parums, D. V., Cordell, J. L., Micklem, K., Heryet, A. R., Gatter, K. C., Mason, D. Y. (1990)
JC70: a new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections.
J.Clin.Pathol., 43, 752-757
- (46) DeYoung, B. R., Swanson, P. E., Argenyi, Z. B., Ritter, J. H., Fitzgibbon, J. F., Stahl, D. J., Hoover, W., Wick, M. R. (1995)
CD31 immunoreactivity in mesenchymal neoplasms of the skin and subcutis: report of 145 cases and review of putative immunohistologic markers of endothelial differentiation.
J.Cutan.Pathol., 22, 215-222

- (47) Engel, C. J., Bennett, S. T., Chambers, A. F., Doig, G. S., Kerkvliet, N., O'Malley, F. P. (1996)
Tumor angiogenesis predicts recurrence in invasive colorectal cancer when controlled for Dukes staging.
Am.J.Surg.Pathol., 20, 1260-1265
- (48) Fox, S. B., Leek, R. D., Bliss, J., Mansi, J. L., Gusterson, B., Gatter, K. C., Harris, A. L. (1997)
Association of tumor angiogenesis with bone marrow micrometastases in breast cancer patients.
J.Natl.Cancer Inst., 89, 1044-1049
- (49) Giatromanolaki, A., Koukourakis, M., O'Byrne, K., Fox, S., Whitehouse, R., Talbot, D. C., Harris, A. L., Gatter, K. C. (1996)
Prognostic value of angiogenesis in operable non-small cell lung cancer.
J.Pathol., 179, 80-88
- (50) Nicholson, S. A., McDermott, M. B., DeYoung, B. R., Swanson, P. E. (2000)
CD31 immunoreactivity in small round cell tumors.
Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol., 8, 19-24
- (51) Horny, H. P., Valent, P. (2002)
Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis.
Int.Arch.Allergy Immunol., 127, 115-117
- (52) Abraham, W. M. (2002)
Tryptase: potential role in airway inflammation and remodeling.
Am.J.Physiol Lung Cell Mol.Physiol, 282, L193-L196

- (53) Walls, A. F., Bennett, A. R., McBride, H. M., Glennie, M. J., Holgate, S. T., Church, M. K. (1990)
Production and characterization of monoclonal antibodies specific for human mast cell tryptase.
Clin.Exp.Allergy, 20, 581-589
- (54) Krishnaswamy, G., Kelley, J., Johnson, D., Youngberg, G., Stone, W., Huang, S. K., Bieber, J., Chi, D. S. (2001)
The human mast cell: functions in physiology and disease.
Front Biosci., 6, D1109-D1127
- (55) Walls, A. F., Jones, D. B., Williams, J. H., Church, M. K., Holgate, S. T. (1990)
Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase.
J.Pathol., 162, 119-126
- (56) Morgan, S. J., Williams, J. H., Walls, A. F., Church, M. K., Holgate, S. T., McGill, J. I. (1991)
Mast cell numbers and staining characteristics in the normal and allergic human conjunctiva.
J.Allergy Clin.Immunol., 87, 111-116
- (57) Hsu, S. M., Raine, L. (1981)
Protein A, avidin, and biotin in immunohistochemistry.
J.Histochem.Cytochem., 29, 1349-1353
- (58) Knowles, M. R., Durie, P. R. (2002)
What is cystic fibrosis?
N.Engl.J.Med., 347, 439-442

- (59) Fisher, R.A. (1934)
Statistical methods for research workers.
Edinburgh, Oliver & Boyd
- (60) Freeman, G.H., Halton, J.H. (1951)
Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and other
problems of significance.
Biometrika, 38 (1/2), 141-149
- (61) Stoop, A. E., van der Heijden, H. A., Biewenga, J., van der, Baan S.
(1993)
Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an
immunohistochemical study.
J.Allergy Clin.Immunol., 91, 616-622
- (62) Harlin, S. L., Ansel, D. G., Lane, S. R., Myers, J., Kephart, G. M.,
Gleich, G. J. (1988)
A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the
eosinophil.
J.Allergy Clin.Immunol., 81, 867-875
- (63) Ohno, I., Lea, R., Finotto, S., Marshall, J., Denburg, J., Dolovich, J.,
Gauldie, J., Jordana, M. (1991)
Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene
expression by eosinophils in nasal polyposis.
Am.J.Respir.Cell Mol.Biol., 5, 505-510

- (64) Ohno, I., Lea, R. G., Flanders, K. C., Clark, D. A., Banwatt, D., Dolovich, J., Denburg, J., Harley, C. B., Gauldie, J., Jordana, M. (1992)
Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1).
J.Clin.Invest, 89, 1662-1668
- (65) Elovic, A., Wong, D. T., Weller, P. F., Matossian, K., Galli, S. J. (1994)
Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps.
J.Allergy Clin.Immunol., 93, 864-869
- (66) Sorensen, H., Mygind, N., Tygstrup, I., Winge, Flensburg E. (1977)
Histology of nasal polyps of different etiology.
Rhinology, 15, 121-128
- (67) Oppenheimer, E. H., Rosenstein, B. J. (1979)
Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy.
Lab Invest, 40, 445-449
- (68) Henderson, W. R., Chi, E. Y. (1992)
Degranulation of cystic fibrosis nasal polyp mast cells.
J.Pathol., 166, 395-404
- (69) Beju, D., Meek, W. D., Kramer, J. C. (2004)
The ultrastructure of the nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis.
J.Submicrosc.Cytol.Pathol., 36, 155-165

- (70) Tos, M. (1982)
Goblet cells and glands in the nose and paranasal sinuses
in Proctor, D. F., Anderson, I. B.
The nose
Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 99-144
- (71) Super, M. (1992)
The gene defect in cystic fibrosis and clinical applications of the
knowledge.
J.R.Soc.Med., 85 Suppl 19, 6-8
- (72) Caplen, N. J., Alton, E. W., Middleton, P. G., Dorin, J. R., Stevenson,
B. J., Gao, X., Durham, S. R., Jeffery, P. K., Hodson, M. E., Coutelle,
C. (1995)
Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of
patients with cystic fibrosis.
Nat.Med., 1, 39-46
- (73) Drake-Lee, LA (1987)
Nasal polyps
in Kerr, A.G., Groves, J.
Scott-Brown's otolaryngology
London, Butterworths, 142-153
- (74) Graamans, K. (1979)
The significance of nasal resistance under normal and pathological
conditions.
Acta Otorhinolaryngol.Belg., 33, 495-499
- (75) Bridger, G. P. (1970)
Physiology of the nasal valve.
Arch.Otolaryngol., 92, 543-553

- (76) Bridger, G. P., Proctor, D. F. (1970)
Maximum nasal inspiratory flow and nasal resistance.
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol., 79, 481-488
- (77) Cole, P., Chaban, R., Naito, K., Oprysk, D. (1988)
The obstructive nasal septum. Effect of simulated deviations on nasal
airflow resistance.
Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg., 114, 410-412
- (78) Clement, P. A., van, der, V, Verstraelen, J., Buisseret, T., Cox, A.,
Frecourt, N., Kaufman, L., Derde, M. P. (1989)
Recurrent polyposis nasi. Documentation
Rhinol.Suppl, 8, 5-14
- (79) Gentile, V. G., Isaacson, G. (1996)
Patterns of sinusitis in cystic fibrosis.
Laryngoscope, 106, 1005-1009
- (80) Ledesma-Medina, J., Osman, M. Z., Girdany, B. R. (1980)
Abnormal paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis of the
pancreas. Radiological findings.
Pediatr.Radiol., 9, 61-64
- (81) Yung, M. W., Gould, J., Upton, G. J. (2002)
Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up
study.
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol., 111, 1081-1086

- (82) Simon, H. U., Yousefi, S., Dommann-Scherrer, C. C., Zimmermann, D. R., Bauer, S., Barandun, J., Blaser, K. (1996)
Expansion of cytokine-producing CD4-CD8- T cells associated with abnormal Fas expression and hypereosinophilia.
J.Exp.Med., 183, 1071-1082
- (83) Egan, R. W., Umland, S. P., Cuss, F. M., Chapman, R. W. (1996)
Biology of interleukin-5 and its relevance to allergic disease.
Allergy, 51, 71-81
- (84) Bachert, C., Wagenmann, M., Hauser, U., Rudack, C. (1997)
IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue.
J.Allergy Clin.Immunol., 99, 837-842
- (85) Simon, H. U., Yousefi, S., Schranz, C., Schapowal, A., Bachert, C., Blaser, K. (1997)
Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia.
J.Immunol., 158, 3902-3908
- (86) Lopez, A. F., Sanderson, C. J., Gamble, J. R., Campbell, H. D., Young, I. G., Vadas, M. A. (1988)
Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function.
J.Exp.Med., 167, 219-224
- (87) Danzig, M., Cuss, F. (1997)
Inhibition of interleukin-5 with a monoclonal antibody attenuates allergic inflammation.
Allergy, 52, 787-794

- (88) Hamilos, D. L., Leung, D. Y., Huston, D. P., Kamil, A., Wood, R., Hamid, Q. (1998)
GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP).
Clin.Exp.Allergy, 28, 1145-1152
- (89) Weller, P. F. (1991)
The immunobiology of eosinophils.
N.Engl.J.Med., 324, 1110-1118
- (90) Nonaka, M., Pawankar, R., Saji, F., Yagi, T. (1999)
Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts.
Acta Otolaryngol., 119, 816-820
- (91) Van Zele, T., Claeys, S., Gevaert, P., Van Maele, G., Holtappels, G., Van Cauwenberge, P., Bachert, C. (2006)
Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators
Allergy, 61, 1280-1289
- (92) Claeys, S., Van Hoecke, H., Holtappels, G., Gevaert, P., De Belder, T., Verhasselt, B., Van Cauwenberge, P., Bachert, C. (2005)
Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators.
Clin.Exp.Allergy, 35, 467-472
- (93) Hamaguchi, Y., Suzumura, H., Jin, C. S., Sakakura, Y. (1991)
Neutrophil elastase and its complex with alpha 1-antitrypsin in soluble and insoluble fractions of nasal secretions of chronic sinusitis.
Acta Otolaryngol., 111, 954-959

- (94) Brandtzaeg, P. (1995)
Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa.
Eur.Arch.Otorhinolaryngol., 252 Suppl 1, 8-21
- (95) Brandtzaeg, P., Jahnsen, F. L., Farstad, I. N. (1996)
Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways.
Acta Otolaryngol., 116, 149-159
- (96) Liu, C. M., Shun, C. T., Hsu, M. M. (1994)
Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps.
Ann.Allergy, 72, 19-24
- (97) Stoop, A. E., van der Heijden, H. A., Biewenga, J., van der, Baan S. (1991)
Lymphocytes and nonlymphoid cells in human nasal polyps.
J.Allergy Clin.Immunol., 87, 470-475
- (98) Taylor, M. (1973)
The nasal vasomotor reaction.
Otolaryngol.Clin.North Am., 6, 645-654
- (99) Bachert, C. (1998)
Effect of benzalkonium chloride on ciliary epithelium of the mucosa.
HNO, 46, 90-92
- (100) Tos, M., Mogensen, C., Thomsen, J. (1977)
Nasal polyps in cystic fibrosis.
J.Laryngol.Otol., 91, 827-835

- (101) Guttenplan, M. D., Wetmore, R. F. (1989)
Paranasal sinus mucocele in cystic fibrosis.
Clin.Pediatr.(Phila), 28, 429-430
- (102) Tunkel, D. E., Naclerio, R. M., Baroody, F. M., Rosenstein, B. J.
(1994)
Bilateral maxillary sinus mucoceles in an infant with cystic fibrosis.
Otolaryngol.Head Neck Surg., 111, 116-120
- (103) Costa, J. J., Weller, P. F., Galli, S. J. (1997)
The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and
eosinophils.
JAMA, 278, 1815-1822
- (104) Caplin, I., Haynes, J. T., Spahn, J. (1971)
Are nasal polyps an allergic phenomenon?
Ann.Allergy, 29, 631-634
- (105) Park, H. S., Kim, H. Y., Nahm, D. H., Park, K., Suh, K. S., Yim, H.
(1998)
The presence of atopy does not determine the type of cellular infiltrate
in nasal polyps.
Allergy Asthma Proc., 19, 373-377
- (106) Scavuzzo, M. C., Fattori, B., Ruffoli, R., Rocchi, V., Carpi, A., Berni,
R., Giambelluca, M. A., Giannessi, F. (2005)
Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic
patients with nasal polyposis.
Biomed.Pharmacother., 59, 323-329

- (107) Bauernfeind, A., Przyklenk, B. (1997)
Microbiological background for anti-Pseudomonas aeruginosa
vaccination in cystic fibrosis:
Behring Inst.Mitt., 256-261
- (108) Henriksson, G., Westrin, K. M., Karpati, F., Wikstrom, A. C., Stierna,
P., Hjelte, L. (2002)
Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal
lavage fluid analysis.
Chest, 121, 40-47
- (109) Palmer, J. (2006)
Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis.
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.Suppl, 196, 35-39
- (110) Wilson, R., Pitt, T., Taylor, G., Watson, D., MacDermot, J., Sykes, D.,
Roberts, D., Cole, P. (1987)
Pyocyanin and 1-hydroxyphenazine produced by Pseudomonas
aeruginosa inhibit the beating of human respiratory cilia in vitro.
J.Clin.Invest, 79, 221-229

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.1; 1.2; 3.5; 3.22: Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2006)
Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Kopf und
Neuroanatomie
1. Aufl, Thieme, Stuttgart

8. Abkürzungsverzeichnis

ABC	Avidin-Biotin-Complex
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of differentiation
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
cp	Chronisch polypös
CP	Choanalpolyp
DAB	Diaminobenzidin
ECP	Eosinophil cationic protein
GM-CSF	Granulocyte/makrophage colony stimulating factor
HE	Hämatoxylin-Eosin
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IL	Interleukin
MCT	Mast Cell Tryptase
MHC	Major histocompatibility complex
mS	muköses Sekret
NARES	non-allergisches rhinitisches eosinophiles Syndrom
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSH	Polypöse Schleimhauthyperplasie
sS	Seröses Sekret
T _H 2-Zelle	T-Helfer2-Zelle
TNF- α	Tumor necrosis factor α
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

9. Danksagung

Die interessante Thematik verdanke ich Frau Professor Dr. Serena Preyer von der Tübinger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Assen Koitschev, der mich sehr engagiert betreute. Er hat mich vielfach unterstützt und mir im Verlaufe der Arbeit hilfreiche Anregungen gegeben. Bei anstehenden Fragen erhielt ich immer umgehend den gesuchten Rat.

Herrn PD Dr. Manfred Wehrmann des Institutes für Pathologie des UKT danke ich für seine umsichtige Begleitung bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Für die Mithilfe bei der Durchführung der Färbungen danke ich besonders Frau Anne Adam, aber auch allen anderen Mitarbeitern des Institutes für Pathologie des UKT, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock aus dem Institut für Medizinische Biometrie des UKT danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Statistik.

Was ich meiner Familie verdanke, kann man nicht in Worten ausdrücken.

10. Lebenslauf

Name: Sebastian Philipp Schraven

Geburtsdatum: 12.05.1983

Geburtsort: Aachen

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Ledig

Eltern: Dr. Wilhelm Schraven
Doris Schraven

Schule: 1989 – 1993:
Grundschule in Nordhorn

1993 – 1995:
Franziskusgymnasium in Lingen

1995 – 1999:
Gymnasium am Stadtring in Nordhorn

1999 – 2002:
Missionsgymnasium St. Antonius
in Bardel-Bad Bentheim

Studium: WS 02/03 – SS 04:
Studium der Humanmedizin an der
Simmelweis-Universität zu
Budapest/Ungarn

WS 04/05 – SS 08:
Studium der Humanmedizin an der
Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

20.11.2008:
Ärztliche Prüfung